

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

EDN: <https://elibrary.ru/dbxtzj>DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-111-120>

УДК 616.24-036.12-057:613.632.4/.633

© Коллектив авторов, 2024

Шпагина Л.А.¹, Зенкова М.А.², Сапрыкин А.И.³, Логашенко Е.Б.², Шпагин И.С.¹, Котова О.С.¹, Цыганкова А.Р.³, Кузнецова Г.В.¹, Аникина Е.В.¹, Камнева Н.В.¹, Суровенко Т.Н.⁴**Роль наночастиц промышленных аэрозолей в формировании профессиональной бронхолёгочной патологии**¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Ползунова, 21, Новосибирск, 630051;²ФГБУН «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» СО РАН, пр-т Ак. Лаврентьева, 8, Новосибирск, 630090;³ФГБУН «Институт неорганической химии им. А.В. Николаева» СО РАН, пр-т Ак. Лаврентьева, 3, Новосибирск, 630090;⁴ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, пр-т Острякова, 2, Владивосток, 690002

Значительная распространённость промышленных аэрозолей с ненамеренными наночастицами, нарастающее применение инженерных наночастиц в современном производстве определяют актуальность исследований закономерностей взаимодействия с бронхолёгочной системой человека. Ненамеренные наночастицы образуются при различных производственных процессах: плавке и сварке металлов, горении, дроблении, шлифовке минералов, плазменной обработке материалов. Инженерные наночастицы выделяются в воздух рабочей зоны при их производстве или использовании в каких-либо технологических процессах. Система органов дыхания, как барьерный орган, наиболее уязвима к воздействию неблагоприятных факторов производственной среды. При этом наночастицы являются наименее изученным компонентом промышленных аэрозолей. С целью систематизировать данные о роли наночастиц в развитии профессиональной бронхолёгочной патологии выполнен обзор литературы.

Размер определяет особенности физических, химических и биологических свойств наночастиц. Они имеют высокие значения отношения площади поверхности к объёму, суммарной площади поверхности, что приводит к увеличению реактогенности и проникающей способности. Патогенные свойства наночастиц зависят от химического состава, формы, кривизны поверхности, структуры, заряда, массовой концентрации, суммарной площади поверхности частиц, времени воздействия. Многомерность гигиенических характеристик определяет сложность гигиенического нормирования и мониторинга наночастиц. До настоящего времени не установлены безопасные уровни воздействия.

При взаимодействии с клетками респираторного тракта наночастицы индуцируют следующие клеточно-молекулярные механизмы — оксидативный стресс, воспаление, нарушение эпителиального барьера, аутофагия и дисфункция лизосом, стресс эндоплазматического ретикулума, апоптоз, сенесценция, фиброз, дисфункция эндотелия, повреждение ДНК. Это приводит к развитию интерстициального пневмонита, лёгочного фиброза и обструктивных нарушений, увеличению активности аллергического воспаления. Все указанные механизмы участвуют в патогенезе профессиональных заболеваний лёгких. В условиях воздействия наночастиц различного химического состава формируются отдельные фенотипы профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких. Следует отметить недостаток эпидемиологических исследований возможной этиологической роли наночастиц.

Наночастицы промышленных аэрозолей — значимый фактор для развития профессиональных заболеваний бронхолёгочной системы, оказывающий существенное влияние на формирование фенотипов.

Ключевые слова: профессиональные заболевания бронхолёгочной системы; промышленные аэрозоли; наночастицы; оксидативный стресс; воспаление

Для цитирования: Шпагина Л.А., 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., Суровенко Т.Н. Роль наночастиц промышленных аэрозолей в формировании профессиональной бронхолёгочной патологии. *Мед. труда и пром. экол.* 2024; 64(2): 111–120. <https://elibrary.ru/dbxtzj> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-111-120>

Для корреспонденции: Шпагина Любовь Анатольевна, заведующий кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО НГМУ, д-р мед. наук., профессор. E-mail: lashpagina@gmail.com

Участие авторов:

Шпагина Л.А. — концепция и дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников), написание текста;

Зенкова М.А. — концепция и дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников);

Сапрыкин А.И. — концепция и дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников);

Логашенко Е.Б. — концепция и дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников), написание текста;

Шпагин И.С. — концепция и дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников), написание текста;

Котова О.С. — концепция и дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников), написание текста;

Цыганкова А.Р. — сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников);

Кузнецова Г.В. — сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников);

Аникина Е.В. — концепция и дизайн обзора, сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников), написание текста;

Камнева Н.В. — сбор, анализ и интерпретация данных (литературных источников);

Суровенко Т.Н. — написание текста.

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

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 23.01.2024 / Дата принятия к печати: 15.02.2024 / Дата публикации: 15.03.2024

Lyubov A. Shpagina¹, Marina A. Zenkova², Anatoly I. Saprykin³, Evgeniya B. Logashenko², Ilya S. Shpagin¹, Olga S. Kotova¹, Alfiya R. Tsygankova³, Galina V. Kuznetsova¹, Ekaterina V. Anikina¹, Natalya V. Kamneva¹, Tatyana N. Surovenko⁴

The role of nanoparticles of industrial aerosols in the formation of occupational bronchopulmonary pathology

¹Novosibirsk State Medical University, 21, Polzunova St., Novosibirsk, 630051;

²Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, 8, Lavrentieva Ave., Novosibirsk, 630090;

³Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, 3, Lavrentieva Ave, Novosibirsk, 630090;

⁴Pacific State Medical University, 2, Ostryakova Ave, Vladivostok, 690002

The significant prevalence of industrial aerosols with unintentional nanoparticles and the increasing use of engineering nanoparticles in modern production determine the relevance of research on the patterns of interaction with the human bronchopulmonary system. Unintentional nanoparticles are formed during various production processes: melting and welding of metals, combustion, crushing, grinding of minerals, plasma processing of materials. Engineering nanoparticles are released into the air of the work area during their production or use in any technological processes.

The respiratory system, as a barrier organ, is most vulnerable to the effects of adverse environmental factors. At the same time, nanoparticles are the least studied component of industrial aerosols. In order to systematize data on the role of nanoparticles in the development of occupational bronchopulmonary pathology, the authors conducted a literature review.

The size determines the features of the physical, chemical and biological properties of nanoparticles. They have high values of the ratio of surface area to volume, total surface area, which leads to an increase in reactivity and penetrating power. The pathogenic properties of nanoparticles depend on the chemical composition, shape, curvature of the surface, structure, charge, mass concentration, total surface area of the particles, and exposure time.

The multidimensionality of hygienic characteristics determines the complexity of hygienic rationing and monitoring of nanoparticles. To date, safe exposure levels have not been established. When interacting with cells of the respiratory tract, nanoparticles induce the following cellular and molecular mechanisms: oxidative stress, inflammation, violation of the epithelial barrier, autophagy and dysfunction of lysosomes, stress of the endoplasmic reticulum, apoptosis, senescence, fibrosis, endothelial dysfunction, DNA damage. This leads to the development of interstitial pneumonitis, pulmonary fibrosis and obstructive disorders, and an increase in the activity of allergic inflammation. All these mechanisms are present in the pathogenesis of occupational lung diseases. Under the influence of nanoparticles of various chemical compositions, separate phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease are formed. There is a lack of epidemiological studies of the possible etiological role of nanoparticles. Nanoparticles of industrial aerosols are a significant factor in the development of occupational diseases of the bronchopulmonary system and have a significant impact on the formation of phenotypes.

Keywords: occupational diseases of the bronchopulmonary system; industrial aerosols; nanoparticles; oxidative stress; inflammation

For citation: Shpagina L.A., 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., Surovenko T.N. The role of nanoparticles of industrial aerosols in the formation of occupational bronchopulmonary pathology. *Med. truda i prom. ekol.* 2024; 64(2): 111–120. <https://elibrary.ru/dbxtzj> <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2024-64-2-111-120> (in Russian)

For correspondence: Lyubov A. Shpagina, the Head of the Department of Hospital Therapy and Medical Rehabilitation, Novosibirsk State Medical University, Dr. of Sci. (Med.), Professor. E-mail: lashpagina@gmail.com

Author IDs: Shagina L.A. <https://orcid.org/0000-0003-0871-7551>
 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>
 Kuznetsova G.V. <https://orcid.org/0000-0001-7428-9159>
 Anikina E.V. <https://orcid.org/0000-0002-6047-1707>
 Kamneva N.V. <https://orcid.org/0000-0003-3251-0315>
 Surovenko T.N. <https://orcid.org/0000-0001-7676-3213>

Contribution:

Shpagina L.A. — the concept and design of the review, collection, analysis and interpretation of data (literary sources), writing the text
Zenkova M.A. — the concept and design of the review, collection, analysis and interpretation of data (literary sources)
Saprykin A.I. — the concept and design of the review, collection, analysis and interpretation of data (literary sources)
Logashenko E.B. — the concept and design of the review, collection, analysis and interpretation of data (literary sources), writing the text
Shpagin I.S. — the concept and design of the review, collection, analysis and interpretation of data (literary sources), writing the text
Kotova O.S. — the concept and design of the review, collection, analysis and interpretation of data (literary sources), writing the text
Tsygankova A.R. — collection, analysis and interpretation of data (literary sources)
Kuznetsova G.V. — collection, analysis and interpretation of data (literary sources)
Anikina E.V. — the concept and design of the review, collection, analysis and interpretation of data (literary sources), writing the text

Kamneva N.V. — collection, analysis and interpretation of data (literary sources)

Surovenko T.N. — writing the text

Funding. The research was carried out at the expense of a grant from the Russian Science Foundation (project No. 19-74-30011).

Conflict of interests. The author declares no conflict of interests.

Received: 23.01.2024 / Accepted: 15.02.2024 / Published: 15.03.2024

Введение. Уникальные свойства инженерных наночастиц обуславливают все более широкое использование наноматериалов (т. е. материалов, в состав которых входят наночастицы или при создании которых использованы нанотехнологии), нанокompозитов (композитных материалов, где наполнителем (армирующим элементом) являются наночастицы).

К наночастицам относят частицы размером 1–100 нм. Размер таких частиц определяет особенности их физических (оптических, магнитных, электронных, механических), химических и биологических свойств [1].

В зависимости от происхождения выделяют природные, антропогенные ненамеренные (т. е. образовавшиеся в ходе производственных процессов в качестве «побочного» продукта) и инженерные (производимые для какой-либо цели) наночастицы. Инженерные наночастицы включают: собственно наночастицы, нанопористые структуры, нанотрубки (однослойные и многослойные), нановолокна, нанокolloиды, наноструктурированные поверхности, нанокристаллы.

Наноматериалы используют при производстве электроники, в машиностроении, сельском хозяйстве, строительстве, производстве косметики, химической промышленности, нефтепереработке, полиграфической промышленности, научных исследованиях [2–7]. В медицине наночастицы применяют для улучшения эффективности диагностических методов, в том числе при создании контрастных веществ для компьютерной, магнитно-резонансной, позитронно-эмиссионной томографии, реактивов для хромосомной или радионуклидных тест-систем [8]. В области терапии наночастицы используют в качестве «векторов» для доставки лекарств в определённые органы и ткани [9]. Высокая проникающая способность наночастиц полезна для увеличения биодоступности лекарств и уменьшения нежелательных токсических эффектов [10]. Разрабатываются способы преодоления антибиотикорезистентности с применением наночастиц и нанотехнологий [11–12]. Нанокompозиты входят в состав различных имплантов, стоматологических материалов [13].

Помимо положительных, наночастицы обладают токсическими свойствами. Применяемые в медицине, пищевой промышленности, производстве товаров бытового назначения наночастицы доказанно безопасны. Часто снижение токсичности достигается путём модификации поверхности наночастицы, т. е. исходный материал, используемый в производстве, обладает повреждающим эффектом [14].

Таким образом, число производств, где работники подвергаются воздействию частиц наноразмерного диапазона, достаточно велико, что определяет актуальность исследований наночастиц как фактора риска здоровью работающих.

Особенности физических и химических свойств наночастиц обуславливают отличия гигиенических характеристик от более крупных частиц пыли или от свойств веществ на молекулярном уровне. С малым размером связано увеличение отношения площади поверхности к объёму частицы, суммарной площади поверхности всех частиц, что приводит к увеличению реактогенности и проникаю-

щей способности [2, 15–16]. Вместе с тем многие инженерные наночастицы отличаются высокой стабильностью в различных биологических средах и/или избирательным накоплением в определённых органах, тканях, структурах клетки [9, 13]. В этой связи ожидаются, во-первых, отличия гигиенических характеристик частиц наноразмерного диапазона от более крупных, во-вторых, гетерогенность эффектов различных наночастиц.

Бронхолёгочная система, как основной барьерный орган при контакте с промышленными аэрозолями в целом и с наночастицами в частности, наиболее уязвима к повреждающему действию. Профессиональные заболевания развиваются при взаимодействии лёгких с повреждающими компонентами промышленных аэрозолей в результате напряжения, а затем срыва процессов адаптации [17, 18]. При этом в настоящее время наименее изученной является роль наночастиц. Таким образом, закономерности процессов в системе «человек – производственная среда», особенно участие частиц наноразмерного диапазона, все ещё требуют дальнейшего изучения.

С целью систематизировать данные о роли наночастиц в развитии профессиональной бронхолёгочной патологии в условиях современного производства выполнен обзор литературы по следующим вопросам: детекция наночастиц в промышленных аэрозолях, механизмы действия антропогенных наночастиц на организм работающих, риск и фенотипы бронхолёгочной патологии, связанные с наночастицами производственной среды. Поиск выполнен по базам *e.library*, *pubmed*, *medline*, *google scholar*. Поиск задан по терминам «наночастицы» и «токсичность» и/или «профессиональный». Критериями включения материала в обзор были: публикация оригинальных исследований за период 2013–2023 гг., гигиенические исследования воздушной среды рабочей зоны, фундаментальные исследования клеточных культур, животных моделей, эпидемиологические и наблюдательные клинические исследования работающих в контакте с наночастицами. Критерии невключения — не доступен полный текст работы, дублирующиеся публикации, описания клинических случаев.

Результаты. Гигиенические исследования. Ненамеренные наночастицы образуются при различных производственных процессах (плавке и сварке металлов, горении, дроблении, шлифовке минералов, плазменной обработке материалов) и входят в состав различных промышленных аэрозолей [2–7]. Могут содержаться в воздухе рабочей зоны в свободном виде или организуются в конгломераты, адсорбируются на крупных частицах (но с возможностью диссоциации в воздухе или организме человека). На производстве инженерных наночастиц или на производствах, где применяют наноматериалы или нанокompозиты, наночастицы попадают в воздух в зоне дыхания рабочих.

В практике гигиенического мониторинга производственной среды в настоящее время исследование наночастиц не проводят. Принято измерять массовую концентрацию всей пыли воздуха рабочей зоны (обычно гравиметрическим методом), независимо от размеров частиц. Такой подход имеет свои преимущества, позволяет

интегрально учитывать риск здоровью, обусловленный крупнодисперсными (более 15 мкм), средне- (5–15 мкм) и мелкодисперсными (1–5 мкм) частицами [18]. Вместе с тем отсутствие контроля наночастиц не позволяет прогнозировать развитие неблагоприятных фенотипов профессиональной бронхолегочной патологии, учитывать риск активации воспаления, фиброобразования, увеличения сенсибилизации, дополнительный риск канцерогенеза.

Данные о наличии в промышленных аэрозолях частиц наноразмерного диапазона получены в научных исследованиях с одноцентровым дизайном.

Setyawati M.I. et al. выявили в воздухе рабочей зоны полиграфического предприятия наночастицы диоксида титана, железа, кремния, максимальная разовая концентрация наночастиц составила 500 тыс. частиц/см³ или 16 мкг/м³ [4]. В зоне дыхания рабочих при электрической дуговой сварке находятся наночастицы в концентрации 84×10^3 – 176×10^3 частиц/см³, что соответствует средней массовой концентрации 0,45–1,4 мг/м³ [5]. При нанесении покрытий на паркетный пол в условиях применения современных материалов в воздух выделяется 45 620 частиц/см³ с суммарной площадью поверхности 154 мкм²/см³ [19]. На предприятии автомобилестроения, в цехе, занимавшемся обработкой деталей, обнаружены наночастицы, содержащие железо (максимальная разовая массовая концентрация 45,1 мкг/м³), марганец (7,8 мкг/м³), медь (3,0 мкг/м³). Там же в литейном цехе выявили наночастицы с алюминием (0,2 мкг/м³), марганцем (1,3 мкг/м³), железом (10,9 мкг/м³), медью (0,1 мкг/м³), цинком (2,4 мкг/м³) [20]. Исследовано предприятие самолетостроения. Пробы воздуха рабочей зоны, объемом 200–600 мл, на протяжении 10–40 минут пропускали через поглотительный раствор (деионизованная вода 50 мл для предотвращения растворения твердых частиц аэрозоля). Полученный раствор затем центрифугировали для разделения фракций пыли. Далее общий химический (элементный) состав твердых аэрозолей определяли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой, исследование размеров частиц — методом сканирующей электронной микроскопии в сочетании с энергодисперсионным анализатором. Концентрация наночастиц составила от 5 до 625 нг/л. На рабочих местах плавильщиков и сварщиков 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 минимальной. На рабочих местах шихтовщиков, формовщиков, обрубщиков, шлифовщиков максимальной была массовая концентрация наночастиц кремния — 0,035 мкг/мл, минимальной — наночастиц металлов [21]. Таким образом, имеется широкий спектр видов экономической деятельности, где рабочие подвергаются воздействию ненамеренных или инженерных наночастиц. Различия в методиках детекции и подсчета наночастиц, выраженная гетерогенность производств, характеристик выявленных наночастиц и при этом относительно небольшое количество исследований на данный момент затрудняют проведение качественного мета-анализа.

На патогенные свойства наночастиц влияют, как минимум: химический состав самих частиц и белковой «короны» [22, 23], размер наночастиц [1, 16, 24, 25], образование агрегатов с более крупными частицами, форма частицы, кривизна поверхности, структура (пористая,

однослойная или многослойная и др.), заряд частиц [26], массовая концентрация, суммарная площадь поверхности частиц, отношение площади поверхности к объёму частицы, время воздействия [25, 27, 28]. Многомерность гигиенических характеристик определяет сложность гигиенического нормирования и мониторинга наночастиц. До настоящего времени не решена проблема определения безопасных уровней воздействия.

Токсикокинетические свойства. В условиях производства наночастицы проникают в организм человека преимущественно ингаляционным путём, минимальное количество — через желудочно-кишечный тракт (некоторая доля вдыхаемых частиц оседает на ротоглотке и затем проглатывается). С инспираторным потоком воздуха наночастицы достигают терминальных отделов бронхиального дерева и лёгочной паренхимы, где взаимодействуют с многими клетками и структурами — эпителием дыхательных путей, альвеолярным эпителием, альвеолярными макрофагами. Наночастицы попадают в сосудистое русло, где действуют на эндотелий и макрофаги, диссеминируют в отдалённые органы — печень, сердце, почки, кости, кожу, желудочно-кишечный тракт [29–32]. В головной мозг наночастицы попадают двумя путями — со слизистой полости носа через волокна обонятельного нерва или из системного кровотока [30, 31]. Частицы наноразмерного диапазона обладают способностью проникать через гематотканевые барьеры, в том числе через гематоэнцефалический [30]. Они могут длительно персистировать в организме, при этом часть выделяется лёгкими за счёт мукоцилиарного клиренса или желчью [32].

Клеточно-молекулярные механизмы воздействия наночастиц на бронхолёгочную систему. В биологических средах наночастицы взаимодействуют с макромолекулами, в результате чего вокруг частицы образуется «белковая корона», включающая более 100 белков. Ближе к частице находится так называемая «твёрдая корона», имеющая постоянный состав, зависящий от свойств частицы. По периферии расположена «мягкая корона» с переменным химическим составом. В числе прочего ненамеренные наночастицы могут сорбировать и переносить токсины [33]. В белковой короне могут находиться регуляторные молекулы, в частности, профибротный трансформирующий фактор роста- $\beta 1$ [23].

Если рассматривать взаимодействие наночастиц с отдельными молекулами, то известно, что они изменяют третичную структуру белка. Это приводит к нарушению функции ферментов, транспортных белков, агрегации белков в фибриллярные структуры и отложению их в тканях [33]. Взаимодействие с белками, расположенными на поверхности клеточной мембраны, активирует различные системы внутриклеточной передачи сигнала и изменяет функциональные свойства клетки [34]. Также частицы наноразмерного диапазона вызывают прямое повреждение ДНК, вмешиваются в эпигенетические механизмы, например процесс метилирования ДНК [25, 33, 35]. Наночастицы диоксида кремния повреждают ДНК посредством изменения в системе сигнального белка p53 [36]. Многослойные углеродные нанотрубки влияют на РНК-ом не кодирующих регуляторных РНК [37]. Генотоксические эффекты определяют возможный канцерогенный риск, но в настоящее время наночастицы по классификации МА-ИР отнесены к 3-й группе риска (низкая доказанность), за исключением многослойных углеродных нанотрубок (группа 26) [38].

Дополнительно наночастицы металлов могут диссоциировать с высвобождением ионов, которые в свою очередь могут быть токсичны [34].

В клетки наночастицы проникают преимущественно путём эндоцитоза [39, 40]. Основные клеточно-молекулярные механизмы, запускаемые наночастицами — это оксидативный стресс, воспаление, нарушение эпителиального барьера, аутофагия и дисфункция лизосом, стресс эндоплазматического ретикулаума, апоптоз, сенесценция, фиброз, дисфункция эндотелия.

Центральную роль в индукции воспалительного ответа лёгких на воздействие наночастиц играют эндосомальные активные формы кислорода (АФК), генерируемые НАДФН оксидазой (*NOX2*) [16]. Увеличение продукции АФК после экспозиции наночастицами наблюдали в культурах клеток бронхиального и альвеолярного эпителия, фибробластов, макрофагов, эндотелиальных клеток, на животных моделях, в клинических исследованиях [16, 27, 41–44]. Оксидативный стресс запускает перекисное окисление липидов, а также повреждение белков и ДНК (увеличение концентраций 8-изопростаина, веществ, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой (*TBARS*), 8-гидрокси-2-деоксигуанозина, малоальдегида) [26, 43–45]. Тяжесть оксидативного стресса — дозозависимый эффект и нарастает с увеличением концентрации наночастиц [27]. С оксидативным стрессом связаны провоспалительные эффекты высоких концентраций наночастиц, в частности выброс интерлейкинов 6 и 8. При низких концентрациях воспаление, вероятно, меньше зависит от свободнорадикальных реакций [27]. Наночастицы влияют и на другие звенья системы оксиданты-антиоксиданты. Так, в клетках альвеолярного эпителия наночастицы триоксида вольфрама снижают экспрессию супероксиддисмутазы-2, основного фермента антиоксидантной защиты [43].

Помимо оксидативного стресса, воздействие наночастиц запускает нитрозативный стресс с образованием активных форм азота и пероксинитрита [14]. Нитрозативный стресс вносит дополнительный вклад в генотоксичность наночастиц, после экспозиции в культуре клеток макрофагов увеличивается концентрация 8-нитрогуанина — маркеров повреждения ДНК активными формами азота [14].

Воздействие наночастиц двуокиси кремния на клетки эпителия дыхательных путей человека (*BEAS-2B* и *HVEC3-KT*) приводит к выбросу провоспалительных цитокинов за счёт фосфорилирования белка *p38* митоген-активируемой протеинкиназы (*MAPK*), выброса трансформирующего фактора роста- α (*TGF- α*), опосредованного ФНО- α конвертирующим белком (*TACE*) и активации ядерного транскрипционного фактора *NF- κ B*. ФНО- α — лиганд рецептора эпителиального фактора роста (*EGFR*) [24]. Подобные результаты получены при исследовании культуры макрофагов крыс (*NR8383*), где цитотоксический эффект наночастиц диоксида кремния коррелировал с хемотактическим эффектом, связанным с увеличением концентрации провоспалительных хемокинов *CCL4*, *CXCL1*, *CXCL3*, и ФНО- α) [46]. Цитотоксический эффект наночастиц кремния на культуру клеток эндотелия также осуществляется посредством оксидативного стресса и через сигнальный пути *MAPK/Nrf2* [47, 48], ФНО- α [48].

При этом показано, что активность воспаления при воздействии частиц меньшего размера (10 нм) выше в сравнении с более крупными (50 нм) [24]. При уменьшении

размеров частиц (41 нм в сравнении с 61 нм), воздействующих на клетки *BEAS-2B*, нарастает число дифференциально экспрессирующихся генов. Увеличивается экспрессия генов, участвующих в процессах воспаления, внутриклеточной передачи сигнала, стресса эндоплазматического ретикулаума, оксидативного стресса, клеточного метаболизма, пролиферации, уменьшается экспрессия генов морфологического развития системы органов дыхания [1].

Выраженность окислительных реакций, воспаления и ассоциированного цитотоксического эффекта зависит от заряда наночастиц — больше у положительно заряженных и наименьшая — у нейтральных. В эксперименте *Hsiao T.C. et al.* воздействие наночастиц углерода (сажи) с положительным зарядом в сравнении с отрицательно заряженными в течение 7 дней на мышей *BALB/c* приводило к большим концентрациям в крови лактатдегидрогеназы (*ЛДГ*), 8-изопростаина (маркер перекисного окисления липидов), каспазы-3, интерлейкина-6. Увеличивалась активность в лёгких следующих механизмов передачи сигнала в клетке: *Eif2*, *Eif4*, сиртуин, *mTOR*, рецептора активатора пролифератора пероксисом (*PPAR*). Повышалась концентрация цитокинов индуцированного гипоксией фактора-1 (*HIF1 α*), *SIRT-1*, *Yap*, белка межклеточной адгезии *E-кадгерина* [26].

Другим возможным механизмом развития воспаления при воздействии наночастиц кремния является формирование *NLRP3* инфламмосомы и выброс интерлейкина-1 β . Как известно, этот механизм является основным в патогенезе пневмокониоза, возможно имеет определённое значение для развития не-*T2* бронхиальной астмы [49].

В работе *Khaliullin T.O. et al.* развитие воспалительного ответа при воздействии наночастиц подтверждено исследованием транскриптома. После экспозиции мышей многослойными углеродными нанотрубками выявлена дифференциальная экспрессия 4622 генов (в сравнении с неэкспонированным контролем). В лёгких была увеличена экспрессия генов белков воспаления — миграции иммунных клеток, активности фагоцитоза, адаптивного иммунного ответа, в крови — увеличена продукция мРНК генов белков-регуляторов гемопоеза, снижена экспрессия белков атопии, супрессоров и активаторов опухолей [50].

При гистологическом исследовании лёгких лабораторных животных, экспонированных наночастицами, в большинстве исследований выявляли нейтрофильную инфильтрацию [16, 45]. По другим данным, после воздействия наночастиц диоксида кремния развивалась макрофагальная реакция [51] или эозинофильная [52]. Инфильтрация и другие признаки воспаления нарастали в течение последующих 4 месяцев после экспозиции без повторного воздействия [51]. Исследование маркеров активности эффекторных клеток в бронхоальвеолярном лаваже выявило увеличенное содержание индуцированного цитокинами хемоаттрактанта нейтрофилов (*CINC-3*), эотаксина (эозинофильная реакция), моноцитарного хемотаксического протеина-1 (макрофагальная реакция) [52].

Наночастицы вмешиваются в развитие аллергического воспаления, модифицируют его в направлении увеличения активности [51, 55, 56]. В модели овальбуминовой астмы, формирование сенсibilизации на фоне воспаления, ранее вызванного наночастицами углерода, характеризуется увеличением концентраций иммуноглобулина *E* (*IgE*), интерлейкинов 4 и 13 [54]. В результате одновременного воздействия аллергена и наночастиц оксида церия развивается *T-2* воспаление с большим количеством и долей

эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже и, также, большей концентрацией *IgE* [53]. Не исключено также, что наночастицы могут выступать в роли гаптенных.

При воздействии непористых наночастиц диоксида кремния АФК нарушают экспрессию м-РНК белков *ZO-1* плотных межклеточных контактов эпителия дыхательных путей [55]. Как известно, нарушение барьерной функции эпителия является пусковым механизмом аллергической бронхиальной астмы.

Воздействие наночастиц диоксида кремния приводит к повреждению лизосом и нарушению аутофагии. На моделях *in vivo* показано, что проникновение наночастицы в эпителиальную клетку вызывает выработку АФК, которые активируют транзиторный рецепторный потенциалный канал *TRPM2*. Активация опосредована поли-АДФ-рибоза-полимеразой (*PARP*), генерирующей вторичный посредник АДФ-рибозу. Белок *TRPM2* регулирует трансмембранный транспорт ионов, и его активация увеличивает внутриклеточную концентрацию кальция и цинка, что приводит к повреждению лизосом. Дисфункция лизосом блокирует аутофагию. Дефицит аутофагии, в свою очередь, стимулирует выброс провоспалительных цитокинов — интерлейкинов 1β , 6 и 8, *CXCL-1* [42]. Повреждение лизосом наночастицами наблюдали в культурах клеток фибробластов лёгких (*MRC-5*), бронхиального эпителия [1, 39, 42]. В клетках эндотелия наночастицы увеличивают концентрацию белков *LC3* и *p62* и активируют аутофагию через сигнальные пути *MAPK/Bcl-2* и протеинкиназа-3 (*PI3K/Akt/mTOR*) [47].

Наночастицы стимулируют апоптоз клеток за счёт активации белка *p53* [56]. С апоптозом также тесно связаны стресс эндоплазматического ретикулаума и дисфункция митохондрий [57].

Ещё одним механизмом, запускаемым при действии наночастиц на клетки бронхолегочной системы, является сенесценция. После экспозиции клеток *BEAS-2B* наночастицами углерода в дозах меньше цитотоксических наблюдали следующие эффекты: необратимую потерю способности к пролиферации, накопление внутри клеток белков *p16* и *p21* (блокируют клеточный цикл, ключевые белки сенесценции), потеря гистондеацетилазы *SIRT1* и коннексина-43 (ингибируют сенесценцию), потеря межклеточных щелевых контактов. Сенесценция — физиологических механизм, ограничивающий канцерогенез, но связанный с развитием системного воспаления и фиброза [58].

Существует достаточно доказательств способности наночастиц запускать процессы фиброобразования. Так, при воздействии на культуру клеток бронхиального эпителия человека (*BEAS-2B*) наночастиц серебра (10 нм) в низких дозах (1 мкг/мл) 1 раз в неделю в течение 6 недель увеличивается экспрессия генов коллагенов (*COL1A1*, *COL1A2*, *COL6A2*, *COL11A1*, *COL16A1*, *COL18A1*, *COL21A1*) и факторов роста, участвующих в эпителиально-мезенхимальной трансформации (*TGF β 1*, тромбоцитарного (*PDGF*), плацентарного фактора роста (*PGF*)) [40]. Наночастицы оксида меди увеличивают выработку таких маркеров эпителиально-мезенхимальной трансформации, как виментин, актин гладкомышечных клеток-*a* (*α -SMA*), фибронектин, одновременно уменьшают концентрацию *E*-кадгерина. Эпителиально-мезенхимальная трансформация клеток при воздействии наночастиц оксида меди может быть опосредована сигнальным механизмом АФК/*MAPKs/MMP-3* [59].

Оценка гистологических изменений в динамике показала, что на 3-й день после интратрахеальной инстал-

ляции мышам наночастиц никеля, в лёгких преобладают признаки острого воспаления — инфильтрация нейтрофилами и макрофагами альвеол, периваскулярно, перибронхиолярно, на 42-й день в инфильтрате появляются «пенистые» макрофаги, лимфоциты, фиброзная ткань (субэпителиальный фиброз или даже облитерация бронхиол) [40, 52]. Вероятно, фиброз и необратимое ремоделирование поражённого органа (лёгких, сосудов) является характерным последствием воздействия наночастиц и развивается как этап воспалительной реакции. Таким образом, в условиях контакта с наночастицами возможно развитие заболеваний, в основе которых лежит воспаление и фиброобразование.

Влияние наночастиц приводит к эндотелиальной дисфункции, что может иметь значение для развития сосудистого компонента ПХОБЛ и интерстициальных болезней лёгких. Снижается выработка оксида азота за счёт уменьшения активности конститутивной *NO*-синтазы [60]. Эндотелий приобретает провоспалительный фенотип. Активируется *NLRP3* инфламмосома, на поверхности мембраны увеличивается количество молекул адгезии *ICAM-1*. Негистоновый внутриклеточный белок *HMBG1* связывается с толл-подобным рецептором-4, этот комплекс повышает экспрессию миелоидного фактора дифференцировки-88 (*MyD88*), что активирует сигнальный путь активации провоспалительного фактора транскрипции *NF- κ B* [61]. Одновременно изменяется экспрессия генов белков, участвующих в ангиогенезе: увеличивается — васкуло-эндотелиального фактора роста (*VEGF*), уменьшается — фактора роста фибробластов-2 (*FGF-2*), ангиопоэтина2 (*ANGPT2*) и его рецептора *TIE-2*, матриксной металлопротеиназы-1 (*MMP-1*) [62]. Возможно, сосудистые реакции также будут отличать фенотип профессиональных бронхолегочных заболеваний от воздействия наночастиц.

Наночастицы кремния [19], никеля [45] индуцируют трансформацию макрофагов в провоспалительный *M1* фенотип [63] и формирование «пенистых клеток» [45, 52]. Феномен опосредован сигнальным путём АФК/*PPAR γ /NF- κ B* [63]. Появление «пенистых» макрофагов свидетельствует о возможном участии наночастиц в развитии атеросклероза.

Таким образом, ответ организма на проникновение и повреждение клеточно-молекулярных структур наночастицами включает основные процессы, задействованные в развитии профессиональных бронхолегочных заболеваний — оксидативный стресс, воспаление, фиброобразование, аутофагию, апоптоз, сенесценцию. Возможно, наночастицы в большей степени влияют на макрофаги — центральные клетки при развитии ПХОБЛ и пневмокониозов, чем крупные частицы. Показано, что накопление частиц размером 50 нм в альвеолярных макрофагах (*RAW264.7*) больше, чем частиц размером 3 мкм [16].

В этой связи можно предположить участие наночастиц в развитии таких заболеваний, как таких как хроническая обструктивная болезнь лёгких, бронхиальная астма, пневмокониозы, гиперчувствительный пневмонит и другие. Вместе с тем, проведено весьма ограниченное число исследований риска здоровью работающих и фенотипов профессиональной бронхолегочной патологии в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами.

Наблюдательные клинические исследования. Исследованы 58 больных ХОБЛ, из которых 53 имели профессиональный контакт с промышленным аэрозолем, в сравнении с 40 здоровыми лицами. Оценивали концен-

трацию наночастиц в конденсате выдыхаемого воздуха и сыворотке крови. У больных ХОБЛ концентрация наночастиц в выдыхаемом воздухе была меньше, в сыворотке — больше, возможно вследствие проникновения и депонирования наночастиц в клетках при развитии ХОБЛ. Кроме того, в данной группе выявлена ассоциация с фенотипом — концентрация наночастиц в выдыхаемом воздухе была меньше при фенотипе с обострениями (что также позволяет предположить нахождение наночастиц в клетках при развитии неблагоприятного фенотипа ХОБЛ) [64]. Изучение 20 работников, контактировавших с нанокompозитными материалами (*Fe, Mn, Si, Al, S, Cl, K*), показало снижение объёма форсированного выдоха за первую секунду (ОФВ1) и отношения ОФВ1 к форсированной жизненной ёмкости лёгких (ФЖЕЛ), увеличение в конденсате выдыхаемого воздуха провоспалительного цитокина ФНО- α и медиаторов воспаления лейкотриенов *LTB4, LTD4, LTE4* [65]. В группе из 83 рабочих, занятых на предприятии по производству наночастиц диоксида титана (максимальная разовая концентрация всей пыли в воздухе рабочей зоны 3,17 мг/м³, наночастиц — 1,22 мг/м³), в сравнении с неэкспонированным контролем ($n=85$), были увеличены сывороточные концентрации маркера повреждения лёгких сурфактантного белка *D (SP-D)*, молекул адгезии — сосудистой (*VCAM-1*) и межклеточной (*ICAM-1*), липопротеидов низкой плотности, общего холестерина, маркера оксидативного стресса — малоальдегида, провоспалительных интерлейкинов 8, 6, 1 β , ФНО- α , $p<0,05$ [44].

В центре профпатологии г. Новосибирска (ГБУЗ НСО ГКБ 2) проведено проспективное когортное наблюдательное исследование больных ПХОБЛ (спирографический критерий — отношение ОФВ1/ФЖЕЛ после ингаляции бронхолитика менее 70%), работавших в условиях воздействия аэрозолей, содержащих преимущественно ненамеренные наночастицы металлов ($n=36$, медиана (межквартильный интервал) возраста 58 (54; 65) лет, стажа работы 21 (18; 25) лет) или кремния ($n=34$, медиана возраста 56 (51; 65) лет, стажа 22 (20; 26) лет) [21, 66]. При исследовании промышленного аэрозоля без учёта размерности фракций пыли в группе ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц металлов максимальная разовая концентрация марганца превышала ПДК в 5,3 раза, меди в 1,5 раза, в группе ПХОБЛ в условиях воздействия наночастиц кремния максимальная разовая концентрация кремнийсодержащей пыли составила 4–6 ПДК. Группа сравнения — 70 больных ХОБЛ табакокурения, контрольная — 70 условно здоровых лиц (доноров). Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам и статусу курения. Установлено влияние наночастиц промышленных аэрозолей на особенности воспаления и фенотип заболевания.

Профессиональная ХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов характеризовалась тяжелой одышкой (2,35 \pm 0,120 балла *mMRC*), максимальной тяжестью бронхообструкции (ОФВ1 38% (35%; 42%)), статической легочной гиперинфляции (функциональная остаточная ёмкость (ФОЕ) 192% (185%; 205%), остаточный объём лёгких (ООЛ) 187% (184%; 194%)), наличием легочной гипертензии (среднее давление в легочной артерии (СДЛА) по данным эхокардиографии 37 (30; 38) мм.рт.ст), нарушением диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода (*DLco/Va* 36% (31%; 38%)), $p<0,01$. При воздействии аэрозолей с на-

ночастицами кремния ПХОБЛ отличалась легкой одышкой (1,64 \pm 0,118 балла *mMRC*), значительным снижением *DLco/Va* (47% (41%; 55%)) при наименьшей тяжести бронхообструкции (ОФВ1 57% (55%; 61%)) и лёгочной гиперинфляции (ФОЕ 160% (157%; 171%), ООЛ 164% (158%; 166%)), $p<0,01$. В условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов с большей частотой формировался эозинофильный тип воспаления, с наночастицами кремния — малоклеточный, $p<0,05$.

При ПХОБЛ от воздействия наночастиц металлов увеличены доля «классических» *CD14⁺CD16⁻* моноцитов крови (95,4% (90,1%; 97,4%)), сывороточная концентрация интерлейкина-5 (2,6 \pm 0,48 пг/мл), *N*-терминального пропептида проколлагена 3-го типа (*PIIINP*) (158,4 \pm 16,2 пг/мл) и матриксной металлопротеиназы-9 (*MMP-9*) (342,4 \pm 32,36 пг/мл), при воздействии наночастиц кремния — больше процент «неклассических» *CD14DimCD16⁺* моноцитов (21,1% (16,1%; 22,8%)), уровни в крови *FGF-2* (16,9 \pm 3,42 пг/мл), *TGF- β 1* (946,2 \pm 82,46 пг/мл), растворимой сосудистой молекулы адгезии-1 (*sVCAM-1*) (48,4 \pm 8,46 пг/мл), $p<0,01$.

В модели линейной регрессии определены связи с массовой концентрацией наночастиц металлов доли классических моноцитов *CD14⁺CD16⁻*, интерлейкина-5 и *MMP-9*. При этом уровень *MMP-9* был ассоциирован также с концентрацией магния без учета размера частиц, «классических» моноцитов и интерлейкина-5 — только с наночастицами. Массовая концентрация наночастиц кремния была ассоциирована с долей неклассических моноцитов *CD14DimCD16⁺*, *PIIINP* и *sVCAM-1* сыворотки, $p<0,01$. Не определено связи данных параметров с общей концентрацией кремнийсодержащей пыли ($p>0,05$). Исходя из полученных результатов можно предполагать высокую активность персистирующего воспаления с исходом в фиброз при воздействии наночастиц металлов (связь концентрации наночастиц с провоспалительным цитокином эозинофильного типа воспаления, провоспалительной субпопуляции моноцитов крови) и преобладание фиброобразования при меньшей воспалительной активности при воздействии аэрозолей с наночастицами кремния (связь концентрации наночастиц с молекулярным маркером фиброза *PIIINP*, маркером вовлечения сосудов в воспаление *sVCAM-1*, профиброзной субпопуляцией моноцитов). Значение доли *CD14⁺CD16⁻* моноцитов крови 90,1% – 97,4% в сочетании с концентрацией интерлейкина-5 крови 2,1–3,1 пг/мл является перспективным лабораторным маркером формирования ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, значение доли моноцитов крови *CD14DimCD16⁺* 16,1%–22,8%, концентрации *PIIINP* 83,8–102,6 пг/мл и *sVCAM* 39,9–56,9 пг/мл — с наночастицами кремния. Маркеры могут быть применимы при прогнозировании фенотипа заболевания, индивидуализации терапевтических мероприятий, а также при экспертизе связи заболевания с профессией [21, 66].

Заключение. Информативность фундаментальных исследований патологических свойств наночастиц ограничена, прежде всего, использованием в эксперименте инженерных наночастиц и недостаточностью данных об эффектах ненамеренных. Доступные результаты исследований экспонированных рабочих и больных профессиональной бронхолегочной патологией получены в одноцентровых исследованиях с небольшим объёмом выборок. Вместе с тем, имеющиеся данные позволяют сделать вывод, что наночастицы промышленных аэрозолей — значимый фактор для развития

профессиональных заболеваний бронхолёгочной системы, оказывающий существенное влияние на формирование фенотипов.

В этой связи требуют дальнейшего решения следующие задачи медицины труда:

- необходимы крупные эпидемиологические исследования этиологической роли наночастиц для развития профессиональных заболеваний респираторной системы.
- дальнейшее изучение фенотипов профессиональных интерстициальных болезней лёгких, ХОБЛ, бронхи-

альной астмы, связанные с воздействием наноразмерной фракции промышленных аэрозолей;

- гигиеническое нормирование наночастиц в воздухе рабочей зоны;
- разработка подходов к управлению профессиональным риском здоровью работающих, подвергающихся воздействию инженерных наночастиц, в том числе методические подходы к экспертизе профпригодности, разработка профилактических мероприятий.

Список литературы (пп. 1, 3–5, 8–16, 19, 20, 22–34, 36–40, 42–65 см. References)

- 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.
- Луценко Л.А., Ракитский В.Н., Ильницкая А.В., Егорова А.М., Гвоздева Л.Л. Особенности действия наноразмерных аэрозолей и меры безопасности. *Мед. труда и пром. экол.* 2016; (3): 6–11.
- Шаяхметов С.Ф., Рукавишников В.С., Лисецкая Л.Г., Меринов А.В. Характеристика образующихся аэрозольных взвесей — комплексов при традиционной и модернизированной технологиях электролиза алюминия. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(7): 452–458. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-452-458>
- Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. *Пульмонология*. 2000; (3): 10–18.
- Шпагина Л.А., Артамонова В.Г., Фишман Б.Б., Паначева Л.А., Мазитова Н.Н., Плюхин А.Е. и др. Пневмокозиозы. В кн.: Измеров Н.Ф., Чучалин А.Г. ред. *Профессиональные заболевания органов дыхания. Национальное руководство*. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2015: 363–487.
- Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Логашенко Е.Б., Шпагин И.С., Котова О.С., Цыганкова А.Р. и др. 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>
- Сутункова М.П., Макеев О.Г., Привалова Л.И., Минигалиева И.А., Гурвич В.Б., Соловьева С.Н. и др. Генотоксический эффект воздействия некоторых элементарных или элементарно-оксидных наночастиц и его ослабление комплексом биопротекторов. *Мед. труда и пром. экол.* 2018; (11): 10–16. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-10-16>
- Сутункова М.П. Оценка токсического действия наночастиц NiO при ингаляционном поступлении. *Мед. труда и пром. экол.* 2019; (2): 86–91. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-2-86-91>
- Шпагина Л.А., Зенкова М.А., Шпагин И.С., Логашенко Е.Б., Аникина Е.В., Котова О.С. и др. Клеточно-молекулярные маркеры хронической обструктивной болезни лёгких в условиях воздействия промышленных аэрозолей с нелетучими наночастицами металлов или кремния. *Современные проблемы науки и образования*. 2023; 6: <https://science-education.ru/article/view?id=33130> <https://doi.org/10.17513/spno.33130>

References

- Li Y., Duan J., Chai X., Yang M., Wang J., Chen R. et al. Microarray-assisted size-effect study of amorphous silica nanoparticles on human bronchial epithelial cells. *Nanoscale*. 2019; 11(47): 22907–22923. <https://doi.org/10.1039/c9nr07350g>
- 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): 85–90 (in Russian). <https://doi.org/10.1134/S1995078016010055>
- Soares E.V., Soares H.M.V.M. Harmful effects of metal (loid) oxide nanoparticles. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2021; 105(4): 1379–1394. <https://doi.org/10.1007/s00253-021-11124-1>
- Setyawati M.I., Singh D., Krishnan S.P.R., Huang X., Wang M., Jia S., et al. Occupational Inhalation Exposures to Nanoparticles at Six Singapore Printing Centers. *Environ Sci Technol.* 2020; 54(4): 2389–2400. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b06984>
- Berger F., Bernatíková Š., Kocúrková L., Přichystalová R., Schreiberová L. Occupational exposure to nanoparticles originating from welding — case studies from the Czech Republic. *Med Pr.* 2021; 72(3): 219–230. <https://doi.org/10.13075/mp.5893.01058>
- Lutsenko L.A., Rakitskiy V.N., Il'nitskaya A.V., Egorova A.M., Gvozdeva L.L. Features of nano aerosols action and safety measures. *Мед. труда и пром. экол.* 2016; (3): 6–11 (in Russian).
- Shayakhmetov S.F., Rukavishnikov V.S., Lisetskaya L.G., Merinov A.V. Characteristics of generated aerosol suspensions-complexes at traditional and modernized aluminum electrolysis technologies. *Мед. труда и пром. экол.* 2022; 62(7): 452–458 (in Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2022-62-7-452-458>
- Huang Y., Li P., Zhao R., Zhao L., Liu J., Peng S., Fu X., Wang X., Luo R., Wang R., Zhang Z. Silica nanoparticles: Biomedical applications and toxicity. *Biomed Pharmacother.* 2022; 151: 113053. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113053>
- Duan H., Liu Y., Gao Z., Huang W. Recent advances in drug delivery systems for targeting cancer stem cells. *Acta Pharm Sin B.* 2021; 11(1): 55–70. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.09.016>
- Darwish M.K.M., El-Enin A.S.M.A., Mohammed K.H.A. Optimized Nanoparticles for Enhanced Oral Bioavailability of a Poorly Soluble Drug: Solid Lipid Nanoparticles Versus Nanostructured Lipid Carriers. *Pharm Nanotechnol.* 2022; 10(1): 69–87. <https://doi.org/10.2174/2211738510666220210110003>
- Xu Y., Li H., Li X., Liu W. What happens when nanoparticles encounter bacterial antibiotic resistance? *Sci Total Environ.* 2023; 876: 162856. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.162856>
- Bruna T., Maldonado-Bravo F., Jara P., Caro N. Silver Nanoparticles and Their Antibacterial Applications. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(13): 7202. <https://doi.org/10.3390/ijms22137202>
- Wu N., Gao H., Wang X., Pei X. Surface Modification of Titanium Implants by Metal Ions and Nanoparticles for Biomedical Application. *ACS Biomater Sci Eng.* 2023; 9(6): 2970–2990. <https://doi.org/10.1021/acsbomatermaterials.2c00722>
- 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>
15. Murugadoss S., Lison D, Godderis L., Van Den Brule S., Mast J., Brassinne F. et al. Toxicology of silica nanoparticles: an update. *Arc.h Toxicol*. 2017; 91(9): 2967–3010. <https://doi.org/10.1007/s00204-017-1993-y>
 16. Inoue M., Sakamoto K., Suzuki A., Nakai S., Ando A., Shiraki Y. et al. Size and surface modification of silica nanoparticles affect the severity of lung toxicity by modulating endosomal ROS generation in macrophages. *Part Fibre Toxicol*. 2021; 18(1): 21. <https://doi.org/10.1186/s12989-021-00415-0>
 17. Velichkovskij B.T. Molecular and cellular basis of ecological pulmonology. *Pul'monologiya*. 2000; (3): 10–18 (in Russian).
 18. Shpagina L.A., Artamonova V.G., Fishman B.B., Panacheva L.A., Mazitova N.N., Pljuhin A.E. et al. Pneumoconiosis. In: Izmerov N.F., Chuchalin A.G. (ed) *Occupational respiratory diseases. National guidelines*. M.: GEOTAR-Media; 2015: 363–487 (in Russian).
 19. Debia M., Carpentier M., L'Espérance G. Characterization of Occupational Exposures to Engineered Nanoparticles During the Finishing Process of a Hardwood Floor Manufacturing Plant. *Ann Work Expo Health*. 2021; 65(7): 868–873. <https://doi.org/10.1093/annweh/wxab003>
 20. Gonzalez-Pech N.I., Stebounova L.V., Ustunol I.B., Park J.H., Renee Anthony T., Peters T.M. et al. Size, composition, morphology, and health implications of airborne incidental metal-containing nanoparticles. *J. Occup. Environ. Hyg*. 2019; 16(6): 387–399. <https://doi.org/10.1080/15459624.2018.1559925>
 21. Zenkova M.A., Saprykin A.I., Logashenko E.B., Shpagin I.S., Kotova O.S., Tsygankova A.R. et al. Chronic obstructive pulmonary disease due to aerosols containing nanoparticles: inflammation and phenotype features. *Med. truda i prom. ekol*. 2021; 61(8): 488–496 (in Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2021-61-8-488-496>
 22. Grossgarten M., Holzlechner M., Vennemann A., Balbekova A., Wieland K., Sperling M. et al. Phosphonate coating of SiO₂ nanoparticles abrogates inflammatory effects and local changes of the lipid composition in the rat lung: a complementary bioimaging study. *Part Fibre Toxicol*. 2018; 15(1): 31. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0267-z>
 23. Wang Z., Wang C., Liu S., He W., Wang L., Gan J. et al. Specifically Formed Corona on Silica Nanoparticles Enhances Transforming Growth Factor β 1 Activity in Triggering Lung Fibrosis. *ACS Nano*. 2017; 11(2): 1659–1672. <https://doi.org/10.1021/acsnano.6b07461>
 24. Lag M., Skuland T., Godymchuk A., Nguyen T.H.T., Pham H.L.T., Refsnes M. Silica Nanoparticle-induced Cytokine Responses in BEAS-2B and HBEC3-KT Cells: Significance of Particle Size and Signalling Pathways in Different Lung Cell Cultures. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2018; 122(6): 620–632. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12963>
 25. Zhou F., Liao F., Chen L., Liu Y., Wang W., Feng S. The size-dependent genotoxicity and oxidative stress of silica nanoparticles on endothelial cells. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2019; 26(2): 1911–1920. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3695-2>
 26. Hsiao T.C., Han C.L., Yang T.T., Lee Y.L., Shen Y.F., Jheng Y.T., et al. Importance of surface charge of soot nanoparticles in determining inhalation toxicity in mice. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2023; 30(7): 18985–18997. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-23444-4>
 27. Refsnes M., Skuland T., Lilleaas E., Ovrevik J., Lag M. Concentration-dependent ROS in human lung epithelial cells. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol*. 2019; 125(3): 304–314. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13221>
 28. Wheeler R.M., Lower S.K. A meta-analysis framework to assess the role of units in describing nanoparticle toxicity. *NanoImpact*. 2021; 21: 100277. <https://doi.org/10.1016/j.impact.2020.100277>
 29. Du Z., Chen S., Cui G., Yang Y., Zhang E., Wang Q. et al. Silica nanoparticles induce cardiomyocyte apoptosis via the mitochondrial pathway in rats following intratracheal instillation. *Int. J. Mol. Med*. 2019; 43(3): 1229–1240. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.4045>
 30. Wei W., Yan Z., Liu X., Qin Z., Tao X., Zhu X., et al Brain Accumulation and Toxicity Profiles of Silica Nanoparticles: The Influence of Size and Exposure Route. *Environ. Sci. Technol*. 2022; 56(12): 8319–8325. <https://doi.org/10.1021/acs.est.1c07562>
 31. Minigalieva I.A., Ryabova Y.V., Shelomencev I.G., Amromin L.A., Minigalieva R.F., Sutunkova Y.M., et al. Analysis of Experimental Data on Changes in Various Structures and Functions of the Rat Brain following Intranasal Administration of Fe₂O₃ Nanoparticles. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(4): 3572. <https://doi.org/10.3390/ijms24043572>
 32. Li D., Morishita M., Wagner J.G., Fatouraie M., Wooldridge M., Eagle W.E., et al. In vivo biodistribution and physiologically based pharmacokinetic modeling of inhaled fresh and aged cerium oxide nanoparticles in rats. *Part Fibre Toxicol*. 2016; 13(1): 45. <https://doi.org/10.1186/s12989-016-0156-2>
 33. Wolfram J., Zhu M., Yang Y., Shen J., Gentile E., Paolino D. et al. Safety of Nanoparticles in Medicine. *Curr Drug Targets*. 2015; 16(14): 1671–81. <https://doi.org/10.2174/1389450115666140804124808>
 34. Buchman J.T., Hudson-Smith N.V., Landy K.M., Haynes C.L. Understanding Nanoparticle Toxicity Mechanisms to Inform Redesign Strategies to Reduce Environmental Impact. *Acc. Chem. Res*. 2019; 52(6): 1632–1642. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.9b00053>
 35. Sutunkova M.P., Makeyev O.G., Privalova L.I., Minigaliyeva I.A., Gurvich V.B., Solov'yova S.N. et al. Genotoxic effect of some elemental or element oxide nanoparticles and its diminution by bioprotectors combination. *Med. truda i prom. ekol*. 2018; (11): 10–16 (in Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2018-11-10-16>
 36. Guo C., Wang J., Yang M., Li Y., Cui S., Zhou X. et al. Amorphous silica nanoparticles induce malignant transformation and tumorigenesis of human lung epithelial cells via P53 signaling. *Nanotoxicology*. 2017; 11(9–10): 1176–1194. <https://doi.org/10.1080/17435390.2017.1403658>
 37. 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>
 38. IARC monograph, 2017; Vol. 111. <https://publications.iarc.fr/552>
 39. Wang M., Li J., Dong S., Cai X., Simaiti A., Yang X. et al. Silica nanoparticles induce lung inflammation in mice via ROS/PARP/TRPM2 signaling-mediated lysosome impairment and autophagy dysfunction. *Part Fibre Toxicol*. 2020; 17(1): 23. <https://doi.org/10.1186/s12989-020-00353-3>
 40. 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>
 41. Sutunkova M.P. The experimental assessment of NiO nanoparticles toxicity in inhalation exposure. *Med. truda i prom. ekol*. 2019; (2): 86–91 (in Russian). <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2019-2-86-91>
 42. Petrace Voicu S.N., Dinu D., Sima C., Hermenean A., Ardelean A., Codrici E. et al. Silica Nanoparticles Induce Oxidative Stress and Autophagy but Not Apoptosis in the MRC-5 Cell Line. *Int J Mol Sci*. 2015; 16(12): 29398–416. <https://doi.org/10.3390/ijms161226171>
 43. Yu H.H., Chen Y.C., Su H.P., Chen L., Chen H.H., Lin K.A. et al. Comparative pulmonary toxicity assessment of tungsten trioxide and tungsten trioxide hydrate nanoparticles. *Sci Total*

- Environ.* 2023; 855: 158885. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.158885>
44. Zhao L., Zhu Y., Chen Z., Xu H., Zhou J., Tang S. et al. Cardiopulmonary effects induced by occupational exposure to titanium dioxide nanoparticles. *Nanotoxicology.* 2018; 12(2): 169–184. <https://doi.org/10.1080/17435390.2018.1425502>
 45. 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>
 46. Schremmer I., Brik A., Weber D.G., Rosenkranz N., Rostek A., Loza K. et al. Kinetics of chemotaxis, cytokine, and chemokine release of NR8383 macrophages after exposure to inflammatory and inert granular insoluble particles. *Toxicol Lett.* 2016; 263: 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.08.014>
 47. Guo C., Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Li Y., et al. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Int. J. Nanomedicine.* 2016; 11: 5257–5276. <https://doi.org/10.2147/IJN.S112030>
 48. Hsu S.Y., Morris R., Cheng F. Signaling Pathways Regulated by Silica Nanoparticles. *Molecules.* 2021; 26(5): 1398. <https://doi.org/10.3390/molecules26051398>
 49. Ko J.W., Shin N.R., Je-Oh L., Jung T.Y., Moon C., Kim T.W. et al. Silica dioxide nanoparticles aggravate airway inflammation in an asthmatic mouse model via NLRP3 inflammasome activation. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2020; 112: 104618. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104618>
 50. Khaliullin T.O., Yanamala N., Newman M.S., Kisin E.R., Fatkhutdinova L.M., Shvedova A.A. Comparative analysis of lung and blood transcriptomes in mice exposed to multi-walled carbon nanotubes. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2020; 390: 114898. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2020.114898>
 51. Yukina G.Y., Polovnikov I.V., Sukhorukova E.G., Zhuravskii S.G., Galagudza M.M. Morphological Analysis of the Respiratory Tract of Rats after Parenteral Administration of Silicon Dioxide Nanoparticles. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2020; 170(1): 93–97. <https://doi.org/10.1007/s10517-020-05011-4>
 52. Jeong M.J., Jeon S., Yu H.S., Cho W.S., Lee S., Kang D. et al. Exposure to Nickel Oxide Nanoparticles Induces Acute and Chronic Inflammatory Responses in Rat Lungs and Perturbs the Lung Microbiome. *Int. J. Environ. Res Public Health.* 2022; 19(1): 522. <https://doi.org/10.3390/ijerph19010522>
 53. Meldrum K., Robertson S.B., Romer I., Marczylo T., Dean L.S.N., Rogers A. et al. Cerium dioxide nanoparticles exacerbate house dust mite induced type II airway inflammation. *Part Fibre Toxicol.* 2018; 15(1): 24. <https://doi.org/10.1186/s12989-018-0261-5>
 54. Kroker M., Sydlik U., Autengruber A., Cavelius C., Weighardt H., Kraegeloh A. et al. Preventing carbon nanoparticle-induced lung inflammation reduces antigen-specific sensitization and subsequent allergic reactions in a mouse model. *Part Fibre Toxicol.* 2015; 12: 20. <https://doi.org/10.1186/s12989-015-0093-5>
 55. Liu Y., Wei H., Tang J., Yuan J., Wu M., Yao C. et al. Dysfunction of pulmonary epithelial tight junction induced by silicon dioxide nanoparticles via the ROS/ERK pathway and protein degradation. *Chemosphere.* 2020; 255: 126954. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126954>
 56. Wang W., Zeng C., Feng Y., Zhou F., Liao F., Liu Y. et al. The size-dependent effects of silica nanoparticles on endothelial cell apoptosis through activating the p53-caspase pathway. *Environ Pollut.* 2018; 233: 218–225. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.10.053>
 57. Guo C., Ma R., Liu X., Xia Y., Niu P., Ma J. et al. Silica nanoparticles induced endothelial apoptosis via endoplasmic reticulum stress-mitochondrial apoptotic signaling pathway. *Chemosphere.* 2018; 210: 183–192. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.06.170>
 58. Spannbrucker T., Ale-Agha N., Goy C., Dyballa-Rukes N., Jakobs P., Jander K. et al. Induction of a senescent like phenotype and loss of gap junctional intercellular communication by carbon nanoparticle exposure of lung epithelial cells. *Exp. Gerontol.* 2019; 117: 106–112. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.11.017>
 59. Zhang Y., Mo Yu, Yuan J., Zhang Y., Mo L., Zhang Q. MMP-3 activation is involved in copper oxide nanoparticle-induced epithelial-mesenchymal transition in human lung epithelial cells. *Nanotoxicology.* 2021; 15(10): 1380–1402. <https://doi.org/10.1080/17435390.2022.2030822>
 60. Duan J., Yu Y., Yu Y., Li Y., Wang J., Geng W. et al. Silica nanoparticles induce autophagy and endothelial dysfunction via the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. *Int J Nanomedicine.* 2014; 9: 5131–41. <https://doi.org/10.2147/IJN.S71074>
 61. Liu X., Lu B., Fu J., Zhu X., Song E., Song Y. Amorphous silica nanoparticles induce inflammation via activation of NLRP3 inflammasome and HMGB1/TLR4/MYD88/NF- κ B signaling pathway in HUVEC cells. *J Hazard Mater.* 2021; 404(Pt B): 124050. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124050>
 62. Wierzbicki M., Zawadzka K., Wójcik B., Jaworski S., Strojny B., Ostrowska A. et al. Differences in the Cell Type-Specific Toxicity of Diamond Nanoparticles to Endothelial Cells Depending on the Exposure of the Cells to Nanoparticles. *Int J Nanomedicine.* 2023; 18: 2821–2838. <https://doi.org/10.2147/IJN.S411424>
 63. Guo C., Zhao X., Ma R., Zhu L., Chen Y., Yang Z. et al. Silica nanoparticles promoted pro-inflammatory macrophage and foam cell transformation via ROS/PPAR γ /NF- κ B signaling. *Sci. Total. Environ.* 2023; 881: 163430. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2023.163430>
 64. Fireman Klein E., Adir Y., Krencel A., Peri R., Vasserman B., Fireman E. et al. Ultrafine particles in airways: a novel marker of COPD exacerbation risk and inflammatory status. *Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon Dis.* 2019; 14: 557–564. <https://doi.org/10.2147/COPD.S187560>
 65. 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>
 66. Shpagina L.A., Zenkova M.A., Shpagin I.S., Logashenko E.B., Anikina E.V., Kotova O.S. et al. Cellular and molecular markers of chronic obstructive pulmonary disease in conditions of exposure of industrial aerosols containing unintentional nanoparticles of metals or silica. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2023; 6. <https://science-education.ru/article/view?id=33130> (in Russian). <https://doi.org/10.17513/spno.33130>