

иммунитета при бронхитах у детей // Иммунология. — 2012. — Т. 33, №5. — С. 255-259.

3. Метельская В.А., Алёшкин В.А., Воронаева Е.А. и др. Колонизационная резистентность и иммунологическая реактивность слизистых ротоглотки у детей в норме и при бронхолегочных заболеваниях // Вестн. РАМН. — 2010. — №7. — С. 10-15.

4. Толстопятова М.А., Буслаева Г.А., Козлов И.Г. Роль рецепторов врождённого иммунитета в развитии инфекционной патологии у новорожденных детей // Педиатрия. — 2009. — Т. 87, №1. — С. 115-119.

5. Шарифуллина А.А., Баязитова Л.Т., Клыккова Т.В. и др. Микрофлора полости носа у больных аллергическим ринитом // Нижегород. мед. ж. здравоохранение Приволжского федерального округа. — 2004. — Приложение. — С. 56.

6. Шарифуллина А.А. Сравнительная характеристика микробного биоценоза полости носа у здоровых и больных аллергическим ринитом детей // Мед. иммунол. — 2006. — Т. 8, №2-3. — С. 214.

7. Bartemes K.R., Hirohito K. Dynamic role of epithelial-derived cytokines in asthma // Clin. Immunol. — 2012. — Vol. 143, N. 3. — P. 222-235.

8. Bradford M.M. A rapid and sensitive method of the quantitation of microgram quantities of protein utilizing

the principle of protein-dye binding // Anal. Biochem. — 1976. — Vol. 72. — P. 244-254.

9. Chung F. Anti-inflammatory cytokines in asthma and allergy: interleukin-10, interleukin-12, interferon-gamma // Mediators Inflamm. — 2001. — Vol. 10, N. 2. — P. 51-59.

10. Hussein Y.M., Awad H.A., Shalaby S.M. et al. Toll-like receptor 2 and Toll-like receptor 4 polymorphisms and susceptibility to asthma and allergic rhinitis: a case-control analysis // Cell Immunol. — 2012. — Vol. 274, N. 1-2. — P. 34-38.

11. Klimatsidas M., Anastasiadis K., Foroulis C. et al. Elevated levels of anti-inflammatory IL-10 and pro-inflammatory IL-17 in malignant pleural effusions // J. Cardiothorac. Surg. — 2012. — Vol. 4, N. 7. — P. 104.

12. The nobel prize in physiology or Medicine 2011. Press release. — www.nobelprize.org/nobel\_prizes/medicine/laureates/2011 (дата обращения: 05.08.2013).

13. Zang J.P., Yang C.C., Chang Y. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections // Zhonghua Er Ke Za Zhi. — 2007. — Vol. 45, N. 2 — P. 130-133.

14. Zhang G., Candelaria P., Mäkelä J.M. et al. Disparity of innate immunity-related gene effects on asthma and allergy on Karelia // Pediatr. Allergy Immunol. — 2011. — Vol. 22, N. 6. — P. 621-630.

УДК 612.017.1: 613.155: 613.633: 616.24-003.661: 628.511: 616-003.224

НО32

## ПИЛОТНОЕ КРОСС-СЕКЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПО ОЦЕНКЕ ПОТЕНЦИАЛЬНОГО ФИБРОГЕННОГО РИСКА В УСЛОВИЯХ РЕАЛЬНЫХ ЭКСПОЗИЦИЙ К АЭРОЗОЛЮ МНОГОСЛОЙНЫХ УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА РАБОЧИХ МЕСТАХ

Лилия Минвагизовна Фатхутдинова<sup>1\*</sup>, Тимур Оскарлович Халиуллин<sup>1</sup>, Ольга Леонидовна Васильева<sup>1</sup>, Рамиль Равилевич Залялов<sup>1</sup>, Илдария Хайрулловна Валеева<sup>1</sup>, Ильшат Ганиевич Мустафин<sup>1</sup>, Анна Александровна Шведова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup>Национальный институт охраны и медицины труда, г. Моргантаун, США

### Реферат

**Цель.** Оценка потенциального фиброгенного риска у человека в условиях реальных экспозиций к аэрозолю многослойных углеродных нанотрубок на рабочих местах.

**Методы.** Исследование проводили на двух предприятиях-производителях многослойных углеродных нанотрубок, использующих один и тот же тип реактора. 11 человек, имевших стаж работы в контакте с аэрозолями многослойных углеродных нанотрубок более 1 года, составили экспозиционную группу, в контрольную группу вошли 14 человек. В пробах воздуха рабочей зоны оценивали содержание элементарного углерода и определяли наличие многослойных углеродных нанотрубок методом просвечивающей электронной микроскопии. У работников были отобраны пробы крови и индуцированной мокроты с последующим определением содержания трансформирующего фактора роста  $\beta$ , гликопротеина KL-6 и остеопонтина. Для оценки связи между фактором «наличие/отсутствие экспозиции» и уровнем биомаркеров (возраст, пол, курение рассматривали в качестве кофакторов) были созданы обобщённые линейные модели, включавшие основные эффекты и попарные взаимодействия, доверительные интервалы регрессионных коэффициентов уточняли методом бутстреп-анализа.

**Результаты.** Среднесменные концентрации респираторной фракции достигали 6,11 мкг/м<sup>3</sup>. Просвечивающая электронная микроскопия показала наличие агломератов многослойных углеродных нанотрубок с максимальными размерами от 0,5 до 10 мкм во всех в отобранных пробах. Уровень трансформирующего фактора роста  $\beta$  в сыворотке крови оказался достоверно зависимым от экспозиции к многослойным углеродным нанотрубкам ( $\beta=10,47$ , 95% ВСа=1,18-51,75), у экспонированных лиц содержание гликопротеина KL-6 в образцах мокроты было выше, чем в контрольной группе ( $\beta=235,9$ , 95% ВСа=21,2-482). Остеопонтин не проявил себя в качестве информативного маркера.

**Вывод.** Полученные данные позволяют предположить, что контакт с аэрозолями многослойных углеродных нанотрубок на рабочих местах может приводить к изменению содержания некоторых маркеров фиброгенных изменений в сыворотке крови и образцах индуцированной мокроты; на предприятиях, производящих и применяющих многослойные углеродные нанотрубки, необходимы внедрение мер по контролю над содержанием аэрозоля

Адрес для переписки: liliya.fatkhutdinova@gmail.com

нанотрубок в воздухе рабочей зоны и организация медицинского наблюдения за работниками.

**Ключевые слова:** углеродные нанотрубки, фиброгенные эффекты, оценка экспозиции, биомаркеры, просвечивающая электронная микроскопия, трансформирующий фактор роста  $\beta$ , гликопротеин KL-6.

**PILOT CROSS-SECTIONAL STUDY FOR POTENTIAL FIBROGENIC RISK ASSESSMENT IN REAL MULTI-WALLED CARBON NANOTUBE AEROSOL EXPOSURE AT THE WORKPLACES** L.M. Fatkhutdinova<sup>1</sup>, T.O. Khaliulin<sup>1</sup>, O.L. Vasilyeva<sup>1</sup>, R.R. Zalyalov<sup>1</sup>, I.Kh. Valeeva<sup>1</sup>, I.G. Mustafin<sup>1</sup>, A.A. Shvedova<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Kazan State Medical University, Kazan, Russia, <sup>2</sup>National Institute for Occupational Safety and Health, Morgantown, USA. **Aim.** To assess the potential fibrogenic risk of real occupational exposure to multi-walled carbon nanotubes (MWCNT). **Methods.** The study was conducted at 2 MWCNT-producing enterprises with the same reactor type. 11 employees who had more than 1 year-long contact with MWCNT aerosol were included in the exposure group, the control group consisted of 14 people. Elemental carbon level and MWCNT presence were evaluated in workplace air samples by transmission electron microscopy. Blood and induced sputum samples were obtained from employees, transforming growth factor beta 1 (TGF $\beta_1$ ), KL-6 glycoprotein and osteopontin levels were evaluated. To assess the relationship between MWCNT exposure and biomarker levels (age, gender, smoking were chosen as cofounders), generalized linear models including main effects and paired interactions were created. The regression coefficients confidence intervals were refined by bootstrap analysis. **Results.** Time-weighted average respirable MWCNT fraction was up to 6.11 mg/m<sup>3</sup>. Transmission electron microscopy showed the presence of MWCNT agglomerates sized 0.5–10  $\mu$ m in all air samples. The levels of TGF $\beta_1$  in serum were significantly dependent on exposure to MWCNTs ( $\beta=10.47$ , 95% BCa=1.18–51.75), the KL-6 glycoprotein levels in induced sputum was significantly higher in exposure group ( $\beta=235.9$ , 95% BCa=21.2–482) compared to control group. Osteopontin did not prove itself as an informative indicator. **Conclusion.** Gained data suggest that MWCNT aerosol exposure at workplace may lead to fibrogenic biomarkers level changes in serum and induced sputum samples. Control measures for MWCNT aerosol levels and medical surveillance for employees should be introduced in MWCNT-producing and applying facilities. **Keywords:** carbon nanotubes, fibrogenic effects, exposure assessment, biomarkers, transmission electron microscopy, transforming growth factor beta 1 (TGF $\beta_1$ ), KL-6 glycoprotein.

Количество предприятий, на которых синтезируют или применяют углеродные нанотрубки (УНТ), растёт из года в год, так как производство из лабораторий выходит на промышленный уровень. Мировой рынок УНТ достиг 192 млн долларов в 2011 г., есть основания предполагать рост до 527 млн долларов в 2016 г. со среднегодовым темпом 22,4% [3]. В России таких предприятий несколько (в Тамбове, Владимире, Новосибирске, Калининграде), и их количество увеличивается в связи с ростом спроса на продукцию. Производства представлены в основном малыми предприятиями, созданными на базе вузов и исследовательских учреждений. При этом несколько крупных производств находится в проектной стадии.

УНТ, состоящие из одного или нескольких свёрнутых листов графена, имеют двойственную природу. Согласно определению Европейского союза (2011) [2], они относятся к наноматериалам, с другой стороны, морфология УНТ позволяет отнести их к волокнам. В настоящее время накоплен значительный объём сведений о заболеваниях органов дыхания, развивающихся от воздействия аэрозолей частиц волоконной природы [4, 14]. Кроме того, наноразмерные материалы имеют высокую проникающую способность и реактогенность [10]. Все это обуславливает необходимость опережающих медико-биологических исследований УНТ, включая оценку потенциального риска для работников и населения в целом.

В исследованиях на мышцах нами был обнаружен профиброгический потенциал нативных промышленных многослойных УНТ (МУНТ), причём гистологическая картина фиброза сопровождалась достоверным дозо- и времязависимым повышением уровня таких биологических маркеров, как трансформирующий фактор роста  $\beta$  и остеопонтин в сыворотке крови и брон-

хоальвеолярном лаваже [5]. Целью пилотного кросс-секционного исследования была оценка потенциального фиброгенного риска у человека в условиях реальных экспозиций к аэрозолю МУНТ на рабочих местах.

Исследование проводилось на двух предприятиях-производителях МУНТ, использующих один и тот же тип реактора для синтеза. Всего участвовали 25 работников обоих полов в возрасте 18–65 лет, не имеющих хронического заболевания органов дыхания, установленного до начала работы с УНТ. В экспозиционную группу (11 человек) включены работники, имевшие стаж работы в контакте с аэрозолем МУНТ на предприятии более 1 года; перечень профессий включал мастеров, специалистов, инженеров-конструкторов, ремонтников, научных сотрудников. Контрольная группа (14 человек) включала людей, не подверженных экспозиции к аэрозолю МУНТ, работающих на тех же предприятиях.

Критерием наличия контакта с аэрозолем МУНТ на рабочих местах были данные оценки содержания элементного углерода и обнаружение отдельных нанотрубок и их агломератов методом просвечивающей электронной микроскопии в пробах воздуха рабочей зоны.

Отбор проб воздуха осуществлялся в зоне дыхания в течение 90 мин со скоростью 3 л/мин (270 л воздуха), в том числе с использованием циклона для отбора респираторной фракции аэрозоля. Проба воздуха отбиралась на высокочистый кварцевый фильтр, содержание элементного углерода определяли с помощью термооптического анализатора (модифицированный метод NIOSH 5040 [11]).

Просвечивающую электронную микроскопию в сочетании с энергодисперсионной рентгеновской спектроскопией осуществляли после отбора проб воздуха на фильтры из смешанных

эфиров целлюлозы модифицированным методом NMAM 7402 [11] на просвечивающем электронном микроскопе JEOL 2100F.

Для проведения пилотного исследования были выбраны наименее инвазивные методы – отбор крови и индуцированной мокроты.

Метод индуцированной мокроты заключается в получении образцов мокроты при отсутствии её спонтанного отделения (у здоровых и практически здоровых лиц) путём вдыхания обследуемым аэрозолированного гипертонического раствора, что вызывает увеличение бронхиальной секреции [12]. Данный метод позволяет получать образцы мокроты из глубоких отделов дыхательных путей, при этом являясь неинвазивным и минимально дискомфортным для обследуемых. После центрифугирования отобранных проб и отделения клеточного осадка в супернатанте определяли необходимые показатели.

В сыворотке крови и образцах мокроты с применением коммерческих наборов для иммуноферментного анализа определяли содержание трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  ( $TGF\beta_1$ ), гликопротеина KL-6 (Krebsvonden Lungen-6) и остеопонтина.  $TGF\beta$  – белок, участвующий в пролиферации, клеточной дифференциации, апоптозе и множестве других процессов, а также играющий роль в развитии фиброза, опухолевых заболеваний, сахарного диабета, заболеваний сердечно-сосудистой системы [8]. Муциноподобный высокомолекулярный гликопротеин экспрессируется альвеоцитами II порядка и клетками бронхиального эпителия человека. Было показано, что содержание KL-6 в сыворотке крови служит маркёром активности течения интерстициальной пневмонии, альвеолярного протеиноза, респираторного дистресс-синдрома и других интерстициальных заболеваний [7]. Остеопонтин экспрессируется в различных гранулёмах, в том числе при силикозе [9]. Кроме того, было показано, что уровень остеопонтина в сыворотке крови может коррелировать с выраженностью фибротических изменений в лёгких при асбестозе [13].

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета (протокол №14 от 26.12.2011), от работников было получено информированное согласие.

Для статистического анализа использовали статистическую среду R. Методами последова-

тельного исключения и полного перебора создавались обобщённые линейные модели (GLM) второго уровня, включавшие как главные эффекты, так и попарные взаимодействия. Отбор моделей осуществлялся на основании оценки критерия информации Акайке (AIC), теста отношения правдоподобия и дисперсионного анализа. Доверительные интервалы регрессионных коэффициентов, полученные на основе малой выборки, уточнялись методом бутстреп-анализа, который позволяет многократно извлекать повторные выборки из эмпирического распределения [1]. На основе разброса значений анализируемого показателя, полученного в процессе многократной имитации (1000 псевдовыборок), строились доверительные бутстреп-интервалы (BCa), на основании которых делали заключение о статистической значимости взаимосвязей.

В ходе гигиенической оценки рабочих мест были выявлены основные критические точки производственного процесса, на которых существовала возможность контакта работников с аэрозолированными МУНТ: выгрузка/сбор синтезированных МУНТ из реактора, механическая дезинтеграция на электромельнице, упаковка и фасовка готового продукта, работа с МУНТ в условиях лаборатории. Результаты оценки приведены в табл. 1.

Просвечивающая электронная микроскопия показала наличие агломератов МУНТ с максимальными размерами от 0,5 до 10 мкм во всех в отобранных пробах (рис. 1). Агломераты

Таблица 1  
Оценка содержания элементного углерода (ЭУ) в воздухе рабочей зоны (К) на различных этапах технологического процесса

Этап технологического процесса	Циклон	ЭУ, К разовая, мкг/м <sup>3</sup>	ЭУ, К средняя, мкг/м <sup>3</sup>
Сбор продукта	+	32,59	6,11
	-	157,77	29,60
Дезинтеграция продукта	+	10,83	2,03
	-	10,92	2,05
Упаковка продукта	+	14,15	2,65
	-	134,85	25,30
Работа в лаборатории	+	2,87	0,54
	-	3,78	0,71

Таблица 2

Содержание исследуемых биомаркёров в сыворотке крови и мокроте работников

Группы работников	$TGF\beta$ , сыворотка, пкг/мл	$TGF\beta$ , мокрота, пкг/мл	KL-6, сыворотка, нг/мл	KL-6, мокрота, нг/мл	Остеопонтин, сыворотка, пкг/мл
Экспозиционная группа (n=11)	19,88±1,57	5,00±0,95	293,16±29,46	176,38±107,63	68,98±7,2
Контрольная группа (n=14)	22,05±0,89	4,91±0,34	297,06±37,81	12,2±8,6907	59,19±5,37

Примечание:  $TGF\beta$  – трансформирующий фактор роста  $\beta$ .

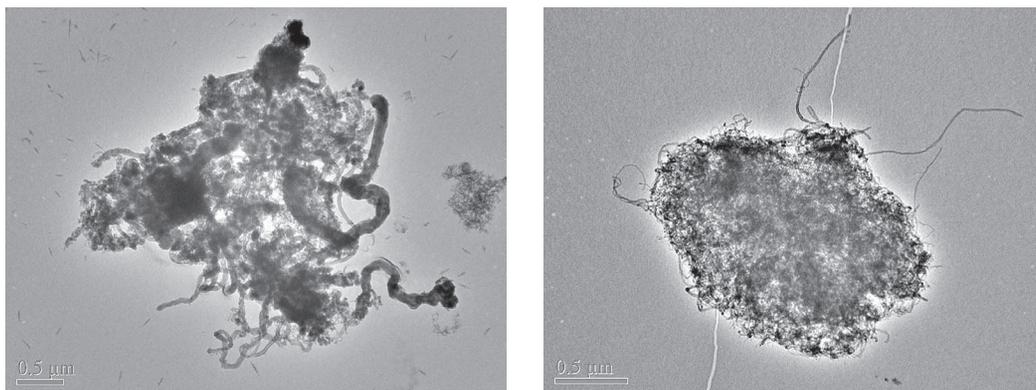


Рис. 1. Агломераты многослойных углеродных нанотрубок в воздухе рабочей зоны. Изображение, полученное при просвечивающей электронной микроскопии. Слева — участок сбора продукта из реактора. Справа — участок фасовки продукта.

представляли собой либо переплетённые нанотрубки и матрикс (аморфный углерод и остатки катализатора), либо клубки нанотрубок. Отдельных нанотрубок обнаружено не было.

Результаты определения содержания TGFβ, KL-6 и остеопонтин в сыворотке крови и образцах мокроты исследуемых работников представлены в табл. 2.

Регрессионные модели строились на основании следующих зависимых переменных: «наличие/отсутствие экспозиции» и кофакторы — возраст, пол, курение. Наилучшие модели с указанием коэффициентов β, стандартных и бутстреп доверительных интервалов приведены в табл. 3.

Гигиеническая оценка подтвердила наличие экспозиции лиц, занятых на производстве МУНТ, к аэрозолю этих наночастиц. Наиболее высокие значения содержания элементного углерода были обнаружены в ходе выгрузки синтезированного продукта из реактора. В силу отсутствия отечественных нормативов полученные среднесменные концентрации сравнивали

с уровнем респираторной фракции, рекомендованной Национальным институтом безопасности и здоровья труда, США (NIOSH) — 1 мкг/м<sup>3</sup> [11]. В нашем случае среднесменные концентрации респираторной фракции в зоне дыхания работника достигали 6,11 мкг/м<sup>3</sup>. Это свидетельствует о возможном риске развития патологических состояний в ходе продолжительного контакта с аэрозолем МУНТ.

Фактор «экспозиция к МУНТ» вошёл в модель, созданную для содержания TGFβ<sub>1</sub> в сыворотке крови, с положительным достоверным коэффициентом β=10,47 (95% ВСа=1,18-51,75), что свидетельствует о прямой зависимости содержания TGFβ<sub>1</sub> в сыворотке от контакта с МУНТ. Сочетание «возраст + экспозиция» имело достоверный отрицательный регрессионный коэффициент β=-0,4 [95% ВСа=(-2,02-0,08)], то есть в экспонированной группе показатель был выше у более молодых работников. Курение статистически значимо не влияло на содержание этого белка. В модели для TGFβ<sub>1</sub> в мокроте наблюдались те же тенденции, но доверитель-

Таблица 3

**Описание наилучших регрессионных моделей и их регрессионных коэффициентов β (CI — доверительный интервал, ВСа — бутстреп-интервал)**

Показатель, среда	Свободный член уравнения	Возраст			Экспозиция			Возраст + экспозиция			Курение		
		β	CI	BCa	β	CI	BCa	β	CI	BCa	β	CI	BCa
TGFβ, сыворотка	15,41	0,24	(-0,87, 1,35)	(-0,03, 0,58)	10,47*	(6,07, 14,87)	(1,18, 51,75)	-0,4*	(-0,54, -0,26)	(-2,02, -0,08)	—	—	—
TGFβ, мокрота	2,34	0,1	(0,02, 0,18)	(-0,13, 0,19)	0,28	(-2,28, 2,84)	(-5,87, 5,67)	-0,04	(-0,13, 0,05)	(-0,19, 0,24)	—	—	—
KL-6, сыворотка	221,96	2,67	(-1,47, 6,81)	(-8,80, 31,57)	-48,7	(-216,31, 118,99)	(-354,48, 798,35)	0,52	(-4,52, 5,56)	(-34,53, 11,31)	—	—	—
KL-6, мокрота	148,85	-5,24*	(-7,64, -2,84)	(-11,91, 0,58)	235,9**	(169,4, 302,4)	(21,2, 482)	—	—	—	—	—	—
Остеопонтин, сыворотка	98,71	-1,46*	(-2,08, -0,84)	(-2,30, 1,68)	-36,13	(-50,43, -11,87)	(-90,78, 44,97)	1,84*	(1,08, 2,6)	(-1,52, 3,61)	19,2	(1,64, 36,76)	(-15,81, 32,75)

Примечание: \*p < 0,05; \*\*p < 0,01; TGFβ — трансформирующий фактор роста β.

ные интервалы регрессионных коэффициентов включали нулевое значение.

Содержание KL-6 в сыворотке крови лиц экспозиционной и контрольной групп достоверно не различалось, однако в мокроте были выявлены значительные различия. У экспонированных лиц содержание KL-6 в образцах мокроты было выше, чем в контрольной группе —  $\beta=235,9$  (95% ВСа=21,2–482). Экспрессия KL-6 часто наблюдается при различных заболеваниях лёгочной системы, в том числе сопровождающихся интерстициальными нарушениями и утолщением альвеолярных стенок. Факт выявления повышенного уровня KL-6 именно в мокроте экспонированных лиц заставляет обратить внимание на этот биомаркёр.

Учитывая потенциальную асбестоподобную патогенность МУНТ [15] и сходные с асбестом токсикогеномные изменения [6], мы рассматривали остеопонтин в качестве ещё одного кандидата на роль биомаркёра экспозиции к МУНТ. При использовании коммерческого набора для иммуноферментного анализа мы не выявили остеопонтин в образцах мокроты. Наилучшая модель для остеопонтина в сыворотке крови включала достоверный положительный регрессионный коэффициент для сочетанного эффекта возраста и экспозиции, однако бутстреп-интервал включал нуль, что не позволяет говорить о достоверности влияния экспозиции в условиях имевшейся выборки.

## ВЫВОДЫ

1. Показано наличие реальной ингаляционной экспозиции работников предприятий-производителей к аэрозолю многослойных углеродных нанотрубок.

2. Полученные данные позволяют предположить, что контакт с аэрозолем многослойных углеродных нанотрубок на рабочих местах может приводить к изменению содержания некоторых маркёров фиброгенных изменений в сыворотке крови и образцах индуцированной мокроты. В частности, уровень трансформирующего фактора роста  $\beta_1$  в сыворотке крови и гликопротеина KL-6 в образцах мокроты оказались достоверно зависимыми от экспозиции к аэрозолю многослойных углеродных нанотрубок.

3. Остеопонтин в данном исследовании не проявил себя в качестве информативного показателя, но мы всё же рекомендуем включать его в тест-батарею будущих исследований.

4. Исходя из принципа разумной предосторожности, на предприятиях, производящих и применяющих многослойные углеродные нанотрубки, необходимы внедрение мер контроля

содержания их аэрозоля в воздухе рабочей зоны и организация медицинского наблюдения за работниками.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Шитиков В.К., Розенберг Г.С. Рандомизация и бутстреп: статистический анализ в биологии и экологии с использованием R. — Тольятти: Кассандра, 2013. — 289 с.
2. Commission Recommendation of 18 October 2011 on the definition of nanomaterial. — <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:32011H0696:EN:NOT> [электронный ресурс].
3. Global markets and technologies for carbon nanotubes. BCC Research. Market forecasting. — <http://www.bccresearch.com/report/carbon-nanotubes-markets-technologies-nan024e.html> [электронный ресурс].
4. Greim H., Borm P., Schins R. et al. Toxicity of fibers and particles. Report of the workshop held in Munich, Germany, 26–27 October 2000 // *Inhal. Toxicol.* — 2001. — Vol. 13, N 9. — P. 737–754.
5. Kagan V.E., Khaliullin T., Fatkhutdinova L.M. et al. Biomarkers of occupational exposures to carbon nanotubes in humans // SOT 51<sup>st</sup> Annual Meeting, San Francisco. — 2012. — P. 101.
6. Kim J.S., Song K.S., Lee J.K. et al. Toxicogenomic comparison of multi-wall carbon nanotubes (MWCNTs) and asbestos // *Arch. Toxicol.* — 2012. — Vol. 86, N 4. — P. 553–562.
7. Kondo T., Hattori N., Ishikawa N. et al. KL-6 concentration in pulmonary epithelial lining fluid is a useful prognostic indicator in patients with acute respiratory distress syndrome // *Respir Res.* — 2011. — Vol. 12, N 1. — P. 12–32.
8. Li Y., Karjalainen A., Koskinen H. et al. Serum growth factors in asbestosis patients // *Biomarkers.* — 2009. — Vol. 14, N 1. — P. 61–66.
9. Nau G.J., Guilfoile P., Chupp G.L. et al. A chemoattractant cytokine associated with granulomas in tuberculosis and silicosis // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 1997. — Vol. 94. — P. 6414–6419.
10. Nel A., Xia T., Madler L., Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel // *Science.* — 2006. — Vol. 311, N 5761. — P. 622–627.
11. NIOSH Current intelligence bulletin 65: Occupational exposure to carbon nanotubes and nanofibers. — <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2013-145> [электронный ресурс].
12. Paggiaro P.L., Chanez P., Holz O. et al. Sputum induction // *Eur. Respir. J. Suppl.* — 2002. — Vol. 37. — P. 3–8.
13. Park E.K., Thomas P.S., Johnson A.R., Yates D.H. Osteopontin levels in an asbestos-exposed population // *Clin. Cancer Res.* — 2009. — Vol. 15, N 4. — P. 1362–1366.
14. Pendergrass H.P., Snell J.D., Carroll F.E. Diseases related to asbestos exposure: historical perspective // *South Med. J.* — 1987. — Vol. 80, N 12. — P. 1546–1552.
15. Poland C.A., Duffin R., Kinloch I. et al. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study // *Nat. Nanotechnol.* — 2008. — Vol. 3, N 7. — P. 423–428.