

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

РОЛЬ КРЕМНИЯ В ФОРМИРОВАНИИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕАКТИВНОСТИ, ИММУНИТЕТА И РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ

THE ROLE OF SILICON IN FORMATION OF NONSPECIFIC REACTIVITY, IMMUNITY AND RESISTANCE TO TUBERCULOUS INFECTION

З.Д. Акугинова, Г.Э. Куюкинова
Z.D. Akuginova, G.E. Kuyukinova

Медицинский факультет, Чувашский государственный университет, Московский проспект, 45, Чебоксары 428015 Россия.

Medical Faculty, Chuvash State University, Moskovsky Avenue 45, Cheboksary 428015 Russia.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микроэлемент, кремний, иммунитет, туберкулез, легкие, лимфоцит, макрофаг, фибробласт.

KEY WORDS: trace element, silicon, immunity, tuberculosis, lungs, lymphocyte, macrophage, fibroblast.

РЕЗЮМЕ: В обзоре литературы показана роль кремния как эссенциального элемента для жизнедеятельности живых организмов, в том числе и человека. При туберкулезе содержание кремния изменяется в гораздо большей степени, чем других элементов. Препараты кремния оказывают благотворное влияние на больных туберкулезом.

ABSTRACT: In literature survey the role of silicon as an essential element for vitality of living organisms including a human being was showed. In tuberculosis silicon content is greatly changed than other elements. In patients with low content of silicon compounds in blood serum the most sever forms of tuberculosis were observed. Silicon preparations influence favourably on patients with tuberculosis.

Кремний является необходимым микроэлементом (МЭ) для всех живых существ на нашей планете. Он занимает второе место после кислорода среди наиболее распространенных элементов в биосфере. В цикл существования живой материи вовлечено около 10 миллиардов тонн кремния. Водные растворы, содержащие кремний, способны перерабатывать энергию света и в десятки раз ускорять окислительно-восстановительные реакции в организме. Недостаток кремния может быть алиментарным и относительным. В первом случае МЭ поступает в организм в малом количестве, во втором — в достаточном, однако значительная часть поглощается сапротитами и паразитами мак-

роорганизма — бактериями, грибами, вирусами, гельминтами (Воронков и др., 1978).

Организм регулирует поступление необходимых ему элементов, в результате чего возникают явления зональности их действия (Венчиков, 1982).

Ежедневная потребность организма в кремнии составляет 20–30 мг кремнезема (Воронков и др., 1978; Авцын и др., 1991). С пищей и водой в сутки поступает 3,5 мг, с воздухом — 15 мг. Организм человека усваивает в сутки 9–14 мг кремния (Авцын и др., 1991). Соединения кремния всасываются с пищей в желудке, верхних отделах тонкого кишечника, а из воздуха — в легких (Капская, 1969). Усвоение этого элемента из пищи, богатой клетчаткой, почти в два раза выше, чем бедной. В организм человека кремний вводится с растительными пищевыми веществами, однако, большая его часть его, не всосавшись, выводится с калом. Ухудшение усвоения кремния происходит при снижении кислотности желудочного сока (Авцын и др., 1991).

В эксперименте на животных было показано, что при скармливании метасиликата натрия происходит умеренное повышение концентрации кремния в тканях, а существенное — при даче органических соединений кремния. По данным Международного комитета по радиационной защите, величина всасывания кремния из желудочно-кишечного тракта составляет для всех соединений этого элемента около 1% (Авцын и др., 1991).

В биологических средах (кровь, лимфа, тканевая жидкость) кремний находится в основном в 3 формах:

— растворимые в воде и проникающие через стенку клеток неорганические соединения, которые могут легко выводиться из организма. К ним относятся ортокремниевая кислота, ионы орто- и олигокремниевых кислот (Cartero, 1963);

— растворимые в органических растворителях кремнийорганические и комплексные соединения. В их число входят орто- и олиго- кремниевые эфиры углеводов, протеинов, холестерина и других стероидов, холина, липидов и фосфолипидов (Сорока, 1966);

— нерастворимые кремнекислоты. К ним принадлежат поликремниевые кислоты, аморфный кремнезем, нерастворимые силикаты и кварц. Поверхность этих полимеров в организме всегда покрыта слоем органических соединений, содержащих гидроксильные или аминогруппы (Jones, 1978).

Значительная часть (60%) кремнезема, находящегося в крови человека, химически связано с белковыми веществами, 30% — с липидами, 10% составляют водорастворимые соединения кремния (Desoille et al., 1955).

С использованием соединений кремния, меченных радиоактивным изотопом ^{31}Si , было установлено, что поликремниевая кислота распределяется в основном между легкими, печенью, поджелудочной железой и соединительной тканью. Из легких кремний транспортируется в лимфатические узлы ворот легких (Holt, Yates, 1954). В селезенке кремния содержится в 2 раза больше чем в печени (Schulz, 1901).

При исследовании концентрации кремния в жидких средах организма было выявлено, что наибольшая концентрация определяется в плевральной жидкости, а наименьшая — в перитонеальной (King, 1938).

Почки обладают низким порогом чувствительности для кремния, благодаря чему его концентрация в крови даже при самых широких колебаниях содержания этого МЭ в пище меняется незначительно, тогда как в моче колеблется в больших пределах. Потеря кремния с мочой составляет примерно 9 мг в сутки (Авцын и др., 1991).

Обмен кремния регулируется нервной системой, о чем свидетельствуют опыты на животных, согласно которым при возбуждении ЦНС происходит повышение концентрации этого МЭ в крови, а при торможении — его снижение (Сорока, 1966).

Содержание кремния в печени периодически меняется в течение суток. Максимальное количество его (0,06% в золе) наблюдается в 9 часов утра, минимальное (0,0052%) — в 3 часа ночи. Это связано с процессами метаболизма, происходящими под влиянием гормональной и симпатической нервной систем (Сабадаш, 1971).

С возрастом происходит уменьшение содержания кремния в соединительной ткани. Этот факт объясняется снижением выработки стероидных и тиреоидных гормонов (Chamot, Peres, 1971). В тоже время у пожилых лиц в легких и перибронхиальных лимфатических узлах наблюдается более высокий уровень кремния по сравнению с молодыми (King, Belt, 1940).

Значение кремния для нормальных физиологических реакций

Кремний, как жизненно важный МЭ, принимает активное участие в разнообразных физиологических реакциях, начиная от изменения клеточных мембран до формирования соединительной ткани, хрящей и костей.

Соединения кремния содержатся в ядрах и митохондриях (Bornens, 1979). Присутствие этого МЭ в центриолях наводит на мысль о его роли в морфогенезе (Berlyne et al., 1982).

Кремний обнаружен в таком важном субстрате организма, как нуклеиновые кислоты. ДНК и РНК содержат 0,15–0,35% кремния (Воронков и др., 1975). Видимо, с этим связано увеличение синтеза малых фрагментов ДНК под воздействием кремния в эксперименте L. S. Smith (Smith et al., 1995).

Соединения кремния участвуют в процессах окисления, входя в состав диастаз в качестве кофермента (Войнар, 1960).

Обращает на себя внимание высокий процент кремния в растворимом белке крови — фибриногене, из которого под воздействием фермента тромбина образуется нерастворимый белок — фибрин, также содержащий много кремния (Авцын и др., 1991).

Кремний является неотъемлемой частью гепарина (гексозамина, образованного остатками глюконовой кислоты и глюкозамина), являющегося компонентом противосвертывающей системы крови. Он содержит более 0,1% кремния (Кудрин и др., 2000).

Кремний — это основа коллагена и эластина, относящихся к группе склеропротеидов. Эти белки определяют опорные защитные стабилизирующие свойства соединительной ткани. Кремний придает этой ткани прочность, эластичность и непроницаемость (Loeper et al., 1978).

В эксперименте доказано, что кремний усиливает синтез оксипролина, входящего в состав проколлагена. Наблюдаемый эффект объясняют действием этого МЭ на клеточную систему, продуцирующую эти вещества (Carlisle, 1982). Роль кремния в метаболизме соединительной ткани на клеточном уровне подтверждается данными рентгеноспектрального микроанализа (Carlisle, 1975). Стимуляция кремнием прироста массы кости, синтеза гексозаминов и образования пролина усиливается в присутствии аскорбиновой кислоты, тогда как его действие на синтез оксипролина, общего и неколлагенового белка не требует участие данного витамина (Schwarz, 1974).

Необходимость кремния для процессов оссификации была показана в опытах *in vivo*, продемонстрировавших, что у цыплят, испытывающих дефицит кремния, утончаются трубчатые кости и компактное вещество диафизов. Череп уменьшается в размерах и деформируется, его кости уплощаются (Carlisle, 1980). Деформация черепа при дефиците кремния отмечена также в опытах на крысах (Schwarz et al., 1972).

Эти данные подтвердились в опытах на крысах и ягнятах. При исключении кремния из рациона животных они отставали от контрольной группы в росте и массе, имели нарушения в структуре костей, нездоровый вид шерсти. Возобновление кремний-содержащей диеты значительно стимулировало рост животных и способствовало постепенному устранению патологических изменений (Smith et al., 1973).

Добавление в пищу растворимой кремниевой кислоты стимулировало развитие животных, получавших до этого несбалансированную (по содержанию кремния) диету (Elliott, Edwards, 1991).

Соединения кремния, входящие в состав кровеносных сосудов, препятствуют проникновению липидов в плазму и их отложению в стенках сосудов (Harichaux et al., 1970).

Показано повышенное поступление в кровь минерало- и глюкокортикостероидов из коры надпочечников при добавлении кремния в питьевую воду в концентрации 25 мг/л (Метельская и др., 1987).

Воды, содержащие кремниевый коллоид, связывают и выводят токсические вещества из тканей, с которыми они поверхностно соприкасаются и делают их инертными для организма путем коагуляции с образованием сложных, но легко выводимых комплексов (Колотилова, 2000). Таким образом, кремний в организме, несомненно, не является балластной составной частью, а выполняет самую активную роль в жизненных процессах.

Кремний и иммунный ответ

Исследования по влиянию кремния на иммунную систему проводились в несколько этапов. Это обусловлено изучением в 1970–80-е годы патогенеза силикоза и места кремния в развитии силикотических изменений; 80–90-е — внедрением силиконовых материалов в области хирургии (протезирование сосудов, водителей ритма, клапанов сердца, грудных имплантантов). В эти же годы появился интерес к кремнию как к МЭ, действующему в биотических дозах (Кудрин и др., 2000). Разные подходы и дозы кремния, вероятно, обусловили подчас взаимопротивоположные результаты.

Так, E. Claudio (Claudio et al., 1995) и C. Mohr (Mohr et al., 1990) показали, что соединения кремния стимулируют функцию макрофагов — продукцию этими клетками ИЛ-1, ФНО- α , лейкотриенов и простагландина E_2 . При добавлении двуокиси кремния в культуру макрофагов происходит усиление метаболизма нуклеиновых кислот, выброс хемотаксических факторов (Miller et al., 1980). Исследованиями других авторов в ходе изучения силикоза установлено, что при введении двуокиси кремния в культуру макрофагов происходит гибель этих клеток (Aho, Kulonen, 1980) либо путем апоптоза с освобождением интерлейкина-1а и интерлейкина-1b (Sarih et al., 1993), либо — некроза вследствие повреждения оболочки лизосом (Harrington et al.,

1972). С уменьшением количества жизнеспособных макрофагов в момент введения двуокиси кремния связывали феномен длительного сохранения кожного трансплантата (Pearsall, Weisel, 1968).

Неоднозначны литературные сведения о влиянии кремния на взаимодействие макрофагов и фибробластов и синтез соединительной ткани. Так, большинство авторов наблюдали усиление секреции фактора роста фибробластов макрофагами, обработанными кремнием с усилением синтеза ДНК и коллагена и развитием фиброза (Aalto et al., 1980). В опытах *in vitro* только отдельным исследователям удалось выявить торможение взаимодействия между фагоцитами и фибробластами и уменьшение пролиферации последних после воздействия двуокиси кремния на поверхностные макрофаги (Brown, Gorniley, 1983). В работе S. Aho с соавт. (1982) сделано предположение о том, что стимулирующий или тормозящий эффект альвеолярных макрофагов, обработанных двуокисью кремния, на синтез ДНК и протеинов фибробластами зависит от количества SiO_2 , добавленного в питательную среду фагоцитов.

У животных, вдыхавших кремниевую пыль в высокой концентрации (5 мг/м³) и культуру БЦЖ, наблюдали активизацию популяции альвеолярных макрофагов, аккумуляцию нейтрофилов в большей степени по сравнению с теми, кто вдыхал только культуру БЦЖ. Данный феномен объясняет каскадное освобождение протеолитических ферментов, которые запускают деструкцию легочной ткани при силикотуберкулезе (Zarkower et al., 1986).

Двуокись кремния вызывает развитие реакции гиперчувствительности замедленного типа (Мусил, 1985).

В опытах *in vitro* показано активизирующее воздействие кремнезема на поликлональные человеческие Т-лимфоциты (Ueki et al., 1994). Исследования M. Burger с соавт. (1983) выявили дозозависимый эффект SiO_2 на пролиферативную активность Т- и В-лимфоцитов *in vitro* в бессывороточной среде. При добавлении двуокиси кремния в культуру лимфоцитов в концентрации 10–40 мкг/мл РБТЛ с ФГА и конА усиливается, 80–120 мкг/мл — уменьшается, >160 мкг/мл — приближается к нулю. Пролиферация В-лимфоцитов увеличивается при добавлении 40–80 мкг/мл SiO_2 , приближается к исходному уровню (как без SiO_2) при концентрации 120–160 мкг/мл. Усиление активности пролиферации лимфоцитов авторы объясняют более активным состоянием митогенов при связывании их с SiO_2 .

Актуальными проблемами влияния кремния на организм стали при применении силиконовых протезов. Известные, на данный момент, сведения опровергают канцерогенное и фиброзирующее действие силатранов, входящих в состав применяемых имплантантов (Nelson, 2000). Выявлено, что в результате воздействия кремния из силиконовых протезов происходит стимуляция Т-лимфоцитов (Smalley et al., 1995).

Таким образом, влияние кремния на иммунитет бесспорно, но изучено недостаточно.

Значение кремния для защитных функций организма при туберкулезе

Устойчивость к туберкулезу тесно связана с содержанием кремния в легких. На это указывает высокая концентрация данного МЭ в легких здорового человека и устойчивых к туберкулезу животных (Hahn, 1925). В легких морских свинок, наиболее подверженных заболеванию туберкулезом, содержится лишь 0,03–0,08% SiO_2 . Общеизвестна истина, что верхняя доля правого легкого более уязвима для туберкулеза. Этот факт можно объяснить относительно низким содержанием кремнезема — 0,24%, тогда как в самой устойчивой к заболеванию нижней доли правого легкого определяется 0,8% двуокиси кремния (Кудрин и др., 2000).

Поджелудочная железа человека и животных, отличающаяся весьма высоким содержанием органического кремния, менее других органов подвержена туберкулезу. По-видимому, она выполняет регулируемую роль в метаболизме данного МЭ в организме. У больных туберкулезом содержание кремния в поджелудочной железе значительно падает. Очевидно, эта железа транспортирует свой кремний в легкие, где он обеспечивает защитную роль (Royo Villanova, Pardo Canalis, 1935).

На роль кремния в осуществлении защитных функций организма указывает тот факт, что в период беременности восприимчивость к туберкулезу возрастает. Это, по всей видимости, связано с тем, что плод потребляет из организма матери значительное количество SiO_2 , а это сопровождается снижением содержания его в поджелудочной железе (McNally, 1931).

Перибронхиальные лимфатические узлы, играющие важную барьерную роль, содержат от 5 до 12% кремния (Zickra, 1906). При туберкулезном поражении содержание кремния в них возрастает в 2–11 раз. Этот факт также указывает на мобилизацию этого МЭ из депо других органов для борьбы с болезнью. При специфическом воспалении легочная ткань теряет в среднем 50% кремния, костная — свыше 40% (Charnot, 1959). У морских свинок, погибших от экспериментального туберкулеза, происходило снижение содержания этого МЭ в легких, костях, хрящах, зубах, селезенке, желчи, но увеличивалось в костном мозге (Müller, 1922).

Изучение распределения кремния в легочной ткани больных туберкулезом показало, что наибольшее количество его содержится в непораженной части легкого (до 1%), значительно меньше — в стенке каверны и казеозных очагах — до 0,3%. Необходимо отметить, что при туберкулезе содержание кремния изменяется в гораздо большей степени, чем других элементов. Так, при туберкулезной кахексии содержание кремния в костной ткани падает больше, чем на 45%, тогда как потери Ca и Mg составляют менее 25% (Charnot, 1959).

Изменения в балансе кремния при туберкулезе включают две фазы. Первая фаза характеризуется

общеадаптационной реакцией макроорганизма и направлена на поддержание гомеостаза, что сопровождается перераспределением МЭ из органов-депо в участок туберкулезного воспаления. Отсюда отмечается повышение уровня кремния в плазме — основной транспортной системе. Так, если у здоровых людей в крови определяется 1,75% кремнезема, то у больных туберкулезом — 1,99% (Kraut, 1931). При прогрессировании специфического процесса наступает вторая фаза, во время которой истощаются запасы МЭ в органах депо, снижается количество кремния в эритроцитах, плазме, пораженной и интактной легочной ткани (Стратонов, 1982).

При туберкулезе уменьшается выделение кремния с мочой, причем разница экскреции не отмечается в зависимости от локализации процесса (легкие, кости). При обострении или прогрессировании процесса происходит еще более значительное уменьшение экскреции кремния (Lee, 1935).

У больных с наиболее низким содержанием в сыворотке крови кремниевых соединений наблюдаются тяжелейшие формы туберкулеза легких. Неоднократное изучение влияния препаратов кремния показало его благотворное влияние на больных туберкулезом. Анализ секционного материала показал, что кремний усиливает пролиферацию соединительной ткани (Roth, 1921).

Отмечено благоприятное воздействие на течение туберкулеза лекарственных трав, отличающихся высоким содержанием растворимых кремнийорганических соединений (до 25%): хвоща, горца перечного (Муравьева, 1981).

Силиция (кремниевая кислота) активно применялась гомеопатами для лечения туберкулеза как средство «совершенно необходимое для образования туберкулезного рубца», способное привести к спонтанному излечению (Попова, 1988).

Для терапевтических целей пытались применять коллоидную кремнекислоту и ее компоненты под различными коммерческими названиями, такими как "Silignid", "Calisil", "Silicol", "Silacid", "Silicolan", адсорбированное на кремнеземе хлористое серебро ("Silargel"), силикаты натрия, кальция ("Calsil", "Gastrosit"), магния ("Silicetta", "Silandin"), алюминия ("Neutralon") (Кудрин и др., 2000). Было отмечено клиническое улучшение и удивительно быстрая кальцификация лимфатических узлов у больных туберкулезным бронхоаденитом детей, принимавших комплексный препарат, содержащий железо, кальций, кремний (Stein, 1921). Для лечения экспериментальных животных, зараженных туберкулезом, эффективно применялись комплексные препараты, содержащие кремний: "Siltrenum", "Silasin", "Silcasin", "Silistren" (Frank, 1923; Freund, 1924; Junker, 1927; Kadisch, 1954).

Ввиду того, что при туберкулезе кремний активно выводится из органов-депо и утилизируется, а возможности организма компенсировать нарушение содержания в тканях ограничены, крайне необходимо постоянное поступление этого МЭ извне.

В последнее время все чаще инфекционный процесс рассматривается как взаимодействие микроорганизма и макроорганизма в конкретных условиях окружающей среды. Представление о воздействии кремния только на макроорганизм было бы однобоким. В связи с этим небезынтересны сведения о стимуляции роста ослабленной культуры *Mycobacterium tuberculosis*, а также ее вирулентности при добавлении кремнезема в питательные среды (Allison, Hart, 1968). Однако проникновение в организм человека возбудителя туберкулеза — необходимое, но недостаточное условие развития болезни. В одних случаях при заражении микобактериями туберкулеза в тканях находятся жизнеспособные особи возбудителя, а специфические тканевые реакции не возникают. В других случаях микобактерии туберкулеза, попавшие в организм человека, размножаются в тканях, и развивается специфическое воспаление разной степени выраженности, определяющееся состоянием иммунитета.

Суммируя литературные данные о значении кремния для осуществления защитных функций организма при туберкулезе, можно сделать заключение, что он необходим для повышения устойчивости к развитию болезни, благоприятному течению, более совершенному излечению с меньшими остаточными посттуберкулезными изменениями. Однако в доступной нам литературе не обнаружено сведений о влиянии кремния, как МЭ, на иммунную систему при туберкулезе.

Литература

Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. 1991. Микроэлементозы человека. М.: Медицина. С.323–337.

Венчиков А.И. 1982. Принципы лечебного применения микроэлементов в качестве биотиков. Ашхабад: Ылым. С.3–14.

Войнар А.О. 1960. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека. М.: Высшая школа. С.389–399.

Воронков М.Г., Зелчан Г.И., Лукевиц Э.Я. 1978. Кремний и жизнь. Рига: Зинатне. 587 с.

Воронков М.Г., Скоробогатова В.И., Вутмейстер Е.К., Макаровский В.В. 1975. Кремний в нуклеиновых кислотах // Доклады Академии наук СССР. Т.220. №3. С.723–725.

Капская Е.И. 1969. О путях всасывания и выделения соединений кремния в животном организме при внутреннем применении минеральных вод // Микроэлементы в медицине: Мат. I Всесоюзной научной конференции. Ивано-Франковск. С.103–105.

Колотилова М.Л. 2000. Механизмы энтеросорбционной детоксикации цеолитсодержащим трепелом морских свинок при отравлении четыреххлористым углеродом // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Чебоксары. 26 с.

Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. 2000. Иммунофармакология микроэлементов. М.: изд-во КМК. 537 с.

Метельская Г.Н., Новиков Ю.В., Плитман С.И. и др. 1987. О нормировании кремния в питьевой воде // Гигиена и санитария. №8. С.19–21.

Муравьева Д.А. 1981. Фармакогнозия (с основами биохимии лекарственных веществ). М.: Медицина. 354 с.

Мусил Я. 1985. Основы биохимии патологических процессов. М.: Медицина. С.335–336.

Попова Т.Д. 1988. Очерки о гомеопатии. Киев: Наукова думка. С.101–106.

Сабадаш Е.В. 1971. К вопросу о нейро-гуморальной регуляции суточной периодики содержания микроэлементов (Mn, Si, Al, Ti и Cu) в организме животных и человека // Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Донецк. 27 с.

Сорока В.Р. 1966. К вопросу о формах пребывания некоторых микроэлементов в мозге при различных функциональных состояниях ЦНС // Микроэлементы и нервная система: Мат. Всесоюзного симпозиума. Баку. С.125–129.

Стратонов В.Н. 1982. Адаптационные механизмы изменения содержания микроэлементов в крови и тканях больных активным туберкулезом легких // Геохимическое окружение и проблема здоровья населения зоны БАМ. Новосибирск. С.50–51.

Aalto M., Kulonen E., Rönnemaa T. et al. 1980. Liberation of a fibrogenic factor from human blood monocytes, ascites cells, cultured histiocytes and transformed mouse macrophages by treatment with SiO₂ // Scand. J. Clin. Lab. Invest. Vol.40. No.4. P.311–318.

Aho S., Kulonen E. 1980. Involvement of ribonuclease in interaction of macrophages and fibroblasts in experimental silicosis // Experientia. Vol.36. P.29–31.

Aho S., Lahesmaa R., Nuutila P. et al. 1982. The in vivo effect of asbestos on the SiO₂ — induced macrophage fibrogenic factor and alkaline ribonuclease // Exp. Pathol. Vol.21. No.3. P.181–186.

Allison A.C., Hart P.D. 1968. Potentiation by silica of the growth of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophage cultures // Brit. J. Exp. Pathol. Vol.49. P.465–476.

Berlyne G.M., Adler A.J., Caruso C. 1982. Silicon concentrations in the brain mitochondria of normal and uremic rats // Am. College of Nutr. 23rd Ann. Meeting, October 4–5. Washington. P.20.

Bornens M. 1979. The centriole as a gyroscope oscillator. Implications for cell organization and some other consequences // Bio. Cell. Vol.35. P.115.

Brown G.M., Gorniley I.P. 1983. An attempt to defect a macrophage fibrogenic factor in vitro // Ann. Occup. Hyg. Vol.27. P.323–326.

Burger M., Hess M.W., Cottier H. 1983. The mechanism of SiO₂ (Aerosil) — mediated enhancement of the proliferative response of mouse spleen lymphocytes to antigen and mitogens in a serum — free system // Eur. J. Immunol. Vol.13. No.4. P.331–335.

Carlisle E.M. 1980. A silicon requirement for normal skull formation in chicks // J. Nutr. Vol.110. P.352.

Carlisle E.M. 1975. Silicon // Nutr. Rev. Vol.33. P.257.

Carlisle E.M. 1982. The nutritional essentiality of silicon // Nutr. Rev. Vol.40. No.7. P.193–198.

Carrero J.G. 1963. Comportement des differentes fractions siliciques solubles envers les proteines et leur significa-

- tion silicosis possible // *Parm. Acta Helv.* Vol.38. P.529–538.
- Charnot A. 1959. Les fluoroses au maroc; constatations experimentales et resultats // *Prod. Pharm.* Vol.14. P.126–130.
- Charnot J., Peres J. 1971. Study of the endocrine control of silicon metabolism // *Annales d'endocrinologie.* Vol.32. P.397–402.
- Claudio E., Segade F., Wrobel K. et al. 1995. Activation of murine macrophages by silica particles in vitro is a process independent of silica induced cell death // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* Vol.13. No.5. P.547–554.
- Desoille H., Derobert L., Le Breton R., Lafuma J., Vacher J. 1955. La silicemie; sa signification physiopathologique dans la silicose // *Arch. malad. profess.* Vol.16. P.5–19.
- Elliott M.A., Edwards H.M. 1991. Effect of dietary silicon on growth and skeletal development in chickens // *J. Nutr.* Vol.121. No.2. P.201–207.
- Frank A. 1923. Klinische und experimentelle Beiträge zur Frage der Kieselsäuretherapie bei Tuberculose // *Beitr. Klin. Tuberk.* Bd.55. S.470.
- Freund A. 1924. Zur Kieselsäure behandlung der Lungentuberculose // *Ther. Gegenw.* Bd.65. S.107.
- Hahn B. 1925. Kombinierte Silizium — Kreosottherapie bei Erkrankungen der Lunge // *Zentralblatt für innere Medizin.* Bd.46. S.1002–1005.
- Harichaux P., Freville M., Lienard J. 1970. Dynamique comparee des echanges gazeux et ioniques dans un secteur extracellulaire experimental // *Compt.Rend.Soc.Biol.* Vol.164. P.1038–1040.
- Harrington J.S., Ritchie M., King P.C., Miller K. 1972. The in vitro effects of silico-treated hamster macrophages on collagen production by hamster fibroblasts // *J. Path.* Vol.109. P.21–37.
- Holt P.F., Yates D.M. 1954. Studies on nature of silicosis: polymerization of silicic acid sols in vivo // *Brit. J. Exper. Pathol.* Vol.35. P.52–59.
- Jones L.H.P. 1978. Mineral components of plant cell walls // *Am. J. Clin. Nutr.* Vol.31. P.894–898.
- Junker F. 1927. Kieselsäure behandlung der Lungentuberculose mit Silcasin // *Med. Klin.* Bd.23. S.21.
- Kadisch E. 1954. Über das Silicium, speziell die Kieselsäure bei der Therapie der Lungentuberculose // *Zeitschrift für die gesamte innere Medizin und ihre Grenzgebiete.* S.111–117.
- King E.J. 1938. The solubility of silica // *Lancet.* Vol.234. P.1236–1238.
- King E.J., Belt T.H. 1940. Silica content of tissues, with and without silicotic lesions // *J. of Pathology and Bacteriology.* Vol.51. P.269–275.
- Kraut H. 1931. Über der Kieselsäuregehalt des menschlichen Blutes und seine Veränderung durch Kieselsäurezufuhr // *Ztschr. Physiol. Chem.* Bd.194. S.81.
- Lee H. 1935. A study of the excretion of silicon in the urine of tuberculous patients // *Amer. Review of Tuberculosis.* Vol.32. P.694–701.
- Loeper J., Loeper J., Tragny M. 1978. The physiological role of silicon and its antiatheromatous action // *Nobel.Symp., 1977.* Vol.40. P.281–296.
- McNally W.D. 1931. Silicone dioxide content of lungs in health and disease // *J.Amer. Med. Assoc.* Vol.101. P.584.
- Miller K., Caverley A., Kagan E. 1980. Evidens of quartz-induced chemotactic factor for guinea pig alveolar macrophages // *Environ.Res.* Vol.22. No.1. P.31–39.
- Mohr C., Graebner C., Hemenway D.R. et al. 1990. Inhaled silica particles induce a persistent stage of macrophage preactivation // *Immunobiol.* Vol.181. No.3. P.191.
- Müller A.H. 1922. Ergebnisse blutchemischer Untersuchungen bei Tuberculose // *Beiträge zur Klinik der Tuberculose.* S.1249–1250.
- Nelson N.J. 2000. Silicon breast implants not linked to breast cancer risk // *J. Nat. Cancer Inst.* Vol.92. No.21. P.1714–1715.
- Pearsall N.N., Weisei R.S. 1968. The macrophage in allograft immunity I. Effects of silica as a specific macrophage toxin // *J. Reticuloendothel. Soc.* Vol.5. P.107–120.
- Roth M. 1921. Zur Frage der Kieselsäurebehandlung bei Lungentuberculose // *Ther. Gegenw.* Bd.62. S.369.
- Royo Villanova R., Pardo Canalis J. 1935. Contribution a l'étude du role que le silicium semble jouer dans l'immunité contre la tuberculose pulmonare // *Bull. Acad. De med. Paris.* Vol.113. P.257–259.
- Sarih M. Sauvannavong V., Brown S.C., Adam A. 1993. Silica induces apoptosis in macrophages and the release of interleukin-1 alpha and interleukin-1 beta // *J. Leukoc. Biol.* Vol.54. No.5. P.407–413.
- Schulz H. 1901. Über den Kieselsäuregehalt menschlichen und thierischer Gewebe // *Pfluger's Arch. Ges. Physiol.* Bd.84. S.67.
- Schwarz K. 1974. Recent dietary trace elements research, exemplificol by tin, fluorin and silicon // *Feol. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* Vol.33. P.1748.
- Schwarz K., And D.B., Milne D.B. 1972. Growth promoting effects of silicon in rats // *Nature.* Vol.239. P.333.
- Smalley D.I., Shankbin D.R., Hall M.F. et al. 1995. Immunologic stimulation of T lymphocytes by silica after use of silicone mammary implants // *Faceb J.* Vol.9. No.5. P.424–427.
- Smith G.S., Neuman A.L., Gledhill V.H., Arzola C.A. 1973. Effects of «soluble silica» on growth, nutrient balance and reproductive performance of albino rats // *J. Anim. Sci.* Vol.36. P.271–278.
- Smith L.S., Lewis T.L., Matsui S.M. 1995. Increased yield of small DNA fragments purified by silica binding // *Bio-techniques.* Vol.18. No.6. P.970–975.
- Stein W. 1921. Zur Kieselsäuretherapie der Bronchialdrüsentuberculose // *Ztschr.Tuberk.* Vol.LI. P.377.
- Ueki A., Yamaguchi M., Ueki H. 1994. Polyclonal human T-cell activation by silicate in vitro // *Immunol.* Vol.81. P.332–335.
- Zarkower A., Eskew M.L., Scheuchenzuber W.J. 1986. Relationship of silica and bacillus Calmette-Guerin exposures to humoral and cellular immune functions // *Env. Res.* Vol.39. No.2. P.278–289.
- Zickra A.F. 1906. Ueber die therapeutische Verwendung der Kieselsäure und über die Beteiligung der Kieselsäure an der Bildung von Lungenstein // *Bed'tr. Klin. Tuberk.* Vol.6. P.399.