

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

СОЕДИНЕНИЯ КРЕМНИЯ И АТЕРОГЕНЕЗ (ОБЗОР)

С.П. Сапожников¹, В.С. Гордова², В.Е. Сергеева¹, В.А. Козлов¹¹ ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова»,
428015, г.Чебоксары, пр. Московский, д.15² ФГАОУ ВО «Балтийский федеральный университет имени Иммануила Канта»,
236022, г.Калининград, ул. А. Невского, д.14

РЕЗЮМЕ. Синтетический аморфный кремнезем (SiO₂) широко используется в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности. Он является одним из обязательных составных компонентов разрыхлителей, антислеживателей, загустителей, а также применяется для очистки различных спиртосодержащих жидкостей, включая пиво и вина. Считается, что SiO₂ инертен и биологически неактивен, и поэтому безопасен для здоровья человека в применяемых концентрациях и дозах. Тем не менее промышленные образцы SiO₂ содержат значительную долю наночастиц соединений кремния, и многочисленные исследования доказали, что наночастицы, в силу размеров, обладают особыми биологическими свойствами. Сведения о долгосрочных биологических эффектах наночастиц SiO₂, выходящих за сроки проведения классических токсикологических экспериментов, не систематизированы. Цель обзора – систематизация сведений о возможном влиянии соединений кремния, поступающих в организм человека с питьевой водой, продуктами питания и вдыхаемым воздухом, на ключевые патогенетические механизмы развития атеросклероза. В обзоре систематизированы находящиеся в свободном доступе работы, посвящённые изучению влияния неорганических соединений кремния, в первую очередь SiO₂, на известные механизмы атерогенеза. Частицы нанокристаллического SiO₂ (размером от 30 до 58 нм), используемые в промышленности как *in vivo*, так и *in vitro*, дозозависимо стимулируют образование активных форм кислорода и оксида азота, активируют клеточный и коагуляционный гемостаз. Таким образом, наночастицы играют определенную роль в развитии повреждений эндотелия. Нанокристаллический SiO₂ также повышает активность макрофагов и активирует воспалительный каскад. Токсичное действие наночастиц SiO₂ обратно пропорционально их размеру, и чем меньше размер наночастиц, тем больше токсический эффект. Установлено, что наночастицы кремния усиливают своё негативное влияние в присутствии наночастиц диоксида титана и при сочетании с воздействием холода. Сделано заключение, что SiO₂, широко используемый в пищевой, фармацевтической и косметической промышленности, непосредственно влияет на все ключевые этапы формирования атероматозной бляшки, и соответственно, нельзя исключить избыточное поступление SiO₂ в организм из факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аморфный кремнезем, ортокремниевая кислота, питьевая вода, пищевые продукты, активные формы кислорода, эндотелиальная дисфункция, активация тромбоцитов, атеротромбоз.

ВВЕДЕНИЕ

По оценкам ВОЗ, в 2019 г. от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) умерло 17,9 млн человек – это 32% всех смертей в мире. По прогнозу ВОЗ, в 2030 г. от ССЗ может умереть около 23,6 млн человек. Известно, что атеросклероз – это хроническое прогрессирующее заболевание, при котором поражаются кровеносные сосуды. Оно лежит в основе ишемической болезни сердца и цереброваскулярных заболеваний, которые, в свою очередь, вносят значительный вклад в смертность от ССЗ (Roth et al., 2020). Так, в 2008 г. из 17,3 млн летальных исходов ССЗ причиной

7,3 млн случаев смерти явились инфаркты, а причиной 6,2 млн случаев смерти – инсульты, что в целом составило 78,0% (World Health Organization, 2011).

Установлено, что патогенез атеросклероза и его поздних тромботических осложнений включает множественные клеточные события, такие как воспаление, эндотелиальная дисфункция, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, изменения внеклеточного матрикса и активация тромбоцитов. Они способствуют хроническому патологическому ремоделированию сосудистой стенки, образованию атероматозной язвы, стено-

* Адрес для переписки:
Сапожников Сергей Павлович
E-mail: adaptagon@mail.ru

зу сосудов и, в конечном итоге, росту и распространению тромбов. Новые исследования показывают, что ключевую роль в патогенезе атеротромбоза играют активация свертывания и дисфункция эндотелиальных клеток. Кроме того, все больше данных указывает на то, что с перепроизводством активных форм кислорода (АФК), которые, в свою очередь, участвуют в развитии и прогрессировании атеросклеротического заболевания, тесно связана и дефектная аутофагия (Pegrotta, Aquila, 2015; Carresi et al., 2021).

За последние десятилетия значительно усилилось влияние на человека некоторых экологических факторов, одним из которых является диоксид кремния. Так, синтетический аморфный кремнезем (диоксид кремния – SiO_2) уже много лет используется в пищевой промышленности, например, для очистки пива и вин, в качестве агента, препятствующего слеживанию, для поддержания текучести порошковых продуктов и для загущения паст (Dekkers et al., 2011). Синтетический аморфный диоксид кремния, помимо пищевых продуктов и пищевых добавок, широко используется в фармацевтических препаратах, зубной пасте, косметике (Aureli et al., 2020).

Известно, что поступление диоксида кремния в организм через легкие оказывает негативное влияние. Так, приводятся данные о том, что длительное воздействие мелкодисперсных частиц (большая доля которых представлена SiO_2) было наиболее сильно связано со смертностью, вызванной ишемической болезнью сердца, нарушениями ритма, сердечной недостаточностью и остановкой сердца. Повышение содержания мелкодисперсных частиц на 10 мкг/м^3 в воздухе мегаполисов увеличивает риск смертности от сердечно-сосудистых причин на 8–18%. Установлено, что связанное с загрязнением воздуха снижение парасимпатического тонуса, а также нарушение способности организма замедлять сердечный ритм, могут способствовать повышению риска ССЗ и внезапной сердечной смерти среди уязвимых групп населения (Schneider et al., 2010). Некоторые исследования показали, что перемещение наночастиц диоксида кремния (30, 60 и 90 нм) из легких во внелегочные органы через альвеолярно-капиллярный барьер в системный кровоток, сопровождается повышением уровней активных форм кислорода (АФК), С-реактивного белка, интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (Pope et al., 2004; Du et al., 2013).

Появились и новые данные о биодоступности кремния. Ортокремниевая кислота, присутствующая в воде, является наиболее доступной формой для всех живых организмов, включая человека (Гордова и др., 2013). Помимо ортокремниевой кислоты наиболее важными источниками, выделяющими орто-кремниевую кислоту как биодоступную форму кремния, являются: коллоидная кремниевая кислота (гидратированный силикагель), силикагель (аморфный диоксид кремния) и цеолиты. Хотя все эти соединения практически нерастворимы в воде, они выделяют небольшую, но значительную равновесную концентрацию ортокремниевой кислоты (H_4SiO_4) при контакте с водой и физиологическими жидкостями. В то же время хорошо растворимые силикаты природных вод, такие как метасиликат натрия, в кислой среде желудка трансформируются в биодоступную ортокремниевую кислоту (Jurkić et al., 2013). То есть питьевая вода является для человека существенным источником биодоступного кремния.

В зависимости от использования воды из централизованных или нецентрализованных источников водоснабжения, употребление преимущественно растительных или животных продуктов, использования натуральных или переработанных продуктов питания общее количество поглощенного кремния может значительно различаться. Поэтому в настоящее время нельзя с уверенностью ответить на вопрос о целесообразности аннулирования ПДК кремния, скорее, речь может идти о коррекции норматива с учётом как особенностей действия кремния на организм человека, так и вклада его различных форм (Вапиров и др., 2017; Рахманин и др., 2021).

Информации о потреблении диетического кремния людьми недостаточно. Среднее ежедневное потребление кремния в Финляндии составляет 29 мг, в типичной британской диете – 20–50 мг (Varo, Koivistoinen, 1980). Продукты с высоким содержанием кремния включают зерновые, преимущественно овес, ячмень и некоторые сорта риса. Среднесуточное потребление кремния, вероятно, колеблется примерно от 20 до 50 мг с более низкими значениями для диет на основе животных продуктов. Содержание кремния в рационе питания взрослых в США, основанном на модели исследования общей диеты, составляет 19 мг/сут для женщин и 40 мг/сут для мужчин (Pennington, 1991). В другом исследовании установлено, что потребление кремния снижается с

возрастом ($p < 0,001$ с поправкой на пол). Основными источниками пищи для мужчин были пиво и бананы, а для женщин – бананы и стручковая фасоль. Кремний легко усваивался из продуктов питания; в среднем 41% проглоченного кремния выводился с мочой (Jugdaohsingh et al., 2002). Собственные балансовые исследования в Чувашии, которые позже вошли в основу монографии «Эколого-биогеохимические факторы среды обитания и здоровья», показали, что в водно-пищевых рационах сельских жителей кремниевое субрегиона концентрация кремния составляет летом $28,06 \pm 2,48$ мг/сут, а зимой – $31,40 \pm 3,30$ мг/сут. Следует уточнить, что в 1995–2000 гг., когда проводились исследования, подавляющая доля продуктов рациона состояла из продуктов со своего огорода или приобретенных на сельскохозяйственных рынках (Сапожников, 2001б).

Заслуживают внимания данные, полученные в долгосрочном когортном исследовании сердечно-сосудистой системы у жителей города Фрамингем (Штат Массачусетс, США), которое началось еще в 1948 г. и продолжается на данный момент уже в третьем поколении. При проведении анкетирования, учитывающего употребление различных продуктов питания, и определении концентрации кремния в продуктах питания, в крови и моче испытуемых, было установлено, что среднее потребление кремния у мужчин (30 и 33 мг/сут в исходных когортах «родителей» и «потомков» соответственно) было значительно выше, чем у женщин (соответственно 24 и 25 мг/сут в двух когортах ($p = 0,0001$), а с учетом среднего усвоения кремния из продуктов питания 40,9%, среднесуточное поглощение кремния составило у мужчин – 12,1 и 13,5 мг/сут, у женщин – 9,9 и 10,2 мг/сут в исходных когортах «родителей» и «потомков» соответственно. Авторы считают, что эти значения немного увеличились бы, если бы было учтено потребление кремния из питьевой воды (Jugdaohsingh et al., 2002).

Таким образом, есть ряд литературных данных, свидетельствующих о роли наночастиц соединений кремния в структуре смертности людей от сердечно-сосудистых причин, а также о влиянии соединений кремния на количественные параметры системы свертывания крови, дефектной аутофагии и производство активных форм кислорода (АФК), являющихся факторами атерогенеза.

Ц е л ь р а б о т ы – систематизировать сведения о возможном влиянии соединений кремния, поступающих в организм человека с

водой, продуктами питания и воздухом на ключевые патогенетические механизмы развития атеросклероза.

КРЕМНИЙ И АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА

Основной причиной индукции эндотелиальной дисфункции, приводящей к повреждению сосудов при некоторых метаболических нарушениях, в частности атеросклерозе, является дисбаланс между производством АФК и активностью клеточной антиоксидантной системы (Incalza et al., 2018).

При изучении влияния наночастиц диоксида кремния (SiNP) со средним диаметром 58 нм на эндотелиальные клетки пупочной вены человека было установлено, что после 24 ч инкубации наблюдается дозозависимое повышение генерации АФК и продукции малонового диальдегида, а также снижение активности глутатионпероксидазы. Наночастицы диоксида кремния также стимулировали высвобождение цитопротекторного оксида азота и активировали индуцибельную синтазу оксида азота (NOS), выработку медиаторов воспаления, включая IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF α , ICAM-1, VCAM-1 и MCP-1. Кроме того, SiNP запускают активацию Nrf2-опосредованной антиоксидантной системы, о чем свидетельствует индукция ядерного фактора к-легкой цепи-кВ и активация пути митоген-активируемых протеинкиназ (Guo et al., 2015). Дисфункцию эндотелиальных клеток вследствие окислительного стресса через пути JNK, p53 и ядерного фактора к-легкой цепи-кВ в результате влияния наночастиц кремнезема выявили и в другом исследовании (Liu, Sun, 2010). Те же исследователи установили, что SiNP в эндотелиальных клетках пупочной вены человека после 24 ч воздействия запускают аутофагию и апоптоз посредством передачи сигналов в пути митоген-активируемых протеинкиназ / Bcl-2 и PI3K / Akt / mTOR, опосредованной АФК, и впоследствии нарушают эндотелиальный гомеостаз (Guo et al., 2016; 2017).

Ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI-1) играет центральную роль в ряде возрастных субклинических (воспаление, атеросклероз, резистентность к инсулину) и клинических (ожирение, сопутствующие заболевания, синдром Вернера) состояний (Cesari et al., 2010). АФК приводят к изменению фибринолитической системы эндотелиальных клеток и способны активировать PAI-1, который также участвует в

развитии атеротромботического процесса, ингибируя фибринолиз (Vaughan D.E., 2005).

КРЕМНИЙ И СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА

Под влиянием наночастиц кремнезема, введенного внутривенно в концентрации 0,5 мг/кг самцам мышей линии Tuck-Ordinary, происходит значительное сокращение времени тромботической окклюзии в пилальных венах мышей с частицами размером 50 нм (-24% , $p < 0,01$) и 500 нм (-20% , $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Через 24 ч после введения наночастиц кремнезема было установлено статистически значимое снижение числа тромбоцитов, повышение концентрации ингибитора активатора плазминогена-1, фибриногена и фактора Виллебранда в плазме крови. В целом эффекты, наблюдаемые с SiNP меньшего диаметра, были более выраженными. Прямое добавление SiNP к необработанной крови мышей значительно индуцировало агрегацию тромбоцитов *in vitro* дозозависимым образом, и эти эффекты также были более выражены с SiNP размером 50 нм (Nemmar et al., 2014). Тромбоциты инкубировали в течение двух минут при 37 °С с аморфными SiNP разных размеров (10, 50, 150 и 500 нм) при различных концентрациях (от 1 до 200 мкг/мл). После взаимодействия с тромбоцитами SiNP индуцировали высвобождение NO из тромбоцитов с последующей массивной стимуляцией ONOO⁻, что приводило к низкому соотношению NO/ONOO⁻. При этом чем меньше были частицы, тем более неблагоприятным был эффект. Кроме того, SiNP индуцировали повышающую регуляцию экспрессии селектина Р и активацию гликопротеина Pb/IIIa на поверхностной мембране тромбоцитов, приводя к агрегации тромбоцитов через механизмы, зависимые от аденозиндифосфата и матриксной металлопротеиназы 2. Важно подчеркнуть, что все значения показателей количественных параметров агрегации тромбоцитов были обратно пропорциональны размеру наночастиц (Corbalan et al., 2012).

Связь между изменениями продукции АФК, активности системы свертывания крови и атерогенезом может заключаться в том, что при старении происходит усиление активности ферментов, продуцирующих АФК, таких как НАДФН-оксидаза, миелопероксидаза, несвязанная эндотелиальная синтаза оксида азота и липоксигеназы, а также подавление активности антиоксидантных ферментов, таких как супероксиддисмутаза и

глутатионпероксидаза. Этот дисбаланс может предрасполагать к тромбозу, усиливая активацию тромбоцитов и системы коагуляционного гемостаза, а тромбирование вызывает эндотелиальную дисфункцию (Violi et al., 2017). Повреждение эндотелия, в свою очередь, способствует образованию атеросклеротических бляшек.

КРЕМНИЙ И АТЕРОГЕНЕЗ

Недавнее исследование аутофагии макрофагов (AM) при атеросклерозе продемонстрировало новый путь, посредством которого эти клетки способствуют воспалению сосудов. Аутофагия макрофагов – это клеточный катаболический процесс, включающий доставку цитоплазматического содержимого к лизосомному механизму для окончательной деградации и повторного использования. Базальные уровни AM играют важную роль в защите от атеросклероза при раннем начале процесса. Однако на более поздних стадиях патологии AM становится дисфункциональной, и ее дефицит способствует воспалению сосудов, окислительному стрессу и некрозу бляшек (Maiuri et al., 2013).

Для исследования атерогенных эффектов SiO₂ *in vitro* культивируемые макрофаги мышей линии J774.1 инкубировали с наночастицами SiO₂ (SP, $d = 12$ нм, 0–20 мкг / мл). По сравнению с контрольными клетками, получено значительное дозозависимое увеличение окислительного стресса (до 164%), цитотоксичности (до 390%), измеряемой высвобождением лактатдегидрогеназы, и увеличение содержания триглицеридов до 63% (Petrick et al., 2016).

В эксперименте на крысах-самцах, употреблявших с питьевой водой 0,23–0,33 мг/сут кремния, было установлено, что в сравнении с группой животных, употреблявших 0,05–0,07 мг/сут кремния, наблюдается статистически значимое превышение концентрации общего холестерина и малонового диальдегида в сыворотке крови через 1 и 5 месяцев от начала эксперимента и через 2 месяца – малонового диальдегида в ткани печени (Сапожников, 2001а).

В экспериментальных исследованиях на клеточных культурах L-02 и HepG2 было установлено, что SiNP нарушают функцию лизосом за счет повреждения их ультраструктур, увеличения проницаемости мембран и подавления экспрессии лизосомных протеаз и катепсина В (Wang et al., 2017). В другом исследовании клетки карциномы шейки матки человека HeLa инкубировали в те-

чение 4 ч при 37 °C с SiNP, мечеными флуоресцеин изоцианатом (FITC). Было продемонстрировано, что клатрин-независимый динамин 2-опосредованный кавеоларный захват поверхностно-функционализированных SiNP ухудшает жизнеспособность клеток вследствие развития лизосомальной дисфункции (Schütz et al., 2016).

Клетки линии гепатоцеллюлярной карциномы (HepG2) обрабатывали не модифицированными аморфными наночастицами SiO₂ размером 43 нм, которые диспергировали в бессывороточной среде DMEM в концентрациях 0, 25, 50, 100 и 200 мкг/мл в течение 3 и 24 ч. Результаты показали, что наночастицы SiO₂ могут привести к увеличению производства клеточных АФК в течение 3 и 24 ч воздействия. Более того, окислительный стресс, вызванный наночастицами кремния, может играть важную роль в повреждении митохондриальной мембраны и апоптозе клеток (Sun et al., 2011).

Интра трахеальное введение частиц кремнезема (25 мг/кг) в физиологическом растворе мышам линии C57BL/6N через 6 ч приводило к статистически значимому увеличению концентрации IL-1β, TNF-α и IL-6 в бронхоальвеолярной жидкости. Частицы кремнезема размером 30 нм вызывали более тяжелое воспаление легких, чем частицы размером 3000 нм. После двухчасового воздействия на макрофаги костного мозга мыши C57BL/6N частицами SiO₂ (0,3 мг/мл) было установлено, что они проникали в макрофаги через актиновый цитоскелет-зависимый путь и индуцировали активацию каспазы-1, но не каспазы-11. Частицы SiO₂ диаметром 30–1000 нм вызывали дестабилизацию лизосом, гибель клеток и секрецию IL-1β на значительно более высоких уровнях, чем частицы SiO₂ от 3000 до 10000 нм (Kusaka et al., 2014).

Воспалительный процесс, вызванный кремнеземом, начинается с активации инфламмосомы, что приводит к высвобождению зрелого IL-1β. Один из вышестоящих механизмов, вызывающих активацию инфламмосомы, – это лабилизация фаголизосомальной мембраны после фагоцитоза частиц. Рассматривая лизис эритроцитов как модель повреждения мембраны, авторы выявили значимую сильную положительную корреляционную связь ($r = 0,827$) между гемолитической активностью и зависимым от инфламмосом высвобождением IL-1β для панели выбранных частиц кремнезема (Pavan et al., 2014).

Связь между воспалением, старением, атерогенезом и кремнием можно обнаружить и следую-

щим образом. В обзоре 410 литературных источников подробно разобрана взаимосвязь наличия в организме хронического воспаления и процессов старения, включая атерогенез (Fulop et al., 2018), обусловленных воспалительными цитокинами, теми, что выделяются макрофагами при взаимодействии с наночастицами. При этом наши собственные многолетние исследования показали, что ежедневное поступление с питьевой водой *ad libitum* кремния в концентрации 10 мг/л в течение 9 месяцев ускоряет возрастную инволюцию тимуса и селезенки крыс (Гордова и др., 2021).

Принимая во внимание результаты приведенных исследований, следует признать, что молекулярные взаимодействия *in vivo* существенно отличаются от взаимодействия клетки и аморфного кремнезема *in vitro*. Например, 6-часовое воздействие некристаллических частиц SiO₂ в нано- (SiNP, 5–20 нм, 50 нм) и субмикронных размерах индуцировало сильные ответы IL-1β как в премированной липополисахаридами макрофагоподобной клеточной линии, трансформированной вирусом лейкемии Абельсона (RAW264.7), полученной от мышей линии BALB/c, так и в первичных макрофагах легких крысы. Последние были более чувствительны к воздействию SiO₂, чем RAW-макрофаги, и их ответ был более выраженным. Эти данные могут свидетельствовать о том, что бактериальная инфекция через липополисахариды может усиливать острые воспалительные эффекты как некристаллических, так и кристаллических частиц кремнезема (Sandberg et al., 2012).

Интересные результаты были получены и при других комбинированных воздействиях. Было установлено, что интра трахеальные инстилляцией наночастиц SiO₂ в сочетании с воздействием холода (4 ч/день при 4 °C в течение 4 недель) вызывали более сильную системную воспалительную реакцию легочной ткани крыс Sprague-Dawley, а в белой жировой ткани и бурой жировой ткани мРНК провоспалительных цитокинов была более выраженной, нежели у животных, подвергавшихся только воздействию наночастиц кремния (Zhang, et al., 2017). То есть наночастицы диоксида кремния в сочетании с воздействием холода вызывают более сильную системную воспалительную реакцию. При исследовании индукции секреции IL-1β макрофагами, полученными из костного мозга мыши (BMDM) с помощью LPS-праймаера В6 отдельными или комбинированными неорганическими наночастицами

SiO₂, TiO₂, NiO, Al₂O₃, ZnO и Ag, было обнаружено, что одновременная стимуляция наночастицами SiO₂ и TiO₂ (по 10 мкг/см³ каждый) синергически индуцировала секрецию IL-1β. Отдельно наночастицы кремния индуцировали секрецию IL-1β, начиная с 20 мкг/см³. Наночастицы Al₂O₃, ZnO и Ag вообще не индуцировали секрецию IL-1β даже при 100 мкг/см³ (Tsugita et al., 2017).

Видим, что разные эксперименты с наночастицами кремния позволяют сделать обобщение: максимально повреждающим действием являются наноразмерные и субмикронные частицы соединений кремния. В настоящее время этому можно дать убедительное естественно-научное объяснение. Как говорил Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (Парацельс): «Яд лекарством, а лекарство ядом делает доза». С одной стороны, любая ферментативная система при избытке субстрата истощается. Поэтому при введении препаратов кремния наблюдаются дозозависимые эффекты, как это показано выше. С другой стороны, все зависит от пути введения, поскольку в клетках разных органов и в разных клетках одного органа гены ферментов, ответственных за детоксикацию чего бы то ни было, экспрессированы отнюдь не одинаково, это же справедливо и для клеточных культур. Например, при введении наночастиц SiO₂ в дозе выше 190 мкг/мл наблюдается токсическое действие на культуру клеток эпителия легких человека линии L-132 (Sahu et al., 2016), а при введении наночастиц SiO₂ мышам внутрь брюшины в дозе 50 мкг/кг отмечена активация перитонеальных макрофагов (Park E.J., Park K., 2009). Частицы SiO₂ размером 50 нм уменьшают количество живых нейронов в культуре клеток линии GT1-7 дозозависимым образом (Agiانو et al., 2011).

Рассуждая о токсичности, по крайней мере, различных форм SiO₂, нужно учитывать, что в целостном организме в результате биодетоксикации он, скорее всего, преобразуется в ортокремниевую кислоту. Следовательно, токсичные эффекты, вероятнее всего, обусловлены именно этим метаболитом. Тогда как при работе с культурой клеток, похоже, наблюдаются прямые токсичные эффек-

ты наночастиц, поскольку условий для образования ортокремниевой кислоты в культуре клеток, как правило, нет, так как pH среды в культуре животных клеток в процессе культивирования обычно снижается от 7,4 до 7,0 и 6,8 вследствие накопления лактата даже в забуференных бикарбонатом средах (Meenakshi, 2013).

Наночастицы SiO₂ в силу своих размеров легко проникают в ткани живых организмов, минуя все биологические барьеры, например неповрежденную кожу в области запястья (Tinkle et al., 2003). Проницаемость кожи для наночастиц увеличивается после облучения ультрафиолетом (Mortensen et al., 2008). Максимальное проникновение для наночастиц наблюдается в лёгких (Hoet et al., 2004). Проницаемость кишечника для наночастиц зависит от типа заряда – положительно заряженные наночастицы через кишечник проникают в кровь значительно быстрее, чем отрицательно заряженные, но проницаемость обратно пропорциональна размеру частиц (Fröhlich, Roblegg, 2012). В кишечнике SiO₂ проникает через слизистую оболочку кишечника в результате пассивной диффузии по парацеллюлярному пути через межклеточные плотные соединения и накапливается внутриклеточно (Sergent et al., 2017). Наночастицы SiO₂ размером от 5 до 809 нм быстро разрушаются в выделительных органах (печень и почки) до ортокремниевой кислоты и выводятся с мочой (Huang et al., 2013). Следует напомнить, что в химических процессах ортокремниевая кислота в водной среде образуется при щелочном pH в миллимолярной концентрации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, следует признать, что даже далеко не полный перечень работ убедительно демонстрирует влияние аморфного кремнезема на жизнеспособность эндотелиальных клеток, фибринолитическую активность плазмы, активирование тромбоцитов и другие патогенетические этапы развития атероматоза. Как следствие, избыточное поступление аморфного кремнезема может быть потенциальным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Вапилов В.В., Феоктистов В.М., Венкович А.А., Вапилова Н.В. К вопросу о поведении кремния в природе и его биологической роли. Ученые записки Петрозаводского государственного университета. 2017; 2(163): 95–102.
- Гордова В.С., Сапожников С.П., Сергеева В.Е., Карышев П.Б. Основы биосилификации. Вестник Чувашского университета. 2013; 3: 401–409.
- Гордова В.С., Сергеева В.Е., Сапожников С.П. Морфологическая адаптация внутренних органов к поступлению в организм водорастворимого соединения кремния. Чебоксары: Изд-во Чуваш. ун-та, 2021; 208 с.

Рахманин Ю.А., Егорова Н.А., Михайлова Р.И., Рыжова И.Н., Кочеткова М.Г. О гигиеническом нормировании соединений кремния в питьевой воде (обзор литературы). Гигиена и санитария. 2021; 100(10): 1077–1083. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1077-1083.

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

Сапожников С.П. Влияние эколого-биогеохимических факторов среды обитания на функциональное состояние и здоровье населения Чувашии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2001б; 33 с.

Agiano P., Zamburlin P., Gilardino A., Mortera R., Onida B., Tomatis M., Ghiazza M., Fubini B., Lovisolo D. Interaction of spherical silica nanoparticles with neuronal cells: size-dependent toxicity and perturbation of calcium homeostasis. *Small*. 2011; 7(6):766–774. doi: 10.1002/sml.201002287.

Aureli F., Ciprotti M., D'Amato M., do Nascimento da Silva E., Nisi S., Passeri D., Sorbo A., Raggi A., Rossi M., Cubadda F. Determination of Total Silicon and SiO₂ Particles Using an ICP-MS Based Analytical Platform for Toxicokinetic Studies of Synthetic Amorphous Silica. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10(5):888. doi: 10.3390/nano10050888.

Carresi C., Mollace R., Macri R., Scicchitano M., Bosco F., Scarano F., Coppoletta A.R., Guarnieri L., Ruga S., Zito M.C., Nucera S., Gliozzi M., Musolino V., Maiuolo J., Palma E., Mollace V. Oxidative Stress Triggers Defective Autophagy in Endothelial Cells: Role in Atherothrombosis Development. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(3): 387. doi: 10.3390/antiox10030387.

Corbalan J.J., Medina C., Jacoby A., Malinski T., Radomski M.W. Amorphous silica nanoparticles aggregate human platelets: potential implications for vascular homeostasis. *Int. J. Nanomedicine*. 2012; 7: 631–639. doi: 10.2147/IJN.S28293.

Dekkers S., Krystek P., Peters R.J., Lankveld D.P., Bokkers B.G., van Hoeven-Arentzen P.H., Bouwmeester H., Oomen A.G. Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology*. 2011; 5(3): 393–405. doi: 10.3109/17435390.2010.519836.

Du Z., Zhao D., Jing L., Cui G., Jin M., Li Y., Liu X., Liu Y., Du H., Guo C., Zhou X., Sun Z. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovasc Toxicol*. 2013; 3(3): 194–207. doi: 10.1007/s12012-013-9198-y.

Fröhlich E., Roblegg E. Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. *Toxicology*. 2012; 291(1–3): 10–17. doi: 10.1016/j.tox.2011.11.004.

Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018; 40: 17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003.

Guo C., Wang J., Yang M., Li Y., Cui S., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles induce malignant transformation and tumorigenesis of human lung epithelial cells via P53 signaling. *Nanotoxicology*. 2017; 11(9–10): 1176–1194. doi: 10.1080/17435390.2017.1403658.

Guo C., Xia Y., Niu P., Jiang L., Duan J., Yu Y., Zhou X., Li Y., Sun Z. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction in vitro via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor- κ B signaling. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 1463–1477. doi: 10.2147/IJN.S76114.

Guo C., Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Li Y., Duan J., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Int. J. Nanomedicine*. 2016; 11: 5257–5276. doi: 10.2147/IJN.S112030.

Hoet P.H., Brüske-Hohlfeld I., Salata O.V. Nanoparticles – known and unknown health risks. *J. Nanobiotechnology*. 2004; 2(1): 12. doi: 10.1186/1477-3155-2-12.

http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.1.

Huang X., Zhang F., Wang H., Niu G., Choi K.Y., Swierczewska M., Zhang G., Gao H., Wang Z., Zhu L., Choi H.S., Lee S., Chen X. Mesenchymal stem cell-based cell engineering with multifunctional mesoporous silica nanoparticles for tumor delivery. *Biomaterials*. 2013; 34(7): 1772–1780. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.032.

Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol*. 2018; 100: 1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.

Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H., Kiel D.P., Thompson R.P., Powell J.J. Dietary silicon intake and absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002; 75(5): 887–893. doi: 10.1093/ajcn/75.5.887.

Jurkić L.M., Ceganec 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. *Nutr. Metab. (Lond)*. 2013; 10(1): 2. doi: 10.1186/1743-7075-10-2.

Kusaka T., Nakayama M., Nakamura K., Ishimiya M., Furusawa E., Ogasawara K. Effect of silica particle size on macrophage inflammatory responses. *PLoS One*. 2014; 9(3): e92634. doi: 10.1371/journal.pone.0092634.

Liu X., Sun J. Endothelial cells dysfunction induced by silica nanoparticles through oxidative stress via JNK/P53 and NF- κ B pathways. *Biomaterials*. 2010; 31(32): 8198–8209. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.069.

Maiuri M.C., Grassia G., Platt A.M., Carnuccio R., Ialenti A., Maffia P. Macrophage autophagy in atherosclerosis. *Mediators Inflamm*. 2013; 2013: 584715. doi: 10.1155/2013/584715.

Meenakshi A. Cell culture media: a review. *Mater Methods*. 2013; 3: 175–203. doi: 10.13070/mm.en.3.175.

Mortensen L.J., Oberdörster G., Pentland A.P., Delouise L.A. In vivo skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVR. *Nano Lett*. 2008; 8(9): 2779–2787. doi: 10.1021/nl801323y.

Nemmar A., Albarwani S., Beegam S., Yuvaraju P., Yasin J., Attoub S., Ali B.H. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation. *Int. J. Nanomedicine*. 2014; 9: 2779–2789. doi: 10.2147/IJN.S52818.

- Park E.J., Park K. Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles in vivo and in vitro. *Toxicol Lett.* 2009; 184(1): 18–25. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.10.012.
- Pavan C., Rabolli V., Tomatis M., Fubini B., Lison D. Why does the hemolytic activity of silica predict its pro-inflammatory activity? *Part Fibre Toxicol.* 2014; 11: 76. doi: 10.1186/s12989-014-0076-y.
- Perrotta I., Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 130315. doi: 10.1155/2015/130315.
- Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Thurston G.D., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Godleski J.J. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation.* 2004; 109: 71–77. doi: 10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F.
- Roth G.A., Mensah G. A., Johnson C. O., Addolorato G., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76(25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Sahu D., Kannan G.M., Tailang M., Vijayaraghavan R., In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles: A Comparison between Particle Size and Cell Type. *Journal of Nanoscience.* 2016. Article ID 4023852; 9 p. <https://doi.org/10.1155/2016/4023852>.
- Sandberg W.J., Låg M., Holme J.A., Friede B., Gualtieri M., Kruszewski M., Schwarze P.E., Skuland T., Refsnes M. Comparison of non-crystalline silica nanoparticles in IL-1 β release from macrophages. *Part Fibre Toxicol.* 2012; 9: 32. doi: 10.1186/1743-8977-9-32.
- Schneider A., Hampel R., Ibal-Mulli A., Zareba W., Schmidt G., Schneider R., Ruckerl R., Couderc J.P., Mykies B., Oberdörster G., Wölke G., Pitz M., Wichmann H.E., Peters A. Changes in deceleration capacity of heart rate and heart rate variability induced by ambient air pollution in individuals with coronary artery disease. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 7: 29. doi: 10.1186/1743-8977-7-29.
- Schütz I., Lopez-Hernandez T., Gao Q., Puchkov D., Jabs S., Nordmeyer D., Schmutte M., Rühl E., Graf C.M., Haucke V. Lysosomal Dysfunction Caused by Cellular Accumulation of Silica Nanoparticles. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(27): 14170–14184. doi: 10.1074/jbc.M115.710947.
- Sergent T., Croizet K., Schneider Y.J. In vitro investigation of intestinal transport mechanism of silicon, supplied as orthosilicic acid-vanillin complex. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61(2). doi: 10.1002/mnfr.201600602.
- Sun L., Li Y., Liu X., Jin M., Zhang L., Du Z., Guo C., Huang P., Sun Z. Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles. *Toxicol. In Vitro.* 2011; (8):1619–1629. doi: 10.1016/j.tiv.2011.06.012.
- Tinkle S.S., Antonini J.M., Rich B.A., Roberts J.R., Salmen R., DePree K., Adkins E.J. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(9): 1202–1208. doi: 10.1289/ehp.5999.
- Tsugita M., Morimoto N., Nakayama M. SiO₂ and TiO₂ nanoparticles synergistically trigger macrophage inflammatory responses. *Part Fibre Toxicol.* 2017; 14, 11. doi:10.1186/s12989-017-0192-6.
- Varo P., Koivistoinen P. Mineral element composition of Finnish foods. *Acta Agric Scand.* 1980; 22: 165–171.
- Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3(8): 1879–1883. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x.
- Violi F., Loffredo L., Carnevale R., Pignatelli P., Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 27(14): 1083–1124. doi: 10.1089/ars.2016.6963.
- Wang J., Yu Y., Lu K., Yang M., Li Y., Zhou X., Sun Z. Silica nanoparticles induce autophagy dysfunction via lysosomal impairment and inhibition of autophagosome degradation in hepatocytes. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 809–825. doi: 10.2147/IJN.S123596.
- World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods. Geneva: World Health Organization. 2011.
- Zhang Y., Lin Y., Li X. et al. Silica dioxide nanoparticles combined with cold exposure induce stronger systemic inflammatory response. *Environ Sci Pollut Res.* 2017; 24: 291–298. doi:10.1007/s11356-016-7649-2.

SILICON CHEMICALS AND ATHEROGENESIS (A REVIEW)

S.P. Sapozhnikov¹, V.S. Gordova², V.E. Sergeeva¹, V.A. Kozlov¹

¹ Chuvash State University,
428015, Cheboksary, Moskovsky ave., 15

² Immanuel Kant Baltic Federal University,
236022, Kaliningrad, A. Nevsky street, 14

ABSTRACT. Synthetic amorphous silica (SiO₂) is widely used in the food, pharmaceutical and cosmetic industry. It is one of the essential composite components of baking powders, anti-caking agents, thickeners, and is also used for cleaning different alcohol-containing liquids including beer and wines. It is believed that SiO₂ is inert and biologically inactive, and therefore it is safe for human health in the concentrations and doses it used. Nevertheless, SiO₂ industrial samples contain significant proportion of silicon compound nanoparticles, and numerous studies proved that nanoparticles due to their size have special biological properties. Information about the long-term biological effects of SiO₂ nanoparticles beyond the time limits of classical toxicological experiments has not been systematized. The review purpose is to systematize information about the possible influence of silicon compounds entering the human body with drinking water, food and inhaled air on the key pathogenetic mechanisms of atherosclerosis development. The re-

view systematizes freely available articles devoted to the study of the influence of inorganic silicon compounds, primarily SiO₂, on known mechanisms of atherogenesis. Nanocrystalline SiO₂ particles (from 30 to 58 nm in size) used in industry, both *in vivo* and *in vitro*, dose-dependently stimulate the formation of reactive oxygen species and nitric oxide, also activate cellular and coagulation hemostasis. Thus, nanoparticles play a role in the development of endothelial damage. Nanocrystalline SiO₂ also increases the activity of macrophages as well as it activates the inflammatory cascade. The toxic effect of SiO₂ nanoparticles is inversely proportional to their size, and the smaller the size of the nanoparticles, the greater the toxic effect. It has been established that silicon nanoparticles increase their negative influence in the presence of titanium dioxide nanoparticles and also in combination with cold exposure. It was concluded that amorphous silica, widely used in the food, pharmaceutical and cosmetic industries, directly affects all the key stages of the atheromatous plaque formation and, accordingly, excessive intake of SiO₂ could not be excluded from risk factors for the development of cardiovascular diseases.

KEYWORDS: amorphous silica, orthosilicic acid, drinking water, food, reactive oxygen species, endothelial dysfunction, platelet activation, atherothrombosis.

REFERENCES

- Vapirov V.V., Feoktistov V.M., Venskovich A.A., Vapirova N.V. K voprosu o povedenii kremnija v prirode i ego biologicheskoj roli. Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta. 2017; 2(163): 95–102 (In Russ.).
- Gordova V.S., Sapozhnikov S.P., Sergeeva V.E., Karyshev P.B. Osnovy biosilifikacii. Vestnik Chuvashskogo universiteta. 2013; 3: 401–409 (In Russ.).
- Gordova V.S., Sergeeva V.E., Sapozhnikov S.P. Morfologicheskaja adaptacija vnutrennih organov k postupleniju v organizm vodorastvorimogo soedinenija kremnija. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2021; 208 s. (In Russ.).
- Rahmanin Ju.A., Egorova N.A., Mihajlova R.I., Ryzhova I.N., Kochetkova M.G. O gigenicheskom normirovanii soedinenij kremnija v pit'evoj vode (obzor literatury). Gigiena i sanitarija. 2021; 100(10): 1077–1083. doi: 10.47470/0016-9900-2021-100-10-1077-1083 (In Russ.).
- Sapozhnikov S. P. Jekologo-biogeohimicheskie faktory srede obitanija i zdorov'ja. Cheboksary: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2001a; 96 s. (In Russ.).
- Sapozhnikov S.P. Vlijanie jekologo-biogeohimicheskih faktorov srede obitanija na funkcional'noe sostojanie i zdorov'e naselenija Chuvashii. Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M., 2001b; 33 s. (In Russ.).
- Ariano P., Zamburlin P., Gilardino A., Mortera R., Onida B., Tomatis M., Ghiazza M., Fubini B., Lovisolo D. Interaction of spherical silica nanoparticles with neuronal cells: size-dependent toxicity and perturbation of calcium homeostasis. *Small*. 2011; 7(6):766–774. doi: 10.1002/sml.201002287.
- Aureli F., Ciprotti M., D'Amato M., do Nascimento da Silva E., Nisi S., Passeri D., Sorbo A., Raggi A., Rossi M., Cubadda F. Determination of Total Silicon and SiO₂ Particles Using an ICP-MS Based Analytical Platform for Toxicokinetic Studies of Synthetic Amorphous Silica. *Nanomaterials (Basel)*. 2020; 10(5):888. doi: 10.3390/nano10050888.
- Carresi C., Mollace R., Macri R., Scicchitano M., Bosco F., Scarano F., Coppoletta A.R., Guarnieri L., Ruga S., Zito M.C., Nucera S., Gliozzi M., Musolino V., Maiuolo J., Palma E., Mollace V. Oxidative Stress Triggers Defective Autophagy in Endothelial Cells: Role in Atherothrombosis Development. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(3): 387. doi: 10.3390/antiox10030387.
- Corbalan J.J., Medina C., Jacoby A., Malinski T., Radomski M.W. Amorphous silica nanoparticles aggregate human platelets: potential implications for vascular homeostasis. *Int. J. Nanomedicine*. 2012; 7: 631–639. doi: 10.2147/IJN.S28293.
- Dekkers S., Krystek P., Peters R.J., Lankveld D.P., Bokkers B.G., van Hoeven-Arentzen P.H., Bouwmeester H., Oomen A.G. Presence and risks of nanosilica in food products. *Nanotoxicology*. 2011; 5(3): 393–405. doi: 10.3109/17435390.2010.519836.
- Du Z., Zhao D., Jing L., Cui G., Jin M., Li Y., Liu X., Liu Y., Du H., Guo C., Zhou X., Sun Z. Cardiovascular toxicity of different sizes amorphous silica nanoparticles in rats after intratracheal instillation. *Cardiovasc Toxicol*. 2013; 3(3): 194–207. doi: 10.1007/s12012-013-9198-y.
- Fröhlich E., Roblegg E. Models for oral uptake of nanoparticles in consumer products. *Toxicology*. 2012; 291(1–3): 10–17. doi: 10.1016/j.tox.2011.11.004.
- Fulop T., Witkowski J.M., Olivieri F., Larbi A. The integration of inflammaging in age-related diseases. *Semin Immunol*. 2018; 40: 17–35. doi: 10.1016/j.smim.2018.09.003.
- Guo C., Wang J., Yang M., Li Y., Cui S., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles induce malignant transformation and tumorigenesis of human lung epithelial cells via P53 signaling. *Nanotoxicology*. 2017; 11(9–10): 1176–1194. doi: 10.1080/17435390.2017.1403658.
- Guo C., Xia Y., Niu P., Jiang L., Duan J., Yu Y., Zhou X., Li Y., Sun Z. Silica nanoparticles induce oxidative stress, inflammation, and endothelial dysfunction *in vitro* via activation of the MAPK/Nrf2 pathway and nuclear factor-κB signaling. *Int. J. Nanomedicine*. 2015; 10: 1463–1477. doi: 10.2147/IJN.S76114.
- Guo C., Yang M., Jing L., Wang J., Yu Y., Li Y., Duan J., Zhou X., Li Y., Sun Z. Amorphous silica nanoparticles trigger vascular endothelial cell injury through apoptosis and autophagy via reactive oxygen species-mediated MAPK/Bcl-2 and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Int. J. Nanomedicine*. 2016; 11: 5257–5276. doi: 10.2147/IJN.S112030.
- Hoet P.H., Brüske-Hohlfeld I., Salata O.V. Nanoparticles – known and unknown health risks. *J. Nanobiotechnology*. 2004; 2(1): 12. doi: 10.1186/1477-3155-2-12.
- http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/cod_2008_sources_methods.pdf.
- Huang X., Zhang F., Wang H., Niu G., Choi K.Y., Swierczewska M., Zhang G., Gao H., Wang Z., Zhu L., Choi H.S., Lee S., Chen X. Mesenchymal stem cell-based cell engineering with multifunctional mesoporous silica nanoparticles for tumor delivery. *Biomaterials*. 2013; 34(7): 1772–1780. doi: 10.1016/j.biomaterials.2012.11.032.

- Incalza M.A., D'Oria R., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul. Pharmacol.* 2018; 100: 1–19. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005.
- Jugdaohsingh R., Anderson S.H., Tucker K.L., Elliott H., Kiel D.P., Thompson R.P., Powell J.J. Dietary silicon intake and absorption. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2002; 75(5): 887–893. doi: 10.1093/ajcn/75.5.887.
- Jurkić L.M., Ceganec 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. *Nutr. Metab. (Lond).* 2013;10(1): 2. doi: 10.1186/1743-7075-10-2.
- Kusaka T., Nakayama M., Nakamura K., Ishimiya M., Furusawa E., Ogasawara K. Effect of silica particle size on macrophage inflammatory responses. *PLoS One.* 2014; 9(3): e92634. doi: 10.1371/journal.pone.0092634.
- Liu X., Sun J. Endothelial cells dysfunction induced by silica nanoparticles through oxidative stress via JNK/P53 and NF-kappaB pathways. *Biomaterials.* 2010; 31(32): 8198–8209. doi: 10.1016/j.biomaterials.2010.07.069.
- Maiuri M.C., Grassia G., Platt A.M., Carnuccio R., Ialenti A., Maffia P. Macrophage autophagy in atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2013; 2013: 584715. doi: 10.1155/2013/584715.
- Meenakshi A. Cell culture media: a review. *Mater Methods.* 2013; 3: 175–203. doi: 10.13070/mm.en.3.175.
- Mortensen L.J., Oberdörster G., Pentland A.P., Delouise L.A. In vivo skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVR. *Nano Lett.* 2008; 8(9): 2779–2787. doi: 10.1021/nl801323y.
- Nemmar A., Albarwani S., Beegam S., Yuvaraju P., Yasin J., Attoub S., Ali B.H. Amorphous silica nanoparticles impair vascular homeostasis and induce systemic inflammation. *Int. J. Nanomedicine.* 2014; 9: 2779–2789. doi: 10.2147/IJN.S52818.
- Park E.J., Park K. Oxidative stress and pro-inflammatory responses induced by silica nanoparticles in vivo and in vitro. *Toxicol Lett.* 2009; 184(1): 18–25. doi: 10.1016/j.toxlet.2008.10.012.
- Pavan C., Rabolli V., Tomatis M., Fubini B., Lison D. Why does the hemolytic activity of silica predict its pro-inflammatory activity? *Part Fibre Toxicol.* 2014; 11: 76. doi: 10.1186/s12989-014-0076-y.
- Perrotta I., Aquila S. The role of oxidative stress and autophagy in atherosclerosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2015; 2015: 130315. doi: 10.1155/2015/130315.
- Pope C.A. 3rd, Burnett R.T., Thurston G.D., Thun M.J., Calle E.E., Krewski D., Godleski J.J. Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease. *Circulation.* 2004; 109: 71–77. doi: 10.1161/01.CIR.0000108927.80044.7F.
- Roth G.A., Mensah G. A., Johnson C. O., Addolorato G., et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. *Journal of the American College of Cardiology.* 2020; 76(25): 2982–3021. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.010.
- Sahu D., Kannan G.M., Tailang M., Vijayaraghavan R., In Vitro Cytotoxicity of Nanoparticles: A Comparison between Particle Size and Cell Type. *Journal of Nanoscience.* 2016. Article ID 4023852; 9 p. <https://doi.org/10.1155/2016/4023852>.
- Sandberg W.J., Låg M., Holme J.A., Friede B., Gualtieri M., Kruszewski M., Schwarze P.E., Skuland T., Refsnes M. Comparison of non-crystalline silica nanoparticles in IL-1 β release from macrophages. *Part Fibre Toxicol.* 2012; 9: 32. doi: 10.1186/1743-8977-9-32.
- Schneider A., Hampel R., Ibal-Mulli A., Zareba W., Schmidt G., Schneider R., Rückerl R., Couderc J.P., Mykies B., Oberdörster G., Wölke G., Pitz M., Wichmann H.E., Peters A. Changes in deceleration capacity of heart rate and heart rate variability induced by ambient air pollution in individuals with coronary artery disease. *Part Fibre Toxicol.* 2010; 7: 29. doi: 10.1186/1743-8977-7-29.
- Schütz I., Lopez-Hernandez T., Gao Q., Puchkov D., Jabs S., Nordmeyer D., Schumde M., Rühl E., Graf C.M., Haucke V. Lysosomal Dysfunction Caused by Cellular Accumulation of Silica Nanoparticles. *J. Biol. Chem.* 2016; 291(27): 14170–14184. doi: 10.1074/jbc.M115.710947.
- Sergent T., Croizet K., Schneider Y.J. In vitro investigation of intestinal transport mechanism of silicon, supplied as orthosilicic acid-vanillin complex. *Mol. Nutr. Food Res.* 2017; 61(2). doi: 10.1002/mnfr.201600602.
- Sun L., Li Y., Liu X., Jin M., Zhang L., Du Z., Guo C., Huang P., Sun Z. Cytotoxicity and mitochondrial damage caused by silica nanoparticles. *Toxicol. In Vitro.* 2011; (8):1619–1629. doi: 10.1016/j.tiv.2011.06.012.
- Tinkle S.S., Antonini J.M., Rich B.A., Roberts J.R., Salmen R., DePree K., Adkins E.J. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect.* 2003; 111(9): 1202–1208. doi: 10.1289/ehp.5999.
- Tsugita M., Morimoto N., Nakayama M. SiO₂ and TiO₂ nanoparticles synergistically trigger macrophage inflammatory responses. *Part Fibre Toxicol.* 2017; 14, 11. doi:10.1186/s12989-017-0192-6.
- Varo P., Koivisto P. Mineral element composition of Finnish foods. *Acta Agric Scand.* 1980; 22: 165–171.
- Vaughan D.E. PAI-1 and atherothrombosis. *J. Thromb. Haemost.* 2005, 3(8): 1879–1883. doi: 10.1111/j.1538-7836.2005.01420.x.
- Violi F., Loffredo L., Carnevale R., Pignatelli P., Pastori D. Atherothrombosis and Oxidative Stress: Mechanisms and Management in Elderly. *Antioxid. Redox Signal.* 2017; 27(14): 1083–1124. doi: 10.1089/ars.2016.6963.
- Wang J., Yu Y., Lu K., Yang M., Li Y., Zhou X., Sun Z. Silica nanoparticles induce autophagy dysfunction via lysosomal impairment and inhibition of autophagosome degradation in hepatocytes. *Int. J. Nanomedicine.* 2017; 12: 809–825. doi: 10.2147/IJN.S123596.
- World Health Organization. Causes of death 2008: data sources and methods. Geneva: World Health Organization (2011).
- Zhang Y., Lin Y., Li X. et al. Silica dioxide nanoparticles combined with cold exposure induce stronger systemic inflammatory response. *Environ Sci Pollut Res.* 2017; 24: 291–298. doi:10.1007/s11356-016-7649-2.