

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

EDN: <https://elibrary.ru/wpynoy>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-6-386-396>

УДК 616-01/09

© Коллектив авторов, 2023

Горблянский Ю.Ю., Шуюкова Е.А., Конторович Е.П., Понамарева О.П.

Кремнезём: профессиональные риски нарушений здоровья

ФГБУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, пер. Нахичеванский, 29, Ростов-на-Дону, 344022

Представлен анализ современных взглядов на риски производственного воздействия кремнезёма. Описана история изучения проблемы за рубежом и в России. Представлены заболевания, связанные с кремнезёмом, как в традиционных, так и в новых сферах экономики. Рассмотрена связь воздействия диоксида кремния с формированием аутоиммунных заболеваний, хронической обструктивной болезни лёгких, патологии почек, сердечно-сосудистой системы и др. Описаны современные взгляды на механизмы развития лёгочных и внелёгочных заболеваний, связанных с воздействием диоксида кремния. Рассмотрены современные подходы к профилактике мультисистемных рисков, ассоциированных с кремнезёмом.

Этика. Исследование не требовало заключения этического комитета.

Ключевые слова: кремнезём; диоксид кремния; пневмокониоз; силикоз; профессиональные риски; профилактика

Для цитирования: Горблянский Ю.Ю., Шуюкова Е.А., Конторович Е.П., Понамарева О.П. Кремнезём: профессиональные риски нарушений здоровья. *Мед. труда и пром. экол.* 2023; 63(6): 386–396. <https://elibrary.ru/wpynoy> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-6-386-396>

Для корреспонденции: Конторович Елена Павловна, доцент кафедры профпатологии, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, канд. мед. наук. E-mail: kontorovichep@yandex.ru

Участие авторов:

Горблянский Ю.Ю. — концепция и дизайн исследования, написание текста;

Шуюкова Е.А. — написание текста;

Конторович Е.П. — написание текста, редактирование;

Понамарева О.П. — написание текста, оформление библиографии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 08.05.2023 / Дата принятия к печати: 18.05.2023 / Дата публикации: 12.06.2023

Yuri Yu. Gorblyansky, Ekaterina A. Shuyakova, Elena P. Kontorovich, Oksana P. Ponomareva

Silica: occupational risks of health disorders

Rostov State Medical University, 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022

The authors presented an analysis of modern views on the risks of industrial exposure to silica.

We touch upon the study of this problem abroad and in Russia. Researchers describe diseases associated with silica, both in traditional and new spheres of the economy.

In the article, scientists have considered the relationship of exposure to silicon dioxide with the formation of autoimmune, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), kidney pathology, cardiovascular system, etc. The article tells about modern views on the mechanisms of development of pulmonary and extrapulmonary diseases associated with exposure to silicon dioxide. The authors have presented modern approaches to the prevention of multisystem risks associated with silica.

Ethics. The study did not require the conclusion of the Ethics Committee.

Keywords: silica; silicon dioxide; pneumoconiosis; silicosis; occupational risks; prevention

For citation: Gorblyansky Yu.Yu., Shuyakova E.A., Kontorovich E.P., Ponomareva O.P. Silica: occupational risks of health disorders. *Med. труда i prom. ekol.* 2023; 63(6): 386–396. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2023-63-6-386-396> <https://elibrary.ru/wpynoy> (in Russian)

For correspondence: Elena P. Kontorovich, Associate Professor of the Department of Occupational Pathology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, Rostov-on-Don, Cand. of Sci. (Med.). E-mail: kontorovichep@yandex.ru

Information about the authors: Gorblyansky Yu.Yu. <https://orcid.org/0000-0002-9107-7964>

Shuyakova E.A. <https://orcid.org/0000-0001-8531-5703>

Kontorovich E.P. <https://orcid.org/0000-0002-0050-5645>

Ponomareva O.P. <https://orcid.org/0000-0002-0149-1281>

Contribution:

Gorblyansky Yu.Yu. — the concept and design of the study, writing the text;

Shuyakova E.A. — writing the text;

Kontorovich E.P. — writing text, editing;

Ponomareva O.P. — writing of the text, design of the bibliography.

Funding. The study had no funding.

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

Received: 08.05.2023 / Accepted: 18.05.2023 / Published: 12.06.2023

Введение. Кремнезём (диоксид кремния, SiO_2) — широко распространённый природный минерал, на долю которого приходится 59% массы земной коры¹. Встречается кремнезём в кристаллической и некристаллической (аморфной) формах. Аморфные формы считаются менее токсичными по сравнению с кристаллическими². Самым распространённым типом диоксида кремния является кварц, его полиморфами считаются альфа-кварц, бета-кварц, тридимит, кристобалит и др. Наибольшей токсичностью обладает альфа-кварц [1]. Кремнезём также существует в виде наночастиц (SiO_2 — NPs, размерами от 1 нм до 100 нм), появляющихся в результате физических, биогенных и антропогенных процессов [2]. Наночастицы кремнезёма существуют как в кристаллической, так и в аморфной формах.

Развитие в последние годы нанотехнологий, позволяющих производить искусственные аморфные наночастицы кремнезёма, привело к расширению контактов человека с этими частицами. Разработанные наноматериалы используются в качестве: наполнителей в красках, резине (например, в шинах), средств против снахания порошкообразных веществ, добавок в зубные пасты, силиконы (например, в кондиционерах для волос), печатные краски, косметику, строительные материалы (например, средства изоляции, покрытия, клеи) [3]. Экспериментальные исследования (*in vivo* и *in vitro*) показали, что аморфные наночастицы кремнезёма проявляют токсичность, сходную с микрометрическим кристаллическим кремнезёмом [4].

Более 33 миллионов рабочих в Китае³ и Индии⁴, более 3,2 миллиона рабочих в Европе (Kauppinen T. et al., 2000) и около 1,7 миллиона рабочих в Соединённых Штатах⁵ подвергаются воздействию пыли кристаллического кремнезёма. Традиционно воздействие кремнезёма на рабочих местах происходит в таких отраслях как угольная, металлургическая, строительная промышленность, производство строительных материалов. В 2017 г. в мире выявлено более 20 тыс. случаев силикоза, однако эти цифры, вероятно, занижены из-за недостатков систем отчётности и программ профессионального надзора за респираторными заболеваниями во многих странах [5].

В Италии с 2000 по 2004 гг. число работников в группе высокого риска воздействия кремнезёма составило 28 712, причём среди наиболее опасных видов деятельности были строительство, добыча полезных ископаемых, обработка металлов и производство неметаллических изделий [6].

Работники контактируют с кремнезёмом при добыче угля, золота, меди, железа, олова, вольфрама, урана, в литейных цехах машиностроительной промышленности — при выполнении работ в качестве пескоструйщиков, обрубщиков, стерженщиков и др. Контакт с кремнезёмом на-

блюдается при производстве огнеупорных и керамических материалов, в динасовом и шамотном производстве, при проходке тоннелей, обработке гранита, кварца, размоле песка⁶. Развитие нанотехнологий и гидроразрывы пласта увеличили распространённость и степень воздействия кремнезёма [7].

Одним из старейших описанных заболеваний лёгких от воздействия кремнезёма является силикоз. В 2017 г. исследование Глобального бремени болезней выявило более 20 000 случаев силикоза, что составило 39% от всех диагностированных случаев пневмокониоза [5]. Это свидетельствует о высокой распространённости силикоза в современном мире. Наряду с традиционными отраслями, на сегодняшний день силикоз выявляется в новых сферах экономики, использующих современные технологии (например, изготовление зубных протезов, создание изделий из искусственного камня, получение денима, хрустальных страз и т. д.) [8–10].

Доказано канцерогенное⁷ и аутоиммунное воздействие кремнезёма с развитием злокачественных новообразований различной локализации и целого ряда системных заболеваний [11].

Таким образом, в настоящее время кремнезём рассматривается с позиции конвергенции старых и новых опасностей, а силикоз не является болезнью прошлого. Сложившаяся ситуация требует пристального внимания к условиям труда во всех отраслях, профессиях и производствах, связанных с использованием кремнезёма.

История изучения воздействия кремнезёма на организм человека. Формирование взглядов на воздействие кремнезёма имеет древнюю историю. Влияние кремнезёмной пыли на дыхательную систему ещё в 430 году до н. э. наблюдал Гиппократ, который обратил внимание на высокую смертность горнорабочих. В 1556 году Георгий Агрикола в Германии опубликовал работу «О горном деле и металлургии», в которой описал тяжёлые заболевания лёгких у горняков. В 1713 г. итальянский врач и профессор Падуанского университета Бернардино Рамаццини описал кремниевые узелки у трупов каменотесов с респираторными симптомами.

Широкое распространение силикоза отмечалось в конце XIX и в XX веке в связи с развитием горнорудной промышленности, машиностроения, станкостроения, где в процессе производства образуется пыль, содержащая свободную двуокись кремния.

Впервые понятие «пневмокониоз» (как производное от греческих слов *pneumon* — лёгкое и *konia* — пыль) было введено Ценкером в 1866 г. для обозначения лёгочных фиброзов от вдыхания различных видов пыли. Термин «силикоз» предложил итальянский анатом Висконти в 1870 г., определяя его как заболевание лёгких, возникающее от постоянного воздействия кварцевой пыли⁸.

В 1930 г. в Йоханнесбурге состоялась первая Международная конференция по силикозу, где была предложена первая его классификация, основанная, главным образом, на рентгенологических признаках: I стадия —

¹ Silica dust Crystalline in the form of quartz or cristobalite LARS Monograph 2018 100C-14 355–405.

² Silica J. In: ACP Newman Taylor, P. Blanc, A. Pickering eds. Parkes' Occupational Lung Disorders. 4th edn. Boca Raton, FL: CRC Press; 2017: 187–205.

³ Ministry of Health of the People's Republic of China. Chinese annual health statistical report in 2009. Beijing: Ministry of Health of the People's Republic of China; 2009.

⁴ World Health Organization Global Occupational Health Network. Elimination of silicosis. GOHNET Newsletter 12. Geneva: World Health Organization Global Occupational Health Network; 2007.

⁵ US National Institute for Occupational Safety and Health. Health effects of Occupational Exposure to Respirable crystalline silica. Washington: US Department of Health and Human Services; 2002.

⁶ Профессиональная патология: национальное руководство. Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2011.

⁷ International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100C: metals particles and fibrils. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012

⁸ Профессиональные болезни. Косарев В.В., В.С. Лотков, С.А. Бабанов. М.: Эксмо; 2009.

линейно-сетчатые затемнения и мелкие узелковые тени; II стадия — многочисленные узелки с тенденцией к слиянию; III стадия — выраженный фиброз в виде затемнения. В последующем Международную классификацию силикоза неоднократно пересматривали, акцентируя внимание на рентгенологических признаках заболевания. В Классификациях 1950, 1958, 1968 и 1971 гг. представлен не только силикоз, но и другие виды пневмокониозов⁹. В отечественной Классификации пневмокониозов 1976 г. выделено шесть групп пневмокониозов, в том числе силикоз. Структура действующей до настоящего времени Классификации пневмокониозов 1996 г.¹⁰ основана на гигиенической характеристике пыли и ответной реакции организма. Классификация включает три группы пневмокониозов (две из них — с учётом содержания кремнезёма в воздухе рабочей зоны): пневмокониозы от воздействия высоко- и умеренно фиброгенной пыли (с содержанием свободного диоксида кремния более 10%) и пневмокониозы от воздействия слабофиброгенной пыли (с содержанием свободного диоксида кремния менее 10%). Третью группу составляют пневмокониозы от аэрозолей токсико-аллергического действия.

Базу современных знаний о пневмокониозах и гигиеническом нормировании промышленных аэрозолей в отечественной медицине труда в разные годы создавали Н.Ф. Измеров, Б.Т. Величковский, Т.Б. Бурмистрова. Особенности формирования пневмокониотического процесса в зависимости от природы пыли в различных профессиях и производствах нашли отражение в трудах К.П. Молоканова, П.П. Движкова, Н.А. Сенкевич, П.Н. Ляубченко. Проблемам промышленных аэрозолей и их действия на организм работников посвящены работы А.П. Кузьминой, Л.В. Прокопенко, Л.Т. Еловской, И.В. Бухтиярова.

Трудами отечественных учёных была создана и развивается концепция пневмокониозов как интерстициальных профессиональных заболеваний. Акцент делается на гигиенической характеристике промышленных аэрозолей, при этом оценивается доля (процент) диоксида кремния. В отечественном Перечне профессиональных заболеваний¹¹ указаны пневмокониозы, связанные с воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния более 10% (силикоз, антракосиликоз, силикосидероз и силикосиликатозы) и менее 10% или пыли силикатов, содержащей двуокись кремния в связанном состоянии (силикатозы, карбокониозы, пневмокониоз при электросварке и газосварке и др.). В Перечне представлены следующие виды пыли (с содержанием свободной двуокиси кремния более 10%): рудничная, углепородная, огнеупорная, железорудная, пыль производства керамических изделий, литейного производства и др.).

Наряду с фиброгенным, на сегодняшний день доказано канцерогенное действие кварцевой пыли. Возможная канцерогенность кремнезёма стала предметом обсуждения в научном сообществе в 1980-х гг., особенно после публикаций эпидемиологических исследований *Westerholm P.* (1980) и *Finkelstein M. et al.* (1982) о заболеваемости сили-

козом и смертности шахтёров [12, 13], а также публикации *Goldsmith D.F. et al.* (1986) о связи воздействия кремнезёма с развитием силикоза и рака лёгкого [14]. Международное агентство по изучению рака (МАИР) в 1997 г., на основании данных эпидемиологических исследований о раке лёгких, классифицировало кристаллический диоксид кремния (в форме кварца и кристобалита) как канцерогенный для человека (группа 1)¹². Последний отчёт МАИР за 2012 год содержал данные о семи мета-анализах по указанной теме¹³.

Poinen-Rughooputh S. et al. (2016) провели мета-анализ 85 эпидемиологических исследований по оценке риска развития рака лёгких от воздействия кремнезёмной пыли. Авторы выявили наиболее выраженную связь кремнезёма с развитием рака лёгких при высоких уровнях его воздействия, при наличии силикоза и без него, и особенно в горнодобывающей промышленности. При этом установлено, что на риск развития рака существенно не влияют другие профессиональные факторы и курение сигарет [15].

Эпидемиологические исследования показывают, что воздействие диоксида кремния связано также с повышенным риском рака пищевода, желудка, кожи [16]. В докладе МАИР и ВОЗ (2020) выделены респираторные канцерогены первой группы, куда включён канцероген — кристаллический кремнезём; в качестве органа-мишени указаны лёгкие¹⁴.

На сегодняшний день возрождение научного интереса к кремнезёму обусловлено широким распространением и использованием диоксида кремния в новых востребованных профессиях: каменщики, зубные техники, поставщики стоматологических инструментов, производители ювелирных изделий, производители джинсовой ткани, рабочие по уходу за лошадьми [17].

Нарушения здоровья от воздействия кремнезёма в современных условиях. По данным Государственного доклада¹⁵, в 2021 г. в структуре профессиональных заболеваний, связанных с производственными химическими факторами, первое место занимают пневмокониозы, обусловленные воздействием фиброгенной пыли с содержанием свободной двуокиси кремния более 10% (28,35% от общего числа профессиональных заболеваний в данной группе). Наибольшее число случаев заболеваний от воздействия диоксида кремния наблюдалось в отраслях по добыче полезных ископаемых.

Наиболее часто встречающейся и нередко тяжело протекающей формой пневмокониоза от воздействия кремнезёма является силикоз, характеризующийся, в основном, прогрессирующим течением. Распространённость силикоза во всем мире позволяет рассматривать его как глобальное заболевание [18].

¹² International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 68: Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1997.

¹³ International Agency for Research on Cancer. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100C: metals particles and fibrils. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2012.

¹⁴ World Cancer Report Cancer research for cancer prevention Edited by Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass, and Hearnard W. Stewart Lyon; 2020.

¹⁵ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2022.

⁹ *Профессиональная патология: национальное руководство.* Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: ГЕОТАР-Медиа; 2011.

¹⁰ Методические указания «Классификация пневмокониозов» № 95/235, утверждённые Министерством здравоохранения Российской Федерации в 1996 г.

¹¹ Приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 апреля 2012 г. № 417н «Об утверждении перечня профессиональных заболеваний».

До настоящего времени в мире миллионы рабочих подвергаются воздействию кристаллического кремнезёма, особенно в странах с низким и средним уровнем дохода, таких как Индия, Китай и Бразилия [19].

В Китае в период с 1991 по 1995 гг. было зарегистрировано более полумиллиона случаев силикоза [20]. У южноафриканских шахтёров в течение трех десятилетий зарегистрировано более 10 тыс. смертей от силикоза [21].

С 1968 по 2002 гг. силикоз был зарегистрирован как причина смерти у 16 305 человек из общего числа 74 миллионов смертей в США, в основном, у мужчин [22].

Недавние вспышки силикоза в горнодобывающей отрасли в США и Австралии показывают, что даже в развитых странах необходим строгий контроль уровней кремнезёма на рабочем месте [23, 24].

За период с 2000 по 2019 гг. в США наблюдались случаи силикоза у работников, занятых на рудниках при добыче металлов и неметаллов, при этом отмечалось превышение допустимого предела профессионального воздействия кристаллического кремния без должного контроля опасности [25].

В 2017 г., по данным *Global Burden of Disease*¹⁶ выявлено 23 695 новых случаев силикоза (стандартизированный по возрасту коэффициент заболеваемости = 0,30 на 100 тыс.), что составило 39% от 60 055 новых случаев пневмокониоза.

Силикоз возникает у рабочих многих отраслей промышленности, подвергающихся воздействию производственной пыли, содержащей свободный кристаллический или аморфный оксид (II) кремния (SiO_2). Установлено, что хронический силикоз обычно возникает после 10 или более лет воздействия вдыхаемого кристаллического кремнезёма. Тем не менее, болезнь может возникнуть гораздо раньше (через 2–6 лет) при неблагоприятных условиях труда¹⁷. У работников традиционных отраслей (например, горнодобывающей промышленности) чаще развивается медленно прогрессирующий хронический силикоз. На формирование заболевания влияют как концентрация кремнезёма в воздухе рабочей зоны, так и продолжительность воздействия [26].

Хронический силикоз может протекать бессимптомно или проявляться одышкой при физической нагрузке от лёгкой до умеренной степени [26]. В последние годы подтверждено увеличение случаев быстро прогрессирующего пневмокониоза от воздействия диоксида кремния или силикатов [27]. В настоящее время установлено, что 12-балльная система классификации пневмокониозов Международной организации труда по рентгенографическим данным не позволяет идентифицировать силикоз примерно у половины всех пациентов с заболеванием, которое впоследствии подтверждается патологоанатомическим исследованием [16].

Силикоз может развиваться или прогрессировать и после прекращения контакта с кристаллическим кремнезёмом на рабочем месте. Описаны случаи прогрессирующего массивного фиброза лёгких у шахтёров в постконтактном периоде через 2–5 лет после прекращения работы, связанной с вдыханием пыли кристаллического кремнезёма [28]. В США большая распространённость прогрессирующего массивно-

го фиброза среди работающих и бывших шахтёров наблюдалась в отдельных штатах, где в угольной пыли отмечались высокие уровни вдыхаемого кварца [29]. После публикации результатов исследования *INBILD* (2019) в пульмонологии и профпатологии активно развивается концепция прогрессирующих профессиональных интерстициальных заболеваний лёгких, в первую очередь таких как, силикоз, гиперчувствительный пневмонит и асбестоз. Накапливается опыт оценки эффективности антифибротической терапии прогрессирующего лёгочного фиброза у пациентов с силикозом и другими интерстициальными заболеваниями лёгких [30, 31].

Несмотря на принятые во всем мире меры контроля воздействия кремнезёма, в настоящее время появляются новые случаи силикоза, причём не только у шахтёров [32]. Исследование 1 290 строителей и специалистов, работавших с искусственным камнем в Голландии, подтвердило воздействие на их состояние здоровья кварцевой пыли [33].

В последнее время отмечены случаи силикоза как в горнодобывающей и строительной отрасли, так и в других производствах и профессиях. Например, описаны случаи силикоза у работников, занятых в производстве столешниц для кухонь и ванных комнат, что связано с использованием так называемых «инженерных камней» (композитных материалов, созданных из щебня, в основном, из кварца и мрамора, соединённых между собой смоляным клеем). При этом, установлена высокая подверженность воздействию кремнезёма, которая, в основном, создаётся абразивными процессами (шлифовкой, полировкой, сверлением, дроблением) с использованием современных высокоскоростных ручных инструментов для обработки новых искусственных материалов [34].

По данным *Hoу R.F. et al.* (2018), из 8 работающих с искусственным камнем по производству столешниц (в возрасте от 26 лет до 61 года) у 6 были выявлены рентгенологические признаки прогрессирующего массивного фиброза [35]. *Leso V. et al.* (2019) на основании систематического обзора литературных данных обнаружили, что у молодых рабочих, контактирующих с искусственным камнем, развивался ускоренный силикоз, отличающийся коротким латентным периодом и обширным поражением лёгких [8].

Высокая распространённость силикоза от воздействия искусственного камня обусловлена отсутствием адекватных методов профилактики и низкой осведомлённостью работников и работодателей об опасности этого материала. При этом меры контроля по воздействию пылевых частиц идентичны как при обработке природных, так и искусственных камней [36].

По данным *Hall S. et al.* (2022), рабочие подвергаются воздействию более высоких концентраций пыли при резке искусственного камня. В то же время, образующиеся при полировочных работах пылевые частицы имеют меньшую дисперсность, что способствует их более глубокому проникновению в альвеолы лёгких [36].

Ronsmans S. et al. (2019) описаны случаи гранулематозной болезни лёгких у двух рабочих небольшого производственного подразделения по изготовлению металлалогенных лампочек. Во время обрезки стеклянных трубок рабочие подверглись умеренному воздействию пыли, состоящей в основном, из аморфного плавленого кварца с кристобалитом. Изначально был диагностирован саркоидоз. После биопсии у обоих мужчин обнаружены частицы кремниевой пыли в лёгких и медиастинальных лимфатических узлах. После прекращения воздействия

¹⁶ Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME; 2018.

¹⁷ *Профессиональная патология: национальное руководство*. Под ред. Н.Ф. Измерова. М.: GEOTAR-Медиа; 2011.

состояние пациентов улучшилось клинически, рентгенологически и функционально. Описанные случаи подтверждают гипотезу о том, что кремнезём может быть триггером саркоидоподобной гранулематозной болезни лёгких [34].

В настоящее время научно-практический интерес вызывают случаи силикоза, возникающие в «новых» производственных условиях и нетипичных профессиональных группах. У работников ювелирного производства, отмечается регистрация силикоза, связанного с литьём при использовании форм, содержащих высокий процент кремнезёма [37]. При резке, шлифовке и полировке хрустала рабочие подвергаются воздействию пыли кристаллического кремнезёма. Хрустальные стразы относятся к искусственным драгоценным камням. Основным сырьём для их изготовления является кварцевый песок. Рабочие, производящие кристаллы горного хрустала из кварца, подвергаются воздействию большого количества кварцевой пыли, которое в несколько раз превышает ПДК, если воздействие не контролируется должным образом [9].

Случаи силикоза описаны в постконтактном периоде у 624 (24,6%) южноафриканских золотоискателей [38]. У южноафриканских шахтёров, добывающих платину, установлена связь условий труда с заболеванием силикозом. При этом платиновая руда содержала небольшие концентрации кремнезёма [39].

В текстильной промышленности для получения изношенной джинсовой ткани используется пескоструйная обработка, увеличивающая риск возникновения силикоза [40]. Ускоренный силикоз на турецких фабриках был диагностирован у 18 работников, занимающихся пескоструйной обработкой и окрашиванием денима, причём двое из них умерли от силикоза [41].

В последние годы диагностируется «пневмоконоз зубного техника», развивающийся от воздействия смеси веществ (металлическая пыль, кремнезём, штукатурка, воск и смолы, химические жидкости и метилметакрилат), используемых в стоматологической промышленности [42].

К сожалению, вновь диагностируется пневмоконоз в форме массивного фиброза у работников угольной промышленности даже в странах с жёсткими требованиями в области гигиены труда и техники безопасности, таких как США. Это, вероятно, связано с недостаточным контролем над мерами безопасности из-за растущего числа небольших частных шахт [40].

У рабочих, подвергающихся воздействию кремнезёма, а также у пациентов с силикозом, отмечается повышенный риск развития туберкулёза, рака лёгких, хронической обструктивной болезни лёгких, хронической почечной недостаточности, аутоиммунных заболеваний (ревматоидного артрита, системной красной волчанки, склеродермии)¹⁸. Исследования смертности лиц, подвергшихся воздействию диоксида кремния, выявили повышенный риск развития заболеваний почек [43] и сердечно-сосудистых заболеваний [20]. Эпидемиологические исследования показали, что при воздействии кремнезёма повышается риск развития саркоидоза [44]. Воздействие кремнезёма увеличивает распространённость различных респираторных заболеваний, в том числе, характеризующихся двусторонней внутригрудной лимфаденопатией, включая туберкулёз, нетуберкулезные микобактериозы и грибковые инфекции [18].

¹⁸ The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). <https://www.cdc.gov/niosh/topics/silica/jobs.html>

Согласно совместному заявлению группы экспертов Национального института по охране окружающей среды (США), кристаллический кремнезём способствует развитию целого ряда аутоиммунных заболеваний, включая волчанку, ревматоидный артрит, множественный склероз и васкулит [45]. Patel S et al. (2020) при исследовании 1500 пациентов с системным склерозом у 30% в анамнезе установили профессиональный контакт с пылью кремнезёма. В данной группе выявлено наличие контрактур суставов, поражения сердца, присутствие антител против Scl-70 (*anti-Scl-70*), подтверждающих развитие аутоиммунного заболевания соединительной ткани [46]. Нарушения системного иммунитета подтверждены также при воздействии таких минералов как амфибол-асбест [47].

В 2021 г. в датском популяционном исследовании, выполненном с использованием национального реестра пациентов (за период 1977–2015 гг.), был показан высокий риск аутоиммунных системных заболеваний (ревматоидного артрита, системного склероза, системной красной волчанки, васкулита мелких сосудов) при низком пороге воздействия кремнезёмной пыли. Для заболеваний в целом у мужчин пороговый диапазон составлял 2,0–29,2 мкг/м³ кумулятивного воздействия кремнезёма и 2,0–10,7 мкг/м³ — среднего воздействия кремнезёма. Причём, две трети случаев (более 60%) произошли в среднем при воздействии 18,1 мкг/м³ (для сравнения: европейский предел воздействия составляет 100 мкг/м³) [48]. Авторы высказали предположение об аутоиммунном механизме воздействия кремнезёма при развитии ряда системных заболеваний.

Установлено, что воздействие кремнезёма значительно увеличивает риск развития активного туберкулёза (до 30 раз) и других микобактериальных заболеваний, а также хронической почечной недостаточности и аутоиммунных заболеваний (склеродермии, системной красной волчанки, ревматоидного артрита, гранулематоза Вегенера) [49]. У работающих с кремнезёмом описаны изменения в лёгких, имитирующие идиопатический лёгочной фиброз [50].

Несмотря на доказанную системность воздействия кремнезёма, наиболее изученной нозологией является силикоз. В последние годы активно изучаются вопросы патогенеза воздействия кремнезёма, основанные на современных данных о фиброгенном, канцерогенном и аутоиммунном механизмах действия микрометрического и нанометрического (кристаллического и аморфного) кремнезёма [7].

Современное понимание патогенеза действия кремнезёма. На сегодняшний день продолжается изучение механизмов многообразного воздействия кремнезёма на организм человека. Установлено, что силикоз чаще всего обусловлен вдыханием кристаллического кремнезёма (с диаметром частиц менее 10 мкм), однако и аморфный диоксид кремния может способствовать развитию лёгочного фиброза, а нанокремнезём обладает цитотоксичностью и провоспалительным эффектом [51]. Кумулятивная доза воздействия кремнезёма (концентрация вдыхаемой пыли, умноженная на содержание кристаллического кремнезёма и продолжительность воздействия) является важным фактором в развитии силикоза [20].

Развитие острого и ускоренного силикоза ассоциируется как с высокой концентрацией кремнезёма, так и с окислительным стрессом и быстрым провоспалительным и фиброгенным ответом [52].

Известно, что взвешенные частицы кремнезёма с диаметром 10 мкм и 2,5 мкм являются биологически активными, поскольку способны преодолевать защитные механизмы верхних дыхательных путей и глубоко проникать в паренхиму лёгких, вызывая необратимое повреждение и ухудшение функции лёгких [53]. Степень кристаллизации и способность образовывать свободные радикалы лежат в основе патологического действия кремнезёма.

Вдыхание пыли, содержащей частицы кремнезёма, сопровождается образованием на их поверхности реактивных свободных радикалов с последующим повреждением ДНК, развитием мутаций и, в конечном итоге, гибелью клеток. Вдыхаемые частицы кристаллического кремнезёма депонируются в лёгких [54]. Сохранение двуокиси кремния в лёгочной ткани, в известной степени, объясняет прогрессирование заболевания после прекращения воздействия кремнезёма [48].

Эксперименты на животных показали, что макрофаги фагоцитируют частицы кремнезёма, активируя иммунную систему путём секреции цитокинов, хемокинов и лизосомальных ферментов, что, в свою очередь, способствует продукции антител. У восприимчивых людей нарушение механизма контроля и нарушение толерантности приводит к непрерывной выработке аутоантител [55].

Интенсивное изучение молекулярных механизмов воспаления привело к открытию инфламмасом, (от англ. *inflammation* — воспаление), регулирующих функциональную активность эффекторных клеток в очаге воспаления. Термин «инфламмосома» был введён Ф. Мартиноном для описания высокомолекулярного комплекса, который активирует воспалительные каспазы и цитокины. Инфламмосомы представляют собой цитозольные полипротеиновые комплексы, образующиеся в ответ на различные внешние и внутренние стимулы. Ключевыми продуктами инфламмосом являются провоспалительные цитокины: интерлейкин-1-бета (*IL-1β*) и интерлейкин-18 (*IL-18*), которые образуются путём протеолитического расщепления активной каспазы-1. Активация каспазы-1 приводит к особой форме гибели клетки, называемой пироптозом [56].

В последнее время было установлено, что кристаллический диоксид кремния может активировать инфламмосому *NLRP3*, индуцировать гибель клеток лёгких и высвобождение собственной ДНК в бронхоальвеолярном пространстве, что затем активирует путь стимулятора генов *IFN (STING-stimulator of interferon genes)* [57]. Кристаллический кремнезём ограничивает противовоспалительные свойства макрофагов, такие как удаление апоптотических клеток [58].

По данным *Maroues Da Silva V. (2022)*, микрометрический кристаллический и нанометрический аморфный кремнезём индуцируют активацию инфламмосомы, в частности, через каспазу-1, опосредованную комплексом *NLRP3 (NACHT, LRR и PYD домены, содержащие белок 3)*. Эта активация приводит к повышению уровня белка *IL-1β*. Микрокристаллический кремнезём и аморфный нанокремнезём вызывают значительное увеличение профибротических маркеров в паренхиме лёгких и в жидкости бронхоальвеолярного лаважа [7].

На этапах изучения механизмов формирования силикоза ранее всего было доказано фиброгенное действие кремнезёма. Известно, что разнообразные изменения в лёгких при вдыхании кремнезёма связаны с его прооксидантным влиянием: вдыхание пыли сопровождается длительным избыточным образованием альвеолярными ма-

крофагами и нейтрофилами свободнорадикальных продуктов Первичный молекулярный механизм воздействия кварцсодержащей пыли на организм связан с длительным и избыточным образованием в лёгких активных форм кислорода (АФК) [59].

Основными клетками в лёгких, вовлечённых в процесс образования АФК являются альвеолярные макрофаги, фибробласты и альвеолярные эпителиальные клетки. При силикозе вследствие высокой токсичности двуокиси кремния быстро развивается гибель кониофага, приводящая к эвакуации двуокиси кремния из лёгких. Эта эвакуация происходит не по мукоцилиарному эскалатору респираторного тракта, а по внутритканевым лимфатическим путям, что приводит к их выраженному фиброзу. Дальнейшие исследования патогенеза силикоза показали значение каталитической трансформации радикальных продуктов на поверхности пылевых частиц. При этом действие пыли кварца обусловлено, в основном, супероксидным анион-радикалом и пероксидом водорода, усиливающих перекисное окисление липидов¹⁹.

Согласно современным данным при экспозиции кремнезёма, выявлено наличие aberrантного профибротического альвеолярного макрофага (АМ), по-видимому, играющего центральную роль в патогенезе лёгочного фиброза. Указанный АМ характеризуется сверхэкспрессией секретруемого фосфопротеина 1, который кодирует остеоноптин [60], повышающийся при силикозе [61].

Частицы кремнезёма поглощаются альвеолярными макрофагами, которые активируют несколько провоспалительных и фиброгенных путей. Доказано, что воспаление и фиброз могут возникать независимо от взаимодействия лимфоцитов путём модуляции инфламмосомы *NLRP3* [52]. Поглощение кремнезёма альвеолярными макрофагами приводит к гибели клеток, аутофагии и высвобождению внутриклеточного кремнезёма, который привлекает последующие макрофаги, высвобождает цитотоксические оксиданты и протеазы, воспалительные цитокины и метаболиты арахидоновой кислоты. Этот каскад приводит к развитию альвеолита и фиброза [62].

В экспериментах на крысах, подвергшихся воздействию микрокристаллического кремнезёма путём интратрахеальной инстиляции, наблюдались признаки воспаления и фиброза в лёгких от 1 до 28 дней после воздействия. С 14 дня количество фибробластов и воспалительных клеток постепенно снижалось, что считается значимым показателем прогрессирования силикоза [63].

Ряд исследований показал, что одним из механизмов развития лёгочного фиброза является отложение коллагена, что подтверждено повышением уровня маркеров коллагена, например рецептора макрофагов с коллагеновой структурой [64], а также значительной выработкой коллагена и фибронектина в клетках человека [65].

В настоящее время рассматривается вопрос о связи канцерогенеза с фиброгенным действием кристаллического диоксида кремния [66]. Продолжается изучение эпигенетических регуляторных механизмов (метилирования ДНК, некодирующей РНК, модификации гистонов) в прогрессировании силикоза [67].

У работающих в контакте с кремниевой пылью, независимо от биологического возраста, отмечается уменьшение абсолютной длины теломер, особенно выраженное

¹⁹ *Избранные вопросы профпатологии: учебное пособие.* Ю.Ю. Горблянский, Т.Д. Качан, В.Н. Егоров и др.; под ред. Ю.Ю. Горблянского. Ростов-на-Дону: КМЦ «Копицентр»; 2011.

у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью лёгких. Установлено, что динамика уменьшения длины теломера может служить перспективным маркером развития профессиональной бронхолёгочной патологии у работающих в условиях воздействия неорганической пыли²⁰.

Доказано, что кремнезём может влиять на процесс повреждения эпителиальных клеток и последующий канцерогенез несколькими путями. Во-первых, активированные нейтрофилы и макрофаги вызывают стойкое воспаление, повреждающее эпителиальные клетки. Во-вторых, оксиданты, продуцируемые макрофагами, косвенно повреждают эпителиальные клетки. В-третьих, оксиданты, продуцируемые в результате поглощения частиц кремния эпителиальными клетками, вызывают прямое повреждение. Все эти пути запускают воспалительные процессы и подвергают клетки повышенному риску повреждения ДНК, что увеличивает риски образования опухолей [68].

В ряде современных исследований показана ассоциация патологического воздействия наночастиц двуокиси кремния с развитием аутоиммунных заболеваний (системной красной волчанки, ревматоидного артрита); предлагаемые авторами механизмы включают хроническую активацию T-клеток и эпигенетическую дисрегуляцию [69].

Bar Shai A. et al. (2019) было обнаружено присутствие наночастиц кремнезёма, способных при вдыхании подавлять защитные механизмы выведения пыли с помощью альвеолярных макрофагов. Авторы предположили возможность попадания наночастиц в общий кровоток, их системное распределение и последующее развитие внелёгочных заболеваний [70].

В экспериментах на мышах показано, что вдыхание кристаллического диоксида кремния ($cSiO_2$) вызывает развитие эктопических лимфоидных образований (*ectopic lymphoid structures — ELS*), содержащихся в зародышевых центрах лёгких, что сопровождается локальными и системными реакциями антител. При этом кремнезём способствует активации гена интерферона I типа, который, в свою очередь, ускоряет рост *ELS* и формирование воспаления [71].

В исследованиях лёгких шахтёров, подвергавшихся длительному воздействию высоких уровней угольной пыли, содержащей $cSiO_2$, показано, что элиминация лёгких от пыли происходит крайне медленно. Неоднократное вдыхание пыли активирует стойкую воспалительную реакцию в лёгких (Kawasaki H., 2019). Продолжающаяся активация иммунных клеток в сочетании с высвобождением клеточного материала в результате гибели клеток, вызванной $cSiO_2$, приводит к выработке антител против антигенов хозяина, способствуя развитию системного аутоиммунного ответа [71]. В настоящее время кремнезём рассматривается как мультисистемная опасность, заключающаяся в развитии, как силикоза, так и ряда аутоиммунных заболеваний, злокачественных новообразований, болезни почек и др. [11]. На сегодняшний день кремнезём является фактором риска не только пневмокониозов, но и других профессиональных интерстициальных заболеваний лёгких²¹.

Многообразие и тяжесть воздействий кремнезёма, развитие различных форм патологии, высокая распространённость заболеваний, связанных с диоксидом кремния,

²⁰ Там же (с. 265).

²¹ Горблянский Ю.Ю., Ануфриев И.И., Контарович Е.П. и др.; *Профессиональные интерстициальные заболевания лёгких. Диагностика и лечение: учебное пособие*. Под ред. Ю.Ю. Горблянского. Ростов-на-Дону: Изд-во Рост ГМУ; 2021.

представляют собой серьёзную проблему общественного здравоохранения и медицины труда во всем мире.

Стратегии определения безопасных уровней воздействия кремнезёма. Ввиду отсутствия эффективных методов лечения силикоза, приоритетным направлением является первичная профилактика развития и прогрессирования заболевания, направленная на снижение концентрации кремнийсодержащих аэрозолей в воздухе рабочей зоны²².

Согласно Трудовому Кодексу РФ, для всех работников пылевых профессий рекомендуется дифференцированная, в зависимости от их условий труда, оценка уровня профессионального риска²³.

Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ определяются на основании имеющихся экспериментальных исследований, а также токсикологических и эпидемиологических данных. Правительства стран могут принять меры по надлежащему ограничению воздействия в качестве средства защиты работников²⁴. Тем не менее, в настоящее время не существует международно-го соглашения о защитном и подлежащем обязательному контролю ПДК двуокиси кремния²⁵.

По данным метаанализа 10 исследований отмечено, что для рабочих (в возрасте от 20 до 65 лет), подвергавшихся воздействию кремнезёма при уровне SiO_2 0,1 мг/м³, пожизненный риск (до 75 лет) рака лёгких составил 1,1–1,7% [43]. Количественная оценка риска воздействия диоксида кремния на уровне 0,05 мг/м³ за 45-летний период работы показала, что 19 из 1000 человек подвержены риску смертности от рака лёгких, 54 — заболеванию лёгких, кроме рака, и 75 имеют рентгенологическую картину силикоза [72].

Повышенный риск рака лёгких от воздействия кремнезёма обнаруживается даже среди лиц с кумулятивным воздействием (<1 мг/м³)²⁶. Относительный риск рака лёгкого выше в 1,6 раза у субъектов с высоким кумулятивным воздействием (1,12 мг/м³ и более) по сравнению с теми, кто подвергался низкому воздействию [15, 16]. В связи с этим Управление по безопасности и гигиене труда США (OSHA)²⁷ снизило допустимое воздействие кремнезёмной пыли на рабочем месте с 0,1 мг/м³ (0,25 мг/м³ для строительной отрасли) до 0,05 мг/м³. Американский колледж профессиональной медицины (American College of Occupational and Environmental Medicine — ACOEM) рекомендует наблюдать за здоровьем всех работников, под-

²² Álvarez R.F., González C.M., Martínez A.Q., Blanco Pérez J.J., Fernández L.C., Fernández A.P. Recommendations of SEPAR Guidelines for the Diagnosis and Monitoring of Silicosis. *Archivos de Bronconeumología (English Edition)*. 2015; 51(2): 86–93.

²³ «Трудовой кодекс Российской Федерации» от 30.12.2001 № 197-ФЗ (ред. от 28.06.2021), статья 209.

²⁴ Centres for Disease Control and Prevention. Health effects of occupational exposure to respirable crystalline silica. NIOSH hazard review. Cincinnati: National Institute for Occupational Safety and Health; 2002

²⁵ American Conference of Government Industrial Hygienists Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: ACGIH; 2021.

²⁶ IARC monograph. Silica dust, Crystalline, in the Form of Quartz or Cristobalite A Review of Human Carcinogens: Arsenic, Metals, Fibers and Dusts. 100C. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012: 356–405.

²⁷ American Conference of Government Industrial Hygienists Threshold limit values for chemical substances and physical agents and biological exposure indices. Cincinnati, OH: ACGIH; 2021.

вергающихся воздействию более 0,05 мг/м³ вдыхаемого кристаллического кремнезёма [73].

По результатам проведённого метаанализа, отражающего доза-зависимую реакцию кремнезёма и рака лёгких, установлено, что риск канцерогенного действия кристаллической формы диоксида кремния пропорционально увеличивается при значительном превышении кумулятивного воздействия ПДК в течение длительного периода времени [74].

В настоящее время не существует общепризнанного международного значения ПДК для кристаллического кремнезёма, а в большинстве стран с низким и средним уровнем дохода и вовсе законодательно не установлен лимит воздействия.

В России предельно допустимая концентрация в воздухе пыли, содержащей 2–10% кристаллического диоксида кремния — 4 мг/м³; 10–70% — 2 мг/м³; свыше 70% — 1 мг/м³ (ГН 2.2.5.3532-18)²⁸. Величины максимально-разовых и среднесменных ПДК²⁹ определены для кремния диоксида (кварца, кристобалита, тридимита) при содержании в пыли более 70% (кварцит, диас) в размере 3,0/1,0 мг/м³. В Китае при содержании кварцевой пыли от 10 до 50% в воздухе установлена ПДК общей и вдыхаемой пыли 1,0 и 0,7 мг/м³ соответственно [9]. В США³⁰ пороговое предельное значение для вдыхаемого диоксида кремния составляет: 0,025 мг/м³ — для кристобалита и тридимита, 0,05 мг/м³ — для кварца, в течение 8-часового рабочего дня; для горнодобывающей промышленности — 0,1 мг/м³. В Германии установлена ПДК SiO₂ 4 мг/м³ для влажных процессов обработки и 0,3 мг/м³ — для пыли кварцевого стекла в течение 8-часового рабочего дня³¹. В Великобритании ПДК вдыхаемого кремнезёма составляет 0,1 мг/м³ как средневзвешенное значение за 8 часов рабочей смены.

²⁸ Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 13 февраля 2018 г. № 25 «Об утверждении гигиенических нормативов ГН 2.2.5.3532-18 "Предельно допустимые концентрации (ПДК) вредных веществ в воздухе рабочей зоны"».

²⁹ Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 28.01.2021 № 2 «Об утверждении санитарных правил и норм СанПиН 1.2.3685-21 "Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания"».

³⁰ The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). <https://www.cdc.gov/niosh/topics/silica/jobs.html>

³¹ 2020 German Medical Science, Düsseldorf, Germany. https://doi.org/10.34865/mbwl_2020_eng

Все работники, подвергающиеся воздействию кремнезёма на уровне, превышающем ПДК, подлежат периодическому наблюдению за состоянием здоровья с применением специального опросника, с выполнением исследования функции лёгких и рентгенограммы органов грудной клетки³².

При анализе смертности от воздействия кристаллического кремнезёма установлено, что длительное воздействие на рабочем месте при концентрации кремниевой пыли в 0,1 мг/м³ может привести к 54 смертельным случаям от рака лёгких, к 85 смертельным случаям от злокачественных респираторных заболеваний, к 39 смертельным исходам от болезней почек на 1000 работающих соответственно [75].

Несмотря на то, что страны по всему миру сталкиваются с проблемой высокой распространённости воздействия кремнезёма на работников различных профессий и производств, развитием тяжёлых форм силикоза, на сегодняшний день отсутствует единое мнение в отношении предельно допустимых концентраций двуоксида кремния и, следовательно, реальных путей глобальной ликвидации силикоза [5].

Заключение. Кремнезём (как кристаллический, так и аморфный) является серьёзным профессиональным риском для здоровья работающих даже в концентрациях, не превышающих ПДК. В настоящее время недостаточно исследований по аморфной форме кремнезёма. В связи с появлением новых профессий и видов работ, связанных с воздействием кремнезёма, наблюдается возрождение научного интереса к различным видам патологии, обусловленной диоксидом кремния. Силикоз по-прежнему остаётся одним из самых опасных профессиональных заболеваний во всем мире. Современные представления о механизме действия кремнезёма позволяют рассматривать его не только как фиброгенный фактор, но и как канцероген, а также как предиктор внелёгочных мультисистемных, аутоиммунных нарушений здоровья работников. В сложившейся ситуации актуальной для медицины труда становится разработка междисциплинарной риск-ориентированной программы обеспечения безопасности при воздействии кремнезёма на организм работников.

³² Health and Safety executive: Work-related respiratory disease in Great Britain 2016. An overview of the burden of respiratory disease in Great Britain. (www.hse.gov.uk/statistics/causdis/respiratory-diseases/).

Список литературы (пп. 1–29, 32–55, 57, 58, 60–75 см. References)

30. Шпагина Л.А., Паначева Л.А., Е.В. Золотухина Е.В. Вопросы этического регулирования иммунобиологической терапии некоторых профессиональных заболеваний лёгких. *Пермский медицинский журнал*. 2021; 38(3): 131–140. <https://doi.org/10.17816/pmj383131-140>
31. Визель А.А., Горблянский Ю.Ю., Илькович И.И. и др. Фиброзирующий саркоидоз: от понимания к перспективе лечения. *Практическая пульмонология*. 2021; 1: 61–73. <https://clck.ru/34Z3e7> (дата обращения: 22.04.2023)
56. Гаранина Е.Е., Мартынова Е.В., Иванов К.Я., Ризванов А.А., Хайбуллина С.Ф. Инфламмосомы: роль в патогенезе заболеваний и терапевтический потенциал. *Ученые записки Казанского университета. Серия естественные науки*. 2020; 162(1): 80–111. <https://doi.org/10.26907/2542-064x.2020.1.80-111>
59. Величковский Б.Т., Павловская Н.А., Пиктушанская И.Н., Горблянский Ю.Ю. *Методы определения влияния фиброгенной пыли на организм в эксперименте и клинике*. Москва; 2003. ISBN 5-7509-0696-5

References

1. Castranova V., Vallyathan V. Silicosis and coal workers' pneumoconiosis. *Environ Health Perspect*. 2000; 108(Suppl 4): 675–684. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s4675>
2. Liu J.Y., Sayes C.M. A toxicological profile of silica nanoparticles. *Toxicol Res (Camb)*. 2022; 11(4): 565–582. <https://doi.org/10.1093/toxres/tfac038>
3. Sharma N., Jha S. Amorphous nanosilica induced toxicity inflammation and innate immune responses: A critical review. *Toxicology*. 2020; 441: 152519. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2020.152519>
4. Napierska D., Thomassen L.C., Lison D., Martens J.A., Hoer P.H. The nanosilica hazard: Another variable entity. Part.

- Fibre Toxicol.* 2010; 7: 39. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-39>
5. Hoy R., Jeebhay M., Cavalin C., Chen W., Cohen R., Fireman E. et al. Current global perspectives on silicosis—Convergence of old and newly emergent hazards. *Respirology.* 2022; 27(6): 387–398. <https://doi.org/10.1111/resp.14242>
 6. Scarselli A., Binazzi A., Marinaccio A. Occupational exposure to crystalline silica: estimating the number of workers potentially at high risk in Italy. *Am J Ind Med.* 2008; 51(12): 941–949. <https://doi.org/10.1002/ajim.20619>
 7. Da Silva V.M., Benidir M., Montagne P., Pairon J.-C., Lanone S., Andular P. Pulmonary Toxicity of Silica Linked to its Micro- or Nanometric Particle Size and Crystal Structure: A Review. *Nanomaterials (Basel).* 2022; 12(14): 2392. <https://doi.org/10.3390/nano12142392>
 8. Leso V., Fontana L., Romano R., Gervetti P., Iavicoli I. Artificial stone associated silicosis: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2019; 16: 568. <https://doi.org/10.3390/ijerph16040568>
 9. Wen C., Wen X., Li R., Su S., Xu H. Silicosis in rhinestone-manufacturing workers in South China. *Occup Med (Lond).* 2019; 69(7): 475–481. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqz107>
 10. Shi P., Xing X., Xi S., Jing H., Yuan J., Fu Z. et al. Trends in global, regional and national incidence of pneumoconiosis caused by different aetiologies: an analysis from the Global Burden of Disease Study 2017. *Occup Environ Med.* 2020; 77: 407–14. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-106321>
 11. Ehrlich R. Commentary Silica — A Multisystem Hazard. *Int J Epidemiol.* 2021; 50(4): 1226–1228. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab020>
 12. Westerholm P. Silicosis. Observations on a case register. *Scand J Work Environ Health.* 1980; Suppl 2: 1–86. <https://doi.org/10.5271/sjweh.2639>
 13. Finkelstein M., Kusiak R., Suranyi G. Mortality among miners receiving workmen's compensation for silicosis in Ontario: 1940–1975. *J Occup Med.* 1982; 24(9): 663–667. <https://doi.org/10.1097/00043764-198209000-00012>
 14. Goldsmith D.F., Winn D.M., Shy C.M. *Silica, silicosis and lung cancer. Controversy in occupational medicine.* New York: Praeger publications; 1986.
 15. Poinen-Rughooputh S., Rughooputh M.S., Guo Y., Rong Y., Chen W. Occupational exposure to silica dust and risk of lung cancer: an updated meta-analysis of epidemiological studies. *BMC Public Health.* 2016; 16(1): 1137. <https://doi.org/10.1186/s12889-016-3791-5>
 16. Sato T., Shimosato T., Klinman D.M. Silicosis and lung cancer: current perspectives. *Lung Cancer (Auckl).* 2018; 9: 91–101. <https://doi.org/10.2147/LCTT.S156376>
 17. Vlahovich K.P., Sood A. 2019 Update on Occupational Lung Diseases: A Narrative Review. *Pulm Ther.* 2021; 7: 75–87. <https://doi.org/10.1007/s41030-020-00143-4>
 18. Kamenova A., Sathyamoorthy T., Bain G., Viola P., Margaritopoulos G.A. Bilateral mediastinal lymphadenopathy with cough and shortness of breath. *Breathe.* 2022; 18: 220218. <https://doi.org/10.1183/20734735.0218-2022>
 19. Brown T. Silica exposure, smoking, silicosis and lung cancer-complex interactions. *Occup Med (Lond).* 2009; 59(2): 89–95. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqn171>
 20. Chen W., Liu Y., Wang H., Hnizdo E., Sun Y., Su L. et al. Long-term exposure to silica dust and risk of total and cause-specific mortality in Chinese workers: a cohort study. *PLoS Med.* 2012; 9(4): e1001206. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001206>
 21. Ndlovu N., Nielson G., Vorajee N., Murray J. 38 Years of autopsy finding in South African mine workers. *Am J Ind Med.* 2016; 59(4): 307–14. <https://doi.org/10.1002/ajim.22574>
 22. Greenberg M.I., Waksman J., Curtis J. Silicosis: a review. *Dis Mon.* 2007; 53(8): 394–416. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2007.09.020>
 23. Zosky G.R., Hoy R.F., Silverstone E.J., Brims F.J., Miles S., Johnson A.R. et al. Coal workers' pneumoconiosis an Australian perspective. *Med J Aust.* 2016; 204(11): 414–8. <https://doi.org/10.5694/mja16.00357>
 24. Blackley D.J., Halldin C.N., Laney A.S. Continued increase in prevalence of coal workers' pneumoconiosis in the United States, 1970–2017. *Am. J. Public Health.* 2018; 108(9): 1220–1222. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2018.304517>
 25. Misra S., Sussell A.L., Wilson S.E., Poplin G.S. Occupational exposure to respirable crystalline silica among US metal and nonmetal miners, 2000–2019. *Am. J. In. Med.* 2023; 66(4): 199–212. <https://doi.org/10.1002/ajim.23451>
 26. Leung C.C., Yu I.T., Chen W. Silicosis. *Lancet.* 2012; 379(9830): 2008–18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60235-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60235-9)
 27. Cohen R.A., Petsonk E.L., Rose C., Young B., Regier M., Najmuddin A. et al. Lung pathology in U.S. coal workers with rapidly progressive pneumoconiosis implicates silica and Silicates. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 193(6): 673–80. <https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1014OC>
 28. Almberg K.S., Friedman L.S., Rose C.S., Go L.H.T., Cohen R.A. Progression of coal workers' pneumoconiosis absent further exposure. *Occup Environ Med.* 2020; 77(11): 748–751. <https://doi.org/10.1136/oemed-2020-106466>
 29. Doney B.C., Blackley D., Hale J.M., Halldin C., Kurth L., Syamlal G. et al. Respirable coal mine dust in underground mines, United States, 1982–2017. *Am J Ind Med.* 2019; 62(6): 478–485. <https://doi.org/10.1002/ajim.22974>
 30. Shpagina L.A., Panacheva L.A., E.V. Zolotukhina E.V. Issues of ethical regulation of immunobiological therapy of some occupational lung diseases. *Permskiy meditsinskiy zhurnal.* 2021; 38(3): 131–140. <https://doi.org/10.17816/pmj383131-140> (in Russian)
 31. Vizel' A.A., Gorblyanskiy Yu.Yu., Il'kovich I.I., Baranova O.P., Petrov D.V. Speranskaya A.A. et al. Fibrosing sarcoidosis: from understanding to treatment perspective. *Prakticheskaya pul'monologiya.* 2021; 1: 61–73. <https://clck.ru/34Z3e7> (accessed: 22.04.2023) (in Russian)
 32. Cullinan P., Muñoz X., Suojalehto H., Agius R., Jindal S., Sigsgaard T. et al. Occupational lung diseases: from old and novel exposures to effective preventive strategies I. *Lancet Respir Med.* 2017; 5(5): 445–455. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30424-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30424-6)
 33. Suarathana E., Moons K.G.M., Heederik D., Meijer E. A simple diagnostic model for ruling out pneumoconiosis among construction workers. *Occup Environ Med.* 2007; 64(9): 595–601. <https://doi.org/10.1136/oem.2006.027904>
 34. Rosmans S., Verbeken E.K., Adams E., Keirsbilck S., Yserbyt J., Wuyts W.A. et al. Granulomatous lung disease in two workers making light bulbs. *Am J Ind Med.* 2019; 62(10): 908–913. <https://doi.org/10.1002/ajim.23030>
 35. Hoy R.F., Baird T., Hammerschlag G., Hart D., Johnson A.R., King P. et al. Artificial stone-associated silicosis a rapidly emerging occupational lung disease. *Occup Environ Med.* 2018; 75(1): 3–5. <https://doi.org/10.1136/oemed2017-1044283>
 36. Hall S., Stacey P., Pengelly I., Stagg S., Saunders J., Hambling S. Characterizing and Comparing Emissions of Dust, Respirable Crystalline Silica, and Volatile Organic Compounds from Natural and Artificial Stones. *Ann Work Expo Health.* 2022; 66(2): 139–149. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxab055>
 37. Murgia N., Muzi G., Dell'Omo M., Sallèse D., Ciccotosto C., Rossi M. et al. An old threat in a new setting: High prevalence of silicosis among jewelry workers. *Am J Ind Med.* 2007; 50(8): 577–583. <https://doi.org/10.1002/ajim.20490>
 38. Girdler-Brown B.V., White N.W., Ehrlich R.I., Churchyard G.J. The burden of silicosis, pulmonary tuberculosis and COPD among former Basotho goldminers. *Am J Ind Med.* 2008; 51(9): 640–647. <https://doi.org/10.1002/ajim.20602>
 39. Nelson G., Murray J. Silicosis at autopsy in platinum mine workers. *Occup Med (Lond).* 2013; 63(3): 196–202. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqs211>

40. De Matteis S., Heederik D., Burdorf A., Colosio C., Cullinan P., Henneberger P.K. et al. Current and new challenges in occupational lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2017; 26(146): 170080. <https://doi.org/10.1183/16000617.0080-2017>
41. Sahbaz S., İnönü H., Ocal S., Yilmaz A., Pazarlı C., Yeğinsu A. et al. Denim sandblasting and silicosis two new subsequent cases in Turkey. *Tuberk Toraks.* 2007; 55(1): 87–91. PMID: 17401800
42. Taskar V.S., Coultas D.B. Is idiopathic pulmonary fibrosis an environmental disease? *Proc Am Thorac Soc.* 2006; 3(4): 293–298. <https://doi.org/10.1513/pats.200512-131TK>
43. Steenland K. One agent, many diseases: exposure response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. *Am J Ind Med.* 2005; 48(1): 16–23. <https://doi.org/10.1002/ajim.20181>
44. Vihlborg P., Bryngelsson I.L., Andersson L., Graff P. Risk of sarcoidosis and seropositive rheumatoid arthritis from occupational silica exposure in Swedish iron foundries: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2017; 7(7): e016839. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016839>
45. Parks C.G., Miller F.W., Pollard K.M., Selmi C., Germolec D., Joyce K. et al. Expert panel workshop consensus statement on the role of the environment in the development of autoimmune disease. *Int J Mol Sci.* 2014; 15(8): 14269–97. <https://doi.org/10.3390/ijms150814269>
46. Patel S., Morrisroe K., Proudman S., Hansen D., Sahhar J., Sim M.R. et al. Occupational silica exposure in an Australian systemic sclerosis cohort. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59(12): 3900–5. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa446>
47. Pfau J.C., Barbour C., Black B., Serve K.M., Fritzier M.J. Analysis of autoantibody profiles in two asbestiform fiber exposure cohorts. *J Toxicol Environ Health A.* 2018; 81(19): 1015–27. <https://doi.org/10.1080/15287394.2018.1512432>
48. Boudigaard S.H., Schlünssen V., Vestergaard J.M., Sendergaard K.S., Torén K., Peters S. et al. Occupational exposure to respirable crystalline silica and risk of autoimmune rheumatic diseases: a nationwide cohort study. *Int J Epidemiol.* 2021; 50(4): 1213–1226. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa287>
49. Glazer C.S., Newman L.S. Occupational interstitial lung disease. *Clin Chest Med.* 2004; 25(3): 467–478. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2004.04.004>
50. Koo J.W., Myong J.P., Yoon H.K., Rhee C.K., Kim Y., Kim J.S. et al. Occupational exposure and idiopathic pulmonary fibrosis: a multicenter case-control study in Korea. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2017; 21(1): 107–112. <https://doi.org/10.5588/ijtld.16.0167>
51. Napierska D., Thomassen L.C.J., Lison D., Martens J.A., Hoet P.H. The nanosilica hazard: another variable entity. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 7(1): 39. <https://doi.org/10.1186/1743-8977-7-39>
52. Barnes I., Goh H., Leong N.S.L., Hoy T.L. Silica-associated lung disease: An old-world exposure in modern industries. *Respirology.* 2019; 24(12): 1165–1175. <https://doi.org/10.1111/resp.13695>
53. Blackley D.J., Halldin C.N., Wang M.L., Laney A.S. Small mine size is associated with lung function abnormality and pneumoconiosis among underground coal miners in Kentucky, Virginia and West Virginia. *Occup Environ Med.* 2014; 71(10): 690–4. <https://doi.org/10.1136/oemed-2014-102224>
54. Roney N., Faroon M. et al. Toxicological Profile for Silica. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service: Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2019. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/81729/cdc_81729_DS1.pdf
55. Pollard K.M. Silica silicosis and autoimmunity. *Front Immunol.* 2016; 7: 97. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00097>
56. Garanina E.E., Martynova E.V., Ivanov K.Ya., Rizvanov A.A., Khaybullina S.F. Inflammasomes: role in the pathogenesis of diseases and therapeutic potential. *Uchenye zapiski Kazanskogo universiteta. Seriya estestvennye nauki.* 2020; 162(1): 80–111. <https://doi.org/10.26907/2542-064x.2020.1.80-111> (in Russian).
57. Benmerzoug S., Rose S., Bounab B., Gosset D., Duneau L., Chenuet P. et al. STING-dependent sensing of self-DNA drives silica-induced lung inflammation. *Nat Commun.* 2018; 9(1): 5226. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-07425-1>
58. Lescoat A., Ballerie A., Lelong M., Augagneur Y., Morzadec C., Jouneau S. et al. Crystalline silica impairs efferocytosis abilities of human and mouse macrophages: implication for silica-associated systemic sclerosis. *Front Immunol.* 2020; 11: 219. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00219>
59. Velichkovskiy B.T., Pavlovskaya N.A., Piktushanskaya I.N., Gorblyanskiy Yu.Yu. *Methods for determining the effect of fibrogenic dust on the body in the experiment and clinic.* Moskva; 2003. ISBN 5-7509-0696-5 (in Russian)
60. Morse C., Tabib T., Sembrat J., Buschur K., Bittar H.T., Valenzi E. et al. Proliferating SPP1/MERTK-expressing macrophages in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Resp J.* 2019; 54(2): 1802441. <https://doi.org/10.1183/13993003.02441-2018>
61. Nau G.J., Guilfoile P., Chupp G.L., Berman J.S., Kim S.J., Komfeld H. et al. A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997; 94(12): 6414–6419. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.12.6414>
62. Beamer C.A., Migliaccio C.T., Jessop F., Trapkus M., Yuan D., Holian A. Innate immune processes are sufficient for driving silicosis in mice. *J Leukos Biol.* 2010; 88(3): 547–57. <https://doi.org/10.1189/jlb.0210108>
63. Sai L., Qi X., Yu G., Zhang J., Zheng Y., Jia Q., Peng C. Dynamic assessing silica particle-induced pulmonary fibrosis and associated regulation of long non-coding RNA expression in Wistar rats. *Genes Environ.* 2021; 43(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s41021-021-00193-3>
64. Thakur S.A., Beamer C.A., Migliaccio C.T., Holian A. Critical role of MARCO in crystalline silica-induced pulmonary inflammation. *Toxicol Sci.* 2009; 108(2): 462–471. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfp011>
65. Bodo M., Baroni T., Bellocchio S., Calvitti M., Lilli C., D'Alessandro A. et al. Bronchial epithelial cell matrix production in response to silica and basic fibroblast growth factor. *Mol. Med.* 2001; 7(2): 83–92. <https://doi.org/10.1007/BF03401942>
66. Vanka K.S., Shukla S., Gomez H.M., James C., Palanisami T., Williams K. et al. Understanding the pathogenesis of occupational coal and silica dust-associated lung disease. *Eur Respir Rev.* 2022; 31(165): 210250. <https://doi.org/10.1183/16000617.0250-2021>
67. Yin H., Xie Y., Gu P., Li W., Zhang Y., Yao Y. et al. The emerging role of epigenetic regulation in the progression of silicosis. *Clin Epigenetics.* 2022; 14(1): 169. <https://doi.org/10.1186/s13148-022-01391-8>
68. Valdés-Rives S.A., González-Arenas A. Autotaxin-lysophosphatidic acid: from inflammation to cancer development. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017: 9173090. <https://doi.org/10.1155/2017/9173090>
69. Lee S., Hayashi H., Maeda M., Chen Y., Matsuzaki H., Takei-Kumagai N. et al. Environmental factors producing autoimmune dysregulation-chronic activation of T cells caused by silica exposure. *Immunobiology.* 2012; 217(7): 743–748. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.12.009>
70. Ophir N., Shai A.B., Korenstein R., Kramer M.R., Fireman E. Functional, inflammatory and interstitial impairment due to artificial stone dust ultrafine particles exposure. *Occup Environ Med.* 2019; 76(12): 875–879. <https://doi.org/10.1136/oemed-2019-105711>
71. Bates M.A., Brandenberger C., Langohr I., Kumagai K., Harkema J.R., Holian A. et al. Silica triggers inflammation and ectopic lymphoid neogenesis in the lungs in parallel with accelerated onset of systemic autoimmunity and

Обзорные статьи

- glomerulonephritis in the lupus-prone NZBWF1 mouse. *PLoS One*. 2015; 10(5): e0125481. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0125481>
72. Rice F.L., Park B., Stayner L.T. *Silica, lung cancer, and respiratory disease quantitative risk*. Washington, D.C.: National Institute for Occupational Safety and Health; 2011. <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/5914>
73. Litow F.K., Petsonk E.L., Bohnker B.K., Brodtkin C.A., Cowl C.T., Guidotti T.L. et al. Occupational Interstitial Lung Diseases. *J Occup Environ Med*. 2015; 57(11): 1250–1254. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000000608>
74. Lacasse Y., Martin S., Gagné D., Lakkhal L. Dose-response meta-analysis of silica and lung cancer. *Cancer Causes Control*. 2009; 20(6): 925–933. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9296-0>
75. Johanson G., Tinnerberg H. Binding occupational exposure limits for carcinogens in the EU — good or bad? *Scand J Work Environ Health*. 2019; 45(3): 213–214. <https://doi.org/10.5271/sjweh.3825>
-