

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Читать
онлайн
Read
onlineЕгорова Н.А.¹, Рахманин Ю.А.^{1,2}, Михайлова Р.И.¹, Хрипач Л.В.¹, Алексеева А.В.¹,
Рыжова И.Н.¹, Кочеткова М.Г.¹, Князева Т.Д.¹

Оценка биологического действия природного кремния при его поступлении в организм экспериментальных животных с питьевой водой. Часть 1

¹ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью»
Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия;

²ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Биологическое действие природного кремния (Si) и его гигиеническое нормирование в питьевой воде по-прежнему остаются предметами разногласий в научной литературе и в практике обеспечения благоприятных условий водопользования населения. В связи с этим проведена оценка действия на организм лабораторных животных природного кремния, содержащегося в питьевой воде в концентрациях, близких к ПДК.

Материалы и методы. Исследованы питьевые воды с содержанием природного Si на уровнях ПДК в воде. Действие оценивали в 90-дневном эксперименте на 80 белых беспородных крысах-самцах. Вели наблюдения за общим состоянием, внешним видом животных, динамикой массы тела и водопотребления, изучали морфологический состав цельной крови, в пробах сыворотки определяли биохимические показатели состояния внутренних органов, в том числе печени (активность АЛТ и АСТ, уровень общего белка и альбумина), поджелудочной железы (активность α -амилазы), почек (содержание креатинина), а также активность лактатдегидрогеназы как неспецифического индикатора повреждения тканей.

Результаты. У животных, получавших с питьевой водой $17 \pm 3,4$ мг/л кремния при жесткости $2,25 \pm 0,47$ мг-экв/л, обнаружено достоверное снижение активности АЛТ на 30-й и 90-й дни эксперимента и АСТ – на 90-й день, увеличение содержания общего белка и альбумина в сыворотке на 30-е сутки опыта. Питьевая вода с концентрациями кремния $20,5 \pm 4,1$ мг/л и жесткостью $3,55 \pm 0,76$ мг-экв/л снижала активность АЛТ и концентрацию креатинина в сыворотке на 30-е сутки и повышала активность амилазы на 90-е сутки эксперимента. Наибольшее водопотребление и поступление кремния с питьевой водой отмечено у животных в первый месяц эксперимента.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с небольшой продолжительностью наблюдения и малым количеством точек определения биохимических показателей во времени.

Заключение. Употребление в течение 90 дней питьевой воды, содержащей природный кремний, привело к изменениям биохимических показателей, в значительной степени свидетельствующим о положительном влиянии элемента в концентрациях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л на организм лабораторных животных.

Ключевые слова: питьевая вода; природный кремний; биологическое действие в экспериментальных условиях

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» ФМБА России, проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (ETS N 123), директивой Европейского парламента и Совета Европейского союза 2010/63/ЕС от 22.09.2010 г. о защите животных, используемых для научных целей.

Для цитирования: Егорова Н.А., Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Хрипач Л.В., Алексеева А.В., Рыжова И.Н., Кочеткова М.Г., Князева Т.Д. Оценка биологического действия природного кремния при его поступлении в организм экспериментальных животных с питьевой водой. Часть 1. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(3): 190–197. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-190-197> <https://elibrary.ru/cuhrflc>

Для корреспонденции: Егорова Наталья Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гигиены ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва. E-mail: NEgorova@cspmz.ru

Участие авторов: Егорова Н.А. – концепция и дизайн исследования, анализ материала, написание текста, редактирование; Рахманин Ю.А. – концепция и дизайн исследования, редактирование, утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи; Михайлова Р.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование, ответственность за целостность всех частей статьи; Хрипач Л.В. – биохимический анализ; Алексеева А.В. – организация исследований; Рыжова И.Н. – концепция и дизайн статьи, сбор и обработка материала; Кочеткова М.Г. – сбор и обработка материала, ответственность за целостность всех частей статьи; Князева Т.Д. – биохимический анализ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила: 15.02.2024 / Принята к печати: 11.03.2024 / Опубликовано: 10.04.2024

Natalija A. Egorova¹, Yurii A. Rakhmanin^{1,2}, Rufina I. Mikhailova¹, Ljudmila V. Khrypach¹, Anna V. Alekseeva¹, Irina N. Ryzhova¹, Marina G. Kochetkova¹, Tat'jana D. Knyazeva¹

Assessment of the biological effect of natural silicon when entering the body of experimental animals with drinking water. Part 1

¹Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation;

²Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing, Mytischy, 141000, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The biological effect of natural silicon (Si) and its hygienic regulation in drinking water still remain subjects of controversy in the scientific literature and in the practice of providing favourable conditions for water use by the population. In this regard, an assessment was made of the effect of natural silicon contained in drinking water in concentrations close to the maximum permissible concentration on the body of laboratory animals.

Materials and methods. Drinking waters containing natural Si at MPC levels in water were studied, their effect was assessed in a three-month experiment on 80 white outbred male rats. Observations were made of the general condition, appearance of the animals, body weight dynamics, water consumption. The morphological composition of whole blood was studied. Biochemical indices of the condition of internal organs, including the liver, were determined in serum samples (the ALT and AST activity, the level of total protein and albumin), pancreas (α -amylase activity), kidneys (creatinine content), as well as lactate dehydrogenase activity as a nonspecific indicator of tissue damage.

Results. In animals received 17 ± 3.4 mg/L silicon with drinking water at a hardness of 2.25 ± 0.47 mg-eq/L, a significant decrease in ALT activity was found on the 30th and 90th days of the experiment, AST – on 90th day, increase in the content of total protein and albumin in the serum on the 30th day of the experiment. Drinking water with silicon concentrations of 20.5 ± 4.1 mg/L and hardness 3.55 ± 0.76 mg-eq/L decreased ALT activity and serum creatinine concentration on the 30th day and increased amylase activity on the 90th day of the experiment. The animals had the highest water consumption and intake of silicon from drinking water over the first month of the experiment.

Limitations. Limitations of the study are related to the short duration of observation and the small number of points for determining biochemical parameters over time.

Conclusion. Consumption of drinking water containing natural silicon for 90 days led to changes in biochemical indices, largely indicating the positive effect of the element in concentrations of 17 ± 3.4 mg/L and 20.5 ± 4.1 mg/L on the body of laboratory animals.

Keywords: drinking water; natural silicon; biological effect under experimental conditions

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local ethics committee of the Federal State Budgetary Institution "Center for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks" of the FMBA of Russia, conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrates Used for Experiments or Other Scientific Purposes (ETS N 123), Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union dated 09/22/2010 on protection of animals used for scientific purposes.

For citation: Egorova N.A., Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I., Khrypach L.V., Alekseeva A.V., Ryzhova I.N., Kochetkova M.G., Knyazeva T.D. Assessment of the biological effect of natural silicon when entering the body of experimental animals with drinking water. Part 1. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2024; 103(3): 190-197. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-190-197> <https://elibrary.ru/cuhrlc> (In Russ.)

For correspondence: Natalija A. Egorova, MD, PhD, DSci., leading researcher of the Hygiene department of the Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, Moscow, 119121, Russian Federation. E-mail: NEgorova@cspmz.ru

Contribution: Egorova N.A. – concept and design of the study, material analysis, writing text, editing; Rakhmanin Yu.A. – concept and design of the study, editing, approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article; Mikhailova R.I. – concept and design of the study, editing; Khrypach L.V. – biochemical analysis; Alekseeva A.V. – research organization; Ryzhova I.N. – concept and design of the study, collection and processing of material; Kochetkova M.G. – collection and processing of material, approval of the final version of the article; Knyazeva T.D. – biochemical analysis. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgement. The study had no sponsorship.

Received: February 15, 2024 / Accepted: March 11, 2024 / Published: April 10, 2024

Введение

Несмотря на большое количество исследований, биологическое действие кремния (Si), присутствующего в природных водах, и его гигиеническое нормирование в питьевой воде до настоящего времени остаются предметами разногласий в научной литературе и в практике обеспечения благоприятных условий водопользования населения [1–3]. С одной стороны, исходя из материалов экспериментальных работ и наблюдений на людях, делаются выводы о положительных эффектах кремния, содержащегося в природной воде, в частности о его роли в поддержании оптимального состояния соединительнотканых элементов, улучшении функций печени, почек и поджелудочной железы, повышении антиоксидантной активности крови и уменьшении интенсивности перекисного окисления липидов [2, 4–6]. С другой стороны, есть и противоположные данные о действии кремния при поступлении в организм с питьевой водой, например, о его негативном влиянии на почки, поджелудочную железу, надпочечники, уровень общего белка в крови, концентрацию малонового диальдегида в сыворотке крови,

количество лимфоцитов в крови [7–9]. Если одна из сторон не исключает возможности полного аннулирования ПДК кремния в питьевой воде как элемента, не приоритетного для контроля в соответствии с международными рекомендациями и стандартами по регулированию качества воды, то вторая обосновывает целесообразность установления норматива Si на низком уровне – 3,3 и даже 2,5 мг/л [1, 2, 7]. Поэтому остаётся неясной правомерность включения в новый документ СанПиН 1.2.3685–21¹ (табл. 3.13 «Предельно допустимые концентрации (ПДК) химических веществ в воде питьевой систем централизованного, в том числе горячего, и нецентрализованного водоснабжения, воде подземных и поверхностных водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования, воде плавательных бассейнов, аквапарков») ПДК (Si суммарно) всех растворимых форм кремния, включая химические вещества, которые могут поступать в воду в результате водоподготовки и ми-

¹ Санитарные правила и нормы СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания».

грации из материалов и реагентов с дифференцированием норматива по уровням жёсткости: 25 мг/л при жёсткости до 2,5 мг-экв/л и 20 мг/л при жёсткости более 2,5 мг-экв/л.

Очевидно, что в рамках одного экспериментального исследования нет возможности смоделировать все предусмотренные СанПиН 1.2.3685–21 комбинации присутствия в питьевой воде любых кремнийсодержащих веществ различного происхождения. Однако вполне реально сосредоточить внимание на использовании в питьевых целях нецентрализованных источников водоснабжения, вода которых, как правило, содержит лишь один вид кремния – его растворимую природную форму. При этом следует отметить, что ПДК кремния в питьевой воде, предполагающая по определению нейтральное состояние в ней Si по отношению к реакциям организма человека, включена в СанПиН 1.2.3685–21 без какого-либо конкретного научного подтверждения, в то время как в соответствии с ГОСТ 54316–20² биологически активным кремний является уже при концентрации в природной минеральной воде на уровне 10 мг/л (по метакремниевой кислоте).

Эти обстоятельства определили целесообразность проведения токсикологического эксперимента, целью которого было изучение и оценка возможного действия на организм лабораторных животных природного кремния, содержащегося в питьевой воде в концентрациях, близких к действующим ПДК, при соответствующих им уровнях жёсткости.

Материалы и методы

Объектом исследования были естественные бутилированные питьевые воды с разными концентрациями природного кремния и разными уровнями жёсткости, моделирующие условия поступления в организм Si на уровнях, близких к ПДК в воде (по СанПиН 1.2.3685–21), в сравнении с водами, в которых концентрации Si составляли не более 0,5 мг/л, то есть на порядок ниже его среднего содержания в гидросфере (5 мг/л) [1, 2].

Изучение действия природного кремния при поступлении в организм с питьевой водой проводили в 90-дневном эксперименте с использованием 80 белых беспородных крыс-самцов с исходной массой тела 120–150 г, разделённых на две контрольные и две опытные группы (по 20 особей в каждой). Режим водопотребления у животных был свободным с доступом к воде через закрытые поилки с 500 мл испытуемой воды, добавляемой ежесуточно на каждую стандартную клетку с пятью крысами. Животные 1-й контрольной группы получали воду с концентрацией природного кремния $0,5 \pm 0,2$ мг/л и жёсткостью менее 2,5 мг-экв/л ($0,75 \pm 0,17$ мг-экв/л), в 1-й опытной группе концентрация кремния в воде для питья составляла $17 \pm 3,4$ мг/л при жёсткости также менее 2,5 мг-экв/л ($2,25 \pm 0,47$ мг-экв/л); 2-я контрольная группа получала воду с концентрацией кремния $< 0,5$ мг/л и жёсткостью более 2,5 мг-экв/л ($2,78 \pm 0,56$ мг-экв/л), у 2-й опытной группы вода для питья содержала кремний в концентрации $20,5 \pm 4,1$ мг/л и имела жёсткость более 2,5 мг-экв/л ($3,55 \pm 0,76$ мг-экв/л).

В течение эксперимента наблюдали за общим состоянием, внешним видом животных, еженедельно регистрировали динамику массы тела и ежедневно (кроме выходных) вели учёт водопотребления, учитывая количество выпитой воды как разницу между массой полной поилки и массой неполной на следующий день (всего 64 определения в первые 30 дней и 68 определений в последующие 60 дней наблюдения).

Взятие крови для биохимических исследований проводили из подъязычной вены на 30-е и 90-е сутки эксперимента у 10 животных из каждой группы, в пробах сыворотки крови определяли биохимические показатели, отражающие

функциональное состояние внутренних органов, в том числе печени (активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз – АЛТ и АСТ, содержание общего белка и альбумина), поджелудочной железы (активность α -амилазы), почек (содержание креатинина), а также активность лактатдегидрогеназы как неспецифического индикатора повреждения тканей. Использовали автоматический биохимический анализатор ChemWell модели 2902 и тест-наборы Spinreact (Испания). В сыворотке крови с помощью коммерческих тест-наборов ИФА-ВекторБест методом конкурентного иммуноферментного анализа исследовали также содержание одного из стрессорных гормонов надпочечников – кортизола. Математический анализ полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica v. 7.0. Данные представлены в виде медианы (*Me*) и квартилей [*Q*₁; *Q*₃]. Достоверность различий рассчитана по отношению к контрольной группе животных двухсторонним непараметрическим тестом Манна – Уитни. Изменения считали значимыми при $p < 0,05$.

Изучение морфологического состава цельной крови крыс, отобранной из хвостовой вены на 30-е и 90-е сутки опыта, проводили с помощью автоматического гематологического анализатора Abacus Junior Vet (Diatron, Австрия) по следующим средним показателям: количество эритроцитов, содержание гемоглобина в эритроцитах, уровень гемоглобина, уровень гематокрита, объём эритроцитов, количество лейкоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, относительное количество лимфоцитов, суммарное абсолютное количество гранулоцитов, относительное количество гранулоцитов, суммарное абсолютное количество моноцитов, эозинофилов и их предшественников, относительное количество моноцитов, эозинофилов и их предшественников, количество тромбоцитов.

По истечении 30 и 90 дней эксперимента осуществляли вывод животных из эксперимента – всего 48 крыс (по шесть животных в каждой из четырёх групп). После вскрытия животных проводили описание внутренних органов (почек, печени, селезёнки), определение их массовых коэффициентов и отбирали образцы внутренних органов для последующего изучения гистоморфологии.

Статистическую обработку количественных данных о массе, водопотреблении и морфологическом составе крови животных проводили по *t*-критерию Фишера – Стьюдента при помощи компьютерных программ StatPlus 2006 и Microsoft Excel. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

Результаты

Согласно полученным данным, поступление в организм лабораторных животных природного кремния с питьевой водой в концентрациях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л при жёсткости соответственно $< 2,5$ и $> 2,5$ мг-экв/л в эксперименте продолжительностью 90 дней не оказало влияния на общее состояние, внешний вид и динамику прироста массы тела крыс, количественные показатели морфологического состава периферической крови (табл. 1), активность лактатдегидрогеназы и концентрацию кортизола в сыворотке крови, величины массовых коэффициентов внутренних органов животных. Не выявлено и каких-либо морфологических изменений структуры внутренних органов, связанных с влиянием кремния, содержащегося в питьевой воде в концентрациях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л.

В то же время у животных 1-й опытной группы обнаружено достоверное снижение активности АЛТ на 30-й и 90-й дни эксперимента, АСТ – на 90-й день, повышение содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови на 30-й день исследования. У животных 2-й опытной группы зафиксировано достоверное снижение активности АЛТ и концентрации креатинина в сыворотке на 30-е сутки и повышение активности амилазы в сыворотке на 90-е сутки эксперимента (табл. 2).

² ГОСТ Р 54316–2020 Воды минеральные природные питьевые. Общие технические условия.

Таблица 1 / Table 1

Количественные показатели (основные) периферической крови крыс, получавших в 90-дневном эксперименте воду с различными уровнями природного кремния и жёсткости, $M \pm \sigma$
Quantitative indices (basic) of peripheral blood of rats receiving water with different levels of natural silicon and hardness in a 3-month experiment, $M \pm \sigma$

Показатель, единицы измерения Indicator, measurement units	Сутки опыта Test day	Группа животных / Groups of animals			
		Контроль 1 Control 1	Опыт 1 Experiment 1	Контроль 2 Control 2	Опыт 2 Experiment 2
Среднее количество лейкоцитов (WBC, $\cdot 10^9/\text{л}$) Average white blood cell count (WBC, $\cdot 10^9/\text{L}$)	30	16.40 \pm 3.28	16.19 \pm 4.20	16.17 \pm 1.80	12.46 \pm 2.85
	90	16.55 \pm 3.16	16.64 \pm 2.60	17.89 \pm 2.77	16.15 \pm 3.82
Среднее количество эритроцитов (RBC, $\cdot 10^{12}/\text{л}$) Average number of red blood cells (RBC, $\cdot 10^{12}/\text{L}$)	30	8.74 \pm 0.57	8.49 \pm 0.54	8.59 \pm 0.46	8.43 \pm 0.48
	90	9.08 \pm 0.52	9.23 \pm 0.91	9.07 \pm 0.94	9.08 \pm 0.32
Средний уровень гемоглобина (HGB, г/л) Average hemoglobin level (Hb, g/L)	30	166.9 \pm 11.04	163.3 \pm 10.86	165.6 \pm 11.66	157.8 \pm 8.15
	90	159.5 \pm 12.01	68.7 \pm 14.46	163.4 \pm 15.55	162.8 \pm 7.54
Среднее количество тромбоцитов PLT, $\cdot 10^9/\text{л}$) Average platelet count (PLT, $\cdot 10^9/\text{L}$)	30	418.5 \pm 55.03	465.5 \pm 82.81	425.0 \pm 58.56	433.4 \pm 76.39
	90	328.3 \pm 101.24	315.3 \pm 58.77	318.3 \pm 56.73	346.2 \pm 51.79
Среднее абсолютное количество лимфоцитов (LYM, $\cdot 10^9/\text{л}$) Average absolute number of lymphocytes (LYM, $\cdot 10^9/\text{L}$)	30	12.02 \pm 2.93	12.92 \pm 3.97	12.35 \pm 1.08	9.87 \pm 2.73
	90	11.49 \pm 3.37	11.28 \pm 2.05	12.14 \pm 2.20	11.17 \pm 2.58
Среднее суммарное абсолютное количество моноцитов, эозинофилов, базофилов и их предшественников (MID, $\cdot 10^9/\text{л}$) Mean total absolute count of monocytes, eosinophils, basophils and their precursors (MID, $\cdot 10^9/\text{L}$)	30	0.15 \pm 0.15	0.37 \pm 0.34	0.23 \pm 0.19	0.29 \pm 0.25
	90	0.35 \pm 0.27	0.41 \pm 0.28	0.33 \pm 0.26	0.32 \pm 0.24
Среднее суммарное абсолютное количество гранулоцитов (GRA, $\cdot 10^9/\text{л}$) Mean total absolute granulocyte count (GRA, $\cdot 10^9/\text{L}$)	30	4.22 \pm 0.82	3.61 \pm 1.69	3.60 \pm 1.21	2.30 \pm 0.75
	90	4.71 \pm 2.02	4.95 \pm 1.29	5.42 \pm 2.13	4.66 \pm 1.69

Таблица 2 / Table 2

Биохимические показатели сыворотки крови крыс, получавших в 90-дневном эксперименте питьевую воду с различными уровнями природного кремния и жёсткости
Biochemical parameters of blood serum of rats receiving drinking water with different levels of natural silicon and hardness in a 3-month experiment

Показатель Indicator	Сутки опыта Test day	Группа животных / Groups of animals			
		Контроль 1 Control 1	Опыт 1 Experiment 1	Контроль 2 Control 2	Опыт 2 Experiment 2
АЛТ, ед/л ALT, U/L	30	94 [73; 108]	68* [58; 84]	89 [80; 128]	64* [39; 72]
	90	93 [76; 106]	58* [48; 76]	83 [80; 103]	72 [68; 95]
АСТ, ед/л AST, U/L	30	135 [122; 187]	150 [132; 159]	154 [144; 168]	151 [126; 155]
	90	110 [104; 119]	82* [77; 101]	100 [90; 110]	94 [90; 120]
α -амилаза, ед/л α -Amylase, U/L	30	488 [467; 493]	488 [454; 556]	482 [420; 606]	450 [404; 521]
	90	176 [146; 221]	129 [103; 168]	160 [142; 207]	208* [174; 343]
Креатинин, мкмоль/л Creatinine, $\mu\text{mol/L}$	30	52.4 [49.3; 61.7]	47.5 [46.3; 53.0]	50.6 [47.5; 52.4]	41.6* [38.4; 44.4]
	90	51.0 [41.2; 61.9]	48.8 [46.7; 53.4]	52.8 [44.3; 57.0]	48.2 [44.9; 54.0]
ЛДГ, Ед/л LDH, U/L	30	1738 [1270; 1925]	1518 [1340; 1885]	1368 [960; 1910]	1462 [920; 1945]
	90	1500 [1395; 2330]	1510 [1260; 1935]	2020 [1670; 2360]	1630 [1470; 1765]
Кортизол, нмоль/л Cortisol, nmol/L	30	60.0 [52.3; 65.1]	63.8 [63.0; 79.5]	65.8 [51.2; 70.7]	67.3 [54.9; 76.7]
	90	51.0 [41.2; 61.9]	48.8 [46.7; 53.4]	71.0 [56.4; 79.9]	78.6 [69.1; 90.6]
Общий белок, г/л Total protein, g/L	30	53.5 [51.4; 54.9]	60.0* [54.5; 64.2]	54.2 [51.8; 60.0]	54.9 [50.4; 58.0]
	90	65.6 [63.2; 67.4]	63.4 [61.7; 66.7]	68.6 [67.8; 69.4]	67.4 [62.4; 68.8]
Альбумин, г/л Albumin, g/L	30	30.4 [29.0; 31.1]	32.7* [31.5; 34.2]	31.0 [28.8; 32; 3]	32.0 [29.7; 32.6]
	90	34.5 [33.1; 35.7]	34.6 [34.1; 35.5]	35.7 [34.7; 36.9]	35.4 [31.1; 36.6]

Примечание. * – достоверные различия по отношению к соответствующей контрольной группе животных, $p < 0,05$.

Note: * – significant differences in relation to the corresponding control group of animals, $p < 0.05$.

Таблица 3 / Table 3

Результаты оценки водопотребления и доз природного кремния, поступавших в организм экспериментальных животных с питьевой водой при разных концентрациях в ней Si

Results of estimation of water consumption and doses of natural silicon entering the body of experimental animals with drinking water at different Si concentrations in it

Сутки опыта Test day	Масса одного животного, г, $M \pm \sigma$ Weight of one animal, g, $M \pm \sigma$	Водопотребление одного животного, мл/день, $M \pm \sigma$, m Water consumption of one animal, ml/day, $M \pm \sigma$; m	Водопотребление одного животного, мл/кг массы в день, $M \pm \sigma$, m Water consumption of one animal, ml/kg of weight/day, $M \pm \sigma$; m	Доза кремния для одного животного, мг/кг массы в день, $M \pm \sigma$, m Silicon dose for one animal, mg/kg body weight/day, $M \pm \sigma$; m
<i>1-я опытная группа, 17 ± 3.4 мг/л Si при жёсткости 2.25 ± 0.47 мг-экв/л</i> <i>1st experimental group, 17 ± 3.4 mg/L Si with a hardness of 2.25 ± 0.47 mg-eq/L</i>				
30	252.8 ± 52.9	43.15 ± 9.04; 1.2*	170.69 ± 35.8; 4.47*	2.90 ± 0.61; 0.076**
90	368.8 ± 30.6	33.38 ± 7.44; 0.90**	90.5 ± 20.2; 2.44**	1.54 ± 0.34; 0.041
<i>2-я опытная группа, 20.5 ± 4.1 мг/л Si при жёсткости 3.55 ± 0.76 мг-экв/л</i> <i>2nd experimental group, 20.5 ± 4.1 mg/L Si at a hardness of 3.55 ± 0.76 mEq/L</i>				
30	256.5 ± 54.4	40.53 ± 11.55; 1.44	157.9 ± 45.0; 5.63	3.24 ± 0.92; 0.115**
90	364.8 ± 31.2	27.28 ± 6.27; 0.76**	74.90 ± 17.2; 2.09**	1.535 ± 0.352; 0.043
<i>1-я контрольная группа, 0.5 ± 0.2 мг/л Si при жёсткости 0.75 ± 0.17 мг-экв/л</i> <i>1st control group, 0.5 ± 0.2 mg/L Si at a hardness of 0.75 ± 0.17 mEq/L</i>				
30	252.5 ± 52.2	35.72 ± 8.83; 1.10*	141.5 ± 34.9; 4.37*	< 0.002
90	365.2 ± 37.5	30.94 ± 6.74; 0.82	84.7 ± 18.5; 2.23	< 0.002
<i>2-я контрольная группа, < 0.5 мг/л Si при жёсткости 2.78 ± 0.56 мг-экв/л</i> <i>2nd control group, < 0.5 mg/L Si at hardness 2.78 ± 0.56 mEq/L</i>				
30	256.8 ± 53.1	40.70 ± 9.58; 1.20	158.5 ± 37.3; 4.66	—
90	362.6 ± 31.0	27.87 ± 7.50; 0.76	76.9 ± 20.7; 2.51	—

Примечание. * $M \pm \sigma$ — средняя арифметическая величина \pm стандартное отклонение; ** m — стандартная ошибка средней арифметической; * — достоверные различия водопотребления на 1 кг массы на 30-й день наблюдения в 1-й опытной и 1-й контрольной группах, $p < 0,001$; ** — достоверные различия водопотребления на одно животное и на 1 кг массы животного в 1-й и 2-й опытных группах для 90-го дня наблюдения ($p < 0,001$) и дозами кремния в этих группах на 1 кг массы для 30-го дня наблюдения ($p < 0,05$). Во всех группах животных водопотребление было достоверно выше в первые 30 дней наблюдения, как и дозы кремния на 1 кг массы животного ($p < 0,01-0,001$).

Note: * $M \pm \sigma$ — arithmetic mean \pm standard deviation; ** m — standard error of the arithmetic mean; * — significant differences in water consumption per 1 kg of weight on the 30th day of observation in the 1st experimental and 1st control groups, $p < 0.001$; ** — significant differences in water consumption per animal and per 1 kg of animal weight in the 1st and 2nd experimental groups for the 90th day of observation, $p < 0.001$, and silicon doses in these groups per kg of weight for the 30th day of observation, $p < 0.05$. In all groups of animals, water consumption was significantly higher in the first 30 days of observation, as was the dose of silicon per 1 kg of animal weight ($p < 0.01-0.001$).

Анализ интенсивности водопотребления показал, что во всех без исключения группах животных водопотребление на одно животное и на единицу массы животного было достоверно выше в первые 30 сут эксперимента. Достоверно различалось водопотребление в 1-й опытной и 1-й контрольной группах на 1 кг массы тела животных на 30-й день наблюдения. Существенно более высоким являлось водопотребление на одно животное и на 1 кг массы тела животного в 1-й опытной группе по сравнению со 2-й опытной группой к 90-му дню наблюдения. Достоверно выше была и доза кремния, полученная с питьевой водой животными 2-й опытной группы к 30-му дню эксперимента (табл. 3).

Обсуждение

Полученные в итоге 90-дневного эксперимента результаты свидетельствуют о том, что природный кремний, присутствующий в питьевой воде в концентрациях, близких к действующим ПДК, не является биологически нейтральным и вызывает ряд изменений показателей состояния организма экспериментальных животных, возможные причины и биологическое значение которых рассматриваются ниже. Оценке особенностей проявления окислительного стресса у этих же животных будет посвящена вторая часть данной статьи.

АЛТ и АСТ (аланинаминотрансфераза и аспартатаминотрансфераза) относятся к группе ферментов, обеспечивающих поддержание энергетического статуса и адаптацию организма к условиям окружающей среды, они входят в число основных ферментов, в первую очередь реагирующих на изменения, происходящие в организме, и что особенно важно,

в состоянии печени — центрального органа поддержания процессов гомеостаза и детоксикации [10, 11]. В норме в сыворотке крови присутствует небольшое фоновое количество АЛТ и АСТ, активность этих внутриклеточных ферментов в сыворотке может возрастать при разрушении гепатоцитов или в связи с увеличением проницаемости их плазматических мембран [11, 12–14]. Активность в сыворотке крови АЛТ и АСТ давно и широко используется как индикатор нарушений функций печени. Повышение активности этих ферментов традиционно рассматривается с точки зрения неблагоприятного в состоянии печени, в то время как снижение активности АЛТ и АСТ в сыворотке считается свидетельством улучшения функции печени под влиянием лекарственных средств, растительных экстрактов или пищевых добавок [15–19]. В настоящем исследовании имело место достоверное снижение активности АЛТ на 30-й и 90-й дни и АСТ на 90-й день эксперимента у животных 1-й опытной группы и АЛТ на 30-й день наблюдения у крыс 2-й опытной группы. При этом ни на 30-е, ни на 90-е сутки опыта гистологических изменений в ткани печени крыс не обнаружено, что в сочетании с хорошим общим состоянием животных на протяжении всего эксперимента, не отличавшейся от контрольных групп динамикой набора массы тела и увеличением содержания общего белка и альбумина в сыворотке крови, может расцениваться как проявление благоприятного влияния природного кремния в концентрациях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л на функции гепатоцитов и печени в целом [4]. К 90-му дню эксперимента благоприятные эффекты повышенного содержания кремния в питьевой воде с низкой жёсткостью усилились, поскольку к снижению активности АЛТ добавилось снижение активно-

сти АСТ, в то время как положительное действие кремния в воде с большей жёсткостью ограничилось лишь однократным снижением активности АЛТ на 30-е сутки эксперимента. Более выраженное увеличение содержания белков в сыворотке и снижение показателей АЛТ и АСТ у животных 1-й опытной группы по сравнению с животными 2-й опытной группы, возможно, связано с более интенсивным усвоением Si в желудочно-кишечном тракте из питьевой воды с меньшей жёсткостью [20]. На способность кремния, содержащегося в питьевой воде, однонаправленно снижать активность АЛТ и АСТ как на положительный биологический эффект элемента ранее указывали А.В. Мокиенко и А.В. Бабиенко. Возможно, эффект связан со способностью кремния влиять на метаболизм клеточных мембран с уменьшением их проницаемости, что соответственно сдерживает выход внутриклеточных ферментов АЛТ и АСТ в кровь [4].

α -амилаза – фермент пищеварения, отвечающий за расщепление сложных углеводов до простых моносахаридов, легко усваиваемых в кишечнике. Вырабатывается поджелудочной железой и слюнными железами. Известно, что в норме в сыворотке крови на долю панкреатической амилазы приходится около 40%, остальное количество общей амилазы, около 60%, представлено слюнной амилазой. Уровень панкреатической амилазы (в настоящем исследовании не определялся) используется в медицинской практике как критерий диагностики панкреатита при более чем двукратном превышении верхнего предела нормы активности фермента в сыворотке и наличии острых болей в эпигастральной области [21–23]. Интересно отметить, что основные клинические симптомы острого и хронического панкреатита, а именно повышение активности панкреатической амилазы в сыворотке и наличие абдоминальных болей, хорошо воспроизводятся и у экспериментальных животных – белых крыс [24, 25]. Однако однократное повышение активности общей α -амилазы, зафиксированное на 90-е сутки исследования у животных 2-й опытной группы, очевидно, не может иметь отношения ни к острому, ни к хроническому панкреатиту, поскольку являлось незначительным и никакими изменениями общего состояния и поведения животных не сопровождалось. В то же время не следует упускать из виду, что увеличение активности общей α -амилазы в сыворотке могло произойти из-за роста активности слюнной амилазы в связи с невыявленной патологией слюнных желёз в данной группе животных, развившейся к 90-му дню эксперимента, во всяком случае, это можно предположить, ориентируясь на клинические наблюдения, в которых наиболее частым лабораторным показателем паротита было именно увеличение активности слюнной амилазы [26].

Креатинин – продукт распада креатинфосфата, который фильтруется из крови почками и выводится с мочой. Концентрация креатинина в сыворотке крови часто используется как показатель функционального состояния почек, хотя некоторые авторы считают, что для более надёжной оценки выраженности почечной патологии следует ориентироваться на величину клиренса креатинина. Тем не менее во многих исследованиях повышение содержания креатинина в сыворотке применяется в качестве оптимального эндогенного биохимического маркера почечной недостаточности и служит мерой нарушений фильтрационной и выделительной функций почек, в то время как снижение концентрации креатинина в сыворотке под действием какого-либо фактора может свидетельствовать о его положительном защитном действии, улучшающем состояние почек [27–31]. В настоящем исследовании зафиксировано снижение концентрации креатинина в сыворотке крови у крыс 2-й опытной группы на 30-е сутки наблюдения (см. табл. 2). Возможно, выявленное однократное снижение содержания креатинина у животных 2-й опытной группы в сыворотке связано с нормализующим влиянием повышенной концентрации природного кремния в питьевой воде на почечную ткань, на что указывали в своей работе А.В. Мокиенко и В.В. Бабиенко (2021), рассматривая положительные эффекты кремнийсодержащих минеральных вод [4].

Общий белок и альбумин. Для оценки функций печени большое значение имеет определение общего белка и альбумина в сыворотке крови – показателей, характеризующих белоксинтезирующую функцию органа [13]. В настоящем эксперименте поступление в организм животных питьевой воды, содержащей природный кремний в концентрации $17 \pm 3,4$ мг/л и с низкой жёсткостью, привело к зарегистрированному на 30-е сутки опыта повышению содержания общего белка и альбумина в сыворотке, что при отсутствии каких-либо патогистологических изменений структуры печёночной ткани может расцениваться как улучшение способности печени к синтезу белков (см. табл. 2). Особенно показателен рост концентрации альбумина, основного белка сыворотки (плазмы), на долю которого приходится около 60% общего содержания белков в крови. Альбумин синтезируется исключительно в печени и играет важнейшую роль во многих физиологических механизмах функционирования организма [32].

Следует отметить связь изменений биохимических показателей с интенсивностью водопотребления животных. Большая часть изменений выявлена на 30-е сутки эксперимента у относительно молодых животных 1-й и 2-й опытных групп, потреблявших в течение первого месяца исследования достоверно большее количество воды и кремния на единицу массы, чем в последующие 60 дней наблюдения. Организм животных 1-й опытной группы, по-видимому, лучше усваивавших кремний из питьевой воды с низкой жёсткостью, в течение всего эксперимента более отчётливо реагировал на кремнийсодержащую питьевую воду в отличие от животных 2-й группы, поскольку во 2-й опытной группе потребление кремния в первые 30 дней эксперимента являлось достоверно большим, однако его биодоступность могла быть ограничена более высоким уровнем жёсткости воды [20]. В наименьшей степени влияние кремния проявлялось на 90-е сутки эксперимента, когда водопотребление на единицу массы во всех группах, включая контрольные, уменьшалось, а дозы кремния становились более низкими и в 1-й, и во 2-й опытных группах животных (см. табл. 2, 3). Возможно, здесь сыграла роль и большая выраженность адаптационных реакций организма лабораторных животных на начальном этапе эксперимента, связанная с исходным дефицитом содержания кремния в тканях животных и последующим уменьшением реакций на микроэлемент к 90-м суткам наблюдения в условиях ежесуточного достаточного его поступления с питьевой водой.

Заключение

Поступление природного кремния в организм лабораторных животных с питьевой водой в течение 90 дней привело к изменениям биохимических показателей состояния внутренних органов, которые преимущественно можно оценить как проявления положительного влияния элемента в концентрациях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л. Это относится к динамике показателей АЛТ, АСТ, общего белка, альбумина и креатинина сыворотки крови. Что касается активности α -амилазы, то с уверенностью ответить на вопрос о том, являлось ли однократное увеличение активности фермента отражением какого-либо действия $20,5 \pm 4,1$ мг/л кремния в сочетании с жёсткостью воды $3,55 \pm 0,76$ мг-экв/л на экзокринную функцию поджелудочной железы или следствием невыявленных нарушений со стороны слюнных желёз, не представляется возможным, поскольку раздельное определение фракций панкреатической и слюнной амилаз в настоящем эксперименте не проводили. Для получения полных, надёжных и доказательных результатов, свидетельствующих о биологических эффектах природного кремния, содержащегося в питьевой воде в близких к действующим ПДК концентрациях, необходимы более продолжительные, развёрнутые и детализованные исследования с последующим рассмотрением адекватности величин ПДК, применяющихся для характеристики безвредности присутствия кремния в питьевой воде.

Литература

(п.п. 14–19, 21, 24–26, 29–32 см. References)

- Вапиров В.В., Феоктистов В.М., Венкович А.А., Вапирова Н.В. К вопросу о поведении кремния в природе и его биологической роли. *Учёные записки Петрозаводского государственного университета*. 2017; (2): 95–102. <https://elibrary.ru/yhokbd>
- Мокиенко А.В. Кремний в воде: от токсичности к эссенциальности. *Вісник морської медицини*. 2020; (4): 136–42. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4430795>
- 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): 1077–83. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1077-1083> <https://elibrary.ru/hrezgo>
- Мокиенко А.В., Бабиенко В.В. Кремний как биологически активный компонент минеральных вод. *Вісник морської медицини*. 2021; (1): 74–81. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4688261>
- Ковалева Л.П. Состояние системы перекисное окисление липидов – антиокислительная активность у больных хроническим холестазом, пролеченных разными по продолжительности курсами на курорте «Аршан». *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2005; 52(3): 57–61. <https://elibrary.ru/jpbjz>
- Толмачев О.А., Толмачев В.О., Тихонов С.Л., Тихонова Н.В. Оценка качества кремнийсодержащей воды «Ардви» и исследование ее влияния на развитие «окислительного стресса». *Ползуновский вестник*. 2017; (1): 19–23. <https://elibrary.ru/yubodh>
- Толмачева Н.В. *Эколого-физиологическое обоснование оптимальных уровней макро- и микроэлементов в питьевой воде и пищевых рационах*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2011.
- Сапожников С.П. *Влияние эколого-биогеохимических факторов среды обитания на функциональное состояние и здоровье населения Чувашии*: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М.; 2001.
- Сусликов В.Л., Семенов В.Д., Ляшко Л.С. К обоснованию предельно допустимой концентрации кремниевой кислоты в питьевой воде. *Гигиена и санитария*. 1979; 58(11): 19–24.
- Кеца О.В., Марченко М.М. Влияние соотношения полиненасыщенных жирных кислот семейств ω-6 и ω-3 на активность аминотрансфераз и γ-глутамилтрансферазы в сыворотке крови крыс. *Вопросы питания*. 2014; 83(1): 27–32. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2014-00004> <https://elibrary.ru/rxdpkv>
- Бичкаева Ф.А., Власова О.С., Шенгоф Б.А., Бичкаев А.А., Нестерова Е.В., Волкова Н.И. Возрастные изменения концентрации глюкозы, её метаболитов и активности аминотрансфераз у женщин и мужчин зрелого и пожилого возраста. *Экология человека*. 2022; (3): 45–55. <https://doi.org/10.17816/humeco100841> <https://elibrary.ru/ehjkax>
- Терещенко Ю.А., Терещенко С.Ю. Бессимптомное повышение активности сывороточных аминотрансфераз: этапы диагностического поиска. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2014; 24(1): 29–38. <https://elibrary.ru/sentmn>
- Лелевич В.В., ред. *Биологическая химия: учебное пособие для студентов учреждений высшего образования по медицинским специальностям*. Гродно: ГрГМУ; 2015.
- Метельская Г.Н., Новиков Ю.В., Плитман С.И., Ласточкина К.О., Хвастунов Р.М., Зайцева Е.П. О нормировании кремния в питьевой воде. *Гигиена и санитария*. 1987; 66(8): 19–21.
- Черемисина К.А., Яковлева Г.Е., Барабошкина А.В., Аглетдинов Э.Ф. Результаты валидации нового метода определения активности α-амилазы человека для диагностики патологий поджелудочной железы. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2021; 41(4): 79–85. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210411> <https://elibrary.ru/abyqnw>
- Закомолдина Т.В. Функциональное состояние поджелудочной железы у пациентов с сочетанием хронического панкреатита и хронической обструктивной болезни легких. *Крымский терапевтический журнал*. 2021; (4): 60–4. <https://elibrary.ru/ignmrh>
- Нагибович О.А., Шипилова Д.А., Шукина Н.А., Трандина А.Е. Проблемы количественной оценки экскреторной функции почек на основе креатинина. *Нефрология*. 2020; 24(4): 102–9. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109> <https://elibrary.ru/txawat>
- Мирошников М.В., Султанова К.Т., Ковалева М.А., Акимова М.А., Макарова М.Н. Определение референтных интервалов клиренса эндогенного креатинина у лабораторных животных. *Лабораторные животные для научных исследований*. 2022; 5(4): 21–30. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-04-03>

References

- Vapirov V.V., Feoktistov V.M., Venskovich A.A., Vapirova N.V. On silicon's behavior and its biological role in nature. *Uchenye zapiski Petrozavodskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2017; (2): 95–102. (in Russian)
- Mokienko A.V. Silicon in water: from toxicity to essence. *Visnik mors'koj meditsini*. 2020; (4): 136–43. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4430795> (in Russian)
- Rakhmanin Yu.A., Egorova N.A., Mikhailova R.I., Ryzhova I.N., Kochetkova M.G. On the hygienic rating of silicon compounds in drinking water (literature review). *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2021; 100(10): 1077–83. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2021-100-10-1077-1083> <https://elibrary.ru/hrezgo> (in Russian)
- Mokiyenko A.V., Babiyenko V.V. Silicon as a biologically active component of mineral waters. *Visnik mors'koj meditsini*. 2021; (1): 74–81. <https://doi.org/10.5281/zenodo.4688261> (in Russian)
- Kovaleva L.P. The change in lipid peroxidation system in patients with chronic cholecystitis before and after treatment at the resort "Arshan". *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2005; 52(3): 57–61. (in Russian)
- Tolmachev O.A., Tolmachev V.O., Tikhonov S.L., Tikhonova N.V. Assessment of the quality of silicon-containing water "Ardivi" and study of its effect on the development of "oxidative stress". *Polzunovskiy vestnik*. 2017; (1): 19–23. (in Russian)
- Tolmacheva N.V. *Ecological and physiological substantiation of optimal levels of macro- and microelements in drinking water and food rations*: Diss. Moscow; 2011. (in Russian)
- Sapozhnikov S.P. *The influence of environmental and biogeochemical environmental factors on the functional state and health of the population of Chuvashia*: Diss. Moscow; 2001. (in Russian)
- Suslikov V.L., Semenov V.D., Lishko L.S. A proposed maximum allowable concentration of silicic acid in drinking water. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 1979; 58(11): 19–24. (in Russian)
- Ketsa O.V., Marchenko M.M. The effect of diet ratio of polyunsaturated fatty acids of ω-3 and ω-6 families on activity of aminotransferases and γ-glutamyltransferase in rat blood serum. *Voprosy pitaniya*. 2014; 83(1): 27–32. <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2014-00004> <https://elibrary.ru/rxdpkv> (in Russian)
- Bichkaeva F.A., Vlasova O.S., Shengof B.A., Bichkaev A.A., Nesterova E.V., Volkova N.I. Age-related changes in the glucose level, its metabolites, and aminotransferases activity in women and men of mature and elderly age. *Ekologiya cheloveka*. 2022; (3): 45–55. <https://doi.org/10.17816/humeco100841> <https://elibrary.ru/ehjkax> (in Russian)
- Tereshchenko Yu.A., Tereshchenko S.Yu. Asymptomatic elevation of serum aminotransferase activity: stages of diagnostic search. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii*. 2014; 24(1): 29–38. <https://elibrary.ru/sentmn> (in Russian)
- Lelevich V.V., ed. *Biological Chemistry: A Textbook for Students of Higher Education Institutions in Medical Specialties [Biologicheskaya khimiya: uchebnoe posobie dlya studentov uchrezhdeniy vysshego obrazovaniya po meditsinskim spetsial'nostyam]*. Grodno: GrGMU; 2015. (in Russian)
- Arabnezhad L., Mohammadifard M., Rahmani L., Majidi Z., Ferns G.A., Bahrami A. Effects of curcumin supplementation on vitamin D levels in women with premenstrual syndrome and dysmenorrhea: a randomized controlled study. *BMC Complement. Med. Ther.* 2022; 22(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12906-022-03515-2>
- Ikeda S., Sugihara T., Hoshino Y., Matsuki Y., Nagahara T., Okano J.I., et al. Pemafibrate dramatically ameliorated the values of liver function tests and fibrosis marker in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Yonago Acta Med.* 2020; 63(3): 188–97. <https://doi.org/10.33160/yam.2020.08.009>
- Wang Z.D., Zhang Y., Dai Y.D., Ren K., Han C., Wang H.X., et al. Tamarix chinensis Lour inhibits chronic ethanol-induced liver injury in mice. *World J. Gastroenterol.* 2020; 26(12): 1286–97. <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i12.1286>
- Othman M.S., Fareid M.A., Abdel Hameed R.S., Abdel Moneim A.E. The protective effects of melatonin on aluminum-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2020; 2020: 7375136. <https://doi.org/10.1155/2020/7375136>
- Alswat K., Al-Sohaibani F., Khatlan A., Bashmail A., Alanazi M., Kurdi A., et al. Hepatic fibrosis changes in patients with chronic hepatitis C infection who respond to direct-acting antivirals. *Ann. Saudi Med.* 2022; 42(2): 89–95. <https://doi.org/10.5144/0256-4947.2022.89>
- Tian J., Cai M., Jin S., Chen Q., Xu J., Guo Q., et al. JianPi-QingHua formula attenuates nonalcoholic fatty liver disease by regulating the AMPK/SIRT1/NF-κB pathway in high-fat-diet-fed C57BL/6 mice. *Pharm. Biol.* 2023; 61(1): 647–56. <https://doi.org/10.1080/13880209.2023.2188549>
- Metel'skaya G.N., Novikov Yu.P., Plitman S.I., Lastochkina K.O., Khvastunov R.M., Zaytseva E.Yu. About silicon standardization in drinking water. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 1987; 66(8): 19–21. (in Russian)
- Beyer G., Hoffmeister A., Lorenz P., Lynen P., Lerch M.M., Mayerle J. Clinical Practice Guideline – Acute and Chronic Pancreatitis. *Dtsch. Arztebl. Int.* 2022; 119(29–30): 495–501. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0223>
- Cheremisina K.A., Yakovleva G.E., Baraboshkina A.V., Agletdinov E.F. Validation of determination of human α-amylase activity for patients with pancreatic disease. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal*. 2021; 41(4): 79–85. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20210411> <https://elibrary.ru/abyqnw> (in Russian)

Original article

23. Zakomoldina T.V. Functional state of the pancreas in patients with a combination of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Krymskiy terapevticheskiy zhurnal*. 2021; (4): 60–4. <https://elibrary.ru/ignmrh> (in Russian)
24. Vera-Portocarrero L.P., Lu Y., Westlund K.N. Nociception in persistent pancreatitis in rats: effects of morphine and neuropeptide alterations. *Anesthesiology*. 2003; 98(2): 474–84. <https://doi.org/10.1097/0000542-200302000-00029>
25. Zhu H.Y., Liu X., Miao X., Li D., Wang S., Xu G.Y. Up-regulation of CXCR4 expression contributes to persistent abdominal pain in rats with chronic pancreatitis. *Mol. Pain*. 2017; 13: 1744806917697979. <https://doi.org/10.1177/1744806917697979>
26. Benaim E., Fan T., Dash A., Gillespie M.B., McLevy-Bazzanella J. Common characteristics and clinical management recommendations for juvenile recurrent parotitis: a 10-year tertiary center experience. *OTO Open*. 2022; 6(1): 2473974X221077874. <https://doi.org/10.1177/2473974x221077874>
27. Nagibovich O.A., Shipilova D.A., Shchukina N.A., Trandina A.E. Problems of quantitative estimation of excretory kidney function based on creatinine. *Nefrologiya*. 2020; 24(4): 102–9. <https://doi.org/10.36485/1561-6274-2020-24-4-102-109> <https://elibrary.ru/txawat> (in Russian)
28. Miroshnikov M.V., Sultanova K.T., Kovaleva M.A., Akimova M.A., Makarova M.N. Determination of reference intervals of creatinine clearance in laboratory animals. *Laboratornye zhivotnye dlya nauchnykh issledovaniy*. 2022; 5(4): 21–30. <https://doi.org/10.57034/2618723X-2022-04-03> (in Russian)
29. Pingali U., Nutalapati C., Koilagundla N., Taduri G. A randomized, double-blind, positive-controlled, prospective, dose-response clinical study to evaluate the efficacy and tolerability of an aqueous extract of *Terminalia bellerica* in lowering uric acid and creatinine levels in chronic kidney disease subjects with hyperuricemia. *BMC Complement. Med. Ther*. 2020; 20(1): 281. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03071-7>
30. Hassanen N.H.M., Fahmi A., Shams-Eldin E., Abdur-Rahman M. Protective effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) against diethylnitrosamine-induced renal injury in rats. *Biomarkers*. 2020; 25(3): 281–9. <https://doi.org/10.1080/1354750x.2020.1737734>
31. Tomita N., Hotta Y., Naiki-Ito A., Hirano K., Kataoka T., Maeda Y., et al. The phosphodiesterase 5 inhibitor tadalafil has renoprotective effects in a rat model of chronic kidney disease. *Physiol. Rep*. 2020; 8(17): e14556. <https://doi.org/10.14814/phy2.14556>
32. Di Masi A. Human serum albumin: from molecular aspects to biotechnological applications. *Int. J. Mol. Sci*. 2023; 24(4): 4081. <https://doi.org/10.3390/ijms24044081>

Сведения об авторах:

Егорова Наталья Александровна — доктор мед. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: NEgorova@cspmrz.ru

Рахманин Юрий Анатольевич — доктор мед. наук, профессор, академик РАН, Заслуженный деятель науки РФ, гл. науч. сотр., ФГБУ «Центр стратегического планирования» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: YuRakhmanin@cspmrz.ru

Михайлова Руфина Иринарховна — доктор мед. наук, профессор, вед. науч. сотр., ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: RMihaylova@cspmrz.ru

Хрипач Людмила Васильевна — доктор мед. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: LKhrpach@cspmrz.ru

Алексеева Анна Венедиктовна — канд. мед. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: AAlekseeva@cspmrz.ru

Рыжова Ирина Николаевна — канд. мед. наук, вед. специалист, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: IRyzhova@cspmrz.ru

Кочеткова Марина Германовна — науч. сотр., ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: MKochetkova@cspmrz.ru

Князева Татьяна Дмитриевна — канд. биол. науки, вед. биолог, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России, 119121, Москва, Россия. E-mail: TKnyazeva@cspmrz.ru

Information about authors:

Natalya A. Egorova, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6751-6149> E-mail: NEgorova@cspmrz.ru

Yuri A. Rakhmanin, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2067-8014> E-mail: YuRakhmanin@cspmrz.ru

Rufina I. Mikhailova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7194-9131> E-mail: RMihaylova@cspmrz.ru

Ljudmila V. Khrpach, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085> E-mail: LKhrpach@cspmrz.ru

Anna V. Alekseeva, MD, PhD, leading researcher, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0422-8382> E-mail: AAlekseeva@cspmrz.ru

Irina N. Ryzhova, MD, PhD, leading specialist, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0696-5359> E-mail: IRyzhova@cspmrz.ru

Marina G. Kochetkova, researcher, Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9616-4517> E-mail: MKochetkova@cspmrz.ru

Tatyana D. Knyazeva, MD, PhD, leading biol., Centre for Strategic Planning of FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5279-5018> E-mail: TKnyazeva@cspmrz.ru