

- zdorov'ya [Early correctional and pedagogical assistance to children with disabilities]. Defektologiya: nauchno-metodicheskij zhurnal [Defectology: scientific and methodical journal]. 2003; 3: 39–43.
10. Law J, Garrett Z, Nye C. Speech and language therapy interventions for children with primary speech and language delay or disorder Cochrane Database. Syst Rev. 2003; 3: 535–565.
 11. Kaplan GI, Se`dok BDzh. Klinicheskaya psixiatriya [Clinical psychiatry]. Moskva: Meditsina [Moscow: Medicine]. 2002; 672 p.
 12. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya (VOZ) [World Health Organization (WHO)]. Mnogoosevaya klassifikatsiya psikhicheskikh rasstroystv v detskom i podrostkovom vozraste: Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroystv u detej i podrostkov v sootvetstvii s MKB–10 [Multi-class classification of mental disorders in childhood and adolescence: Classification of mental and behavioral disorders in children and adolescents in accordance with ICD–10]. Moskva: Smysl; SPb: Rech' [Moscow: Meaning; SPb: Speech]. 2003; 408 p.
 13. Chutko LS. Transkraniyal'naya mikropolyarizatsiya v lechenii specificheskix rasstroystv rechi u detej [Transcranial micropolarization in the treatment of specific speech disorders in children] Rossijskij pediatricheskij zhurnal [Russian Journal of Pediatrics]. 2007; 5: 19–20.
 14. Ilyuxina VA. Transkraniyal'naya mikropolyarizatsiya v fiziologii i klinike [Transcranial micropolarization in physiology and clinic]. SPb. 2006; 192 p.
 15. Shelyakin AM, Preobrazhenskaya IG, Bogdanov OV. Mikropolyarizacionnaya terapiya v detskoj nevrologii (prakticheskoe rukovodstvo) [Micropolarization therapy in pediatric neurology (practical guide)]. Moskva: Izdatelstvo: «Medkniga» [Moscow: Medkniga Publishing House]. 2008; 120 p.
 16. Ponomarenko GN ed. Fizioterapiya: Nacional'noe rukovodstvo [Physiotherapy: National Leadership]. Moskva: GE`OTAR – Media [Moscow: GEOTAR – Media]. 2013; 864 p.

© Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Г.В. Кузнецова, 2019

УДК 616.24-036.12-057-07:613.632.4(571.14-25)

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).69-78

ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ У РАБОТАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ВОЗДЕЙСТВИЯ ТОКСИЧНЫХ ГАЗОВ НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ЭНДОТИПОВ

ШПАГИНА ЛЮБОВЬ АНАТОЛЬЕВНА, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0871-7551; докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

КОТОВА ОЛЬГА СЕРГЕЕВНА, ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0724-1539; канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

ШПАГИН ИЛЬЯ СЕМЕНОВИЧ, канд. мед. наук, ассистент кафедры терапии, гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

КУЗНЕЦОВА ГАЛИНА ВЛАДИМИРОВНА, канд. мед. наук, ассистент кафедры госпитальной терапии и медицинской реабилитации ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 630051, Новосибирск, ул. Ползунова, 21, тел. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Реферат. Цель исследования – выявить клеточно-молекулярные особенности воспаления при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных токсичных газов. Установить диагностическую значимость молекулярных факторов воспаления. **Материал и методы.** Проведено когортное наблюдательное исследование больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких ($n=55$) и рабочих с сохраненной функцией легких ($n = 49$), экспонированных к токсичным газам. Группа сравнения – хроническая обструктивная болезнь легких табакокурения ($n=103$), контрольная – условно здоровые лица без профвредностей ($n=99$). Диагноз «хроническая обструктивная болезнь легких» устанавливали на основании критериев GOLD 2011–2018. Группы были сопоставимы по стажу, статусу курения, длительности хронической обструктивной болезни легких, демографическим данным. Проведено цитологическое исследование жидкости бронхоальвеолярного лаважа. Методом твердофазного иммуноферментного анализа определены сывороточные уровни цитокинов, маркеров оксидативного стресса, металлопротеиназ. Для выявления взаимосвязей использованы ковариационный анализ и многофакторная линейная регрессия с последующим ROC-анализом. **Результаты и их обсуждение.** По сравнению с хронической обструктивной болезнью легких табакокурения профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких от действия токсичных газов характеризовалась высокими сывороточными концентрациями MCP1, Cu/ZnSOD 3, IL-1 β , MIF, TGF β 1, MMP1, MMP9 и низкими – VEGF A. У работающих в контакте с токсичными газами по сравнению с контрольной группой были повышены уровни MCP1, Cu/ZnSOD 3 и снижен уровень VEGF A, повышение MCP1 и снижение VEGF A были значимо меньше, чем у больных с профессиональной хронической обструктивной болезнью легких. В регрессионном анализе определены взаимосвязи стажа, концентрации ксилола в воздухе рабочей зоны с воспалением. Выявлена взаимосвязь патогенетических факторов и фенотипа профессиональной хронической обструктивной болезни легких. С профессиональным гнезом хронической обструктивной болезни легких в наибольшей степени были ассоциированы сывороточные концентрации IL-1 β ($B = 0,027$; $p < 0,001$), TGF β 1 ($B=0,00009$; $p < 0,001$), VEGF A ($B = -0,0003$; $p = 0,008$), с развитием необратимого ограничения воздушного потока

при экспозиции токсичных газов – сывороточная концентрация VEGF A ($B = -0,09$; $p=0,034$). **Выводы.** В результате воздействия токсичных газов формируется отдельный эндотип обструктивной болезни легких. Клеточно-молекулярные параметры, отличающие паттерн воспаления при хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов, – перспективные маркеры профессионального генеза заболевания и риска развития хронической обструктивной болезни легких.

Ключевые слова: профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких, фенотип, эндотип, ароматические углеводороды, ирританты.

Для ссылки: Оптимизация диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких у работающих в условиях воздействия токсичных газов на основе изучения эндотипов / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, И.С. Шпагин, Г.В. Кузнецова // Вестник современной клинической медицины. – 2019. – Т. 12, вып. 1. – С.69–78.

DOI: 10.20969/VSKM.2019.12(1).69-78.

IMPROVEMENT OF OCCUPATIONAL CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE DIAGNOSIS IN WORKERS EXPOSED TO TOXIC GASES BASED ON ENDOTYPE INVESTIGATION

SHPAGINA LYUBOVA A., ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0871-7551; D. Med. Sci., professor, Head of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

KOTOVA OLGA S., ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0724-1539; C. Med. Sci., associate professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

SHPAGIN ILIA S., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine, hematology and transfusiology of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

KUZNETSOVA GALINA V., C. Med. Sci., assistant of professor of the Department of internal medicine and medical rehabilitation of Novosibirsk State Medical University, Russia, 630051, Novosibirsk, Polzunov str., 21, tel. (383)279-99-45, e-mail: mkb-2@yandex.ru

Abstract. Aim. The aim of the study was to identify cellular and molecular markers of inflammation in occupational chronic obstructive pulmonary disease in conditions of exposure to industrial toxic gases and to establish the diagnostic value of molecular markers of inflammation. **Material and methods.** Cohort observational study of patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease ($n=55$) and workers with preserved lung function ($n=49$) exposed to toxic gases was conducted. Comparison group was presented by chronic obstructive pulmonary disease caused by tobacco smoking ($n=103$). Control group consisted of healthy individuals without professional hazards ($n=99$). The diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease was established according to GOLD 2011–2018 criteria. The groups were comparable in terms of exposure, smoking status, duration of chronic obstructive pulmonary disease, and demographic data. Cytological examination of epithelial lining fluid was performed. Serum levels of cytokines; markers of oxidative stress, and metalloproteinases were determined by ELISA. Covariance analysis and multifactorial linear regression with subsequent ROC analysis were applied to identify relationships. **Results and discussion.** Comparing to chronic obstructive pulmonary disease caused by tobacco smoking, the one induced by the action of toxic gases was characterized by high serum concentrations of MCP1, Cu/ZnSOD 3, IL-1 β , MIF, TGF β 1, MMP1, MMP9 and low – VEGF A. MCP1, Cu/ZnSOD 3 and VEGF A levels were reduced in those who worked in contact with toxic gases comparing to the control group. MCP1 elevation and VEGF A level reduction were significantly lower comparing to the patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease. Relationship between exposure to the air contaminated by xylene in the working area and the inflammation was determined via regression analysis. The interrelation of harmful factors and the phenotype of occupational chronic obstructive pulmonary disease was revealed. Serum concentrations of IL-1 β ($B=0,027$; $p<0,001$), TGF β 1 ($B=0,00009$; $p<0,001$), and VEGF A ($B= -0,0003$; $p=0,008$) were mostly associated with occupational chronic obstructive pulmonary disease, with development of an irreversible restriction of the air flow during exposure to toxic gases – serum concentration of VEGF A ($B= -0,09$; $p=0,034$). **Conclusion.** An independent endotype of chronic obstructive pulmonary disease is being developed as a result of exposure to toxic gases. Cellular molecular markers that distinguish the pattern of inflammation in chronic obstructive pulmonary disease caused by exposure to toxic gases are promising diagnostic and risk markers of occupational chronic obstructive pulmonary disease.

Key words: occupational chronic obstructive pulmonary disease, phenotype, endotype, aromatic hydrocarbons, irritants.

For reference: Shpagina LA, Kotova OS, Shpagin IS, Kuznetsova G.V. Improvement of occupational chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in workers exposed to toxic gases based on endotype investigation. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2019; 12 (1): 69–78. **DOI:** 10.20969/VSKM.2019.12(1).69-78.

Введение. Профессиональная патология – значимая медицинская и социальная проблема. Заболевания, связанные с условиями труда, снижают трудовые ресурсы и ограничивают трудовое долголетие. Технологические особенности многих производств не позволяют полностью исключить влияние неблагоприятных производственных факторов на организм работающих. Основными возможностями снижения ущерба от професси-

ональной патологии в современных условиях являются профилактика и ранняя диагностика [1]. Своевременное начало лечения и реабилитация, в том числе прекращение воздействия этиологического фактора, позволяют если не восстановить здоровье, то в наибольшей мере улучшить прогноз, в связи с чем совершенствование диагностических возможностей – актуальное направление исследований в области медицины труда [1–4].

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь легких (ПХОБЛ) – тяжелое заболевание, вызываемое воздействием промышленных аэрозолей. Это неуклонно прогрессирующее инвалидизирующее состояние с высокой вероятностью неблагоприятного прогноза [2, 5, 6]. Этиологическая роль пыли и газов производственной среды в развитии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) доказана [3]. В результате обобщения данных многочисленных эпидемиологических и экспериментальных исследований с 2002 г. ХОБЛ включена в список профессиональных заболеваний, рекомендованный для стран – членов Международной организации труда [7], а с 2012 г. – в Национальный перечень профессиональных заболеваний Российской Федерации [8]. Тем не менее экспертиза связи ХОБЛ с профессией и, следовательно, возможность своевременного рационального трудоустройства больного до настоящего времени представляют значительные трудности. В первую очередь, это связано с полиэтиологичностью ХОБЛ и распространенностью этиологических факторов, не связанных с условиями труда. В настоящее время диагноз профессиональной ХОБЛ основан на документальном подтверждении дебюта заболевания при длительном (от 5–7 лет) стаже работы в условиях воздействия промышленных аэрозолей с превышением предельно допустимых концентраций (ПДК) в 3 раза и более [2]. Таким образом, сохраняется потребность научного поиска объективных диагностических признаков из числа особенностей клинического течения ХОБЛ, функциональных или лабораторных тестов.

Для выявления диагностических маркеров, дифференцирующих профессиональную ХОБЛ от общей, необходимы фундаментальные исследования биомеханизмов развития заболевания. Патогенетическая основа ПХОБЛ – это персистирующее воспаление дыхательных путей и легочной паренхимы как результат иммунного ответа на повреждающий агент [9–11]. Различия биологических свойств производственных факторов – органических и неорганических пылей, газов, жидкостных аэрозолей – позволяют предположить формирование при их воздействии уникального паттерна воспаления. Клетки и молекулы, вовлеченные в воспаление, могут быть потенциальными биомаркерами воздействия определенного внешнего агента.

Цель исследования – выявить клеточно-молекулярные особенности воспаления при профессиональной хронической обструктивной болезни легких в условиях воздействия промышленных токсичных газов. Установить диагностическую значимость молекулярных факторов воспаления.

Материал и методы. Дизайн – когортное наблюдательное исследование. Группы обследуемых сформированы в зависимости от эколого-производственного этиологического фактора: больные с ПХОБЛ, развившейся в условиях воздействия токсичных газов ($n=55$), и пациенты с нормальной функцией легких, работавшие в условиях контакта с токсичными газами ($n=49$). Группа сравнения – ХОБЛ у курильщиков табака ($n=103$), контрольная – услов-

но здоровые лица без контакта с промышленными аэрозолями и классом условий труда I–II ($n=99$).

Критерии включения: информированное согласие пациента на участие в исследовании, мужчины и женщины в возрасте от 45 до 80 лет включительно. В группу ПХОБЛ и ХОБЛ табакокурения включали пациентов с диагнозом ХОБЛ, соответствующим критериям GOLD 2011–2018 [12].

В группу ПХОБЛ включали пациентов с документированной экспозицией токсичных газов и/или раздражителей на рабочем месте с превышением ПДК в 1,5 раза и более, со стажем работы в данных условиях от 10 лет, с появлением симптомов ХОБЛ при стаже работы от 5 лет.

В группу экспонированных рабочих включали пациентов с документированным фактом работы в условиях воздействия токсичных газов и/или раздражителей с превышением ПДК в 1,5 раза и более, со стажем работы в указанных условиях от 10 лет и отсутствием нарушений вентиляционной функции легких.

В группу ХОБЛ табакокурения включали пациентов с анамнезом курения табака не менее 10 лет (курение продолжается или бывшие курильщики), с индексом пачка-лет 10 лет и более при отсутствии факторов риска профзаболеваний.

В группе условно здоровых лиц отсутствовали острые или хронические заболевания или травмы на момент исследования, а также факторы риска профзаболеваний.

Критерии исключения: отсутствие информированного согласия пациента на участие в исследовании, другие, кроме ХОБЛ, заболевания бронхолегочной системы (допускалось наличие хронического бронхита), воспалительные заболевания, онкологическая патология.

Экспертиза связи ХОБЛ с профессией проведена на базе Центра профпатологии ГБУЗ НСО ГKB № 2 г. Новосибирска. Гигиенический анализ условий труда проведен согласно руководству Р.2.2.2006-05 по данным, изложенным в санитарно-гигиенических характеристиках условий труда работника, составленных экспертами отдела надзора по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Роспотребнадзора по Новосибирской области на момент установления профессионального заболевания и материалам аттестации рабочих мест, предоставленных работодателями. В страты экспонированных к токсичным газам были включены маляры предприятия машиностроения (с ХОБЛ, $n = 42$, без ХОБЛ, $n = 44$), намотчики катушек электроприборов предприятия приборостроения (с ХОБЛ, $n = 13$, без ХОБЛ, $n = 5$); контакт на рабочем месте с ароматическими углеводородами и хлорорганическими соединениями был в пределах 1,5–6 ПДК.

Клинические и демографические характеристики исследуемых представлены в *табл. 1*. Исследование одобрено комитетом по этике ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 86 от 23 июня 2016 г.).

Всем больным выполнена оценка жалоб, сбор анамнез, физикальное исследование, оценка

Характеристика больных ХОБЛ, здоровых рабочих, групп сравнения и контроля

Параметр	Воздействие на рабочем месте токсичных газов		ХОБЛ табакокурения, n = 103	Группа контроля – условно здоровые, n = 99	p
	ПХОБЛ, n = 55	Здоровые рабочие, n = 49			
Возраст, лет	63,7 ± 5,13	60,2 ± 6,15	62,3 ± 6,82	62,3 ± 4,84	0,14
Пол:					
мужчины, n (%)	41 (75)	42 (86)	82 (80)	78 (79)	0,10
женщины, n (%)	14 (25)	7 (14)	21 (20)	21 (21)	0,10
Раса	Европеоиды				
Стаж работы, всего, лет	25,2 ± 1,11	24,1 ± 1,04	Не применимо	Не применимо	0,61
Стаж работы в дебюте ХОБЛ, лет	16 (11 – 25)	Не применимо	Не применимо	Не применимо	0,14
Стаж курения, лет	24,5 ± 1,75	23,1 ± 2,18	26,7 ± 0,81	25,5 ± 1,48	0,56
Доля курящих, n (%)	18 (32,7)	16 (32,7)	103 (100,0)	31 (30,1)	0,34
Индекс пачка-лет	14,2 ± 1,51	14,5 ± 2,01	17,1 ± 0,63	13,9 ± 1,15	0,001 ²
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ	66,7 ± 2,06	96,1 ± 0,17	59,0 ± 3,20	96,0 ± 1,15	<0,001 ¹
ОФВ ₁ , %	63,5 ± 2,45	95,3 ± 3,34	51,1 ± 1,37	102,5 ± 6,18	<0,001 ¹
Длительность болезни, лет	10,8 ± 0,50	Не применимо	10,3 ± 0,36	Не применимо	0,64

Примечание: ¹учитывали различия между группами больных с ХОБЛ; ²достоверное отличие группы ХОБЛ табакокурения.

статуса курения, частота обострений ХОБЛ, оценка тяжести одышки (mMRC), спирография с пробой с бронхолитиком (MicroLab CareFusion, США) [13], бодиплетизмография, исследование диффузионной способности легких для монооксида углерода методом однократного вдоха с задержкой дыхания (DL_{CO}) (бодиплетизмограф Power Cube Body, Германия), доплерэхокардиография (ультразвуковой сканер Mindray DC-N3, Шэньжэнь Майндрэй Биомедикал Электроникс Ко, Лтд, КНР). Больным с ХОБЛ однократно выполнена фибробронхоскопия, забор лаважной жидкости (БАЛ) для цитологического исследования (бронхоскоп BF-XT160 Olympus medical systems corp., Япония). Цитологическое исследование лаважной жидкости методом световой микроскопии проводили в день забора материала, подготовку образцов к исследованию проводили согласно стандартной процедуре, окраска по Райту–Гимзе [14]. Эозинофильный тип воспаления диагностировали при количестве эозинофилов в БАЛ более 3% лейкоцитов, нейтрофильный – при количестве нейтрофилов более 64%, пауцигранулоцитарный – при содержании в жидкости БАЛ эозинофилов менее 3% и нейтрофилов менее 64% [15, 16]. Определяли парциальное напряжение кислорода (PaO₂) в утренние часы (7.00) до приема бронхолитиков на анализаторе газов крови OPTI (OPTI Medical Systems Inc., США).

Методом твердофазного иммуноферментного анализа «сэндвич»-типа в сыворотке или плазме крови определяли концентрации провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (TNFα), интерлейкина 1 бета (IL-1β), моноцитарного хемотаксического белка 1 (MCP1), фактора, ингибирующего миграцию макрофагов (MIF); ростовых факторов – фактора роста фибробластов 2 (FGF 2), трансформирующего фактора роста β1 (TGF β1), фактора роста эндотелия сосудов A (VEGF A), фермента антиоксидантной системы экстрацеллюлярной медь/цинкзависимой суперок-

сиддисмутазы 3 (Cu/ZnSOD 3), продукта окисления белков, 8-изо-простагландина F2α (8-изо-PGF2α), матриксных металлопротеиназ 1-й и 9-й изоформ (MMP1 и MMP9), маркера функции эндотелия оксида азота. Исследование проводили на 8-канальном планшетном фотометре «Expert Plus» наборами фирм-производителей (фирма «ASYS HITECH», Австрия), стандартная длина волны измерения составила 450 нм.

Статистический анализ. Программное обеспечение – SPSS 24. Критический уровень значимости p = 0,05. Методы описательной статистики представлены для непрерывных переменных средней и ее стандартной ошибки (M ± m) при нормальном распределении (метод Колмогорова – Смирнова) либо медианой, максимальным и минимальным значениями, определением долей для качественных переменных. Эффекты экзогенного этиологического фактора ХОБЛ определяли методом ковариационного анализа (ANCOVA), межгрупповой план с последующим парным сравнением групп – критерием Данна. В качестве ковариат учитывали пол, возраст, длительность ХОБЛ, стаж работы или курения, индекс пачка-лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, число обострений ХОБЛ, ОФВ₁. Определение взаимосвязей выполнено методом линейной регрессии с поправкой на авторешаемость. Для оценки потенциальных биомаркеров проводили ROC-анализ. Различия по номинальным переменным – критерий χ².

Результаты и их обсуждение. Общйй цитоз жидкости БАЛ у больных с ПХОБЛ было значительно меньше, чем в группе ХОБЛ табакокурения. При ПХОБЛ была снижена доля клеток неповрежденного и увеличена доля клеток дегенерированного мерцательного эпителия, что отражает тяжесть атрофического процесса. Кроме того, в группе больных с ХОБЛ от действия токсичных газов была значимо выше частота выявления клеток метаплазированного эпителия – 26 (47,3%) больных по сравнению с 11 (10,7%) пациентами в группе ХОБЛ табакокуре-

ния; $\chi^2=10,2$; $p=0,003$. Процент альвеолярных макрофагов также был больше при ПХОБЛ. Исследование клеточных типов воспаления определило, что от действия токсичных газов для ПХОБЛ характерен эозинофильный тип (табл. 2).

Профессиональная ХОБЛ отличалась от ХОБЛ табакокурения высокими сывороточными концентрациями MCP1, Cu/ZnSOD 3, IL-1 β , MIF, TGF β 1, MMP1 и MMP9, снижением VEGF A и умеренным повышением 8-изо-PGF2 α (см. табл. 2). Изменения сывороточных уровней воспалительных факторов по сравнению с группой контроля были выявлены и у рабочих с нормальной функцией легких. В этой группе были повышены сывороточные концентрации MCP1 (но в меньшей степени, чем у больных с ПХОБЛ) и Cu/ZnSOD 3 (сопоставимо с группой ПХОБЛ), снижены сывороточные концентрации VEGF A.

Таким образом, у пациентов, экспонированных к токсичным газам по сравнению с контролем были повышены средние значения сывороточных концентраций: MCP1 – у больных с ПХОБЛ были повышены в 3 раза, у рабочих с нормальной функцией легких – в 1,5 раза; Cu/ZnSOD 3 у больных с ПХОБЛ и здоровых рабочих – в 2 раза. Снижены средние значения сывороточных концентраций VEGF A у больных с ПХОБЛ в 9 раз, у контактных – в 1,3 раза.

Концентрация TNF α сыворотки была повышена у больных с ХОБЛ обеих групп и у рабочих с нормаль-

ной функцией легких по сравнению с результатами здоровых лиц.

В моделях множественной линейной регрессии стаж работы и интенсивность воздействия промышленных аэрозолей были ассоциированы с основными параметрами воспалительного паттерна у больных с ПХОБЛ и контактных лиц. Другие независимые переменные, которые были включены в анализ: пол, возраст, длительность ХОБЛ и воздействие экзогенного этиологического фактора, индекс пачка-лет, наличие сердечно-сосудистых заболеваний, число обострений ХОБЛ, ОФВ₁.

Стаж работы в условиях воздействия токсичных газов был независимым прогностическим фактором для сывороточных концентраций MCP1 ($R^2=0,7$), MIF ($R^2=0,9$), MMP1 ($R^2=0,8$), Cu/ZnSOD 3 ($R^2=0,7$), VEGF A ($R^2=0,4$) у больных с ПХОБЛ, для концентраций MCP1 ($R^2=0,8$) и VEGF A ($R^2=0,5$) у рабочих с сохраненной функцией легких. С максимальными разовыми концентрациями ксилола в воздухе рабочей зоны был ассоциирован уровень VEGF A (у больных с ПХОБЛ $R^2=0,5$, у здоровых рабочих $R^2=0,7$).

Факторы, определяющие особенности молекулярного паттерна ПХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов, были ассоциированы с клинико-функциональными параметрами (табл. 3). Так, при увеличении в системной циркуляции MMP9, TGF β 1 и снижении VEGF A увеличивалась выраженность эмфиземы, оцененная по доле оста-

Таблица 2

Влияние экзогенного этиологического фактора на клеточно-молекулярные механизмы воспаления ХОБЛ

Параметр	Воздействие на рабочем месте токсичных газов		ХОБЛ табакокурения, n = 103	Контрольная группа, n = 99	p<
	ПХОБЛ, n = 55	Без ХОБЛ, n = 49			
Эозинофильное воспаление, n (%)	32 (58,2)	Не применимо	36 (35,0)	Не применимо	0,01
Нейтрофильное воспаление, n (%)	2 (3,60)	Не применимо	37 (35,9)	Не применимо	0,01
Смешанное воспаление, n (%)	1 (1,8)	Не применимо	25 (24,3)	Не применимо	0,01
Пауцигранулоцитарное воспаление, n (%)	20 (36,4)	Не применимо	5 (4,9)	Не применимо	0,01
Общий цитоз, клеток в 1 мкл	194,1 \pm 6,09	Не применимо	421,6 \pm 4,90	Не применимо	0,01
Мерцательный эпителий, % от клеточного состава	0,2 \pm 0,12	Не применимо	2,3 \pm 0,12	Не применимо	0,01
Дегенерированный эпителий, % от клеточного состава	4,4 \pm 0,12	Не применимо	1,0 \pm 0,05	Не применимо	0,01
Альвеолярные макрофаги, % от клеточного состава	76,1 \pm 1,83	Не применимо	53,9 \pm 2,31	Не применимо	0,01
TNF α , пг/мл	23,7 \pm 0,73	22,1 \pm 1,12	24,0 \pm 0,50	14,6 \pm 0,20	0,01 ^{3,5,6}
IL-1 β , пг/мл	11,2 \pm 0,39	1,8 \pm 0,26	2,7 \pm 0,39	1,1 \pm 0,18	0,01 ^{2,3,4,5}
MCP1, пг/мл	553,5 \pm 4,81	278 \pm 3,17	210,7 \pm 2,18	183,7 \pm 0,72	0,01 ¹
MIF, нг/мл	49,3 \pm 0,31	28,1 \pm 1,39	40,3 \pm 0,73	32,0 \pm 0,26	0,01 ^{2,3,4,5}
FGF2, пг/мл	3,1 \pm 0,68	1,5 \pm 0,98	9,5 \pm 0,23	1,2 \pm 0,01	0,01 ^{2,5}
TGF β 1, пг/мл	1274,9 \pm 17,40	452,8 \pm 10,12	728,7 \pm 11,62	434,8 \pm 5,29	0,01 ^{2,3,4,5}
VEGF A, пг/мл	132,7 \pm 14,06	910,1 \pm 11,43	857,4 \pm 16,63	1188,2 \pm 19,3	0,01 ¹
Cu/ZnSOD 3, нг/мл	11,9 \pm 0,13	10,7 \pm 0,15	1,6 \pm 0,06	5,6 \pm 0,03	0,01 ^{2,3,5,6}
8-изо-PGF2 α , пг/мл	25,4 \pm 0,45	10,4 \pm 1,32	15,4 \pm 0,48	9,1 \pm 0,47	0,01 ^{2,3,4,5}
MMP9, нг/мл	0,29 \pm 0,005	0,13 \pm 0,003	0,17 \pm 0,001	0,15 \pm 0,002	0,01 ^{2,3,4,5}
MMP1, пг/мл	294,5 \pm 2,53	181,3 \pm 4,15	265,1 \pm 1,45	192,0 \pm 1,69	0,01 ^{2,3,4,5}
Оксид азота, мкмоль/л	61,4 \pm 1,70	105,2 \pm 3,11	113,1 \pm 1,46	112,4 \pm 1,25	0,01 ^{2,3,4,5}

Примечание: достоверность различий ¹ между всеми группами; ² ХОБЛ от действия газов и табакокурения; ³ ХОБЛ от действия газов и группой контроля; ⁴ ХОБЛ от действия газов и рабочих с нормальной функцией легких; ⁵ ХОБЛ табакокурения и группой контроля; ⁶ рабочих, экспонированных к газам и группой контроля.

Влияние компонентов биомеханизма развития на основные фенотипические признаки ПХОБЛ

Молекулярный фактор	B	Стандартная ошибка	Beta	ρ	R	R ²	R ² , поправленный на авторешаемость
ОФВ ₁ , % от должных величин							
MCP1, пг/мл	-0,189	0,085	-0,370	0,031	0,67	0,45	0,43
TGF β 1, пг/мл	-0,048	0,024	-0,344	0,045			
ООЛ/ОЕЛ, %							
MMP9, нг/мл	10,481	5,195	0,831	<0,001	0,87	0,85	0,85
VEGF A, пг/мл	-0,010	0,005	-0,073	0,045			
TGF β 1, пг/мл	0,005	0,001	0,150	<0,001			
PaO ₂ , мм рт.ст.							
VEGF A, пг/мл	-0,088	0,043	-0,235	0,047	0,656	0,43	0,41
СДЛА, мм рт.ст.							
Оксид азота, мкмоль/л	-0,534	0,118	-0,521	<0,001	0,3	0,20	0,40
DL _{CO} , % от должных значений							
VEGF A, пг/мл	0,030	0,015	0,266	0,049	0,266	0,07	0,55

точного объема в общей емкости легких (ООЛ/ОЕЛ), при снижении уровня VEGF A снижались парциальное напряжение кислорода артериальной крови (PaO₂) и диффузионная способность легких (DL_{CO}), при снижении концентрации оксида азота увеличивалось расчетное среднее давление в легочной артерии (СДЛА).

Учитывая выявленные отличия воспаления при ХОБЛ от действия токсичных газов и взаимосвязь эндотипа и фенотипа, патогенетические факторы были оценены в качестве биомаркеров. Определяли их значимость для двух диагностических целей. Для выявления маркеров, различающих ХОБЛ в результате воздействия токсичных газов, и ХОБЛ табакокурения, исследовали группы ПХОБЛ и ХОБЛ табакокурения. Для выявления маркеров, различающих больных ХОБЛ и экспонированных рабочих с нормальной функцией легких, – группы ПХОБЛ и здоровых рабочих тех же предприятий. Результаты были скорректированы по полу, возрасту, длительности ХОБЛ и воздействию экзогенного этиологического фактора, индексу пачка-лет, наличию сердечно-сосудистых заболеваний, числу обострений ХОБЛ, ОФВ₁.

Исследование патогенетических факторов в качестве маркеров профессионального генеза ХОБЛ от воздействия токсичных газов определило, что наиболее значимыми независимыми диагностическими признаками были сывороточные концентрации IL-1 β (B = 0,027; p < 0,001), TGF β 1 (B = 0,00009; p < 0,001), VEGF A (B = -0,0003; p = 0,008).

Линейная взаимосвязь может быть представлена в виде формулы: биохимический маркер ПХОБЛТГ = -0,38 + 0,027 × IL-1 β + 0,00009 × TGF β 1 - 0,0003 × VEGF A, где биохимический маркер профессиональной ХОБЛ от действия токсичных газов (ПХОБЛТГ) – ожидаемая вероятность, что ХОБЛ развилась в результате действия токсичных газов; IL-1 β – сывороточная концентрация IL-1 β , пг/мл; TGF β 1 – сывороточная концентрация TGF β 1, пг/мл; VEGF A – сывороточная концентрация VEGF A, пг/мл.

При значении комплексного биохимического маркера ПХОБЛ от действия токсичных газов, равном или превышающем 0,2, ХОБЛ сформировалась в результате экспозиции профессионального фактора с вероятностью 95%. Диагностическая чувствительность метода равняется 95,0%, специфичность – 70,2%, площадь под кривой чувствительность/специфичность составила 0,91; 95% ДИ 0,90–0,98; p < 0,001. Диагностическая эффективность теста – 95,7% (табл. 4, рисунок).

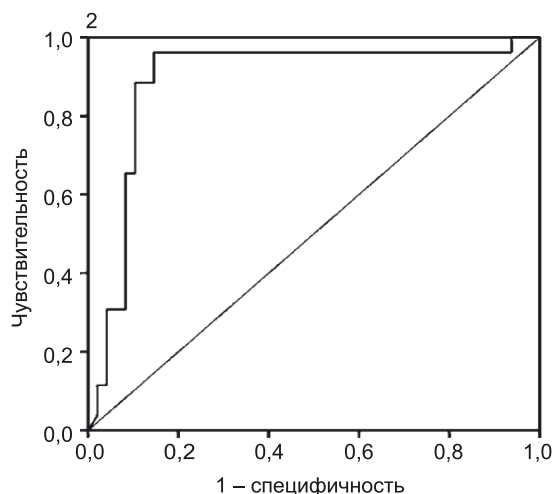
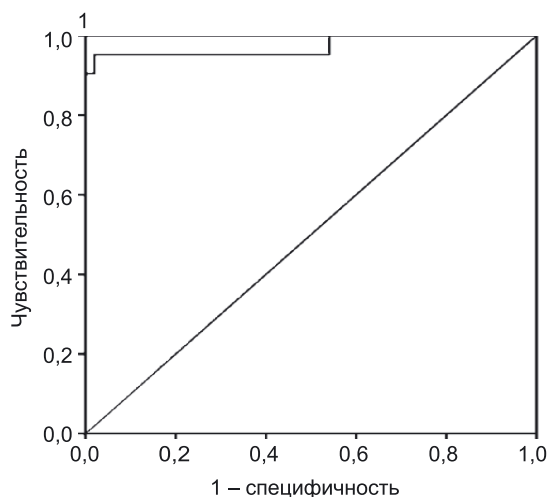
При оценке исследуемых факторов в качестве биомаркеров риска ПХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов с ОФВ₁/ФЖЕЛ меньшим или равным 0,7 после ингаляции бронхолитика был ассоциирован сывороточный уровень VEGF A (B = -0,09; p = 0,034). Так как значимый фактор оказался единственным, а в практической работе удобнее использовать не коэффициенты, а результаты прямых измерений, то в дальнейшем оценивали диагностическую чувствительность и специфич-

Таблица 4

Качество диагностических моделей

	R	R ²	R ² , поправленный на авторешаемость	Стандартная ошибка оценки
Комплексный маркер, дифференцирующий ПХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов от ХОБЛ другой этиологии	0,802	0,650	0,640	0,28
VEGF A – маркер, дифференцирующий больных с ПХОБЛ из экспонированных лиц	0,812	0,799	0,752	0,16

Примечание: R – коэффициент корреляции между прогнозом и фактическим значением; R² – квадрат коэффициента корреляции между прогнозом и фактическим значением.



Чувствительность и специфичность молекулярных маркеров:

1 – комплексный биохимический маркер профессионального генеза ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов; 2 – VEGF A как маркер ХОБЛ у лиц, экспонированных к токсичным газам

ность 9-кратного снижения VEGF A сыворотки по сравнению со средними значениями здоровых лиц без профвредностей (менее 133 пг/мл). Маркер прогнозировал ПХОБЛ с чувствительностью 82% и специфичностью 89%, площадь под ROC-кривой составила 0,86 (см. табл. 4, рисунок).

Анализ зависимости операционных характеристик исследуемых маркеров от стажа работы в неблагоприятных условиях выявил, что при увеличении стажа диагностическая специфичность и эффективность увеличивались (табл. 5), тогда как диагностическая чувствительность не изменялась. Показатели информативности были приемлемыми для клинической практики во всех стажевых группах.

Ранее проведенные исследования выявили возможность влияния профессионального этиологического фактора на фенотип ХОБЛ. Дизайн большинства из этих исследований предполагал включение больных независимо от гигиенических свойств производственного этиологического фактора, что могло ограничить достоверность результатов [17, 18]. Данные об особенностях ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов и исследования патогенетической основы фенотипов профессиональной ХОБЛ в доступной литературе ограничены.

Проведенное исследование показало, что воздействие токсичных газов в течение 16 (11–25) лет с наличием пиковых превышений ПДК в 1,5–6 раз

модифицирует общие биомеханизмы ХОБЛ – аномальное персистирующее воспаление, оксидативный стресс, дисбаланс протеиназы-антипротеиназы, дисфункцию эндотелия, формируя специфичный фенотип. Для ПХОБЛ было характерно повышение сывороточных концентраций преимущественно макрофагальных цитокинов MCP1, IL-1 β , MIF, компонентов антиоксидантной защиты Cu/ZnSOD 3, металлопротеиназ MMP1, MMP9 и дисбаланс ростовых факторов – повышение TGF β 1 и снижение VEGF A. Каузальная роль промышленного аэрозоля подтверждается повышением MCP1 и снижением VEGF A у здоровых рабочих, экспонированных к токсичным газам, с выраженным усилением изменений при развитии ПХОБЛ. Напряжение антиоксидантных систем, определяемое по избыточному количеству Cu/ZnSOD 3, было выявлено уже у контактных рабочих с нормальной функцией легких. Возможно, при развитии ПХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов срыв адаптации заключается в персистирующей гиперактивации макрофагов и нарушении процессов репарации в рамках воспалительного ответа на повреждающий агент.

Влияние производственного фактора на развитие отдельного эндотипа ХОБЛ дополнительно подтверждают выявленные ассоциации уровней молекулярных факторов с длительностью и интенсивностью воздействия токсичных газов.

Таблица 5

Информативность биохимических маркеров в зависимости от стажа

Стаж работы в условиях воздействия токсичных газов	10–15 лет	15–30 лет	Более 30 лет	<i>p</i>
Комплексный биохимический маркер профессионального генеза ХОБЛ вследствие воздействия токсичных газов				
Диагностическая чувствительность, %	94,3	95,3	96,3	0,063
Диагностическая специфичность, %	68,0	72,1	82,5	0,044
Диагностическая эффективность, %	93,1	95,5	98,2	0,049
VEGFA – маркер ХОБЛ у лиц, экспонированных к токсичным газам				
Диагностическая чувствительность, %	80,1	82,6	84,5	0,071
Диагностическая специфичность, %	78,3	89,1	91,1	0,031
Диагностическая эффективность, %	89,2	90,1	92,6	0,029

Патогенетическая специфичность ПХОБЛ от действия токсичных газов является основой формирования отдельного клинического варианта (фенотипа) заболевания. Повышенные сывороточные концентрации MMP9, TGF β 1, сниженные VEGF A были взаимосвязаны с увеличением выраженности эмфиземы, нарастанием дыхательной недостаточности; снижение оксида азота – с легочной гипертензией. Полученные результаты соответствуют известным данным о функциях исследованных молекул [19–24] и результатам исследований клинико-функциональных особенностей ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов, ранее опубликованных нашей исследовательской группой. При развитии в результате воздействия токсичных газов ПХОБЛ отличается высоким баллом mMRC, снижением PaO₂, эмфиземой с выраженным увеличением легочных объемов (ООЛ/ОЕЛ), СДЛА более 35 мм рт.ст. при средней тяжести ограничения воздушного потока [25].

Диагностическая значимость исследованных молекулярных факторов прежде была установлена для ХОБЛ табакокурения. Так, в сравнении со здоровыми, экспрессия MCP1, IL-1 β , TGF β 1 была повышена в бронхолегочной системе больных с ХОБЛ [19–21]. Большинство источников сообщают сниженный уровень VEGF A при ХОБЛ [22], но опубликованы данные и о возможном его повышении [23]. Проведенное исследование показало потенциальные возможности использования IL-1 β , TGF β 1 и VEGF A как маркеров профессионального генеза ХОБЛ от воздействия токсичных газов и VEGF A как маркера риска ХОБЛ у экспонированных лиц.

Выводы. В условиях воздействия токсичных газов формируется отдельный патогенетический вариант профессиональной хронической обструктивной болезни легких. Перспективным маркером высокого риска профессиональной ХОБЛ в условиях воздействия токсичных газов является сывороточная концентрация VEGF A. В качестве диагностического критерия профессионального генеза ХОБЛ может быть использован комплексный маркер, включающий IL-1 β , TGF β 1 и VEGF A.

Прозрачность исследования. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ и Министерства образования, науки и инновационной политики Новосибирской области в рамках научного проекта № 17-44-540009 p_a.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реализация глобального плана действий ВОЗ по охране здоровья работающих в Российской Федерации / Н.Ф. Измеров, И.В. Бухтияров, Л.В. Прокопенко, Е.Е. Шиган // Медицина труда и промышленная экология. – 2015. – № 9. – С.4–10.
2. Васильева, О.С. Хроническая обструктивная болезнь легких как профессиональное заболевание: факторы риска и проблема медико-социальной реабилитации больных / О.С. Васильева, Н.Ю. Кравченко // Российский медицинский журнал. – 2015. – Т. 21, № 5. – С.22–26.
3. Профессиональные заболевания органов дыхания: национальное руководство / под ред. Н.Ф. Измерова, А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 792 с.
4. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2017 году: государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. – 268 с.
5. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare data viz. – URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
6. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care / D. Fishwick [et al.] // Occup. Med. (Lond). – 2015. – Vol. 65, № 4. – P.270–282.
7. О перечне профессиональных заболеваний, уведомлении о несчастных случаях на производстве и профессиональных заболеваниях и их регистрации: рекомендация MOT № 194. – URL: http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORMLEXPUB:12100:0:NO:12100:P12100_INSTRUMENT_ID:312532:NO (дата обращения: 14.06.2017).
8. Об утверждении перечня профессиональных заболеваний: приказ Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27.04.2012 № 417н (зарегистрирован в Минюсте 15.05.2012 г. Пер. № 24168).
9. Серебряков, П.В. Клинико-гигиеническая оценка состояния здоровья работников производства меди в условиях Крайнего Севера / П.В. Серебряков, О.И. Карташев, И.Н. Федина // Медицина труда и промышленная экология. – 2016. – № 1. – С.25–28.
10. Васильева, О.С. Роль молекулярно-генетических исследований в диагностике и профилактике развития профессиональных заболеваний органов дыхания / О.С. Васильева, Л.П. Кузьмина, Н.Ю. Кравченко // Пульмонология. – 2017. – Т. 27, № 2. – С.198–205.
11. Barnes, P.J. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease / P.J. Barnes // J. Allergy Clin. Immunol. – 2016. – Vol. 138, № 1. – P.16–27.
12. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report)]. – URL: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf (дата обращения: 27.07.2018).
13. Федеральные клинические рекомендации Российского респираторного общества по использованию метода спирометрии / А.Г. Чучалин, З.Р. Айсанов, С.Ю. Чижина [и др.] // Пульмонология. – 2014. – № 6. – С.11–24.
14. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate / M. Brown [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 44, № 11. – P.1415–1420.
15. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD / I.D. Pavord [et al.] // Thorax. – 2016. – Vol. 71, № 2. – P.118–25.
16. Haldar, P. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype / P. Haldar, I.D. Pavord // J. Allergy Clin. Immunol. – 2007. – Vol. 119, № 5. – P.1043–1052.
17. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease / L.M. Paulin [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. – Vol. 191. – P.557–565.
18. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD / D. Caillaud [et al.] // BMC Public Health. – 2012. – Vol. 12. – P.302.
19. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling /

A. Churg [et al.] // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2009. – Vol. 40. – P.482–490.

20. Roflumilast N-oxide prevents cytokine secretion induced by cigarette smoke combined with LPS through JAK/STAT and ERK1/2 inhibition in airway epithelial cells / T. Victoni [et al.] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, № 1. – P.e85243.
21. Increased production of TGF- β 1 from sputum cells of COPD: Relationship with airway obstruction / L. Godinas [et al.] // *Cytokine.* – 2017. – Vol. 99. – P.1–8.
22. Neutrophil Elastase Differentially Regulates Interleukin 8 (IL-8) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Production by Cigarette Smoke Extract / K.H. Lee [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2015. – Vol. 290. – P.28438–28445.
23. Prostaglandin E₂ possesses different potencies in inducing Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 production in COPD human lung fibroblasts / A. Bonanno [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids.* – 2016. – Vol. 106. – P.11–8.
24. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity / H.K. Koo [et al.] // *Int. J. Chron. Obstruct Pulmon. Dis.* – 2016. – № 11. – P.1129–1137.
25. Фенотипы и эндотипы профессиональной хронической обструктивной болезни легких от воздействия токсичных газов или неорганической пыли / Л.А. Шпагина, О.С. Котова, О.Н. Герасименко [и др.] // *Вестник современной клинической медицины.* – 2017. – Т. 10, вып. 5. – С.56–65.

REFERENCES

1. Izmerov NF, Bukhtiyarov IV, Prokopenko LV, Shigan EE. Realizatsiya global'nogo plana dejstvij VOZ po ohrane zdorov'ya rabotayushchih v Rossijskoj Federacii [Russian Federation implementation of WHO global efforts plan on workers health care]. *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2015; (9): 4-10.
2. Vasilyeva OS, Kravchenko NYu. Hronicheskaya obstruktivnaya bolezni' legkih kak professional'noe zabolevanie: faktory riska i problema mediko-social'noj reabilitatsii bol'nyh [The chronic obstructive disease of lungs as occupational illness: risk factors and problem of medical social rehabilitation of patients]. *Rossijskij medicinskij zhurnal* [Medical Journal of the Russian Federation]. 2015; 21 (5): 22-26.
3. Izmerov NF, Chuchalin AG ed. Professional'nye zabo-levaniya organov dyhaniya: nacional'noe rukovodstvo [Occupational respiratory diseases: national guidelines]. Moskva [Moscow]: GEOTAR-Media. 2015; 792 p.
4. O sostoyanii sanitarno-ehpidemiologicheskogo blago-poluchiya naseleniya v Rossijskoj Federacii v 2017 godu: Gosudarstvennyj doklad [Sanitary and epidemiological wellbeing in Russian Federation in 2017]. Moskva [Moscow]: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka [Federal service for surveillance on consumer rights and human wellbeing]. 2018; 268 p.
5. The Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare data viz. Available from URL: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> (27.07.2018)
6. Fishwick D, Sen D, Barber C, Bradshaw L, Robinson E, Sumner J. Occupational chronic obstructive pulmonary disease: a standard of care. *Occup Med (Lond)*. 2015; 65 (4): 270-282.
7. International Labour Organisation. R194 – List of Occupational Diseases Recommendation. 2002; 194: URL: [EXPUB:12100:0::NO:12100:P12100_INSTRUMENT_ID:312532:NO](http://www.ilo.org/dyn/normlex/en/f?p=NORML</div><div data-bbox=)

8. Ob utverzhdenii perechnya professional'nyh zabo-levanij: prikaz Ministerstva zdravoohraneniya i social'nogo razvitiya RF ot 27\04\2012 № 417n (zaregistrovan v Minyuste 15\05\2012 goda # 24168) [On approval of the list of occupational diseases: Order of the Ministry of Health and Social Development of the Russian Federation of 27\04\2012 # 417n (registered in the Ministry of Justice 15\05\2012 # 24168)].
9. Serebryakov PV, Kartashev OI, Fedina IN. Kliniko-gigienicheskaya ocenka sostoyaniya zdorov'ya rabotnikov proizvodstva medi v usloviyah krajnego severa [Clinical and hygienic evaluation of health state of copper production workers in Far North]. *Medicina truda i promyshlennaya ehkologiya* [Occupational medicine and industrial ecology]. 2016; 1: 25–28.
10. Vasil'eva OS, Kuz'mina LP, Kravchenko NYu. Rol' molekulyarno-geneticheskikh issledovanij v diagnostike i profilaktike razvitiya professional'nyh zabo-levanij organov dyhaniya [A role of molecular analysis for diagnosis and prevention of occupational lung diseases]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2017; 27 (2): 198–205.
11. Barnes PJ. Inflammatory mechanisms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 138 (1): 16–27.
12. Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (2018 report). Available from URL: http://goldcopd.org/wp-content/uploads/2017/11/GOLD-2018-v6.0-FINAL-revised-20-Nov_WMS.pdf
13. Chuchalin AG, Ajsanov ZR, Chikina SYu, Chernyak AV, Kalmanova EN. Federal'nye klinicheskie rekomendacii Rossijskogo respiratornogo obshchestva po ispol'zovaniyu metoda spirometrii [Federal guidelines of the Russian Respiratory Society for the spirometry methodology]. *Pul'monologiya* [Pulmonology]. 2014; 6: 11-24.
14. Brown M, Varia H, Bassett P, Davidson RN, Wall R, Pasvol G. Prospective study of sputum induction, gastric washing, and bronchoalveolar lavage for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in patients who are unable to expectorate. *Clin Infect Dis*. 2007; 44 (11): 1415–1420.
15. Pavord ID, Lettis S, Locantore N, Pascoe S, Jones PW, Wedzicha JA, Barnes NC. Blood eosinophils and inhaled corticosteroid/long-acting β -2 agonist efficacy in COPD. *Thorax*. 2016; 71 (2): 118–125.
16. Haldar P, Pavord ID. Noneosinophilic asthma: a distinct clinical and pathologic phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119 (5): 1043–1052.
17. Paulin LM, Diette GB, Blanc PD, Putcha N, Eisner MD, Kanner RE, Belli AJ, Christenson S, Tashkin DP, Han M, Barr RG, Hansel NN. Occupational exposures are associated with worse morbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191: 557-565.
18. Caillaud D, Lemoigne F, Carré P, Escamilla R, Chanez P, Burgel PR, Court-Fortune I, Jebrak G, Pinet C, Perez T, Brinchault G, Paillasseur JL, Roche N. Association between occupational exposure and the clinical characteristics of COPD. *BMC Public Health*. 2012; 12: 302.
19. Churg A, Zhou S, Wang X, Wang R, Wright JL. The role of interleukin-1beta in murine cigarette smoke-induced emphysema and small airway remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009; 40: 482–490.
20. Victoni T, Gleonnec F, Lanzetti M, Tenor H, Valença S, Porto LC, Lagente V, Boichot E. Roflumilast N-oxide prevents cytokine secretion induced by cigarette smoke combined with LPS through JAK/STAT and ERK1/2

- inhibition in airway epithelial cells. *PLoS One*. 2014; 9 (1): e85243.
21. Godinas L, Corhay JL, Henket M, Guiot J, Louis R, Moermans C. Increased production of TGF- β 1 from sputum cells of COPD: Relationship with airway obstruction. *Cytokine*. 2017; 99: 1-8.
22. Lee KH, Lee CH, Jeong J, Jang AH, Yoo CG. Neutrophil elastase differentially regulates interleukin 8 (il-8) and vascular endothelial growth factor (VEGF) production by cigarette smoke extract. *J Biol Chem*. 2015; 290: 28438–28445.
23. Bonanno A, Albano GD, Siena L, Montalbano AM, Riccobono L, Anzalone G, Chiappara G, Gagliardo R, Profita M, Sala A. Prostaglandin E₂ possesses different potencies in inducing Vascular Endothelial Growth Factor and Interleukin-8 production in COPD human lung fibroblasts. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2016; 106: 11-18.
24. Koo HK, Hong Y, Lim MN, Yim JJ, Kim WJ. Relationship between plasma matrix metalloproteinase levels, pulmonary function, bronchodilator response, and emphysema severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11: 1129-1137.
25. Shpagina LA, Kotova OS, Gerasimenko ON, Shpagin IS, Surovenoko TN, Karmanovskaya SA, Ermakova MA. Fenotipy i ehndotipy professional'noj hronicheskoy obstruktivnoj bolezni legkih ot vozdejstviya toksichnyh gazov ili neorganicheskoy pyli [Phenotypes and endotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease due to toxic gases or inorganic dust]. *Vestnik sovremennoj klinicheskoy mediciny [The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine]*. 2017; 10 (5): 56-65.