

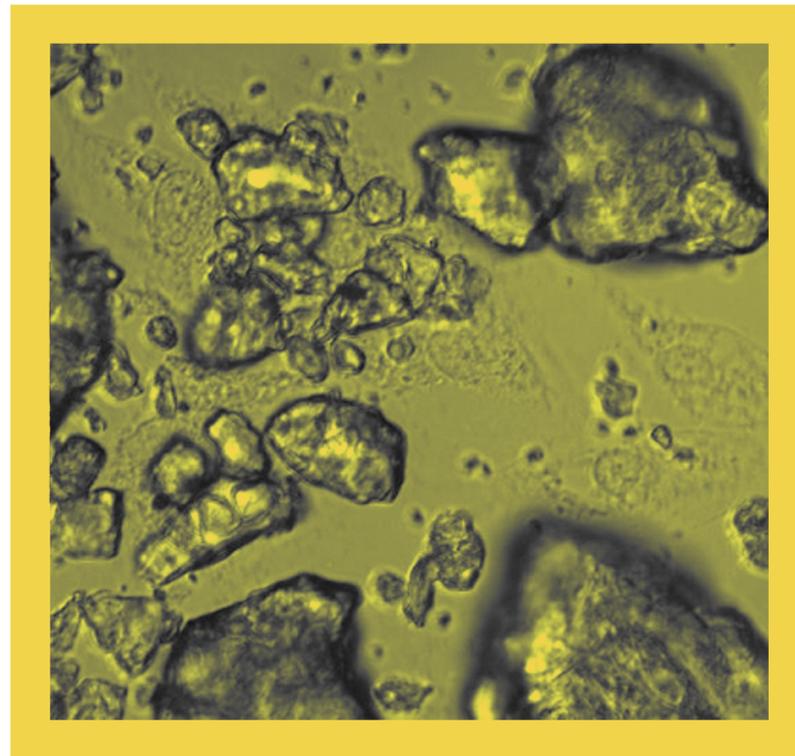
Экологический фонд
«Сихотэ-Алинь»

БИБЛИОТЕКА ЖУРНАЛА
«УСПЕХИ НАУК О ЖИЗНИ»

К.С. Голохваст Взаимодействие организмов с минералами

К.С. Голохваст

Взаимодействие организмов с минералами



ВЛАДИВОСТОК•2010

Министерство образования и науки Российской Федерации
Дальневосточный государственный технический университет
(ДВПИ им. В.В. Куйбышева)

К.С. Голохваст

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЗМОВ С МИНЕРАЛАМИ

Библиотека журнала «Успехи наук о жизни»



Издательство
ДВГТУ

Владивосток • 2010

УДК 574.24, 550.7
ББК 26.303
Г 61

Рецензенты:

В.А. Абрамов, д-р геол.-минерал. наук, проф., зав. лабораторией
региональной геологии и тектонофизики ТОИ ДВО РАН;
Е.И. Болотин, д-р биол. наук, зав. лабораторией
социальной и медицинской географии ТИГ ДВО РАН

Голохваст, К.С.

Г 61 Взаимодействие организмов с минералами: монография / К.С. Голохваст; отв. ред. А.М. Паничев. – Владивосток: Изд-во ДВГТУ, 2010. – 115 с.
ISBN 978-5-7596-1178-3

В работе приводятся наиболее важные научные сведения, касающиеся вопросов взаимодействия цеолитов и других минералов с живыми системами, появившиеся в период 1990–2010 гг.

Книга адресована ученым, специализирующимся в области биоминеральных взаимодействий, а также разработчикам новых биомедицинских технологий с использованием цеолитов.

**УДК 574.24, 550.7
ББК 26.303**

Golokhvast, K.S.

The interaction of organisms with minerals / K.S. Golokhvast. – Vladivostok: FENTU's Publishing House, 2010. – 115 p.

The book discusses the most important scientific information regarding the issues of interaction of zeolites and other minerals and living systems, which appeared in the period 1990–2010 years. The book is written for scholars who specialize in the field of biomineral interactions, a developer of new biomedical technologies using zeolites.

Печатается по решению учебно-методического совета ДВГТУ

ISBN 978-5-7596-1178-3

© Голохваст К.С., 2010
© ДВГТУ, изд-во ДВГТУ, 2010

ВВЕДЕНИЕ

Считается общепризнанным, что мир минералов и мир биологических систем в условиях Земли развивались в постоянном взаимодействии, взаимно влияя друг на друга. Такие представления косвенно подтверждаются тем, что на безжизненной Луне количество минеральных видов измеряется лишь сотнями, на Земле же минералов около четырех с половиной тысяч видов, при этом большинство из них, по мнению исследователей, имеет биогенное происхождение (Hazen et al., 2008; Raven, Giordano, 2009).

Многие исследователи, в том числе геологи и биологи, среди которых А.Г. Кернс-Смит (1966; 1972; 1975; 1979; 1985; 1992; 2001; 2008), Дж. Бернал (1969), Э.Я. Костецкий (1981; 1999; 2008а; 2008б), К. Симионеску, Ф. Денеш (1986), И.С. Барсков (2005); Н.П. Юшкин (2005; 2007), А.М. Асхабов (2007), Р.Ф. Черкасов (2007), считают, что жизнь на Земле возникла благодаря минералам. Согласно их представлениям, первые живые организмы появились на основе ключевых биомолекул, которые, в свою очередь, сформировались вследствие синтеза на неорганических матрицах. Предполагается при этом, что в создании жизни участвовали разные минералы: на одних осуществлялся матричный синтез (Костецкий, Алексаков, 1981), другие выполняли роль поставщиков необходимых элементов, третьи могли быть катализаторами органо-химических реакций.

Глубинная связь живого мира с миром минералов просматривается не только в теоретических работах специалистов в области проблем биопоэза. Такая связь со всей очевидностью проступает и из истории медицины. Практика применения минералов в качестве лечебных средств в истории человеческой цивилизации начинается отсчет тысячи лет назад. Следы ее просматриваются в древнем мире Египта, Аравии, Персии, Индии, Китая. О широком применении минералов в лечебных целях в прошлом свидетельствуют и письменные документы, прежде всего, сохранившиеся со времен Средневековья образцы особой медицинской литературы. В Европе, например, это минералогические лечебники – лапидарии (Кривенко и др., 1994; Юшкин, 2004; 2007а; 2007б).

Научные представления о взаимоотношении живых систем с минералами начинают формироваться в середине XIX – начале XX в. В числе первых научных публикаций на данную тему были статьи, посвященные попытке разгадать смысл давно замеченного у людей и животных пристрастия к поеданию земляных минерально-кристаллических веществ. Среди них статья А.Д. Гебеля «О земляных веществах, употребляемых в пищу в Персии», опубликованная в «Записках Императорской Академии наук» в 1862 г. Другой знаменательной работой представителей русской научной школы по данной теме была статья «О литофагии» геолога и поэта Петра Людовиковича Драверта, опубликованная в 1922 г. в журнале «Сибирская природа». Введенный П.Л. Дравертом термин

«литофагия» дословно означает «камнеедение» (с греч.). В статье, где систематизировались сообщения из разных уголков земного шара о фактах литофагии среди людей и животных, по сути, впервые был поставлен вопрос о необходимости исследования широко распространенного феномена.

В зарубежной научной литературе публикации, посвященные теме взаимодействия живых организмов с минералами, появились в первой половине XIX в. Они также были связаны с интересом к феномену литофагии, который изначально ограничивался исключительно медицинскими и этнографическими аспектами. Следует отметить, что в англоязычной литературе термин «литофагия» не используется, там принят аналогичный по смыслу термин «geophagy».

Первой зарубежной монографической сводкой по литофагии у человека была книга «Geophagy» американского этнографа Б. Лауфера (Laufer, 1930). К числу крупных обзоров по этой же тематике следует отнести также книгу голландских исследователей Б. Анелла и С. Лагеркранца «Geophagical customs» (Anell, Lagercrantz, 1958).

Научные публикации, посвященные исследованию феномена литофагии среди диких животных, начали появляться как в российской научной литературе, так и в зарубежной с 30-х гг. XX в.

Более подробно ранняя история исследования литофагии среди людей и животных описана в монографии А.М. Паничева (1990). Значительное место в ней уделено раскрытию биологически активных свойств минералов, в том числе цеолитов, наиболее часто обнаруживаемых в составе минеральных веществ, инстинктивно поедаемых животными.

Другой пласт знаний, имеющий отношение к теме биоминеральных взаимодействий, связан с микробиологией. Возможно, первооткрывателем его был С. Дуглас, который еще в 1917 г., изучая влияние «инертных» веществ на микроорганизмы, обнаружил, что присутствие таких минеральных веществ, как стекло, асбест или мел, в бульонной питательной среде активизирует рост анаэробных бацилл (Douglas et al., 1917). Интенсивное изучение вопросов взаимодействия микроорганизмов с твердыми, в том числе минерально-кристаллическими, веществами было начато 30–40-х гг. прошлого века. Наиболее крупные сводки по данной теме принадлежат Г. Стоцки (Stotzky, 1966a, 1966b; Stotzky, Rem, 1966, 1967), Д.Г. Звягинцеву (1973) и М. Флетчер (Fletcher, 1985).

Основная задача, которую автор ставил перед собой в этой книге, – попытаться хотя бы в самом общем виде осветить научные исследования по теме биоминеральных взаимодействий за последние два десятилетия.

В связи с тем, что в течение последних лет в отечественной и зарубежной науке шло необычайно активное накопление данных по биоминеральным взаимодействиям и большая часть публикаций посвящена исследованию медико-биологических свойств цеолитов, основное внимание в данном обзоре уделяется именно цеолитам. Также подробно рассматриваются вопросы биоминерализации и вопросы разрушения и трансформации минералов с помощью ферментных реакций, поскольку, по мнению автора, для раскрытия механизмов биоминеральных взаимодействий они имеют фундаментальное значение.

Хочу выразить благодарность моему школьному учителю биологии Беляевой Г.В.

Большое спасибо учителям и коллегам: Силиверстову С.С., Бородину Е.А., Целуйко С.С., Гамидову М.Г., Гордиенко Е.Н., Штарбергу М.А., Штарбергу С.А., Сергеевичу А.А., Костецкому Э.Я., Зиновьеву С.В., Памирскому И.Э., Мишакову И.В., Ведягину А.А., Никифорову П.А., Козловой С.Г., Морозу Н.К., Габуде С.П., Мельгуну М.С., Федотовой И.Г.

Особые слова благодарности адресованы Паничеву А.М. и Гулькову А.Н.

Благодарю маму и жену за поддержку, без которой эта работа не была бы написана.

Глава 1.

ОБЗОР ИСТОЧНИКОВ, ПОСВЯЩЕННЫХ ПРОБЛЕМЕ БИОМИНЕРАЛИЗАЦИИ

Источники, посвященные исследованию состава биоминеральных образований и механизмов биоминерализации

На Земле биоминеральные образования в норме в виде экзо- или эндоскелетов встречаются у радиолярий, кокколитофорид, диатомовых водорослей, губок, а также у всех позвоночных животных. В качестве включений минералы присутствуют во всех без исключения формах жизни, в том числе в растениях, грибах и лишайниках (так называемые био- и фитолиты). Наиболее подробно общебиологические и филогенетические аспекты процессов биоминерализации отражены в следующих обзорах: Голубев, 1981, 1987; Perry et al., 1988; Boskey, 2003; Skinner, Jahren, 2003; Skinner, 2005.

Лидерами среди минералов по распространенности в живых организмах являются оксиды кремния (преимущественно опал), карбонаты кальция (кальцит, арагонит, ватерит), оксиды и гидроксиды железа (включая магнетит), некоторые разновидности апатита (например, гидроксиапатит) (Skinner, 2005). Встречаются скелеты из целестина (сульфат стронция) и барита (сульфат бария), например, у радиолярий отряда *Acantharia* (Brass, 1980; Finlay et al., 1983; Bishop, 1988; Bernstein et al., 1998; Song et al., 1998; De Deckker, 2004; Jacquet et al., 2007; Rieder et al., 2007; Lynn, 2008). Сравнительно недавно были обнаружены уникальные глубоководные кораллы, включающие в свой скелет существенные примеси урана (Adkins et al., 2004).

При исследовании губок и диатомовых водорослей были открыты ферменты, которые в качестве субстратов используют различные минерально-кристаллические вещества (в том числе минералы кремния, апатиты и некоторые другие). Например, силикатеины и силиказы способны формировать и разрушать неорганические структуры на основе оксидов кремния (Foo et al., 2004; Brandstadt, 2005; Kaluzhnaya et al., 2005a, 2005b; Wiens et al., 2006a, 2006b; Brunner et al., 2009; Kröger, 2009; Ehrlich et al., 2010; Tesson, Hildebrand, 2010). Было доказано, в частности, что образование кремнезема в губках является ферментативным процессом, в отличие от формирования кремнезема в диатомовых водорослях, происходящего с участием полиаминов (Kröger et al., 2000) и/или поликатионных пептидов – силаффинов, в которых остатки лизина модифицированы метилпропиламиновыми единицами (Kröger et al., 1999, 2001; Falciatore, Bowler, 2002; Sumper, Kröger, 2004; Kharlampieva et al., 2009).

В развитии темы биоминерализации определенный интерес представляют так называемые магнитосомы – специфические органеллы, обнаруженные в не-

которых бактериях. Синтез этих природных наночастиц регулируется с помощью особых генов (Mam, Mms и др.). При помощи таких органелл бактерии реагируют на магнитное поле и ориентируются в пространстве (Blakemore, 1975; Чубуков, 1982; Schüler, 2008; Jogler, Schüler, 2009; Nakazawa et al., 2009). Считается, что процессы биоминерализации в магнитосомах имеют сходство с процессами кристаллизации в других биоминеральных образованиях.

В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что процесс биоминерализации может быть управляем нервной системой. Так, установлено, что за создание специфических цветных узоров раковин двустворчатых моллюсков, как и за выбор их формы (включая мелкие детали вроде бугров и борозд), отвечают нейронные сети, встроенные в мантию моллюсков (Boettiger, Oster, 2009; Boettiger et al., 2009).

Судя по публикациям, появившимся в последние годы, особый интерес для развития нанобиотехнологий вызывает перспектива применения белков, участвующих в биоминерализации, поскольку с их помощью возможен синтез наноструктур с заданной формой и характеристиками (Amemiya et al., 2007; Prozorov et al., 2007; Kröger, 2007; Kröger, Poulsen, 2008; Marner et al., 2008; Nam et al., 2009; Saade, Bowler, 2009).

Многие аспекты взаимодействия минералов и организмов, в том числе процессы биоминерализации, имеют также важное медицинское значение (Skinner, Berger, 2003; Skinner et al., 2004; Valsami-Jones et al., 2005; Skinner, 2007; Pasteris et al., 2008).

Высказано даже мнение, что уже изученные аспекты процессов биоминерализации дают возможность с помощью анализа минералов искать следы жизни на других планетах (Schwartz et al., 1992).

Новые данные о механизмах биоминерализации

Основное место в этом разделе занимают сведения, появившиеся за последние 20 лет, о задействованных в процессах биоминерализации специфических ферментных, транспортных и прочих системах.

Силикатеины

На сегодняшний день известно около 50 ферментов силикатеинов, выделенных из речных и морских губок. Основные представители этих ферментов приведены в табл. 1. По химической природе силикатеины подобны протеолитическим ферментам – катепсинам (Shimizu et al., 1998, Krasko et al., 2000, Müller et al., 2003). Катепсины представляют собой обширное семейство ферментов класса цистеиновых пептидаз, не образующих кремнезем. Вместо цистеина в каталитическом центре силикатеинов находится серин (Müller et al., 2007). Филогенетический анализ позволяет предполагать, что все силикатеины происходят от катепсинов, в частности от катепсина L морской губки (Schröder et al., 2007).

Первый силикатеин был обнаружен в осевой нити спикул губок и назван «силикатеин-α» (*Suberites domuncula*) (Shimizu et al., 1998). На рисунке 1, *a*

α -спирали выделены красным, β -складки – синим. Каталитический центр силикатеина (cc) состоит из серина (Ser), гистидина (His) и аспартата (Asn) (обозначено желтым цветом), а также локализованных остатков серина (обозначено зеленым цветом) в серин-богатом кластере (Ser cluster). На рис. 1, *b* красным цветом обозначен положительный заряд, синим – отрицательный, белым – гидрофобные области.

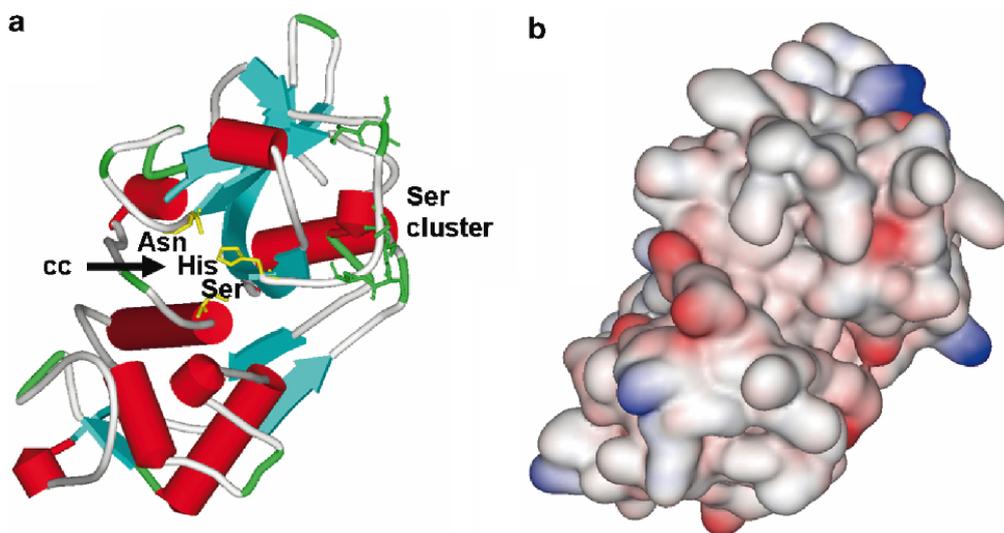


Рис. 1. Трехмерная модель силикатеина- α (a) и распределение электрического заряда (b). Взято из Schröder et al. (2009)

В губках силикатеины катализируют образование аморфного кремнезема из его мономерных соединений – эфиров кремниевой кислоты (Schröder et al., 2007). Процесс происходит в две стадии (рис. 2): 1) гидролиз эфира кремния с образованием силанола; 2) полимеризация молекул силанола с образованием аморфного кремнезема (Cha et al., 1999).

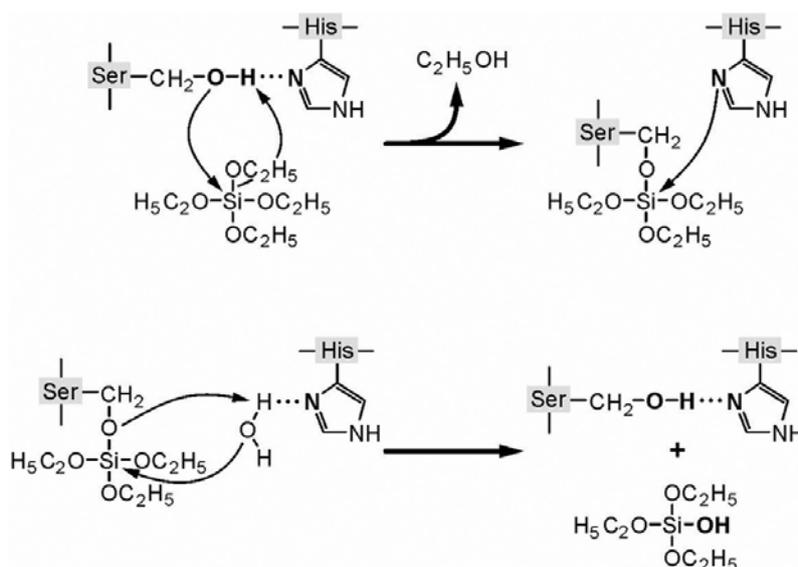


Рис. 2. Возможный механизм действия силикатеина по Cha et al., 1999. Взято из Schröder et al., (2007)

Существуют и иные точки зрения на механизм действия силикатеина- α (Fairhead et al., 2008). Одна из них проиллюстрирована на рис. 3.

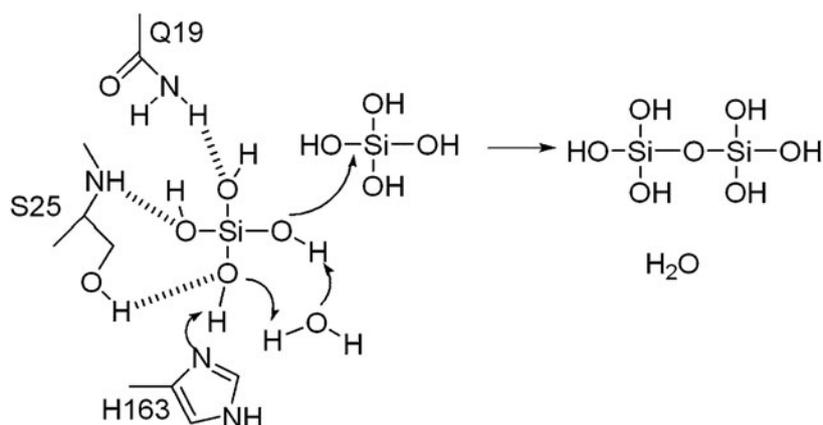


Рис. 3. Один из предполагаемых химических механизмов работы силикатеина- α в процессе полимеризации кремниевой кислоты. Авторы полагают, что N163 (общий участок катепсина L и силикатеина- α) отбирает протон у $\text{Si}(\text{OH})_4$.
Взято из Fairhead et al. (2008)

Таблица 1

Силикатеины речных и морских губок

Название белка	Название гена	Организм	Кол-во Ам*
Silicatein alpha	Silicaa	Geodia cydonium (Sponge)	334
Silicatein A1	SilA1	Latrunculia oparinae (Sponge)	329
Cathepsin L1	–	Pheronema raphanus	328
Silicatein-like protein	–	Aulosaccus sp. GV-2009	352
Silicatein alpha	–	Tethya aurantium	330
Silicatein a2	Silicaa2	Lubomirskia baicalensis	326
Silicatein alpha	–	Hymeniacidon perleve	331
Silicatein alpha	Silicaa-g	Suberites domuncula (Sponge)	330
Silicatein	Ef silicatein	Ephydatia fluviatilis	326
Silicatein	–	Petrosia ficiformis	339

* Ам – аминокислотный остаток.

Проведенное нами компьютерное исследование показало, что высокомолекулярные силикатеинам белки встречаются у многих животных, в том числе у амёб, трихоплакс, актиний, гидр, трепангов, моллюсков (прудовики, халиоти-сы), коловраток, червей (моногонеи, нематоды, пиявки), жуков (хрушаки, куркулиноидные, кожееды), клещей, клопов, щитников, креветок, рачков, омаров, мух, плодовых мушек, комаров, тлей, бабочек, долгоносиков, ланцетников, рыб

(корюшки, тетрадоны, медаки, данио, луцианы, лососи, палтусы, анчоусы, вьюны), лягушек, мышей, крыс, хомяков, кроликов, собак, свиней, быков, куриц, обезьян, людей. Например, типичные представители силикатеинов: силикатеин- α (334 Ам; *Geodia cydonium*), силикатеин А1 (329 Ам; *Latrunculia oparinae*) и силикатеин А2 (326 Ам; *Lubomirskia baicalensis*) – имеют достаточно высокий уровень идентичности с катепсинами человека, в том числе с катепсином L1 (44 %, 45 %, 44 % соответственно), CTSK-белком (40 %, 44 %, 44 %), катепсином S (44 %, 43 %, 44 %), катепсином К (40 %, 44 %, 45 %), катепсином L2 (41 %, 44 %, 43 %). Степень гомологии между самими силикатеинами находится в пределах 40–62 %

Силиказы

Силиказы – ферменты, осуществляющие деполимеризацию кремнезема, обнаруженные в морской губке (Schröder et al., 2007) (рис. 4).

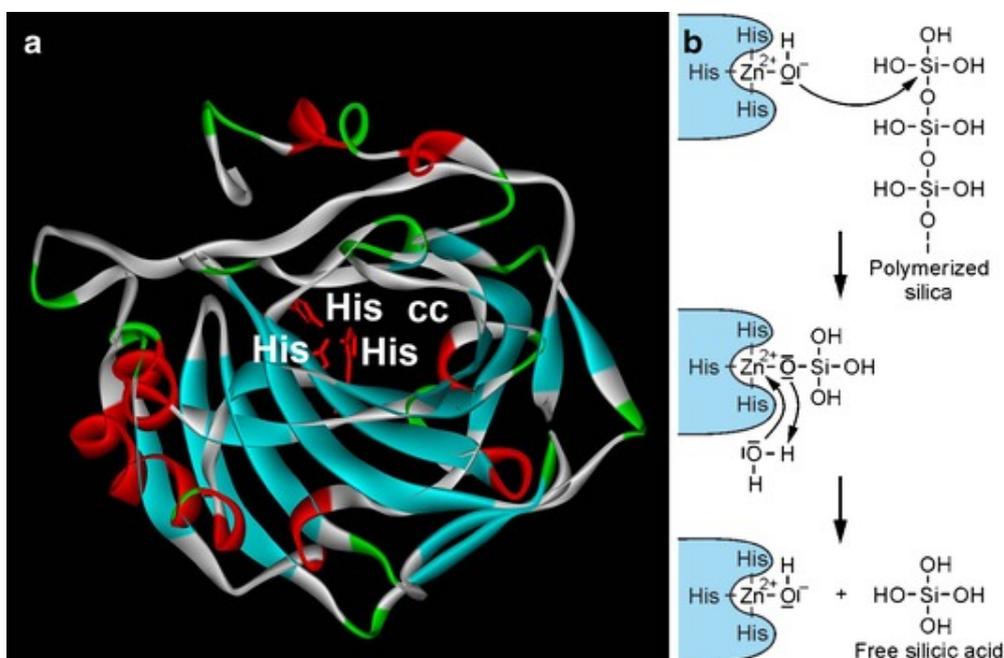


Рис. 4. Трехмерная модель силиказы (а), на которой показаны три гистидиновых остатка (*His181*, *His183*, *His206*) в каталитическом центре фермента (cc), связанные с ионом Zn^{2+} , и возможный механизм действия силиказы (b).

Взято из Schröder et al. (2007)

Силиказа принадлежит к семейству угольных ангидраз (Müller et al., 2007), относящихся к классу цинк-зависимых металлоферментов (Sly, Hu, 1995). Механизм работы силиказы губки аналогичен механизму цинк-зависимых ферментов, гидролизующих эфиры (Schröder et al., 2007). Экспрессия гена силиказы резко возрастает в ответ на увеличение концентрации кремния (Krasko et al., 2000).

В литературе нам не встретилось подробной информации об аналогах силиказы губки. Полагают, что в силикатных бактериях имеются ферменты – си-

ственному уменьшению содержания в урожае нитратов, нитритов и изменению содержания белка. Кроме этого, были получены результаты, позволяющие сделать вывод, что кремнебактерин повышает параметры роста и устойчивость проростков к гипотермии, способствует восстановлению их развития после воздействия холода, а микроорганизмы, входящие в состав изучаемых биопрепаратов, проявляют адаптогенные свойства при воздействии на растения низкой температуры (Соколова, Акимова, 2009; Соколова и др., 2009).

Карбоангидраза II

В плане исследования биоминеральных процессов с участием ферментов из семейства карбоангидраз, кроме силиказы стоит выделить карбоангидразу II (CA II) (29 кДа), принимающую участие в регуляции обновления костной ткани животных, в том числе у человека (Lindskog, 1997; Geers, Gros, 2000; Breton, 2001; Zo Fisher et al., 2010) (см. рис. 6).

Карбоангидраза II катализирует образование ионов H^+ и HCO_3^- . Протоны при помощи H^+ , K^+ -АТФазы активно выкачиваются из клетки, что приводит к закислению замкнутого пространства лакуны, а гидролитические ферменты лизосом расщепляют фрагменты костного матрикса. При резорбции костной ткани после растворения гидроксиапатитов происходит расщепление органических компонентов костного матрикса с участием протеолитических ферментов остеокластов. Ключевая роль в этом процессе принадлежит цистеиновой протеазе – катепсину К (Venediktova et al., 2009).

В ремоделировании костной ткани показано также участие матриксных металлопротеаз (ММП) I, II, VII, IX и XIII типа, однако сведения об их участии в резорбции кости противоречивы (Венедиктова, 2009).



Рис. 6. Трехмерная модель карбоангидразы II. В центре находится катион Zn, в окружении имидазольных колец трех гистидиновых остатков: His94, His96 and His119. Взято из Protein Data Bank (<http://www.wwpdb.org/>)

Силаффины

Силаффины – пептиды, богатые лизином. Впервые эти полипептиды были обнаружены в диатомовых водорослях, клеточные стенки которых образуют «панцирь» из кремнезёма. Типичные представители силаффинов были выделены из *Cylindrotheca fusiformis* (Kröger et al., 1999). На данный момент они хорошо изучены (Kröger et al., 2001; Poulsen, Kröger, 2004; Kharlampieva et al., 2010; Sheppard et al., 2010). Силаффины, согласно (Kröger et al., 2000), имеют широкое распространение, хотя присутствуют не во всех водорослях (Sumper, 2002).

Считается, что они являются участниками процесса биосилификации, кроме того, способны образовывать кремнезём в условиях *in vitro* при нейтральной pH и комнатной температуре (Wesley et al., 2008). Установлено также, что *in vitro* силаффины способны образовывать кремнезём различной наноструктуры (см. рис. 7), однако подобные структуры биокремнезема у диатомовых водорослей не обнаружены (Kröger et al., 2002).

На данный момент к этому семейству относят пептиды, выделенные с помощью NH_4F : (natSil) natSil-1A (6,5 кДа), natSil-1B (10 кДа) и natSil-2 (40 кДа), а также более легкие пептиды: силаффин-1A (4 кДа), силаффин-1B (8 кДа) и силаффин-2 (17 кДа), выделяемые после обработки диатомей HF (Rezanka, Sigler, 2008).

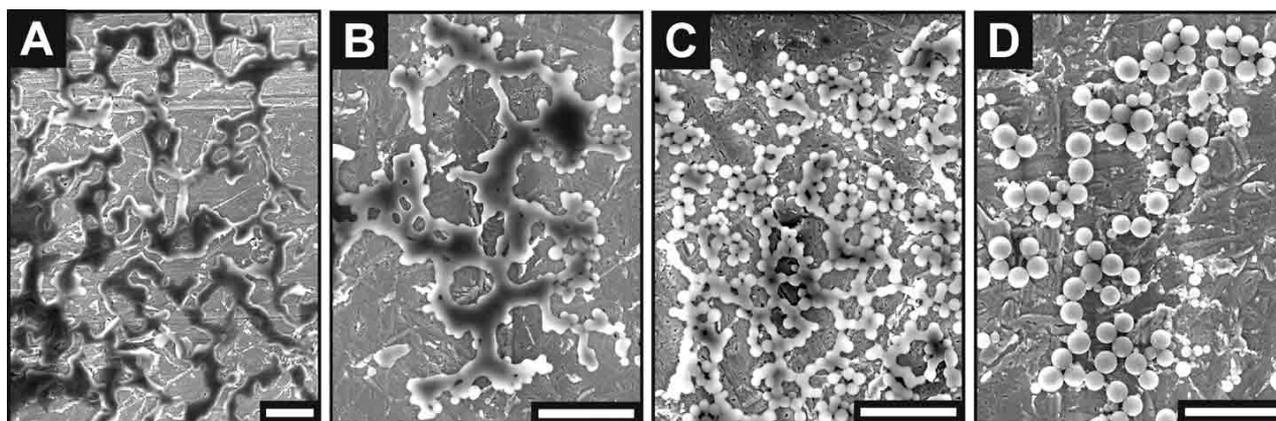


Рис. 7. Изображения структур кремнезема, сформированных через 3,5 мин (A), через 4,5 мин (B), через 5 мин (C), через 8 минут (D) после добавления natSil-1A в буфер с монокремниевой кислотой (сканирующая электронная микроскопия. Размер линейки – 2 мкм). Взято из Kröger et al. (2002)

Некоторые исследователи высказывают мнение, что если силаффины действительно выступают в качестве органической матрицы на определенном этапе морфогенеза кремнезема, то кремнезём должен отражать структуру силаффиновой матрицы (Poulsen et al., 2003). Кремнезём с более мелкими порами (до 100 нм) может быть напрямую связан с размером агрегатов, образованных natSil-2, а крупные структурные образования кремнезема (с размером пор 100–1000 нм) могут быть сгенерированы слиянием различного числа natSil-2 и natSil-1A (рис. 8), связанных между собой электростатически. Кроме того, ав-

торы данных исследований обращают внимание на то, что в определенных стехиометрических отношениях силаффины могут катализировать образование кремнезема различной структуры (например, пористой).

Процессы биоминерализации с участием силаффинов протекают с фосфорилированием последних. Уже начали появляться первые публикации (Sheppard et al., 2010), проливающие свет на эти процессы. Авторы с помощью функциональной геномики выявили более 100 белков, потенциально участвующих в процессах образования кремнезема, охарактеризовали биохимические свойства, молекулярное строение и биологические функции одного из этих белков – киназы tpSTK1.

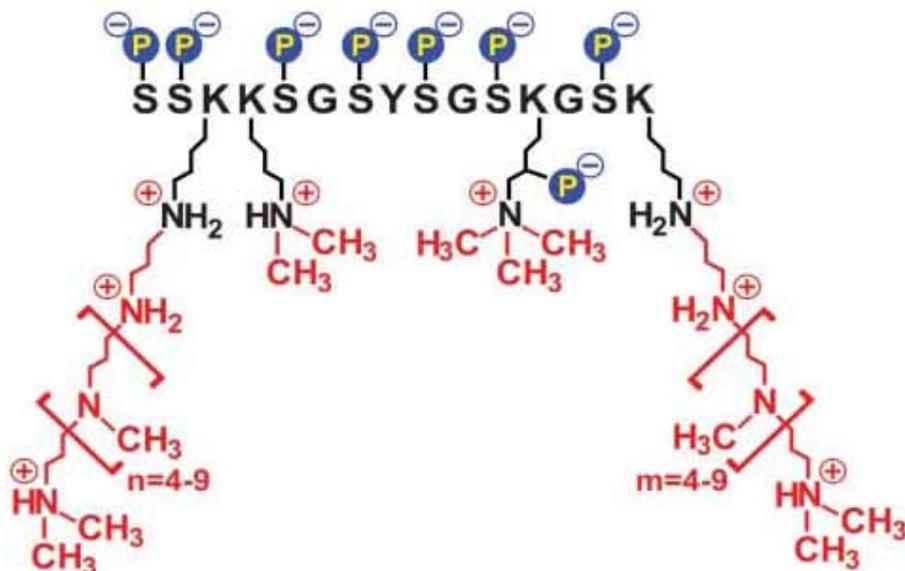


Рис. 8. Схематическая химическая структура natSil-1A₁.
Взято из Sumper, Kröger (2004)

В электронной базе белков UniProt нами были найдены аминокислотные последовательности пяти силаффинов, обнаруженных в двух видах диатомовых водорослей (*Cylindrotheca fusiformis* и *Thalassiosira pseudonana*). Гомология между этими пятью силаффинами достигает 90–95 %. Сравнение этих представителей силлафинов с последовательностями находящихся в базе белков показало, что белки, идентичные силаффинам на 30–40 %, широко представлены в животном мире. Данные белки обнаружены в организме человека, в амебе, инфузории, плазмодиях, бактериях, водорослях, грибах, дрожжах, океанских червях, мушках, мышах, свиньях и других животных. Биологические функции этих белков разнообразны (связывание белков, связывание ионов металлов, трансферазная активность, протеолиз и др.), к ним в том числе относится и биоминерализация. Например, сиалофосфопротеины участвуют в формировании зубной ткани.

Можно отметить, что в настоящее время силаффины некоторых диатомовых водорослей используют в процессах радиоуглеродной датировки (Hatté et al., 2008).

Фрустулины

Фрустулины – кальций-связанные гликопротеины, являющиеся одними из основных компонентов клеточной стенки диатомей, были открыты сравнительно недавно. Они также участвуют в биоминерализации (Kröger et al., 1994; 1996; 1997).

Ранее было показано, что ϵ -фрустулин из диатомовой водоросли *Navicula pelliculosa*, найденный и в *Cylindrotheca fusiformis*, локализован в клеточной стенке, и его синтез выражен именно во время строительства клеточной стенки (Fischer et al., 1999).

На сегодняшний день описано 5 типов фрустулинов: α -фрустулин (75 кДа), β -фрустулин (105 кДа), γ -фрустулин (200 кДа), δ -фрустулин (35 кДа) и ϵ -фрустулин (140 кДа) (Scala, Bowler, 2001). Все они содержат характерные богатые цистеином области (ACR domains). Функция этого домена пока неизвестна (Falciatore, Bowler, 2002).

Плевралины

Плевралины (ранее назывались НЕР) – семейство кальций-связанных белков (Kröger et al., 1997; Wenzler et al., 2001), расположенных на внутренней поверхности терминальных элементов эпитеки диатомовых водорослей. Все плевралины содержат пролин-богатый домен, состоящий из 3–5 консервативных, так называемых PSCD-доменов из 87 или 89 аминокислотных остатков, соответственно богатых пролином (22 %), серином (11 %), цистеином (11 %) и аспаратом (9 %). Они содержат 10 остатков цистеина и в одних и тех же позициях формируют дисульфидные мостики, имея при этом 73–91 % идентичности друг к другу.

С помощью НФ выделены плевралин-1 (200 кДа), плевралин-2 (180 кДа) и плевралин-3 (150 кДа), обнаруженные при формировании клеточной стенки диатомей (Kröger, Wetherbee, 2000; Rezanka, Sigler, 2008).

Силацидины

Силацидины – фосфорилированные пептиды, содержащие 29–31 аминокислотный остаток, которые чрезвычайно богаты серином, аспаратом и глутаматом. Известны силацидин А, силацидин В и силацидин С (Sumper, Brunner, 2008; Wenzl et al., 2008).

Полиамины с длинной цепью (LCPA)

LCPA – небелковые компоненты, которые содержат линейные олигопропилениминные цепи (см. рис. 9). Найдены как в губках, так и в клеточных стенках диатомовых водорослей (Matsunaga et al., 2007). N-атомы в LCPA имеют широкие возможности для метилирования (Sumper, Kröger, 2004; Bridoux, Ingalls, 2010).

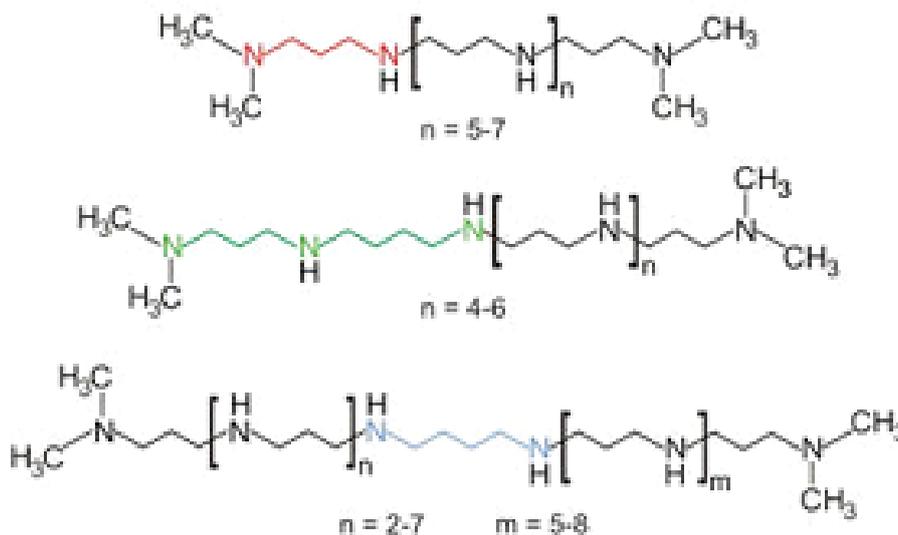


Рис. 9. Химическое строение некоторых LCRA.
Взято из Sumper, Kröger (2004)

Транспортеры кремния (SIT)

На сегодняшний день открыто более 100 различных белков, способных транспортировать ионы и кислоты кремния (Yamaji, Ma, 2007). Представители этих ферментов найдены в различных видах водорослей и растений (Ma et al., 2006). Основная часть обнаружена в диатомовых, остальные – в растениях отдела Покрытосеменные, таких как ячмень обыкновенный, кукуруза, клецевина обыкновенная, рис обыкновенный и другие (Ma, 2004). Типичными представителями транспортеров кремния являются SIT1 (548 Ам; 60,572 Да), выделенный из диатомовой водоросли *Cylindrotheca fusiformis*, и aquaporin NIP2-1, или low silicon protein 1 (Lsi 1), (298 Ам; 31,978 Да), выделенный из риса обыкновенного. Аквапорин NIP2-1, SIT1 и подобные им белки объединяют в семейство транспортеров кремния (SIT – Silicon Transporter, silicic acid transporters).

У исследователей пока нет однозначного мнения по поводу механизма трансмембранного переноса ионов и кислот кремния с участием транспортеров кремния (Hildebrand et al., 1997, 1998; Raven, 2001; Грачев и др., 2002; Thamatrakoln, Hildebrand, 2005, 2007; Ma et al., 2007; Mitani et al., 2008).

Одна из точек зрения по поводу транспорта кремния такова. Lsi 1 и Lsi 2 локализованы в плазмолемме, но первый находится с дистальной стороны, а второй – с проксимальной (Ma et al., 2007). Как считают авторы, имеет место уникальный механизм переноса: Lsi 1 закачивает кремний внутрь клетки, а Lsi 2, наоборот, выкачивает (рис. 10).

Компьютерный поиск SIT-подобных белков показал, что гомологичные транспортерам кремния белки (гомология до 40 %) содержатся во многих видах растений и животных – от одноклеточных до высших организмов, в том числе в человеке. В частности, аквапорин NIP2-1 гомологичен белку человека аквапорину NIP2-1 (271 Ам; 28,837 Да) практически на 40 %. Степень гомологии внутри семейства транспортеров кремния колеблется в пределах 45–99 %.

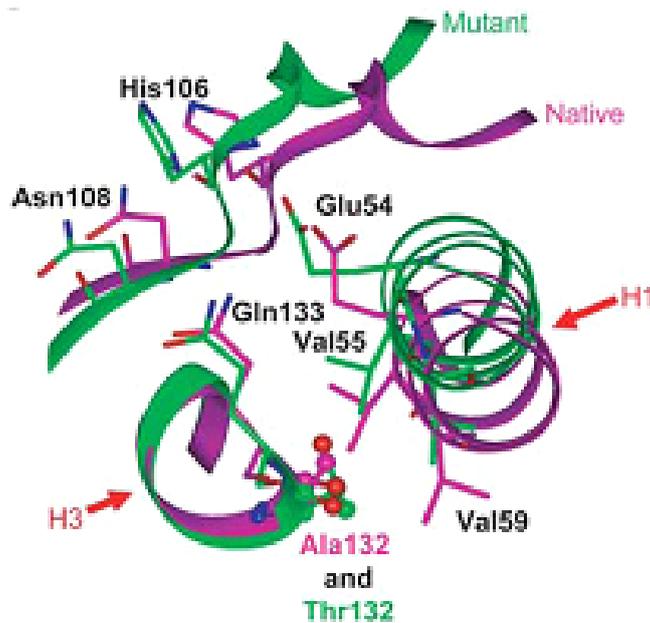


Рис. 10. Модель транспортера кремния *Lsi 1* (*low silicon rice 1*) из дикого и мутантного риса. Взято из Ma et al. (2006)

Магнитосомные белки (*Mat*)

В магниточувствительных бактериях, способных накапливать ионы железа, имеется ряд белков, осуществляющих внутриклеточный синтез нано- и микрочастиц (от 10 до 200 нм) магнетита, грейгита, маггемита и других ферритов (FeO , Fe_2O_3 , Fe_3O_4 , Fe_3S_4) различной формы (кубические, удлиненные призматические, стрелкообразные и др.) (рис. 11). Частицы магнетита накапливаются во внутриклеточных образованиях, магнитосомах (рис. 12), формирующих упорядоченные скопления в виде цепочек из нескольких десятков звеньев (иногда в литературе под магнитосомами понимается скопление частиц кристаллов магнетита). Магнитосомы были открыты К. Блэкмором (Blakemore) в 1975 году. Они представляют собой образования в виде пузырьков, имеющих уникальный биохимический состав и мембрану, берущую начало от цитоплазматических мембран (Schüler, 2008).

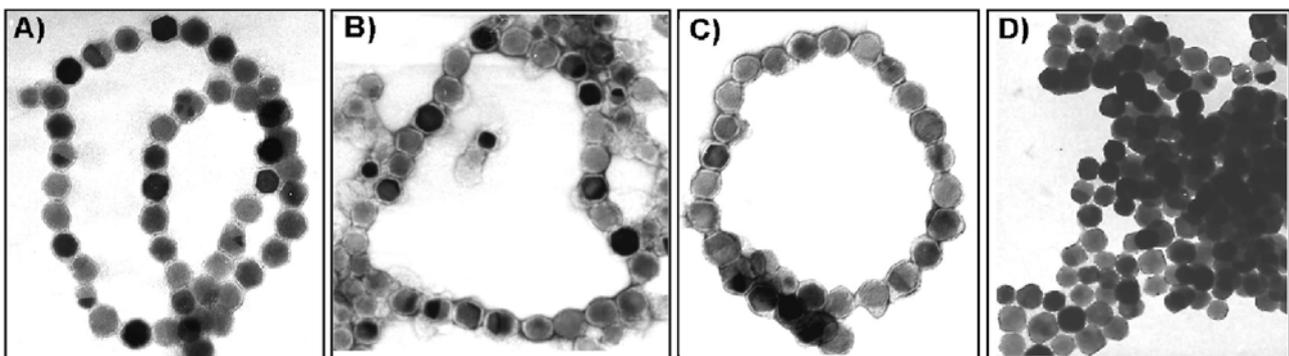


Рис. 11. Электронные фотографии изолированных магнитосомных частиц: А – необработанные магнитосомы; В – магнитосомы после обработки тритоном X-100; С – магнитосомы после триптического пищеварения; D – магнитосомы после кипячения с 1 % SDS. Взято из Grünberg K. et al. (2004)

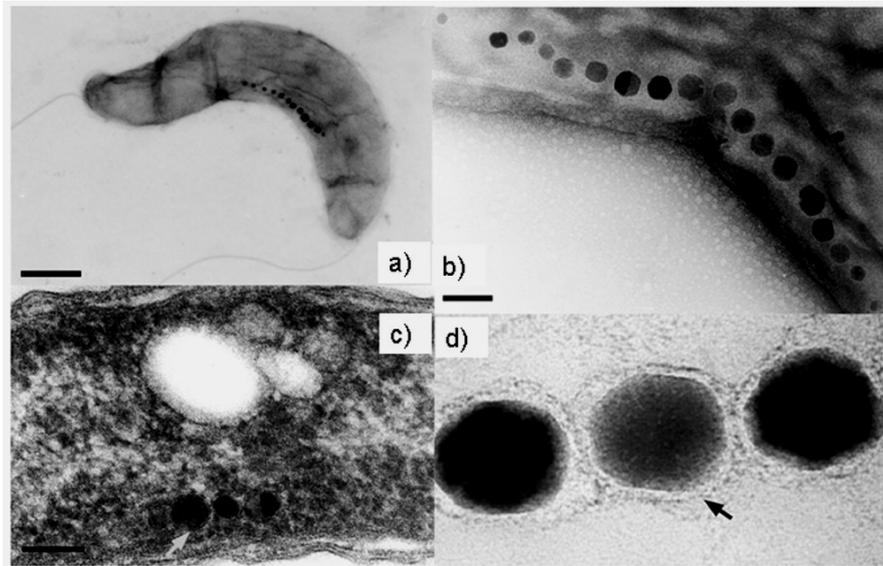
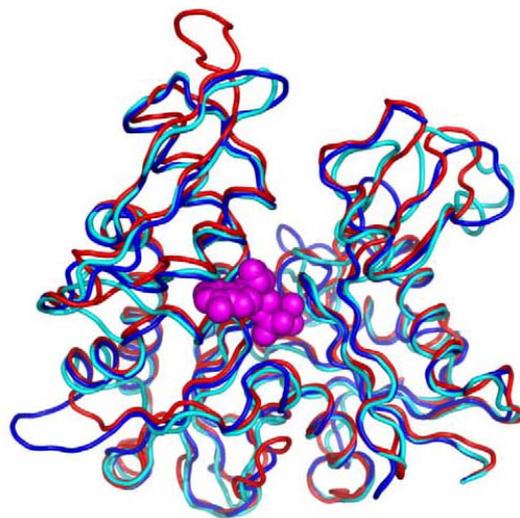


Рис. 12. Электронограммы негативно окрашенных клеток *M. gryphiswaldense*, показывающие магнитосомные цепи и изолированные магнитосомы: а – одиночная клетка *M. gryphiswaldense* с магнитосомной цепью, локализованной в середине клетки; б – увеличенное изображение магнитосомной цепи; в – ультратонкий участок *M. gryphiswaldense* с магнитосомами; д – изолированные магнитосомы в контакте с магнитосомной мембраной (указана стрелкой). Размер линейки на рисунке а – 0,5 мкм, на рисунках б и в – 0,1 мкм. Взято из Lang C., Schüler D. (2006)

Предположительно, магнитосомные цепи встраиваются в структуру цитоскелета, образованного актин-подобными белками (Schüler, 2008).



MamK-like MreB
MamK ATP

Рис. 13. Трехмерная модель *MamK*-подобного белка (*MamK-like*) (выделено синим) и *MamK* (выделено бирюзовым), созданная с использованием структуры *MreB* (выделено красным) из *Thermotoga maritima* в качестве образца. Молекула АТФ выделена фиолетовым. Взято из Rioux et al. (2010)

В опытах *in vitro* установлено, что актин-подобный белок MamK (рис. 13) способен полимеризоваться с образованием волокон (Таока et al., 2007). MamK выполняет роль направляющей, вдоль которой одна за другой располагаются магнитосомы, которые, в свою очередь, являются выпячиванием мембраны, окружающей кристаллы минералов (Komeili et al., 2006) (рис. 14, 15).

Установлено, что механизмы биосинтеза магнитосом регулируются генетическим аппаратом, но они изучены не до конца (Schüler, 2008; Nakazawa et al., 2009). На сегодняшний день известно около 20 магнитосом-специфических белков, участвующих в формировании магнитосом, направленном транспорте железа, а также в процессах кристаллизации и внутриклеточном расположении частиц магнетита у разных магниточувствительных бактерий (Grünberg et al., 2004; Abreu et al., 2008; Schüler, 2008). Предполагается, что белков, участвующих в магнитотаксисе бактерий, значительно больше (Richter et al., 2007).

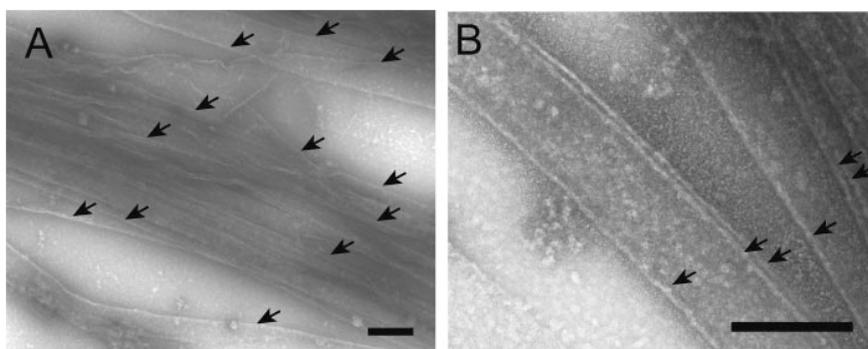


Рис. 14. Трансмиссионная электронограмма полимеризации MamK. Стрелками показаны волокна MamK. Взято из Таока et al. (2007)

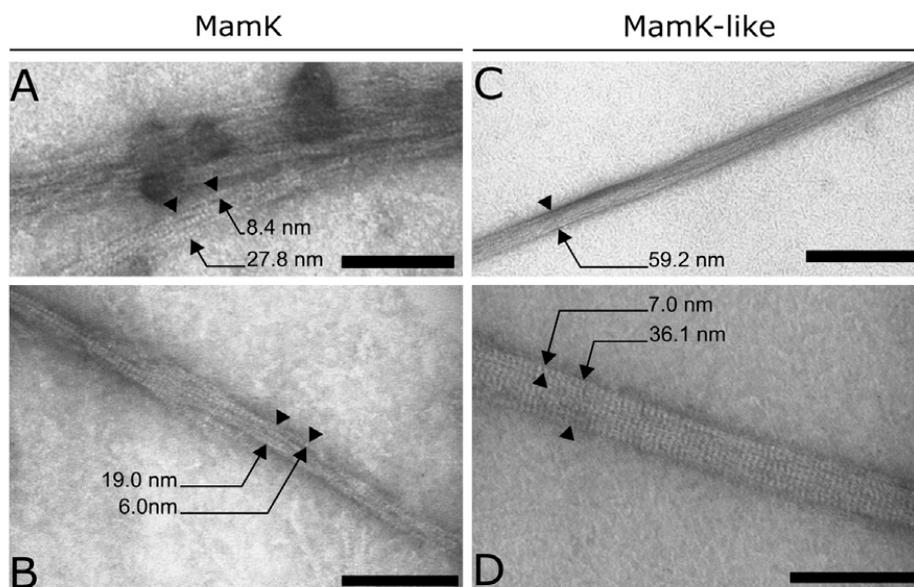


Рис. 15. Трансмиссионная электронограмма MamK (A, B) и MamK-подобного Белка (C, D). Размеры отдельных структур (нити толщиной менее 10 нм и более толстые – пучки) указаны стрелками.

Размеры шкалы: на рис. A, B и D – 100 нм; на рис. C – 300 нм.
Взято из Rioux et al. (2010)

В базе UniProt (данные на декабрь 2009 г.) мы обнаружили последовательности 97 магнитосомных пептидов и белков, выделенных из *Magnetospirillum gryphiswaldense*, *Magnetite-containing magnetic vibrio*, *Desulfovibrio magneticus* и других некультивируемых бактерий. Данные пептиды и белки объединены в 27 групп (MamA – тетраатрикопептид-повторяющие белки, MamB – посредники диффузии катионов, MamE – HtrA-подобные сериновые протеазы, MamC, MamD, MamS, MamJ, MamO, MamQ, MamM, MamN, MamH, MamF, MamR, MamK, MamP, MamU, MamX, MamI, MamL, MamT, MamW, MamY, MamG, Mms6, MmsF, MmeA). Белки некоторых групп, вероятно, специфичны только для магниточувствительных бактерий (Grünberg et al., 2004). Проведенный нами компьютерный анализ действительно указывает на то, что типичные представители большей части групп имеют гомологи (белки со степенью гомологии менее 20 % не рассматривались) только из числа белков различных бактерий. Белки из остальных групп (MamD, MamJ, MamL, MamT, MamG, MamW, MmeA, Mms6 и др.), имеющих гомологи растительного и животного происхождения, представлены значительно в меньшей степени, чем гомологи силикатеинов, силаффинов, силиказы и транспортеров кремния.

Для более детального анализа методом выравнивания последовательностей были выбраны магнитосомные белки наиболее изученной магнитотаксической бактерии *Magnetospirillum gryphiswaldense*. Например, установлено, что белок **MamD** (314 Ам; 30,227 Да) гомологичен белку CBR-SSQ-2 нематоды (431 Ам; 36,092 Да) на 29 %, тяжелой цепи фиброина восковой моли (267 Ам; 27,079 Да) – на 31 %, белку GK10816 дрозофилы (427 Ам; 36,893 Да) – на 27 %, белку шелка MiSp2 паука (157 Ам; 12,484 Да) – на 40 %, сиалофосфопротеину С дентина человека (763 Ам; 71,481 Да) – на 26 %, домену муцина-19 человека (6,254 Ам; 598,155 Да) – на 24 %. Белок **MamJ** (426 Ам; 44,317 Да) гомологичен с белком TESTI2004215 человека (718 Ам; 77,060 Да) – на 28 %, с аспартат бета-гидроксилазой Данио Рерио (472 Ам; 52,729 Да) – на 34 %, с GD20599 дрозофилы (908 Ам; 88,013 Да) – на 24 %, с САВYR-связывающим белком волокна быка (818 Ам; 87,760 Да) – на 27 %. Белок **MamL** (123 Ам; 13,391 Да) подобен белкам клаудину 32а рыбы-собаки (211 Ам; 21,970 Да) и AGAP000824-РА комара (437 Ам; 49,603 Да) – на 30 %. С белками Sox3 мыши (фрагмент из 448 Ам; 45,157 Да), фактором транскрипции SOX-3 человека (446 Ам; 45,210 Да) и Sb07g023610 сорго зернового (791 Ам; 87,923 Да) магнитосомный белок **MamT** (174 Ам; 18,884 Да) имеет гомологию 35, 32 и 27 % соответственно. **MamG** (84 Ам; 7,715 Да) имеет сходство с эластином человека (757 Ам; 66,106 Да) на 39 %, доменом белка GL13332 дрозофилы (3,445 Ам; 367,711 Да) – на 46 %, белком Wu:fb15e04 Данио Рерио (фрагмент из 597 Ам; 60,326 Да) – на 45 %. Гомология **MamW** (138 Ам; 15,088 Да) и гистона H1 кукурузы (246 Ам; 25,348 Да) составляет 45 %, **MmeA** (364 Ам; 38,413 Да) и домена миозина-10 человека (1,976 Ам; 228,999 Да) – 24 %. Степень гомологии **Mms6** (136 Ам; 12,755 Да) с фиброин-подобным белком риса (239 Ам; 19,434 Да) достигает 45 %, с фиброином 1b паука-огра (фрагмент из 494 Ам; 39,918 Да) – 42 %, преколлагеном-NG мидии (960 Ам; 82,969 Да) – 37 %.

Ранее на высокое сходство последовательностей некоторых магнитосомных белков указывали и другие исследователи. Белки MamS и MamG магниточувствительных бактерий имеют высокий процент гомологии с последовательностями фиброина шелка (Zurovec et al., 2002), эластинов, белков хрящевой ткани (Sudo et al., 1997), белков моллюсков (Bochicchio V. et al, 2001), для которых характерна самоагрегация (Grünberg et al., 2004). На наличие аналогов магнитосомных белков у высших организмов, в том числе у человека, косвенно указывают работы разных авторов, показывающие существование магнитогенеза в различных организмах. В частности, у радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*) были обнаружены клетки-рецепторы магнитного поля, содержащие одномономерные кристаллы магнетита, соединённые в цепочки, длиной порядка 1 мкм (Frankel, Blakemore, 1989; Schüler, Frankel, 1999; Grünberg et al., 2004; Бинги, Чернавский, 2005; Ford et al., 2006; Lang, Schüler, 2006; Stephens, 2006; Bazyliniski, Schübbe, 2007; Komeili, 2007; Richter et al., 2007; Scheffel, Schüler, 2007; Taoka et al., 2007; Scheffel et al., 2008; Schüler, 2008; Jogler, Schüler, 2009; Kundu et al., 2009; Li et al., 2009). О способности высших животных ощущать магнитное поле Земли сообщают и другие исследователи (Safarik, Safarikova, 2002; Pósfai, Dunin-Borkowski, 2009; Ferreira de Oliveira et al., 2010). Еще в начале 90-х гг. магнитосомы были обнаружены в мозге человека (скопления магнетита по 50–100 кристаллов размером 10–70 нм – 90 %, размером 90–200 нм – 10 %) (Kirschvink et al., 1992).

Гомологи магнитосомных белков, обнаруженные в моллюсках, одноклеточных водорослях (coccolithophorids) и других организмах, участвуют в процессах биоминерализации (Bäuerlein, 2003; Gotliv et al., 2003; Grünberg et al., 2004). Биологические функции гомологов, обнаруженных при помощи биоинформационного подхода, изучены не полностью, но известно участие некоторых из них в образовании биоминералов.

Несколько заключительных замечаний о механизмах биоминерализации

В качестве заключения можно отметить, что силикатеины, силиказа, силлаффины, транспортеры кремния, магнитосомные белки и их гомологи встречаются во многих формах жизни. Вероятно, многие организмы утратили возможность утилизировать такие соединения, как кремнезем и ферриты, а гены, кодировавшие необходимые для этого белки «молчат», либо претерпели изменения. Очевидно, что появление и развитие живых организмов находилось и продолжает находиться в постоянном взаимодействии с минеральным окружением. Можно предположить, что ответ на вопросы происхождения и эволюции жизни на Земле лежит в расшифровке механизмов биоминерализации, а также в установлении филогенетической связи участвующих в этом процессе белков.

Стоит отметить, что подходы к расшифровке процессов биоминерализации существуют. Э.Я. Костецкий предлагает оригинальную теорию о возникновении протоклеток про- и эукариотического типа при участии элементов газо-

вой фазы, апатитовой матрицы и сокристаллизующихся с ней минералов (Костецкий, Алексаков, 1981; Костецкий, 1999; Kostetsky, 2005; Костецкий, 2008a, 2008b).

О возможной структурной роли ДНК в процессах биоминерализации сообщает А.В. Натяганова (2009). В частности, по данным автора, панцири диатомей интенсивно окрашиваются агентами, используемыми при окраске хромосомных препаратов: реактивом Шиффа в реакции Фёльгена (широко применяющийся тест на ДНК), красителем Гимза при выявлении структурного гетерохроматина, а также красителями для прижизненного окрашивания ДНК (метиловым зелёным и флуоресцентным красителем DAPI). Кроме того, при обработке суспензий диатомей реагентами, специфически связывающимися с молекулами ДНК (ферментом дезоксирибонуклеаза I и этидиумом бромида), показано, что оба агента вызывают существенные деформации панцирей, проявляющиеся как в частичном изменении их морфологии, так и в полном их разрушении. В цитохимическом анализе и других видов диатомей с применением DAPI и антител на гистоны также наблюдается интенсивное окрашивание стенок панцирей. На основе всех этих фактов можно сделать заключение о наличии в химическом составе материала панцирей ДНК и дезоксирибонуклеопротеиновых комплексов (ДНП). Учитывая, что важным компонентом биокремнезёма диатомей являются также и белки (силаффины, фрустулины, плевралины), вывод о том, что ДНК является ещё одним компонентом строительного материала панцирей, представляется вполне логичным. Этот вывод согласуется с современными достижениями молекулярной биологии, показавшими, что молекулы ДНК могут служить идеальным материалом для создания микро- и наноструктур (Seeman, 2003; Rothmund, 2006).

Исследования в данном направлении идут полным ходом. В диатомовых водорослях продолжают обнаруживать вещества с предполагаемым участием в биоминерализации, хотя и с пока неизвестной ролью, например, микоспорин-подобные аминокислоты (mycosporine-like amino acids – MAA) (Singh et al., 2008; Ingalls et al., 2010).

Глава 2.

ОБЗОР ИСТОЧНИКОВ, ПОСВЯЩЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЮ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИНЕРАЛОВ

В процессе поиска опубликованных источников, посвященных исследованиям медико-биологических свойств минералов, мы обнаружили, что подавляющее число публикаций в мире (более 90 %) посвящено цеолитам – каркасным алюмосиликатам. Нами были найдены несколько обзоров (Torii, 1978; Махонько и др., 1994; Козлова, 1998; Akbar et al., 1999; Mumpton, 1999; Bish, Ming, 2001; Гамидов, 2002, 2006, 2007; Паничев и др., 2003; Kralj, Pavelic, 2003; Павленко, 2006; Голохваст и др., 2008а, 2009b), объем которых ограничен и которые касаются лишь некоторых частных областей применения этих минералов.

Фармакотоксикологическая оценка цеолитов

Еще сравнительно недавно биологические свойства цеолитов описывали лишь ролью по восстановлению элементного состава в среде организма. Эта функция природных цеолитов (которые, как известно, всегда обогащены подвижными формами химических элементов) принималась даже самыми закоренелыми скептиками при обсуждении биологической роли данных минералов. Давно уже ни для кого не секрет, что недостаток каких-либо макро- и микро-элементов, как и дисбаланс их в организме, приводит к нарушению процессов метаболизма, вызывает самые разные патологические состояния (Авцын, 1987; Скальный и др., 2002).

Долгое время минералы, в том числе и цеолиты, считались инертными по отношению к живым организмам. На сегодняшний день существует широчайший набор фактов, доказывающих участие минералов в метаболических путях живых систем (Александров, Зак, 1950; Белканова и др., 1985; Наймарк и др., 2009). В подавляющем числе сообщений речь идет о бактериях и губках, имеющих специфичные ферменты, такие как силикатеины и силиказы (Shimizu et al., 1998; Cha et al., 1999; Колесников, 2001; Schröder et al., 2003; Weaver, Morse, 2003; Eckert et al., 2006; Müller et al., 2006; Калюжная, 2007; Калюжная и др., 2007), с помощью которых живые системы могут включать минералы в свои метаболические пути. Учитывая многоуровневые и разнообразные симбиотические связи микроорганизмов и их хозяев, можно предположить, что и другие многоклеточные организмы (посредством, например, горизонтального переноса генов) могут иметь способность к утилизации и трансформации минералов.

Далее стоит упомянуть о существовании серии работ, описывающих негативные биомедицинские свойства минералов, которые могут даже вызывать у людей целый спектр профессиональных патологий, прежде всего – пневмокониозы (силикатозы, асбестозы, цементозы и т.д.) (Артамонова, Мухин, 2004). Не стоит забывать и о так называемых «камнях», или органоминеральных агрегатах (ОМА), которые встречаются практически во всех органах и тканях человека и животных, – это уролиты, кардиолиты, пневмолиты и т.д. Список минералов, встречающихся в ОМА, включает на данный момент более 80 единиц. По данной теме появилось сравнительно много публикаций (Лонсдейл, Сьютор, 1971; Крапивина и др., 1982; Pawlikowski, 1988; Lowenstam, Weiner, 1989; Корго, 1992; Wentrup-Byrne et al., 1995; Каткова, 1996; Полиенко и др., 1997; Кузьменко и др., 2002; Безрядин и др., 2003; Нигматулина и др., 2004; Голованова и др., 2006; Голованова, 2007; 2009).

Появились также работы, доказывающие существование негативных биомедицинских свойств у цеолитов (Коркина и др., 1984а; 1984б; Дурнев и др., 1990; 1993; Thomas, Ballantyne, 1992; Durnev et al., 1993; Середенин, Дурнев, 1998; Momcilovic, 1999; Даугель-Дауге и др., 2001; Дурнев, 2008; Ilgren et al., 2008). В частности были описаны мутагенные эффекты цеолитов (из-за стимуляции перекисного окисления липидов) в дозе 0,01 и 0,05 мг/мл, а в дозе 20 мг/мл – подавление активности каталазы (Дурнев и др., 1990). Была даже описана канцерогенная активность некоторых «игольчатых» форм цеолитов, например эрионита (Ilgren et al., 2008). Все эти факты лишней раз свидетельствуют о том, что к применению природных минералов необходимо подходить с максимальной осторожностью.

Наряду с указанными выше работами, свидетельствующими о цитотоксических и мутагенных свойствах цеолитов, имеются публикации с принципиально иной трактовкой негативных свойств цеолитов. Для примера приведем обзор под названием «Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgit, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite», который вышел в 2003 г. в *International Journal of Toxicology*. По итогам этих солидных изысканий у цеолитов (а именно у клиноптилолита-гейландита) не выявлено высокой степени токсичности при аппликациях, аэрозольном и пероральном введении. Не выявлена у этих цеолитов и эмбриотоксичность. В то же время доказывается, что токсичность цеолитовых пород зависит от вида используемых цеолитов, состава минеральных примесей, размера частиц и их концентрации. А в работе Fruijtier-Rölloth C. (2009) было показано, что синтетические цеолиты в дозе 37 г/кг вызывают негативные эффекты лишь в случае так называемой «чувствительной кожи».

Есть и отечественные работы, в которых сообщается об отсутствии у цеолитов выраженных канцерогенных и токсических свойств (Пылев и др., 1999; 2003; Курамшина и др., 2007).

Первым этапом при оценке перспективности цеолитового сырья месторождений для биомедицинских технологий являются минералогические и химико-физические исследования. В качестве примесей природные цеолиты всегда содержат монтмориллонит, гидрослюды, хлориты, каолинит, смешанослойные образования. Поскольку в «поисковых» фармакотоксикологических работах (Волошинец, 1991; Tatrai, Ungvary, 1993; Cefali et al., 1995, 1996; Папуниди, 1996; Рыбачук и др., 1996; Крутских, 1999; Крутских и др., 1999; Adamis et al., 2000; Ледовская, 2001; Бекетов, Братусь, 2006; Ищеряков и др., 2006; Курамшина и др., 2006; Ташбулатов и др., 2006; Залилов, 2009) используются природные цеолиты различных месторождений, неудивительно, что результаты таких исследований сильно разнятся. Существенное влияние на результаты подобных исследований оказывают также применяемые исследовательские методики.

Например, в ходе исследований (Бекетов, Братусь, 2006) было установлено, что при контакте с водой цеолит Люльинского месторождения ощелачивает ее. Однако исследования характера взаимодействия цеолита с натуральным желудочным соком в отношении 1:25–1:50 *in vitro* в течение 60 мин (37 °С) показали отсутствие достоверного влияния его на общую, свободную и связанную кислотность. В опытах отмечено повышение рН желудочного сока относительно контроля (0,9–1,0) в зависимости от дозы, длительности контакта и степени дисперсности минерала. Однако отклонения оставались в пределах физиологической нормы (1,34–1,40) при соотношении минерала и сока не менее 1:25 (фракция цеолита 0,16–0,30 мм), что положительно характеризует минерал как энтеросорбент для перорального приема. Учитывая целевое назначение исследуемого порошка (дозированные лекарственные порошки, капсулы, таблетки), представлялось целесообразным провести оценку его основных технологических свойств. Были проанализированы свойства порошка, обеспечивающие его дозирование в условиях промышленного производства: насыпная плотность, сыпучесть, угол естественного откоса, текучесть, угол вытекания, гранулометрический состав, влажность. По результатам исследований был разработан регламент и подготовлен проект фармакопейной статьи на препарат (энтеросорбент) под условным названием «Климент». В условиях промышленного производства (АКО «МПИ Синтез», г. Курган) был произведен промышленный выпуск препарата по 2,0 г в термосвариваемых пакетах типа «саше» для проведения клинических испытаний в качестве противодиарейного средства.

В работе Т.В. Крутских (1999) было установлено, что цеолит характеризуется относительно высокой гидрофильностью по сравнению с другими веществами минерального происхождения, незначительно набухает в воде (7,18 %) и обладает способностью образовывать коагуляционно-тиксотропные структуры при 40–60 % содержания твердой фазы. Результаты изучения стабильности препарата показали, что гранулы «Грацемет» (на основе Закарпатского цеолита) остаются стабильными на протяжении 2 лет. «Грацемет» снижает до 43 % количество животных с язвами, уменьшает площадь язв до 4,29 баллов, снижает язвенный индекс до 1,85, что по сравнению с патологией составляет улучшение в 17,5 раз. Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о вы-

сокой активности гранул «Грацemet» при лечении язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки. При этом выявлено, что по противоязвенной активности гранулы «Грацemet» превышают в 2 раза облепиховое масло и в 4,5 раза метилурацил. При изучении острой и хронической токсичности не установлено отрицательного влияния препарата на общее состояние животных, на показатели крови и состояние внутренних органов.

Нами также были проведены подобные исследования (Голохваст и др., 2008). В серии наших экспериментов была предпринята попытка дать экологотоксикологическую оценку ингаляционного воздействия цеолита на организм лабораторных крыс. В эксперименте мы использовали тонко измельченные цеолиты Вангинского месторождения Амурской области (клиноптилолитовый туф с содержанием полезного компонента до 70 %, остальное – глинистые минералы, кварц и полевые шпаты). Цеолиты измельчались в ультразвуковом гомогенизаторе Bandelin SONOPULS 3400 (Bandelin, Италия) до фракции около 1–10 мкм. Изучение морфологии цеолитов и фотографирование образцов было выполнено И.Ю. Чекрыжовым и П.П. Сафроновым на сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM-6490LV (JEOL, Япония) в Дальневосточном геологическом институте ДВО РАН. Образцы предварительно напылялись золотом. Исследования проводились на белых беспородных крысах (в опыт было взято 80 крыс). Экспериментальным воздействием выступало общее охлаждение животных в климатической камере «ILKA» (Feutron, ГДР) при температуре -15°C . Охлаждение проводилось в течение 15 суток по 3 часа в день. Части животных до охлаждения ингаляционно ввели в легкие цеолиты с помощью ультразвукового ингалятора УРСА-0,25П (Россия). Распыление суспензии цеолита производилось в закрытой камере в течение 15 мин в дозировке 1 г. Литоингаляция цеолитами была применена как попытка компенсировать повреждающее действие холода. Все животные были разделены на 4 группы по 20 особей: «Контроль» – интактные животные; «Холод» – охлаждаемые животные; «Ван» – животные, которым ингаляционно вводились цеолиты Вангинского месторождения; «Ван + холод» – охлаждаемые животные, которым ингаляционно вводились цеолиты Вангинского месторождения. После опытных мероприятий (в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» от 12.08.77) забирался материал для исследования. Для определения токсичности цеолитов при ингаляционном введении делались полутонкие срезы препаратов печени, почек, легких. Срезы окрашивались гематоксилином и эозином, метиленовым синим и резорцин-фуксином по Вейгарту. Фотографирование препаратов проводилось на микроскопе Zeiss Axio Imager A1 (Zeiss, Германия). Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 и Microsoft Excel. Оценку достоверности различий определяли по t-критерию Стьюдента.

В результате было отмечено, что межальвеолярные перегородки в группе «Холод» были утолщены по сравнению с животными контрольной группы за счет отека и увеличения количества ретикулярных волокон, в отдельных случаях наблюдались даже очаги фиброза. Среди клеток в большом количестве, по срав-

нению с «Контролем», были представлены фибробласты и макрофаги. Макрофаги в группе «Холод» содержали многочисленные вакуоли, отчего цитоплазма приобретала «пенистый» вид. В группе «Контроль» тучные клетки (лаброциты) чаще всего обнаруживались в перибронхиальной соединительной ткани или адвентиции бронхов. В группе «Холод» лаброциты в большом количестве мигрировали в эпителий. У клеточных элементов были снижены практически все морфометрические параметры. При ингаляции цеолита наблюдалась картина, которая морфометрически достоверно не отличалась от контрольных значений. В группе «Ван + холод» цеолит нормализовал показатели, приблизив их к контрольным (см. таблицу 2).

В группе «Ван» в морфологическом строении респираторного отдела легких и отдельных клеток достоверных отличий от группы «Контроль» обнаружено не было. Однако в большом количестве наблюдались макрофаги с многочисленными фагосомами, внутри которых предположительно находился цеолит. К сожалению, провести более точный анализ содержимого фагосом без данных электронной микроскопии и специфического окрашивания не представлялось возможным.

Таблица 2

**Морфометрические показатели лаброцитов каудального бронха
в разных экспериментальных группах**

Показатели	Группы			
	Контроль	Холод	Ван	Ван + холод
Периметр, мкм ²	22,42±0,55	19,76±0,43	23,35±0,56	21,02±0,45
Площадь, мкм ²	28,77±0,89	20,65±0,44	29,32±0,93	26,26±0,80
Ширина, мкм	4,51±0,31	3,53±0,19	4,62±0,30	4,23±0,27
Длина, мкм	8,54±0,32	7,88±0,3	8,62±0,37	8,19±0,31
Округлость, ед	2,4±0,08	2,0±0,05	2,3±0,07	2,4±0,09
Число гранул в тучной клетке	85,2±2,54	80,9±2,31	89,1±2,64	82,1±2,42
Число тучных клеток в эпителии	1,0±0,20	2,8±0,96	1,4±0,31	1,7±0,30

Цеолиты проявили себя как вещества с иммуномодулирующим действием. В нашем исследовании они меняли межпопуляционное соотношение между макрофагами и лимфоцитами. Учитывая необходимость постоянной стимуляции иммунной системы антигенами (в условиях стерильности альвеол легких в

норме), можно предположить, что вдыхание минеральной пыли явилось стимулом для функционирования иммунной системы легких, что, возможно, имеет важное эволюционное значение (рис. 16). В подтверждение этой гипотезы говорит факт фагоцитирования цеолитов дендритными клетками, выявленный в работе Anderson et al., (2007), которые являются одними из основных антиген-представляющих клеток в дыхательной системе, усиливая их функциональную активность.

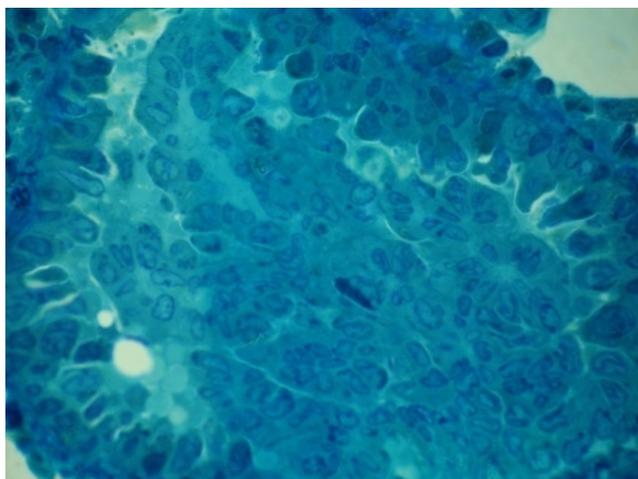


Рис. 16. Лимфоузел в легком в группе «Ван». Видны дендритные клетки и макрофаги, предположительно «нагруженные» цеолитом. Окраска метиленовым синим. Увеличение 480х

В печени крыс в группе «Холод» были обнаружены очаги вакуолизации гепатоцитов и случаи пикноза ядер, хотя в целом морфологическое гистологическое строение печени было близко к контрольным значениям. Контакты между гепатоцитами в группе «Холод» были расширены, по сравнению с контрольной группой. Скорее всего, это всё свидетельствует о нарушении обменных, энергетических и пластических процессов в паренхиме печени вследствие синдрома гиперлипипероксидации. Гистологические параметры печени крыс группы «Ван» находились в пределах контрольных значений. Однако в этой группе наблюдалось достоверное повышение процента двуядерных гепатоцитов по сравнению с группами «Контроль» и «Холод». В цитоплазме отдельных гепатоцитов и клеток Купфера в группах «Ван» и «Ван + холод» имелись фагосомы. Морфологической картины токсического повреждения ткани печени цеолитом Вангинского месторождения на уровне световой микроскопии (при увеличении до 480 раз) нами обнаружено не было.

В структуре почек в группе «Холод» наблюдалась повышенная вакуолизация эпителиоцитов, диаметр собирательных трубочек и проксимальных канальцев уменьшался по сравнению с нормой. У подоцитов отмелись сморщенные ядра, хроматин конденсировал, цитоплазма содержала вакуоли. Эти данные говорят о функциональном напряжении мочевыводящей системы вследствие повышенного содержания в крови продуктов перекисного окисления липи-

дов. Гистологическое строение почек в группах «Ван» и «Ван + холод» было близко к контрольным значениям. Стоит отметить лишь увеличение в группе «Ван» некоторых морфометрических параметров эпителиоцитов и количества фагосом в мезангиоцитах по сравнению с группой «Контроль». Токсического действия цеолитов на структуру почек нами также обнаружено не было.

Анализ полученных нами данных показывает, что минерально-кристаллический фактор среды (на примере цеолитов Вангинского месторождения Амурской области) не оказывает выраженного токсического действия при ингаляционном введении минеральной пыли в организм, судя по гистологической оценке ткани легких, почек и печени, а на фоне охлаждения организма этот фактор еще и нормализуют большинство морфометрических параметров. Кроме того, при применении в экспериментальных группах при холодовом воздействии цеолиты проявили индуцирующее влияние на регенераторные свойства гепатоцитов.

Стоит отметить зарождающийся среди специалистов интерес к биомедицинскому применению синтетических цеолитов (Жуковина и др., 1998; Жуковина, 2001; Зайцев, 2003). Необходимо сказать, что к использованию синтетических цеолитов в биомедицинских целях очень долгое время сохранялось весьма негативное отношение. Считалось, что абсолютно все синтетические цеолиты канцерогенны и высокотоксичны и что они не содержат в необходимых концентрациях биологически активных химических элементов. В последние годы в отношении применения синтетических цеолитов в медицине наметились некоторые сдвиги, на что, в частности, указывается в работе Fruijtier-Rölloth (2009). В работе О.И. Зайцева (2003) предложен новый подход к созданию лечебных средств на основе синтетического цеолита для лечения кишечных заболеваний. При этом используется комплексное объединение антимикробных и адсорбционных свойств цеолитов. Проведен комплекс теоретических и экспериментальных исследований по изучению условий получения и свойств синтетического цеолита, а также врачебных субстанций, полученных путем ионной связи между синтетическим цеолитом и биологически активными веществами. Разработаны технологические условия на производство синтетического цеолита Na для косметических и фармацевтических целей. Установлена адсорбционная активность синтетического цеолита. Предложены меры по увеличению производительности и надежности работы технологического оснащения, воплощенные в действующее производство.

В работе О.В. Жуковиной (2001) была разработана технология получения субстанции на основе синтетического цеолита Na, которая проявила адсорбционную, антимикробную активность и пролонгированное действие. Обосновано применение синтетического цеолита Na в фармации как основы для фиксирования препаратов с антимикробными свойствами. Подобран врачебный препарат «Декаметоксин», имеющий антимикробное действие и способность к ионному обмену с синтетическим цеолитом. Предложена рациональная технологическая схема производства субстанции, условно названной «Декацеол», разработан регламент на ее получение. Проведен комплекс химических, физико-

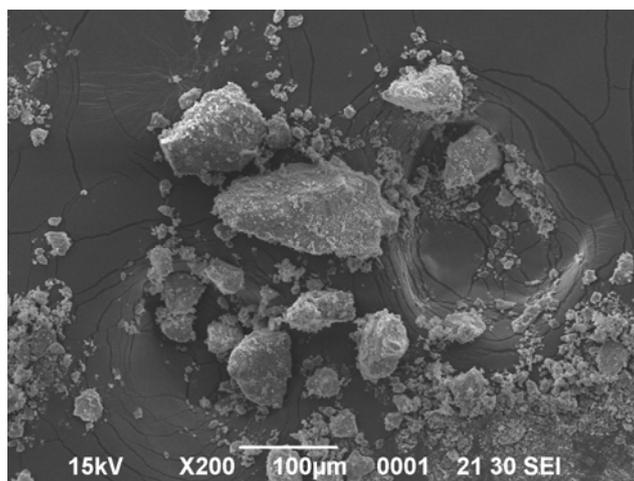
химических и микробиологических исследований, которые доказали ее комплексное антимикробное действие, что определило перспективу ее использования для борьбы с инфекционными процессами микробного происхождения с выраженным интоксикационным эффектом.

Крайне интересным является направление модифицирования и обогащения цеолитов разными добавками (Зайцев и др., 1998; Cerri et al., 2006), в том числе лантаном (Кожевникова и др., 2001). Проведенные последними авторами исследования показали, что природный клиноптилолитсодержащий туф обладает способностью извлекать ионы лантана из водных растворов. С увеличением концентрации раствора наблюдается изменение селективности клиноптилолитсодержащего туфа по отношению к ионам лантана и снижение его сорбционной способности. Скорость процесса зависит от размера зерен туфа и концентрации растворов. Таким образом, использование клиноптилолитовых туфов и лантана в сорбционной технологии открывает перспективы получения эффективных лекарственных средств – стимуляторов регенерационной терапии.

Очевидно, что для увеличения активности цеолитов необходимо их измельчать, увеличивая поверхность. Первоначально цеолиты измельчали только механически. Затем стали появляться работы по «трибомеханическому» и ультразвуковому измельчению цеолитов (Colic et al., 2000; Herceg et al., 2004; Голохваст и др., 2009).

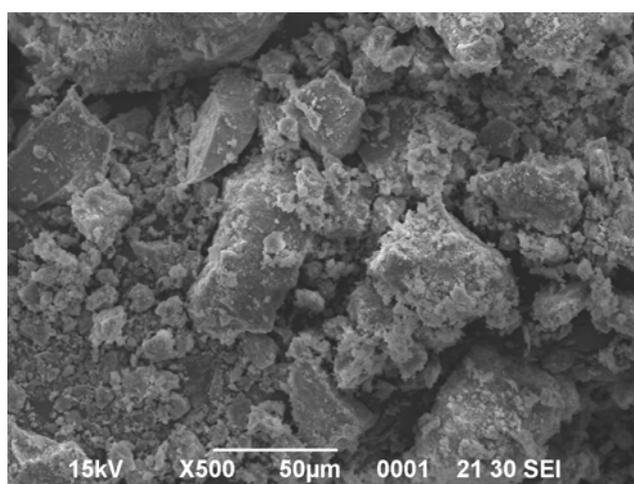
Суть нашей методики измельчения (Голохваст и др., 2009; 2010) сводится к следующему. Кристаллическая структура цеолитов образована тетраэдрическими фрагментами $[\text{SiO}_4]^{4-}$ и $[\text{AlO}_4]^{5-}$, объединенными общими вершинами в трехмерный каркас, пронизанный полостями и каналами (окнами) размером до $4,4 \times 7,2 \text{ \AA}$. В цеолитовых «окнах» находятся молекулы H_2O и катионы щелочных и щелочно-земельных металлов, аммония, алкиламмония и др. В обычных условиях «каналы» и «окна» заполнены катионами и молекулами воды, обладающими значительной свободой перемещения. Акустическое воздействие на частицы цеолитов вызывает в жидкости, заполняющей поры, кавитационные явления, обеспечивающие разрушение минералов за счет резкого повышения в них внутрипорового давления. При этом интенсивное «взаимоистирание» поверхностей частиц (масса материала находится в состоянии «кипящего слоя») обеспечивает «окатанность» поверхности частиц порошка.

В процессе подготовки добытый природный цеолит обычно дробят до получения частиц размером 5–20 мм с использованием дробилки. В последующем этот материал подвергают измельчению с использованием ультразвукового дезинтегратора до получения фракции с размерами частиц от 1–2 до 10 мкм. Сравнение результатов механического и ультразвукового способа измельчения материала как главного процесса подготовки порошка иллюстрируется фотографиями (рис. 17–22), полученными на сканирующем электронном микроскопе. У нижнего поля снимков приведены режимные параметры съемки (слева направо: напряжение питания, кратность увеличения, масштаб снимка, номер работы и текущее время).



*Рис. 17. Электронная фотография кристаллов клиноптилолита.
Увеличение $\times 200$*

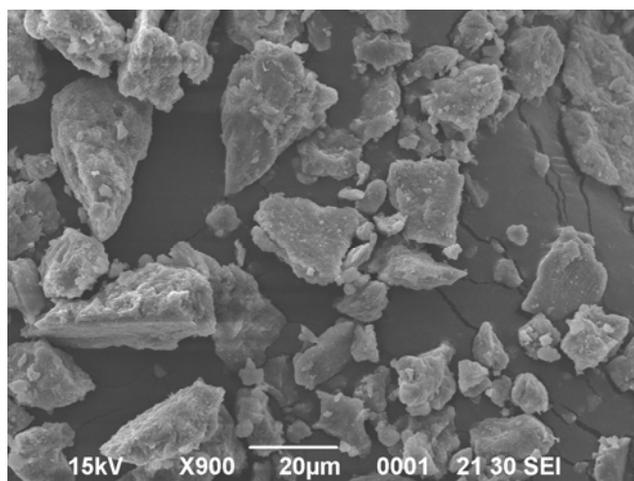
На рис. 17 показан результат механического измельчения цеолитов в течение 1 ч. Как видно на фотографии, разброс размеров частиц довольно велик (от 150 до 5 мкм), при этом объемная доля крупных частиц (от 150 до 20 мкм) составляет около 0,8 объема материала.



*Рис. 18. Электронная фотография кристаллов клиноптилолита.
Более светлые кристаллы – монтмориллонит. Увеличение $\times 500$*

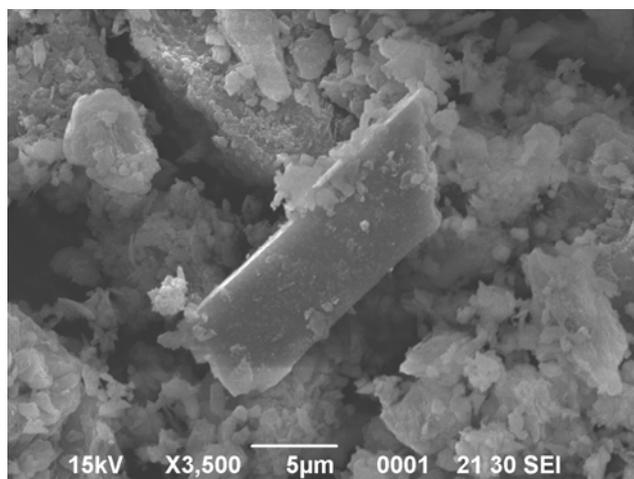
На рис. 18 показан результат механического измельчения цеолитов в течение 2 ч. Здесь мелкие, более светлые частицы на фоне кристаллов цеолита представлены монтмориллонитом. Как видно из фотографии (кратность увеличения – 500), разброс размеров частиц цеолита уменьшился и составляет от 20 до 50 мкм, при этом на частицах цеолита четко просматриваются острые грани.

На рис. 19 показан результат механического измельчения цеолитов в течение 3 ч. Кратность увеличения – 900. Разброс размеров частиц цеолита уменьшился, но остается достаточно заметным, составляя от 5–10 до 20–30 мкм, при этом на частицах цеолита всё так же четко просматриваются острые грани и иглы вершин обломков.



*Рис. 19. Электронная фотография кристаллов клиноптилолита.
Увеличение $\times 900$*

На рис. 20 показан результат механического измельчения цеолитов в течение 4 ч. Здесь мелкие, более светлые частицы на фоне кристаллов цеолита – всё тот же монтмориллонит. Как видно из фотографии (кратность увеличения – 3500), разброс размеров частиц цеолита почти прежний – от 5–10 до 20–30 мкм, при этом частицы цеолита представлены остроугольными обломками кристаллов.



*Рис. 20. Электронная фотография кристаллов клиноптилолита.
Более светлые кристаллы – монтмориллонит. Увеличение $\times 3500$*

Таким образом, дальнейшее увеличение продолжительности процесса механического измельчения фактически не дает прироста степени дисперсности материала, не удается также и уменьшить степень остроугольности обломков.

На рис. 21 показаны результаты ультразвукового измельчения цеолитов в течение 20 мин. При кратности увеличения в 3500 хорошо видно, что разброс размеров частиц цеолита существенно уменьшился и уже составляет от 2–3 до 10 мкм, при этом частицы цеолита представлены окатанными обломками.

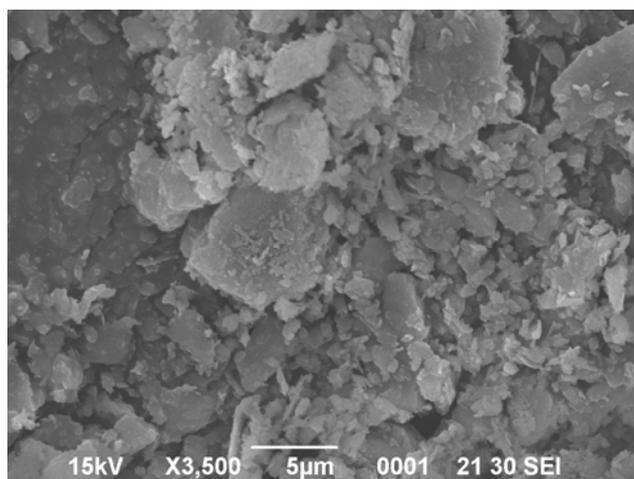


Рис. 21. Электронная фотография кристаллов клиноптилолита (ультразвуковое измельчение в течение 20 мин). Более светлые кристаллы – монтмориллонит. Увеличение $\times 3500$

При увеличении времени ультразвукового измельчения цеолитов до 30 мин, как видно на фотографии (рис. 22), разброс размеров частиц цеолита остался приблизительно на прежнем уровне (от 2–3 до 10 мкм). При этом степень окатанности обломков частиц цеолита возросла.

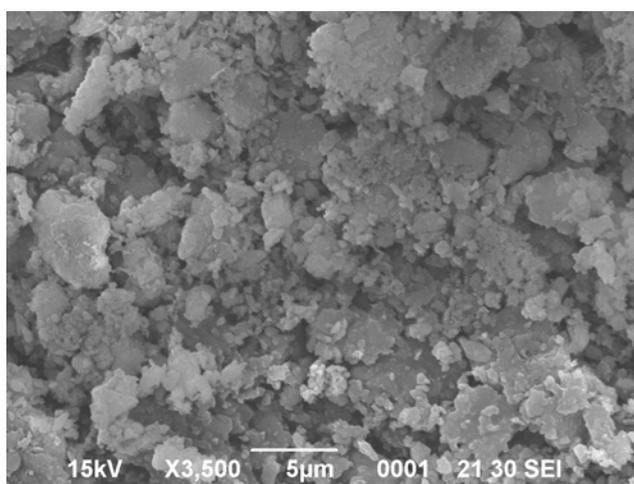


Рис. 22. Электронная фотография кристаллов клиноптилолита (ультразвуковое измельчение в течение 30 мин). Более светлые кристаллы – монтмориллонит. Увеличение $\times 3500$

Стоит отметить, что, помимо увеличения окатанности и уменьшения размера частиц минерала, предложенный нами способ измельчения цеолитов позволяет существенно сократить время процесса измельчения как минимум в 10 раз.

Гранулометрический анализ размера частиц можно проводить с помощью лазерного анализатора частиц (например, Fritch Analysette NanoTec).

Антитоксические, адсорбционные и ранозаживляющие свойства цеолитов

Считается доказанным, что цеолиты в организме действуют как эффективные сорбенты, способные сорбировать **тяжелые металлы** (Vrzgula, Seidel, 1989; Haidouti, 1997; Cincotti et al., 2001; Abusafa, Yucel, 2002; Гайдаш, Цуканов, 2002; Засекин, 2002; Албегова и др., 2004; Гайдаш, 2005; Гайдаш и др., 2005; Брин и др., 2006; 2007; Шуклин, 2006; Бузоева и др., 2007; Гаглоева, Брин, 2007; Бузоева, 2008; Гаглоева, 2008; Папуниди, 2008), **свободные радикалы** (Ivkovic, Zabcic, 2002; Zarkovic et al., 2003; Соловьев и др., 2004; Sverko et al., 2004; Гагаро, Соловьев, 2006; Шуклин, 2006; Гагаро, 2007; Голохваст, Паничев, 2008), **продукты распада и токсины** (Паничев, 1987б; Phillips et al., 1990; Harvey et al., 1991; 1993; Thomas, Ballantyne, 1992; Кушеев, 1995, 2002; Rodrigues-Fuentes et al., 1997; Parlat et al., 1999; Колотилова, 2000; Oguz et al., 2000; Федорова, 2000; Huwig et al., 2001; Tomasevic-Canovic et al., 2001; Ivkovic et al., 2005; Колотилова., Иванов, 2005, 2006; Ortatatlia et al., 2005; Попп и др., 2005; Горьковенко и др., 2006; Daković et al., 2006; Горьковенко, 2007; Папуниди, 2008), **радиоактивные элементы** (Forberg et al., 1989; Mizik et al., 1989; Bereczk, 1998; Харьковский, Третьякова, 1998; Красноперова и др., 2001; Кривова и др., 2001; Бгатова и др., 2009). Тем самым они берут на себя значительную часть функции антитоксической системы организма, прежде всего печени.

В частности, в работе Д.А. Засекина (2002) говорится о том, что пероральное введение лабораторным животным солей тяжелых металлов (Cu, Zn, Pb, Cd, Sr) повышает их уровень в паренхиматозных органах крыс от 2 до 365 раз. При этом у лабораторных животных развивается субкомпенсированный метаболический ацидоз, угнетается активность ферментных систем, развивается гипергликемия, усиливается уреогенез, нарушается белоксинтезирующая функция печени, снижается концентрация и изменяется соотношение кето- и глюкогенных, заменимых и незаменимых аминокислот. Для элиминации тяжелых металлов из органов и тканей лабораторных животных испытана эффективность природных и синтезированных сорбентов (цеолит, сапонит, хумолит, палигорскит, полисорб-М, энвет-1), и установлено их положительное действие. Указанные сорбенты, способствуя выведению избытка тяжелых металлов до параметров ПДК, не вызывают изменений клинических показателей, нормализуют обмен белков, углеводов, липидов, минеральных веществ в организме, что указывает на возможность их широкого использования в качестве детоксикантов и профилактических средств. С целью снижения уровня тяжелых металлов в организме лактирующих коров предложены доза и оптимальный срок использования природных сорбентов, что дает возможность получать экологически безопасную продукцию животноводства на территориях с повышенным содержанием Pb, Cd, Sr, Cu, Zn естественной или техногенной природы.

Адсорбирующая активность некоторых цеолитов выявлена и по отношению к глюкозе (Conception-Rosabal et al., 1997, 2006). Доказано даже, что благодаря этому качеству цеолиты могут применяться при лечении сахарного диабета.

Доказан также выраженный эффект «Литовита» (БАД на основе цеолита) при токсическом и инфекционном гепатите. В ходе исследования доказано позитивное влияние композиции на функциональное состояние печени, выражающееся в повышении ее антитоксической и синтетической функций (проба Квика), снижении активности трансаминаз сыворотки крови, соотношения жир/азот в печени (Зорин, 2002).

Есть также данные, свидетельствующие о положительном эффекте применения «Литовита» при термических ожогах. При приеме «Литовита» к 25-м суткам показатели железа, магния, цинка и калия достоверно превышали значения соответствующих показателей крови пациентов контрольной группы и приближались к физиологической норме. Следствие данного эффекта: у пациентов, получавших дополнительно БАД «Литовит» (стандартные курс и дозировка), отмечалось значительное улучшение клинического течения болезни: длительность госпитального периода в среднем на 4 сутки была меньше, чем у больных, не получавших «Литовит» (Полякевич, 2001).

Существуют сообщения о положительном влиянии цеолитов на раневой процесс. Как указывают ряд авторов (Убашеев, 1998; Максарова, 1998а, 1998б, 1998в; Бгатова, 2000; Крутских, 1999а; 1999б; Ветошкина, 2002; Немирович О.В., 2002; Доржиев, 2003; Донченко, 2005; Колотилова, 2005; Колотилова, Иванов, 2006), цеолиты стимулируют эпителизацию и развитие грануляционной ткани с пролиферацией соединительнотканых элементов как в случае поверхностных ран, так и при заживлении язвенных поражений желудка и кишечника.

Интересные данные о действии цеолитов при аппликационном их применении в ранах различной этиологии получены в работах А.М. Паничева с соавторами (2004) и Н.И. Богомолова с соавторами (2005). Они свидетельствуют о том, что цеолиты имеют ярко выраженный дегидрационный эффект, заметно снижающий отек окружающих тканей, особенно в первые часы лечения. Обнаружена способность цеолитов значительно повышать чувствительность микрофлоры к антибиотикам. Выявлено, что цеолиты не обладают аллергенным действием, а широкий спектр биологически доступных элементов обеспечивает в организме электролитный баланс сред, формирует тканевые составляющие, ферментные, медиаторные и иные системы, способствуя ускоренной регенерации нарушенных тканей. Попытку коррекции ожогов с помощью нового раневого покрытия «Литопласт» (разработка – Силкин и др., 2003) на основе цеолита проводили в НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН, а также в ряде других институтов, при этом получили выраженный положительный результат (Бородин и др., 2003, 2004а; 2004б; 2005; Бгатова и др., 2004; 2005; Маянская и др., 2004; Рачковская и др., 2005; Павленко, 2007).

В работе S. Ivković с соавторами (2005) было продемонстрировано, что применение внутрь в течение 4-х недель в виде пищевой добавки трибомеханически активированных цеолитов ТМАЦ (ТМАЗ) приводило к восстановлению в плазме крови онкологических пациентов более высокого уровня антиоксидантов и к уменьшению количества свободных радикалов. Более того, применение ТМАЗ при лечении мышей и собак, страдающих различными видами рака,

привело к улучшению общего состояния здоровья, уменьшению размеров опухоли и увеличению выживаемости. Комбинация TMAZ с доксорубицином для лечения мышей, зараженных карциномой молочных желез, была значительно более эффективной, что проявлялось в уменьшении количества легочных метастазов, по сравнению с группой, которую лечили только доксорубицином. Клинические наблюдения показывают, что TMAZ может быть очень многообещающим при лечении опухолей, которые отвечают на иммунологическое лечение интерфероном и интерлейкинами, таких как меланома, рак почки, рак легких и астроцитомы II и III степеней. Было отмечено значительное улучшение индекса Карновски у 40 пациентов с раком легких и 21 пациента с глиобластомой после 4-х недель применения 12–16 грамм TMAZ ежедневно. Некоторые пациенты с меланомой III и IV стадии и раком легких живут без признаков рецидива более 5-ти и 6-ти лет соответственно на фоне длительного приема высоких доз TMAZ.

В работе V. Sverko с соавторами (2004) *in vivo* у мышей изучались эффекты микронизированного (трибомеханически активированного) клиноптилолита и «Клиноптилолита форте» (клиноптилолит + 40 % экстракта измельченного сухого листа *Urtica dioica* L.) на перекисидацию липидов и антиоксидантную емкость. Было проведено измерение концентрации реактивных субстанций тиобарбитуровой кислоты и содержания общей супероксиддисмутазы (СОД) в гомогенате печени и общего антиоксидантного статуса в плазме. Полученные результаты показали, что добавление в течение 3-х недель к пище трибомеханически активированного минерального комплекса «Клиноптилолит форте» в дозе 12,5 % от массы пищи значительно уменьшает процессы перекисидации липидов в печени. Это происходило параллельно со значительным увеличением содержания общей СОД, что наблюдалось в случаях применения клиноптилолита и «Клиноптилолита форте». Это исследование показывает, что «Клиноптилолит форте» может быть новым классом ингибиторов перекисидации липидов и мощным антиоксидантом.

Во многих работах описано влияние цеолитов на систему почек и минеральный обмен организма (Айзман и др., 1993; Гайдаш, 1997; Герасев и др., 2000; 2001; 2003; 2004; Gerashev et al., 2001; Герасев, 2001a; 2001b; 2005; Рахимов, 2001; Гайдаш, 2003, 2005; Eneemark et al., 2003; Луканина, 2004; Святаш, 2004).

Как сообщает А.Д. Герасев (2004) в экспериментах *in vitro* и *in vivo* было установлено, что природные цеолиты, использованные в качестве 5-процентной пищевой добавки, значительно увеличивают поступление в желудочно-кишечный тракт Mn, Al, Be, Pb, Li, As, Fe и V. Однако основная часть минеральных веществ, в избытке поступающих с цеолитами, находится в связанной форме, что препятствует их абсорбции в кишечнике. Вероятно, поэтому в условиях цеолитной диеты минеральный состав плазмы крови и тканей изменяется незначительно, а экскреция избыточно поступающих элементов осуществляется, в основном, с калом.

Существуют работы, посвященные влиянию цеолитов на костную ткань (Герасев, 2001; Бледнова, 2003; Сигарева, 2004). Так, в сообщении Н.А. Сигаре-

вой (2004) материалом исследования служили крысы линии Вистар, которым был произведен краевой дефект средней трети бедра оперативным путем. Опытная группа получала стандартный корм с 5%-й добавкой (по массе) порошкообразного цеолита Шивыртуйского месторождения (95%-й клиноптилолит, фракция 0–1 мм) ежедневно. Контрольная группа получала стандартный корм вивария. Животные выводились из эксперимента в сроки 7, 14 и 28 дней. Препараты бедренной кости декальцинировались в трилоне «В» и исследовались методами традиционной морфогистохимии. Через 7 дней в опытной группе дефект бедренной кости был заполнен остеогенной тканью. Со стороны материнского ложа наблюдалось формирование молодой костной ткани в виде примитивных балочных структур, окруженных цепочками остеобластов. В материнском ложе – перестройка костной ткани. В зоне дефекта – продуктивная реакция надкостницы в виде периостального костеобразования с формированием сети примитивных костных балок. В контрольной группе в области дефекта костного регенерата не наблюдалось. Над дефектом располагалась рыхлая соединительная ткань и мелкие костные обломки. По краям дефекта выявлялись очаги клеточно-волокнутой ткани. Среди клеточно-волокнутой ткани прослеживалось формирование коллагеновых волокон в слабобазофильном матриксе. Со стороны надкостницы – остеогенная реакция. На дне костного дефекта наблюдались остатки некротизированного костного мозга. Через 14 дней в опытной группе дефект заполнен молодой костной тканью примитивного строения. Вокруг костных балок возникли цепочки остеобластов и полосы остеоида. Объем периостальных костных разрастаний не увеличился, но костные структуры в них выглядели более зрелыми. В контроле зона краевого дефекта заполнена клеточно-волокнутой тканью, местами хрящевой. В зонах, прилежащих к дефекту, выражена пролиферативная реакция надкостницы. По краям дефекта наблюдалось периостальное костеобразование в виде примитивных костных балок, окруженных остеобластами. Костные балки нерегулярного строения располагались беспорядочно. Через 28 дней регенерат дефекта в образцах опытной группы состоял из губчатой костной ткани. Костные балки нерегулярного строения, местами тонкие; в некоторых участках наблюдался остеосклероз. В межбалочных пространствах располагался миелоидный костный мозг. Над дефектом надкостница утолщена, наблюдалась пролиферация, но в меньшей степени, чем в предыдущие сроки. В препаратах контрольной группы дефект частично заполнен новообразованной костной тканью примитивного балочного строения. Костные балки тонкие, линии склеивания нерегулярные. Всё еще сохранялись участки клеточно-волокнутой ткани с вкраплениями хряща. Периостально образовавшаяся костная ткань уменьшилась по объему, ее структуры перестроились в более зрелые. Полученные результаты свидетельствуют об эффективном воздействии цеолитов на динамику регенераторных процессов костной ткани, что проявилось в активизации остеогенеза в опыте по сравнению с контролем.

В работе Е.А. Попп и соавторов (2005) на 45 крысах и 120 плодах изучали протективное влияние пищи, содержащей добавки природных цеолитов, на ис-

ход беременности, осложненной острым экспериментальным эндотоксикозом, вызванным перегреванием животных. В результате использования массометрических, гистологических, гистохимических, электронно-микроскопических методов и учета маркеров эндогенной интоксикации было установлено, что использование добавок цеолита способствует повышению резистентности организма к экстремальному воздействию. При энтеропротекции цеолитами острого эндотоксикоза, вызванного перегреванием беременных крыс, отмечена лучшая выживаемость животных, меньшая эмбриональная смертность, выявлены адаптивные изменения в плаценте и печени матери.

Существуют и другие работы по исследованию введения цеолита при перегревании организма (Воробьева, 2007, 2008). В частности, в работе Н.Ф. Воробьевой (2007) исследовалось состояние крови и клеточный состав подкожной рыхлой соединительной ткани крыс линии Вистар при длительном поступлении в организм природных цеолитов в норме и при однократном общем перегревании. Показано, что природные цеолиты обладают протективным эффектом и повышают резистентность организма к воздействию высокой внешней температуры.

Для исследования антиоксидантной активности содержащихся в цеолитовых туфах минералов: α -кварца, полевого шпата и вулканического стекла – нами в опытах *in vitro* исследовано их влияние в измельченном состоянии: на аскорбат- и НАДФН-зависимое перекисное окисление липидов (ПОЛ) в микросомах печени крыс. После забоя животных вскрывали их грудную и брюшную полость и в нижнюю полую вену через сердце вводили канюлю. Для удаления гемоглобина печень *in situ* перфузировали 0,15М раствором KCl, содержащим 5мМ трис-HCl буфер, pH 7,4, до светло-желтого цвета. Печень удаляли, отжимали на марлевой салфетке, взвешивали и измельчали ножницами. Гомогенат приготавливали в гомогенизаторе Даунса с тефлоновым пестиком при отношении массы ткани к объему раствора указанного выше состава как 1:3. Гомогенизирование проводили в течение одной минуты при двадцати движениях пестика вверх и вниз. Все процедуры проводили, используя растворы, охлажденные до 4–5 °С. Гомогенат центрифугировали при 9500g в течение 20 минут при 3 °С на лабораторной охлаждающей центрифуге K24D (Германия). Надосадочную жидкость подвергали дальнейшему центрифугированию при 24000g в течение 120 минут при 3 °С. Осадок микросом ресуспендировали в среде выделения до содержания белка 20–25 мг/мл, и в дальнейшем использовали в работе.

ПОЛ в суспензии микросом объемом 1 мл, содержащей 0,8 мМ аскорбат (или 1 мМ НАДФН); 0,2 мМ пиродифосфат натрия; 50 мМ трис-HCl буфер, pH 7,4; 1,0 мг белка микросом инициировали внесением ионов Fe^{2+} в конечной концентрации 12 мкМ. Продолжительность инкубации – 5 минут для аскорбат-зависимого и 20 минут – для НАДФН-зависимого ПОЛ, температура 37 °С. Реакцию останавливали добавлением 30%-го раствора ТХУ с ЭДТА в конечной концентрации 1,5 мМ. При исследовании АОА наноминералов в инкубационную смесь вносили минералы в количестве 10 мг. В отдельном опыте варьировали количество вносимого α -кварца в пределах 1–50 мг. О скорости ПОЛ су-

дили по образованию МДА, определяемого по цветной реакции с ТБК (Бородин Е.А. и соавт. 1992). Антиоксидантный эффект наноминералов рассчитывали по формуле:

$$AOA = \frac{MDA_{\text{контроль}} - MDA_{\text{опыт}}}{MDA_{\text{контроль}}} * 100 \%,$$

где AOA – антиокислительная активность; $MDA_{\text{контроль}}$ – образование МДА в микросомах; $MDA_{\text{опыт}}$ – образование МДА в микросомах в присутствии наноминерала.

Как видно из полученных результатов (табл. 3), скорость неферментативного аскорбат-зависимого ПОЛ в суспензии микросом снижается в присутствии всех наноминералов от 3,1 нмоль МДА $\text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка микросом до 1,8–2,5 нмоль МДА $\text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка микросом. Наибольший антиоксидантный эффект (41 %) оказывал α -кварц, наименьший (19 %) – полевым шпат.

Таблица 3

Влияние наноминералов в концентрации 10 мг/мл инкубационной смеси на скорость аскорбат-зависимого ПОЛ в микросомах печени (представлены средние значения)

Показатели	Группы			
	Микросомы	Микросомы + α -кварц	Микросомы + полевой шпат	Микросомы + вулканическое стекло
Скорость ПОЛ (нмоль МДА $\text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка микросом)	3,1±0,24	1,8±0,11	2,5±0,15	2,1±0,12
Антиокислительный эффект наноминералов (%)	–	41	19	33

Аналогичный эффект оказывают наноминералы и на ферментативное НАДФН-зависимое ПОЛ в суспензии микросом (табл. 4). Как и в случае аскорбат-зависимого ПОЛ, антиоксидантный эффект при НАДФН-зависимом ПОЛ сильнее всего выражен у α -кварца (65 %), меньше – у вулканического стекла (30 %) и еще меньше (7 %) – у полевого шпата.

Таблица 4

Влияние наноминералов на скорость НАДФН-зависимого ПОЛ в микросомах печени (представлены средние значения)

Показатели	Группы			
	Микросомы	Микросомы + α -кварц	Микросомы + полевой шпат	Микросомы + вулканическое стекло
Скорость ПОЛ (нмоль МДА $\text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка микросом)	0,26±0,016	0,09±0,01	0,24±0,013	0,18±0,015
Антиокислительный эффект наноминералов (%)	–	65	7	30

Результаты исследования зависимости влияния α -кварца на скорость аскорбат-зависимого ПОЛ в микросомах печени от его концентрации в инкубационной смеси приведены в табл. 5. В данном опыте скорость ПОЛ в микросомах составила $2,21$ нмоль МДА $\text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка микросом. При увеличении концентрации α -кварца в инкубационной смеси с 1 до 50 мг/мл скорость ПОЛ снизилась до $2,17-0,33$ нмоль МДА $\text{мин}^{-1} \cdot \text{мг}^{-1}$ белка микросом, а антиоксидантный эффект увеличился с 2 до 85 %.

Таблица 5

Зависимость влияния α -кварца на скорость аскорбат-зависимого ПОЛ в микросомах печени от его концентрации в инкубационной смеси (представлены средние значения)

Показатели	Группы				
	Микросомы	Микросомы + α -кварц (1 мг/мл)	Микросомы + α -кварц (5 мг/мл)	Микросомы + α -кварц (10 мг/мл)	Микросомы + α -кварц (50 мг/мл)
Скорость ПОЛ (нмоль МДА $\text{мин}^{-1} \cdot \text{г}^{-1}$ белка микросом)	$2,21 \pm 0,17$	$2,17 \pm 0,016$	$1,40 \pm 0,011$	$0,84 \pm 0,091$	$0,33 \pm 0,039$
Антиокислительный эффект (%)	–	2	37	62	85

Таким образом, при исследовании влияния α -кварца, полевого шпата и вулканического стекла на ПОЛ в микросомах печени крыс *in vitro* было установлено, что все три наноминерала оказывают антиоксидантный эффект как при неферментативном, так и при ферментативном ПОЛ. Антиоксидантный эффект выражен сильнее всего – у α -кварца, меньше всего у полевого шпата. Сила эффекта пропорциональна концентрации α -кварца в инкубационной смеси.

На первый взгляд установленный нами антиоксидантный эффект наноминералов, и особенно α -кварца при ПОЛ в микросомах печени, представляется весьма неожиданным, и объяснить его механизм пока затруднительно. Вряд ли использованные минералы обладают восстанавливающими свойствами и являются истинными антиоксидантами, т.е. ловушками свободных радикалов. В качестве причины эффекта можно представить сорбцию минералами каких-либо компонентов, необходимых для протекания процесса ПОЛ, например ионов Fe^{2+} . Мы проверили это предположение, исследовав способность минералов сорбировать ионы Fe^{2+} .

Для исследования сорбции ионов Fe^{2+} использованными в работе минералами нами разработан метод количественного определения ионов Fe^{2+} по качественной реакции на ионы Fe^{2+} с $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN}_6)]$. К 1 мл $1,28$ мМ Fe^{2+} добавляли от 10 до 100 мг минерала. Тщательно перемешивали содержимое пробирки в течение нескольких минут. Далее смесь центрифугировали для осаждения минерала, отбирали 0,1 мл надосадка и определяли в нем содержание ионов Fe^{2+} по цветной реакции с $\text{K}_3[\text{Fe}(\text{CN}_6)]$.

При относительно низких концентрациях ионов Fe^{2+} и $K_3[Fe(CN_6)]$ не происходит выпадения осадка берлинской лазури, и реакция сопровождается лишь развитием сине-голубого окрашивания с максимумом при 693 нм. Спектр поглощения цветного продукта не перекрывается с пиком поглощения $K_3[Fe(CN_6)]$, максимум которого отмечается при 420 нм. Используемая нами концентрация $K_3[Fe(CN_6)]$ – 50 мг/100 мл. Объем инкубационной смеси 3 мл. Линейная зависимость интенсивности развивающейся окраски от количества вносимого Fe^{2+} отмечается в диапазоне количества вносимого Fe^{2+} от 20 до 180 нмоль (рис. 23). Из калибровочного графика мы рассчитали коэффициент мольной экстинкции образуемого цветного комплекса, составивший 7150 ед. ОП $M^{-1} \cdot cm^{-1}$.

Первоначально для исследования сорбции ионов Fe^{2+} мы брали 100 мг минералов. Как видно из представленных в табл. 6 результатов, в выбранных экспериментальных условиях полевой шпат сорбировал практически всё железо, вулканическое стекло сорбировало 98 % железа, а α -кварц – только 28 %.

При исследовании сорбции ионов Fe^{2+} различными количествами полевого шпата (10–50 мг) установлено, что процент сорбции возрастает с увеличением количества данного минерала. При этом 1 мг минерала сорбирует 1,2–1,3 нмоль Fe^{2+} (табл. 7).

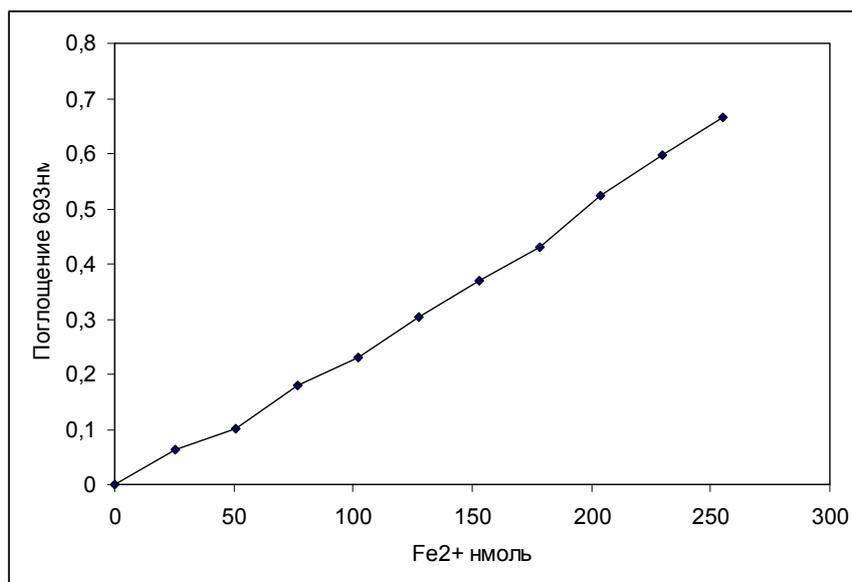


Рис. 23. Калибровочный график для определения ионов Fe^{2+} по цветной реакции с $K_3[Fe(CN_6)]$

Таблица 6

Сорбция ионов Fe^{2+} наноминералами (100 мг наноминерала, представлены результаты типичного опыта)

Показатели	Группы			
	Исходный раствор ионов Fe^{2+}	α -кварц	Полевой шпат	Вулканическое стекло
нмоль Fe^{2+} в растворе	100	72	1	8
Сорбировано Fe^{2+} (нмоль)	—	28	99	92
% сорбции	—	28	99	92

Так, было показано, что исследованные минералы действительно способны сорбировать ионы Fe^{2+} , и это согласуется с их антиоксидантным эффектом при ПОЛ в микросомах печени. Однако прямой зависимости между выраженностью антиоксидантного эффекта минерала и его способностью к сорбции Fe^{2+} пока не выявлено. Так, α -кварц оказывает наиболее выраженный антиоксидантный эффект, обладая при этом наименьшими сорбционными свойствами. Из трех исследованных минералов только полевой шпат эффективно сорбирует Fe^{2+} , проявляя при этом наименьший антиоксидантный эффект. Если учесть, что концентрация ионов Fe^{2+} в инкубационной смеси при иницировании ПОЛ (12 мкМ) была на два порядка ниже их концентрации в растворе при исследовании сорбции ионов Fe^{2+} минералами, объяснить выявленные антиоксидантные свойства минералов при ПОЛ в микросомах печени исключительно способностью минералов сорбировать ионы железа невозможно.

Таблица 7

Зависимость сорбции ионов Fe^{2+} полевым шпатом от количества наноминерала (представлены результаты типичного опыта)

Показатели	Группы					
	Исходный раствор ионов Fe^{2+}	Полевой шпат				
		10 мг	20 мг	30 мг	40 мг	50 мг
нмоль Fe^{2+} в растворе	120	106	105	84	71	55
Сорбировано Fe^{2+} (нмоль)	–	14	15	36	49	65
% сорбции	–	12	13	30	41	54
Сорбировано Fe^{2+} (нмоль/ мг наноминерала)	–	–	–	1,2	1,23	1,3

Если подвести итоги серии проведенных экспериментов, то можно констатировать нижеследующее. Во-первых, наночастицы α -кварца, полевого шпата и вулканического стекла оказывают антиоксидантный эффект при иницировании аскорбат- и НАДФН-зависимого ПОЛ в микросомах печени крыс *in vitro*. Во-вторых, антиоксидантный эффект выражен сильнее всего у α -кварца и меньше всего – у полевого шпата. В-третьих, сила эффекта пропорциональна концентрации α -кварца в инкубационной смеси. И, наконец, в-четвертых, антиоксидантный эффект минералов коррелирует с обнаруженной у них способностью сорбировать ионы Fe^{2+} , однако не выявлено прямой зависимости между выраженностью антиоксидантного эффекта минерала и его способностью к сорбции Fe^{2+} .

К сожалению, выполненный комплекс экспериментов пока не позволил выявить конкретные механизмы анитоксического действия цеолитов и других минералов.

Действие цеолитов на иммунную систему

Поскольку очевидно, что человек (как и все наземные животные) на протяжении всей своей эволюции постоянно потребляет природные минерально-кристаллические вещества с пищей и питьевой водой, вполне закономерен вопрос об участии минералов в формировании иммунитета организма. Данный вопрос справедлив также, если учесть, что человек (как и все наземные животные) постоянно дышит воздухом, в котором практически всегда имеется минеральная пыль. Здесь стоит упомянуть, что, по данным Н.П. Юшкина (2004), в атмосфере Земли во взвешенном состоянии постоянно находится около 20 млн т минеральной пыли.

В связи с этим закономерен вопрос: не являются ли минералы антигенами? С одной стороны, в организме человека имеются минералы (прежде всего, апатитсодержащие – в составе скелета и зубов), на которые организм не реагирует как на иммунный раздражитель, поскольку воспринимает их как свои естественные компоненты. С другой, выявлена специфическая реакция мезенхимальных стволовых клеток на апатит, приводящая к направленной их дифференцировке в остеогенном направлении (Киселева и др., 2007). Поскольку при этом специфических рецепторов или механизмов взаимодействия минералов с клетками не обнаружено, говорить об иммунном ответе организма на кристаллическую решетку минералов пока нет оснований. Не обнаружено пока и четко выраженного иммунного ответа на минеральные тельца и агрегаты, или на как их называют, «камни», которые нередко обнаруживаются в различных органах и тканях человека в норме и при патологии.

Возникает новый вопрос: а возможно ли вообще специфическое взаимодействие клеток с минеральными агрегатами соответствующего размера? В связи с этим стоит напомнить о существовании некоторых групп белков, которые участвуют в биоминерализации. Среди них силикатеины, силаффины, силиказы, магнитосомные белки, транспортеры кремния и ряд других. Все эти вещества белковой природы специфически взаимодействуют с минералами, они участвуют в синтезе биоминералов и их деградации. Более того, нами при использовании серверов вычислительной биологии (www.uniprot.org) и Blast (www.ncbi.nlm.nih.gov/BLAST) было обнаружено, что силикатеины, например, имеют высокую степень гомологии с катепсинами – вне- и внутриклеточными протеазами. Большинство катепсинов проявляет активность внутри лизосом, разрушая захваченные клеткой молекулы, но некоторые катепсины выполняют свои функции вне клетки, являясь частью иммунной системы.

Отсюда можно предположить, что живые организмы могут распознавать минералы, поступающие во внутреннюю среду, определяя степень их опасности или безопасности для организма. Существует мнение (Beck, Nabicht, 1996; Eason et al., 2004), что система приобретенного иммунитета возникла около 500 млн лет назад, а система врожденного иммунитета начала формироваться гораздо раньше – с момента появления на Земле первых живых систем. Если рубеж формирования приобретенного иммунитета наукой определен верно, то полу-

чается, что данная система возникла именно в тот момент, когда на Земле шло формирование первых скелетных организмов, т.е. по сути тогда, когда формировался механизм биоминерализации (Голубев, 1987).

Обе части иммунной системы, и врожденная и приобретенная, нацелены, как известно, на приспособление организма к изменяющимся условиям среды. При этом на начальном этапе эволюции живых систем главным компонентом в составе внешней среды могли быть природные минералы (как возможное местообитание первых форм жизни) (Bristow et al., 2009). Отсюда логично предположить, что если минералы и распознаются иммунной системой, то, скорее всего, врожденной ее компонентой. Приобретенная компонента иммунитета, вероятнее всего, начала формироваться в связи с тем, что главным компонентом в составе внешней среды у многоклеточных организмов стал биологический фактор. Ряд работ по исследованию влияния цеолитов на иммунную систему подтверждает эти предположения (Карташев, Баскурин, 1995; Дырдуева, 2000; Бильдуева, 2001; Агафонкина и др., 2002, 2006; Ищенко, 2003; Ivkovic et al., 2004; Стручко и др., 2004; Вязовая и др., 2005; 2007; Агафонкина, 2006; Вязовая, 2008; Голохваст и др., 2009а, 2009б).

К примеру, целью работы Ivkovic et al., (2004) было изучение действия биологически активных добавок с цеолитом (ТМАЦ) на систему клеточного иммунитета у пациентов, получавших лечение в связи с иммунодефицитными состояниями. В эксперименте участвовал 61 пациент, больных разделили на две группы. Пациентам первой группы давали ТМАЦ (Мегамин) в дозе 1,2 г, пациентам второй группы – Лекопенамин в дозе 3,6 г в течение 6–8 недель на фоне неизменного основного лечения. Исследовались показатели крови и состав лимфоцитов в начале лечения (основной уровень) и в конце лечения. В итоге было выявлено, что количественные показатели крови в обеих группах существенно не изменялись. В то же время, применение Мегамина привело к значительному увеличению количества CD^{4+} , CD^{19+} , HLA-DR лимфоцитов и к значительному уменьшению количества CD^{56+} клеток. Применение Лекопенамина во второй группе привело к увеличению у пациентов количества CD^{3+} клеток и уменьшению количества CD^{56+} лимфоцитов. В обеих группах не наблюдалось никаких побочных реакций в процессе лечения. Таким образом, был продемонстрирован иммуностимулирующий эффект природных цеолитов.

Как показали эксперименты, после перорального приема клиноптилолит остается устойчивым к деградации желудочными и кишечными соками, и его главный составляющий элемент, силикатная матрица, не адсорбируется в тонком кишечнике, поэтому цеолит не попадает в системный кровоток. Более того, не было обнаружено даже следов кремния в плазме крыс (Wistar) и мышей (СВА), которых кормили пищей с добавлением клиноптилолита. Частицы цеолита, тем не менее, были обнаружены в первом и втором слое дуоденальных клеток. Взаимодействие орально принятых частичек цеолита со слизистой лимфоидной тканью тонкого кишечника может оказывать триггерные эффекты на иммунный ответ, подобные тем, которые наблюдались при интраперитонеальном введении микронизированных цеолитов в наших опытах. В обоих слу-

чаях количество перитонеальных макрофагов, как и продукция ими анионов супероксида, возрастали одновременно с уменьшением продукции NO. Резидентные макрофаги в дыхательных путях и альвеолах, как было показано выше при описании наших «ингаляторных» экспериментов с крысами, выделяют активные радикалы кислорода после фагоцитоза ингалированных частичек кремнезема. Кроме того, наблюдалось прямое взаимодействие частичек кремнезема с альвеолярными клетками, что может расширить понимание иммуностимуляции. Активация макрофагов и последующая инициация внутриклеточного сигнального пути, вместе с поликлональной активацией Т-лимфоцитов человека, которая наблюдалась *in vitro*, привела к гипотезе, что частички кремнезема действуют как суперантигены (SAgs).

Ранее нами был предложен ингаляторный способ введения цеолитов лабораторным животным для оценки влияния на систему местного иммунитета дыхательных путей крыс (Голохваст, 2006; Голохваст, Целуйко, 2006; Голохваст и др., 2006). Цеолиты Вангинского месторождения при ингаляционном их введении лабораторным животным в условиях общего охлаждения проявляли выраженные антиоксидантные, иммуномодулирующие и цитопротекторные свойства. Результаты данного исследования позволяют предположить, что литоингаляция с применением минералов, в том числе цеолитов, может являться одним из звеньев в естественной системе поддержания иммунитета, особенно если учесть тот факт, что человек, как и животные в естественной среде, постоянно вдыхает с воздухом минеральные частицы. То есть не мотивированное (случайное) вдыхание некоторых природных минералов в виде пыли может являться одним из звеньев в естественной системе поддержания иммунитета. В связи с этим мы не исключаем даже, что со временем могут быть разработаны специальные литоингаляционные технологии для коррекции некоторых состояний функционального перенапряжения, которые возникают, например, при стрессе, в том числе на фоне общего охлаждения или перегрева организма.

Нами было исследовано также влияние цеолитита (цеолитовых туфов) Лютогского месторождения (Сахалин) (далее – цеолит) на фагоцитарную активность нейтрофилов *in vivo*. В качестве лабораторных животных были взяты белые неинбредные мыши самцы весом 18–20 г. Объектом фагоцитоза был выбран латекс (10%-ая полистерольная суспензия, 10 мл, производство ДИА-М, Россия). Для исследования разводили латекс физиологическим раствором в пропорции 1:80 (63 мкл латекса разводили в 5 мл стерильного физиологического раствора). Для разведения цеолита для внутрибрюшинного введения 2,5 мг тонко измельченного минерала разбалтывали в 5 мл стерильной дистиллированной воды. Суспензию мышам вводили однократно внутрибрюшинно по 1,0 мл за 24 часа до исследования (без последующего введения пептона). Для подкожного введения (область холки) 2,5 мг порошка минерала разбалтывали в 2,5 мл стерильной дистиллированной воды, после чего суспензию мышам вводили подкожно однократно по 0,5 мл за 24 часа до исследования.

Для изучения фагоцитарной активности нейтрофилов через 24 часа после введения минеральной суспензии мышам внутрибрюшинно вводили по 1 мл 2–3%-го

стерильного раствора пептона, и через 2 часа выводили их из эксперимента с помощью хлороформа. Брюшную полость мышей промывали 3 раза стерильным физиологическим раствором (по 1 мл), собирали перитонеальный экссудат и фильтровали его через стерильный капрон в центрифужные пробирки.

Для отмывания полученный экссудат доводили до объема 10 мл физиологическим раствором и центрифугировали в течение 10 мин при 1000 об/мин. Надосадок сливали, добавляли 0,5 мл физиологического раствора, в котором ресуспендировали осадок. Число клеток подсчитывали в камере Горяева и доводили их физиологическим раствором до концентрации 2 млн/мл. К 200 мкл клеток добавляли 65 мкл латекса, встряхивали и инкубировали при 37 °С в течение 30 мин. После инкубации пробирки центрифугировали в течение 5 мин при 1000 об/мин, надосадок сливали, далее осадок ресуспендировали и готовили мазки на предметном стекле. Мазки высушивали, фиксировали этанолом (10 мин) и окрашивали азур-эозином.

Учет результатов осуществляли при помощи световой микроскопии (100 клеток). Полученные результаты сравнивали по фагоцитарному индексу и фагоцитарному числу в опытных и контрольной группах.

Фагоцитарный индекс в контрольной группе составил $71,33 \pm 2,4$, при внутрибрюшинном введении цеолита – $60,67 \pm 1,76$ ($p=0,023$), при подкожном введении – $72,0 \pm 2,3$ ($p=0,851$).

Фагоцитарное число в контрольной группе составило $2,93 \pm 0,27$, при внутрибрюшинном введении цеолита – $1,46 \pm 0,17$ ($p=0,011$), при подкожном введении – $2,86 \pm 0,2$ ($p=0,854$).

В качестве предварительного вывода можно отметить, что цеолит снижает фагоцитарную активность нейтрофилов перитонеальной полости мышей при внутрибрюшинном введении, но не оказывает влияния при подкожном введении. То есть, при подкожном введении цеолиты, очевидно, не вызывают системных эффектов. Далее оба варианта введения цеолита стоит обсудить подробнее.

Снижение фагоцитоза в случае внутрибрюшинного введения можно объяснить тем, что, будучи водонерастворимым веществом, цеолит не может дополнительно фагоцитироваться клетками, уже «набравшими» частиц латекса. Очевидно, что в данном случае примененная в работе методика не дает адекватных данных по оценке фагоцитоза водонерастворимых соединений, к которым относятся цеолиты.

Также мы исследовали в условиях *in vitro* спонтанную и митогенстимулированную продукцию IL-1 β , IL-10, IFN γ лейкоцитами цельной крови человека в норме и при добавлении цеолитов Лютогского месторождения. При исследовании спонтанного синтеза цитокинов исследуемый образец добавляли в кровь интактных доноров ($n=8$) в конечной концентрации 5 и 50 мг/мл. Для изучения митогениндуцированной продукции цитокинов во все исследуемые пробы вносили ФГА (фитогемагглютинин) в конечной концентрации 10 мкг/мл. Продукцию IL-1 β и IL-10 оценивали через 24 часа инкубации, продукцию IFN- γ – через 72 часа. Костимулирующее влияние исследуемого минерала изучали при

его совместном действии с ФГА. Клетки инкубировали при 37 °С в атмосфере с 5 % CO₂, после чего отбирали супернатанты и определяли концентрацию цитокинов. Концентрацию цитокинов в супернатантах клеткок цельной крови измеряли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «Протеиновый контур» (IFN- γ , IL-10) и «Цитокин» (IL-1 β). Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета программы «Statistica-8». Уровень доверительной вероятности был задан равным 95 %. При спонтанной продукции цитокинов были выявлены следующие результаты. Содержание IL-1 β в контрольной группе составило 169,570 \pm 17,77, при добавлении 5 мг/мл цеолита – 246,070 \pm 80,33 (p=0,567), при добавлении 50 мг/мл цеолита – 350,339 \pm 105,85 (p=0,017). Исследование содержания IFN γ в контрольной группе дало результат: 347,632 \pm 23,10, при добавлении 5 мг/мл цеолита – 255,743 \pm 17,24 (p=0,07), при добавлении 50 мг/мл цеолита – 559,284 \pm 80,65 (p=0,005). Содержание IL-10 в контрольной группе составило 42,91 \pm 3,38, при добавлении 5 мг/мл цеолита – 36,90 \pm 1,47 (p=0,29), при добавлении 50 мг/мл цеолита – 85,59 \pm 4,98 (p=0,007).

При спонтанной стимулированной митогенами (ФГА) продукции цитокинов были выявлены следующие результаты. Содержание IL-1 β в контрольной группе составило 3836,69 \pm 1007,60, при добавлении 5 мг/мл цеолита – 2617,74 \pm 931,23 (p=0,043), при добавлении 50 мг/мл цеолита – 1071,66 \pm 441,33 (p=0,043). Содержание IFN γ в контрольной группе составило 2745,93 \pm 620,53, при добавлении 5 мг/мл цеолита – 8556,80 \pm 453,75 (p=0,029), при добавлении 50 мг/мл цеолита – 7008,60 \pm 1229,58 (p=0,025). Содержание IL-10 в контрольной группе составило 116,06 \pm 7,42, при добавлении 5 мг/мл цеолита – 277,96 \pm 48,88 (p = 0,007), при добавлении 50 мг/мл цеолита – 177,98 \pm 14,06 (p=0,009).

Таким образом, было установлено, что цеолит Лютогского месторождения в конечной концентрации 50 мг/мл стимулирует спонтанную продукцию ИЛ-1 β , IFN γ и IL-10 клетками периферической крови доноров. При действии цеолита на индуцированную митогеном продукцию цитокинов наблюдалось статистически значимое снижение продукции провоспалительного ИЛ-1 β на фоне продолжающейся стимуляции IFN γ и IL-10 (в концентрации как 5 мг/мл, так и 50 мг/мл).

В качестве предварительного вывода, можно отметить, что цеолитит Лютогского месторождения в условиях *in vitro* при инкубировании с клетками периферической крови человека усиливает спонтанную и стимулированную митогеном продукцию цитокинов, вырабатываемых как Th1 (IFN- γ), так и Th2 (IL-10), а также клетками моноцитарно-макрофагального ряда (IL1 β).

Микробиологические и противовирусные свойства цеолитов

Список публикаций, вышедших за последние за 20 лет, касающихся влияния цеолитов и некоторых других минералов на бактерии и грибы, включает следующие работы: Бирюзова и др., 1987; Паничев, 1990; Kim et al., 1995;

Maeda, Nose, 1999; Vargová et al., 1999; Дашибалова, 2000; Чубенко, 2000; Куимова, Жилин, 2002; Шайхулов, 2002; Galeano et al., 2003; Катола, 2003, 2004; Жилин и др., 2004; Modirsanei et al., 2004; Шурубикова, 2004; Vesna et al., 2004; Катола и др., 2005; Concepción-Rosabal et al., 2006; Foglar et al., 2007; Карпова и др., 2007; Заварзин, 2008; Крыжановская, 2008; Куимова, Моисеенко, 2008; Куимова и др., 2008; Наймарк и др., 2009; Ананьева и др., 2010, Куимова, Сорокин, 2010. Разберем некоторые из них подробнее.

Так, в работе Г.И. Чубенко (2000), отмечается что цеовит (сорбент на основе цеолитов Сахалина) обладает выраженной антимикробной адсорбционно-элиминирующей и антитоксической активностью *in vitro* и *in vivo* в отношении *Salmonella Kottbus 5753*, *Staphylococcus aureus 6538-209 p* и *Escherichia coli O 86 E 990*.

В работе Vesna L. с соавторами (2004) исследовались пробиотические эффекты производных «Мегамина» на рост микроорганизмов (*Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*). Данные четко показывают пробиотический эффект «Мегамина» на оба вида микроорганизмов.

Есть сообщения об удалении бактерий с помощью цеолитов из организма (Milan et al., 2001), а также об антимикотической активности по отношению к *Candida albicans* (Nikawa et al., 1997).

Антивирусные свойства клиноптилолита были показаны в работе M. Grce с соавт. (2005). В данной работе для изучения антивирусных свойств трибомеханически активированного цеолита (ТМАЦ) использовались следующие вирусы: аденовирус человека 5, вирус простого герпеса тип 1 (HSV 1), человеческие энтеровирусы (вирус коксаки В5 и эховирус 7). ТМАЦ ингибировал вирусную пролиферацию HSV 1, вирус коксаки В5 и эховирус 7 более выражено, чем аденовирус человека 5. Антивирусные эффекты ТМАЦ проявляются, очевидно, неспецифически и, более вероятно, основаны на инкорпорации вирусных частиц в поры агрегатов ТМАЦ, т.е. определяются ионообменными свойствами цеолита (клиноптилолита). Эти предварительные результаты показывают возможность терапевтического применения трибомеханически активированного цеолита: местно (кожа) против герпесвирусной инфекции или орально в случаях аденовирусной или энтеровирусной инфекции. Более того, ТМАЦ также может применяться для очистки питьевой воды от различных вирусов.

Есть сообщения также о применении цеолитов при лечении вирусных гепатитов (Калинина, 2005; Чуйкова, Вожаков, 2005). Целью исследования Чуйковой К.И., Вожакова С.В. (2005) было изучение клинико-лабораторных показателей у больных острыми вирусными гепатитами (ОВГ) на фоне базисной терапии в сочетании с «Литовитом» и сравнение его по эффективности с препаратом «Урсосан» (препарат на основе медвежьей желчи). В данной работе было обследовано 155 больных ОВГ, из них 70 человек (1-я группа) получали «Литовит» в комплексной патогенетической терапии, 10 больных (2-я группа) – «Урсосан», 3-я группа из 60-ти пациентов – «контроль». Авторы отмечают хорошую переносимость «Литовита» всеми больными. Побочных эффектов зарегистрировано не было. Длительность госпитализации и выраженность основных

клинических проявлений ОВГ были достоверно меньше у пациентов 1-й группы, по сравнению с больными 2-й и 3-й групп. Такая же зависимость отмечена при изучении гипербилирубинемии, цитолитического и мезенхимально-воспалительного синдромов. Авторы исследования делают вывод, что клинические и лабораторные показатели у больных ОВГ на фоне терапии «Литовитом» нормализуются быстрее, чем у пациентов, получавших как «Урсосан», так и стандартную терапию. В итоге доказано, что «Литовит» обладает собственной энтеросорбционной и гепатопротекторной активностью.

Некоторые работы имеют прикладной медицинский характер (Uchida et al., 1992). Стоит отметить также данные о наличии у цеолитов свойств, позволяющих им влиять на некоторые метаболические пути бактерий, в частности на синтез белка (Kim et al., 1995).

В работе Крыжановской Е.В. (2008) биологическая кормовая добавка (цеолит Хотыненского месторождения + культура *E. coli* VL 613) была испытана для замены кристаллического лизина в кормовом рационе при выращивании цыплят-бройлеров. Суточная доза кормовой добавки составляла около 2 % цеолита от разовой дачи комбикорма и 200 млн культуральных микроорганизмов на 1-го цыпленка в день. Разработанная кормовая добавка с использованием цеолита при добавлении в питательную среду была успешно использована при культивировании клеток перепелиных эмбрионов глубинным способом, что позволило увеличить их конечную концентрацию.

Нами установлено, что цеолиты Вангинского и Лютогского месторождений, в отличие от Куликовского (концентрация цеолита в туфах всех трех месторождений составляла около 60–70 %), обладают выраженным антибактериальным эффектом в отношении *St. aureus* 209-P и 906, а также *E. coli* 25922 в концентрации 10, 20 и 50 мг/мл. (Голохваст и др., 2009)

Для определения микробиологической активности цеолитовых туфов Вангинского, Куликовского и Лютогского месторождений были взяты культуры из ГИСК им. Л.А. Тарасевича. Исследования проводились на базе лаборатории микробиологии ФГУЗ «Центр эпидемиологии и гигиены в Приморском крае», Владивосток. В работе использовались стандартные методики и культуральные среды: желточно-солевой агар (ЖСА), мясо-пептонный агар (МПА) и среда Эндо. Подсчет колониеобразующих единиц (КОЕ) велся визуально. Цеолитовые породы применялись как стерильные (обработка в автоклавном шкафу при температуре 180 °С в течение 3 часов), так и нестерильные. Перед всеми действиями цеолит измельчался с помощью дробилки ВКМД-6 производства завода Вибротехник (СССР) и ультразвукового гомогенизатора Bandelin Sonopulse 3400 (Италия). В итоге размер частиц цеолитового туфа достигал 1–10 мкм.

Культуры *E. coli* 25922 использовались в разведении 10^{-7} , *St. aureus* 209-P – в разведениях от 10^{-7} до 10^{-5} . В контроле с *E. coli* на МПА выросло 68 колоний, а при добавлении цеолита в концентрации 10, 20 и 50 мг/мл роста обнаружено не было. Результаты эксперимента со *St. aureus* 209-P на ЖСА приведены ниже, в табл. 8, 9.

Контроль всхожести *St. aureus* 906 на ЖСА составил в разведении 10^{-4} – $4,2 \times 10^2$ КОЕ, при разведении 10^{-3} – $2,8 \times 10^3$ КОЕ. Контроль всхожести *E. coli* 25922 на среде Эндо составил в разведении 10^{-4} – 8×10^2 КОЕ, при разведении 10^{-3} – $5,2 \times 10^3$ КОЕ.

Результаты микробиологического исследования влияния Вангинского цеолита на рост *St. aureus* 209-Р, в КОЕ

Концентрация	Разведение		
	10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}
Контроль	Роста нет	$0,53 \times 10^2$	$1,1 \times 10^3$
10 мг/мл	Роста нет	$1,4 \times 10^2$	2×10^2
20 мг/мл	Роста нет	$0,5 \times 10^2$	$0,22 \times 10^2$
50 мг/мл	Роста нет	Роста нет	$0,7 \times 10^2$

При исследовании влияния как стерильного, так и нестерильного цеолита Куликовского месторождения на рост *E. coli* 25922 во всех разведениях (от 10^{-8} до 10^{-3}) и при всех концентрациях мы обнаружили сливной рост колоний – число КОЕ не поддавалось подсчету.

Результаты микробиологического исследования влияния цеолита Куликовского месторождения на рост *St. aureus* 906, в КОЕ

Концентрация	Разведение			
	Стерильный		Нестерильный	
	10^{-4}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-3}
10 мг/мл	$0,5 \times 10^2$	5×10^2	$1,5 \times 10^2$	$1,9 \times 10^3$
20 мг/мл	$0,58 \times 10^2$	$8,4 \times 10^2$	$0,06 \times 10^2$	$5,4 \times 10^2$
50 мг/мл	$1,26 \times 10^3$	$2,2 \times 10^3$	Роста нет	$2,2 \times 10^2$

Цеолит Лютогского месторождения (как стерильный, так и нестерильный) полностью подавлял рост *St. aureus* 209-Р в разведениях от 10^{-6} до 10^{-3} . Можно лишь отметить незначительный рост стафилококков ($2,2 \times 10^2$ КОЕ при концентрации 10 мг/мл и $1,4 \times 10^2$ КОЕ при концентрации 20 мг/мл) в разведении 10^{-3} при использовании стерильного цеолита.



Рис. 24. Колонии *St. aureus* в разведении 10^{-3} при добавлении нестерильного цеолита Куликовского месторождения в концентрации 50 мг/мл (а) и отсутствие роста *St. aureus* в разведении 10^{-3} при добавлении нестерильного цеолита Лютогского месторождения в концентрации 10 мг/мл (б)

Можно сделать предварительные выводы, что цеолиты Вангинского и Лютогского месторождений, в отличие от Куликовского, обладают при размере частиц от 1 до 5 мкм выраженным антибактериальным эффектом в отношении *St. aureus* 209-P и 906, а также *E. coli* 25922 в концентрации 10, 20 и 50 мг/мл (табл. 10, рис. 24).

Таблица 10

Результаты микробиологического исследования влияния Лютогского цеолита на рост *E. coli* 25922, в КОЕ

Концентрация	Разведение			
	Стерильный		Нестерильный	
	10 ⁻⁴	10 ⁻³	10 ⁻⁴	10 ⁻³
10 мг/мл	9,7x10 ²	1,8x10 ³	Роста нет	0,57x10 ²
20 мг/мл	1,4x10 ²	9,2x10 ²	Роста нет	0,3x10 ²
50 мг/мл	1,2x10 ²	1,7x10 ²	Роста нет	Роста нет

Антибактериальные свойства цеолитов можно попытаться объяснить наличием на поверхности их кристаллической решетки специфического электрического заряда (Kubota et al., 2008). Можно также предположить, что на поверхности некоторых природных цеолитов присутствуют какие-то бактерии, которые могут подавлять рост стафилококков и кишечной палочки. К примеру, на поверхности кристаллов могут присутствовать споры бактерий либо бактерии типа нанобактерий или силикатных бактерий. Предпринятая нами попытка посеять природные цеолиты на среды Эндо и МПА показала, что роста колоний при концентрации цеолитов 10, 20 и 50 мг/мл не происходит. В качестве интересного факта можно отметить выявленную способность цеолитов Куликовского и Лютогского месторождений изменять окраску среды Эндо с нормальной, желтоватой на розово-красную.

Сводные результаты второй серии микробиологических исследований приведены ниже в табл. 11–14. В этой серии экспериментов измельчение цеолита проводилось с помощью планетарной мельницы Fritch Pulverisette. В итоге размер частиц цеолитового туфа колебался от 100 нм до 2 мкм при подавляющем размере частиц около 500 нм (Голохваст и др., 2009). Контроль размера частиц осуществлялся на лазерном анализаторе частиц Fritch Particle Sizer Analysette 22, а также на сканирующем электронном микроскопе JEOL JSM-6490LV. Производилась также градация по экспозиции инкубирования бактерий с цеолитом.

Из полученных нами данных можно сделать вывод, что взаимоотношения между наночастицами цеолитов и бактериями носят неоднозначный характер. Самой высокой антимикробной активностью в последней серии экспериментов обладали наночастицы цеолитов Шивертуйского месторождения. Наночастицы цеолитов остальных месторождений такой активностью практически не обладали. Стоит отметить, что ранее нами была показана антимикробная актив-

ность частиц цеолитов Ванчинского месторождения с более крупной фазой измельчения (5–10 мкм). Можно сделать предварительный вывод о том, что антимикробная активность цеолитов, возможно, зависит от величины частиц и меняющихся при этом их физико-химических свойств. Но, вероятнее всего, это объясняется неоднородным распределением в цеолите каких-то компонентов, например, серебра или других металлов, обладающих сильными антимикробными свойствами. О фактах существования такого антимикробного механизма пойдет речь ниже.

Таблица 11

**Микробиологические свойства цеолитов
Ванчинского месторождения (среда Эндо), в КОЕ**

Группы	Разведение		
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
Контроль	450	59	9
10 мг (сразу)	431	67	3
10 мг (через 30 минут)	411	95	2
10 мг (через 1 час)	329	48	2
10 мг (через 24 часа)	57	3	1
20 мг (сразу)	351	40	1
20 мг (через 30 минут)	292	60	4
20 мг (через 1 час)	474	61	2
20 мг (через 24 часа)	269	83	4
50 мг (сразу)	310	30	2
50 мг (через 30 минут)	250	12	1
50 мг (через 1 час)	253	33	1
50 мг (через 24 часа)	271	51	3

Таблица 12

**Микробиологические свойства цеолитов
Люльинского месторождения (среда Эндо), в КОЕ**

Группы	Разведение		
	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}
Контроль	363	52	3
10 мг (сразу)	159	26	1
10 мг (через 30 минут)	393	46	1
10 мг (через 1 час)	338	66	6
10 мг (через 24 часа)	602	215	104
20 мг (сразу)	140	30	2
20 мг (через 30 минут)	323	37	2
20 мг (через 1 час)	151	31	4
20 мг (через 24 часа)	368	58	15
50 мг (сразу)	75	3	0
50 мг (через 30 минут)	124	10	3
50 мг (через 1 час)	151	23	1
50 мг (через 24 часа)	310	42	11

Совсем недавно в цеолитах Ванчинского (Милорадовского) месторождения с помощью электронной зондовой микроскопии нами были найдены микровключения самородных агрегатов интерметаллида Au-Cu-Ag.

Таблица 13

**Микробиологические свойства цеолитов
Чугуевского месторождения (среда МПА), в КОЕ**

Группы	Разведение	
	10^{-5}	10^{-6}
Контроль	350	69
10 мг (сразу)	90	7
10 мг (через 30 минут)	129	20
10 мг (через 1 час)	109	26
10 мг (через 24 часа)	250	22
20 мг (сразу)	83	19
20 мг (через 30 минут)	235	52
20 мг (через 1 час)	150	18
20 мг (через 24 часа)	251	64
50 мг (сразу)	136	16
50 мг (через 30 минут)	86	9
50 мг (через 1 час)	93	17
50 мг (через 24 часа)	558	37

Таблица 14

**Микробиологические свойства цеолитов
Шивертуйского месторождения (среда МПА), в КОЕ**

Группы	Разведение	
	10^{-5}	10^{-6}
Контроль	319	46
10 мг (сразу)	1	0
10 мг (через 30 минут)	6	4
10 мг (через 1 час)	4	1
10 мг (через 24 часа)	83	10
20 мг (сразу)	58	10
20 мг (через 30 минут)	21	17
20 мг (через 1 час)	10	3
20 мг (через 24 часа)	188	63
50 мг (сразу)	55	7
50 мг (через 30 минут)	33	17
50 мг (через 1 час)	18	4
50 мг (через 24 часа)	185	150

Три образца цеолитизированных туфов риолит-дацитового состава с про-
слоями растительного детрита из Березового цеолитового проявления, распо-
ложенного в пределах Ванчинской кайнозойской впадины в южном Сихотэ-

Алине, были исследованы на сканирующем электронном микроскопе ZEISS EVO 50 XVP, оснащенный энергодисперсионным рентгеновским спектрометром INCA Energy 350. Минеральный состав цеолититов Березового проявления, по данным рентгеноструктурного анализа, представлен на 50–60 % цеолитами группы клиноптилолита-гейландита и на 20–30 % глинистыми минералами группы смектита с примесью кварца и полевых шпатов. Образцы туффитов были приготовлены в виде мелких сколов. В ходе исследования было обнаружено 8 микрочастиц интерметаллида Au-Cu-Ag размером от 500 нм до 3 мкм. Качественный и количественный состав обнаруженных частиц был определен при помощи энергодисперсионной рентгеновской спектрометрии. Соответствующий спектр одного из образцов представлен на рис. 25, а результаты исследования для всех восьми образцов сведены в табл. 15. Как видно из таблицы, состав микрочастиц незначительно варьируется и в среднем дает (в масс. %): Au – 60, Cu – 30, Ag – 10.

Помимо природного сплава Au-Cu-Ag в цеолититах были обнаружены отдельные микрочастицы самородного золота, серебра и хрома, а также многочисленные выделения минералов редкоземельных элементов, в основном в виде фосфатов.

Таблица 15

Содержание в обнаруженных микрочастицах Cu, Ag, Au (масс. %)

Элемент	Образец							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Cu	26,05	19,96	29,48	14,20	29,87	25,65	27,50	28,81
Ag	11,80	7,20	9,54	7,55	9,48	10,12	10,00	8,07
Au	62,14	72,84	60,98	78,25	60,64	64,24	62,49	63,12
Итого	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

Микроснимки одной из частиц в отраженных (рис. 26, *a*) и вторичных электронах (рис. 26, *б*), выполненные при разных увеличениях, указывают на ее локализацию в составе минерализованного растительного детрита. Методом атомно-адсорбционной спектрометрии установлено, что обогащенные детритом прослой цеолититов содержат как минимум в 2 раза больше золота, чем прослой, обедненные захороненной органикой, как выше-, так и нижележащие. Так, среднее содержание золота в прослоях с детритом составляет 0,04 г/т, а в слоях, практически его лишенных, – 0,02 г/т.

Находка частиц природного сплава Au-Cu-Ag свидетельствует о повышенной концентрации этих элементов в обогащенных детритом цеолитовых породах Березового проявления. В связи с этим возникает новый аспект в объяснении установленной высокой антимикробной активности цеолитов Ванчинского месторождения, которая может быть обусловлена повышенными концентрациями соединений меди, золота и серебра, приводящими к образованию частиц природного сплава Au-Cu-Ag, а также самородного золота и серебра.

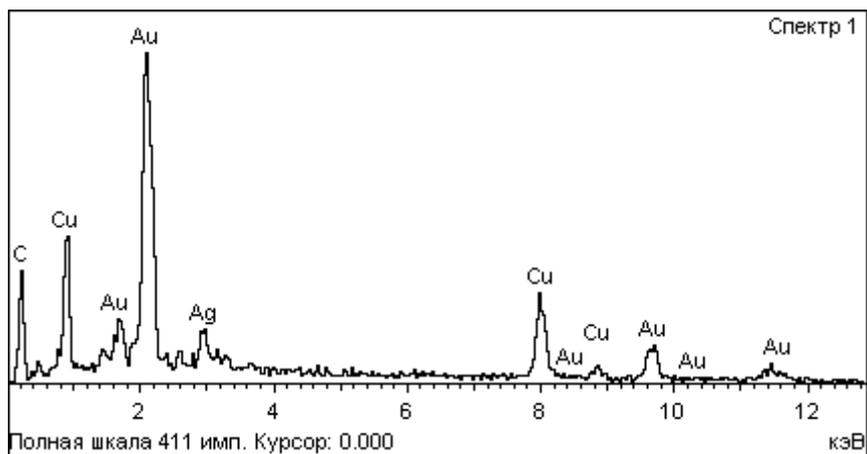
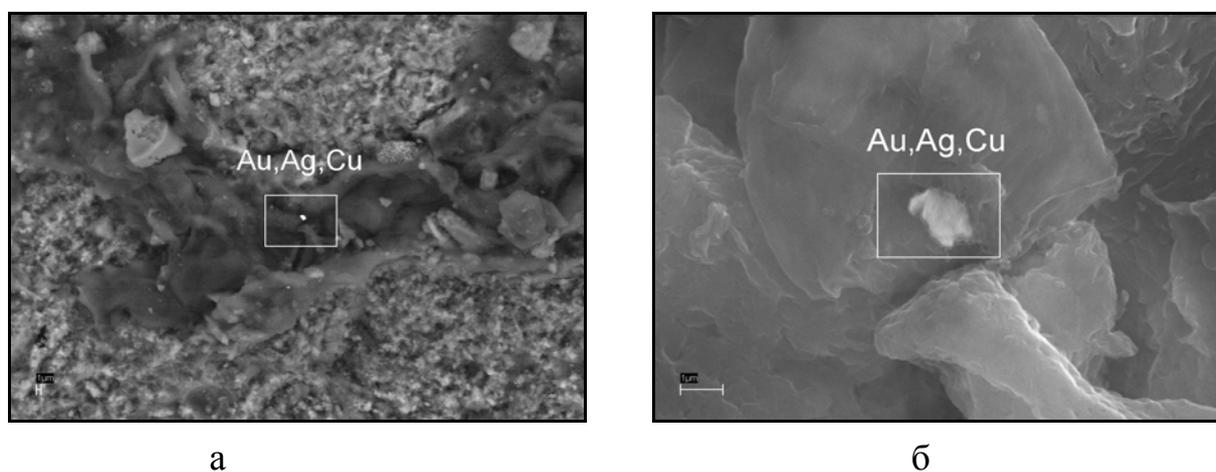


Рис. 25. Энергодисперсионный рентгеновский спектр одной из микрочастиц природного сплава Au-Cu-Ag, полученный с помощью сканирующего электронного микроскопа ZEISS EVO 50 XVP, оснащенного энергодисперсионной приставкой INCA Energy 350



*Рис. 26. Микроснимок частицы природного сплава Au-Cu-Ag, выполненный при помощи сканирующего электронного микроскопа ZEISS EVO 50 XVP:
а) в отраженных электронах (увеличение –2 000 раз);
б) во вторичных электронах (увеличение –20 000 раз)*

В настоящее время серебро, золото и медь принято относить к особо важным для живых организмов элементам. В то же время их относят и к потенциально токсичным. Не исключено, что в данном конкретном случае, как и в случаях с большинством других элементов, решающим фактором, определяющим их биологическую активность, является форма химического соединения, в которой они существуют. Свойства серебра как антимикробного агента известны давно, хотя вопрос о биологической роли серебра в организме изучен явно недостаточно. Механизм биологического действия соединений золота также пока до конца не ясен, однако в настоящее время считается, что золото может входить в состав металлопротеидов, взаимодействовать с медью и с ферментами соединительной ткани, усиливать бактерицидное действие серебра. Помимо

этого золоту приписывают свойства по регулированию иммунитета – с этой целью его до сих пор применяют в качестве лекарственного средства при аутоиммунных заболеваниях (в таких препаратах, как ауранофин, кризанол и др.). Что касается меди, то она давно относится к жизненно важным элементам: медь входит в состав витаминов, гормонов, ферментов, дыхательных пигментов, участвует в процессах обмена веществ, в тканевом дыхании, присутствует в системе антиоксидантной защиты организма (непосредственно участвует в нейтрализации свободных радикалов кислорода), обладает выраженным противовоспалительным свойством, смягчает проявления аутоиммунных заболеваний.

В заключении обзора литературы об антимикробных свойствах цеолитов стоит подчеркнуть мысль о том, что антимикробные и иммунные свойства минералов могут зависеть от присутствия, либо отсутствия в них каких-то минеральных нановключений, в том числе и вышеописанных. В этой связи можно отметить существование сообщений о повышении антимикробных свойств цеолита путем насыщения этих минералов катионами серебра и цинка (Galeano et al., 2003; Conserción-Rosabal et al., 2006). Можно отметить также, что существуют биологически активные добавки, включающие в себя комплекс солей серебра, золота и меди, например Oligosol Au-Cu-Ag и Gammadyn Au-Cu-Ag.

С общебиологической точки зрения процессы, протекающие между бактериями и горными породами, многообразны и не до конца изучены. Так, в работах Н.Г. Куимовой с соавторами (2002, 2004, 2006, 2008, 2010), сообщается, что воздействие микроорганизмов на золотосодержащие породы представляет собой сложный многостадийный процесс, включающий как непосредственное взаимодействие микроорганизмов с минеральной фазой, так и воздействие продуктов их метаболизма. Этот процесс сопровождается разрушением породообразующих минералов, растворением и выносом благородных и сопутствующих тяжелых металлов с последующей миграцией их в виде органо-минеральных комплексов.

Свойства цеолитов *in vitro*

При испытании *in vivo* не всегда получается адекватно оценить эффект воздействия минералов на клеточном уровне, и чаще всего результаты таких исследований заключаются в описании жизнеспособности животных (процент выживаемости), метрических данных (вес, рост, длина), уровня различных веществ в сыворотке крови или структуре органов. Такие работы, несомненно, нужны, так как способствуют накоплению фактического материала в плане изучения взаимодействия живых и минеральных объектов. В последнее время в мировой литературе стали появляться работы, затрагивающие аспекты непосредственного влияния цеолитов на клетки *in vitro*.

На данный момент в современной литературе имеется несколько сообщений о биологической активности цеолитов *in vitro* (Brady et al., 1991; Keeting et al., 1992; Schütze et al., 1995; Firling et al., 1996). Ряд авторов экспериментировали

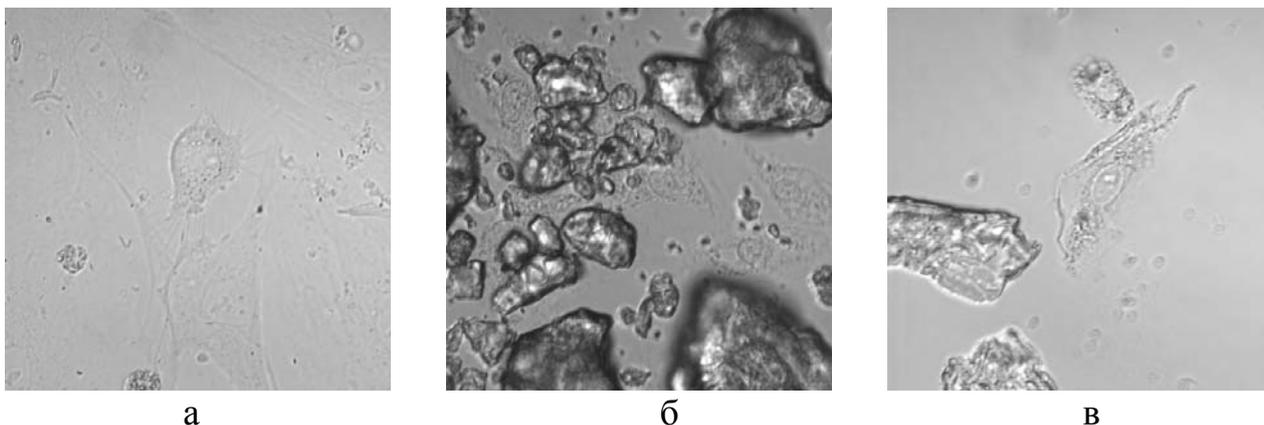
с разными линиями опухолевых клеток (Colic, Pavelic, 2000; 2002; Poljak-Blazi et al., 2001; Muck-Seler, Pivac, 2003; Petrovich et al., 2004; Ivkovic et al., 2005; Katic et al., 2006; Ceyhan et al., 2007). В качестве объектов для экспериментов использовались остеобластные клетки.

Так, в работе Ivkovic S. с соавторами (2005) была показана противораковая активность *in vitro* в тканевой культуре путем ингибиции протеинкиназы B (с-Akt) и индукции экспрессии туморсупрессорных протеинов p21 WAF 1/ CIP 1 и p27 KIP 1 независимо от протеина p53. Была отмечена блокада клеточного роста у некоторых линий раковых клеток. В работе Ceyhan T. с соавторами (2007) исследовались две клеточные линии – K562 (chronic myelogeneous leukemia) and 3T3 (swiss albino fibroblast).

Нами было исследовано влияние цеолитов Куликовского и Люльинского месторождения на культуру клеток HT 29 (рак кишечника человека) и JB6 Cl41 (нормальные клетки кожи мышей). В исследованных концентрациях (0,01, 0,1 и 1 мг/мл) цеолиты этих месторождения достоверно не проявляли токсичности в отношении JB6 Cl41, что определено с помощью MTS-метода. Также цеолиты этих месторождений достоверно не ингибировали рост колоний клеток рака кишечника HT 29 в мягком агаре (Голохваст и др., 2008).

Кроме того, нами были предприняты исследования токсического действия цеолитов на культуру нейральных стволовых клеток гиппокампа мыши. Цеолиты были измельчены согласно нашей методике (Голохваст и др., 2009).

Культивирование клеток *in vitro* вместе с цеолитами в дозировке 50 мг/мл в наших экспериментах (как это было отмечено и у других авторов, например, Colic, Pavelic, 2000; 2002) было сопряжено с рядом методических трудностей. Во-первых, при культивировании в 24- и 6-луночных планшетах цеолит в дозировке 50 мг/мл покрывал собой все клетки, прикрепленные к стеклу. В результате в поле зрения микроскопа клетки практически не видны. Недифференцированные плавающие клетки при пассажах просто вымываются. В итоге оценить токсическое действие или функциональное состояние клеток не представляется возможным. Во-вторых, учитывая, что цеолит является водонерастворимым соединением, возникает проблема с пипетированием – забиваются носики дозаторов. В-третьих, при удалении цеолита из культуры происходит практически полная элиминация клеток из лунки – цеолит адсорбирует их на себя. При этом стоит отметить, что некоторые выводы из проведенного эксперимента всё же сделать можно. Поскольку во всех экспериментах были отмечены жизнеспособные клетки, это может свидетельствовать, что цеолиты Лютогского, Ванчинского, Куликовского, Чугуевского, Холинского, Шивертуйского и Вангинского месторождений (из участвовавших в эксперименте) не проявляют выраженных токсических свойств в дозировке 50 мг/мл. К сожалению, статистически достоверных результатов ввиду вышеуказанных методических сложностей получить пока не удалось. В ряде случаев нами были замечены клетки, которые в качестве субстрата для прикрепления использовали частицы цеолита (рис. 27). Возможно, что элиминация клеток из лунки при удалении цеолита связана именно с этим наблюдением.



*Рис. 27. а) дифференцированные нейральные клетки, инкубация 48 часов, ув. x 1000;
 б) нейральные клетки, инкубируемые совместно с цеолитом Вангинского месторождения, инкубация 48 часов, ув. x 1000;
 в) нейральные клетки, инкубируемые совместно с цеолитом Лютогского месторождения, инкубация 48 часов, ув. x 1000*

На основе имеющихся в литературе данных (Pavelic et al., 2001; 2002), можно выдвинуть гипотезу о возможном антиканцерогенном действии некоторых минералов. Наша гипотеза базируется на необходимости клеток быть прикрепленными к субстрату (внеклеточному матриксу), которая в многоклеточных организмах является обязательной. Известно, что без прикрепления клеток развивается даже специфический вид апоптоза – аноиксис. С другой стороны, имеется огромное количество сообщений о канцерогенном действии многих минералов как природного, так и синтетического происхождения – асбеста, морденита, эрионита и многих других. Видимо, различная реакция клеток на разные минералы связана с различиями кристаллических решеток. В подтверждение нашей гипотезы стоит указать на уже имеющиеся в отечественной и мировой литературе данные о различии в строении нормального внеклеточного матрикса и внеклеточного матрикса, «нарабатываемого» опухолевыми клетками. Можно предположить, что поверхность минералов, вызывающих опухолевое перерождение тканей организма, аналогична опухолевому внеклеточному матриксу и запускает пока неизвестный сигнальный путь, вызывающий блокировку апоптоза и дальнейший неограниченный рост опухоли (Голохваст, 2009).

Влияние перорального применения цеолитов на нервную систему и поведение животных

Ранее было доказано, что различные горные породы с преобладанием цеолитов, глинистых минералов и органогенных опалов (цеолиты, бентониты, диатомиты и т.д.) при поедании могут менять некоторые физиологические процессы в организме диких и домашних животных (Паничев, 1987а, 1990). В некоторых работах сообщается также, что животные стремятся потреблять при-

родные минералы как пищевые добавки в стрессовых ситуациях, сопровождающихся психофизиологической дезадаптацией (Соловьев и др., 2004; Шадрин и др., 2006; Ярован, 2008; Белкин и др., 2009; Паничев, Голохваст, 2009). На этом фоне остается практически не исследованной область влияния природных минералов на высшую нервную деятельность животных.

Цель нашей экспериментальной работы состояла в исследовании особенностей «поисковой активности» у лабораторных животных на фоне действия поглощенного природного минерального комплекса в условиях искусственной инструментальной обстановки при оборонительной мотивации. В эксперимент были взяты 46 белых нелинейных крыс самцов массой 200–270 г. Животные были разделены на две группы: контрольную и подопытную – по 23 особи в каждой. Обучение животных проводилось индивидуально.

Крысы получали смектит- и цеолитсодержащий (клиноптилолитовый) туф Люльинского месторождения (Ханты-Мансийская АО), который измельчался с помощью ультразвукового гомогенизатора Bandelin Sonopulse 3400 (производство «Bandelin», Italy) согласно описанной выше нашей методике (Голохваст и др., 2008). Размер минеральных частиц в итоге составлял около 10 мкм. Далее цеолитит добавлялся в корм из расчета 5 % от массы сухого корма.

Животные содержались в стандартных условиях вивария при достаточном (без ограничения) доступе к воде и пище, при естественном чередовании суточной освещенности; размещались в просторных клетках по 5–8 особей одного пола. Все опыты по обучению и тестированию проводились в дневное время суток. В исследованиях применен способ формирования поисковой активности (ПА) с одновременной регистрацией её параметров в эксперименте при создании фрустрирующей ситуации (Григорьев, 1996). Способ предполагает поэтапное развитие ПА при условии одновременной регистрации её проявлений в форме предпринимаемых животными попыток избегания или избавления в условиях решения задачи возрастающей сложности. Для осуществления способа использовалась установка, интегрально включающая в себя устройство в виде проблемной камеры (ПК), средства нанесения электрокожного раздражения (ЭКР) и аппарата для регистрации элементов инструментального поведения и избегания (ПЭВМ). Эксперименты проводились в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных от 12.08.77 г. Статистическая обработка осуществлялась с помощью программы Biostat (версия 5.1).

В серии экспериментов изучались показатели ПА у лабораторных крыс в проблемной камере в структуре оборонительного поведения на фоне скармливания им порошка цеолитового туфа. Показатели ПА, время поиска (ВП), интенсивность поиска (ИП), когнитивный показатель (КП) у подопытных животных сравнивались с аналогичными параметрами у контрольной группы.

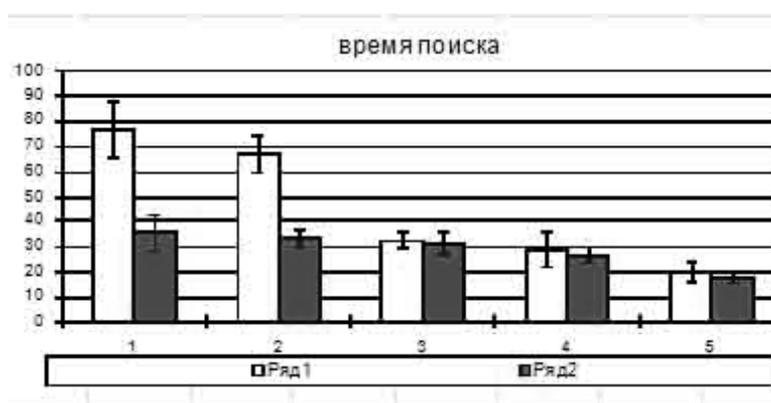
При сравнении средних значений показателя динамики обучения у контрольной и подопытной групп выявлено, что у контрольных животных время выработки инструментального рефлекса активного избегания (ИРАИ) в 1,5 раза больше, чем у группы, получавшей минерал. Различие между двумя группами

животных статистически достоверно ($p < 0,01$). Результаты указывают на то, что цеолит обладает активирующим влиянием на условно-рефлекторную деятельность (табл. 16). В таблице обозначены экспериментальные группы: «к» – контрольная, «ц» – опытная. Единицы измерения ВП – с, ИП – число пробежек в минуту и КП – %.

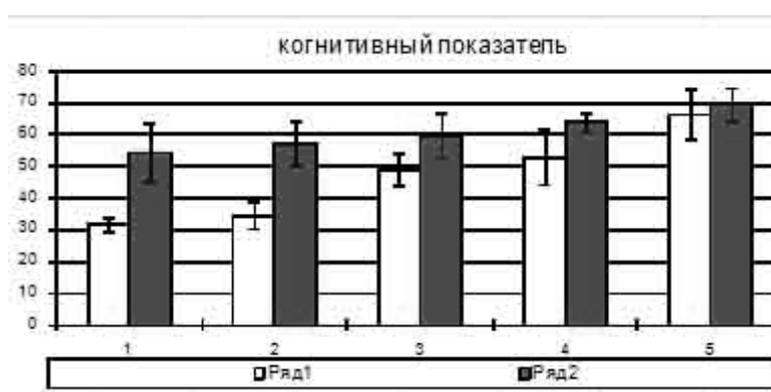
Таблица 16

Влияние цеолитов на показатели поисковой активности

Показатели	Группы									
	1 день		2 день		3 день		4 день		5 день	
	к	ц	к	ц	к	ц	к	ц	к	ц
ВП	76,81± 11,34	35,54± 7,21	67,22 ±7,28	33,18± 3,56	32,36± 3,25	31,39± 4,42	28,57± 6,91	26,68± 3,03	20,02± 4,11	17,81± 2,53
ИП	17,81± 3,92	21,64± 4,22	24,35 ±3,75	24,57± 4,42	25,04± 2,62	24,91± 2,97	27,78± 6,95	28,25± 6,23	28,17± 5,22	31,16± 3,82
КП	31,57± 2,13	54,35± 9,12	34,65 ±4,12	57,14± 7,04	48,86± 4,97	59,46± 7,14	52,93± 8,71	63,79± 3,12	66,38± 7,92	69,25± 5,52



а



б

Рис. 28. Изменение параметров поисковой активности при оборонительной мотивации у контрольных животных и животных, получавших цеолит в течение 5 дней эксперимента (по оси абсцисс – дни тестирования; ряд 1 – контрольная группа; ряд 2 – опытная группа): а – изменение времени поиска; б – изменение когнитивного показателя

Тестирование в ПК проводилось по схеме в течение 5 дней. Различие между двумя группами животных статистически достоверно ($p < 0,05$).

На основании проведенного исследования выявлено, что поисковая активность в структуре оборонительного поведения у животных, получавших цеолит, статистически достоверно изменялась по показателям ВП, ИП и КП по сравнению с контрольной группой. При этом, согласно полученным данным, ВП у контрольной группы в 1,6 раза больше, чем у подопытной группы; ИП – в 1,1 раза ниже, чем у животных, получавших цеолит; КП у контрольной группы в 1,3 раза ниже, чем у подопытной группы за все дни тестирования (рис. 28).

Главный вывод состоит в том, что показатели поисковой активности (время поиска, интенсивность и когнитивный показатель) у лабораторных животных в проблемной камере при оборонительной, пищевой и питьевой мотивациях на фоне приема цеолита Люльинского месторождения быстрее оптимизируются по сравнению с таковыми в контрольной группе.

На основе полученных результатов можно предположить, что цеолиты при попадании внутрь способны повышать поисковую активность животных, т.е. их действие как адаптогенов распространяется и на нервно-психическую организацию живых систем. Другими словами, есть основание предполагать, что цеолиты являются естественными стимуляторами поисковой активности, в результате чего повышаются возможности к адаптации у животных.

Ветеринарные и агротехнические аспекты применения цеолитов

Работы по применению цеолитов в ветеринарной и сельскохозяйственной практике крайне многочисленны, поэтому ограничимся лишь перечислением исследований в данном направлении с краткими аннотациями наиболее интересных с нашей точки зрения.

Больше всего работ посвящено оценке влияния цеолитов на состояние овец и крупный рогатый скот (КРС) (Han et al., 1976; Pond et al., 1981, 1982, 1984a, 1984b, 1988, 1989; Cool, Willard, 1982; Petkova et al., 1982; Bartko et al., 1983a, 1983b; Jacobi et al., 1984; Shurson et al., 1984; Vrzgula, Bartko, 1984; Pearson et al., 1985; Coffey, Pilkington, 1989; Николаев, 1990; Ward et al., 1991; Nielsen et al., 1993; Кочан, Шадрин, 1995; Папуниди и др., 1995; Poulsen, Oksbjerg, 1995; Минина и др., 1997a, 1997b; Папуниди и др., 1997; Різничук, 1997; Скурихина, 1997; Черноградская, 1997, 2003, 2004; Шадрин, Донченко, 1997; Бодров, 1998; Владимиров и др., 1998; Нармандах и др., 1998a, 1998b; Петрушенко, 1998; Прокофьева, 1999; Гамидов и др., 2000, 2003; Kyriakis et al., 2000a, 2000b; Мощевикина, 2000; Papaioannou et al., 2000a, 2000b, 2002, 2004; Sasáková et al., 2000; Боголюбов, 2001; Боголюбова, 2001; Гамзаев, 2001; Jørgensen et al., 2001; Кириченко, 2001; Martin-Kleiner et al., 2001; Thilsing-Hansen, Jørgensen., 2001; Шамбаева, 2001; Шульга, 2001, 2002; Гревцев, 2002; Ахмадиев, 2003; Канбеков, 2003; Макаренко, 2003; Тарнуев и др., 2003; Анненкова и др., 2004; Аракелян, 2004; Бердников и др., 2004; Бибарсов, 2004; Вертипрахов, 2004; Вологина,

2004; Гамидов, 2004, 2006, 2007; Саткеева, 2004; Топурия, 2004; Базарова и др., 2005; 2006; Katsoulos et al., 2005; Milić et al., 2005; Смагина, 2005, 2007; Царев, 2005; Гаврилов, Диких, 2006, 2007; Eng et al., 2006; Hale III, 2006; Зотеев и др., 2006а, 2006б, 2008а, 2008б; Кириченко и др., 2006; Кручинкина, 2006; Лёзова, 2006а, 2006б; Лумбунов и др., 2006; Николаев, 2006; Саткеева и др., 2006; Фомичев и др., 2006; Шпадарев, 2006; Alexopoulos et al., 2007; Cai et al., 2007; Гаврилов, 2007; Казакова и др., 2007; Павлов, 2007; Ташбулатов, 2007; Черкашина, 2007; Швиндт и др., 2007; Асташкина, 2008; Зотеев, 2008; Li et al., 2008; Папуниди, 2008; Усков, 2008; Швиндт, 2008).

В работах Bartko P. с соавт. (Bartko et al., 1983а; 1983б) содержатся результаты экспериментов над овцами. Цеолит был взят в дозе от 0,15 до 0,45 г на кг живого веса овцы. Результаты исследования говорят о том, что цеолит не оказывает токсического воздействия на организм овец и даже снижает риск метаболического ацидоза.

В работе Малимина Р.Е. (2000) изучено влияние примесей (цеолита и хумолита), внесенных в рацион коров, на минеральный и белковый обмен и процесс отела. Установлено, что скармливание коровам в зимний и летне-пастбищный периоды на протяжении 60 суток до отела и 45 суток после отела цеолита и хумолита в дозе 0,5 л на 1 кг массы тела не влияет отрицательно на показатели физиологического статуса коров. Скармливание цеолита и хумолита увеличивает удельную массу сырой кости, повышает содержание кальция на 5–40 % и фосфора на 2–11 % в костной ткани. Отмечено также возрастание кальциево-фосфорного соотношения в зимний период с 1,14:1 в контроле до 1,36:1 в случае использования цеолита и до 1,40:1 – в случае использования хумолита, а также возрастание содержимого в крови общего белка на 5–13 %.

Существует также большое количество сообщений об использовании цеолитов в качестве кормовой добавки для птиц (Nakaue et al., 1980; Fethiere et al., 1994; Идиатуллин, 1996; Kiaei et al., 1997, 2002; Olver, 1997; Nešić et al., 2003; Gezen et al., 2004; Дьяконов, 2004; Зедгенизова, Просекина, 2004; Андреева, Гадеев, 2006; Ежков, 2006, 2008; Курамшина и др. 2006, 2007; Лумбунов и др., 2006). Остановимся на некоторых из них.

В работе Курамшиной Н.Г. с соавт. (2006) проводилась оценка влияния на кур цеолитов Сибайского и Баймакского месторождений (Башкортостан). Цеолиты добавляли в концентрации 3 % от массы комбикорма, и получили неплохие результаты. В опытной группе, по сравнению с контрольной, достоверно возросло число эритроцитов, лейкоцитов, вырос уровень гемоглобина. В желтках яиц в опытной группе по сравнению с контрольной возросло количество каротина, витамина А и В₂.

Использование цеолитов Сибайского и Тузбекского месторождений в кормлении кур в концентрациях 2,4 и 6 % от массы комбикорма также дало положительные результаты (Андреева, Гадеев, 2006). Судя по данным этих авторов, у кур, получавших цеолиты, достоверно выросла жизнеспособность, яйценоскость, число эритроцитов, уровень гемоглобина и кальция. Максимальный эффект наблюдался в группах, получавших 4 % цеолитов от массы комбикорма.

В работе Зедгенизовой С.Н. и Просекиной О.В. (2004) также приводятся положительные результаты «цеолитовых» экспериментов с курами. Авторы данного исследования вводили цеолиты в концентрации 5 % от массы корма и также наблюдали улучшение показателей крови, в том числе повышение уровня гемоглобина.

В работе Лумбунова С.Г. с соавт. (2006) приводятся результаты исследования с курами Сотниковской птицефабрики, свидетельствующие о том, что цеолиты с размерами частиц 0,5–2,5 мм являются хорошей диетической добавкой в кормлении взрослой птицы. Внесение их в состав корма кур-несушек в количестве 3–6 % его весовой части обеспечило экономию эквивалентного количества комбикормов, увеличило сохранность поголовья на 1,5–2,0 %, повысило яйценоскость на 5–8 %, улучшило качество скорлупы. Кроме того, природные минералы оказали дезодорирующее влияние. В целом близкие результаты содержатся в работах: Хаустова В.Н. (2002), Шадринной А.М. с соавторами (2003; 2006).

В последние два десятилетия цеолиты активно использовали и в рыбохозяйственной отрасли (Шахмурзов, 1994; Шахмурзов и др., 1998; Дацерхоев, 1999; Кузнецов, 2002; Поляков и др., 2009а; 2009б). В работе М.М. Шахмурзова (1994) всесторонне изучены закономерности накопления нитратов и нитритов в воде и рыбной продукции, предложены пути снижения их токсичности путем использования цеолитов и препаратов на их основе. Разработан и внедрен в рыбоводство комплекс лечебно-профилактических мероприятий, включающих ветеринарно-санитарные требования при выращивании рыбы в условиях загрязнений, рекомендации по диагностике, лечению и профилактике отравлений рыбы.

Имеются также работы, свидетельствующие об эффективности цеолитов в мелиорации и растениеводстве (Старостина, 1994; Крутилина, 1997; Колесникова, 1999; Абашеева и др., 2001; Беляева, 2001; Дорошкевич и др., 2001, 2002а, 2002б; Ульянова и др., 2002; Ковалев, 2004; Ноздрина, 2004; Болонева, Убугунов, 2007; Кузнецов и др., 2008, 2009; Леонтьева, 2008; Роева, 2008). Наиболее полно данные по применению цеолитсодержащих пород в растениеводстве содержатся в обзоре Андроникашвили, Урушадзе (2008), содержащем 106 ссылок на литературу по данному вопросу.

Биологически активные добавки на основе цеолитов

Биологически активные добавки (БАД) на основе цеолитов в последнее время активно выходят на фармацевтические рынки всего мира, в том числе в России и СНГ. Применяются БАД на основе цеолитов при весьма широком спектре заболеваний: это болезни кожи, онкологические заболевания, иммунодефициты, некоторые болезни соединительной ткани, гастроинтестинальные болезни, диабет, сердечно-сосудистые болезни, болезни кроветворения, заболевания центральной нервной системы, нейромышечные нарушения, заболевания печени. Также назначаются БАД при дисбактериозах, при лечении микозов, аллергических заболеваниях, с целью детоксикации (для выведения из организма

тяжелых металлов, радионуклидов, альдегидов, всевозможных токсинов и шлаков); применяются для избавления от газовой фазы при излишней ее продукции в организме.

В таблице 17 приведен список наиболее распространенных медицинских и ветеринарных цеолитсодержащих БАД и препаратов.

Практически во всех ныне производимых БАД в качестве основного природного минерального компонента используется клиноптилолитовый туф вулканического или вулканогенно-осадочного происхождения с примесью монтмориллонита, вулканического стекла, кварца и полевых шпатов. Используется такая минеральная смесь как в сухом виде (Литовит, Бактистатин), так и в виде водных суспензий (Super-Z-Lite Zeolite, Ultra Liquid Zeolite).

Наряду с природными цеолитами в последнее время начали применяться искусственные их аналоги. Кроме цеолитов для приготовления медицинских препаратов и БАДов используют и другие минеральные основы, в том числе из глауконита, монтмориллонита, каолинита, шунгита и других.

Таблица 17

Наиболее распространенные БАД на основе цеолитов

Коммерческое название	Производитель или поставщик	Вид цеолита, месторождение
ACZ nano	Results RNA (США)	Клиноптилолит
Бактистатин	ОАО «Щелковский витаминный завод» (Россия)	Нет данных
Бицеол	НПВ ООО «Цеолит» (Россия)	Клиноптилолит, Шивертуйское месторождение
Литовит	НПФ «Новь» (Россия)	Клиноптилолит, Холинское месторождение
Megamin	Tribo Min (Хорватия)	Клиноптилолит, Хорватия
Natural Cellular Defense	Waiora (США)	Клиноптилолит
Оптисорб	НПФ «Новь» (Россия)	Клиноптилолит, Холинское месторождение
Сахабактисубтил	ГНУ ЯНИИСХ СО РАСХН (Россия)	Клиноптилолит, Сахалин
Super-Z-Lite Zeolite	Omica Organics (США)	Нет данных
Цесейдин	ОАО «БИОСП» (Россия)	Клиноптилолит, Шивертуйское месторождение
ZNatural	LifeLink Pharmaceuticals (США)	Нет данных
Natural Cellular Zeolite Powder (ZeoPure)	Zeo Health (США)	Нет данных
Ultra Liquid Zeolite	Liquid Zeolite Company Inc. (США)	Нет данных

Оценивая фармацевтический рынок цеолитсодержащих БАД, хотелось бы отметить, что в описании предлагаемых препаратов производители не всегда дают физико-химические характеристики минеральных компонентов, такие как диаметр частиц, соотношение фракций, удельная поверхность, катионно-обменные свойства, способ измельчения и некоторые другие. Ряд производителей, к сожалению, не указывает даже месторождение, где были добыты минеральные добавки. Вся эта информация очень важна для реальной оценки покупателем предлагаемых лечебно-профилактических средств.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абашеева Н.Е. Влияние микроудобрения на основе модернизового туфа и лантана на азотный режим почвы и урожай растений / Н.Е. Абашеева и др. // Матер. науч.-практ. конф., посвященной 70-летию Бурятской ГСХА. – Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2001. – С. 5–6.
2. Авцын А.П. Микроэлементозы человека // Клиническая медицина. – 1987. – Т. 65, № 6. – С. 36–43.
3. Агафонкина Т.В. Морфофункциональные изменения тимуса и иммунобиохимические показатели крови при воздействии цеолитсодержащим трепелом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 21 с.
4. Агафонкина Т.В. Изучение иммунобиохимических и гематологических параметров крови после применения цеолитсодержащего трепела / Т.В. Агафонкина и др. // Матер. IV Междунар. конф. по функциональной нейроморфологии «Колосовские чтения – 2002». – СПб., 2002. – С. 39–40.
5. Агафонкина Т.В., Меркулова Л.М., Стручко Г.Ю. Исследование структур тимуса и показателей крови крыс при кормлении цеолитсодержащим трепелом // Вестник Чуваш. ун-та. – 2006. – № 2. – С. 46–56.
6. Айзман Р.И., Герасев А.Д., Петункин Н.И. Влияние цеолитов на водно-солевой обмен и функцию почек // Матер. конф. «Использование цеолитов в защите природной среды и человека». – Новосибирск, 1993. – С. 23–30.
7. Александров В.Г., Зак Г.А. Бактерии, разрушающие алюмосиликаты // Микробиология. – 1950. – Т. 19, вып. 2. – С. 10–17.
8. Албегова Н.Р. Физиологический анализ влияния цеолита ирлит-1 на почечные эффекты хлорида кобальта, его распределение и выведение из организма: дис. ... канд. биол. наук. – Владикавказ, 2004. – 223 с.
9. Ананьева Н.Д. Соотношение биомассы грибов и бактерий в профиле лесных почв / Н.Д. Ананьева и др. // Известия РАН. Сер. Биологическая. – 2010. – № 3. – С. 308–317.
10. Андреева А.Е., Гадеев Р.Р. Уральские цеолиты – источник макро- и микроэлементов в рационах кур-несушек // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 12. – Приложение «Биоэлементология». – С. 20–22.
11. Андроникашвили Т.Г., Урушадзе Т.Ф. Применение цеолитсодержащих горных пород в растениеводстве // Агрохимия. – 2008. – № 12. – С. 63–79.

12. Анненкова Л.С. Использование алюмосиликатов в кормлении бычков / Л.С. Анненкова и др. // Матер. I междунар. науч.-практ. конф. «Биоэлементы». – Оренбург, 2004. – С. 142–144.
13. Аракелян К.К. Физиологическое обоснование лечебно-профилактической эффективности вариантов применения гипохлорита и Куликовского цеолита при диспепсии телят: дис. ... канд. биол. наук. – Благовещенск, 2004. – 146 с.
14. Артамонова В.Г., Мухин Н.А. Профессиональные болезни. – М.: Медицина, 2004. – 480 с.
15. Асташкина Е.Г. Эффективность применения термообработанного ломонтита в качестве подкормки при выращивании бычков: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – В. Новгород, 2008. – 21 с.
16. Асхабов А.М. Кватароны как протобиологические структуры и прекурсоры элементов живой материи // Матер. IV междунар. семинара «Минералогия и жизнь: Происхождение биосферы и коэволюция минерального и биологического миров, биоминералогия», Сыктывкар, Республика Коми, 22–25 мая 2007. – С. 19.
17. Ахмадиев Р.Р. Рост, развитие хомяков и кроликов, состояние их интерьерных показателей при использовании препаратов «микровитам», «ферран» и цеолитов в комплексе с пробиотиком «лактобифид»: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Уфа, 2003.
18. Базарова Д.Ц., Оножеев А.А. Влияние кайода и цеолита на обмен микроэлементов в организме у крупного рогатого скота // Матер. науч.-практ. конф. преподавателей, сотрудников и аспирантов, посвящ. 75-летию БГСХА им. В.Р. Филиппова. – Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2006. – С. 56–58.
19. Базарова Д.Ц., Оножеев А.А., Струганов В.Н. Влияние цеолита Бадинского месторождения на химический состав молока // Проблемы и перспективы ветеринарии в XXI веке: матер. междунар. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию факультета ветеринарной медицины БГСХА. – Улан-Удэ, 2005. – С. 7–8.
20. Барсков И.С. Коэволюция минерального и биологического миров // Тезисы докладов Междунар. рабочего совещания «Происхождение и эволюция биосферы», 26–29 июня 2005 года, Новосибирск. – С. 71–72.
21. Безрядин Н.Н. Метод рентгеновской томографии исследования характеристик биоминералов / Н.Н. Безрядин и др. // Вестник ВГУ. Серия Физика, Математика. – 2003. – № 2. – С. 13–19.
22. Бекетов Б.Н., Братусь Е.А. Фармакотехнологические исследования цеолитсодержащих туфов месторождения Приполярного Урала Югры // Бюллетень сибирской медицины. – 2006. – Прил. 2. – С. 72–74.
23. Белкин А.В. Оценка деформабильности эритроцитов крыс при влиянии пищевых добавок на основе природных цеолитов / А.В. Белкин и др. // Известия Самарского научного центра РАН. – 2009. – Т. 11, № 1(5). – С. 1060–1062.

24. Беляева М.В. Экологические аспекты применения цеолитовых туфов и отходов производства в овощеводстве защищенного грунта: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Орел, 2001.
25. Бердников П.П., Аракелян К.К., Шульга И.С. Эффективность куликовского цеолита, гипохлорита натрия и их сочетания при профилактики и лечении диспепсии телят // Матер. Сибирской междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ветеринарии». – Новосибирск, 2004. – С. 270.
26. Бернал Дж. Возникновение жизни. – М.: Мир, 1969. – 391 с.
27. Бгатова Н.П. Эффект длительного внутреннего применения сорбентов на структуру микроворсинок слизистой тонкого кишечника // Морфология. – 2000. – Т. 118, № 6. – С. 69–72.
28. Бгатова Н.П. Морфологические критерии эффективности использования природного сорбента в первой фазе раневого процесса при термическом ожоге кожи / Н.П. Бгатова и др. // Морфология. – 2004. – Т. 126, № 4. – С. 18.
29. Бгатова Н.П. Структура эндотелиоцитов лимфатических капилляров кожи в условиях коррекции раневого процесса при термическом ожоге / Н.П. Бгатова и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2005. – Т. 115, № 1. – С. 37–42.
30. Бгатова Н.П. Модулирующее действие природного цеолита на структуру пейеровых бляшек в условиях накопления цезия / Н.П. Бгатова и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 3. – С. 74–77.
31. Белканова Н.П., Каравайко Г.И., Авакян З.А. Разрушение силоксанной связи кварца *Vaccillus mucilaginosus* // Микробиология. – 1985. – Т. 54, № 1. – С. 27–30.
32. Бибарсов В.Ю. Эффективность использования цеолита в рационах бычков при выращивании на мясо: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Оренбург, 2004. – 22 с.
33. Бильдугева Д.Г. Разработка кормовой добавки на основе цеолитов и оценка ее иммуномодулирующей активности: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Улан-Удэ, 2001. – 22 с.
34. Бинги В.Н., Чернавский Д.С. Стохастический резонанс магнитосом, закрепленных в цитоскелете // Биофизика. – 2005. – Т. 50, № 4. – С. 684–688.
35. Бирюзова В.Н. Накопление золота клетками *Candida utilis* / В.Н. Бирюзова и др. // Микробиология. – 1987. – Т. 56, № 2. – С. 209–216.
36. Бледнова А.В. Влияние квантовой энергии и природных цеолитов на репаративную регенерацию костной ткани при интрамедуллярном остеосинтезе у собак: дис. ... канд. вет. наук. – Воронеж, 2003. – 135 с.
37. Боголюбов А.В. Эффективность использования минерала трепел Зикеевского месторождения Калужской области в составе комбикорма для лактирующих коров: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Дубровицы, 2001. – 26 с.

38. Боголюбова Н.В. Влияние трепела (цеолитового туфа Зикеевского месторождения Калужской области) на процессы желудочно-кишечного пищеварения у откармливаемых бычков: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Дубровицы, 2001. – 26 с.
39. Богомоллов Н.И. Шивыртуйские цеолиты на службе здоровья животных и человека / Н.И.Богомоллов и др. – Чита: «Экспресс-издательство», 2005. – 148 с.
40. Бодров Д.А. Состояние обмена веществ и продуктивные качества растущего и откармливаемого молодняка крупного рогатого скота при скармливании комбикормов с ферментными препаратами и цеолитом: дис. ... канд. биол. наук. – Дубровицы, 1998.
41. Болонева Л.Н., Убугунов Л.Л. Морденитовый туф повышает урожай и качество картофеля // Картофель и овощи. – 2007. – № 7. – С. 7.
42. Ботологин О. Исследование минералогического состава и возможности практического применения глинистых пород Центральной части Молдовы / О. Болотин и др. // Buletinul Institutului de Geologie și Seismologie al AȘM. – 2007. – № 1. – С. 97–104.
43. Бондарева Н.В. Зависимость динамики железа в организме медоносной пчелы *Apis mellifera* L. от концентрации железа в корме и вариаций геомагнитного поля: дис. ... канд. биол. наук. – Ижевск, 2005. – 195 с.
44. Бородин Ю.И. Влияние природных цеолитов на лимфатический дренаж кожи и структуру печени в условиях термического ожога / Ю.И. Бородин и др. // Бюлл. НЦССХ им. А.Н. Бакулева. – 2003. – Т. 4, № 5. – С. 76.
45. Бородин Ю.И. Исследование роли лимфатического дренажа в формировании процессов воспаления и регенерации при ожоге кожи / Ю.И. Бородин и др. // Морфологические ведомости (приложение). – 2004а. – № 1–2. – С. 15.
46. Бородин Ю.И. Состояние органов ротовой полости и регионарного лимфатического узла экспериментальных животных в условиях термического ожога кожи / Ю.И. Бородин и др. // Хирургия. Морфология. Лимфология. – 2004б. – Т. 1, № 1. – С. 24–27.
47. Бородин Ю.И., Бгатова Н.П. Экологическая лимфология и субклеточные аспекты воздействия на организм минеральных комплексов // Вестник лимфологии. – 2005. – № 1. – С. 19–25.
48. Брин В.Б., Бузоева М.Р., Гаглюева Э.М. Профилактика накопления и стимуляция экскреции тяжелых металлов с помощью применения цеолитоподобных глин «Ирлитов» в эксперименте // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – Т. XIII, № 3. – С. 44–45.
49. Брин В.Б., Бузоева М.Р., Гаглюева Э.М. Профилактика проявлений токсической нефропатии, вызванной тяжелыми металлами (хлоридом кобальта, хлоридом ртути), с помощью применения цеолитоподобных глин «Ирлитов» // Вестник новых медицинских технологий. – 2007. – Т. XIV, № 1. – С. 196–198.

50. Брек Д. Цеолитные молекулярные сита. – М.: Мир, 1976. – 781 с.
51. Бузоева М.Р. Экспериментальный анализ профилактического влияния цеолитоподобных глин ирлитов на почечные эффекты хлорида кобальта, его распределение и выведение из организма: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2008. – 22 с.
52. Венедиктова А.А. Роль протеаз различных классов в развитии остеопороза у крыс: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2009. – 25 с.
53. Вертипрахов В.Г. Особенности секреторной функции поджелудочной железы цыплят-бройлеров и возможности коррекции пищеварения животных ферментными препаратами на цеолитовой основе: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2004.
54. Ветошкина М.С. Особенности течения хронического катарального гингивита при сахарном диабете на фоне применения БАД «Литовит»: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002.
55. Владимиров В.Л. Обмен веществ и продуктивные качества бычков при скармливании комбикормов с цеолитом / В.Л. Владимиров и др. // Докл. РАСХН. – 1998. – № 4. – С. 38–40.
56. Вологина Ж.Ю. Физиологические особенности пищеварения бычков при скармливании природного цеолита Тузбекского месторождения и биотрина: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Троицк, 2004.
57. Волошинец В.Г. Влияние условий гидротермальной обработки на структурные превращения природных цеолитов Закарпатья: дис. ... канд. хим. наук. – Киев, 1991.
58. Воробьева Н.Ф. Реакция крови и подкожной рыхлой соединительной ткани белых крыс при общем перегревании организма и при перегревании на фоне введения природных цеолитов // Бюллетень СО РАМН. – 2007. – Т. 123, № 1. – С. 76–79.
59. Воробьева Н.Ф. Особенности гистиоцитарной реакции после предварительного приема с пищей цеолитов в процессе онтогенеза при перегревании и сухоядении // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2008. – № 1. – С. 23–25.
60. Вязовая Е.А., Габуда С.П., Леснова Н.В. Изучение специфических воздействий аппликаций минеральных комплексов на соединительную ткань экспериментальных животных // Тр. 9-го Междунар. съезда «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». – СПб., 2005. – С. 583–587.
61. Вязовая Е.А., Орловская И.А., Козлов В.А. Влияние накожных аппликаций мелкодисперсной минеральной композиции на морфофункциональные показатели иммунной системы // Иммунология. – 2007. – Т. 28, № 6. – С. 338–342.

62. Вязовая Е.А. Эффекты взаимодействия микрочастиц цеолита с кожей: морфофункциональные показатели иммунной системы: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2008. – 20 с.
63. Гаврилов Ю.А. Фармакологическая коррекция нарушений обмена веществ у сельскохозяйственных животных, вызванных действием экотоксикантов: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Воронеж, 2007. – 46 с.
64. Гаврилов Ю.А., Диких Н.Ю. Применение цеолитов Вангинского месторождения в свиноводстве // Свиноводство. – 2006. – № 3. – С. 15–17.
65. Гагаро М.А. К механизму защитного эффекта цеолитов при стресс-воздействии / М.А. Гагаро и др. // Матер. Междунар. эмбриологического симпозиума «Югра-эмбрио. Закономерности эмбриофетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных», 21–22 октября 2004 г. – Ханты-Мансийск: Изд. центр ХМГМИ, 2004. – С. 340–342.
66. Гагаро М.А., Соловьев В.Г. Влияние цеолитов на гемостаз лабораторных крыс // Научный вестник ХМГМИ. – 2006. – № 1. – С. 36–37.
67. Гагаро М.А. Коррекция природными цеолитами гомеостатических сдвигов при активации свертывания крови: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Ханты-Мансийск, 2007. – 25 с.
68. Гаглыева Э.М. Влияние энтерального введения природного минерала РСО-Алания Ирлит-1 на почечные эффекты хлорида ртути, распределение и динамику выведения ртути из организма в эксперименте: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владикавказ, 2008. – 22 с.
69. Гаглыева Э.М., Брин В.Б. Пат. 2311182 РФ. МКИ8А61К33/00. Способ профилактики токсического действия ртути у экспериментальных животных при хроническом отравлении. – Заявл. 18.04.2006; опубл. 27.11.2007, Бюл. – 2007. – № 33. – С. 3.
70. Гайдаш А.А. Влияние природных цеолитов на структуру внутренних органов: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Красноярск, 1997. – 22 с.
71. Гайдаш А.А., Цуканов В.В. Протекторное влияние цеолитового энтеросорбента в условиях фтористой интоксикации // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2002. – № 2. – С. 92–95.
72. Гайдаш А.А. Влияние клиноптилолита на ультраструктуру и химический состав почек // Тезисы второй междунар. конф. «Наука – Бизнес – Образование. Биотехнология – Биомедицина – Окружающая среда». – 2003. – С. 63.
73. Гайдаш А.А. Структура миокарда, легких, печени, почек и физико-химические свойства соединительной ткани под влиянием фтора и природного цеолита (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2005. – 30 с.

74. Гайдаш А.А., Николаев В.Г., Габуда С.П. Структура миокарда, печени, почек и физико-химические свойства соединительной ткани при воздействии фтора и природных цеолитов // Атлас электронно-микроскопических фотографий, спектров ЯМР и комбинационного рассеяния. – Красноярск, 2005. – 110 с.
75. Гамзаев Р.А. Эффективность использования балансирующих добавок с цеолитом и карбамидом при откорме молодняка крупного рогатого скота: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Дубровицы, 2001. – 26 с.
76. Гамидов М.Г. Цеолиты – эффективная кормовая добавка при выращивании телят // Молочное и мясное скотоводство. – 2002. – № 6. – С. 18–19.
77. Гамидов М.Г. Эффективность использования цеолитов Приамурья при желудочно-кишечных болезнях животных и птицы: автореф. дис. ... д-ра ветер. наук. – Улан-Удэ, 2004.
78. Гамидов М.Г. Цеолиты Приамурья: биологическая ценность и использование в животноводстве. – Благовещенск: Изд-во ДальГАУ, 2006. – 231 с.
79. Гамидов М.Г. Природные минеральные ресурсы и биологические основы их применения в сельском хозяйстве // Вестник ДальГАУ. – 2007. – № 2. – С. 55–60.
80. Гамидов М.Г., Мошечкина Т.В. Лечебно-профилактическая эффективность цеолитов при диспепсии телят // Проблемы зоотехнии, ветеринарии и биологии животных на Дальнем Востоке: сб. науч. тр. – Благовещенск: ДальГАУ, 2000. – С. 142–145.
81. Гамидов М.Г., Бердников П.П., Шульга И.С. Влияние цеолитов на секрецию амилазы и протеаз панкреатического сока // Матер. междунар. науч. конф. по проблемам возрастной физиологии и патологии с.-х. животных. – Улан-Удэ: БГСХА, 2003. – С. 16–17.
82. Гебель А.Д. О землистых веществах, употребляемых в пищу в Персии // Зап. Импер. акад. наук. – СПб., 1862. – Т. 2. – С. 126–135.
83. Герасев А.Д. Влияние цеолитов на регенерацию костной ткани в эксперименте // «Актуальные вопросы ветеринарии»: матер. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2001а. – С. 76–77.
84. Герасев А.Д. Использование природных цеолитов при лечении детей с дисбактериозом кишечника // Детская гастроэнтерология Сибири: сб. науч. работ. – Новосибирск, 2001б. – № 5. – С. 98–102.
85. Герасев А.Д. Морфологическое и функциональное состояние почек при использовании природных цеолитов в качестве пищевой добавки // Тезисы XVIII съезда физиологического общества имени И.П. Павлова. – Казань, 2001в. – С. 325.
86. Герасев А.Д. Анализ механизма действия цеолита Шивыртуйского месторождения на водно-солевой обмен и функцию почек: дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2005.

87. Герасев А.Д. Влияние природных цеолитов на функции почек крыс в условиях острой почечной недостаточности / А.Д. Герасев и др. // Нефрология и диализ. – 2000. – № 4. – С. 123–125.
88. Герасев А.Д. Влияние природных цеолитов на транспорт электролитов в тонком и толстом кишечнике крыс и их экскрецию почками при гипергидратации / А.Д. Герасев и др. // Нефрология. – 2001. – № 3. – С. 97.
89. Герасев А.Д., Луканина С.Н., Айзман Р.И. Особенности транспорта ионов K^+ в кишечнике крыс при использовании природных цеолитов в качестве пищевой добавки // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, № 8. – С. 972–981.
90. Герасев А.Д. Влияние цеолитов на минеральный обмен организма / А.Д. Герасев и др. // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – Т. 114, № 4. – С. 91–95.
91. Голованова О.А. Сравнительная характеристика минерального и микроэлементного состава желчных камней, удаленных у пациентов в Новосибирской и Омской областях / О.А. Голованова и др. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2006. – № 14. – С. 125–131.
92. Голованова О.А. Патогенные минералы в организме человека. – Омск, 2007. – 395 с.
93. Голованова О.А. Биоминералогия мочевых, желчных, зубных и слюнных камней из организма человека: автореф. дис. ... д-ра геол.-минер. наук. – Томск, 2009. – 41 с.
94. Голохваст К.С. Оценка физиологического состояния некоторых элементов системы местного иммунитета нижних дыхательных путей (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Благовещенск, 2006. – 24 с.
95. Голохваст К.С., Целуйко С.С. Иммуномодулирующие свойства цеолитов Вангинского месторождения при ингаляторном введении в условиях общего охлаждения // Дальневосточный медицинский журнал. – 2006. – № 3. – С. 92–94.
96. Голохваст К.С., Целуйко С.С., Штарберг М.А. Антиоксидантные свойства цеолитов Вангинского месторождения при ингаляторном введении в условиях общего охлаждения // Бюл. физиол. и патол. дыхания. – 2006. – № 22 (Приложение). – С. 86.
97. Голохваст К.С. О возможных клеточных рецепторах к неорганическим кристаллическим лигандам // Журнал научных публикаций аспирантов и докторантов. – 2007. – № 12. – С. 122–123.
98. Голохваст К.С., Паничев А.М. О протекторном действии цеолитов на систему местного иммунитета дыхательных путей // Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 217–218.

99. Голохваст К.С., Паничев А.М., Гульков А.Н. Использование цеолитов в медицине и ветеринарии // Вестник ДВО РАН. – 2008а. – № 3. – С. 71–75.
100. Голохваст К.С., Паничев А.М., Борисов С.Ю. Возможная роль минералов в стимуляции иммунитета дыхательных путей // Российский иммунологический журнал. – 2008б. – Т. 2 (11), № 2–3. – С. 191.
101. Голохваст К.С. Изучение цитотоксичности и противоопухолевой активности цеолитов Куликовского и Люльинского месторождения на культуре клеток HT-29 и JB6 C141 / К.С. Голохваст и др. // Цитология. – 2008в. – Т. 50, № 9. – С. 800.
102. Голохваст К.С. Пат. на полезную модель № 76566. Установка для изучения внешних воздействий на животное / К.С. Голохваст и др. – Оpubл. 27.09.2008г, Бюл. № 27.
103. Голохваст К.С. Антиоксидантные и иммуномодулирующие свойства природных цеолитов / К.С. Голохваст и др. // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009а. – № 3. – С. 68–70.
104. Голохваст К.С. Иммунные свойства природных нанокomпозитных алюмосиликатов / К.С. Голохваст и др. // Российский аллергологический журнал. – № 3, вып. 1. – 2009б. – С. 233–234.
105. Голохваст К.С. Перспективы биомедицинского использования природных минералов / К.С. Голохваст и др. // Известия Самарского НЦ РАН. – 2009в. – Т. 11, № 1(2). – С. 208–211.
106. Голохваст К.С. Изучение потенциальных фармакологических свойств цеолитов // Клиническая фармакология и терапия. – 2009г. – № 6. (доп.) – С. 265–266.
107. Голохваст К.С. Токсикологические и антимикробные свойства минеральных наночастиц / К.С. Голохваст и др. // Известия Самарского НЦ РАН. – 2009д. – Т. 11, № 5(2). – С. 448–451.
108. Голохваст К.С. Особенности гистологического состояния кожи в условиях термического ожога после применения наночастиц цеолитов Дальнего Востока / К.С. Голохваст и др. // Известия СамНЦ РАН. – 2009е. – Т. 11, № 5(2). – С. 452–455.
109. Голохваст К.С. Экспериментальная модель для экологической оценки влияния цеолитовой пыли и низкоэнергетического лазерного воздействия на живые объекты / К.С. Голохваст и др. // Горный информационно-аналитический бюллетень. – 2009ж. – Т. 18, № 12. – Отдельный выпуск «Кузбасс-3». – С. 28–33.
110. Голохваст К.С. Пат. РФ № 2372092. Способ подготовки порошка для ингаляции / К.С. Голохваст и др. – Оpubл. 10.11.2009з, Бюл. № 31.
111. Голохваст К.С. Способ измельчения природного цеолита для производства биологически активных добавок / К.С. Голохваст и др. // Химико-фармацевтический журнал. – 2010а. – Т. 44, № 2. – С. 54–57.

112. Голохваст К.С., Памирский И.Э., Паничев А.М. Об участии природных минералов в формировании иммунитета // Российский аллергологический журнал. – 2010б. – № 1, вып. 1. – С. 47–48.
113. Голохваст К.С. Пат. РФ № 2384324. Лечебно-профилактическое средство / К.С. Голохваст и др. – Оpubл. 20.03.2010в, Бюл. № 8.
114. Голубев С.Н. Онтогенетические изменения и эволюционные тенденции раннекембрийских спиральных гастропод *Pelagiellacea* // Палеонтол. журн. – 1976. – № 2. – С. 34–40.
115. Голубев С.Н. Реальные кристаллы в скелетах кокколитофорид. – М.: Наука, 1981. – 164 с.
116. Голубев С.Н. Двойникование кристаллов в скелетах организмов // Палеонтол. журн. – 1983. – № 2. – С. 3–11.
117. Голубев С.Н. Минеральные кристаллы внутри живых организмов и их роль в возникновении жизни // Журн. общей биол. – 1987. – № 6. – С. 784–806.
118. Голубев С.Н. Живые кристаллы // Природа. – 1989. – № 3. – С. 13–21.
119. Голубев С.Н., Герасименко Л.М. Биоминерализация в культурах цианобактерий // Микробиология. – 1989. – Т. 58, № 6. – С. 963–968.
120. Голубев С.Н., Голубев С.С. Взгляд на физический микромир с позиции биолога. – Владивосток: Дальнаука, 2009. – 268 с.
121. Горьковенко Н.Е. Иммунобиологический статус животных в различных экологических условиях Приамурья и пути его коррекции: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – Новосибирск, 2007.
122. Горьковенко Н.Е. Применение цеолитов для детоксикации бройлеров / Н.Е. Горьковенко и др. // Птицеводство. – 2006. – № 5. – С. 18–19.
123. Грачев М.А. Элементы активного центра белков транспорта кремниевой кислоты в диатомовых водорослях / М.А. Грачев и др. // Молекулярная биология. – 2002. – Т. 36, № 4. – С. 1–3.
124. Гревцев А.А. Физиологическое обоснование применения хотынецких природных цеолитов в кормлении крупного рогатого скота: дис. ... канд. биол. наук. – Орел, 2002.
125. Григорьев Н.Р. Метод количественной оценки поисковой активности и отказа от поиска в эксперименте у крыс // Журнал высшей нервной деятельности. – 1996. – Т. 46, № 2. – С. 400–405.
126. Даугель-Дауге Н.О., Дурнев А.Д., Величковский Б.Т. Зависимость кластогенной активности цеолита от размеров пылевых частиц и наличия кальция // Токсикологический вестник. – 2001. – № 5. – С. 11–13.

127. Дацерхоев В.М. Использование природных цеолитов для снижения уровня солей тяжелых металлов в воде и выращивания экологически чистой рыбной продукции: дис. ... канд. биол. наук. – Ставрополь, 1999.

128. Дашибалова Л.Т. Интенсификация биологической очистки хозяйственно-бытовых сточных вод с использованием биосорбционного фильтрования на природных цеолитах: автореф. дис. ... канд. техн. наук. – Иркутск, 2000. – 25 с.

129. Диких Н.Ю. Цеолиты в рационах молодняка свиней // Ветеринарная жизнь. – 2006. – № 20. – С. 15.

130. Диких Н.Ю. Влияние скармливания цеолитов Вангинского месторождения на морфологическую структуру органов пищеварения и обмен веществ у свиней: дис. ... канд. вет. наук. – Благовещенск, 2007. – 21 с.

131. Донченко Н.В. Разработка состава и технологии гранул цеолита с плантаглюцидом для лечения язвенной болезни желудка: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Харьков, 2005.

132. Доржиев Г.Д. Шивыртуйские цеолиты, обогащенные микроэлементами, при экспериментальном катаре желудка и кишечника у свиней: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Улан-Удэ, 2003.

133. Дорошкевич С.Г., Мангатаев Ц.Д., Бадмаев А.Б. Использование органоминеральных удобрительных смесей на основе осадков городских сточных вод и цеолитов при возделывании овса и гороха на зеленую массу в Забайкалье // Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Бурятской ГСХА. – Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2001.

134. Дорошкевич С.Г., Убугунов Л.Л. Влияние органоминеральных удобрительных смесей на основе осадков сточных вод и цеолитов на агрохимические свойства аллювиальной дерновой почвы // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2002а. – № 4. – С. 5–10.

135. Дорошкевич С.Г., Убугунов Л.Л., Мангатаев Ц.Д. Продуктивность и качество картофеля при использовании органоминеральных удобрительных смесей на основе осадков сточных вод и цеолитов // Агрохимия. – 2002б. – № 8. – С. 41–48.

136. Драверт П.Л. О литофагии // Сибирская природа. – 1922. – № 1. – С. 3–6.

137. Дурнев А.Д. Исследование мутагенного действия пыли природных цеолитов и хризотил-асбеста / А. Д. Дурнев и др. // Эксперим. онкол. – 1990. – Т. 12, № 2. – С. 21–24.

138. Дурнев А.Д. Отдаленные последствия мутагенного действия хризотил-асбеста и цеолита *in vivo* / А.Д. Дурнев и др. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1993. – № 115(5). – С. 484–486.

139. Дурнев А.Д. Токсикология наночастиц // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2008. – Т. 145, № 1. – С. 78–80.

140. Дьяконов А.Н. Влияние хотынецких природных цеолитов в чистом виде и в сочетании с препаратом плаценты на физиологические функции и продуктивность кур яичного направления: дис. ... канд. биол. наук. – Орел, 2004.
141. Дырдуева Н.Б. Оценка иммунокорректирующего действия фракции тимуса, иммобилизованной на цеолите, при вторичном иммунодефицитном состоянии: дис. ... канд. биол. наук. – Улан-Удэ, 2000. – 129 с.
142. Ежков В.О. Особенности морфологии некоторых органов цыплят бройлеров при применении разных доз цеолитсодержащих кормовых добавок // Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины. – 2006. – Т. 190. – С. 34–41.
143. Ежков В.О. Клинико-морфологические особенности нарушения метаболизма у сельскохозяйственных и экзотических птиц и коррекция его кормовыми добавками у кур: автореф. дис. ... д-ра ветер. наук. – М., 2008.
144. Жданов С.П., Хвощев С.С., Самулевич Н.Н. Синтетические цеолиты. – М.: Химия, 1981. – 264 с.
145. Жилин О.В., Егорова Л.Н., Куимова Н.Г. Микроскопические грибы рудных и россыпных месторождений золота // Микология и фитопатология. – 2004. – Т. 24, вып. 4. – С. 298–308.
146. Жуковина О.В. Синтетичні цеоліти: медико-біологічні та гігієнічні аспекти використання / О.В. Жуковина та інші. // «Вісник фармації». – 1998. – № 2(18). – С. 68–71.
147. Жуковина О.В. Разработка технологии получения субстанции с комплексным пролонгированным действием на основе синтетического цеолита Na: автореф. дис. ... канд. фармацевт. наук. – Харьков, 2001. – 17 с.
148. Заварзин Г.А. Планета бактерий // Вестник РАН. – 2008. – Т. 78, № 4. – С. 328–336.
149. Зайцев А.И. Модифицирование цеолитов с целью создания комплексных лекарственных средств / А.И. Зайцев и др. // Синтез, модифицирование адсорбционных свойств цеолитов и цеолитоподобных молекулярных систем: матер. II семинара 13–15 октября 1998. – С. 64–65.
150. Зайцев О.И. Теоретическая и экспериментальная разработка производства синтетического цеолита и разработка врачебных препаратов на его основе: автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. – Харьков, 2003. – 38 с.
151. Залилов Р.В. Разработка технологии производства минеральной кормовой добавки «Кормилом»: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Великий Новгород, 2009. – 22 с.
152. Засекин Д.А. Мониторинг тяжелых металлов во внешней среде и способы их снижения в организме животных: автореф. дис. ... д-ра вет. наук. – Киев, 2002. – 40 с.

153. Звягинцев Д.Г. Взаимодействие организмов с твердыми поверхностями. – М.: Изд-во МГУ, 1973. – 176 с.
154. Зедгенизова С.Н., Просекина О.В. Некоторые показатели крови при изучении влияния цеолита на организм кур несушек якутской птицефабрики // Матер. Сибирской междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ветеринарии». – 2004. – С. 431.
155. Зорин С.Б. Влияние цеолитсодержащего сорбента на течение воспаления в пародонте у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002.
156. Зотеев В.С. Научные и практические аспекты использования природных сорбентов (цеолитовых туфов) в комбикормах для молочного скота: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. – М., 2008.
157. Зотеев В.С. Обмен веществ и продуктивность коров при скармливании комбикормов с цеолитовым туфом / В.С. Зотеев и др. // Зоотехния. – 2006а. – № 4. – С. 8–11.
158. Зотеев В.С., Кирилов М.П., Виноградов В.Н. Цеолитовый туф в рационах коров на Камчатке // Молочное и мясное скотоводство. – 2006б. – № 6. – С. 19–21.
159. Зотеев В.С., Кирилов М.П. Обмен веществ и мясная продуктивность бычков при скармливании белково-витаминно-минеральных концентратов с цеолитовым туфом // Известия СГСХА. – 2008а. – Вып. 1. – С. 53–56.
160. Зотеев В.С., Кириченко А.В., Ищеряков А.С. Биохимический статус крови телят при скармливании стартерных комбикормов с цеолитовыми туфами // Известия СГСХА. – 2008б. – Вып. 1. – С. 73–76.
161. Идиатуллин Ф.И. Влияние цеолитсодержащего кремнисто-карбонатного сырья Татарско-Шатрашанского месторождения на обмен веществ и продуктивность цыплят-бройлеров: дис. ... канд. биол. наук. – Казань, 1996.
162. Ищенко И.Ю. Морфофункциональное исследование тканевого микрорайона печени и регионарных лимфатических узлов крыс при введении в рацион питания сорбентов (цеолита и СУМС-1) в норме и с последующей интоксикацией карбофосом: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2003. – 17 с.
163. Ищеряков А.С., Зотеев В.С., Кириченко А.В. Токсикологическая оценка цеолитсодержащих туфов некоторых месторождений зоны Среднего Поволжья // Известия СГСХА. – 2006. – Вып. 2. – С. 88–89.
164. Казакова Н.В., Саткеева А.Б., Пак В. Цеолит в рационах молодняка свиней на откорме // Аграрный вестник Урала. – 2007. – Т. 42, № 6. – С. 65–67.
165. Калинина Э.Н. Патогенетическое обоснование использования цеолитсодержащих препаратов в терапии вирусного гепатита А: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чита, 2005. – 23 с.

166. Калюжная О.В. Поиск и исследование силикатеинов пресноводных губок: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Владивосток, 2007. – 22 с.
167. Калюжная О.В. Идентификация силикатеинов пресноводной губки *Lubomirskia baicalensis* / О.В. Калюжная и др. // Молекулярная биология. – 2007. – Т. 41, № 4. – С. 616–623.
168. Канбеков Р.Г. Влияние цеолитов, биотрина, пробиотика «Лактобифид» на микробиоз, естественную резистентность, минеральный обмен и продуктивные свойства поросят: дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2003.
169. Карпова Г.В. Пробиотико- и цеолитотерапия для коррекции микробно-микологической экологии кишечника гусей / Г.В. Карпова и др. // Современные проблемы интенсификации производства в реализации национального проекта «Развитие АПК». – М., 2007. – С. 129–134.
170. Карташев А.Г., Баскурин А.К. Изменения в системе крови у белых мышей при длительном применении цеолита // Физиологический журнал. – 1995. – № 41. – С. 14–19.
171. Каткова В.И. Мочевые камни: минералогия и генезис. – Коми: Научный Центр УрО РАН, 1996. – 88 с.
172. Катола В.М. Визуальный анализ геохимической деятельности микроицетов // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2003. – № 14. – С. 83–86.
173. Катола В.М. Реакция структур клеточной стенки грибов из рода *Penicillium* на стрессорную среду // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 16. – С. 12–15.
174. Катола В.М. Электронномикроскопический анализ морфофизиологического состояния бактерий в местах колонизации / В.М. Катола и др. // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2005. – № 21. – С. 79–83.
175. Кириченко А.В. Эффективность использования минерала трепел в стартерных комбикормах для телят: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Дубровицы, 2001. – 26 с.
176. Кириченко А.В., Зотеев В.С., Попов Р.М. Стартерные комбикорма для телят с природными сорбентами – кремнеземистым мергелем, трепелом и клиноптилолитом // Известия СГСХА. – 2006. – Вып. 2.
177. Ковалев Л.А. Агроэкологическая оценка использования удобрений и цеолитов с целью создания агрохимических барьеров для ^{137}Cs : автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Брянск, 2004.
178. Кожевникова Н.М. Получение модифицированных лантаном природных цеолитов – потенциальных стимуляторов регенерации живых тканей / Н.М. Кожевникова и др. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2001. – № 9. – С. 207–211.

179. Козлова Г.И. Итоги медико-биологических исследований в Институте биохимии цеолитов Сибирских месторождений (обзор результатов НИР) // Бюллетень СО РАМН. – 1998. – № 3. – С. 117–121.
180. Колесников М.П. Формы кремния в растениях // Успехи биологической химии. – 2001. – Т. 41. – С. 301–332.
181. Колесникова В.Л. Экологическая оценка применения обогащенных цеолитов под овощные культуры: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Красноярск, 1999.
182. Колотилова М.Л. Механизмы энтеросорбционной детоксикации цеолитсодержащим трепелом морских свинок при отравлении четыреххлористым углеродом: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Чебоксары, 2000. – 26 с.
183. Колотилова М.Л. Экспериментальная терапия токсического острого гастрита цеолитсодержащим трепелом // Казанский медицинский журнал. – 2005. – № 5. – С. 383–386.
184. Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Цеолитсодержащий трепел в экспериментальной гепатологии // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2005. – № 3. – С. 12–13.
185. Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Экспериментальная терапия острого токсического гепатита у кроликов цеолитсодержащим трепелом // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006а. – № 5. – Ст. 290. – С. 79. – (Прил. № 28).
186. Колотилова М.Л., Иванов Л.Н. Цеолитсодержащий трепел (ЦТ) в экспериментальной терапии язвы желудка у подопытных кроликов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2006б. – № 5. – Ст. 418. – С. 112. – (Прил. № 28).
187. Кораго А.А. Введение в биоминералогияю. – Л.: Недра, 1992. – 280 с.
188. Коркина Л.Г. Механизм цитотоксического действия натурального цеолита клиноптилолита / Л.Г. Коркина и др. // Фармакология и токсикология. – 1984а. – № 47(5). – С. 63–67.
189. Коркина Л.Г. Сравнительная характеристика цитотоксических свойств природных цеолитов / Л.Г. Коркина и др. // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1984б. – № 12. – С. 49–50.
190. Костецкий Э.Я., Алексаков С.А. О возможности синтеза нуклеопротеидов на матрице апатита // Докл. АН СССР. – 1981. – Т. 260, № 4. – С. 1013–1018.
191. Костецкий Э.Я. О происхождении жизни и возможности формирования протоклеток и их структурных элементов на кристаллах апатита // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 1999. – Т. 35. – С. 249–256.

192. Костецкий Э.Я. Как возникла жизнь. Теория возникновения протоклеток и их структурных компонентов при участии апатитовой матрицы и сокристаллизующихся с ней минералов // Труды Профессорского клуба. – 2008а. – № 11. – С. 53–77.
193. Костецкий Э.Я. Как возникла жизнь. Теория возникновения протоклеток и их структурных компонентов. Ч. 1 // Вестник Тихоокеанского государственного экономического университета. – 2008б. – № 1. – С. 79–101.
194. Кочан Т.И., Шадрин В.Д. Использование в кормлении молочных коров анальцимсодержащей породы в качестве лечебно-профилактической добавки // Актуал. пробл. ветеринарии. – Барнаул, 1995. – С. 190–191.
195. Крапивина С.А. Плазменно-спектроскопический метод исследования желчных камней человека / С.А. Крапивина и др. // Химическая электротермия и плазмохимия. – Л., 1982. – С. 109–117.
196. Красноперова А.П. Сорбционно-селективные свойства природного цеолита – клиноптилолита в отношении радионуклидов ^{90}Sr и ^{137}Cs / А.П. Красноперова и др. // Вестник Харьковского национального университета, 2001. – № 532, Серия Химия. – № 7(30). – С. 143–148.
197. Кривенко В.В., Хмелевская А.В., Потемня Г.П. Литотерапия. Лечение минералами. – М.: Изд-во Педагогика-Пресс, 1994. – 224 с.
198. Кривова Н.А. Влияние длительного потребления с пищей цеолитов на выживаемость и компенсаторные реакции кишечника у мышей разного возраста после облучения / Н.А. Кривова и др. // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – № 41(2). – С. 157–164.
199. Крутилина В.С. Экологическая оценка эффективности применения природных цеолитов при химической мелиорации солонцовых почв: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1997.
200. Крутских Т.В. Разработка состава и технологии противоязвенного препарата в виде гранул на основе природного цеолита: автореф. дис. ... канд. фармац. наук. – Харьков, 1999. – 18 с.
201. Крутских Т.В. Разработка состава и технологии гранул на основе природного цеолита / Т.В. Крутских и др. // Провизор. – 1999а. – № 5. – С. 22–23.
202. Крутских Т.В. Определение специфической активности закарпатского природного цеолита / Т.В. Крутских и др. // Провизор. – 1999б. – № 7. – С. 44.
203. Кручинкина Т.В. Влияние скармливания цеолитов Вангинского месторождения на морфологическую структуру органов пищеварения и состояние обмена веществ у птицы: автореф. дис. ... канд. ветер. наук. – Благовещенск, 2006. – 19 с.
204. Крыжановская Е.В. Биологически активные вещества в ветеринарии: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. – Щелково, 2008. – 50 с.

205. Кузьменко В.В. ДЛТ в лечении нефролитиаза. РКТ в исследовании структуры и состава камней почек / В.В. Кузьменко и др. – М.: Изд-во Альфа-Вест, 2002. – 142 с.
206. Кузнецов А.А. Рыбоводно-биологическая эффективность применения природного цеолита-клиноптилолита в составе комбикормов для радужной форели и сибирского осетра: дис. ... канд. биол. наук. – М., 2002. – 22 с.
207. Кузнецов М.Н., Роева Т.А., Леонтьева Л.И. Влияние цеолита на содержание свинца и никеля в ягодах черной смородины и крыжовника // Садоводство и виноградарство. – № 6. – 2008. – С. 15–16.
208. Кузнецов М.Н., Леонтьева Л.И., Роева Т.А. Оценка количественных возможностей использования цеолитсодержащих пород для снижения поступления тяжелых металлов в ягоды черной смородины // Аграрный вестник Урала. – 2009. – № 5(59). – С. 92–94.
209. Куимова Н.Г., Жилин О.В. Биогенная кристаллизация ионного золота микромицетами // Доклады Академии наук. – 2002. – Т. 386, № 6. – С. 809.
210. Куимова Н.Г., Жилин О.В. Биоразнообразие микроскопических грибов в экосистемах, нарушенных золотодобычей // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2004. – № 19. – С. 83–86.
211. Куимова Н.Г., Моисеенко В.Г. Биогенная минерализация золота в природе и эксперименте // Литосфера. – 2006. – № 3. – С. 83–95.
212. Куимова Н.Г., Жилин О.В., Павлова Л.М. Аккумуляция и биоминерализация благородных металлов микромицетами // Микология и фитопатология. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 342–353.
213. Куимова Н.Г., Сорокин А.П. Масштабы бактериального концентрирования золота в техногенных россыпях Верхнего Приамурья // Доклады Академии наук. – 2010. – Т. 430, № 1. – С. 94–98.
214. Курамшина Н.Г. Экологическая безопасность минеральных добавок в птицеводстве / Н.Г. Курамшина и др. // Вестник Оренбургского государственного университета. – 2006. – № 12. – Приложение «Биоэлементология». – С. 130–132.
215. Курамшина Н.Г. Южноуральские цеолиты – экобезопасность и влияние на организм птицы, сельскохозяйственных животных / Н.Г. Курамшина и др. – Уфа; Оренбург; М., 2007.
216. Кушеев Ч.Б. Цеолиты Холинского месторождения при токсическом повреждении печени животных: дис. ... канд. вет. наук. – Улан-Удэ, 1995. – 16 с.
217. Кушеев Ч.Б. Влияние природного цеолита на течение патологических процессов в органах пищеварительной системы и коже: дис. ... д-ра вет. наук. – Улан-Удэ, 2002.

218. Ледовская Т.П. Фармако-токсикологическая оценка и эффективность применения цеолитсодержащих пород Тербунского месторождения в животноводстве: дис. ... канд. вет. наук. – Воронеж, 2001.

219. Лёзова А.А. Лечебная и профилактическая эффективность сахаптина при ассоциированных желудочно-кишечных инфекциях поросят в раннем постнатальном периоде: автореф. дис. ... канд. ветер. наук. – Барнаул, 2006а. – 17 с.

220. Лёзова А.А. Становления микробиоценоза желудочно-кишечного тракта поросят раннего постнатального периода на фоне применения энтеросорбента – сахаптина // Вест. КрасГАУ. – 2006б. – № 12. – С. 188–191.

221. Леонтьева Л.И. Эффективность применения цеолита при выращивании малины и крыжовника: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Орел, 2008. – 23 с.

222. Лонсдейл К., Сьютор Д. Кристаллографические исследования почечных и желчных камней // Кристаллография. – 1971. – Т. 16, № 6. – С. 1210–1219.

223. Луканина С.Н. Особенности транспорта калия в тонком и дистальном отделе толстого кишечника крыс в условиях цеолитной диеты: дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2004. – 137 с.

224. Лумбунов С.Г., Лузбаев К.В., Александрова Е.А. Природные минералы в животноводстве Бурятии // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты: сб. науч. тр. – Вып. 6. – М.: Изд-во РАЕН, 2003. – С. 322–324

225. Лумбунов С.Г., Лузбаев К.В., Александрова Е.А. Применение биологически активных веществ в животноводстве и птицеводстве Бурятии. – Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2006а. – 104 с.

226. Лумбунов С.Г., Лузбаев К.В., Александрова Е.А. Природные минералы в животноводстве Бурятии // Химия и компьютерное моделирование. Бултеровские сообщения. – 2006б. – № 1. – С. 322–323.

227. Макаренко Л.Я. Эффективность использования цеолита Пегасского месторождения в кормлении крупного рогатого скота: дис. ... д-ра с.-х. наук. – Кемерово, 2003. – 289 с.

228. Максарова Д.Д. Оценка антиульцерогенного и ранозаживляющего действия цеолита Холинского месторождения: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Улан-Удэ, 1998а. – 26 с.

229. Максарова Д.Д., Убашеев И.О., Полынцева Л.В. Влияние цеолита Холинского месторождения на течение «Рефлюкс-гастрита» у кроликов // Сб. науч. тр. – Улан-Удэ: РИО ВСГТУ, 1998б. – С. 107–112.

230. Максарова Д.Д., Лоншакова К.С., Убашеев И.О. Фитотерапия язвы желудка у кроликов цеолитом Холинского месторождения // Актуальные во-

просы видовой и возрастной морфологии животных и пути совершенствования преподавания морфологических дисциплин: матер. междунар. конф. ветеринар. морфологов, посвящ. 60-летию образования каф. нормальной анатомии и 80-летию со дня рождения проф. К.А. Васильева. – Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 1998в. – С. 165–166.

231. Малимін Р.Е. Біокремнійорганічні пористые сорбенты в профилактике акушерской патологии у коров: автореф. дис. ... канд. вет. наук. – Львов, 2000. – 20 с.

232. Махонько Н.И., Наумов Д.В., Адамов О.А. Гигиенические аспекты использования природных цеолитов в национальной экономике. Обзор // Гигиена и санитария. – 1994. – № 7. – С. 26–30.

233. Маянская Н.Н. Применение цеолитсодержащей биологически активной добавки к пище у пациентов с ожоговой травмой / Н.Н. Маянская и др. // Вопросы питания. – 2004. – № 1. – С. 24–27.

234. Минина Л.А., Прудеева Е.Б., Цыренжапов О.Ц. Лечебно-профилактические препараты на основе цеолитов Шивыртуйского месторождения // Вет. пробл. Забайкалья. – Новосибирск, 1997а. – С. 24–29.

235. Минина Л.А., Цыренжапов О.Ц., Прудеева Е.Б. Использование природных цеолитов в качестве наполнителя для комбикормов // Вет. пробл. Забайкалья. – Новосибирск, 1997б. – С. 29–31.

236. Михайлов В.А. Месторождения нерудного сырья Приморского края / В.А. Михайлов и др. – Владивосток: Дальнаука, 1998. – 182 с.

237. Мощевикина Т.В. Экологические аспекты применения природных цеолитов Вангинского месторождения в животноводстве: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – КрасГАУ, 2000. – 23 с.

238. Наймарк Е.Б. Взаимодействие глинистых минералов с микроорганизмами: обзор экспериментальных данных / Е.Б. Наймарк и др. // Журнал общей биологии. – 2009. – Т. 70, № 2. – С. 155–167.

239. Нармандах Д. Влияние цеолита на моторику и секрецию сычуга монгольских ягнят / Д. Нармандах и др. // Ветеринария. – 1998а. – № 9. – С. 40–41.

240. Нармандах Д., Тарнуев Ю.А., Убашеев И.О. Влияние природного цеолита на моторно-восстановительную функцию 12-перстной кишки при экспериментальном энтероколите // Стабилизация с.-х. пр-ва Монголии. – Новосибирск, 1998б. – С. 68–69.

241. Насимович А.А. К познанию минерального питания диких животных Кавказского заповедника // Труды Кавказского заповедника. – М., 1938. – Вып. 1. – С. 103–150.

242. Натяганова А.В. Особенности организации диатомей, не согласующихся с представлениями об их эукариотической природе: литературные и собственные данные // Матер. II Всероссийской конф. «Водоросли: проблемы таксономии, экологии и использование в мониторинге», Сыктывкар, 5–9 октября 2009. – Институт биологии Коми НЦ УрО РАН, 2009. – С. 27–30.

243. Немирович О.В. Влияние сорбентов с ионообменными свойствами на регенерацию экспериментальных ран десны крыс разного возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2002. – 24 с.

244. Нигматулина Н.Е. Главные минералогические типы почечных камней / Н.Е. Нигматулина и др. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2004. – № 12. – С. 67–81.

245. Николаев В.Н. Влияние природных цеолитов на устойчивость организма свиней к неблагоприятным воздействиям среды // Использование природных цеолитов в народном хозяйстве. – Новосибирск, 1990. – С. 6–17.

246. Николаев А.В. Иммунобиологические изменения в организме серебристо-черных лисиц под влиянием цеолитов, лактобактерина и препарата «Бионорм – ПЗ»: дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2006. – 146 с.

247. Ноздрин С.И. Экологическая эффективность применения осадка сточных вод и цеолитовых туфов в системе почва – растения (В условиях черноземных почв Орловской области): дис. ... канд. с.-х. наук. – Орел, 2004. – 142 с.

248. Павленко Ю.В. Цеолиты – минералы XXI века // Энергия. – 2006. – № 11. – С. 60–64.

249. Павленко О.Ю. Структурная организация кожи в условиях нормы при аппликационном и пероральном использовании цеолитов на модели ожоговой травмы (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2007. – 16 с.

250. Павлов С.В. Применение цеолитов в сочетании с карбамидом для повышения продуктивности и качества молока коров: дис. ... канд. вет. наук. – Чебоксары, 2007. – 140 с.

251. Паничев А.М. Зверовые солонцы Сихотэ-Алиня (биолого-геологический аспект). – Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1987а. – 208 с.

252. Паничев А.М. Природные минеральные ионообменники – регуляторы ионного равновесия в организме животных-литофагов // Доклады АН СССР. – 1987б. – Т. 292. – № 4. – С.1016–1019.

253. Паничев А.М. Значение литофагии в жизни диких травоядных животных // Доклады АН СССР. – 1989. – Т. 306. – № 4. – С.1018–1021.

254. Паничев А.М. Литофагия в мире животных и человека. – М.: Наука, 1990. – 220 с.

255. Паничев А.М., Кулаков Ю.В., Гульков А.Н. Применение цеолитов в медицине // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2003. – № 4. – С. 21–24.
256. Паничев А.М. Цеолиты в хирургии / А.М. Паничев и др. – Владивосток: Изд-во ДВГТУ, 2004. – 120 с.
257. Паничев А.М., Голохваст К.С. О причинах и следствиях литофагального инстинкта // Успехи наук о жизни. – 2009. – № 1. – С. 70–82.
258. Папуниди К.Х. Временное наставление по применению минеральной кормовой добавки «Майнит» в животноводстве и птицеводстве (наставление) / К.Х. Папуниди и др. // Утв. Департаментом ветеринарии Минсельхозпрода Российской Федерации 9 августа 1995 г. – 3 с.
259. Папуниди Э.К. Фармакотоксикологическая характеристика цеолитов Майнского месторождения: дис. ... канд. вет. наук. – Казань, 1996.
260. Папуниди Э.К. Влияние цеолитов на обмен веществ у свиней / Э.К. Папуниди и др. // Ветеринария. – М., 1997. - № 2. – С. 55–58.
261. Папуниди Э.К. Экспериментальное обоснование разработки средств профилактики при сочетанном воздействии на животных токсичных элементов, микотоксинов и пиретроидов: автореф. дис. ... д-ра. биол. наук. – Казань, 2008а. – 38 с.
262. Папуниди Э.К. Ветеринарно-санитарная оценка мяса животных при сочетанной интоксикации тяжелыми металлами и применения цеолитов // Ветеринарный врач. – 2008б. – № 3. – С. 8–9.
263. Пестунова О.П. Природные минералы как катализаторы пребиотического синтеза биологически важных веществ / О.П. Пестунова и др. // Матер. IV междунар. семинара «Минералогия и жизнь: Происхождение биосферы и коэволюция минерального и биологического миров, биоминералогия», Сыктывкар, Республика Коми, 22–25 мая 2007. – С. 25.
264. Петрушенко Е.Н. Состояние обмена веществ у крупного рогатого скота при скармливании комбикормов с цеолитсодержащими добавками и препаратом «Авотан»: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Дубровицы, 1998. – 20 с.
265. Полиенко А.К., Шубин Г.В., Ермолаев В.А. Онтогенез уролитов. – Томск: Изд-во РИО «Пресс-Интеграл» ЦПК ЖК, 1997. – 128 с.
266. Поляков А.Д., Бузмаков Г.Т., Рассолов С.Н. Транспортировка личинок карпа с использованием цеолита [на примере Кемеровской области] // Успехи соврем. естествознания. – 2009а. – № 6. – С. 66–67.
267. Поляков А.Д., Бузмаков Г.Т., Рассолов С.Н. Использование цеолитового туфа в качестве добавки в рацион сеголетков карпов // Соврем. наукоём. технологии. – 2009б. – № 2. – С. 35–37.

268. Попп Е.А. Морфологическое исследование плаценты и печени беременных крыс и их плодов при экспериментальном эндотоксикозе и протекции цеолитами / Е.А. Попп и др. // Морфология. – 2005. – № 4. – С. 47–50.
269. Прокофьева Г.Н. Влияние нитрогумата аммония и цеолита на санитарно-биохимические показатели качества мяса и эффективность откорма крупного рогатого скота и свиней: дис. ... канд. биол. наук. – Тверь, 1999.
270. Пылев Л.Н., Васильева Л.А., Валамина И.Е. Анализ биологической агрессивности цеолитов различных месторождений РФ // Природные минералы на службе человека: матер. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 1999. – С. 68–70.
271. Пылев Л.Н. Канцерогенная безопасность цеолита Холинского месторождения / Л.Н. Пылев и др. // Гигиена и санитария. – 2003. – № 2. – С. 53–56.
272. Рахимов А.Р. Применение природных цеолитов Майнского месторождения для профилактики нарушения минерального обмена у коров: дис. ... канд. вет. наук. – Казань, 2001.
273. Рачковская Л.Н., Бгатова Н.П., Робинсон М.В. Физико-химические свойства энтеросорбента Ноолит и эффективность его использования в условиях стресса // Бюлл. СО РАМН. – 2005. – № 1. – С. 105–111.
274. Різничук И.Ф. Эффективность использования естественных цеолитов в кормлении норок: дис. ... канд. с.-г. наук. – Одесса, 1997. – 166 с.
275. Роева Т.А. Использование мелиорантов для снижения поступления тяжелых металлов в ягоды черной смородины: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Орел, 2008. – 23 с.
276. Рыбачук Д.В. Цеолиты, их классификация, физико-химические и медико-биологические свойства. Сообщение № 1 / Д.В. Рыбачук и др. // Вестник фармации. – 1995. – № 3–4. – С. 80–85.
277. Рыбачук Д.В. Цеолиты, их классификация, физико-химические и медико-биологические свойства. Сообщение № 2. Медико-биологические свойства цеолитов / Д.В. Рыбачук и др. // Вестник фармации. – 1996а. – № 1–2. – С. 82–86.
278. Рыбачук Д.В. Коллоидно-химическое изучение природного минерала цеолита / Д.В. Рыбачук и др. // Фармаком. – 1996б. – № 7. – С. 30–32.
279. Самсонова Н.Е. Роль кремния в формировании фосфатного режима дерново-подзолистых почв // Агрохимия. – 2005. – № 8. – С. 11–18.
280. Саткеева А.Б. Выращивание молодняка свиней до убойной кондиции на кормосмесях, обогащенных БВМД и цеолитом: автореф. дис. ... канд. с.-х. наук. – Новосибирск, 2004. – 19 с.
281. Саткеева А.Б., Борисенок А. Цеолит в рационах свиней // Животноводство России. – 2006. – № 5. – С. 37–38.

282. Святаш Г.А. Морфофункциональные особенности почек крыс в норме и при острой почечной недостаточности в условиях цеолитовой диеты: дис. ... канд. биол. наук. – Новосибирск, 2004. – 156 с.
283. Сендеров Э.Э., Хитаров Н.И. Цеолиты, их синтез и условия образования в природе. – М.: Наука. 1970. – 395 с.
284. Середенин С.Б., Дурнев А.Д. Мутагены (Скрининг и фармакологическая профилактика воздействий). – М.: Медицина, 1998. – 328 с.
285. Сигарева Н.А. Влияние цеолитов на регенерацию костной ткани // Матер. Сибирской междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ветеринарии». – Новосибирск: НГАУ, 2004. – С. 470–472.
286. Сикин А.Н., Паничев А.М., Гульков А.Н. Пат. № 2219887 RU Cl.7A61F13/14 от 27.12.03. Сорбционный контейнер. – 2003.
287. Симионеску К., Денеш Ф. Происхождение жизни. Химические теории. – М.: Мир, 1986. – 120 с.
288. Скальный А.В., Яцык Г.В., Одинаева Н.Д. Микроэлементозы у детей: распространенность и пути коррекции. Практическое пособие для врачей. – М.: Товарищество научных изданий КМК, 2002. – 86 с.
289. Скурихина О.Д. Распределение тяжелых металлов в организме свиней в онтогенезе и их биологическая доступность из природных цеолитов: дис. ... канд. биол. наук. – Боровск, 1997.
290. Смагина Т.В. Физиологическое обоснование применения хотынецких природных цеолитов в чистом виде и в сочетании с препаратом прополиса при выращивании ремонтных свиноматок и откорме молодняка свиней: дис. ... канд. биол. наук. – Орел, 2005. – 184 с.
291. Смагина Т.В. Использование природных цеолитов в сочетании с прополисом при выращивании молодняка свиней // Зоотехния. – 2007. – № 12. – С. 16–17.
292. Соколова М.Г., Акимова Г.П. Адаптогенное влияние препаратов, содержащих ризосферные бактерии, на рост проростков гороха в условиях гипотермии // Вестник Харьковского национального аграрного университета. Серия «Биология». – 2009. – Вып. 3(18). – С. 55–63.
293. Соколова М.Г., Акимова Г.П., Хуснидинов Ш.К. Эффективность применения биопрепаратов ассоциативных бактерий на различных овощных культурах // Агротехника. – 2009. – № 7. – С. 54–59.
294. Соловьев С.В. К механизму защитного эффекта цеолитов при стресс-воздействии / С.В. Соловьев и др. // Матер. междунар. эмбриологического симпозиума «Югра-эмбрио. Закономерности эмбриофетальных морфогенезов у человека и позвоночных животных», 21–22 октября 2004 г. – Ханты-Мансийск: Изд. центр ХМГМИ, 2004. – С. 340–342.

295. Старостина И.А. Использование цеолитов для детоксикации гербицидов в почве: дис. ... канд. биол. наук. – М., 1994.

296. Стручко Г.Ю., Агафонкина Т.В., Меркулова Л.М. Исследование структур тимуса и иммунобиохимических показателей крови после применения полиоксидония и цеолитсодержащего трепела // Вестник Чуваш. ун-та. – 2004. – № 2. – С. 66–76.

297. Тарнуев Ю.А. Оценка природного цеолита (ПЦ) при желудочно-кишечных болезнях ягнят аборигенной бурятской овцы / Ю.А. Тарнуев и др. // Матер. междунар. науч. конф. «Возрастная физиология и патология сельскохозяйственных животных», посвящ. 90-летию профессора В.Р. Филиппова. – Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2003. – С. 76–78.

298. Ташбулатов А.А. Применение цеолитов в сочетании с синтетическими азотосодержащими веществами при откорме бычков: автореф. дис. ... канд. ветер. наук. – Чебоксары, 2007. – 20 с.

299. Ташбулатов А.А., Кириллов Н.К., Алексеев Г.А. Определение тяжёлых металлов и радионуклидов в трепеле Яблоновского месторождения Шемуршинского района Чувашской Республики // Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана. – Казань, 2006. – Т. 188. – С. 441–446.

300. Топурия Г.М. Влияние цеолитов на естественную резистентность и молочную продуктивность коров // Матер. Сибирской междунар. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы ветеринарии». – Новосибирск, 2004. – С. 445.

301. Убашеев И.О. Природные лекарственные средства при повреждениях органов и тканей. – Улан-Удэ, 1998. – 224 с.

302. Ульянова О.А. Влияние состава органо-минеральных композиций на интенсивность процесса минерализации при компостировании / О.А. Ульянова и др. // Химия растительного сырья. – 2002. – № 2. – С. 39–45.

303. Усков Г.Е. Повышение полноценности кормления и эффективности использования кормов в скотоводстве: дис. ... д-ра с.-х. наук: – Троицк, 2008. – 295 с.

304. Федорова А.И. Структурно-функциональная характеристика лимфатических узлов при применении фитоминерального комплекса в нормальных условиях гемо- и лимфоциркуляции и при экзо- и эндотоксикозе: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2000.

305. Фомичев Ю.П. Использование хитозана и цеолита в качестве регулятора обмена микроэлементов в организме молочных коров / Ю.П. Фомичев и др. // Вестник Оренбургского гос. ун-та. – 2006. – № 12, прил. «Биоэлементология». – С. 286–288.

306. Харьковский А.В., Третьякова Т.А. Влияние природных цеолитов на выведение цезия-137 и стронция-90 из организма мышей // Бюллетень СО РАМН. – 1998. – № 3. – С. 122–124.
307. Хаустов В.Н. Витамин К4 и цеолиты в рационах для утят на откорме // Зоотехния. – 2002. – № 10. – С. 18–19.
308. Химия цеолитов и катализ на цеолитах. В 2 т. // под ред. Дж. Рабо. – М.: Мир, 1980.
309. Царев Ю.П. Применение препарата иммунопаразитан и цеолита Сахаптина в комплексе оздоровительных противолейкозных мероприятий // Актуальные вопросы ветеринарной медицины: матер. Сиб. междунар. вет. конгресса. – Новосибирск, 2005.
310. Цицишвили Г.В. Природные цеолиты. – М.: Химия, 1985. – 224 с.
311. Челищев Н.Ф., Беренштейн Б.Г., Володин В.Ф. Цеолиты – новый тип минерального сырья. – М.: Недра, 1978. – 174 с.
312. Черкашина А.Г. Выращивание молодняка пушных зверей с использованием биологически активных веществ в условиях Республики Саха (Якутия): автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук. – М., 2007. – 47 с.
313. Черноградская Н.М. Природные цеолиты Якутии и перспективы их использования // Теорет. и приклад. пробл. охраны генофонда и обогащения биоразнообразия. – Якутск, 1997. – С. 119–120.
314. Черноградская Н.М. Цеолит в рационах молочных коров Якутии // Молочное и мясное скотоводство. – 2003. – № 5. – С. 33–34.
315. Черноградская Н.М. Использование нетрадиционных кормовых добавок для повышения продуктивности животных в Якутии // Зоотехния. – 2004. – № 11. – С. 17.
316. Черкасов Р.Ф. О геолого-минералогических первоосновах жизни // Матер. IV междунар. семинара «Минералогия и жизнь: Происхождение биосферы и коэволюция минерального и биологического миров, биоминералогия», Сыктывкар, Республика Коми, 22–25 мая 2007. – С. 29–30.
317. Чернобровкин В.В., Костецкий Э.Я. Модель механохимического синтеза аperiодических кристаллов – протобиологические системы в сейсмических процессах // Междунар. конф. «Эволюционная биохимия и происхождение жизни». – Ереван, 1978. – С. 12.
318. Чубенко Г.И. Микробиологические, иммунологические и аллергологические аспекты кишечных инфекций у детей и пути их коррекции: дис. ... д-ра мед. наук. – Владивосток, 2000. – 392 с.

319. Чубуков В.Ф. Микробы запасают металлы // Химия и жизнь. – 1982. – № 11. – С. 53–55.

320. Чуйкова К.И., Вожаков С.В. Оценка клинико-лабораторной эффективности препарата «Литовит» как нового средства патогенетической терапии при острых вирусных гепатитах // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77, № 11. – С. 29–31.

321. Шадрин А.М., Донченко О.А. Применение цеолитов в Сибири для профилактики и лечения желудочно-кишечных болезней телят и поросят // Актуал. вопр. ветеринарии. – Новосибирск, 1997. – С.34–36.

322. Шадрин А.М. Сахаптин – природный цеолит – уникальная кормовая и профилактическая добавка в корм животным и птице / А.М. Шадрин и др. // Изд-во СО РАСХН. НЗПЯОС им. И.В. Мичурина, 2003. – 116 с.

323. Шадрин А.М., Сеницын В.А., Белоусов Н.М. Роль природных и модифицированных цеолитов в профилактике кормовых и экологических стрессов у животных и птиц // Сибирский вестник сельскохозяйственной науки. – 2006. – № 6. – С. 43–49.

324. Шайхулов Р.Р. Коррекция иммунного статуса цыплят-бройлеров прополисом, пробиотиком, цеолитами и их композиционными формами: дис. ... канд. биол. наук. – Уфа, 2002.

325. Шамбаева С.Д. Использование цеолитов Бадинского месторождения в рационах цыплят-бройлеров // Матер. науч.-практ. конф., посвящ. 70-летию Бурятской ГСХА. – Улан-Удэ: Изд-во БГСХА, 2001. – С. 214–216.

326. Шахмурзов М.М. Охрана рыбохозяйственных водоемов при загрязнении азотсодержащими соединениями и пути снижения их токсичности для рыб: дис. ... д-ра биол. наук. – М., 1994.

327. Шахмурзов М.М., Дацерхоев В.М., Глухов Т.Х. Оптимизация химического режима воды для получения экологически чистой рыбной продукции // Вестник ветеринарии. – 1998. – № 8(2). – С. 15–18.

328. Швиндт В.И., Попов В.В., Мавкова Т.Ф. Влияние скармливания цеолита на весовой рост молодняка крупного рогатого скота // Вестник мясного скотоводства: матер. междунар. науч.-практ. конф. – Оренбург, 2007. – Вып. 60, т. 2. – С. 178–179.

329. Швиндт В.И. Научно-практическое обоснование использования нетрадиционных кормов, кормовых добавок и биологически активных веществ при производстве говядины: автореф. дис. ... д-ра с.-х. наук. – Волгоград, 2008. – 53 с.

330. Шпадарев А.М. Использование цеолитов разных месторождений и комплексных добавок с сухой молочной сывороткой в рационах поросят-отъемышей: дис. ... канд. с.-х. наук. – Брянск, 2006. – 119 с.

331. Шуклин С.И. Использование хотынецких цеолитов для коррекции морфофункционального состояния яичников у свиней при хронической интоксикации соединениями свинца: дис. ... канд. биол. наук. – Курск, 2006. – 151 с.
332. Шульга И.С. Влияние добавок цеолита на секреторную деятельность желез желудка и поджелудочной железы // Исследования по морфологии и физиологии животных: сб. науч. тр. – Благовещенск, ДальГАУ, 2001. – Вып. 13. – С. 71–76.
333. Шульга И.С. Влияние добавок к рациону цеолита Куликовского месторождения на условия пищеварительного процесса в желудке и тонком кишечнике собак: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Благовещенск, 2002. – 20 с.
334. Шурубикова А.А. Влияние природных цеолитов на *Saccharomyces cerevisiae*: автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Улан-Удэ, 2004. – 23 с.
335. Юрков В.В. Цеолиты Амурской области / В.В. Юрков и др. // Вестник ДВО РАН. – 2004. – № 1. – С. 69–79.
336. Юшкин Н.П. Минеральный мир и здоровье человека // Вестник отделения наук о Земле РАН. – 2004. – № 1(22). – 10 с. – Режим доступа: http://www.scgis.ru/russian/cp1251/h_dgggms/1-2004/scpub-1.pdf.
337. Юшкин Н.П. Минеральные предшественники биосистем и концепция углеводородного организобиоза // Тезисы докладов Международного рабочего совещания «Происхождение и эволюция биосферы», 26–29 июня 2005 года. – Новосибирск. – С. 26–27.
338. Юшкин Н.П. Минеральный мир и биосфера: минеральный организобиоз, биоминеральные взаимодействия, коэволюция // Матер. IV междунар. семинара «Минералогия и жизнь: Происхождение биосферы и коэволюция минерального и биологического миров, биоминералогия», Сыктывкар, Республика Коми, 22–25 мая 2007а. – С. 5–7.
339. Юшкин Н.П. Происхождение биосферы и коэволюция минерального и биологического миров / Н.П. Юшкин и др. – Сыктывкар: ИГ Коми НЦ УрО РАН, 2007б. – 202 с.
340. Юшкин Н.П. Минеральный мир и биосфера // Вестник Института геологии Коми НЦ УрО РАН, 2007в. – № 6. – С. 2–5.
341. Abreu F. Greigite magnetosome membrane ultrastructure in ‘Candidatus Magnetoglobus multicellularis’ / F. Abreu et al. // International Microbiology. – 2008. – № 11. – P. 75–80.
342. Abusafa A., Yucel H. Removal of ^{137}Cs from aqueous solutions using different cationic forms of a natural zeolite: clinoptilolite // Separation and Purification Technology, 2002. – Vol. 28, № 2. – P. 103–116.

343. Adamis Z. In vitro and in vivo tests for determination of the pathogenicity of quartz, diatomaceous earth, mordenite and clinoptilolite / Z. Adamis et al. // *Annals of Occupational Hygiene*. – 2000. – Vol. 44, № 1. – P. 67–74.
344. Adkins J.F. Growth rates of the deep-sea scleractinia *Desmophyllum cristagalli* and *Enallopsammia rostrata* / J.F. Adkins et al. // *Earth and Planetary Science Letters*. – 2004. – Vol. 227, № 3–4. – P. 481–490.
345. Akbar S. Natural zeolites: Structures, classification, origin, occurrence and importance / S. Akbar et al. // *Science International (Lahore)*. – 1999. – Vol. 11, № 1. – P. 73–78.
346. Alexopoulos C. Experimental study on the effect of in-feed administration of a clinoptilolite-rich tuff on certain biochemical and hematological parameters of growing and fattening pigs / C. Alexopoulos et al. // *Livestock Science*. – 2007. – № 111. – P. 230–241.
347. Amemiya Y. Controlled formation of magnetite crystal by partial oxidation of ferrous hydroxide in the presence of recombinant magnetotactic bacterial protein *mms6* / Y. Amemiya et al. // *Biomaterials*. – 2007. – Vol. 28, № 35. – P. 5381–5389.
348. Anell B., Lagercrantz S. Geophagical customs // *Stud. Ethnogr. Upsal*. – 1958. – Vol. 17. – P. 1–98.
349. Andersson L.I.M., Eriksson H. De-aluminated zeolite Y as a tool to study endocytosis, a delivery system revealing differences between human peripheral dendritic cells // *Scandinavian Journal of Immunology*. – 2007. – Vol. 66. – P. 52–61.
350. Bachmann P.A., Luisi P.L., Lang J. Autocatalytic self-replication micelles as modes for prebiotic structures // *Science*. – 1992. – Vol. 357. – P. 57–58.
351. Bartko P. The effect of feeding zeolite (clinoptilolite) on the health status of sheep / P. Bartko et al. // *Vet. Med. (Praha)*. – 1983a. – 28 (8). – P. 481–492.
352. Bartko P. The effect of zeolite on experimentally induced acidosis in sheep / P. Bartko et al. // *Vet Med (Praha)*. – 1983b. – 28 (11). – P. 679–686.
353. Bäuerlein E. Biomineralization of unicellular organisms: an unusual membrane biochemistry for the production of inorganic nano- and microstructures // *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* – 2003. – Vol. 10, № 42. – P. 614–641.
354. Bazyliński D.A., Schübbe S. Controlled biomineralization by and applications of magnetotactic bacteria // *Adv. Appl. Microbiol.* – 2007. – № 62. – P. 21–62.
355. Beck G., Habicht G.S. Immunity and the Invertebrates // *Scientific American*. – 1996. – P. 60–66.
356. Bereczk I. Hungary Pat. Teljes HU 77955 A2, 1-5. Production of a zeolitic mineral composition for binding radioisotopes and heavy metal ions. – 1998.

357. Bernal J.D. Phase determination in the x-ray diffraction patterns of complex crystals and its application to protein structure // *Nature*. – 1952. – Vol. 169 (4311). – P. 1007–1008.
358. Bernal J.D. *The origin of life*. – Cleveland: World Publishing Co.; N.Y., 1967. – 368 p.
359. Bernstein R.E., Byrne R.H., Schijf J. Acantharians: a missing link in the oceanic biogeochemistry of barium // *Deep Sea Research Part I: Oceanographic Research Papers*. – 1998. – Vol. 45, № 2–3. – P. 491–505.
360. Bish D.L., Ming D.W. *Natural Zeolites: Occurrences, Properties, Applications*. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, 45. – 2001. – 662 p.
361. Bishop J.K.B. The barite-opal-organic carbon association in oceanic particulate matter // *Nature*. – 1988. – Vol. 332, № 6162. – P. 341–343.
362. Blakemore P.R. Magnetotactic bacteria // *Science*. – 1975. – Vol. 190, № 4212. – P. 377–379.
363. Bochicchio B., Pepe A., Tamburro A.M. On (GGLGY) synthetic repeating sequences of lamprin and analogous sequences // *Matrix Biol*. – 2001. – Vol. 20. – P. 243–250.
364. Boettiger A., Oster G. Emergent complexity in simple neural systems // *Communicative & integrative biology*. – 2009. – № 2(6). – P. 467–470.
365. Boettiger A., Ermentrout B., Oster G. The neural origins of shell structure and pattern in aquatic mollusks // *PNAS*. – 2009. – № 106(16). – P. 6837–6842.
366. Boskey A.L. Biomineralization: an overview // *Connect Tissue Res*. – 2003. – № 44, Suppl 1. – P. 5–9.
367. Brady M.C. Zeolite A stimulates proliferation and protein synthesis in human osteoblast-like cells and the osteosarcoma cell line MG 63 / M.C. Brady et al. // *J. Bone Min. Res*. – 1991. – № 6. – P. 139.
368. Brandstadt K.F. Inspired by nature: an exploration of biocatalyzed siloxane bond formation and cleavage // *Current Opinion in Biotechnology*. – 2005. – Vol. 16, № 4. – P. 393–397.
369. Brass G.W. Trace elements in acantharian skeletons // *Limnology and Oceanography*. – 1980. – № 25. – P. 146–149.
370. Breton S. The cellular physiology of carbonic anhydrases // *J. Pancreas (Online)*. – 2001. – Vol. 2(4 Suppl). – P. 159–164.
371. Bridoux M.C., Ingalls A.E. Structural identification of long-chain polyamines associated with diatom biosilica in a Southern Ocean sediment core // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. – 2010. – Vol. 74, № 14. – P. 4044–4057.

372. Bristow T.F. Mineralogical constraints on the paleoenvironments of the Ediacaran Doushantuo Formation / T.F. Bristow et al. // PNAS. – 2009. – Vol. 106, № 32. – P. 13190–13195.

373. Brunner E. Analytical studies of silica biomineralization: towards an understanding of silica processing by diatoms / E. Brunner et al. // Appl. Microbiol. Biotechnol. – 2009. – № 84. – P. 607–616.

374. Cai L. Evaluation of zeolite for control of odorants emissions from simulated poultry manure storage / L. Cai et al. // J. Environ. Qual. – 2007. – № 36(1). – P. 184–193.

375. Cairns-Smith A.G. The origin of life and the nature of the primitive gene // Journal of Theoretical Biology. – 1966. – № 10. – P. 53–88.

376. Cairns-Smith A.G., Ingram P., Walker G.L. Formose production by minerals, possible relevance to the origin of life // Journal of Theoretical Biology. – 1972. – № 35. – P. 601–604.

377. Cairns-Smith A.G. Ambiguity in the interpretation of abiotic syntheses // Origins of Life. – 1975. – № 6. – P. 265–267.

378. Cairns-Smith A.G. Organisms of the first kind // Chemistry in Britain. – 1979. – № 15. – P. 576–579.

379. Cairns-Smith A.G. The first organisms // Scientific American. – 1985. – № 253. – P. 90–98.

380. Cairns-Smith A.G., Hall A.J., Russell M.J. Mineral theories of the origin of life and an iron sulphide exsample // Orig. Life. Evol. Biosphere. – 1992. – Vol. 22. – P. 161–180.

381. Cairns-Smith A.G. The origin of life: clays // Frontiers of Life. – 2001. – Vol. 1. – P. 169–192.

382. Cairns-Smith A.G. Chemistry and the missing era of evolution // Chemistry. – 2008. – № 14(13). – P. 3830–3839.

383. Cefali E.A. Pharmacokinetic study of zeolite A, sodium aluminosilicate, magnesium silicate, and aluminium hydroxide in dogs / E.A. Cefali et al. // Pharm. Res. – 1995. – № 12. – P. 270–274.

384. Cefali E.A. Bioavailability of silicon and aluminium from zeolite A in dogs / E.A. Cefali et al. // Int. J. Pharm. – 1996. – № 127. – P. 147–154.

385. Cerri G. Zn-exchanged clinoptilolite rich rock as carrier for erythromycin in anti-acne therapy: An in vitro evaluation / G. Cerri et al. // Book of abstracts 7th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites «Zeolite '06», 16–21 July 2006, Socorro, New Mexico, USA. – P. 75–77.

386. Ceyhan T., Tatlier M., Akcakaya H. In vitro evaluation of the use of zeolites as biomaterials: effects on simulated body fluid and two types of cells // *J. Mater. Sci. Mater. Med.* – 2007. – Vol. 18, № 8. – P. 1557–1562.

387. Cha J.N. Silicatein filaments and subunits from a marine sponge direct the polymerization of silica and silicones in vitro / J.N. Cha et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1999. – № 96. – P. 361–365.

388. Cincotti A. Sardinian natural clinoptilolites for heavy metals and ammonium removal: experimental and modeling / A. Cincotti et al. // *Chemical Engineering Journal.* – 2001. – № 84. – P. 275–282.

389. Cockell C.S. The origin and emergence of life under impact bombardment // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* – 2006. – Vol. 361(1474). – P. 1845–1856.

390. Coffey M.T., Pilkington D.W. Effect of feeding zeolite-A on the performance and carcass quality of swine // *J. Anim. Sci.* – 1989. – № 67 (Supplement 2). – P. 36.

391. Colic M., Pavelic K. Molecular mechanisms of anticancer activity of natural dietetic products. // *J. Mol. Med.* – 2000. – Vol. 78, № 6. – P. 333–336.

392. Colic M., Pavelic K. Cellular mechanisms of immunomodulatory activities of silicate materials // *Journal of tumor marker oncology.* – 2002. – № 17. – P. 63–68.

393. Concepcion-Rosabal B., Rodriguez-Fuents G., Simon-Carballo R. Development and featuring of the zeolitic active principle FZ: A glucose adsorbent // *Zeolites.* – 1997. – № 19. – P. 47–50.

394. Concepción-Rosabal B. Bactericidal action of Cuban natural clinoptilolite containing clusters and nanoparticles of silver / B. Concepción-Rosabal et al. // *Book of abstracts 7th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites «Zeolite'06»*, 16–21 July 2006, Socorro, New Mexico, USA. – P. 88–90.

395. Cool W.M., Willard J.M. Effect of clinoptilolite on swine nutrition // *Nutrition Reports International.* – 1982. – № 26(5). – P. 759–766.

396. Daković A. Fumonisin B1 adsorption on modified clinoptilolite rich zeolitic tuff / A. Daković et al. // *Book of abstracts 7th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites «Zeolite'06»*, 16–21 July 2006, Socorro, New Mexico, USA. – P. 90–92.

397. De Deckker P. On the celestite-secreting *Acantharia* and their effect on seawater strontium to calcium ratios // *Hydrobiologia.* – 2004. – № 517. – P. 1–13.

398. Deamer D.W., Pashley R.M. Amphiphilic components of the Murchison carbonaceous chondrite: surface properties and membrane formation // *Origin of Life and Evolution of the Biosphere.* – 1989. – № 19. – P. 21–38.

399. Douglas S.R., Fleming A., Colebrook M.B. On the growth of anaerobic bacilli in fluid media under apparently aerobic condition // *Lancet.* – 1917. – № 2. – P. 530–532.

400. Dyer A. The use of zeolites as slow release anthelmintic carriers / A. Dyer et al. // *J. Helminthol.* – 2000. – Vol. 74(2). – P. 137–141.
401. Durnev A.D. Peculiarities of the clastogenic properties of chrysotile-asbestos fibers and zeolite particles / A.D. Durnev et al. // *Mutation research.* – 1993. – № 319(4). – P. 303–308.
402. Eason D.D. Mechanisms of antigen receptor evolution / D.D. Eason et al. // *Semin Immunol.* – 2004. – Vol. 16(4). – P. 215–226.
403. Eckert C. Histochemical and electron microscopic analysis of spiculogenesis in the demosponge *Suberites domuncula* / C. Eckert et al. // *Journal of Histochemistry and Cytochemistry.* – 2006. – Vol. 54, № 9. – P. 1031–1040.
404. Enemark J.M., Kirketerp-Møller C.N., Jørgensen R.J. Effect of prepartum zeolite A supplementation on renal calcium excretion in dairy cows around calving and evaluation of a field test kit for monitoring it // *Acta Vet. Scand. Suppl.* – 2003. – Vol. 97. – P. 119–136.
405. Eng K.S., Bechtel R., Hutcheson D. The use of Biolite (a calcium clinoptilolite zeolite) in diets for natural beef production // *Book of abstracts 7th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites «Zeolite'06», 16–21 July 2006, Socorro, New Mexico, USA.* – P. 29–31.
406. Ehrlich H. Modern views on desilicification: biosilica and abiotic silica dissolution in natural and artificial environments / H. Ehrlich et al. // *Chem. Rev., Article ASAP.* Publication on May 4, 2010. – DOI: 10.1021/cr900334y.
407. Ertem G., Ferris J.P. Formation of RNA oligomers on montmorillonite: site of catalysis // *Origins of Life and Evolution of the Biosphere.* – 1998. – Vol. 28. – P. 485–499.
408. Fairhead M. Crystal structure and silica condensing activities of silicatein a-cathepsin L chimeras / M. Fairhead et al. // *Chem. Commun.* – 2008. – P. 1765–1767.
409. Falciatore A., Bowler C. Renealing thermoregular secrets of marine diatoms // *Annu. Rev. Plant Biol.* – 2002. – № 53. – P. 109–130.
410. Ferreira de Oliveira J. / Ant antennae: are they sites for magnetoreception? / J. Ferreira de Oliveira et al. // *J. R. Soc. Interface.* – 2010. – № 7. – P. 143–152. – Doi: 10.1098/rsif.2009.0102.
411. Ferris J.P. Montmorillonite catalysis of RNA oligomer formation in aqueous solution. A model for the prebiotic formation of RNA // *Journal of the American Chemical Society.* – 1993. – Vol. 115. – P. 12270–12275.
412. Ferris J.P. Synthesis of long prebiotic oligomers on mineral surfaces / J.P. Ferris et al. // *Nature.* – 1996. – Vol. 381. – P. 59–61.
413. Ferris J.P. Prebiotic synthesis on minerals: bridging the prebiotic and RNA worlds // *Biol. Bull.* – 1999. – Vol. 196. – P. 311–314.

414. Ferris J.P., Kawamura K. Clay catalysis of oligonucleotide formation: kinetics of the reaction of the 5'-phosphorimidazolides of nucleotides with the non-basic heterocycles uracil and hypoxanthine // *Origins Life Evol. Biosphere*. – 1999. – Vol. 29. – P. 563–591.
415. Fethiere R., Miles R.D., Harms R.H. The utilization of sodium in sodium zeolite A by broilers // *Poultry Science*. – 1994. – № 73. – P. 118–121.
416. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgite, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite // *International Journal of Toxicology*. – 2003. – № 22. – P. 37–102
417. Finlay B.J., Hetherington N.B., Da Vison W. Active biological participation in lacustrine barium chemistry // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. – 1983. – Vol. 47, № 7. – P. 1325–1329.
418. Firling C.E. Lack of an effect of sodium zeolite A on rat tibia histomorphometry / C.E. Firling et al. // *Journal of bone and mineral research*. – 1996. – № 11(2). – P. 254–263.
419. Fischer H. Targeting and covalent modification of cell wall and membrane proteins heterologously expressed in the diatom *Cylindrotheca fusiformis* (BACILLARIOPHYCEAE) / H. Fischer et al. // *Journal of Phycology*. – 1999. – Vol. 35, № 1. – P. 113–120.
420. Fletcher M. Effect of solid surfaces on the activity of attached bacteria. Bacterial adhesion // *Mech. And Physiol. Signific.* – 1985. – № 7. – P. 339–362.
421. Foo C.W.P., Huang J., Kaplan D.L. Lessons from seashells: silica mineralization via protein templating // *Trends in Biotechnology*. – 2004. – Vol. 22, № 11. – P. 577–585.
422. Foglar L., Sipos L., Bolf N. Nitrate removal with bacterial cells attached to quartz sand and zeolite from salty wastewaters // *World Journal of Microbiology & Biotechnology*. – 2007. – № 23. – P. 1595–1603.
423. Forberg S., Jones B., Westermarck T. Can zeolites decrease the uptake and accelerate the excretion of radio-caesium in ruminants? // *Sci. Total. Environ.* – 1989. – № 79(1). – P. 37–41.
424. Ford K.H., King J.W., Niitsuma S. Data report: Preservation of bacterial magnetosomes at Sites 1225 and 1227 // *Proc. ODP, Sci. Results*. – 2006. – Vol. 201. – P. 1–17.
425. Frankel R.B., Blakemore R.P. Magnetite and magnetotaxis in microorganisms // *Bioelectromagnetics*. – 1989. – № 10. – P. 223–237.

426. Franchia M., Gallori E. Clay mineral as a resting-place of genetic material in primeval habitats // *Origins of Life and Evolution of the Biosphere*. – 2000. – Vol. 30. – P. 322.
427. Franchia M., Gallori E. A surface-mediated origin of the RNA world: biogenic activities of clay-adsorbed RNA molecules // *Gene*. – 2005. – Vol. 346. – P. 205–214.
428. Fruijtier-Pölloth C. The safety of synthetic zeolites used in detergents // *Archives of Toxicology*. – 2009. – Vol. 83, № 1. – P. 23–35.
429. Galeano B., Korff E., Nicholson W.L. Inactivation of vegetative cells, but not spores, of *Bacillus anthracis*, *B. cereus*, and *B. subtilis* on stainless steel surfaces coated with an antimicrobial silver- and zinc-containing zeolite formulation // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2003. – № 69. – P. 4229–4231.
430. Geers C., Gros G. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle // *Physiological Reviews*. – 2000. – Vol. 80, № 2. – P. 681–715.
431. Gerasev A.D., Lukanina S.N., Aizman R.I. Nutrition using natural zeolites for treatment of acute renal insufficiency // IX Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis, Canada. – 2001. – V. 21. – P. 35.
432. Gezen S.S., Eren M., Deniz G. The effect of zeolite on broiler performance // *Indian Veterinary Journal*. – 2004. – Vol. 81, № 4. – P. 411–415.
433. Gotliv B.A., Addadi L., Weiner S. Mollusk shell acidic proteins: in search of individual functions // *Chem. Biochem.* – 2003. – Vol. 4. – P. 522–529.
434. Grce M., Pavelic K. Antiviral properties of clinoptilolite // *Microporous and Mesoporous Materials*. – 2005. – Vol. 79, Issues 1–3. – P. 165–169.
435. Grünberg K. Biochemical and proteomic analysis of the magnetosome membrane in *Magnetospirillum gryphiswaldense* / K. Grünberg et al. // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2004. – Vol. 70, № 2. – P. 1040–1050.
436. Jacquet S.H.M. Particulate Ba-barite and acantharians in the Southern Ocean during the European Iron Fertilization Experiment (EIFEX) / S.H.M. Jacquet et al. // *Journal of geophysical research*. – 2007. – Vol. 112. – G04006, doi:10.1029/2006JG000394.
437. Jacobi U. The effect of zeolite (clinoptilolite) on the post-feeding dynamics of N metabolism in the portal vein, jugular vein and the rumen fluid of bulls / U. Jacobi et al. // *Vet Med (Praha)*. – 1984. – Apr. 29 (4). – P. 207–216.
438. Jogler C., Schüler D. Genomics, genetics, and cell biology of magnetosome formation // *Annu. Rev. Microbiol.* – 2009. – Vol. 63. – P. 501–521.
439. Jørgensen R.J. Effect of oral drenching with zinc oxide or synthetic zeolite A on total blood calcium in dairy cows / R.J. Jørgensen et al. // *J. Dairy Sci.* – 2001. – Mar. 84 (3). – P. 609–613.

440. Haidouti C. Inactivation of mercury in contaminated soils using natural zeolites // *Sci. Total. Environ.* – 1997. – Vol. 208, № 1–2. – P. 105–109.
441. Hale III E.C. Effects of feeding clinoptilolite zeolite and acidogenic compounds to poultry // *Book of abstracts 7th International Conference on the Occurrence, Properties, and Utilization of Natural Zeolites «Zeolite 06»*, 16–21 July 2006, Socorro, New Mexico, USA. – P. 126–128.
442. Han I.K., Park H.K., Kim C.S. Studies on the nutritive value of zeolites. 2. Effects of zeolite rich hull mixture on the performance of growing–finishing swine // *Korean J. Anim. Sci.* – 1976. – № 18. – P. 225–230.
443. Harvey R.B. Effects of aflatoxin M1 residues in milk by addition of hydrated sodium calcium aluminosilicate to aflatoxin-contaminated diets of dairy cows / R.B. Harvey et al. // *Am. J. Vet. Res.* – 1991. – Vol 52, № 9.
444. Harvey R.B. Efficacy of zeolitic ore compounds on the toxicity of aflatoxin to growing broiler chickens / R.B. Harvey et al. // *Avian. Dis.* – 1993. – № 37(1). – P. 67–73.
445. Hatté C. Marine chronology based on ^{14}C dating on diatoms proteins / C. Hatté et al. // *Marine Chemistry.* – 2008. – Vol. 109, № 1–2. – P. 143–151.
446. Hazen R.M. Mineral evolution / R.M. Hazen et al. // *American Mineralogist.* – 2008. – № 91. – P. 1693–1720.
447. Herceg Z. Fine milling and micronization of organic and inorganic materials under dynamic conditions / Z. Herceg et al. // *Powder technology.* – 2004. – Vol. 139, № 2. – P. 111–117.
448. Hildebrand M. A gene family of silicon transporters / M. Hildebrand et al. // *Nature.* – 1997. – Vol. 385. – P. 688–689.
449. Hildebrand M., Dahlin K., Volcani B.E. Characterization of a silicon transporter gene family in *Cylindrotheca fusiformis*: sequences, expression analysis, and identification of homologs in other diatoms // *Mol. Gen. Genet.* – 1998. – Vol. 260. – P. 480–486.
450. Huwig A. Mycotoxin detoxication of animal feed by different adsorbents / A. Huwig et al. // *Toxicology Letters.* – 2001. – № 122. – P. 179–188.
451. Ingalls A.E., Whitehead K., Bridoux M.C. Tinted windows: The presence of the UV absorbing compounds called mycosporine-like amino acids embedded in the frustules of marine diatoms // *Geochimica et Cosmochimica Acta.* – 2010. – № 74. – P. 104–115.
452. Ilgren E.B. A reconnaissance study of a potential emerging mexican mesothelioma epidemic due to fibrous zeolite exposure / E.B. Ilgren et al. // *Indoor and Built Environment.* – 2008. – № 17(6). – P. 496–515.

453. Ivkovic S., Zabcic D. The effect of tribomechanically activated zeolite (TMAZ) on total antioxidant status of healthy individuals and patients with malignant disease // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2002. – № 33 (Suppl. 1). – P. 100–102.
454. Ivkovic S. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system / S. Ivkovic et al. // *Adv. Ther.* – 2004. – № 21(2). – P. 135–147.
455. Ivkovic S. TMAZ nanoparticles as potential drugs influencing the cellular signal transduction pathways / S. Ivkovic et al. // *Nanotech.* – 2005. – Vol. 1, Ch. 2: Medical Applications. – P. 85–88.
456. Kaluzhnaya O.V. Dynamics of skeletal formation in the Lake Baikal sponge *Lubomirskia baicalensis*. Part I Biological and biochemical studies / O.V. Kaluzhnaya et al. // *Naturwissenschaften*. – 2005a. – Vol. 92, № 3. – P. 128–133.
457. Kaluzhnaya O.V. Dynamics of skeletal formation in the Lake Baikal sponge *Lubomirskia baicalensis*. Part II. Molecular biological studies / O.V. Kaluzhnaya et al. // *Naturwissenschaften*. – 2005b. – Vol. 92, № 3. – P. 134–138.
458. Katic M. A clinoptilolite effect on cell media and the consequent effects on tumor cells in vitro // M. Katic et al. // *Front. Biosci.* – 2006. – № 11. – P. 1722–1732.
459. Katsoulos P.D. Effects of long-term dietary supplementation with clinoptilolite on incidence of parturient paresis and serum concentration of total calcium, phosphate, magnesium, potassium and sodium in dairy cows / P.D. Katsoulos et al. // *Am. J. Vet. Res.* – 2005. – № 66. – P. 2081–2085.
460. Keeting P.E. Zeolite A increases proliferation, differentiation, and transforming growth factor- β production in normal human adult osteoblast-like cells in vitro // P.E. Keeting et al. // *J. Bone Min. Res.* – 1992. – № 7. – P. 1281–1289.
461. Kharlampieva E. Protein-enabled synthesis of monodisperse Titania nanoparticles on and within polyelectrolyte matrices / E. Kharlampieva et al. // *Adv. Funct. Mat.* – 2009. – № 19. – P. 2303–2311.
462. Kharlampieva E. Secondary structure of silaffin at interfaces and titania formation / E. Kharlampieva et al. // *J. Mater. Chem.* – 2010. – № 20. – P. 5242–5250.
463. Kiaei M.M. The effect of natural zeolite extracted in Iran (clinoptilolite) on growth rate, feed efficiency and mortality of the broiler chicks / M.M. Kiaei et al. // *J. Fac. Vet. Med. (Univ. Tehran)*. – 1997. – Vol. 52, № 4. – P. 71–79.
464. Kiaei M.M. Effects of diatomite and natural zeolite supplementation on the performance of broiler chicks and litter moisture / M.M. Kiaei et al. // *J. Fac. Vet. Med. (Univ. Tehran)*. – 2002. – Vol. 57, № 2. – P. 19–24.
465. Kim D.M., Kim Y.E., Choi C.Y. Effect of zeolites on protein-synthesis in a cell-free system from *Escherichia Coli* // *Biotechnology Letters*. – 1995. – № 17. – P. 1043 – 1046.

466. Kirschvink J.L., Kobayashi-Kirschvink A., Woodford B.J. Magnetite biomineralization in the human brain // PNAS. – 1992. – Vol. 89, № 16. – P. 7683–7687.

467. Komeili A. Magnetosomes are cell membrane invaginations organized by the actin-like protein MamK / A. Komeili et al. // Science. – 2006. – Vol. 311, № 5758. – P. 242–245.

468. Komeili A. Molecular mechanisms of magnetosome formation // Annual Review of Biochemistry. – 2007. – Vol. 76. – P. 351–366.

469. Kondo N., Wagai B. Experimental use of clinoptilolite-tuff as dietary supplements for pigs // Yotonkai. – May 1–4, 1968.

470. Kostetsky E. The possibility of the formation of protocells and their structural components on the basis of the apatite matrix and cocrystallizing minerals // Journal of Biological Physics. – 2005. – Vol. 31, № 3–4. – P. 607–638.

471. Kralj M., Pavelic K. Medicine on a small scale // EMBO reports. – 2003. – Vol. 4, № 11. – P. 1008–1012.

472. Krasko A. Expression of silicatein and collagen genes in the marine sponge *Suberites domuncula* is controlled by silicate and myotrophin / A. Krasko et al. // Eur. J. Biochem. – 2000. – Vol. 267. – P. 4878–4887.

473. Kröger N., Bergsdorf C., Sumper M. A new calcium binding glycoprotein family constitutes a major diatom cell wall component // EMBO J. – 1994. – № 13. – P. 4676–4683.

474. Kröger N., Bergsdorf C., Sumper M. Frustulins: domain conservation in a protein family associated with diatom cell walls // Eur. J. Biochem. – 1996. – № 239. – P. 259–264.

475. Kröger N. Characterization of a 200-kDa diatom protein that is specifically associated with a silica-based substructure of the cell wall / N. Kröger et al. // European Journal of Biochemistry. – 1997. – Vol. 250, № 1. – P. 99–105.

476. Kröger N., Deutzmann R., Sumper M. Polycationic peptides from diatom biosilica that direct silica nanosphere formation // Science. – 1999. – Vol. 286. – P. 1129–1132.

477. Kröger N. Species-specific polyamines from diatoms control silica morphology / N. Kröger et al. // PNAS. – 2000. – Vol. 97(26). – P. 14133–14138.

478. Kröger N., Wetherbee R. Pleuralins are involved in theca differentiation in the diatom *Cylindrotheca fusiformis* // Protist. – 2000. – № 151. – P. 263–273.

479. Kröger N., Deutzmann R., Sumper M. Silica-precipitating peptides from Diatoms. The chemical structure of silaffin-1A from *Cylindrotheca fusiformis* // J. of biological chemistry. – 2001. – Vol. 276, № 28. – P. 26066–26070.

480. Kröger N. Self-assembly of highly phosphorylated silaffins and their function in biosilica morphogenesis / N. Kröger et al. // *Science*. – 2002. – Vol. 298. – P. 584–586.
481. Kröger N. Prescribing diatom morphology: toward genetic engineering of biological nanomaterials // *Cur. Opin. Chem. Biol.* – 2007. – № 11. – P. 662–669.
482. Kröger N., Poulsen N. Diatoms – from cell wall biogenesis to nanotechnology // *Annu. Rev. Genet.* – 2008. – № 42. – P. 83–107.
483. Kröger N. The molecular basis of nacre formation // *Science*. – 2009. – № 325. – P. 1351–1352.
484. Kubota M. Selective adsorption of bacterial cells onto zeolites / M. Kubota et al. // *Colloids and Surfaces B-Biointerfaces*. – 2008. – № 64. – P. 88–97.
485. Kundu S. On the change in bacterial size and magnetosome features for *Magnetospirillum magnetotacticum* (MS-1) under high concentrations of zinc and nickel / S. Kundu et al. // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30, № 25. – P. 4211–4218.
486. Kyriakis S.C. An experimental study on the effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on health status and performance of weaned, growing and finishing pigs / S.C. Kyriakis et al. // *The 16th International Pig Veterinary Society Congress*. – 2000a. – Vol. 1. – P. 381.
487. Kyriakis S.C. Effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on some biochemical and hematological parameters of pigs / S.C. Kyriakis et al. // *The 16th International Pig Veterinary Society Congress*. – 2000b. – Vol. 1. – P. 382.
488. Lang C., Schüler D. Biogenic nanoparticles: production, characterization, and application of bacterial magnetosomes // *J. Phys.: Condens. Matter*. – 2006. – № 18. – P. 2815–2828.
489. Laufer B. Geophagy // *Field Mus. Natur. Hist. Publ. Antropol. Ser.* – 1930. – Vol. 18, № 280. – P. 99–198.
490. Li H. Reduction of ammonia emissions from stored laying Hen Manure through topical application of zeolite, Al+Clear, Ferix-3, or poultry litter treatment / H. Li et al. // *J. Appl. Poult. Res.* – 2008. – № 17(4). – P. 421–431.
491. Li F. Cloning and functional analysis of the sequences flanking mini-Tn5 in the magnetosome-deleted mutant NM21 of *Magnetospirillum gryphiswaldense* MSR-1 / F. Li et al. // *Chinese Science Bulletin*. – 2009. – Vol. 54, № 9. – P. 1522–1528.
492. Lindskog S. Structure and mechanism of carbonic anhydrase // *Pharmacology & Therapeutics*. – 1997. – Vol. 74, № 1. – P. 1–20.
493. Lowenstam H.A., Weiner Sh. *On the biomineralization*. – N.Y.: Oxford Univ. Press., 1989. – 324 p.

494. Lynn D.H. The ciliated protozoa: characterization, classification, and guide to the literature. – 3th edition. – N.Y.: Springer, 2008. – 605 p.
495. Ma J.F. Role of silicon in enhancing the resistance of plants to biotic and abiotic stresses // *Soil. Sci. Plant. Nutr.* – 2004. – № 50. – P. 11–18.
496. Ma J.F. A silicon transporter in rice / J.F. Ma et al. // *Nature.* – 2006. – Vol. 440, № 30. – P. 688–691.
497. Ma J.F. An efflux transporter of silicon in rice / J.F. Ma et al. // *Nature.* – 2007. – Vol. 448(7150). – P. 209–212.
498. Maeda T., Nose Y. A new antibacterial agent: antibacterial zeolite // *Artif. Organs.* – 1999. – № 23. – P. 129–130.
499. Marner W.D. Morphology of artificial silica matrices formed via autossilification of a silaffin/protein polymer chimera / W.D. Marner et al. // *Biomacromolecules.* – 2008. – № 9 (1). – P. 1–5.
500. Martin-Kleiner I. The effect of the zeolite clinoptilolite on serum chemistry and hematopoiesis in mice / I. Martin-Kleiner et al. // *Food Chem. Toxicol.* – 2001. – № 39. – P. 717–727.
501. Matsunaga S. Long-chain polyamines (LCPAs) from marine sponge: possible implication in spicule formation / S. Matsunaga et al. // *ChemBioChem.* – 2007. – Vol. 8, № 14. – P. 1729–1735.
502. McClendon J.H. The origin of life // *Earth-Science Reviews.* – 1999. – Vol. 47, № 1–2. – P. 71–93.
503. Milić D. The performance of natural zeolite as a feed additive in reducing aerial ammonia and slurry ammonium ion concentration in the pig farm nursery / D. Milić et al. // *Folia Veterinaria.* – 2005. – Vol. 49, № 3. – Supplementum. – P. 23–25.
504. Milan Z. The removal of bacteria by modified natural zeolites / Z. Milan et al. // *J. Environ. Sci. Health.* – 2001. – Vol. 36, № 6. – P. 1073–1087.
505. Mitani N., Yamaji N., Ma J.F. Characterization of substrate specificity of a rice silicon transporter, *Lsi1* // *Pflügers Arch – Eur J Physiol.* – 2008. – № 456. – P. 679–686.
506. Mizik P., Hrusovsky J., Tokosova M. The effect of natural zeolite on the excretion and distribution of radiocesium in rats // *Vet. Med. (Praha).* – 1989. – № 34(8). – P. 467–474.
507. Modirsanei M. Efficacy of dietary natural zeolite and *Saccharomyces cerevisiae* in counteracting aflatoxicosis in broiler chicks / M. Modirsanei et al. // *J. Appl. Anim. Res.* – 2004. – Vol. 26, № 1. – P. 39–44.
508. Momcilovic B. Megamin, faith, hope and placebos – a critical review // *Arh. Hig., Rada. Toksikol.* – 1999. – № 50(1). – P. 67–78.

509. Muck-Seler D., Pivac N. The effect of natural clinoptilolite on the serotonergic receptors in the brain of mice with mammary carcinoma // *Life Sci.* – 2003. – Vol. 16, № 73. – P. 2059–2069.
510. Müller W.E.G. Molecular mechanism of spicule formation in the demosponge *Suberites domuncula*: silicatein – collagen – myotrophin / W.E.G. Müller et al. // *Prog. Mol. Subcell. Biol.* – 2003. – № 33. – P. 195–221.
511. Müller W.E.G. Siliceous spicules in marine demosponges (example *Suberites domuncula*) / W.E.G. Müller et al. // *Micron.* – 2006. – № 37. – P. 107–120.
512. Müller W.E.G. The unique skeleton of siliceous sponges (Porifera; Hexactinellida and Demospongiae) that evolved first from the Urmetazoa during the Proterozoic: a Review / W.E.G. Müller et al. // *Biogeosciences Discuss.* – 2007. – № 4. – P. 385–416.
513. Mumpton F.A. La roca magica: Uses of natural zeolites in agriculture and industry // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1999. – Vol. 96, № 7. – P. 3463–3470.
514. Mumpton F.A., Fishman P.H. The application of natural zeolites in animal science and aquaculture // *J. Anim Sci.* – 1977. – № 45. – P. 1188–1203.
515. Nakazawa H. Whole genome sequence of *Desulfovibrio magneticus* strain RS-1 revealed common gene clusters in magnetotactic bacteria / H. Nakazawa et al. // *Genome Res.* – 2009. – Vol. 19, № 10. – P. 1801–1808.
516. Nakaue H.S., Koelliker J.K., Pierson M.L. Studies with clinoptilolite in poultry. II. Effect of feeding broilers and the direct application of clinoptilolite (zeolite) on clean and reused broiler litter on broiler performance and house environment // *Poultry Science.* – 1980. – № 60. – P. 1221–1228.
517. Nam D.H. A novel route for immobilization of proteins to silica particles incorporating silaffin domains / D.H. Nam et al. // *Biotechnology Progress.* – 2009. – Vol. 25, № 6. – P. 1643–1649.
518. Nešić V. The influence of a diet of mixed feed containing zeolite on the course of cecal coccidiosis in broilers / V. Nešić et al. // *Acta Veterinaria (Beograd).* – 2003. – Vol. 53, № 5–6. – P. 377–383.
519. Nielsen B.D. Training distance to failure in young racing quarter horses fed sodium zeolite A. / B.D. Nielsen et al. // *J. Equine Vet. Sci.* – 1993. – № 13(10). – P. 562–567.
520. Nikawa H. Antifungal effect of zeolite-incorporated tissue conditioner against *Candida albicans* growth and/or acid production / H. Nikawa et al. // *J. Oral. Rehabil.* – 1997. – № 24(5). – P. 350–357.
521. Nisbet E.G. RNA, hydrothermal systems, zeolites and the origin of life // *Episodes.* – 1986. – Vol. 9. – P. 83–90.

522. Nisbet E.G., Sleep N.H. The habitat and nature of early life // *Nature*. – 2001. – Vol. 409. – P. 1083–1091.

523. Oguz H. Effect of clinoptilolite on serum biochemical and hematological characters of broiler chickens during aflatoxicosis / H. Oguz et al. // *Res. Vet. Sci.* – 2000. – № 69. – P. 89–93.

524. Olver M.D. Effect of feeding clinoptilolite (zeolite) on the performance of three strains of laying eggs // *British Poultry Science*. – 1997. – № 38. – P. 220–222.

525. Ortatatlia M. Evaluation of pathological changes in broilers during chronic aflatoxin (50 and 100 ppb) and clinoptilolite exposure / M. Ortatatlia et al. // *Research in Veterinary Science*. – 2005. – № 78. – P. 61–68

526. Papaioannou D. Effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on vitamins and some macro and trace element concentrations in the blood and liver tissue of sows / D. Papaioannou et al. // *The 16th International Pig Veterinary Society Congress*. – 2000a. – Vol. 1. – P. 261.

527. Papaioannou D. An experimental study on the effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on health status and performance of sows, gilts and their litters / D. Papaioannou et al. // *The 16th International Pig Veterinary Society Congress*. – 2000b. – Vol. 1. – P. 332.

528. Papaioannou D.S. Effect of in-feed inclusion of a natural zeolite (clinoptilolite) on certain vitamin, macro and trace element concentrations in the blood, liver and kidney tissues of sows / D.S. Papaioannou et al. // *Res. Vet. Sci.* – 2002. – № 72. – P. 61–68.

529. Papaioannou D.S. A field study on the effect of the dietary use of a clinoptilolite-rich tuff, alone or in combination with certain antimicrobials, on the health status and performance of weaned, growing and finishing pigs / D.S. Papaioannou et al. // *Res. Vet. Sci.* – 2004. – № 76. – P. 19–29.

530. Parlat S.S. Effect of clinoptilolite on performance of Japanese Quail (*Coturnix japonica*) during experimental aflatoxicosis / S.S. Parlat et al. // *British Poultry Science*. – 1999. – № 40. – P. 495–500.

531. Parsons I., Lee M.R., Smith J.V. Biochemical evolution II: Origin of life in tubular microstructures on weathered feldspar surfaces // *PNAS*. – 1998. – Vol. 95(26). – P. 15173–15176.

532. Pasteris J.D., Wopenka B., Valsami-Jones E. Bone and Tooth Mineralization: Why Apatite? // *Elements*. – 2008. – № 4(2). – P. 97–104.

533. Pavelic K. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy // K. Pavelic et al. // *J. Mol. Med.* – 2001. – № 78. – P. 708–720.

534. Pavelic K. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic activity // K. Pavelic et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2002. – № 128. – P. 37–44.

535. Pawlikowski M. Mineralizacja organizmu człowieka żyją, cege (mineralogia człowieka) // *Prace Mineral.* – 1988. – № 79. – 87 p.
536. Pearson G., Smith W.C., Fox J.M. Influence of dietary zeolite on pig performance over the liveweight range 25–87 kg // *New Zealand Journal of Experimental Agriculture.* – 1985. – № 13. – P. 151–154.
537. Perry C.C., Wilcock J.R., Williams R.J.P. A physico-chemical approach to morphogenesis: the roles of inorganic ions and crystals // *Cellular and Molecular Life Sciences.* – 1988. – Vol. 44, № 8. – P. 638–650.
538. Petkova E. Prophylactic efficacy of Bulgarian potassium–calcium zeolite in digestion disorders in pigs / E. Petkova et al. // *Vet. Med. Nauki.* – 1982. – № 19. – P. 45–51.
539. Petrovich M. Megamin and Immunark in adjuvant therapy of lung cancer / M. Petrovich et al. // 14–th Congress of European Respiratory Society, Glasgow, Great Britain, 2004. – P. 79–81.
540. Phillips T.D. Detection and detoxification of aflatoxins: prevention of aflatoxicosis and aflatoxin residues with hydrated sodium calcium aluminosilicate / T.D. Phillips et al. // *Vet. Hum. Toxicol.* – 1990. – № 32 (Supplement).
541. Poljak-Blazi M. In vitro and in vivo effect of natural clinoptilolite on malignant tumors / M. Poljak-Blazi et al. // 13th International Zeolite Conference, Montpellier, France, 8–13 July, 2001. – Vol. 135. – P. 374.
542. Pond W.G., Yen J.T., Hill D.A. Decreased absorption of orally administered ammonia by clinoptilolite in rats // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* – 1981. – № 166. – P. 369–373.
543. Pond W.G., Yen J.T. Response of growing swine to dietary clinoptilolite from two geographic sources // *Nutrition Reports International.* – 1982. – № 25(5). – P. 837–848.
544. Pond W.G., Lee J.T. Physiological effects of clinoptilolite and synthetic zeolite A in animals // *Zeo-Agriculture. Use of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture.* – 1984a. – P. 129–145.
545. Pond W.G., Laurent S.M., Orloff H.D. Effect of dietary clinoptilolite or zeolite Na-A on body weight gain and feed utilization of growing lambs fed urea or intact protein as a nitrogen supplement // *Zeolites.* – 1984b. – № 4. – P. 127–132.
546. Pond W.G., Yen J.T., Varel V.H. Response of growing swine to dietary copper and clinoptilolite supplementation // *Nutr. Rep. Int.* – 1988. – № 37. – P. 797–803.
547. Pond W.G., Yen J.T., Crouse J.T. Tissue mineral element content in swine fed clinoptilolite // *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* – 1989. – № 42. – P. 735–742.
548. Pósfai M., Dunin-Borkowski R.E. Magnetic nanocrystals in organisms // *Elements.* – 2009. – № 5. – P. 235–240.

549. Poulsen H.D., Oksbjerg N. Effects of dietary inclusion of a zeolite (clinoptilolite) on performance and protein metabolism of young growing pigs // *Animal Feed Science and Technology*. – 1995. – № 53. – P. 297–303.
550. Poulsen N., Sumper M., Kröger N. Biosilica formation in diatoms: Characterization of native silaffin-2 and its role in silica morphogenesis // *PNAS*. – 2003. – Vol. 100, № 21. – P.12075–12080.
551. Poulsen N., Kröger N. Silica morphogenesis by alternative processing of silaffins in the diatom *Thalassiosira pseudonana* // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2004. – № 279. – P. 42993–42999.
552. Prozorov T. Cobalt ferrite nanocrystals: out-performing magnetotactic bacteria / T. Prozorov et al. // *ACS Nano*. – 2007. – Vol. 1(3). – P. 228–233.
553. Raven J.A. Chapter 3 Silicon transport at the cell and tissue level // *Studies in Plant Science*. – 2001. – Vol. 8. – P. 41–55.
554. Raven J.A., Giordano M. Biomineralization by photosynthetic organisms: evidence of coevolution of the organisms and their environment? // *Geobiology*. – 2009. – Vol. 7(2). – P. 140–154.
555. Režanka T., Sigler K. Biologically active compounds of semi-metals // *Phytochemistry*. – 2008. – № 69. – P. 585–606.
556. Richter M. Comparative genome analysis of four magnetotactic bacteria reveals a complex set of group-specific genes implicated in magnetosome biomineralization and function / M. Richter et al. // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189, № 13. – P. 4899–4910.
557. Rieder N. X-ray microanalysis of the mineral contents of some Protozoa / N. Rieder et al. // *Journal of Eukaryotic Microbiology*. – 2007. – Vol. 29, № 1. – P. 15–18.
558. Rioux J.-B. A second actin-like MamK protein in *Magnetospirillum magneticum* AMB-1 encoded outside the genomic magnetosome island / J.-B. Rioux et al. // *PLoS ONE*. – 2010. – Vol. 5, № 2.
559. Rodrigues-Fuentes G. Enterex – antidiarrheic drug based on purified natural clinoptilolite / G. Rodrigues-Fuentes et al. // *Zeolite*. – 1997. – № 19. – P. 441–448.
560. Rothemund P.W.K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns // *Nature*. – 2006. – № 440. – P. 297–302.
561. Saade A., Bowler C. Molecular tools for discovering the secrets of Diatoms // *BioScience*. – 2009. – Vol. 59, № 9. – P. 757–765.
562. Safarik I., Safarikova M. Magnetic nanoparticles and biosciences // *Monatshefte für Chemie*. – 2002. – № 133. – P. 737–759.
563. Sasáková N., Pačajová Z., Venglovsky J. Influence of adsorption properties of natural sorbents in pig slurry // *Slovak veterinary journal*. – 2000. – Vol. 25, № 5. – P. 282–286.

564. Scala S., Bowler C. Molecular insights into the novel aspects of diatom biology // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2001. – № 58. – P. 1666–1673.

565. Scheffel A., Schüler D. The acidic repetitive domain of the *Magnetospirillum gryphiswaldense* MamJ protein displays hypervariability but is not required for magnetosome chain assembly // *J. Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189. – P. 6437–6446.

566. Scheffel A. The major magnetosome proteins MamGFDC are not essential for magnetite biomineralization in *Magnetospirillum gryphiswaldense* but regulate the size of magnetosome crystals / A. Scheffelet al. // *J. Bacteriol.* – 2008. – Vol. 190(1). – P. 377–386.

567. Schoonen M., Smirnov A., Cohn C. A perspective on the role of minerals in prebiotic synthesis // *AMBIO: A Journal of the Human Environment.* – 2004. – Vol. 33(8). – P. 539–551.

568. Schröder H.C. Silicase, an enzyme which degrades biogenous amorphous silica: contribution to the metabolism of silica deposition in the demosponge *Suberites domuncula* / H.C. Schröder et al. // *Prog. Mol. Subcell. Biol.* – 2003. – № 33. – P. 249–268.

569. Schröder H.C. Silicateins, silicase and spicule-associated proteins: synthesis of demosponge silica skeleton and nanobiotechnological applications / H.C. Schröder et al. // *Biodiversity, innovation and Sustainability.* – 2007. – P. 581–592.

570. Schröder H.C. Silicatein: Nanobiotechnological and Biomedical Applications / H.C. Schröder et al. // *Biosilica in Evolution, Morphogenesis and Nanobiotechnology, Progress in Molecular and Subcellular Biology, Marine Molecular Biotechnology.* – 2009. – № 47. – Doi: 10.1007/978-3-540-88552-8.

571. Schüler D., Frankel R.B. Bacterial magnetosomes: microbiology, biomineralization and biotechnological applications // *Appl. Microbiol. Biotechnol.* – 1999. – Vol. 52(4). – P. 464–473.

572. Schüler D. Genetics and cell biology of magnetosome formation in magnetotactic bacteria // *FEMS Microbiol Rev.* – 2008. – Vol. 32, № 4. – P. 654–672.

573. Schwartz D.E., Mancinelli R.L., Kaneshiro E.S. The use of mineral crystals as bio-markers in the search for life on Mars // *Advances in Space Research.* – 1992. – Vol. 12, № 4. – P. 117–119.

574. Sheppard V., Poulsen N., Kröger N. Characterization of an endoplasmic reticulum-associated silaffin kinase from the diatom *Thalassiosira pseudonana* // *J. Biol. Chem.* – 2010. – № 285(2). – P. 1166–1176.

575. Schütze N. Zeolite A inhibits osteoclast-mediated bone resorption in vitro / N. Schütze et al. // *J. Cell Biochem.* – 1995. – № 58(1). – P. 39–46.

576. Shimizu K. Silicatein alpha: cathepsin L-like protein in sponge biosilica / K. Shimizu et al. // *PNAS.* – 1998. – № 95. – P. 6234–6238.

577. Shurson G.C. Effects of zeolite A or clinoptilolite in diets of growing swine / G.C. Shurson et al. // *J. Anim. Sci.* – 1984. – № 59(6). – P. 1537–1545.
578. Seeman N.C. Biochemistry and structural DNA nanotechnology: an evolving symbiotic relationship // *Biochemistry.* – 2003. – № 42. – P. 7259–7269.
579. Singh S.P. Mycosporine-like amino acids (MAAs): chemical structure, biosynthesis and significance as UV-absorbing/sunscreen compounds / S.P. Singh et al. // *Indian J. Exp. Biol.* – 2008. – № 46. – P. 7–17.
580. Skinner H.C.W., Jahren A.H. Biomineralization / *Treatise on Geochemistry.* – 2003. – Ch. 4, Vol. 8. – P. 117–184.
581. Skinner H.C.W., Berger A. *Geology and health, closing the gap.* – New York: Oxford University Press, 2003. – 204 p.
582. Skinner H.C.W., Nicolescu S., Taub T.D. A tale of two apatites: in Environment and Progress Cluj-Napoca // *Studia Ambientum, Universitatis Babeş-Bolyai.* – Romania. – 2004. – Vol. 2. – P. 283–288.
583. Skinner H.C.W. Biominerals // *Mineralogical Magazine.* – 2005. – Vol. 69, № 5. – P. 621–641.
584. Skinner H.C.W. The Earth, source of health and hazards: an introduction to medical geology // *Annu. Rev. Earth Planet. Sci.* – 2007. – № 35. – P. 177–213.
585. Sly W.S., Hu P.Y. Human carbonic anhydrases and carbonic anhydrase deficiencies // *Annu. Rev. Biochem.* – 1995. – № 64. – P. 375–401.
586. Smith J.V. Biochemical evolution. I. Polymerization on internal, organophilic silica surfaces of dealuminated zeolites and feldspars (biological evolution/volcanic emissions) // *PNAS.* – 1998. – Vol. 95. – P. 3370–3375.
587. Song Y.K. Acantharians: a missing link in the oceanic biogeochemistry of barium / Y.K. Song et al. // *Deep Sea Research Part I: Oceanographic Research Papers.* – 1998. – Vol. 45, № 2. – P. 491–505.
588. Stephens C. Bacterial cell biology: managing magnetosomes // *Current Biology.* – 2006. – Vol. 16, № 10. – P. 363–365.
589. Stotzky G. Influence of clay mineral on microorganism. II. Effect of various clay species, homoionic clays, and other particles on bacteria // *Can. J. Microbiol.* – 1966a. – Vol. 12, № 4. – P. 831–848.
590. Stotzky G. Influence of clay minerals on microorganisms. III. Effect of particle size, cation exchange capacity, and surface area on bacteria // *Can. J. Microbiol.* – 1966b. – Vol. 12, № 6. – P. 1235–1246.
591. Stotzky G., Rem L.T. Influence of clay mineral on microorganism. I. Montmorillonite and kaolinite on bacteria // *Canad. J. Microbiol.* – 1966. – Vol. 12, № 3. – P. 547–563.

592. Stotzky G., Rem L.T. Influence of clay mineral on microorganism. IV. Montmorillonite and kaolinite on fungi // *Canad. J. Microbiol.* – 1967. – Vol. 13, № 11. – P. 1535–1550.
593. Sudo S. Structures of mollusc shell framework proteins / S. Sudo et al. // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 563–564.
594. Sumper M. A phase separation model for the nanopatterning of diatom biosilica // *Science.* – 2002. – Vol. 295. – P. 2430–2433.
595. Sumper M., Kröger N. Silica formation in diatoms: the function of long-chain polyamines and silaffins // *J. Mater. Chem.* – 2004. – № 14. – P. 2059–2065.
596. Sumper M., Brunner E. Silica biomineralisation in Diatoms: the model organism *Thalassiosira pseudonana* // *ChemBioChem.* – 2008. – Vol. 9, № 8. – P. 1187–1194.
597. Supuran C.T. Carbonic anhydrases – an overview // *Curr. Pharm. Des.* – 2008. – Vol. 14(7). – P. 603–614.
598. Taoka A. Polymerization of the actin-like protein MamK, which is associated with magnetosomes / A. Taoka et al. // *J Bacteriol.* – 2007. – Vol. 189, № 23. – P. 8737–8740.
599. Tatrai E., Ungvary G. Study on carcinogenicity of clinoptilolite type zeolite in Wistar rats // *Pol. J. Occup. Med. Environ. Health.* – 1993. – Vol. 1, № 6. – P. 27–34.
600. Tesson B., Hildebrand M. Dynamics of silica cell wall morphogenesis in the diatom *Cyclotella cryptica*: Substructure formation and the role of microfilaments // *Journal of Structural Biology.* – 2010. – Vol. 169, № 1. – P. 62–74.
601. Thamtrakoln K., Hildebrand M. Approaches for functional characterization of diatom silicic acid transporters // *J. Nanosci. Nanotechnol.* – 2005. – № 5. – P. 158–166.
602. Thamtrakoln K., Hildebrand M. Analysis of *Thalassiosira pseudonana* silicon transporters indicates distinct regulatory levels and transport activity through the cell cycle // *Eukaryotic Cell.* – 2007. – Vol. 6, № 2. – P. 271–279.
603. Thilsing-Hansen T., Jørgensen R.J. Hot topic: prevention of parturient paresis and subclinical hypocalcemia in dairy cows by zeolite A administration in the dry period // *J. Dairy Sci.* – 2001. – Vol. 84, № 3. – P. 691–693.
604. Thomas J.A., Ballantyne B. Toxicological Assessment of Zeolites // *Journal of the American College of Toxicology.* – 1992. – Vol. 11, № 3. – P. 259–273.
605. Tomasevic-Canovic M. The effect of exchangeable cations in clinoptilolite and montmorillonite on the adsorption of aflatoxin B1 / M. Tomasevic-Canovic et al. // *J. Serb. Chem. Soc.* – 2001. – Vol. 66, № 8. – P. 555–561.

606. Torii K. Utilization of natural zeolites in Japan // *Natural Zeolites: Occurrence, Properties*. – 1978. – P. 441–450.
607. Uchida T. Anti-bacterial zeolite balloon catheter and its potential for urinary tract infection control / T. Uchida et al. // *Hinyokika Kyo*. – 1992. – Vol. 8, № 38. – P. 973–978.
608. Valsami-Jones E., Polya D.A., Hudson-Edwards K. Environmental mineralogy, geochemistry and human health // *Mineral Magazine*. – 2005. – № 69. – P. 615–620.
609. Vargová M. Effect of natural zeolite (clinoptilolite) on microbial decomposition processes in stored pig-slurry solids / M. Vargová et al. // *Folia Microbiologica*. – 1999. – Vol. 44, № 6. – P. 729–734.
610. Venediktova A.A. Cathepsin K and matrix metalloproteases activities in bone tissue of the OXYS and Wistar rats during the development of osteoporosis / A.A. Venediktova et al. // *Biochemistry (Moscow) Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. – 2009. – Vol. 3, № 4. – P. 393–398.
611. Vesna L., Ivkovic S., Vesna T. Prebiotic activity of zeolite based products // 5-th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods, San Francisco, SAD. – 2004. – P. 483.
612. Vrzgula L., Bartko P. Effects of clinoptilolite on weight gain and some physiological parameters of swine // *Zeo-Agriculture Use of Natural Zeolites in Agriculture and Aquaculture*. – 1984. – P. 157–169.
613. Vrzgula L., Seidel H. Sorption characteristics of natural zeolite (clinoptilolite) in biological material in vitro // *Vet. Med. (Praha)*. – 1989. – № 34(9). – P. 537–544.
614. Ward T.L. Interactive effects of sodium zeolite-A and copper in growing swine: growth, and bone and tissue mineral concentrations / T.L. Ward et al. // *J. Anim. Sci.* – 1991. – № 69. – P. 726–733.
615. Weaver J.C., Morse D.E. Molecular biology of demosponge axial filaments and their role in biosilicification // *Microsc. Res. Tech.* – 2003. – № 62. – P. 356–367.
616. Weber B.H. Emergence of life and biological selection from the perspective of complex systems dynamics // *Evolutionary Systems: Biological and Epistemological Perspectives on Selection and Self-Organization*. – Dordrecht: Kluwer, 1998. – P. 59–66.
617. Wentrup-Byrne E. Comparison of vibrational spectroscopic techniques for the characterization of human gallstones / E. Wentrup-Byrne et al. // *Appl. Spectrosc.* – 1995. – V. 49, № 7. – P. 1028–1036.
618. Wenzler M. Letter to the Editor: ¹H, ¹³C and ¹⁵N sequence-specific resonance assignment of the PSCD4 domain of diatom cell wall protein pleuralin-1 / M. Wenzler et al. // *Journal of Biomolecular NMR*. – 2001. – № 20. – P. 191–192.

619. Wenzl S. Silacidins: highly acidic phosphopeptides from diatom shells assist in silica precipitation in vitro / S. Wenzl et al. // *Angewandte Chemie*. – 2008. – Vol. 120, № 9. – P. 1753–1756.

620. Wesley D. Morphology of artificial silica matrices formed via autossilification of a silaffin/protein polymer chimera / D. Wesley et al. // *Biomacromolecules*. – 2008. – Vol. 9 (1). – P. 1–5.

621. Wiens M. Molecular control of serial module formation along the apical-basal axis in the sponge *Lubomirskia baicalensis*: silicateins, mannose-binding lectin and mago nashi / M. Wiens et al. // *Dev. Genes. Evol.* – 2006a. – Vol. 216, № 5. – P. 229–242.

622. Wiens M. Axial (apical-basal) expression of pro-apoptotic and pro-survival genes in lake Baikal demosponge *Lubomirskia baicalensis* / M. Wiens et al. // *DNA and Cell Biology*. – 2006b. – Vol. 25, № 3. – P. 152–164.

623. Yamaji N., Ma J.F. Spatial distribution and temporal variation of the rice silicon transporter *Lsi1* // *Plant Physiology*. – 2007. – № 143. – P. 1306–1313.

624. Zarkovic N. Anticancer and antioxidative effects of micronized zeolite clinoptilolite / N. Zarkovic et al. // *Anticancer Res.* – 2003. – № 23(2B). – P. 1589–1595.

625. Zo Fisher S. Neutron structure of human carbonic anhydrase II: implications for proton transfer / S. Zo Fisher et al. // *Biochemistry*. – 2010. – Vol. 49(3). – P. 415–421.

626. Zurovec M., Sehnal F. Unique molecular architecture of silk fibroin in the waxmoth, *Galleria mellonella* // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Vol. 277. – P. 22639–22647.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	3
Глава 1. ОБЗОР ИСТОЧНИКОВ, ПОСВЯЩЕННЫХ ПРОБЛЕМЕ БИОМИНЕРАЛИЗАЦИИ.....	6
Источники, посвященные исследованию состава биоминеральных образований и механизмов биоминерализации.....	6
Новые данные о механизмах биоминерализации.....	7
Силикатеины.....	7
Силиказы.....	10
Карбоангидраза II.....	12
Силаффины.....	13
Фрустулины.....	15
Плевралины.....	15
Силацидины.....	15
Полиамины с длинной цепью (LCPA).....	15
Транспортеры кремния (SIT).....	16
Магнитосомные белки (Mam).....	17
Несколько заключительных замечаний о механизмах биоминерализации.....	21
Глава 2. ОБЗОР ИСТОЧНИКОВ, ПОСВЯЩЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЮ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ МИНЕРАЛОВ.....	23
Фармакотоксикологическая оценка цеолитов.....	23
Антитоксические, адсорбционные и ранозаживляющие свойства цеолитов.....	34
Действие цеолитов на иммунную систему.....	43
Микробиологические и противовирусные свойства цеолитов.....	47
Свойства цеолитов <i>in vitro</i>	56
Влияние перорального применения цеолитов на нервную систему и поведение животных.....	58
Ветеринарные и агротехнические аспекты применения цеолитов.....	61
Биологически активные добавки на основе цеолитов.....	63
БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	66

Научное издание

Голохваст К.С.

**ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ОРГАНИЗМОВ
С МИНЕРАЛАМИ**

Библиотека журнала «Успехи наук о жизни»

Монография

*Редактор Д.С. Гусарова
Компьютерная верстка М.Н. Евсеенко*

Подписано в печать 04.10.2010. Формат 60x84/16
Усл. печ. л. 6,74. Уч.-изд. л. 6,27
Тираж 500 экз. Заказ 083

Издательство ДВГТУ, 690990, Владивосток, ул. Пушкинская, 10
Типография ДВГТУ, 690990, Владивосток, ул. Пушкинская, 10