

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

**РОЛЬ СОЕДИНЕНИЙ КРЕМНИЯ
В РАЗВИТИИ АУТОИММУННЫХ ПРОЦЕССОВ
(ОБЗОР)**

**THE ROLE OF SILICON COMPOUNDS
IN AUTOIMMUNE PROCESSES DEVELOPMENT
(A REVIEW)**

С.П. Сапожников, В.С. Гордова

S.P. Sapozhnikov. V.S. Gordova

Чувашский государственный университет, Чебоксары
Chuvash State University, Cheboksary, Russia

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кремний, силикон, кремнезем, асбест, наночастицы, питьевая вода, аутоиммунные заболевания.

KEYWORDS: silicon, silicone, silica, asbestos, nanoparticles, drinking water, autoimmune diseases.

РЕЗЮМЕ. Природные соединения кремния поступают в организм человека с питьевой водой, растительной и животной пищей, с вдыхаемой пылью. Кроме того, человек ежедневно находится в контакте с различными соединениями и производными кремния, которые входят в состав зубных паст, лекарственных препаратов, присутствуют в качестве разрыхлителя в биодобавках, используются в производстве медицинских изделий, включая имплантаты, широко применяются в работах, связанных с нанотехнологиями.

Соединения кремния не являются биологически и физиологически инертными, их избыток приводит к системным нарушениям. Показано, что, независимо от способа поступления в организм, соединения кремния (диоксид кремния, асбест, силикон и наночастицы кремния) оказывают выраженное действие на иммунную систему в целом, и для этих соединений доказана роль в патогенезе аутоиммунных заболеваний. Работы, посвященные поступлению кремния с питьевой водой, свидетельствуют о его неблагоприятном влиянии на иммунную систему. Ввиду распространенности природных источников с различными концентрациями кремния, данный вопрос требует дальнейшего изучения.

ABSTRACT. Various silicon-derived compounds enter human body with drinking water, food, inhaled and ingested dust, through food additives, pharmaceutical excipients and toothpaste constituents. Moreover, nowadays silicone implants and silicon nanoparticles are widespread. Although it was once thought that silicon-derived compounds in various forms were inert and nonimmunogenic, recent studies show that they could generate significant biological alterations that also include immune modulation. The epidemiological evidence and experimental approach have revealed the role of silicon-derived compounds (silica, asbestos, silicone, silicon nanoparticles) in autoimmunity. Several reports have shown that prolonged intake of drinking water with silica compounds causes autoimmune diseases. There are regions where concentrations of dissolved silica in the ground water were significantly higher than it had prescribed by normative regulations. Thus, future investigations should be carried out.

ВВЕДЕНИЕ

Кремний, второй по распространенности в природе элемент, содержится во всех тканях и органах растений, животных и человека (Воронков, Кузнецов, 1984; Currie, Perry, 2007; Матыченков, 2008). В организме человека и млекопитающих кремний, связанный с гликозаминогликанами и компонентами коллагена, ускоряет синтез гликозаминогликанов, способствует развитию архитек-

* Адрес для переписки:
Гордова Валентина Сергеевна
E-mail: crataegi@rambler.ru

туры фиброзных элементов соединительной ткани, вносит вклад в их структурную целостность, обеспечивая упругость и эластичность соединительнотканых элементов (Авцын и др., 1991; Nielsen, 1991; Seaborn, Nielsen, 2002; Maehira et al., 2008; Мансурова и др., 2009). Метаболизм кремния в костной ткани тесно связан с метаболизмом кальция (Kim et al., 2009).

Ежедневная потребность человеческого организма в кремнии составляет 20–30 мг, до недавнего времени считалось, что в сутки с пищей и водой поступает 3,5 мг кремния, из воздуха – 15 мг, а усваивается 9–14 мг. В балансовых опытах на животных было показано, что всосавшийся кремний выводится с мочой (Авцын и др., 1991). Обнаружено, что в кишечнике кремний снижает перевариваемость растительной пищи (Smith, Nelson, 1975; Абатуров, 1999).

Всасывание кремния из желудочно-кишечного тракта в настоящее время не до конца изучено, однако экскреция кремния почками и содержание его в плазме крови прямо пропорциональны содержанию кремния в пищевых продуктах и питьевой воде (Jugdaohsingh, 2007). По нормативу РФ рекомендованное суточное потребление кремния составляет 30–50 мг (Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432-08).

ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ КРЕМНИЯ В ОРГАНИЗМ

Биодоступность кремния из питьевой воды составляет 50–80% (Jugdaohsingh, 2007). Это связано с тем, что растворимые соли ортокремниевой кислоты (мономерные силикаты) почти не взаимодействуют со слизистой оболочкой желудочно-кишечного тракта и легко проникают сквозь слизистый слой, преимущественно в проксимальном отделе тонкого кишечника. Напротив, полимерные соединения кремния сильнее взаимодействуют со слизистой, образуя катионные мостики, и, следовательно, проникновению через слизистую этим соединениям мешают малоподвижность и размеры (Jugdaohsingh et al, 2000; Sripanyakorn et al., 2009). Содержание кремния в питьевой воде открытых источников не является постоянной величиной и зависит от глубины и характера водоносных горизонтов (Sivasankaran et al., 2004; Jugdaohsingh, 2007). Так, в Чувашской республике, например, были обнаружены артезианские источники, содержание кремния в которых превышало 20 мг/л, а в минеральной воде кремниевых источников на островах Фиджи концентрация кремния составляет 86 мг/л (Сапожников, 2001; Li et al., 2010). В Российской Федерации содержание силикатов в питьевой воде, в пересчете на кремний, строго регламентировано и составляет 10 мг/л (ГОСТ Р 51232-98 (2002); СанПиН 2.1.4.1074-01; ГОСТ Р 52109-2003; СанПиН 2.1.4.1116-02).

Существенными источниками кремния являются растительные продукты: кенийская фасоль, зеленые бобы, стручковая фасоль, шпинат, кориандр, пшеница, овес, ячмень, особенно рис (Currie, Perry, 2007; Jugdaohsingh, 2007). Богаты кремнием и лекарственные растения: хвощ, элетерококк, буквиц олиственная, горечавка лежачая, горец птичий (Колесников, Гинс, 2001; Мондодоев и др., 2010). Употребление растительных продуктов определяет существенную разницу поступления кремния в организм. Так, в европейских странах, в организм человека с пищей ежедневно поступает 13–62 мг кремния, в Индии – 143–204 мг, в Китае – 139 мг (Jugdaohsingh, 2007). По данным последнего обзора литературы, касающегося поступления кремния с пищей, в Финляндии в среднем на человека приходится 29 мг кремния в день, в Великобритании – 20–50 мг (0,3–0,8 мг/кг в сутки для человека массой 60 кг), в США – 30–33 мг кремния в сутки для мужчин и 24–25 мг для женщин (Jurkić et al., 2013).

Соединения кремния поступают в организм человека не только с продуктами питания. Разрыхлитель двуокись кремния (E551) отнесен к «пищевым добавкам, не оказывающим вредного воздействия на здоровье человека при использовании для изготовления пищевых продуктов» (СанПиН 2.3.2.1078-01), и содержащие его пищевые добавки официально разрешены к применению с шестимесячного возраста (Боровик и др., 2010). В виде диоксида кремний входит в состав зубных паст в качестве абразива, присутствует в декоративной косметике, высокодисперсный аморфный кремнезем (аэросил) является компонентом антацидных препаратов, энтеросорбентов, мазей, суппозиторий, пломбирочных материалов (Николаев и др., 2005; Jugdaohsingh, 2007; Величковский, 2009; Акулович и др., 2011). Считается, что аморфный диоксид кремния, по сравнению с кристаллическим (кварцем), нетоксичен, не является канцерогенным и мутагенным веществом, а соединения кремния, входящие в состав антацидов и энтеросорбентов, практически не всасываются (Johnston et al., 2000; Николаев и др., 2005). При этом по данным J.J. Powell и соавт. (2007), в Великобритании, из общей дозы силикатов, включая алюмосиликаты, поступающей в организм человека в день (34 мг), на пищевые продукты приходится 14%, а на зубную пасту и лекарственные средства – 42% и 44% соответственно.

В качестве источников постоянного поступления кремния в организм человека в последние десятилетия выступают производные силиконов, состоящих из цепей кремний-кислород с боковыми цепями синтетических полимеров, которые в виде жидкостей и гелей присутствуют в имплантатах молочной железы. Условия поступления следующие: вытекание геля из имплантата, разрыв имплантата и/или его биодegradация (Teuber et al., 1995). Силиконы не являются инертными ни химически, ни биологически, кроме того, они неодно-

родны в отношении длины полимеров, радикалов боковых цепей, что приводит к большому разбросу биологических свойств этих химических веществ. (Teuber et al., 1995; Ojo-Amaize et al., 1996).

Кроме того, существенные основания для беспорядка вызывают микро-, мезо- и нанопористые частицы кремния, которые производятся в промышленных масштабах и имеют огромный потенциал для использования в медицине (Hudson et al., 2008; Vivero-Escoto, Huang, 2011). Попытка обобщить физико-химические свойства наноразмерных кремнеземных материалов привела к интересным результатам – цитотоксичные в экспериментах *in vitro* частицы способны вызывать обратимые изменения в живых организмах (Napierska et al., 2010).

БИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ КРЕМНИЯ *IN VITRO* И В ОПЫТАХ НА ЖИВОТНЫХ

Избыточное поступление соединений кремния неблагоприятно отражается на всех системах организма. Обращает на себя внимание тот факт, что биологический эффект от воздействия кремния наступает вне зависимости от путей их поступления, либо при однократном воздействии высоких доз, либо при хроническом воздействии низких доз. В табл. 1 приведены биологические эффекты соединений кремния в зависимости от способа введения и дозировки для лабораторных животных.

Таблица 1. Биологические эффекты соединений кремния в опытах на животных

Вещество	Животные	Способ введения	Дозировка, кратность	Биологический эффект, время	Источник
Диоксид кремния	Мыши линии C57BL/6	Интратрахеально	3 мг (150 мг/кг) однократно	Фиброз легких	Liu et al., 2010, Song et al., 2012
	Мыши линии BALB/C	Интратрахеально	2 мг (100 мг/кг) однократно	Фиброз легких	Kumar, 1989
	Мыши линии C57BL/6	Интратрахеально	5 мг (250 мг/кг) однократно	Снижение активности макрофагов	Pasula et al, 2009
	Крысы Lewis	Интратрахеально	35 мг (194,4 мг/кг) однократно	Фиброз легких	Langley et al., 2010
	Дефицитные по генам NALP-, IPAF-ASC-, caspase-1-, мыши	Интраназально	1 мг (50 мг/кг) двукратно, через 14 дней	Фиброз легких	Cassela et al., 2008
	Мыши линии BALB/C	Внутривенно	5 мг (250 мг/кг) однократно	Рост экспериментальных лимфом	Hilqert, Kinsky, 1988
	Крысы	С пищей	35 мг/кг 5 недель	Изменения в лимфоцитарном звене	Nielsen, 2008
Метасиликат натрия	Крысы-альбиносы	С водой <i>ad libitum</i>	600, 1200 мг/л, в пересчете на кремний ($\approx 90-100, \approx 180-200$ мг/кг/сут) месяцы	Снижение числа и выживаемости потомства	Smith et al., 1973
	Беспородные крысы	С водой <i>ad libitum</i>	10 мг/л в пересчете на кремний ($\approx 0,8$ мг/кг/сут) 8 недель	Изменения в тимусе	Дьячкова, 2011
	Беспородные крысы	С водой <i>ad libitum</i>	10 мг/л, 16 мг/л в пересчете на кремний $\approx 0,8$ мг/кг/сут $\approx 1,3$ мг/кг/сут месяцы	Изменения в надпочечниках, щитовидной и поджелудочной железе	Сапожников, 2001

ВЛИЯНИЕ СОЕДИНЕНИЙ КРЕМНИЯ НА ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫЕ КЛЕТКИ

Многочисленные опыты *in vitro* позволяют получить представление о патогенетических основах изменений, происходящих с лабораторными животными при воздействии соединений кремния.

Считается что, первичный ответ организма на действие нерастворимых частиц стереотипен и заключается в мобилизации неспецифических бактерицидных систем фагоцитов (Величковский, 2009). В легких мышей частицы кремния, поступающие с пылью, контактируют с альвеолярными макрофагами, и впоследствии могут быть обнаружены в медиастиальных лимфоузлах и в тимусе (Vacek et al., 1991).

Кремнезем потенцирует рост патогенных микобактерий в макрофагах *in vitro*, однако не оказывает влияния на рост в макрофагах аттенуированного штамма БЦЖ (Allison, D'A Hart, 1968). Было показано, что инкубация с кремнеземом в течение 1–3 ч снижает жизнеспособность макрофагов и нейтрофилов у мышей. Кремнезем уменьшает способность макрофагов и нейтрофилов к фагоцитозу эритроцитов и бактерий, подавляет способность клеток к уничтожению факультативно-внутриклеточных бактерий *Listeria monocytogenes* (Zimmermani et al., 1986). Под воздействием диоксида кремния мыши, резистентные к микобактериям туберкулеза, становятся чувствительными к этому возбудителю, что объясняет появление под воздействием диоксида кремния новой популяции альвеолярных макрофагов (Pasula et al., 2009).

Влияние диоксида кремния при внутрибрюшинном введении на усиление пролиферации макрофагов было подтверждено при изучении болезни Марека у кур (Higgins, Calnek, 1976). Показано, что внутривенное введение диоксида кремния мышам при системном кандидозе активизирует макрофагальное звено (Lee, Balish, 1983). Внутривенное введение 5 мг диоксида кремния одновременно с пассивной иммуносупрессией (введение аллоантисыворотки) способствует стимуляции роста экспериментальных лимфом у мышей линии BALB/C (Hilqert, Kinsky, 1988). При интраназальном введении диоксида кремния мышам в интерстициальных и альвеолярных макрофагах значительно увеличивается экспрессия маркеров антигенпрезентирующих клеток. Кроме того, экспрессия этих маркеров увеличивается в макрофагах, извлеченных из костного мозга, при воздействии диоксида кремния *in vitro* (Migliaccio et al., 2005). Было обнаружено, что инкубация макрофагов с асбестом приводит к снижению активности в них фактора транскрипции AP-1 с одновременным увеличением количества ядерного белка Ref-1 (Flaherty et al., 2002). Как известно, белок Ref-1 выполняет функцию экзонуклеазы, вырезающей участки ДНК, и может модифицировать активность белка p53 за счет восста-

новления одного из цистеинов в случае его окисления (Чумаков, 2007).

Внутритрахеальное введение частиц диоксида кремния мышам приводит к увеличению количества в легочной ткани Т-лимфоцитов (хелперов и супрессоров) через три недели, В-лимфоцитов – через 6 недель. Была выдвинута гипотеза, что лимфокины, секретируемые Т-лимфоцитами, могут вызывать поликлональные пролиферации В-лимфоцитов и стимулировать синтез иммуноглобулинов этими клетками. Это могло бы объяснить неупорядоченный синтез иммуноглобулинов, который наблюдается при развитии силикоза у человека (Kumar, 1989). На основании того, что при инкубации с хризотилом (силикат магния) Т-лимфоцитов периферической крови человека в них повышается концентрация внутриклеточного кальция, увеличивается синтез IL-2 (в CD4+ клетках), японскими учеными было выдвинуто предположение, что диоксид кремния способен выступать в качестве суперантигена (Ueki et al., 1994). Впоследствии обнаружилось, что Т-клеточный ответ на диоксид кремния зависит от моноцитарно-макрофагального звена (Smalley et al., 1998, Migliaccio et al., 2005). В этой работе было показано также, что для реакции Т-лимфоцитов на хризотил необходимо участие продуктов главного комплекса гистосовместимости МНС класса II (МНС-II). При инкубации эпителиальных бронхиальных клеток человека с кристаллическим кремнием в них происходит изменение экспрессии некоторых генов, ответственных за воспалительный ответ, например, IL-6 и IL-8), однако, аморфный кремний таких изменений не вызывает (Perkins et al., 2012). При инкубации тучных клеток с кристаллическим кремнием наблюдается увеличение их протеазной активности, выделению ими таких медиаторов воспаления, как IL-13, ФНО, АФК, однако на дегрануляцию окрашенных азуром тучных клеток кремний влияния не оказал (Brown et al., 2007).

Изучение острого и хронического силикоза легких у крыс показало, что острый процесс связан с повышенной активацией каспазы-3 и других молекулярных маркеров апоптоза, в то время как хронический силикоз характеризуется уменьшением воспалительного процесса и повышенной экспрессией антимаркеров апоптоза и снижением активности каспазы-3 (Langley et al., 2010).

Небезучастными к поступлению кремния оказались регуляторные CD4+CD25+ Т-лимфоциты (Tregs). Как известно, эти клетки принимают участие в подавлении продукции провоспалительных цитокинов и антигенпрезентирующих функций дендритных клеток и макрофагов, в индукции апоптоза, снижении генерации Т-хелперов первого и второго типов (Th1 и Th2), а также продукции ими цитокинов, подавлении цитотоксической активности естественными киллерами и CD8+ цитотоксическими лимфоцитами (Железникова, 2011). Супрессорная активность Tregs очень тесно связана с наличием внутриклеточного фактора

транскрипции – молекулы Foxp3 (Ярилин, Донецкова, 2006). Так, CD4+CD25+Foxp3+Treg и продуцируемый ими цитокин-ингибитор TGF- β играют ведущую роль в формировании иммуносупрессии при диссеминированном туберкулезе легких (Чурина и др., 2013). Исследования показали, что при развитии кремнезем-индуцированного фиброза легких мышшей Tregs могут способствовать дифференцировке Th17 (Т-лимфоциты, продуцирующие интерлейкины IL-17A, IL-17F, IL-22) клеток посредством цитокина TGF- β 1 (Song et al., 2012). Имеются работы разных авторов, свидетельствующие о том, что поступление кремния стимулирует Th1-зависимый (клеточный) ответ (Van Ziverden et al., 2000; Davis et al., 2001; Weissman et al., 2001). При фиброзе легких, индуцированном кремнеземом, CD4+CD25+Foxp3+Treg могут модулировать Th1/Th2 баланс, причем направление ответа зависит от стадии фиброза – на ранних стадиях Th1-зависимый ответ усиливается, на поздних – подавляется (Li et al., 2010). Поскольку соединения кремния широко используются в пищевых добавках, группа немецких ученых выдвинула гипотезу, что мишенью для этих соединений могут стать дендритные клетки кишечника. В эксперименте *in vitro* было показано, что наночастицы как диоксида кремния, так и кристаллического кремния, оказывают сильное влияние на статус активации дендритных клеток кишечника мышшей – в них увеличивается экспрессия MHC II, CD80, CD86. Кроме того, эти частицы индуцируют апоптоз дендритных клеток и значительно увеличивают секрецию ИЛ-1 β (Winter et al., 2011).

Необходимый компонент для сборки IL-1, IL-1 β высвобождается из клеток с участием каспазы-1, активация которой регулируется мультимерным цитозольным белковым комплексом, называемым «инфламмосома». Одним из компонентов этого комплекса является цитозольный сенсорный белок, принадлежащий к семейству NOD-подобных рецепторов (криопирин или NALP3). Адаптивная иммунная система может подавлять функцию NALP3 инфламмосомы и секрецию IL-1 β макрофагами путем сигналов по типу отрицательной обратной связи, поступающих от членов семейства фактора некроза опухоли (ФНО, TNF), например CD40-лиганда, экспрессированного на Т-клетках-эффекторах и клетках памяти, имеющих на поверхности CD4+ (Ильина и др., 2011). В сочетанных опытах *in vitro* и *in vivo* (на мышках) было установлено, что формирование NALP3-зависимого механизма активации каспазы-1 играет ключевую роль в патогенезе пневмокозиоза, вызванного как диоксидом кремния, так и асбестом. Кроме того, было показано, что активизация NALP3 инфламмосомы требуется для кремнезем-индуцированной продукции активных форм кислорода (АФК) (Cassela et al., 2008).

СИЛИКОЗ И АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ

Известно, что при длительном поступлении с пылью силикаты различных металлов вызывают такие заболевания легких, как силикоз, биссиноз, пневмокозиоз и фиброз не только у животных, но и у человека (Авцын и др., 1991). Кроме того, существуют работы по сбору и обобщению материала, в которых кварцевая пыль рассматривается в качестве риска развития и прогрессирования таких аутоиммунных заболеваний, как склеродермия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системные васкулиты и т.д. (Klockars et al., 1987; Parks et al., 1999; Mulloy, 2003). Под воздействием соединений кремния в организме человека и грызунов происходит перераспределение биогенных аминов, в частности, увеличивается содержание гистамина (Ainsworth et al., 1979; Religa, Malinski, 1970). Роль этого биогенного амина в патогенезе аутоиммунных заболеваний была подробно обоснована (Zampeli, Tiligada, 2009). У больных силикозом обнаружены такие иммунологические нарушения, как появление антинуклеарных антител и возникновение аутоиммунных заболеваний. В крови больных силикозом, по сравнению со здоровыми лицами, абсолютное число циркулирующих лимфоцитов уменьшается, а доля активированных Т-клеток возрастает, как возрастает и титр антинуклеарных антител, и уровень Fas лиганда (FasL), мембранного белка, который вызывает апоптоз путем связывания с мембранным рецептором (Tomokuni et al., 1999; Subra et al., 2001).

СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ – ИНДУКТОРЫ РАЗВИТИЯ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Анализ многочисленных литературных данных позволил выделить общие свойства асбеста, диоксида кремния, наночастиц кремния и силикона – при взаимодействии всех этих соединений с живыми организмами, а также экспериментах *in vitro*, происходят сходные процессы (Otsuki et al., 2007; Speck-Hernandez, Montoya-Ortiz, 2012).

Твердые соединения кремния (кварц, асбест, силикон, наночастицы) при поступлении в организм подвергаются захвату фагоцитами (нейтрофилами и макрофагами). Внутри фагоцитов происходит генерация АФК с последующим апоптозом макрофагов. Активизация NALP3 инфламмосомы приводит к повышенной продукции цитокинов, вследствие чего происходит усиление Th1 ответа. Вместе с тем происходит снижение регуляторной функции Tregs, появление аутоантител, увеличивается синтез коллагена миофибробластами, что приводит к фиброзу и повреждению тканей, воспаление становится хроническим. Совокупность описанных выше процессов приводит к развитию аутоиммунного заболевания (табл. 2).

Таблица 2. Свойства кремнийсодержащих соединений
(цит. с изменениями по Speck-Hernandez, Montoya-Ortiz, 2012)

Биологический эффект	Диоксид кремния	Асбест	Силикон	Наночастицы кремния
Источники	Строительство, горная промышленность	Строительство, горная промышленность	Имплантаты груди	Нанотехнологии, лекарственные средства
Воспаление	Активизация NALP3 инфламмосомы	Активизация NALP3 инфламмосомы	Нет данных	Активизация NALP3 инфламмосомы
	Высвобождение воспалительных цитокинов	Высвобождение воспалительных цитокинов	Высвобождение воспалительных цитокинов	Высвобождение воспалительных цитокинов
Серология	Продукция аутоантител	Продукция аутоантител	Продукция аутоантител	Продукция аутоантител
Клеточный ответ	Инфильтрация Продукция АФК Апоптоз	Инфильтрация Продукция АФК Апоптоз	Нет данных	Инфильтрация Продукция АФК Апоптоз
Исход	Тканевой фиброз	Тканевой фиброз	Тканевой фиброз	Тканевой фиброз
	Сохранение ответа длительное время			
	Ревматоидный артрит			

Важным является понимание того, что, независимо от путей поступления в организм, кварц, асбест, наночастицы кремния оказывают выраженное действие на иммунную систему в целом, активируя, в первую очередь, макрофагальное звено. Медицинские и социальные проблемы, связанные с ростом аутоиммунных заболеваний и злокачественных опухолей, индуцированных асбестом и кристаллическим кварцем, вызвали общенациональную тревогу в Японии (Otsuki et al., 2007).

У женщин с силиконовыми имплантатами груди от места имплантирования в лимфатические сосуды и лимфатические узлы поступают либо собственно силикон, либо продукты его деградации (диоксид кремния, силикаты). Медленное постоянное поступление этих соединений приводит к продукции антител к силикону, а также к локальному и системному повышению уровня интерлейкинов и других цитокинов (Teuber et al., 1995; Shen et al., 1996). Высокие концентрации IL-1 β и антагониста его рецептора IL-1ra были обнаружены в плазме женщин с силиконовыми грудными имплантатами, что послужило прямым доказательством активации цепи моноциты-макрофаги-T-лимфоциты (Ojo-Amaize et al., 1996). Перепроизводство или дефицит некоторых цитокинов, как полагают, способствует развитию аутоиммунных заболеваний. Так, в синовиальной жидкости у пациентов с ревматоидным артритом

обнаружены высокие концентрации IL-1 β (Beaulieu, McColl, 1994). Сведения, касающиеся связи между силиконовыми имплантатами и аутоиммунными заболеваниями, не лишают возможности предполагать, что растворимые силикаты действуют на иммунную систему как кварц, асбест и наночастицы.

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ СИЛИКАТОВ

Отдельного внимания заслуживает хроническое поступление кремния в низких концентрациях. У крыс, в течение пяти недель получавших в качестве пищевой добавки органический и неорганический кремний (силикат натрия) в дозе 35 мг/кг, реакция на инъекционное введение коллагена сопровождалась увеличением количества лимфоцитов и снижением количества нейтрофилов в периферической крови (Nielsen, 2008). Водный кремний рассматривают как фактор, приводящий к появлению в микрофлоре кишечника человека кишечной палочки с гемолитической активностью (Ефейкина, Гордова, 2012).

Было обнаружено, что избыток в питьевой воде соединений кремния приводит к развитию уролитиаза у человека и млекопитающих (Keeler, 1963; Ковальский, Сусликов, 1980). Примечательно, что японские ученые связали образование си-

ликатных камней в почках 10-месячного мальчика с повышенным содержанием кремния в воде, которой разбавляли молоко (Nishizono et al., 2004).

Не меньшего интереса заслуживают сообщения о том, что у лиц, систематически употребляющих антациды и пищевые добавки с кремнием, также происходит формирование в почках силикатных камней, причем эти явления наблюдались в разное время в разных странах (Lee et al, 1993; Guerra et al, 2000; Inahara et al, 2002; Flythe et al, 2009; Dagenais et al 2012).

Довольно подробно было изучено действие силиката, поступающего с питьевой водой, на главный орган иммунитета – тимус (Дьячкова и др., 2010; Дьячкова, 2011). Оказалось, что у крыс, получавших питьевую воду, соответствующую требованиям ГОСТ Р 52109-2003, СанПиН 2.1.4.1116-02 с добавлением метасиликата натрия в концентрации 10 мг/л в пересчете на кремний, морфологическая структура тимуса претерпевает изменения, описанные для активации клеточного иммунитета – наблюдается инверсия мозгового вещества долек тимуса в корковое (Гордон, 2000). Показано также, что в структурах тимуса происходит перераспределение антигенпрезентирующих клеток и изменение активности макрофагов. Полученные данные полностью согласуются с имеющимися в литературе, отражающими поступление кремния другими способами. Так, увеличение количества антигенпрезентирующих клеток находит отражение в работах Miqliaccio et al. (2005), Winter et al. (2011). Уменьшение количества дегранулирующих тучных клеток согласуется с данными Brown et al. (2007).

К ВОПРОСУ О НОРМИРОВАНИИ СОДЕРЖАНИЯ КРЕМНИЯ В ПИТЬЕВОЙ ВОДЕ

Как было замечено выше, кремний оказывает системное действие при поступлении с питьевой водой. Единого мнения о степени санитарной опасности соединений кремния в природной и питьевой воде на данный момент нет. Некоторые авторы считают, что она может быть завышена, поскольку результаты опытов *in vitro* и *in vivo* на животных с интраназальным и перитонеальным введением соединений, содержащих кремний в больших дозировках, сложно экстраполировать на возможные результаты действия солей кремниевой кислоты, растворенных в питьевой воде. По их мнению, нет отечественных исследований, в которых была бы дана адекватная оценка специфического физиологического действия конкретных концентраций силикатов с учетом таких параметров питьевой воды, как жесткость и солевой состав (Мазаев, Шлепнина, 2011). Беспокойство этих авторов о необходимости нормирования содержания в питьевой воде кремния с учетом жесткости вполне обосновано тем, что кремний тесно связан с обменом кальция.

Прямо противоположного мнения, подкрепленного эпидемиологическими исследованиями и опытами на животных, придерживаются другие авторы. В масштабном эпидемиологическом исследовании была показана связь водного кремния и возникновения сахарного диабета второго типа у жителей Чувашской республики, подтвержденная опытами на животных, однако на тот момент патогенетического обоснования найдено не было (Сапожников, 2001; Сапожников, Голенков, 2001). Последние зарубежные данные ясно свидетельствуют как о существенной роли в патогенезе сахарного диабета второго типа NALP3 инфламмосомы, так и об активации последней соединениями кремния (Dagenais et al, 2012). В опытах на животных было обнаружено неблагоприятное воздействие водного кремния на щитовидную железу и показано, что сочетание кремния с магнием в питьевой воде (10 мг/л кремния и 30 мг/л магния) активирует щитовидную железу, тогда как в воде повышенной за счет солей кальция жесткости (10 мг/л кремния и 140 мг/л кальция) такое же содержание кремния приводит к снижению ее активности (Сапожников, Голенков, 2001). Эта работа также нашла отражение в зарубежных исследованиях. Совсем недавно финские ученые выдвинули гипотезу о том, что нанокolloидный аморфный кремний, поступающий с питьевой водой, является триггером такого заболевания, как аутоиммунный гипотиреоз (Junnila, 2011). Современный человек, подвергаясь риску избыточного поступления кремния в организм, подвергается риску возникновения и развития аутоиммунных заболеваний. Важность этой проблемы наряду со сложностью контроля ежедневного поступления солей кремния подводит к мысли о жестком контроле содержания кремния в питьевой воде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, негативное действие соединений кремния, в том числе и на иммунную систему, проявляется не только при воздействии больших доз, но и при длительном поступлении этих соединений с пищевыми добавками, антацидами и питьевой водой. Немецкие ученые, в связи с выраженным действием кремния на дендритные клетки кишечника мышей, были всерьез обеспокоены безопасностью людей – потребителей пищевых добавок (Winter et al., 2011). Имеющиеся исследования, пусть и единичные, не только не опровергают влияния кремния, хронически поступающего в небольших концентрациях с питьевой водой, на иммунную систему, но и подтверждают его участие в аутоиммунных процессах. Это требует пристального внимания ученых с целью установления неоспоримых причинно-следственных связей.

Учитывая, что кремний ежедневно поступает с воздухом (фиксированная величина), пищей (относительно фиксированная величина), косметиче-

скими и фармацевтическими продуктами (величина не поддается точным измерениям), единственным способом контролировать поступление соединений кремния в организм человека является строгий контроль содержания этого элемента в питьевой воде.

ЛИТЕРАТУРА

Абатуров Б.Д. Критические параметры качества растительных кормов для сайгаков (*Saiga tatarica*) на естественном пастбище в полупустыне // Зоологический журнал. 1999. Т. 78. № 8. С. 999–1010.

Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина, 1991. 496 с.

Акулович А.В., Акулович О.Г., Горохова Д.И., Купец Т.В. Сравнительное исследование отбеливающих зубных паст с умеренной абразивностью // Современная стоматология. 2011. № 3. С. 17–20.

Боровик Т.Э., Семенова Н.Н., Кутафина Е.К., Язык С.П., Катосова Л.К., Дюсеев И.А. Оценка клинической эффективности биологически активной добавки к пище синбиотического действия «Нормобакт» у детей с хирургической и соматической патологией // Педиатрия. 2010. Т. 89. № 5. С. 124–129.

Величковский Б.Т. Об экспресс-методе прогнозирования возможного патологического влияния наночастиц на организм // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2009. № 4(68). С. 72–76.

Воронков М.Г., Кузнецов И.Г. Кремний в живой природе. Новосибирск: Наука, 1984. 157 с.

Гордон Б.М. Цитобиоаминная адаптация тимуса и адаптация. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та. 2000. 242 с.

ГОСТ Р 51232-98 (2002). Вода питьевая. Общие требования к организации и методам контроля качества.

ГОСТ Р 52109-2003. Вода питьевая, расфасованная в емкости. Общие технические условия.

Дьячкова И.М. Структурно-функциональное состояние тимуса лабораторных крыс, употребляющих питьевую воду с добавлением соединений кальция и кремния: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Чебоксары, 2011. 20 с.

Дьячкова И.М., Сергеева В.Е., Сапожников С.П. Исследование популяции тучных клеток тимуса при длительном воздействии соединений кремния и кальция // Вестник Чувашского государственного педагогического университета имени И.Я. Яковлева. 2010. № 4(68). С. 50–55.

Ефейкина Н.Б., Гордова В.С. Частота дисбиотических нарушений у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта у лиц с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, проживающих в различных эколого-биогеохимических зонах Чувашской Республики // Материалы Всерос. научной конференции «Морфология в теории и практике» с международным участием, посвященной 90-летию со дня рождения Д.С. Гордон. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2012. С. 122–123.

Железникова Г.Ф. Регуляторные т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию // Журнал инфектологии. 2011. Т. 3. № 1. С. 6–13.

Ильина А.Е., Станислав М.Л., Денисов Л.Н., Насонов Е.Л. Интерлейкин 1 как медиатор воспаления и терапевтическая мишень // Научно-практическая ревматология. 2011. № 3. 62–71.

Ковальский В.В., Сусликов В.Л. Кремниевые субрегионы биосферы СССР // Труды биогеохим. лаб. М.: Наука, 1980. Т. 18. С. 3–58.

Колесников М.П., Гинс В.К. Формы кремния в лекарственных растениях // Прикладная биохимия и микробиол. 2001. Т. 37. № 5. С. 616–620.

Мазаев В.Т., Шлепнина Т.Г. Оценка степени санитарной опасности соединений кремния в природной и питьевой воде // Водоснабжение и санитарная техника. 2011. № 7. С. 13–20.

Мансурова Л.А., Федчишин О.В., Трофимов В.В., Зеленина Т.Г., Смоляко Л.Е. Физиологическая роль кремния // Сибирский медицинский журнал. 2009. № 7. С. 16–18.

Матыченков В.В. Роль подвижных соединений кремния в растениях и системе почва-растение: автореф. дис. ... докт. биол. наук. Пушино. 2008. 34 с.

Мондодоев А.Г., Шантанова Л.Н., Багинова И.Б. Противовоспалительная активность сухого экстракта горца птичьего // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2010. № 2(72). С. 185–188

Николаев В.Г., Михаловский С.В., Гурина Н.М. Современные энтеросорбенты и механизмы их действия (обзор) // Эфферентная терапия. 2005. Т. 11. № 4. С. 3–17.

Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации. Методические рекомендации. МР 2.3.1.2432 -08.

СанПиН 2.1.4.1074-01. Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества.

СанПиН 2.1.4.1116-02 Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды, расфасованной в емкости. Контроль качества.

СанПиН 2.3.2.,1078-01 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. М., 2002, Приложение 7.

Сапожников С.П. Влияние эколого-биогеохимических факторов среды обитания на функционально состояние и здоровье населения Чувашии: автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Москва. 2001. 32 с.

Сапожников С.П. Эколого-биогеохимические факторы среды обитания и здоровья. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2001. 96 с.

Сапожников С.П., Голенков А.В. Роль биогеохимических факторов в развитии краевой патологии // Микроэлементы в медицине 2001. № 2(3). С. 70–72.

Чумаков П.М. Белок р53 и его универсальные функции в многоклеточном организме // Успехи биологической химии. 2007. Т. 47. С. 3–52.

- Чурина Е.Г., Уразова О.И., Новицкий В.В., Кононова Т.Е. Иммуносупрессорные эффекты регуляторных т-лимфоцитов крови при диссеминированном туберкулезе легких с множественной лекарственной устойчивостью *M. Tuberculosis* // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12. № 1. С. 143–146.
- Ярилин, А.А., Донецкова А.Д. Естественные регуляторные Т-клетки и фактор FOXP3 // Иммунология. 2006. № 3. С. 176–188.
- Ainsworth S.K., Neuman R.E., Harley R.A. Histamine release from platelets for assay of byssinogenic substances in cotton mill dust and related materials // *Br J Ind Med* 1979, 36(1):35–42.
- Allison A.C., D'A Hart P. Potentiation by silica of the growth of *Mycobacterium tuberculosis* in macrophage cultures // *Br J Exp Pathol*. 1968, 49:465–476.
- Beaulieu A.D., McColl S.R. Differential expression of two major cytokines produced by neutrophils, interleukin-8 and the interleukin-1 receptor antagonist, in neutrophils isolated from the synovial fluid and peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis // *Arthritis Rheum*. 1994, 6:855–859.
- Cassela S.L., Stephanie C., Eisenbarth B.C., Shankar S., Iyer E., Jeffrey J., Sadler E., Oscar R. Colegioc F., Linda A., Tephlyg A., Brent Carterg, Paul B. Rothmanh, Richard A., Flavellc I.J.K., and Fayyaz S. Sutterwalac The Nalp3 inflammasome is essential for the development of silicosis // *PNAS* 2008, 105(26):9035–9040.
- Cruz Guerra N.A., Gómez García M.A., Lovaco Castellano F, Saez Garrido J.C., García Cuerpo E., Escudero Barrilero A. Silica urolithiasis: report of a new case // *Actas Urol. Esp*. 2000, 24(2):202–204.
- Currie H.A., Perry C.C. Silica in plants: biological, biochemical and chemical studies. // *Ann Bot*. 2007, 100:1383–1389.
- Dagenais M., Skeldon A., Saleh M. The inflammasome: in memory of Dr. Jurg Tschopp // *Cell Death Differ*. 2012, 19(1):5–12.
- Davis G.S., Holmes C.E., Pfeifer L.M., Hemenway D.R. Lymphocytes, lymphokines, and silicosis // *J Environ Pathol Toxicol Oncol*. 2001, 20(1):53–65.
- Flaherty D.M, Monick M.M., Carter A.B., Peterson M.W., Humminghake G.W. Oxidant-mediated increases in redox factor-1 nuclear protein and activator protein-1 DNA binding in asbestos-treated macrophages // *Journal of Immunology*. 2002, 168:5675–5681.
- Flythe J.E., Rueda J.F., Riscoe M.K., Watnick S. Silicate nephrolithiasis after ingestion of supplements containing silica dioxide // *Am J Kidney Dis*. 2009, 54(1):127–130.
- Higgins D.A., Calnek B.W. Some effects of silical treatment on Marek's disease // *Infect Immun*. 1976, 13(4):1054–1060.
- Hilgert I., Kinsky R. Effects of silica pretreatment on allogenic tumour growth in mice treated with lentil lectin, spleen extract or alloantisera // *Folia Biol. (Praha)*. 1988,34(4):266–276.
- Hudson S., Padera R.F., Langer R., Kohane D.S. The biocompatibility of mesoporous silicates // *Biomaterials*. 2008, 29(30): 4045–4055.
- Inahara M., Amakasu M., Nagata M., Yamaguchi K. Silicate calculi: report of four cases // *Hinyokika Kiyo*. 2002, 48(6):359–362.
- Brown J.M., Swindle E.J., Kushnir-Sukhov N.M., Holian A., Metcalfe D.D. Silica-directed mast cell activation is enhanced by scavenger receptors // *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007, 36:43–52
- Johnston C.J., Driscoll K.E., Finkelstein J.N., et al. Pulmonary chemokine and mutagenic responses in rats after subchronic inhalation of amorphous and crystalline silica // *Toxicol Sci*. 2000, 56(2):405–413.
- Jugdaohsingh R. Silicon and bone health // *J Nutr Health Aging*. 2007, 11(2):99–110.
- Jugdaohsingh R., Reffitt D.M., Oldham C., Day J.P., Fifield L.K., Thompson R.P., Powell J.J. Oligomeric but not monomeric silica prevents aluminum absorption in humans // *Am J Clin Nutr*. 2000, 71(4):944–949.
- Jumila S.K. Nanocolloidal amorphous silica in drinking water as an autoimmunity trigger in Finland // *Med Hypotheses*. 2011, 77(5):815–817.
- Jurkić L.M., Cepanec I., Pavelić S.K., Pavelić K. Biological and therapeutic effects of ortho-silicic acid and some ortho-silicic acid-releasing compounds: New perspectives for therapy // *Nutrition & Metabolism*. 2013, 10:2.
- Keeler R.F. Silicon metabolism and silicon-protein matrix interrelationship in bovine urolithiasis // *Ann N.Y. Acad Sci*. 1963, 5(104):592–611.
- Kim M.H., Bae Y.J., Choi M.K., Chung Y.S. Silicon supplementation improves the bone mineral density of calcium-deficient ovariectomized rats by reducing bone resorption // *Biol Trace Elem Res*. 2009, 128(3):239–247.
- Klockars M., Koskela R.-S., Jarvinen E., Kolari P.J., Rossi A. Silica exposure and rheumatoid arthritis: a follow up study of granite workers 1940-81 // *British Medical Journal*. 1987, 294:997–1000.
- Kumar R.K. Quantitative immunohistologic assessment of lymphocyte populations in the pulmonary inflammatory response to intratracheal silica // *American Journal of Pathology* 1989, 135(4):605–614.
- Langley R.J., Mishra N.C., Peña-Philippides J.C., Hutt J.A., Sopori M.L. Granuloma formation induced by low-dose chronic silica inhalation is associated with an anti-apoptotic response in Lewis rats // *J Toxicol Environ Health A*. 2010, 73(10):669–683.
- Lee K.W., Balish E. Systemic candidosis in silica-treated athymic and euthymic mice // *Infect Immun*. 1983, 41(3):902.
- Lee M.H., Lee Y.H., Hsu T.H., Chen M.T., Chang L.S. Silica stone development due to long time oral trisilicate intake // *Scand J Urol Nephrol*. 1993, 27(2):267–269.
- Li Zh., Karp H., Zerlin A., Lee T.Y.A., Carpenter C., Heber D. Absorption of silicon from artesian aquifer water and its impact on bone health in postmenopausal women: a 12 week pilot study // *Nutrition Journal*. 2010, 9:44.
- Liu F., Liu J., Weng D., Chen Y., Song L., et al. CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells depletion may attenuate the development of silica-induced lung fibrosis in mice // *PLoS ONE*. 2010, 5(11): e15404.

- Maehira F., Iinuma Y., Eguchi Y., Miyagi I., Teruya S.* Effects of soluble silicon compound and deep-sea water on biochemical and mechanical properties of bone and the related gene expression in mice // *J Bone Miner Metab.* 2008, 26(5):446–455.
- Migliaccio C.T., Hamilton R.F.(Jr.), Holian A.* Increase in a distinct pulmonary macrophage subset possessing an antigen-presenting cell phenotype and in vitro APC activity following silica exposure // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005, 1;205(2):168–176.
- Mulloy K.B.* Silica exposure and systemic vasculitis // *Environmental Health Perspectives.* 2003, 111(16):1933–1938.
- Napierska D., Thomassen L.C.J., Lison D., Martens J.A., Hoet P.H.* The nanosilica hazard: another variable entity // *Particle and Fibre Toxicology.* 2010, 7:39.
- Nielsen F.H.* A novel silicon complex is as effective as sodium metasilicate in enhancing the collagen-induced inflammatory response of silicon-deprived rats // *J Trace Elem Med Biol.* 2008, 22(1):39–49.
- Nielsen F.H.* Nutritional requirements for boron, silicon, vanadium, nickel, and arsenic: current knowledge and speculation // *FASEB J.* 1991, 5:2661–2667.
- Nishizono T., Eta S., Enokida H., Nishiyama K., Kawahara M., Nakagawa M.* Renal silica calculi in an infant // *Int J Urol.* 2004, 11(2):119–121.
- Ojo-Amaize E.A., Lawless O.J., Peter J.B.* Elevated concentrations of interleukin-1b and interleukin-receptor antagonist in plasma of women with silicone breast implants // *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology.* 1996:257–259.
- Otsuki T., Miura Y., Maeda M., Hayashi H., Murakami S., Dong M., Nishimura Y.* Pathophysiological development and immunotoxicology: what we have found from research related to silica and silicate such as asbestos // *Environmental Health and Preventive Medicine.* 2007, 12:153–160.
- Parks C.G., Conrad K., Cooper G.S.* Occupational exposure to crystalline silica and autoimmune disease // *Environ Health Perspect.* 1999, 107(5):793–802.
- Pasula R., Britigan B.E., Turner J., Martin W.J.* II Macrophages mice: potential role of repopulating susceptibility to mycobacterial infection in airway delivery of silica // *Increases J Immunol.* 2009, 182:7102–7109.
- Perkins T.N., Shukla A., Peeters P.M., Steinbacher J.L., Landry C.C., Lathrop S.A., Steele C., Reynaert N.L., Wouters E.F.M., Mossman B.T.* Differences in gene expression and cytokine production by crystalline vs. amorphous silica in human lung epithelial cells // *Particle and Fibre Toxicology.* 2012, 9:6.
- Powell J.J., Thoree V., Pele L.C.* Dietary microparticles and their impact on tolerance and immune responsiveness of the gastrointestinal tract // *Br J Nutr.* 2007, 98(1):59–63.
- Religa Z., Malinski C.* Histamine metabolism in experimental silicosis I. Experiments on the isolated rat lung and on guinea pig lung homogenates and sections // *Life Sciences.* 1970, 9:689–700.
- Seaborn C.D., Nielsen F.H.* Dietary silicon and arginine affect mineral element composition of rat femur and vertebra // *Biol Trace Elem Res.* 2002, 89(3):239–250.
- Seaborn C.D., Nielsen F.H.* Silicon deprivation decreases collagen formation in wounds and bone, and ornithine transaminase enzyme activity in liver // *Biol Trace Elem Res.* 2002, 89(3):251–261.
- Shen G.-Q., Ojo-Amaize E.A., Agopian M.S., Peter J.B.* Silicate antibodies in women with silicone breast implants: development of an assay for detection of humoral immunity // *Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology.* 1996, 3(2):162–166.
- Sivasankaran M.A., Sivamurthy R.S., Ramesh R.* Nutrient concentration in groundwater of Pondicherry region // *J Environ Sci Eng.* 2004, 46(3):210–216.
- Smalley D.L., Shanklin D.R., Hall M.F.* Monocyte-dependent stimulation of human T cells by silicon dioxide // *Pathobiology.* 1998, 66(6):302–305.
- Smith G.S., Nelson Ar.B.* Digestion, with Interactions of glucose, urea and minerals effects of sodium silicate added to rumen cultures on forage // *J ANIM SCI.* 1975, 41:891–899.
- Smith G.S., Neumann A.L., Gledhill V.H., Arzola C.A.* Effects of «soluble silica» on growth, nutrient balance and reproductive performance of albino rats // *J ANIM SCI.* 1973, 36:271–278.
- Song L., Weng D., Liu F., Chen Y., Li C., Dong L., Tang W., Chen J.* Tregs promote the differentiation of Th17 cells in silica-induced lung fibrosis in mice // *PLoS ONE.* 2012, 7(5):e37286.
- Speck-Hernandez C.A., Montoya-Ortiz G.* Silicon, a possible link between environmental exposure and autoimmune diseases: the case of rheumatoid arthritis // *Arthritis* 2012, Article ID 604187, 11.
- Sripanyakorn S., Jugdaohsingh R., Dissayabutr W., Anderson S.H.C., Thompson R.P.H., Powell J.J.* The comparative absorption of silicon from different foods and food supplements // *Br J Nutr.* 2009, 102(6):825–834.
- Subra J.F., Renier G., Reboul P., Tollis F., Boivinnet R., Schwartz P., Chevailler A.* Lymphopenia in occupational pulmonary silicosis with or without autoimmune disease // *Clin Exp Immunol.* 2001, 126:540–544.
- Teuber S.S., Yoshida S.H., Gershwin M.E.* Immunopathologic effects of silicone breast implants // *West J Med.* 1995, 162:418–425.
- Tomokuni A., Otsuki T., Isozaki Y., Kita S., Ueki H., Kusaka M., Kishimoto T., Ueki A.* Serum levels of soluble Fas ligand in patients with silicosis // *Clin Exp Immunol.* 1999, 118:441–444.
- Ueki A., Yamaguchi M., Ueki H., Watanabe Y., Ohsawa G., Kinugawa K., Kawakami Y., Hyodoh F.* Polyclonal human T-cell activation by silicate *in vitro* // *Immunology.* 1994, 82(2):332–325.
- Vacek P.M., Hemenway D.R., Absher M.P., Goodwin G.D.* The translocation of inhaled silicon dioxide: an empirically derived compartmental model // *Fundam Appl Toxicol.* 1991, 17(3):614–626.
- Van Ziverden M., Van der Pijl A., Bol M., van Pinxteren F.A., et al.* Diesel exhaust, carbon black, and silica particles display distinct Th1/Th2 modulating activity // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2000, 168(2):131–139.

Vivero-Escoto J.L., Huang Y.-T. Inorganic-organic hybrid nanomaterials for therapeutic and diagnostic imaging applications // *Int J Mol Sci.* 2011, 12:3888–3927.

Weissman D.N., Hubbs A.F., Huang S.H., Stanley C.F., Rojanasakul Y., Ma J.K. IgG subclass responses in experimental silicosis // *J Environ Pathol Toxicol Oncol.* 2001, 20(1):67–74.

Winter M., Beer H.D., Hornung V., Krämer U., Schins R.P., Förster I. Activation of the inflammasome by amor-

phous silica and TiO₂ nanoparticles in murine dendritic cells // *Nanotoxicology.* 2011, 5(3):326–340.

Zampeli E., Tiligada E. The role of histamine H4 receptor in immune and inflammatory disorders // *British Journal of Pharmacology.* 2009, 157:24–33.

Zimmermani B.T., Canono B.P., Campbell P.A. Silica decreases phagocytosis and bactericidal activity of both macrophages and neutrophils *in vitro* // *Immunology.* 1986, 59:521–525.