

DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf643283>

Ремоделирование сосудов и эндотелиальная дисфункция у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью лёгких, связанной с воздействием промышленных аэрозолей с наночастицами

Л.А. Шпагина¹, М.А. Зенкова², А.И. Сапрыкин³, Е.Б. Логашенко², И.С. Шпагин¹, О.С. Котова¹, А.Р. Цыганкова³, Е.Г. Кондюрина¹, В.В. Зеленская¹, Г.В. Кузнецова¹, Е.В. Аникина¹, Н.В. Камнева¹, В.А. Сергеев¹, Т.Н. Суровенко⁴

¹ Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск, Россия;

² Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

³ Институт неорганической химии имени А.В. Николаева Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия;

⁴ Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. Особенности патологии сосудов при фенотипах профессиональной хронической обструктивной болезни лёгких (ПХОБЛ), а также роль в их формировании компонентов промышленных аэрозолей, особенно наночастиц, изучены недостаточно.

Цель. Определить особенности ремоделирования артерий и функции эндотелия у больных ПХОБЛ, развившейся от воздействия аэрозолей, содержащих наночастицы.

Методы. Выполнено наблюдательное когортное одномоментное исследование больных ПХОБЛ, развившейся от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов ($n=48$) или кремния ($n=55$), в сравнении с ХОБЛ вследствие табакокурения ($n=50$). Размеры частиц определены с использованием сканирующей электронной микроскопии, химический состав — атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой. Проведены дуплексное сканирование с цветным доплеровским картированием кровотока брахиоцефальных, плечевых артерий, аорты; оценка поток-опосредованной дилатации плечевых артерий; исследование молекулярных маркеров твердофазным иммуноферментным методом. Взаимосвязи определяли с помощью линейной регрессии.

Результаты. В группе ПХОБЛ, развившейся от аэрозолей с наночастицами кремния, выявлены максимальные значения толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии — 1,2 [0,9; 1,5] мм; в группе ПХОБЛ, развившейся от аэрозолей с наночастицами металлов, — 0,9 [0,7; 1,0] мм; в группе сравнения — 0,8 [0,7; 0,9] мм ($p=0,009$). В этой же группе установлены наибольшие значения частоты атеросклероза (41,8% в сравнении с 22,9% в группе ПХОБЛ, развившейся от аэрозолей с наночастицами металлов; и 18,0% в группе сравнения, $p=0,003$); скорости распространения пульсовой волны в аорте (12,6 [11,2; 14,1]; 9,3 [8,9; 10,7]; и 7,2 [6,9; 8,4] м/с соответственно, $p=0,001$); минимальные значения поток-опосредованной дилатации плечевых артерий (2,5 [2,1; 3,4]; 3,8 [3,3; 4,6] и 4,7 [4,5; 5,3]% соответственно, $p=0,001$). При ПХОБЛ от аэрозолей с наночастицами кремния были максимальными сыровоточные концентрации сосудистой молекулы адгезии 1, фактора фон Виллебранда, трансформирующего фактора роста $\beta 1$, N-терминального пропептида проколлагена III, фактора роста фибробластов 2. Выявлены регрессионные взаимосвязи толщины комплекса интима-медиа с концентрацией наночастиц металлов (корректированный квадрат коэффициента детерминации — $R^2_{\text{корр}}$ — равен 0,36) и кремния ($R^2_{\text{корр}}$ 0,47), стажем работы ($R^2_{\text{корр}}$ 0,27); поток-опосредованной дилатации плечевых артерий с концентрацией наночастиц металлов ($R^2_{\text{корр}}$ 0,51), кремния ($R^2_{\text{корр}}$ 0,71), стажем работы ($R^2_{\text{корр}}$ 0,68), общей концентрацией кремнийсодержащей пыли ($R^2_{\text{корр}}$ 0,55).

Заключение. ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами (особенно кремнийсодержащими) отличается выраженностью ремоделирования сосудов и дисфункции эндотелия, что необходимо учитывать при диспансерном наблюдении.

Ключевые слова: наночастицы; профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких; ремоделирование сосудов; эндотелиальная дисфункция.

Как цитировать:

Шпагина Л.А., Зенкова М.А., Сапрыкин А.И., Логашенко Е.Б., Шпагин И.С., Котова О.С., Цыганкова А.Р., Кондюрина Е.Г., Зеленская В.В., Кузнецова Г.В., Аникина Е.В., Камнева Н.В., Сергеев В.А., Суровенко Т.Н. Ремоделирование сосудов и эндотелиальная дисфункция у больных профессиональной хронической обструктивной болезнью лёгких, связанной с воздействием промышленных аэрозолей с наночастицами // Российский медицинский журнал. 2025. Т. 31, № 2. С. 127–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf643283>

Рукопись получена: 22.12.2024

Рукопись одобрена: 30.01.2025

Опубликована online: 20.03.2025



DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf643283>

Vascular remodeling and endothelial dysfunction in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease caused by exposure to industrial aerosol nanoparticles

Lyubov A. Shpagina¹, Marina A. Zenkova², Anatoly I. Saprykin³, Evgeniya B. Logashenko², Ilya S. Shpagin¹, Olga S. Kotova¹, Alphiya R. Tsygankova³, Elena G. Kondyurina¹, Vera V. Zelenskaia¹, Galina V. Kuznetsova¹, Ekaterina V. Anikina¹, Natalya V. Kamneva¹, Valerij A. Sergeev¹, Tatyana N. Surovenko⁴

¹ Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

² Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

³ Nikolaev Institute of Inorganic Chemistry, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia;

⁴ Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: The characteristics of vascular pathology in different phenotypes of occupational chronic obstructive pulmonary disease (COPD), as well as the causal role of various industrial aerosol components, especially nanoparticles, are poorly understood.

AIM: To determine the characteristics of arterial remodeling and endothelial function in patients with occupational COPD caused by exposure to aerosol nanoparticles.

METHODS: An observational, cohort cross-sectional study was performed in patients with occupational COPD caused by exposure to aerosols containing metal ($n=48$) or silicon ($n=55$) nanoparticles, compared with COPD caused by tobacco smoking ($n=50$). Scanning electron microscopy and inductively coupled plasma atomic emission spectroscopy were used to measure the size and chemical composition of particles, respectively. The procedures used in the study included color-flow duplex scanning of the brachiocephalic arteries, brachial arteries, and aorta; flow-mediated dilation test of the brachial arteries; and enzyme-linked immunosorbent assay of molecular markers. Linear regression was used to determine relationships.

RESULTS: The group of occupational COPD caused by aerosols with silicon nanoparticles had the highest values of carotid intima-media thickness: 1.2 [0.9; 1.5] mm; in the group of occupational COPD caused by aerosols with metal nanoparticles and the control group, these values were 0.9 [0.7; 1.0] mm and 0.8 [0.7; 0.9] mm, respectively ($p=0.009$). Moreover, the group of occupational COPD caused by aerosols with silicon nanoparticles had the highest incidence of atherosclerosis compared to the group of occupational COPD caused by aerosols with metal nanoparticles and the control group (41.8% vs. 22.9% and 18.0%, respectively; $p=0.003$). The aortic pulse wave velocity in the three groups was 12.6 [11.2; 14.1], 9.3 [8.9; 10.7], and 7.2 [6.9; 8.4] m/s, respectively ($p=0.001$). The minimum flow-mediated dilation of the brachial arteries was 2.5 [2.1; 3.4], 3.8 [3.3; 4.6], and 4.7 [4.5; 5.3]%, respectively ($p=0.001$). Occupational COPD caused by aerosols with silicon nanoparticles was associated with the highest serum levels of vascular cell adhesion molecule 1, von Willebrand factor, transforming growth factor $\beta 1$, procollagen III N-terminal propeptide, and fibroblast growth factor 2. Regression relationships were found between the intima-media thickness and the concentration of metal (adjusted R^2 : 0.36) and silicon (adjusted R^2 : 0.47) nanoparticles, as well as the length of employment (adjusted R^2 : 0.27). Moreover, regression relationships were found between the flow-mediated dilation of the brachial arteries and the concentration of metal (adjusted R^2 : 0.51) and silicon (adjusted R^2 : 0.71) nanoparticles, the length of employment (adjusted R^2 : 0.68), and the total concentration of silicon-containing dust (adjusted R^2 : 0.55).

CONCLUSION: Occupational COPD caused by exposure to aerosol nanoparticles (especially silicon-containing ones) is associated with significant vascular remodeling and endothelial dysfunction, which must be considered during follow-up care.

Keywords: nanoparticles; occupational chronic obstructive pulmonary disease; vascular remodeling; endothelial dysfunction.

To cite this article:

Shpagina LA, Zenkova MA, Saprykin AI, Logashenko EB, Shpagin IS, Kotova OS, Tsygankova AR, Kondyurina EG, Zelenskaia VV, Kuznetsova GV, Anikina EV, Kamneva NV, Sergeev VA, Surovenko TN. Vascular remodeling and endothelial dysfunction in patients with occupational chronic obstructive pulmonary disease caused by exposure to industrial aerosol nanoparticles. *Russian Medicine*. 2025;31(2):127–138. DOI: <https://doi.org/10.17816/medjrf643283>

ОБОСНОВАНИЕ

Значимость хронической обструктивной болезни лёгких (ХОБЛ) определяют большая распространённость (второе место среди хронических неинфекционных заболеваний бронхолёгочной системы [1]), инвалидизация и преждевременная смертность (третье место среди хронических неинфекционных заболеваний)¹. Прогнозируемый экономический ущерб от ХОБЛ в России — 378,9 млрд рублей (по данным 2022 года) [2]. Заболевание существенно сокращает трудовые ресурсы, что непосредственно связано с экономической безопасностью страны. Смертность лиц трудоспособного возраста (18–65 лет) составляет 4% или 22,5 случая на 100 000 человек [3].

Профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких (ПХОБЛ) — неуклонно прогрессирующее тяжёлое заболевание, вызванное воздействием повреждающих частиц и газов производственной среды. В структуре профессиональной заболеваемости от воздействия химических факторов ПХОБЛ занимает второй ранг — её доля составляет 19,2%².

Ущерб от ХОБЛ связан не только с прогрессирующей дыхательной недостаточностью. Причиной не менее 50% случаев смерти больных являются коморбидные сердечно-сосудистые заболевания [4]. ХОБЛ увеличивает риск сердечной недостаточности [5], ишемической болезни сердца [6], артериальной гипертензии [7], фибрилляции предсердий [8]. В течение 6 мес. после обострения ХОБЛ средней тяжести риск острого инфаркта миокарда больше на 50%, после тяжёлого обострения — в 6,4 раза [9]. Сердечно-сосудистые заболевания и ХОБЛ оказывают друг на друга взаимоотягощающий эффект с увеличением риска смерти и снижением эффективности контроля заболеваний [7, 10]. Высокую частоту коморбидности ХОБЛ и кардиальной патологии связывают с воздействием на сосудистую стенку и миокард провоспалительных регуляторных молекул, попадающих в кровоток из лёгких и бронхов.

В случае ПХОБЛ вероятно значение в развитии коморбидного заболевания как особенностей паттерна системного воспаления, так и прямого воздействия компонентов промышленных аэрозолей [11–13]. Так, частота атеросклероза у больных профессиональной пылевой патологией больше, чем у неэкспонированных лиц [12], наблюдаются также клинично-функциональные отличия сердечной недостаточности [13]. Воздействие металлов, кремниевой пыли, токсичных газов увеличивает риск артериальной гипертензии, атеросклероза, атеросклероз-ассоциированных заболеваний [13].

В состав многих промышленных аэрозолей входят частицы наноразмерного диапазона — менее 100 нм

как минимум в одном из измерений. Особенности физических свойств, обусловленные размерами, определяют высокую биологическую активность таких частиц и потенциальный риск здоровью человека [14]. Наночастицы способны вызывать повреждение и воспаление бронхолёгочной системы и модифицировать фенотип ПХОБЛ. Кроме того, наночастицы проникают через альвеолы в кровоток и непосредственно взаимодействуют с сосудистой стенкой [15]. Механизмы такого взаимодействия изучены недостаточно. Вместе с тем известные свойства наночастиц позволяют предположить их самостоятельную значимость для развития патологии сосудистого русла при ПХОБЛ, что определяет актуальность исследований в данной области.

ЦЕЛЬ

Определить особенности ремоделирования артерий и функции эндотелия у больных ПХОБЛ, развившейся от воздействия аэрозолей, которые содержат наночастицы.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено одноцентровое наблюдательное когортное одномоментное выборочное исследование. Обследовали больных ПХОБЛ (основные группы) и больных ХОБЛ — курильщиков табака (группа сравнения). Диагноз ХОБЛ устанавливали на основании спирометрического критерия: отношение постбронходилаторного объёма форсированного выдоха за первую секунду к форсированной жизненной ёмкости лёгких меньше 70% [16].

Критерии соответствия

Включённые в исследование больные соответствовали следующим критериям: возраст от 40 до 65 лет, мужчины и женщины, наличие письменного информированного согласия на участие.

Критерии для включения в основные группы (ПХОБЛ): работники предприятия машиностроения (код ОКВЭД 30.30.32), подвергавшиеся воздействию промышленных аэрозолей с ненамеренными наночастицами; работники других предприятий, занятые на рабочих местах с аналогичными производственными процессами и материалами; стаж работы участников исследования в указанных условиях — как минимум 10 лет; проявления хронических респираторных симптомов при стаже работы в данных условиях — как минимум в течение 5 лет.

Критерии включения в группу сравнения (ХОБЛ у курильщиков табака): отсутствие контакта

¹ Global burden of disease study 2021. Режим доступа: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/> Дата обращения 27.07.2024.

² О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. Режим доступа: https://rospotrebnadzor.ru/documents/details.php?ELEMENT_ID=27779 Дата обращения 27.07.2024.

с промышленными аэрозолями за весь период трудовой деятельности; курение табака (классических сигарет) минимум 10 лет; индекс пачка/лет минимум 10.

Критерии не включения: лица, имеющие другие хронические заболевания бронхолегочной системы (допустимым было наличие простого бронхита и бронхиальной астмы); имеющие другие, кроме ХОБЛ, воспалительные заболевания; лица со злокачественными новообразованиями независимо от локализации; вибрационной болезнью; левожелудочковой сердечной недостаточностью стадий IIA–III; хронической болезнью почек стадии C5; циррозом печени класса B–C по классификации Чайлда–Пью; лица, не способные понимать и выполнять требования протокола исследования; имеющие противопоказания к диагностическим процедурам исследования.

Условия проведения, исследование факторов внешней (производственной) среды

Исходно проведено исследование воздуха рабочей зоны предприятия машиностроения (код ОКВЭД 30.30.32). Отбор проб воздуха объёмом 200–600 л проводили с помощью электрического аспиратора ПУ-4Э («НИКИ МЛТ», Россия). Образец пропускали через склянку Дрекслея, наполненную поглотительным раствором (деионизованная вода объёмом 50 мл). Наноразмерную фракцию частиц выделяли методом фугования раствора в планетарной центрифуге в течение 10 мин со скоростью 1500 об./мин. Размеры частиц верхней части раствора определяли методом сканирующей электронной микроскопии в сочетании с энергодисперсионным анализатором (сканирующий электронный микроскоп Zeiss EVO MA 15; Carl Zeiss, Германия), увеличение в 2000–8000 раз. Общий химический (элементный) состав устанавливали методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной плазмой на спектрометре высокого разрешения iCAP-6500 (Thermo Scientific, США).

Концентрация наночастиц составила от 5 до 625 нг/л. На рабочих местах плавильщиков и сварщиков преобладали наночастицы металлов (наибольшая массовая концентрация алюминия 0,0031 мкг/мл, железа 0,0042 мкг/мл, хрома 0,00021 мкг/мл), концентрация наночастиц кремния была минимальной. В дальнейшем для расчётов использовали суммарную концентрацию наночастиц металлов. На рабочих местах шихтовщиков, формовщиков, обрубщиков, шлифовщиков, наоборот, наибольшей была массовая концентрация наночастиц кремния — 0,035 мкг/мл, концентрация наночастиц металлов была минимальной. С учётом данных результатов были сформированы две исследуемые группы больных ПХОБЛ в зависимости от преимущественного содержания в аэрозолях наночастиц металлов или кремния.

Данные о концентрациях газов и пыли производственной среды без учёта размерных фракций получены из санитарно-гигиенических характеристик условий труда предприятия, составленных экспертами отдела надзора

по гигиене труда, коммунальной гигиене Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Новосибирской области при проведении экспертизы связи заболевания с профессией (проведена в центре профессиональной патологии г. Новосибирска — ГБУЗ НСО «Городская клиническая больница № 2»). На рабочих местах обследуемых были превышены предельно допустимые концентрации меди (максимальная разовая в 1,5 раза, среднесменная в 2,9 раза); марганца (максимальная разовая в 5,5 раза, среднесменная в 2,7 раза); пыли, содержащей диоксид кремния (максимальные разовые в 1,5–10,2 раза, среднесменные в 6,5–16,1 раза).

Все обследуемые работали в условиях физического перенапряжения, воздействия шума с превышением предельно-допустимых уровней в 1,1×1,3 раза. 90,9% больных группы ПХОБЛ, развившейся от аэрозолей с наночастицами кремния, подвергались воздействию локальной и/или общей вибрации с превышением предельно-допустимых уровней на 10–15%. 60,4% больных группы ПХОБЛ, развившейся от аэрозолей с наночастицами металлов, подвергались воздействию нагревающего микроклимата.

Продолжительность исследования

Исследование больных проведено в 2019–2023 гг.

Основной исход исследования

Оценивали различия показателей, характеризующих морфологию сосудистой стенки, кровотока, сосудистый тонус между этиологически обусловленными группами ПХОБЛ.

Методы регистрации исходов

Все диагностические мероприятия проводили в стабильную фазу ПХОБЛ, при отсутствии каких-либо острых и неотложных состояний, острых инфекций.

Для оценки особенностей структуры артериальных сосудов выполняли дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, плечевых артерий; аорты — с цветным доплеровским картированием кровотока на аппарате Vivid S70N (GE Healthcare, США) с блоком регистрации электрокардиограммы, линейным датчиком с частотой 3–9 МГц — в продольном переднем, продольном латеральном и поперечном сечениях. Наличие атеросклеротической бляшки устанавливали при визуализации структуры, пролабирующей в просвет артерии на 0,5 мм или 50% толщины комплекса интима-медиа (ТКИМ), или структуры, выступающей в просвет сосуда на 1,5 мм и более. ТКИМ измеряли в дистальной части общей сонной артерии. Измерения проводили в конце диастолы. В доплеровском режиме оценивали признаки жёсткости артерий шеи: пульсаторный и резистивный индексы общей сонной артерии. Скорость распространения пульсовой волны анализировали методом доплерографии в режиме цветного доплеровского картирования на участке от нисходящего отдела дуги до бифуркации аорты [17].

Для оценки функции эндотелия исследовали поток-опосредованную дилатацию плечевой артерии. Выполняли исходное дуплексное сканирование плечевой артерии, после чего в манжету, расположенную на дистальной трети плеча, на 3 мин нагнетали воздух до давления, на 50 мм рт. ст. превышавшего систолическое артериальное давление. Затем медленно осуществляли декомпрессию манжеты и через 1 мин оценивали диаметр плечевой артерии и процент его увеличения [18]. Исследовали молекулярные маркеры функции эндотелия: растворимую сосудистую молекулу адгезии-1 (soluble vascular cell adhesion molecule 1, sVCAM-1); фактор фон Виллебранда и маркеры фиброобразования: трансформирующий фактор роста $\beta 1$ (transforming growth factor beta 1, TGF- $\beta 1$), N-терминальный пропептид проколлагена 3-го типа (procollagen 3 N-terminal peptide, PIIINP), фактор роста фибробластов 2 (fibroblast growth factor 2, FGF-2). Для исследования маркеров применяли твердофазный иммуноферментный анализ «сэндвич»-типа на иммуноферментном 8-канальном планшетном фотометре ExpertPlus (ASYS HITECH, Австрия). Концентрацию липопротеинов низкой плотности сыворотки крови определяли стандартным колориметрическим методом.

Кроме того, проведены комплексное исследование функции лёгких — спирография с пробой с бронхолитиком на спирографе MAC2-C («Белинтелмед», Республика Беларусь), бодиплетизмография, исследование диффузионной способности лёгких по монооксиду углерода методом одиночного вдоха (бодиплетизмограф PowerCube Body; Shiller, Германия).

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: необходимое число больных для включения в исследование оценивали по номограмме Альтмана исходя из мощности исследования 0,75.

Методы статистического анализа данных: программное обеспечение — SPSS Statistics 29 (IBM, США). Уровень статистической значимости для отклонения нулевой гипотезы $p=0,017$ с учётом поправки Бонферрони.

Применяли стандартные методы описательной статистики, результаты представлены в виде медианы и межквартильного интервала (Me [Q1; Q3]) для непрерывных переменных и в виде процентов/долей — для ординальных. Сравнение независимых выборок по непрерывным переменным проводили при помощи критерия Краскела–Уоллиса, по ординальным — при помощи критерия Пирсона χ^2 , если общее количество наблюдений было не менее 50 и количество наблюдений каждого варианта значений составляло не менее 5. Взаимосвязи определяли в каждой исследуемой группе методом линейной регрессии. В качестве зависимых переменных взяты ТКИМ и поток-опосредованная дилатация плечевой артерии, для включения влияния вмешивающихся факторов в модели включали параметры: объём форсированного выдоха

за первую секунду, статус курения, артериальная гипертензия, воздействие вибрации (непрерывные переменные переводили в дихотомические).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Участники исследования

В группу ПХОБЛ, развившуюся от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, включены 48 больных, по профессии литейщики ($n=29$) и сварщики ($n=19$); с наночастицами кремния — 55 больных, по профессии шихтовщики ($n=5$), формовщики ($n=22$), обрубщики ($n=10$), шлифовщики ($n=18$); в группу сравнения — 50 больных, курильщиков табака. Основные характеристики участников исследования представлены в табл. 1. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, продолжительности ХОБЛ, группы профессионального заболевания — по стажу работы. Одинаковой была доля больных с коморбидной артериальной гипертензией (контролируемой и неконтролируемой), ожирением, сахарным диабетом — возможными причинами сосудистого ремоделирования. При этом в группах ПХОБЛ была больше частота ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий, хронической болезни почек — возможных последствий сосудистого ремоделирования.

Основные результаты исследования

При оценке результатов ультразвукового исследования сосудистой стенки выявлено максимальное увеличение ТКИМ, а также увеличение частоты случаев атеросклероза артерий шеи и процента сужения просвета артерий атеросклеротической бляшкой в группе ПХОБЛ, возникшей от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния (табл. 2). В этой же группе была больше систолическая и меньше — средняя линейная скорость кровотока. Увеличение пульсаторного индекса и индекса резистивности брахиоцефальных артерий, скорости пульсовой волны в аорте при формировании ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами свидетельствует об увеличении жёсткости артерий.

В группе ПХОБЛ, развившейся от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов, в сравнении с группой ХОБЛ у курящих наблюдали уменьшение средней линейной скорости кровотока в общих и наружных сонных артериях, увеличение индекса резистивности в общих и наружных сонных и позвоночных артериях, пульсаторного индекса в наружных сонных артериях, что также свидетельствует о большей степени ремоделирования и увеличении жёсткости стенок.

Выявлены статистически значимые различия между исследуемыми группами по скорости распространения пульсовой волны в аорте. Максимальные значения наблюдали в группе ПХОБЛ от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния, средние — с наночастицами металлов и минимальные — у курильщиков табака.

Таблица 1. Основные характеристики больных

Параметр	Профессиональная ХОБЛ (n=103)		ХОБЛ у курильщиков табака (n=50)	p
	Наночастицы металлов (n=48)	Наночастицы кремния (n=55)		
Стаж работы, лет, Ме [Q1; Q3]	23 [19; 26]	22 [20; 25]	Н/п	0,316
Мужчины, n/%	45/93,8	52/94,5	46/92,0	0,442
Женщины, n/%	3/6,2	3/5,5	4/8,0	0,439
Возраст, лет, Ме [Q1; Q3]	57 [55; 63]	59 [54; 64]	60 [55; 63]	0,318
Доля курящих, n/%	15/31,2 ³	18/32,7 ³	50/100 ^{1,2}	0,001
Индекс пачка-лет, Ме [Q1; Q3]	13 [11; 17]	14 [12; 16]	17 [13; 19]	0,142
Длительность курения, лет, Ме [Q1; Q3]	25 [20; 27]	24 [21; 26]	25 [21; 26]	0,225
Длительность ХОБЛ, лет, Ме [Q1; Q3]	12 [7; 15]	13 [9; 16]	14 [10; 16]	0,496
Стаж работы на момент дебюта симптомов профессиональной ХОБЛ, лет, Ме [Q1; Q3]	11,0 [9,0; 14,5]	10 [8; 13]	Н/п	0,233
ОФВ ₁ /ФЖЕЛ, %, Ме [Q1; Q3]	65 [63; 67] ^{2,3}	69 [66; 68] ^{1,3}	62 [58; 68] ^{1,2}	0,011
ФОЕ, %, Ме [Q1; Q3]	195 [180; 210] ^{2,3}	164 [155; 173] ^{1,3}	172 [166; 182] ^{1,2}	0,001
ДСЛсо/Va, %, Ме [Q1; Q3]	33 [30; 37] ^{2,3}	46 [42; 55] ^{1,3}	57 [52; 66] ^{1,2}	0,001
ХС-ЛНП, ммоль/л, Ме [Q1; Q3]	2,5 [2,1; 2,9]	2,3 [2,0; 2,8]	2,6 [2,0; 2,9]	0,437
Коморбидность, n/%:				
• артериальная гипертензия контролируемая	12/25,0	16/29,1	15/30,0	0,260
• артериальная гипертензия неконтролируемая	9/18,8	9/16,4	8/16,0	0,312
• ишемическая болезнь сердца	5/10,4 ³	9/16,4 ³	3/6,0 ^{1,2}	0,015
• сердечная недостаточность	25/52,1 ³	30/54,5 ³	17/34,0 ^{1,2}	0,009
• фибрилляция предсердий	7/14,6 ³	7/12,7 ³	3/6,0 ^{1,2}	0,010
• хроническая болезнь почек II–IV стадии	31/64,6 ^{2,3}	29/52,7 ³	19/38,0 ^{1,2}	0,009
• атеросклероз сосудов нижних конечностей	2/4,2	4/7,2	2/4,0	н/п
• ожирение	5/10,4	6/10,9	6/12,0	0,142
• сахарный диабет	3/6,3	3/5,5	4/8,0	0,155

Примечание. ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; статистическая значимость различий значений по отношению к группам:

¹ — профессиональная ХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей преимущественно с наночастицами металлов, ² — профессиональная ХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей преимущественно с наночастицами кремния, ³ — ХОБЛ у курильщиков табака; н/п — не применимо. ОФВ₁ — объём форсированного выдоха за первую секунду, ФЖЕЛ — форсированная жизненная ёмкость лёгких, ФОЕ — функциональная остаточная ёмкость, ДСЛсо/Va — диффузионная способность лёгких с поправкой на альвеолярный объём, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности сыворотки крови.

Таким образом, ультразвуковые характеристики, отражающие ремоделирование (фиброз и атеросклероз) сосудов, были выражены в большей степени при ПХОБЛ в сравнении с ХОБЛ у курильщиков табака, причём преимущественно при ПХОБЛ, развившейся от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния.

Исследование молекулярных факторов выявило у больных ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния профиброзный цитокиновый паттерн крови и максимальный уровень маркера активного фиброобразования. Так, концентрация TGF-β1 равнялась 944,6 [864,5; 966,7] пг/мл; FGF-2 — 16,3 [13,0; 19,6] пг/мл; PIINP — 92,1 [82,8; 101,4] нг/мл. Для сравнения: при ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами металлов концентрации указанных молекул составили 713,0 [688,2; 736,6] пг/мл; 1,5 [1,41; 1,62] пг/мл

и 156,7 [141,5; 171,9] нг/мл соответственно, в группе сравнения — 732,8 [654,4; 811,6] пг/мл; 8,3 [5,7; 11,3] пг/мл и 28,5 [16,6; 42,3] нг/мл соответственно; $p < 0,017$; различия статистически значимы между всеми группами.

Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии была минимальной у больных ПХОБЛ, возникшей от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния, что свидетельствует о наибольшей степени эндотелиальной дисфункции. Промежуточные значения зарегистрированы во второй группе ПХОБЛ (с наночастицами металлов), максимальные — в группе сравнения. Оценка молекулярных факторов также определила наибольшие концентрации маркеров нарушения функции и повреждения эндотелия, sVCAM-1 и фактора фон Виллебранда при развитии ПХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей с наночастицами кремния.

Таблица 2. Показатели ремоделирования сосудов и функции эндотелия в зависимости от этиологии хронической обструктивной болезни лёгких

Параметр	Профессиональная ХОБЛ (n=103)		ХОБЛ у курильщиков табака (n=50)	p
	Наночастицы металлов (n=48)	Наночастицы кремния (n=55)		
ТКИМ ОСА, мм, Ме [Q1; Q3]	0,9 [0,7; 1,0] ²	1,2 [0,9; 1,5] ^{1,3}	0,8 [0,7; 0,9] ²	0,009
Доля больных с ТКИМ ОСА больше 0,9 мм, n/%	21/43,9 ²	39/70,9 ^{1,3}	19/38,0 ²	0,005
Атеросклеротическая бляшка брахиоцефальных артерий, n/%	11/22,9 ²	23/41,8 ^{1,3}	9/18,0 ²	0,003
Гемодинамически значимая атеросклеротическая бляшка брахиоцефальных артерий, n/%	3/6,3	5/9,0	2/4,0	н/п
Степень стеноза брахиоцефальных артерий в области атеросклеротической бляшки, %, Ме [Q1; Q3]	35 [29; 41] ²	55 [49; 61] ^{1,3}	30 [25; 42] ²	0,001
Систолическая линейная скорость кровотока в ОСА, см/с, Ме [Q1; Q3]	67,7 [52,6; 69,4] ²	72,1 [70,3; 79,1] ^{1,3}	68,9 [55,3; 70,6] ²	0,001
Средняя линейная скорость кровотока в ОСА, см/с, Ме [Q1; Q3]	38,5 [35,8; 41,2] ^{2,3}	31,1 [27,4; 36,2] ^{1,3}	42,6 [39,2; 47,5] ^{1,2}	0,005
PI ОСА, Ме [Q1; Q3]	1,2 [1,1; 1,4] ²	1,5 [1,3; 1,7] ^{1,3}	1,1 [1,1; 1,3] ²	0,001
RI ОСА, Ме [Q1; Q3]	0,64 [0,60; 0,66] ^{2,3}	0,69 [0,65; 0,70] ^{1,3}	0,61 [0,56; 0,64] ^{2,3}	0,010
Систолическая линейная скорость кровотока в НСА, см/с, Ме [Q1; Q3]	66,2 [63,8; 68,1] ²	70,3 [68,6; 74,9] ^{1,3}	65,4 [62,7; 67,9] ²	0,001
Средняя линейная скорость кровотока в НСА, см/с, Ме [Q1; Q3]	28 [24,6; 31,5] ^{2,3}	24 [20,3; 27,1] ^{1,3}	30,4 [27,9; 35,3] ^{1,2}	0,009
PI НСА, Ме [Q1; Q3]	1,3 [1,2; 1,4] ^{2,3}	1,6 [1,4; 1,8] ^{1,3}	1,2 [1,1; 1,2] ^{1,2}	0,002
RI НСА, Ме [Q1; Q3]	0,69 [0,64; 0,74] ^{2,3}	0,73 [0,70; 0,79] ^{1,3}	0,66 [0,60; 0,69] ^{2,3}	0,009
Систолическая линейная скорость кровотока в ВСА, см/с, Ме [Q1; Q3]	65,2 [60,7; 68,1] ²	68,4 [65,0; 74,1] ^{1,3}	65,9 [62,4; 67,7] ²	0,010
Средняя линейная скорость кровотока в ВСА, см/с, Ме [Q1; Q3]	30,6 [27,4; 36,2] ²	25,1 [21,7; 29,3] ^{1,3}	31,2 [26,8; 35,5] ²	0,009
PI ВСА, Ме [Q1; Q3]	1,3 [1,2; 1,4] ²	1,7 [1,5; 1,8] ^{1,3}	1,3 [1,2; 1,3] ²	0,001
RI ВСА, Ме [Q1; Q3]	0,69 [0,65; 0,71] ²	0,72 [0,70; 0,78] ^{1,3}	0,68 [0,66; 0,70] ²	0,009
Систолическая линейная скорость кровотока в позвоночной артерии, см/с, Ме [Q1; Q3]	42,1 [40,5; 43,9] ²	45,4 [42,6; 47,1] ^{1,3}	41,0 [39,3; 43,2] ²	0,003
Средняя линейная скорость кровотока в позвоночной артерии, Ме [Q1; Q3]	19,3 [18,1; 21,4] ²	17,7 [16,4; 18,5] ^{1,3}	21,7 [19,6; 23,3] ²	0,001
PI позвоночной артерии, Ме [Q1; Q3]	1,2 [1,1; 1,3] ²	1,5 [1,3; 1,6] ^{1,3}	1,2 [1,1; 1,2] ²	0,001
RI позвоночной артерии, Ме [Q1; Q3]	0,72 [0,68; 0,76] ^{2,3}	0,78 [0,74; 0,81] ^{1,3}	0,75 [0,70; 0,77] ^{1,2}	0,009
Скорость распространения пульсовой волны в аорте, м/с, Ме [Q1; Q3]	9,3 [8,9; 10,7] ^{2,3}	12,6 [11,2; 14,1] ^{1,3}	7,2 [6,9; 8,4] ^{1,2}	0,001
Поток-опосредованная дилатация плечевой артерии, %, Ме [Q1; Q3]	3,8 [3,3; 4,6] ^{2,3}	2,5 [2,1; 3,4] ^{1,3}	4,7 [4,5; 5,3] ^{1,2}	0,001
Растворимая сосудистая молекула адгезии 1, пг/мл, Ме [Q1; Q3]	18,5 [13,3; 23,1] ^{2,3}	46,1 [37,8; 55,2] ^{1,3}	12,9 [6,28; 17,6] ^{1,2}	0,001
Фактор фон Виллебранда, ЕД/л, Ме [Q1; Q3]	4,9 [3,7; 6,2] ^{2,3}	7,5 [6,0; 7,3] ^{1,3}	3,1 [2,3; 3,8] ^{1,2}	0,001

Примечание. Профессиональная ХОБЛ — профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких; статистическая значимость различий значений по отношению к группам: ¹ — профессиональная ХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей преимущественно с наночастицами металлов, ² — профессиональная ХОБЛ в условиях воздействия аэрозолей преимущественно с наночастицами кремния, ³ — ХОБЛ у курильщиков табака; ТКИМ — толщина комплекса интима-медиа, ОСА — общая сонная артерия, ВСА — внутренняя сонная артерия, НСА — наружная сонная артерия, PI — пульсаторный индекс (pulsatile index), RI — индекс резистивности (resistivity index).

По данным регрессионного анализа, массовые концентрации наночастиц промышленных аэрозолей и стаж работы были взаимосвязаны с характеристиками ремоделирования сосудов и функции эндотелия. При повышении

концентраций наночастиц увеличивалась ТКИМ и уменьшалась поток-опосредованная дилатация плечевой артерии. Наиболее тесные ассоциации определены для наночастиц кремния (табл. 3 и 4).

Таблица 3. Взаимосвязи факторов окружающей среды и толщины комплекса интима-медиа общей сонной артерии

Независимая переменная (фактор внешней среды)	B	Стандартная ошибка B	R	R ²	R ² _{корр}	p
<i>ПХОБЛ, развившаяся от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов</i>						
Концентрация наночастиц металлов, мг/мл	0,008	0,001	0,61	0,37	0,36	0,001
Концентрация меди максимальная разовая, мг/м ³	0,002	0,001	0,16	0,03	0,03	0,327
Концентрация меди среднесменная, мг/м ³	0,001	0,001	0,18	0,03	0,03	0,322
Концентрация марганца максимальная разовая, мг/м ³	0,003	0,002	0,15	0,02	0,02	0,406
Концентрация марганца среднесменная, мг/м ³	0,002	0,001	0,19	0,04	0,03	0,185
Стаж работы, лет	0,009	0,002	0,53	0,28	0,27	0,002
Индекс пачка/лет	0,008	0,001	0,20	0,04	0,03	0,192
<i>ПХОБЛ, развившаяся от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния</i>						
Концентрация наночастиц кремния, мг/мл	0,005	0,001	0,70	0,49	0,47	0,001
Концентрация кремнийсодержащей пыли максимальная разовая, мг/м ³	0,003	0,002	0,18	0,032	0,031	0,207
Концентрация кремнийсодержащей пыли среднесменная, мг/м ³	0,004	0,002	0,21	0,044	0,043	0,170
Стаж работы, лет	0,025	0,008	0,40	0,16	0,14	0,002
Индекс пачка/лет	0,003	0,001	0,23	0,06	0,04	0,296

Примечание. ПХОБЛ — профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких, B — коэффициент регрессии, R — коэффициент детерминации, R² — квадрат коэффициента детерминации, R²_{корр} — скорректированный квадрат коэффициента детерминации.

Таблица 4. Взаимосвязи факторов окружающей среды и поток-опосредованной дилатации плечевой артерии

Независимая переменная (фактор внешней среды)	B	Стандартная ошибка B	R	R ²	R ² _{корр}	p
<i>ПХОБЛ, развившаяся от воздействия аэрозолей с наночастицами металлов</i>						
Концентрация наночастиц металлов, мг/мл	-0,010	0,003	0,72	0,52	0,51	0,001
Концентрация меди максимальная разовая, мг/м ³	-0,001	0,001	0,09	0,008	0,007	0,762
Концентрация меди среднесменная, мг/м ³	-0,002	0,001	0,15	0,023	0,022	0,412
Концентрация марганца максимальная разовая, мг/м ³	-0,003	0,002	0,14	0,020	0,019	0,395
Концентрация марганца среднесменная, мг/м ³	-0,001	0,001	0,11	0,012	0,011	0,429
Стаж работы, лет	-0,012	0,002	0,75	0,56	0,55	0,001
Индекс пачка/лет	-0,025	0,004	0,70	0,49	0,48	0,001
<i>ПХОБЛ, развившаяся от воздействия аэрозолей с наночастицами кремния</i>						
Концентрация наночастиц кремния, мг/мл	-0,029	0,003	0,85	0,72	0,71	0,001
Концентрация кремнийсодержащей пыли максимальная разовая, мг/м ³	-0,015	0,002	0,54	0,29	0,28	0,001
Концентрация кремнийсодержащей пыли среднесменная, мг/м ³	-0,021	0,001	0,75	0,56	0,55	0,001
Стаж работы, лет	-0,015	0,005	0,83	0,69	0,68	0,001
Индекс пачка/лет	-0,023	0,003	0,71	0,50	0,50	0,001

Примечание. ПХОБЛ — профессиональная хроническая обструктивная болезнь лёгких, B — коэффициент регрессии, R — коэффициент детерминации, R² — квадрат коэффициента детерминации, R²_{корр} — скорректированный квадрат коэффициента детерминации.

Концентрации кремнийсодержащей пыли в воздухе рабочей зоны, измеренные без учёта размерных фракций, были ассоциированы с признаками эндотелиальной дисфункции, но не влияли на показатели структурного ремоделирования сосудов. Концентрации металлов в воздухе рабочей зоны не были связаны с исследованными сосудистыми параметрами.

Определены также ассоциации концентраций наночастиц кремния с молекулярным маркером фиброобразования — PIINP [регрессионный коэффициент (B) 2,1; коэффициент детерминации (R²) 0,92; $p < 0,001$] и признаками вовлечения в воспаление эндотелия — sVCAM-1 (B=1,6; R²=0,85; $p=0,001$). При оценке концентраций пыли без учёта размерных фракций данные закономерности не повторялись ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Выявлены различия ремоделирования сосудов и эндотелиальной дисфункции в этиологически обусловленных группах ХОБЛ, отличия по данным показателям профессионального заболевания и ХОБЛ у курильщиков табака. Выявлены регрессионные взаимосвязи сосудистого синдрома с характеристиками условий труда, в том числе с массовыми концентрациями наночастиц.

Обсуждение основного результата исследования

Клиническая значимость эндотелиальной дисфункции и ремоделирования артерий (ТКИМ, жёсткости сосудов и др.) определяется их ассоциацией с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями и артериальной гипертензией [19, 20]. По результатам исследований общей популяции больных ХОБЛ (без учёта фенотипа) доказано наличие сосудистого ремоделирования, статистически значимо зависящего от функции лёгких [21, 22]. Наиболее убедительные данные показаны относительно увеличения жёсткости сосудов и ТКИМ [21–23]. Известно также о нарушении функции эндотелия как об одном из важных звеньев патогенеза ХОБЛ [18, 24]. Так, снижение поток-опосредованной дилатации плечевой артерии ассоциировано с лёгочной гипертензией и снижением функции лёгких [16, 25].

В данном исследовании дополнительно установлено, что этиологически обусловленные фенотипы ПХОБЛ, вызванные аэрозолями с наночастицами металлов или кремния, имеют разную выраженность сосудистого ремоделирования и эндотелиальной дисфункции и одновременно отличаются по данным характеристикам от ХОБЛ у курильщиков табака. Показана взаимосвязь с интенсивностью и продолжительностью воздействия ненамеренных наночастиц. Ассоциации, выявленные для наночастиц, отличались от таковых для общей массы аэрозоля. Таким образом, ремоделирование сосудов и дисфункция эндотелия у больных ПХОБЛ в условиях воздействия промышленных аэрозолей, по всей вероятности, связаны в том числе с воздействием частиц наноразмерной фракции. Для качественного управления риском здоровью работающих целесообразно проводить мониторинг не только общих концентраций вредных веществ, но и концентраций наночастиц, в том числе с целью оценки сердечно-сосудистого риска. Необходимы дальнейшие разработки средств индивидуальной защиты органов дыхания, способных снизить интенсивность воздействия наночастиц.

Максимальную выраженность структурных изменений сосудов (ТКИМ, пульсаторного индекса и индекса резистивности, косвенно отражающих жёсткость стенки) и снижения функции эндотелия наблюдали в случаях формирования ПХОБЛ в результате воздействия аэрозолей

с наночастицами кремния. Учитывая увеличение в данной группе сывороточных концентраций TGF- β 1, FGF-2, PIINP, можно предположить, что в комплексе биомеханизмов ремоделирования сосудов при воздействии частиц кремния наноразмерного диапазона значимым является фиброобразование. Максимальное увеличение концентраций в крови фактора фон Виллебранда и sVCAM подтверждает активацию клеток эндотелия [26]. Выявленные различия и ассоциации могут быть объяснены прямым воздействием наночастиц на сосудистую стенку или воздействием, опосредованным особенностями эндотипа ПХОБЛ (также обусловленными свойствами аэрозоля [15]).

Полученные данные о тяжести поражения сосудов определяют необходимость рассматривать больных с фенотипом ПХОБЛ, развившейся от воздействия кремнийсодержащей пыли, как группу сердечно-сосудистого риска. Для ранней диагностики и лечения сосудистого поражения необходим регулярный ультразвуковой мониторинг артерий шеи. Изучение взаимосвязей с интенсивностью и продолжительностью воздействия наночастиц ставит вопрос о включении дуплексного сканирования сосудов в программы периодических медицинских осмотров работающих, если производственные процессы предполагают контакт работника с наночастицами.

Ограничения исследования

Основные ограничения исследования связаны с одноцентровым дизайном, использованием небольшого числа гигиенических характеристик наночастиц. Целесообразны дальнейшие многоцентровые исследования различных производств с выбросом в воздух рабочей зоны ненамеренных наночастиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При формировании ПХОБЛ в условиях контакта с аэрозолями, содержащими наночастицы, увеличивается выраженность ремоделирования сосудов и дисфункции эндотелия, в большей степени при воздействии наночастиц кремния, что необходимо учитывать в программах диспансерного наблюдения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Л.А. Шпагина, М.А. Зенкова, А.И. Сапрыкин, И.С. Шпагин, Е.Б. Логашенко, О.С. Котова, Е.В. Аникина — концепция и дизайн исследования; Л.А. Шпагина, М.А. Зенкова, А.И. Сапрыкин, Е.Б. Логашенко, И.С. Шпагин, О.С. Котова, А.Р. Цыганкова, Г.В. Кузнецова, Е.Г. Кондюрина, В.В. Зеленская, Е.В. Аникина, Н.В. Камнева, В.А. Сергеев, Т.Н. Суровенко — сбор, анализ и интерпретация данных; Л.А. Шпагина, Е.Б. Логашенко, И.С. Шпагин, О.С. Котова, В.А. Сергеев — написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты работы, гарантируя надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Новосибирского государственного медицинского университета (протокол № 121 от 21.11.2019).

Источники финансирования. Исследование и публикация осуществлены при поддержке Российского научного фонда (проект № 19-74-30011).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали внешний рецензент, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions. L.A. Shpagina, M.A. Zenkova, A.I. Saprykin, I.S. Shpagin, E.B. Logashenko, O.S. Kotova, E.V. Anikina — concept and design; L.A. Shpagina, M.A. Zenkova, A.I. Saprykin, E.B. Logashenko, I.S. Shpagin, O.S. Kotova, A.R. Tsygankova, G.V. Kuznetsova, E.G. Kondyurina, V.V. Zelenskaia,

E.V. Anikina, N.V. Kamneva, V.A. Sergeev, T.N. Surovenko — data collection analysis and interpretation; L.A. Shpagina, E.B. Logashenko, I.S. Shpagin, O.S. Kotova, V.A. Sergeev — preparation of manuscript. All authors have approved the manuscript (version for publication) and have also agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring that issues related to the accuracy and integrity of any part of it are properly addressed and resolved.

Ethics approval. The present study was approved by the local Ethics Committee of the Novosibirsk State Medical University (protocol No. 121 by 21.11.2019).

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

Disclosure of interests. The authors have no relationships, activities or interests for the last three years related with for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality. The authors did not use previously published information (text, illustrations, data) to create this paper.

Data availability statement. All data obtained in the present study are available in the article.

Generative AI. Generative AI technologies were not used for this article creation.

Provenance and peer-review. This paper was submitted to the journal on an initiative basis and reviewed according to the usual procedure. The review process involved an external reviewer, a member of the editorial board and the scientific editor of the publication.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bystritskaya EV, Bilichenko TN. The morbidity, disability, and mortality associated with respiratory diseases in the Russian Federation (2015–2019). *Pulmonologiya*. 2021;31(5):551–561. doi: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-551-561 EDN: KXDQEV
- Drapkina OM, Kontsevaia AV, Mukaneva DK, et al. Forecast of the socioeconomic burden of COPD in the Russian Federation in 2022. *Pulmonologiya*. 2022;32(4):507–516. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-4-507-516 EDN: MZWUQY
- Egorenko SN, editor. *Russian Statistical Yearbook*. Moscow: Rosstat; 2023.
- Halpin DMG, Martinez FJ. Pharmacotherapy and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2022;206(10):1201–1207. doi: 10.1164/rccm.202205-1000PP EDN: ICYMFU
- Jiang R, Sun C, Yang Y, et al. Causal relationship between chronic obstructive pulmonary disease and heart failure: A Mendelian randomization study. *Heart Lung*. 2024;67:12–18. doi: 10.1016/j.hrtlng.2024.04.007 EDN: YRXATG
- Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, et al. Coronary heart disease and heart failure in asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *BMJ Open Respir Res*. 2020;7(1):e000470. doi: 10.1136/bmjresp-2019-000470 EDN: TSOTJX
- Almagro P, Soler-Cataluña JJ, Huerta A, et al. Impact of comorbidities in COPD clinical control criteria. The CLAVE Study. *BMC Pulm Med*. 2024;24(1):6. doi: 10.1186/s12890-023-02758-0 EDN: TLJAXG
- Xue Z, Guo S, Liu X, et al. Impact of COPD or asthma on the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:872446. doi: 10.3389/fcvm.2022.872446 EDN: SWAPQA
- Løkke A, Hilberg O, Lange P, et al. Exacerbations predict severe cardiovascular events in patients with COPD and stable cardiovascular disease — a nationwide, population-based cohort study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023;18:419–429. doi: 10.2147/COPD.S396790 EDN: KKVGHX
- Xu S, Gu Z, Zhu W, Feng S. Association of COPD with adverse outcomes in heart failure patients with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail*. 2024. doi: 10.1002/ehf2.14958 EDN: IKIZRO
- Shpagina LA, Kamneva NV, Shpagin IS, et al. Molecular markers in occupational chronic obstructive pulmonary disease comorbid with heart failure. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(5):541–551. doi: 10.15690/vramn1381 EDN: UARRQV
- Panev NI, Evseeva NA, Filimonov SN, et al. Risk factors for coronary heart disease in miners with anthracosilicosis. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2021;61(3):161–167. doi: 10.31089/1026-9428-2021-61-3-161-167 EDN: WF00KG
- Sorkina NS, Kuzmina LP, Artemova LV, Bezrukavnikova LM. Issues of the effects of lead on circulatory and respiratory diseases. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2019;12(9):983–988. doi: 10.31089/1026-9428-2019-59-12-983-988 EDN: FVGJXT
- Popova AYU, Onishchenko GG, Rakitskii VN. Hygiene in supporting scientific and technological development of the country and sanitary and epidemiological welfare of the population (to the 130th anniversary of the Federal Scientific Centre of Hygiene named after F.F. Erisman). *Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2021;100(9):882–889. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-9-882-889 EDN: OXJKGH
- Shpagina LA, Zenkova MA, Saprykin AI, et al. The role of nanoparticles of industrial aerosols in the formation of occupational bronchopulmonary pathology. *Russian Journal of Occupational Health and Industrial Ecology*. 2024;64(2):111–120. doi: 10.31089/1026-9428-2024-64-2-111-120 EDN: DBXTZJ
- Chuchalin AG, Avdeev SN, Aisanov ZR, et al. Federal guidelines on diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulmonologiya*. 2022;32(3):356–392. doi: 10.18093/0869-0189-2022-32-3-356-392 EDN: ANYVUN
- Aboyans V, Ricco JB, Bartelink MEL, et al. 2017 ESC Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries endorsed by: the European Stroke Organization (ESO) The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur Heart J*. 2018;39(9):763–816. doi: 10.1093/eurheartj/ehx095 EDN: VFJGYP
- Vaes AW, De Boever P, Franssen FME, et al. Endothelial function in patients with COPD: an updated systematic review of studies using flow-mediated dilatation. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(1):53–69. doi: 10.1080/17476348.2023.2176845 EDN: XULOKC
- Georgiopoulos G, Mavraganis G, Delialis D, et al. Carotid ultrasonography improves residual risk stratification in guidelines-defined high cardiovascular risk patients. *Eur J Prev Cardiol*. 2022;29(13):1773–1784. doi: 10.1093/eurjpc/zwac095 EDN: ULONSP

20. Malyutina NN, Yuy ND, Luzina SV, et al. Prognosis of forming phenotype of comorbidity of arterial hypertension and erosive-ulcerative lesions of gastroduodenal zone in railway transport workers. *Perm Medical Journal*. 2022;39(6):17–27. doi: 10.17816/pmj39617-27 EDN: ZMAHMY
21. Mancusi C, Manzi MV, de Simone G, et al. Carotid atherosclerosis predicts blood pressure control in patients with hypertension: the Campania Salute Network Registry. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(5):e022345. doi: 10.1161/JAHA.121.022345 EDN: MQPFMP
22. Nevzorova VA, Zakharchuk NV, Shapkina EU, et al. COPD and preclinical cardiovascular disease. *South Russian Journal of Therapeutic Practice*. 2021;2(2):70–79. doi: 10.21886/2712-8156-2021-2-2-70-79 EDN: BIEKCD
23. Watanabe K, Onoue A, Omori H, et al. Association between airflow limitation and carotid intima-media thickness in the Japanese population. *Int*

- J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:715–726. doi: 10.2147/COPD.S291477 EDN: ROTOMG
24. Zhang X, Zhang S, Huang Q, et al. Comparison of arterial stiffness and ultrasound indices in patients with and without chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2022;68(5):605–609. doi: 10.1590/1806-9282.2021203 EDN: JYMWCV
25. Screm G, Mondini L, Salton F, et al. Vascular endothelial damage in COPD: where are we now, where will we go? *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(9):950. doi: 10.3390/diagnostics14090950 EDN: LABQLL
26. Yu GH, Fang Y. Resveratrol attenuates atherosclerotic endothelial injury through the Pin1/Notch1 pathway. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2022;446:116047. doi: 10.1016/j.taap.2022.116047 EDN: DOLRDO

ОБ АВТОРАХ

*** Шпагина Любовь Анатольевна**, д-р мед. наук, профессор;
адрес: Россия, 630090, Новосибирск, пр-кт Академика
Лаврентьева, д. 8;
ORCID: 0000-0003-0871-7551;
eLibrary SPIN: 5773-6649;
e-mail: lashpagina@gmail.com

Зенкова Марина Аркадьевна, д-р биол. наук, профессор,
член-корреспондент РАН;
ORCID: 0000-0003-4044-1049;
eLibrary SPIN: 2284-2692;
e-mail: marzen@niboch.nsc.ru

Сапрыкин Анатолий Ильич, д-р техн. наук;
ORCID: 0000-0002-8999-8457;
eLibrary SPIN: 4688-9801;
e-mail: saprykin@niic.nsc.ru

Логашенко Евгения Борисовна, канд. биол. наук;
ORCID: 0000-0001-8977-5395;
eLibrary SPIN: 7408-9400;
e-mail: evg.log@gmail.com

Шпагин Илья Семенович, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0002-3109-9811;
eLibrary SPIN: 2892-6184;
e-mail: doctor_ilya@mail.ru

Котова Ольга Сергеевна, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0724-1539;
eLibrary SPIN: 2488-0659;
e-mail: ok526@yandex.ru

Цыганкова Альфия Рафаэльевна, канд. хим. наук;
ORCID: 0000-0001-7126-276X;
eLibrary SPIN: 6619-9694;
e-mail: mkb-2@yandex.ru

Кондюрина Елена Геннадьевна, д-р мед. наук, профессор,
ORCID: 0000-0003-3250-3107;
eLibrary SPIN: 8665-9138;
e-mail: econdur@yandex.ru

Зеленская Вера Викторовна, д-р мед. наук, доцент;
ORCID: 0000-0003-0344-9412;
eLibrary SPIN: 9151-5099;
e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Кузнецова Галина Владимировна, канд. мед. наук;
ORCID: 0000-0001-7428-9159;
e-mail: doktor67@list.ru

AUTHORS' INFO

*** Lyubov A. Shpagina**, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
address: 8 Akademika Lavrent'eva ave, Novosibirsk,
Russia, 630090;
ORCID: 0000-0003-0871-7551;
eLibrary SPIN: 5773-6649;
e-mail: lashpagina@gmail.com

Marina A. Zenkova, Dr. Sci. (Biology), Professor,
Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences;
ORCID: 0000-0003-4044-1049;
eLibrary SPIN: 2284-2692;
e-mail: marzen@niboch.nsc.ru

Anatoly I. Saprykin, Dr. Sci. (Engineering);
ORCID: 0000-0002-8999-8457;
eLibrary SPIN: 4688-9801;
e-mail: saprykin@niic.nsc.ru

Evgeniya B. Logashenko, Cand. Sci. (Biology);
ORCID: 0000-0001-8977-5395;
eLibrary SPIN: 7408-9400;
e-mail: evg.log@gmail.com

Ilya S. Shpagin, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0002-3109-9811;
eLibrary SPIN: 2892-6184;
e-mail: doctor_ilya@mail.ru

Olga S. Kotova, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-0724-1539;
eLibrary SPIN: 2488-0659;
e-mail: ok526@yandex.ru

Alphiya R. Tsygankova, Cand. Sci. (Chemistry);
ORCID: 0000-0001-7126-276X;
eLibrary SPIN: 6619-9694;
e-mail: mkb-2@yandex.ru

Elena G. Kondyurina, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0003-3250-3107;
eLibrary SPIN: 8665-9138;
e-mail: econdur@yandex.ru

Vera V. Zelenskaia, MD, Dr. Sci. (Medicine), Associate Professor;
ORCID: 0000-0003-0344-9412;
eLibrary SPIN: 9151-5099;
e-mail: v.zelenskaya@mail.ru

Galina V. Kuznetsova, MD, Cand. Sci. (Medicine);
ORCID: 0000-0001-7428-9159;
e-mail: doktor67@list.ru

Аникина Екатерина Валентиновна;

ORCID: 0000-0002-6047-1707;

eLibrary SPIN: 3847-0025;

e-mail: mkb-2@yandex.ru

Камнева Наталья Вадимовна, канд. мед. наук;

ORCID: 0000-0003-3251-0315;

eLibrary SPIN: 8868-3043;

e-mail: natali.spor@yandex.ru

Сергеев Валерий Алексеевич;

ORCID: 0009-0007-6984-4294;

e-mail: valerasergeev030197@yandex.ru

Суровенко Татьяна Николаевна, д-р мед. наук;

ORCID: 0000-0001-7676-3213;

eLibrary SPIN: 6169-4476;

e-mail: mkb-2@yandex.ru

Ekaterina V. Anikina;

ORCID: 0000-0002-6047-1707;

eLibrary SPIN: 3847-0025;

e-mail: mkb-2@yandex.ru

Natalya V. Kamneva, MD, Cand. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0003-3251-0315;

eLibrary SPIN: 8868-3043;

e-mail: natali.spor@yandex.ru

Valerij A. Sergeev;

ORCID: 0009-0007-6984-4294;

e-mail: valerasergeev030197@yandex.ru

Tatyana N. Surovenko, MD, Dr. Sci. (Medicine);

ORCID: 0000-0001-7676-3213;

eLibrary SPIN: 6169-4476;

e-mail: mkb-2@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author