

© 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 2

¹НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды имени А.Н. Сысина ФГБУ «Центр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью» Федерального медико-биологического агентства, 119121, Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Введение. Исследовали влияние природного кремния (Si) на организм лабораторных животных на уровнях, соответствующих действующей предельно допустимой концентрации (ПДК) Si в питьевой воде. В первой части исследования выявлено положительное действие элемента на активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, содержание общего белка, альбумина и креатинина в сыворотке крови. Во второй части исследования изучены проявления окислительного стресса и состояние системы антиоксидантной защиты у этих же животных.

Материалы и методы. Действие питьевых вод с содержанием природного Si на уровнях ПДК оценивали в трёхмесячном эксперименте на белых беспородных крысах-самцах ($n = 80$). Изучали биохимические показатели, характеризующие окислительный стресс и состояние антиоксидантной защиты: содержание малонового диальдегида (МДА); активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО), содержание альбумина в сыворотке крови.

Результаты. Поступление кремния в организм животных в концентрациях на уровнях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л значительно повлияло на проявление окислительного стресса и состояние показателей антиоксидантной защиты. Зафиксировано снижение активности СОД, КАТ и ГПО параллельно со снижением содержания МДА в гемолизате крови и увеличением содержания альбумина в сыворотке крови.

Ограничения исследования. Ограничения исследования связаны с небольшой продолжительностью наблюдения и ограниченным числом точек определения биохимических показателей во времени.

Заключение. Природный кремний, содержащийся в питьевой воде в концентрациях, близких к ПДК, положительно влиял на баланс перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, ослабляя окислительный стресс у лабораторных животных. Полученные в первой и второй частях исследования данные о положительных эффектах поступления природного кремния в организм лабораторных животных на уровнях ПДК нуждаются в подтверждении в более продолжительных и детализированных экспериментах. Одной из причин нарушений состояния здоровья населения кремниевой биогеохимической провинции Чувашии предположительно может быть невыявленное поступление нанокремния с питьевой водой.

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 2. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(7): 642–648. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-642-648> <https://elibrary.ru/ecsvzy>

Для корреспонденции: Егорова Наталья Александровна, доктор мед. наук, вед. науч. сотр. отд. гигиены, НИИ экологии человека и гигиены окружающей среды 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: 08.04.2024 / Принята к печати: 19.06.2024 / Опубликована: 31.07.2024

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 2

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

²Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytishi, 141000, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. The influence of natural silicon (Si) on the organism of laboratory animals was studied at levels corresponding to the current maximum permissible concentration of Si in drinking water. The first part of the study revealed a positive effect of the element on the activity of aspartate and alanine aminotransferases, the content of total protein, albumin and creatinine in blood serum. The second part of the study examined the manifestations of oxidative stress and the state of the antioxidant defense system in the same animals.

Materials and methods. The effect of drinking water containing natural Si at MPC levels was assessed in a 3-month experiment on eighty white outbred male rats. There were studied biochemical indices characterizing oxidative stress and the state of antioxidant defense including the content of malondialdehyde (MDA); activity of antioxidant enzymes superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), albumin content in blood serum.

Results. The silicon entering the body of animals at concentrations of 17 ± 3.4 mg/l and 20.5 ± 4.1 mg/l significantly affected the manifestation of oxidative stress and the state of antioxidant defense indices. A decrease in the SOD, CAT, and GPX activity was recorded in parallel with a decline in the MDA content in the blood hemolysate and an increase in the albumin content in the blood serum.

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

Conclusion. Natural silicon contained in drinking water in concentrations close to the maximum permissible concentration had a positive effect on the balance of lipid peroxidation and antioxidant protection, reducing oxidative stress in laboratory animals. The data obtained in the 1st and 2nd parts of the study on the positive effects of the natural silicon entering the body in laboratory animals at MPC levels need to be confirmed in longer and more detailed experiments. One of the reasons for health problems among the population of the silicon biogeochemical province of Chuvashia may presumably be the undetected intake of nanosilicon from drinking water.

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

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local ethical committee of the Center for Strategic Planning and Management of Medical and Biological Health Risks of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes (ETS N 123), the Directive of the European Parliament and Council of the European Union 2010/63/EC of 22.09.2010 on the 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 2. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal.* 2024; 103(7): 642–648. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-7-642-648> <https://elibrary.ru/ccxvzy> (In Russ.)

For correspondence: Nataliya A. Egorova, MD, PhD, DSci., leading researcher of the Hygiene department of the Research Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sysin, Centre for Strategic Planning of the 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: April 8, 2024 / Accepted: June 19, 2024 / Published: July 31, 2024

Введение

В зарубежной практике водоснабжения населения кремний (Si) не входит в число химических элементов, нормируемых и контролируемых в питьевой воде. В Российской Федерации проблема установления предельно допустимой концентрации (ПДК) кремния в воде сохраняет актуальность, несмотря на более чем полувековую историю. Особенно сложным оказалось обоснование в питьевой воде ПДК природного кремния (Si), которую не удалось с надёжностью установить и к настоящему времени [1]. Из-за недостатка данных о биологическом действии природного Si не имеет чёткого научного обоснования и ПДК кремния, включённая в СанПиН 1.2.3685–21¹. В связи с этим наше исследование посвящено оценке влияния природного кремния на организм лабораторных животных на уровнях, соответствующих действующей ПДК Si в питьевой воде. В пер-

вой части исследования выявлено положительное действие элемента на такие показатели функционального состояния организма животных, как активность аспартат- и аланинаминотрансфераз, содержание общего белка, альбумина и креатинина в сыворотке крови. Активность лактатдегидрогеназы и содержание кортизола в сыворотке оставались без изменений, не отличались от контрольных значений и количественные показатели морфологического состава периферической крови [1]. Значительный интерес вызвала и оценка влияния природного кремния, поступающего в организм с питьевой водой, на процессы свободнорадикального окисления – важнейший элемент жизнеобеспечения живого организма [2, 3]. Поэтому вторая часть исследования включала изучение особенностей проявления окислительного стресса и состояния системы антиоксидантной защиты у животных, получавших питьевую воду с содержанием природного Si, близким к действующей ПДК в питьевой воде. Кроме того, затронут вопрос о возможных нераспознанных причинах негативного влияния относительно невысоких концентраций кремния в питьевой воде на здоровье населения и экспери-

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».

Биохимические показатели гемолизата крови крыс, получавших в трёхмесячном эксперименте питьевую воду с различными уровнями природного кремния и жёсткости, *Me* [Q_1 ; Q_3]Biochemical indices of blood hemolysate in rats receiving drinking water with different levels of natural silicon and hardness in a 3-month experiment, *Me* [Q_1 ; Q_3]

Показатель Index	Сутки опыта Test day	Группы животных / Groups of animals			
		Контроль 1 Control 1	Опыт 1 Experiment 1	Контроль 2 Control 2	Опыт 2 Experiment 2
СОД, ед./г Hb SOD, U/g Hb	7	59.6 [57.1; 70.2]	31.1* [29.7; 36.8]	43.7 [34.2; 51.0]	31.6* [29.1; 32.5]
	30	29.8 [26.7; 31.1]	30.7 [29.2; 38.4]	37.2 [28.6; 47.4]	27.8 [25.8; 36.0]
	90	30.8 [26.5; 32.5]	30.4 [26.9; 35.5]	29.0 [26.5; 32.2]	29.0 [24.3; 36.4]
КАТ, мкат/с/г Hb CAT, mkat/sec/g Hb	7	0.96 [0.84; 1.02]	0.48* [0.46; 0.55]	0.68 [0.53; 0.79]	0.51* [0.49; 0.54]
	30	0.22 [0.20; 0.23]	0.23 [0.21; 0.29]	0.30 [0.25; 0.40]	0.20 [0.17; 0.27]
	90	0.36 [0.31; 0.39]	0.32 [0.29; 0.36]	0.34 [0.33; 0.42]	0.28 [0.23; 0.49]
ГПО, ед./г Hb GPX, U/g Hb	7	397 [386; 509]	234* [188; 263]	248 [214; 324]	269 [208; 311]
	30	322 [311; 354]	339 [323; 377]	402 [365; 435]	379 [300; 400]
	90	407 [349; 491]	440 [429; 488]	400 [372; 455]	420 [362; 433]
МДА, нмоль/г Hb MDA, nmol/g Hb	7	514 [474; 597]	606 [541; 643]	574 [536; 678]	526* [440; 545]
	30	312 [278; 346]	288 [256; 330]	318 [307; 377]	296 [250; 340]
	90	203 [182; 221]	200 [182; 217]	200 [185; 224]	176* [165; 190]
Альбумин в сыворотке крови, г/л Albumin in blood serum, 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 контрольной группе животных при $p < 0,05$.

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

ментальных животных, не вписывающегося в общемировую картину восприятия биологического действия растворимого кремния, поступающего с питьевой водой, как положительного или нейтрального.

Материалы и методы

Полная информация, касающаяся объекта исследования, условий проведения эксперимента на лабораторных животных и вывода их из эксперимента, приведена в первой части настоящей статьи [1]. Животные были разделены на четыре группы: 1-я контрольная группа получала питьевую 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), для 1-й опытной группы 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 потребляла 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 в питьевой воде кремний содержался на уровне $20,5 \pm 4,1$ мг/л, жёсткость составляла более $2,5$ мг-экв/л ($3,55 \pm 0,76$ мг-экв/л).

На 7-е, 30-е и 90-е сутки эксперимента в гемолизатах крови крыс изучали биохимические показатели, характеризующие окислительный стресс и состояние антиоксидантной защиты: содержание малонового диальдегида (МДА) по образованию окрашенного комплекса с тиобарбитуровой кислотой [4]; активность антиоксидантных ферментов супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ), глутатионпероксидазы (ГПО) с применением биохимического анализатора ChemWell Combi, планшетного ридера Multiscan MS и спектрофотометра СФ-26 (ЛОМО). Кроме того, на 30-е и 90-е сутки на автоматическом биохимическом анализаторе ChemWell модели 2902 с помощью тест-наборов Spinreact (Испания) определяли содержание альбумина в сыворотке крови. Математический анализ полученных данных выполнен 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 двусторонним непараметрическим тестом Манна – Уитни. Изменения считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Поступление кремния в организм животных в концентрациях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л значительно повлияло на проявление окислительного стресса и состояние показателей антиоксидантной защиты. У крыс 1-й опытной группы на 7-й день эксперимента снизилась активность СОД, КАТ и ГПО. Во 2-й опытной группе на 7-е сутки также установлено снижение активности СОД и КАТ, при этом активность ГПО статистически не отличалась от контрольных значений. Кроме того, у животных 2-й опытной группы потребление питьевой воды, содержащей кремний, привело к снижению содержания МДА в гемолизате крови на 7-е и 90-е сутки потребления воды. На 30-е сутки у животных 1-й опытной группы возросло содержание альбумина в сыворотке (см. таблицу).

Обсуждение

Оценка активности антиоксидантной защиты (АОЗ), окислительного стресса с перекисным окислением липидов (ПОЛ) у животных, получавших с питьевой водой $20\text{--}25$ мг/л Si, представляла особый интерес с учётом жизненной важности этих процессов и имеющихся в научной литературе сведений о способности кремния нормализовать баланс ПОЛ/АОЗ [5].

Известно, что в организме во время клеточного дыхания в результате неполного восстановления молекул кислорода образуются свободные радикалы, или активные формы кислорода (АФК), являющиеся основой биохимических процессов и играющие важную роль в аэробной жизни и метаболизме. Они являются составляющей нормальных физиологических процессов, участвуют в детоксикации ксенобиотиков.

Три из них – супероксид радикал, пероксид водорода и высокотоксичный гидроксильный радикал – исходные про-

дукты многих реакций свободнорадикального окисления, которые при условии достаточно низкой интенсивности обеспечивают нормальный метаболический процесс и могут рассматриваться как универсальный механизм жизнедеятельности организма [2, 3, 6]. Однако чрезмерная выработка АФК приводит к окислительному стрессу, процессам перекисного окисления липидов (ПОЛ), структурным повреждениям клеток, мембран, белков и ДНК. Для предотвращения негативных последствий интенсификации образования АФК аэробные организмы оснащены сложной системой антиоксидантной защиты (АОЗ), которая контролирует уровни АФК, не давая им выйти за рамки физиологического гомеостаза. Первый блок защиты от избытка АФК включает использование клеткой супероксиддисмутазы, важнейшего фермента, катализирующего дисмутацию супероксид анион-радикала в молекулярный кислород и пероксид водорода посредством окислительно-восстановительных реакций, что способствует поддержанию концентрации этих радикалов в клетке на физиологически необходимом уровне [7–9]. Второй блок защиты от АФК не менее значим, поскольку в нем пероксид водорода, образовавшийся в результате дисмутации супероксид анион-радикала, расщепляется ферментом каталазы (КАТ) до молекул воды и молекулярного кислорода, что предохраняет клетки от образования гидроксильного радикала – наиболее токсичной и реакционноспособной формы кислорода, препятствуя развитию в дальнейшем окислительного стресса. Именно КАТ играет первостепенную роль в контроле высоких концентраций H_2O_2 . В итоге совместное действие СОД и КАТ способствует обеспечению надёжной защиты организма от токсического действия высоких концентраций супероксид-анион-радикала и гидроксида водорода путём контроля и сбалаансированного поддержания этих соединений на минимальном уровне, необходимом в физиологических условиях для протекания многих клеточных процессов и клеточного гомеостаза [10–12]. Однако, не имея достаточного сродства к пероксиду водорода, КАТ неэффективна при обезвреживании H_2O_2 в низких концентрациях. В детоксикации низких концентраций H_2O_2 жизненно важную роль играет глутатионпероксидаза (ГПО), в то время как активность КАТ проявляется, если уровень H_2O_2 уже избыточен для работы ГПО. Восстанавливая малые концентрации H_2O_2 до H_2O , ГПО также обезвреживает гидроперекиси липидов, препятствуя процессам ПОЛ и окислительному стрессу [13–15].

Если же баланс между процессами образования АФК и работой системы АОЗ в силу действия каких-либо внешних или внутренних причин нарушается, развивается окислительный стресс, одним из наиболее распространённых маркёров которого является малоновый диальдегид (МДА) – вторичный продукт перекисного окисления липидов. При развитии окислительного стресса АОЗ угнетается, активность СОД и КАТ снижается, а уровни МДА повышаются. И наоборот, с ростом активности ферментов АОЗ интенсивность окислительного стресса ослабевает, о чём свидетельствует снижение продукции в организме его основного индикатора – МДА [16–18].

В настоящем эксперименте наблюдалась нестандартная картина соотношения состояния системы АОЗ и проявления окислительного стресса. У животных, получавших питьевую воду с концентрациями природного кремния $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л и жёсткостью $2,25 \pm 0,47$ и $3,55 \pm 0,76$ мг-экв/л (1-я и 2-я опытные группы), уже на 7-е сутки наблюдения достоверно снижалась активность антиоксидантных ферментов СОД и КАТ. У животных 1-й опытной группы также снижалась активность ГПО. По-видимому, такие изменения активности ферментов АОЗ отражали первичные реакции системы АОЗ организма молодых животных на поступление с питьевой водой повышенных концентраций кремния в условиях высокого уровня водопотребления [1]. В дальнейшем, на 30-е и 90-е сутки эксперимента, активность антиоксидантных ферментов уже не отличалась от контрольных уровней. При этом на 7-е сутки наблюдения у

животных 2-й опытной группы при отсутствии какого-либо повышения активности ферментов АОЗ снизилось содержание МДА в крови, сохранившееся на 90-е сутки наблюдения (см. таблицу), что может свидетельствовать о положительном действии кремния на окислительный статус организма животных и ослабление окислительного стресса, несмотря на непродолжительное снижение активности СОД, КАТ и ГПО. Возможно, отмеченный параллелизм в падении концентраций МДА в крови животных и снижении активности ключевых антиоксидантных ферментов сыворотки обусловлен уменьшением напряжённости биохимических процессов противодействия важнейших энзиматических элементов системы АОЗ процессам ПОЛ в условиях затихания окислительного стресса под влиянием поступления кремния с питьевой водой. На способность кремнистых вод нормализовать баланс ПОЛ/АОЗ указывают Мокиенко А.В. и Бабиненко В.В. [5]. Это подтверждается в исследовании Wu W.Y., Chou P.L. (2021), где крысы-самцы Wistar получали в течение четырёх недель питьевую воду с концентрациями растворимого кремния на уровнях от $3,74 \pm 0,187$ до $37,4 \pm 1,556$ мг SiO_2 /л, что сопровождалось ускорением удаления H_2O_2 из плазмы крови и снижением интенсивности окислительного стресса [19]. Ингибирующее действие внутрижелудочного введения минеральной воды «Ардви», содержащей 24,7–69 мг/л метакремниевой кислоты, на процессы ПОЛ выявлено по снижению содержания МДА в плазме крови у белых крыс-самцов Wistar с моделируемым плаванием стрессом [20]. Ослабление под действием кремния окислительного стресса могло способствовать улучшению функционирования почек: в наших исследованиях наблюдалось снижение концентрации креатинина в сыворотке крови на 30-е сутки эксперимента у животных 2-й опытной группы [1, 21, 22].

Полученные данные можно оценивать как проявление положительного действия изученных концентраций содержащегося в питьевой воде природного кремния на интенсивность ПОЛ и состояние АОЗ с ослаблением окислительного стресса и созданием условий для улучшения функционирования организма экспериментальных животных. Интересно отметить, что один из важнейших антиоксидантных механизмов, приводящих к предупреждению и стиханию окислительного стресса, связан с присутствующими во всех тканях человека белками теплового шока – шаперонами, контролирующими гомеостаз клеточных белков и снижающими или нейтрализующими окислительные повреждения клеток, вызванные реакциями АФК, а также сиртуинами – белками-ферментами, играющими важную роль в поддержании необходимого клеточного редокс-баланса и защите клеток от окислительного стресса и образования АФК [23–25]. По имеющимся в литературе данным, одним из активаторов этих белков может быть кремний [20].

В настоящем эксперименте поступление в организм животных содержащей природный кремний в концентрации $17 \pm 3,4$ мг/л питьевой воды низкой жёсткости привело к зарегистрированному на 30-е сутки опыта повышению содержания в сыворотке одного из жизненно важных белков крови – альбумина, который регулирует онкотическое давление, проницаемость капилляров, рН крови, стабилизирует эндотелий сосудов, выполняет транспортную функцию как важнейший переносчик множества биоактивных эндогенных и экзогенных молекул, обладает противовоспалительным и антитромботическим эффектом. Но что следует особенно подчеркнуть, альбумин играет ещё и антиоксидантную роль, действуя как основной и преобладающий антиоксидант в плазме и обуславливая более 80% активности сыворотки по улавливанию свободных радикалов – реактивных форм кислорода и азота. Не случайно в силу своей многофункциональности и особой значимости для жизнедеятельности организма альбумин сыворотки в последнее время привлекает самое пристальное внимание исследователей [26–28]. Результат нашего исследования показал, что печень лабораторных животных 1-й группы положительно отреагировала повышением синтеза альбумина

на потребление питьевой кремнийсодержащей питьевой воды с невысокой жёсткостью (см. таблицу). Отсутствие эффекта в отношении процесса синтеза альбумина в печени у животных 2-й опытной группы может объясняться более высокой жёсткостью воды, нивелирующей положительное влияние кремния на состояние гепатоцитов. Можно также предположить, что снижение активности ферментов СОД, КАТ и ГПО в начале эксперимента в известной мере связано с частичным замещением их антиоксидантных функций возросшим количеством в сыворотке альбумина – эффективного неферментного антиоксиданта и сохранением баланса ПОЛ/АОЗ и снижением образования МДА в организме.

Таким образом, у животных, получавших в течение 90 дней питьевую воду с концентрациями природного кремния $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л и жёсткостью $2,25 \pm 0,47$ и $3,55 \pm 0,76$ мг-экв/л, динамика показателей состояния организма в большой степени отражает ранее отмеченные другими авторами положительные эффекты кремнийсодержащих питьевых вод. Однако не решён вопрос о причинах описанного некоторыми авторами неблагоприятного воздействия кремния питьевой воды на население кремниевой биогеохимической провинции Чувашии уже в концентрациях на уровне 10 мг/л. Как одна из причин рассматривается глубокий дисбаланс микроэлементов в питьевой воде и местных продуктах питания, наблюдаемый в этой природной зоне [29]. Но может существовать и другая причина, с которой, в частности, столкнулись при наблюдениях за состоянием здоровья населения в Финляндии, когда было выявлено аномальное число заболеваний диабетом I типа (самое высокое в мире) и десятикратно различающаяся в разных муниципалитетах заболеваемость аутоиммунным гипотиреозом. Поскольку для Финляндии типично содержание в природных водах аморфного кремния, была высказана гипотеза о существовании причинно-следственной связи между высокими уровнями диабета I типа и гипотиреоза и присутствием в питьевой воде наночастиц аморфного кремнезёма [30, 31]. Впоследствии гипотеза о возможной связи содержания нанокремния в питьевой воде с патологическими состояниями у человека получила подтверждение в экспериментах на лабораторных животных. Например, поступление в организм белых крыс наночастиц аморфного кремния с питьевой водой (размер частиц 5–30 нм) в течение 28–30 дней в концентрациях 500–1000 мг/л приводило к нарушениям функций печени и почек, развитию окислительного стресса, гистологическим изменениям в семенниках крыс-самцов [32]. Введение крысам Wistar водной суспензии наночастиц диоксида кремния через рот в дозе 100 мг/кг массы тела (размер частиц 50 нм) в течение 75 дней вызвало значительные ухудшения со стороны показателей окислительного стресса, липидного обмена, маркёров воспаления, гематологических параметров и свёртываемости крови [33]. Однако в этих работах изучались дозы и концентрациями наночастиц кремнезёма, слишком высокие для того, чтобы их эффекты можно было сопоставить с действием концентраций кремния, встречающихся в условиях питьевого водоснабжения. Лишь Boudard D. и соавт. провели эксперимент с низкими, релевантными воздействию на человека, концентрациями нанокремния, в котором мыши в течение 18 мес получали питьевую воду с 30 мг/л наночастиц синтетического аморфного диоксида кремния (размер частиц 20 нм). У животных обнаружены гистологические изменения печени и почек с признаками воспаления и очагами амилоидоза. По мнению авторов, хроническое поступление наночастиц кремнезёма с питьевой водой может представлять опасность для здоровья человека [34]. В настоящее время нельзя с уверенностью сказать, насколько результаты приведённых выше работ могут иметь отношение к причинам нарушений состояния здоровья населения на отдельных территориях Чувашии. Для ответа на этот вопрос нужны новые доказательные исследования, подтверждающие патогенетическую значимость наночастиц кремния в питьевой воде.

Заключение

Полученные в итоге исследований экспериментальные данные свидетельствуют о возможности оценки действия природного кремния, содержащегося в питьевой воде в концентрациях $17 \pm 3,4$ и $20,5 \pm 4,1$ мг/л, как положительного не только по биохимическим показателям функционального состояния внутренних органов [1], но и ПОЛ и АОЗ с ослаблением окислительного стресса и созданием условий для улучшения функционирования организма лабораторных животных в целом. При этом нельзя не отметить воздействие кремния не только на антиоксидантные ферменты СОД, КАТ и ГПО, но и на преобладающий в плазме неферментный антиоксидант – белок альбумин. Такие благоприятные изменения, заметные даже при небольшой длительности (всего 90 дней) наблюдения, могут быть внешним отражением глубинных биохимических процессов, в которых участвует кремний. В частности, по имеющимся в литературе данным, кремний может быть активатором белков теплового шока – шаперонов, обеспечивающих работу важнейших антиоксидантных механизмов, а также белков-ферментов сиртуинов, снижающих или нейтрализующих повреждение клеток при окислительном стрессе. Обнаружено также, что Si-ионы способны значительно ослаблять эффекты активных форм кислорода, смягчая проявления окислительного стресса. Кроме того, по некоторым данным, Si является одной из составляющих структуры СОД, КАТ и ГПО, в связи с чем изменение его содержания в организме может влиять на сбалансированность ПОЛ/АОЗ [5, 35], что в известной мере нашло отражение в результатах экспериментальной оценки антиоксидантного действия природного кремния, поступающего в организм лабораторных животных с питьевой водой.

Таким образом, в проведённых исследованиях были отмечены положительные эффекты природного кремния, поступающего с питьевой водой в организм лабораторных животных на уровнях, близких к ПДК Si в воде, предназначенной для использования населением в питьевых целях. Однако известно, что вещества в концентрациях, соответствующих величинам ПДК (установленным с соблюдением требований к разработке гигиенических нормативов), должны оставаться функционально нейтральными, не оказывая ни положительного, ни отрицательного действия на показатели состояния органов и систем организма (как это было, например, с количественными показателями морфологического состава периферической крови, активности лактатдегидрогеназы и содержанием кортизола в сыворотке крови в первой части наших исследований) [1]. Конечно, на основании кратковременных 90-дневных наблюдений с ограниченным числом определений показателей во времени сложно с надёжностью судить о значимости выявленных положительных изменений и определить, были они лишь первичной преходящей реакцией относительно молодых животных на поступление в организм повышенных количеств кремния с питьевой водой, компенсировавших скрытый дефицит элемента, или повторились бы в более поздние сроки эксперимента. Здесь нельзя не провести сравнение с кремнийсодержащими минеральными водами и отметить, что при доказанном положительном воздействии на организм их непрерывное ежедневное употребление допускается только в течение 21 дня даже при концентрациях H_2SiO_3 10–20 мг/л², или 3,6–7,2 мг/л в пересчёте на Si, а это в 3–7 раз ниже величин ПДК Si для питьевой воды, рассчитанных на употребление такой воды в течение всей жизни. Поэтому полученные в настоящем исследовании данные о положительных эффектах поступления природного кремния в организм лабораторных животных на уровнях ПДК нуждаются в подтверждении в более продолжительных и детализированных экспериментах. Но главное, объективность

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

применения действующей в настоящее время ПДК Si для санитарного контроля безвредности питьевой воды должна получить подтверждение в долгосрочных наблюдениях за состоянием здоровья населения не только в Чувашии, но и в других регионах, где питьевая вода содержит повышенные количества растворимого кремния.

В заключение несколько слов о возможных причинах нарушений состояния здоровья у населения кремниевой биогеохимической провинции Чувашии уже при концентрациях кремния в питьевой воде на уровне 10 мг/л. Помимо

глубокого дисбаланса микроэлементов в питьевой воде и местных продуктах питания, который действительно существует в этой природной зоне, негативную роль может играть невыявленное присутствие в питьевой воде нанокремния. Безусловно, для доказательства предположительной связи нарушений состояния здоровья населения с присутствием в питьевой воде нанокремния на отдельных территориях Чувашии нужны новые доказательные исследования, подтверждающие или исключющие патогенетическую значимость наночастиц кремния в питьевой воде.

Литература

(п.п. 4, 6–8, 11–15, 17–19, 21–28, 30–34 см. References)

- Егорова Н.А., Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Хрипач Л.В., Алексеева А.В., Рыжова И.Н. и др. Оценка биологического действия природного кремния при его поступлении в организм экспериментальных животных с питьевой водой. Часть 1. *Гигиена и санитария*. 2024; 103(3): 190–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-190-197> <https://elibrary.ru/cuhrlc>
- Луцкий М.А., Кукова Т.В., Смялянец М.А., Лушникова Ю.П. Свободнорадикальное окисление липидов и белков – универсальный процесс жизнедеятельности организма. *Успехи современного естествознания*. 2014; (12): 24–8. <https://elibrary.ru/sztnxl>
- Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экология человека*. 2014; (7): 50–8. <https://elibrary.ru/qiyaor>
- Мокиенко А.В., Бабенко В.В. Кремний как биологически активный компонент минеральных вод. *Вестник морской медицины*. 2021; 1(90): 74–81.
- Волыхина В.Е., Шафрановская Е.В. Супероксиддисмутазы: структура и свойства. *Вестник Воронежского государственного университета*. 2009; 8(4): 1–18. <https://elibrary.ru/latbtt>
- Безручко Н.В., Рубцов Г.К., Ганяева Н.Б., Козлова Г.А., Садовникова Д.Г. Каталаза биологических сред организма человека и её клинко-био-химическое значение в оценке эндотоксикоза. *Вестник Томского государственного педагогического университета*. 2012; 7(122): 94–9. <https://elibrary.ru/pceufx>
- Самыкина Л.Н., Дроздова Н.И., Сухачёва И.Ф., Сказкина О.Я. Состояние системы антиоксидантной защиты организма лабораторных животных при употреблении питьевой воды, йодированной йодным концентратом. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2010; 12(1–7): 1774–7. <https://elibrary.ru/ndygif>
- 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. <https://elibrary.ru/qflujn>
- Ковалева Л.П. Состояние системы перекисное окисление липидов – антиоксидантная активность у больных хроническим холециститом, пролеченных разными по продолжительности курсами на курорте «Аршан». *Байкальский медицинский журнал*. 2005; 52(3): 57–61. <https://elibrary.ru/jpjbaz>

References

- Egorova N.A., Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I., Khripach L.V., Alekseeva A.V., Ryzhova I.N., et al. 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): 190–7. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2024-103-3-190-197> <https://elibrary.ru/cuhrlc> (in Russian)
- Lutskiy M.A., Kuksova T.V., Smelyanets M.A., Lushnikova Yu.P. Lipid and protein free-radical oxidation as a universal vital process of the organism. *Uspexhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2014; (12): 24–8. <https://elibrary.ru/sztnxl> (in Russian)
- Chanchaeva E.A., Aizman R.I., Gerasev A.D. Contemporary perception of antioxidant system of human organism. *Ekologiya cheloveka*. 2014; (7): 50–8. <https://elibrary.ru/qiyaor> (in Russian)
- Stocks J., Dormandy T.L. A direct thiobarbituric acid-reacting chromogen in human red blood cells. *Clin. Chim. Acta*. 1970; 27(1): 117–20. [https://doi.org/10.1016/0009-8981\(70\)90383-9](https://doi.org/10.1016/0009-8981(70)90383-9)
- Mokienko A.V., Babienko V.V. Silicon as a biologically active component of mineral waters. *Vestnik morskoi meditsini*. 2021; 1(90): 74–81. (in Russian)
- Jena A.B., Samal R.R., Bhol N.K., Duttaray A.K. Cellular Red-Ox system in health and disease: The latest update. *Biomed. Pharmacother*. 2023; 162: 114606. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.114606>
- Eleuthero E.C.A., Silva Magalhães R.S., de Araújo Brasil A., Monteiro Neto J.R., de Holanda Paranhos L. SOD1, more than just an antioxidant. *Arch. Biochem. Biophys*. 2021; 697: 108701. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2020.108701>
- Zhao H., Zhang R., Yan X., Fan K. Superoxide dismutase nanozymes: an emerging star for anti-oxidation. *J. Mater. Chem. B*. 2021; 9(35): 6939–57. <https://doi.org/10.1039/d1tb00720c>
- Volykhina V.E., Shafranovskaya E.V. Superoxide dismutases: structure and properties. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; 8(4): 1–18. <https://elibrary.ru/latbtt> (in Russian)
- Bezruchko N.V., Rubtsov G.K., Ganyayeva N.B., Kozlova G.A., Sadovnikova D.G. Catalase of biological environments of the human body and its clinical biochemical value in endotoxemic estimation. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta*. 2012; 7(122): 94–9. <https://elibrary.ru/pceufx> (in Russian)
- Gebicka L., Krych-Madej J. The role of catalases in the prevention/promotion of oxidative stress. *J. Inorg. Biochem*. 2019; 197: 110699. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2019.110699>
- Baker A., Lin C.C., Lett C., Karpinska B., Wright M.H., Foyer C.H. Catalase: A critical node in the regulation of cell fate. *Free Radic. Biol. Med*. 2023; 199: 56–66. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2023.02.009>
- Mohideen K., Jeddy N., Kritihika C., Faizee S.H., Dhungel S., Ghosh S. Assessment of glutathione peroxidase enzyme response and total antioxidant status in oral cancer – Systematic review and meta-analysis. *Cancer Rep. (Hoboken)*. 2023; 6(8): e1842. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1842>
- Gabryel B., Jarzabek K., Machnik G., Adamczyk J., Belowski D., Obuchowicz E., et al. Superoxide dismutase 1 and glutathione peroxidase 1 are involved in the protective effect of sulodexide on vascular endothelial cells exposed to oxygen-glucose deprivation. *Microvasc. Res*. 2016; 103: 26–35. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2015.10.001>
- Chung J.W., Kim J.E., Nam Y.E., Kim W.S., Lee I., Yim S.V., et al. Eight-week supplementation of Aronia berry extract promoted the glutathione defence system against acute aerobic exercise-induced oxidative load immediately and 30 min post-exercise in healthy adults: a double-blind, randomised controlled trial. *J. Hum. Nutr. Diet*. 2023; 36(4): 1589–99. <https://doi.org/10.1111/jhn.13150>
- Samykina L.N., Drozdova N.I., Sukhacheva I.F., Skazkina O.Ya. Condition of antioxidant protection system of laboratory animals organism at the use of potable water, iodinating with iodic concentrate. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk*. 2010; 12(1–7): 1774–7. <https://elibrary.ru/ndygif> (in Russian)
- Ayala A., Muñoz M.F., Argüelles S. Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde and 4-hydroxy-2-nonenal. *Oxid. Med. Cell Longev*. 2014; 2014: 360438. <https://doi.org/10.1155/2014/360438>
- Ermis H., Parlakpinar H., Elbe H., Vardi N., Polat A., Gulbas G. Effects of varenicline on lung tissue in the animal model. *J. Bras. Pneumol*. 2020; 46(2): e20180406. <https://doi.org/10.36416/1806-3756/e20180406>
- Wu W.Y., Chou P.L., Yang J.C., Chien C.T. Silicon-containing water intake confers antioxidant effect, gastrointestinal protection, and gut microbiota modulation in the rodents. *PLoS One*. 2021; 16(3): e0248508. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0248508>
- 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”. *Polzunovskii vestnik*. 2017; (1): 19–23. <https://elibrary.ru/yubodh> (in Russian)
- Ramesh T., Sureka C., Bhuvana S., Hazeena Begum V. Sesbania grandiflora diminishes oxidative stress and ameliorates antioxidant capacity in liver and kidney of rats exposed to cigarette smoke. *J. Physiol. Pharmacol*. 2010; 61(4): 467–76.
- Xiang C., Yan Y., Zhang D. Alleviation of the doxorubicin-induced nephrotoxicity by fasudil *in vivo* and *in vitro*. *J. Pharmacol. Sci*. 2021; 145(1): 6–15. <https://doi.org/10.1016/j.jphs.2020.10.002>
- Singh C.K., Chhabra G., Ndiaye M.A., Garcia-Peterson L.M., Mack N.J., Ahmad N. The role of sirtuins in antioxidant and redox signaling. *Antioxid. Redox. Signal*. 2018; 28(8): 643–61. <https://doi.org/10.1089/ars.2017.7290>
- Shemesh N., Jubran J., Dror S., Simonovsky E., Basha O., Argov C., et al. The landscape of molecular chaperones across human tissues reveals a layered architecture of core and variable chaperones. *Nat. Commun*. 2021; 12(1): 2180. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22369-9>

25. Szyller J., Bil-Lula I. Heat shock proteins in oxidative stress and ischemia/reperfusion injury and benefits from physical exercises: a review to the current knowledge. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2021; 2021: 6678457. <https://doi.org/10.1155/2021/6678457>
26. Sun L., Yin H., Liu M., Xu G., Zhou X., Ge P., et al. Impaired albumin function: a novel potential indicator for liver function damage? *Ann. Med.* 2019; 51(7-8): 333–44. <https://doi.org/10.1080/07853890.2019.1693056>
27. De Simone G., di Masi A., Ascenzi P. Serum albumin: a multifaceted enzyme. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(18): 10086. <https://doi.org/10.3390/ijms221810086>
28. Mishra V., Heath R.J. Structural and biochemical features of human serum albumin essential for eukaryotic cell culture. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(16): 8411. <https://doi.org/10.3390/ijms22168411>
29. Tolmacheva N.V. *Ecological and physiological substantiation of optimal levels of macro- and microelements in drinking water and food rations*: Diss. Moscow; 2011. <https://elibrary.ru/qflujn> (in Russian)
30. Junnila S.K. Nanocolloidal amorphous silica in drinking water as an autoimmunity trigger in Finland. *Med. Hypotheses.* 2011; 77(5): 815–7. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.07.044>
31. Junnila S.K. Type 1 diabetes epidemic in Finland is triggered by zinc-containing amorphous silica nanoparticles. *Med. Hypotheses.* 2015; 84(4): 336–40. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2015.01.021>
32. Azouz R.A., Korany R.M.S., Noshay P.A. Silica nanoparticle-induced reproductive toxicity in male albino rats via testicular apoptosis and oxidative stress. *Biol. Trace Elem. Res.* 2023; 201(4): 1816–24. <https://doi.org/10.1007/s12011-022-03280-w>
33. Naji R.M., Bashandy M.A., Fathy A.H. Ameliorative effects of some natural antioxidants against blood and cardiovascular toxicity of oral subchronic exposure to silicon dioxide, aluminum oxide, or zinc oxide nanoparticles in Wistar rats. *Int. J. Food Sci.* 2023; 2023: 8373406. <https://doi.org/10.1155/2023/8373406>
34. Boudard D., Aureli F., Laurent B., Sturm N., Raggi A., Antier E., et al. Chronic oral exposure to synthetic amorphous silica (NM-200) results in renal and liver lesions in mice. *Kidney Int. Rep.* 2019; 4(10): 1463–71. <https://doi.org/10.1016/j.ekir.2019.06.007>
35. Kovaleva L.P. The change of lipid peroxidation system in patients with chronic cholecystitis before and after treatment at the resort Arshan. *Baikal'skii meditsinskii zhurnal.* 2005; 52(3): 57–61. <https://elibrary.ru/jpbiz> (in Russian)

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: LKhripach@cspmrz.ru

Алексева 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. наук, вед. биолог, ФГБУ «ЦСП» ФМБА России; 119121, Москва, Россия. E-mail: TKnyazeva@cspmrz.ru

Information about the authors

Natalya A. Egorova, MD, PhD, DSci., leading researcher of the Hygiene department of the Research Institute of Human Ecology and Environmental Hygiene named after A.N. Sysin, Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6751-6149> E-mail: NEgorova@cspmrz.ru

Yuri A. Rakhmanin, MD, PhD, DSci., professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honoured Scientist of the Russian Federation, chief researcher, Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation; Federal Scientific Center of Hygiene named after F.F. Erisman, Mytischki, 141000, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2067-8014> E-mail: YuRakhmanin@cspmrz.ru

Rufina I. Mikhailova, MD, PhD, DSci., professor, leading researcher, Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7194-9131> E-mail: RMihaylova@cspmrz.ru

Lyudmila V. Khripach, MD, PhD, DSci., leading researcher, Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0170-3085> E-mail: LKhripach@cspmrz.ru

Anna V. Alekseeva, MD, PhD, leading researcher, Centre for Strategic Planning of the 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 the FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0696-5359> E-mail: IRyzhova@cspmrz.ru

Marina G. Kochetkova, MD, researcher, Centre for Strategic Planning of the 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 biologist, Centre for Strategic Planning of the FMBA of Russia, 119121, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5279-5018> E-mail: TKnyazeva@cspmrz.ru