

А.А. Гайдаш<sup>1,2</sup>, В.Я. Апчел<sup>1</sup>, Е.В. Ивченко<sup>1</sup>,  
В.И. Белый<sup>3</sup>, В.В. Бакакин<sup>3</sup>

## Влияние цеолитовых туфов на организм при пероральном поступлении

<sup>1</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

<sup>2</sup>Красноярский государственный медицинский университет им. проф. М.В. Войно-Ясенецкого, Красноярск

<sup>3</sup>Институт неорганической химии им. А.В. Николаева Сибирское отделение Российской академии наук, Новосибирск

**Резюме.** Изучены физико-химические свойства цеолитовых туфов, вариации химического состава и ультраструктуры внутренних органов при пероральном поступлении минералов в организм. Эксперименты выполнены на крысах линии «Вистар», которым на протяжении 8 недель добавляли в корм порошок (тонинной помола 70 мкм) цеолитового туфа Холинского месторождения (Восточная Сибирь) в дозе 0,3% от влажной массы суточного рациона. Установлено, что под воздействием кислоты желудочного сока клиноптилолит выщелачивается со значительной потерей алюминия. При этом изменяется химический состав внутренних органов: в костях и в желудке уменьшается содержание кадмия, в печени накапливается серебро. Выявлено избирательное накопление алюминия в корковом веществе головного мозга. Морфологически установлено утолщение слизистой оболочки на всем протяжении желудочно-кишечного тракта, увеличение количества кислото-продуцирующих бокалоцитов, расширение межворсинчатого пространства в тонком и углубление крипт в толстом кишечнике. Показано расширение щелевых контактов вставочных дисков и увеличение количества специфических гранул в кардиомиоцитах. В печени, легких и почках увеличивается количество тканевых макрофагов. Системным откликом являются активация аппарата аутофаголизосом, увеличение подвижности митохондрий и накопление во всех паренхиматозных клетках не утилизируемых продуктов распада клеточных органелл и цитоплазматических мембран в виде миелоноподобных телец. Все это создает риски их апоптотической деструкции. Указанные изменения являются обратимыми и через 2 недели после отмены туфа полностью регрессируют. Таким образом, цеолитовые туфы, используемые в формате пищевых добавок, активно вторгаются в химический гомеостаз и проявляют свойства раздражителей малой или умеренной силы, которые на клеточном и тканевом уровнях вызывают изменения преимущественно катаболического характера. Это делает актуальной проблему очистки туфов от примесей токсических веществ и требует более взвешенных оценок влияния цеолитов на организм человека и животных.

**Ключевые слова:** цеолитовые туфы, атомно-эмиссионная спектроскопия, сканирующая и просвечивающая электронная микроскопия, химический состав и ультраструктура внутренних органов, аутофаголизосомы, митохондрии, цитоплазматические мембраны, резидуальные тельца, тканевые макрофаги.

**Введение.** Природные цеолиты – микропористые алюмосиликаты с общей формулой  $[M_m(H_2O)_x] [(Si,Al)_nO_{2n}]$ . Кристаллическая структура цеолитов образована тетраэдрическими фрагментами  $[SiO_4]^{-4}$  и  $[AlO_4]^{-5}$ , организованных в субслоистый каркас, который содержит открытые полости и каналы диаметром 0,3–0,5 нм. Ультратонкие каналы заняты молекулами воды и внекаркасными катионами, участвующих в ионном обмене. Мезоканалы (вторичные поры) достаточно широки, чтобы обеспечить прохождение крупных «гостевых» ионов и органических молекул. Действующим минералом разрешенных к использованию цеолитовых туфов является пластинчатый клиноптилолит – изоморфная разновидность гейландитов. Концентрация клиноптилолита в туфе составляет  $\approx 70$  объемных процентов. Кроме того, в туфе содержатся примеси глины, полевого шпата и кремнезёма [1]. Идеализированная формула клиноптилолита –  $[(Na,$

$K)_6(H_2O)_{20}[Al_6Si_{30}O_{72}]$ , отношение Si/Al (условный модуль M)  $\geq 4,0$ .

Цеолиты обладают выраженной биологической активностью. На организм животных они оказывают системное воздействие и вызывают характерные поведенческие реакции: гиперактивность и сезонную литофагию в виде поедания горных пород и частиц почвы, содержащих глинисто-цеолитовые минералы [10]. В Соединенных штатах Америки цеолиты признаны безопасными и на сайте [www.liquidzeolite.org](http://www.liquidzeolite.org) широко рекламируют пищевую добавку Liquid Zeolite – коллоидную суспензию очищенного и измельченного до микронных размеров клиноптилолита. Европейская практика использования цеолитов в основном касается животноводства, и общие оценки более сдержаны [4]. В российских биологически активных добавках (БАД) используют цеолитовые туфы в основном Восточно-Сибирских месторождений (Холинское, Хонгуринское, Шивыртуйское).

Пищевые добавки, как известно, предназначены для свободного и практически бесконтрольного со стороны врача применения. При этом рекомендации даются в формате лекарственного препарата и обозначены настолько широко, что нередко дискредитируют саму идею подобных БАДов. Назначение премиксов, содержащих цеолиты, далеко не во всех случаях обосновано их физическими свойствами. Исход их таковых, более или менее аргументированы энтеросорбционные технологии, направленные на недопущение инкорпорации или ускорение выведения ранее накопленных радионуклидов цезия, в технологиях деаммонирования организма при почечной недостаточности, в экспериментальных разработках смягчения интоксикации фтором, ртутью, свинцом путем связывания в инертные наночастицы и молекулярные комплексы [2, 3, 9, 12, 14, 15]. Главным мотивом, по нашему мнению, должен быть учет нюансов физико-химических условий жидких биологических сред (и, прежде всего, сок желудочно-кишечного тракта), в которых предстоит действовать цеолитовым энтеросорбентам.

**Цель исследования.** Определить особенности модификации физико-химических свойств цеолитовых туфов, а также вариации состава и структурной изменчивости внутренних органов при пероральном поступлении минералов в организм.

**Материалы и методы.** Эксперименты выполнены на самцах крыс линии «Вистар» массой тела до 250 г. Контрольную группу (15 особей) содержали на стандартном рационе (РС). Крысам опытных групп (50 особей) добавляли в корм цеолитовый туф Холинского месторождения (ХЦТ) в дозе 0,3–0,5% от влажной массы рациона (РЦ). Перед употреблением туф измельчали в мельнице с керамическими шарами, просеивали до конечной тонины помола  $\approx 75$  мкм и прокаливали при температуре  $200^\circ\text{C}$ . Продолжительность эксперимента: 10 недель содержания на рационе ХЦТ, затем отмена цеолита и реабилитация 2 недели. По окончании эксперимента животных, находившихся в состоянии поверхностного эфирного наркоза, подвергали эвтаназии, согласно Федеральному закону от 03.02.2003 № 86 «О лекарственных средствах» [11]. Во избежание паразитного попадания химических элементов во всех манипуляциях использовали пластиковые инструменты и посуду, а для промывки извлеченных органов использовали деионизованную воду полупроводниковой чистоты. Образцы, предназначенные для химического анализа, растирали и высушивали на лиофильной установке «LFD-S» фирмы «Daihan, Labtech» (Южная Корея). Порошки без перевода в раствор объединяли, а данные усредняли соответственно по органам и группам. Использовали атомно-эмиссионную спектроскопию с двухструйным дуговым плазмотроном (АЭСДДП), для которого достаточно 5–10 мг пробы. Пределы обнаружения составляют  $n \cdot 10^{-5}$ – $10^{-3}$  мас.% [7]. Гистологические

исследования (окраска гематоксилин-эозином), а также просвечивающая (ПЭМ, микроскоп «JEM-100/S») и сканирующая (СЭМ микроскоп «Jeol JSM 6700F») электронная микроскопии выполнены стандартными методиками фиксации и визуализации. СЭМ сочетали с энергодисперсионным (ЭДС) микроанализом (Analysis Station JED-2300, Япония), с локальностью элементного анализа объемом 5–6  $\mu\text{m}^3$  [5]. Морфологические изменения оценивали, используя гисто-ультрастереометрию.

**Результаты и их обсуждение.** Установлено, что при действии кислот гейландиты выщелачиваются. Это приводит к уменьшению количества Al и внекаркасных обменных катионов, как на поверхности, так и в ядре кристаллов. Поверхность по своим свойствам приближается к аморфному  $\text{SiO}_2$ , а центральная часть соответствует кристаллу, не затронутому действием кислоты. Конфигурация каналов и статистическое расположение в них основных водно-катионных ансамблей показаны на рисунке 1.

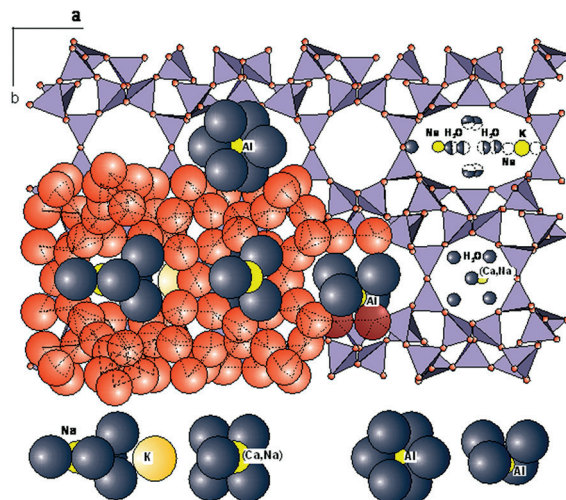
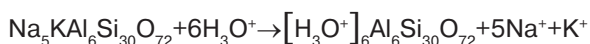


Рис. 1. Структура клиноптилолита в проекции. Кроме обычных внекаркасных ассоциатов молекул  $\text{H}_2\text{O}$  с Na, Ca и K показаны  $\{\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6\}^{3+}$  и  $\{\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_4\}^{3+}$  в каркасе, частично dealюминированном в результате кислотного выщелачивания [12, 16].

В предельном случае теряются все внекаркасные катионы и баланс зарядов компенсируют два обменных механизма: 1) замена катионов  $\text{Na}^+$  на катионы оксония ( $\text{H}_3\text{O}^+$ ); 2) замена  $\text{Na}^+$  на перешедший из каркасных позиций во внекаркасные  $\text{Al}^{3+}$ , где он находится в виде октаэдрических комплексов  $\{\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6\}$  и  $\{\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_4\text{O}_2\}$ . Каркас в данном случае «самозалечивается» за счёт  $\text{Si}^{4+}$ . Строение поверхностных слоёв гейландит-клиноптилолитов после кислотной обработки зависит от кислотности, времени и температуры травления, а также от размеров кристаллов. Варьирование любого из параметров моделирует структуру поверхности и связанное с этим ее каталитическое поведение.

Соотношение кремния и алюминия на поверхности зёрен ХЦТ расположенных в желудке составляет  $M=17$ , в исходном туфе  $M=4,75$ . Это означает, что большая часть алюминия вымылась с поверхности микрокристаллитов ХЦТ, а кремний присутствует, скорее всего, в виде  $\text{SiO}_2$ . Взаимодействие цеолита с кислотой нельзя назвать растворением, так как на фоне ионного обмена внекаркасных ионов с ионами гидроксония  $\text{H}_3\text{O}^+$  из цеолитового каркаса удаляется только Al (процесс деалюминации), а  $\text{SiO}_2$ -компонента сохраняется. Кислотность желудочного сока млекопитающих колеблется в пределах  $\text{pH}\sim 2$  ( $10^{-2}\text{M}$ ), а заметное «растворение» кристаллического клиноптилолита происходит при концентрациях больших  $10^{-1}\text{M}$ . Это позволяет предположить, что каркас клиноптилолита в среде желудка полностью не разрушается. Однако на химические свойства цеолитов сильно влияют особенности предварительной активации, например, механохимическое измельчение до микронных размеров. Полагаем, что своеобразные механохимические реакции протекают и в желудке вследствие передвижения, перемешивания и измельчения зёрен минерала в кислом содержимом. Следовательно, в поверхностных слоях кристаллов значительная часть внекаркасных катионов теряется, и уравнивание величины зарядов происходит по двум нижеописанным механизмам.

Первый механизм обеспечивает полную замену катионов щелочных металлов на ионы гидроксония и описывается суммарным уравнением:



Второй механизм – замещение каркасного иона  $\text{Al}^{3+}$  на ион  $\text{Si}^{4+}$ , когда каркас восстанавливается за счёт  $\text{Si}^{4+}$ . Этот механизм может быть описан уравнением:



В центральной части кристаллов алюмо-кремнекислородный каркас сохраняется неизменённым и способным к ионному обмену. В промежуточном слое состав цеолитового каркаса, по-видимому, будет изменяться по глубине между деалюминированным и исходным составами. Таким образом, несмотря на то, что концентрация  $\text{HCl}$  в желудке (0,01 н.) на порядок меньше, чем концентрация в экспериментах *in vitro* (0,1 н.), где алюмосиликатный каркас клиноптилолита полностью устойчив, частичное выщелачивание алюминия на поверхности цеолита в желудке все же происходит. Концентрация алюминия в стенке желудка в пределах контроля. Это свидетельствует о том, что вымываемый из цеолита алюминий в желудке не всасывается. На дне и на валиках желудочных ямок располагаются отложения камней, насыщенных алюминием. В стенке желудка и кишечника накапливается кремний: в желудке – до 200 мг/кг (в контроле 25 мг/кг), в тонкой кишке – 100 мг/кг, толстой кишке 300,0 мг/кг (в контроле во всех отделах кишечника в пределах 30 мг/кг). Такое соотношение значений концентраций обусловлено кислотным разложением цеолитового туфа до двуокиси кремния. В кишечной части деалюминации цеолита, по-видимому, не происходит. На это указывает падение значений условных модулей: с 11,8 в желудке до 8,3 в тонком и толстом кишечнике. Однако транзит минерала сопровождается

Таблица

Распределение химических элементов во внутренних органах крыс, содержащихся на рационе ХЦТ, мг/кг

| Орган            | Химический элемент, мг/кг |      |     |      |     |       |     |      |     |
|------------------|---------------------------|------|-----|------|-----|-------|-----|------|-----|
|                  | Ag                        | Al   | Ca  | Cu   | B   | Mg    | Mn  | Cd   | Zn  |
| Головной мозг    | <0,02                     | 0,8  | 630 | 13,0 | 3,0 | 550   | 23  | -    | 52  |
|                  | <0,02                     | 1,3  | 360 | 11,0 | 1,5 | 630   | 3,4 | -    | 47  |
| Печень           | 0,17                      | 0,24 | 170 | 13,0 | 5,0 | 760   | 9,0 | 3,0  | 110 |
|                  | 0,40                      | 0,28 | 140 | 15,0 | 4,0 | 680   | 7,0 | 4,0  | 80  |
| Почки            | 1,3                       | 1,2  | 280 | 18,0 | 4,0 | 630   | 4,8 | 3,0  | 63  |
|                  | 1,5                       | 1,9  | 350 | 17,0 | 6,0 | 710   | 3,5 | 2,3  | 75  |
| Легкие           | <0,02                     | 2,8  | 730 | 6,7  | -   | 530   | 1,7 | -    | 82  |
|                  | <0,02                     | 1,5  | 620 | 6,1  | -   | 520   | 1,7 | -    | 82  |
| Кости            | 1,5                       | 9,1  | -   | 2,1  | 3,5 | 0,53* | 7,0 | 2,0  | 300 |
|                  | <0,02                     | 8,0  | -   | 1,6  | 4,0 | 0,38* | 5,0 | <0,5 | 220 |
| Желудок          | 1,1                       | 2,1  | 330 | 6,3  | -   | 540   | 3,1 | 6,0  | 96  |
|                  | 0,6                       | 17,0 | 290 | 6,1  | -   | 420   | 3,3 | 1,0  | 69  |
| Тонкий кишечник  | -                         | 1,4  | 270 | 5,3  | -   | 490   | 6,8 | -    | 95  |
|                  | -                         | 12,0 | 180 | 3,6  | -   | 340   | 4,1 | -    | 61  |
| Толстый кишечник | -                         | 1,1  | 230 | 3,1  | -   | 380   | 5,5 | -    | 70  |
|                  | -                         | 36,0 | 460 | 4,8  | -   | 430   | 8,8 | -    | 71  |
| Цельная кровь    | -                         | <2,0 | 230 | 3,6  | -   | 180   | -   | -    | 48  |
|                  | -                         | <2,0 | 200 | 3,1  | -   | 120   | -   | -    | 20  |

Примечание: – в верхнем ряду указаны значения для крыс контрольной группы, в нижнем ряду – для крыс, содержащихся на рационе ХЦТ; \* – мас. %.



интенсивной алюминизацией стенок желудочно-кишечного тракта увеличивающейся в дистальном направлении (табл.).

Морфологически выявлено, что слизистая оболочка, включая мышечную пластинку пищевода и желудка, подвергается гипертрофии, что свидетельствует об увеличении механической активности в связи с сорбцией воды цеолитом и уплотнением пищевых масс. В тонком кишечнике расширяются межворсинчатые пространства, углубляются железы (рис. 2).

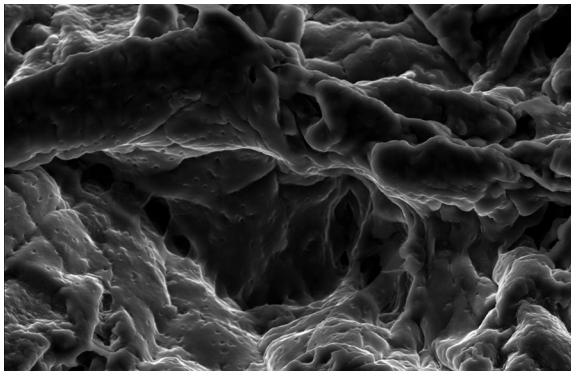


Рис. 2. СЭМ тонкой кишки крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Хорошо видно расширение межворсинчатого пространства и углубление желез. Ув.  $\times 250$

В толстой кишке нейтральная среда раствора способствует сохранности частиц цеолита, а анатомические особенности ободочной кишки – мощные складки и широкие просветы желез – их задержке. Здесь цеолитовый туф также оказывает выраженное воздействие на структуру слизистой оболочки – увеличивается толщина складок, расширяется вход и углубляются железы (рис. 3).

Во всех отделах кишечника увеличено количество кислотопродуцирующих бокалоцитов, что, по-видимому, обусловлено компенсаторным восполнением дефицита катионов водорода, часть которых сорбируется цеолитом.

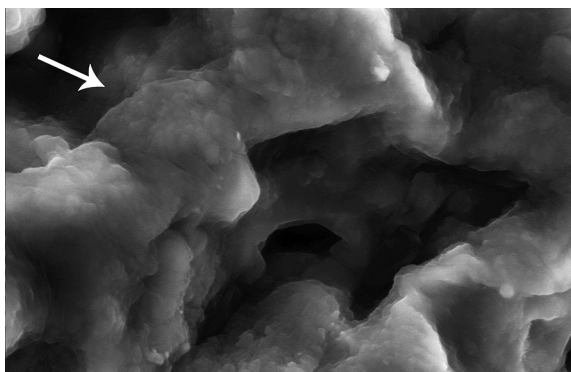


Рис. 3. СЭМ ободочной кишки крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Стрелкой указана крипта с утолщенными стенками и расширенным входом. Ув.  $\times 200$

Под воздействием цеолита стимулируются и иммунные структуры кишечника: увеличивается весовой индекс лимфатических узлов корня брыжейки –  $3,45 \pm 0,4$  мг/г (в контроле  $2,52 \pm 0,2$  мг/г), инфильтрируется лимфоцитами собственная пластинка слизистой оболочки, подвергаются гиперплазии и гипертрофии лимфоидные фолликулы – в большей мере в дистальных отделах тонкой кишки. В самих фолликулах увеличено количество макрофагов.

Соотношение данных химического анализа и морфологических исследований свидетельствует о том, в процессе прохождения через желудочно-кишечный тракт возникают предпосылки для кислотной и механохимической активации цеолитов. Возможно, что в цеолитах возникают Льюисовские кислотные центры, образованные позициями с трёхкоординированными атомами Al с дефицитом атомов кислорода. Каталитические центры находятся не только в порах, но и на открытой поверхности, которая в клиноптилолите сильно развита из-за особенностей структуры (субслоистость, совершенная спайность) и занимают  $\sim 30\%$  от всей поверхности, включающей внутрислоистую. В итоге цеолиты превращаются в монофункциональные катализаторы, способствующие ускоренному преобразованию крупных молекул, по размерам значительно превосходящие диаметр входных каналов.

В щелочной среде тощей кишки увеличивается подвижность Al и Si, что способствует их резорбции и разнесению кровью по «адресам» естественной кумуляции. В этом отношении важны результаты аналитического определения концентрации Al и Si во внутренних органах. В связи с настороженностью по поводу возможного накопления Al в головном мозге параллельно определяли концентрации Al, используя АЭСДДП и ЭДС. В сером и белом веществе головного мозга по данным АЭСДДП, полученным из порошкообразной смеси превышение концентрации алюминия выявляется лишь в виде тенденции (см. табл.). По данным ЭДС, полученным с точно позиционированных участков, в корковом веществе больших полушарий головного мозга регистрируется значительное превышение концентраций алюминия ( $20,1$  Ат%, в контроле  $10,2$  Ат%) и кремния ( $60,2$  Ат%, в контроле  $18,1$  Ат%). Учитывая это, следует более корректно оценивать аналитические данные о химическом составе, полученные из смесей, не учитывающих структурно-функциональную неоднородность, в данном случае – коркового и белого вещества головного мозга.

При прохождении через желудочно-кишечный тракт цеолиты оказывают значимое влияние на химический состав внутренних органов. Так, содержание Cd в костях уменьшилось в 4 раза, в желудке – в 6 раз. Содержание бора в мозгу уменьшилось в два раза, а в печени и костях накапливается серебро (см. табл.). Подчёркнем, что приводимые цифры по содержанию микроэлементов в органах соотносятся с катионообменной ёмкостью клиноптилолитового туфа именно Холинского месторождения. Для клиноптилолитов

из других месторождений ионообменные свойства могут различаться. Поэтому, приводимые цифры по ионному обмену следует рассматривать только как тенденции.

По данным ПЭМ, в сердце крысы, содержащихся на рационе ХЦТ, обнаружены сдвиги в структурной организации вставочных дисков в виде уменьшения численной плотности десмосом, расширения щелевых контактов и миграции в их зону лизосом и аутофагосом, а также накопление миелоноподобных частиц (рис. 4), являющихся не лизируемым продуктом распада мембран.

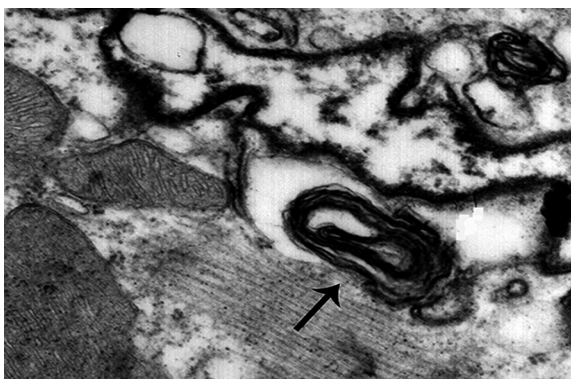


Рис. 4. ПЭМ сердца крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Наблюдается расширение щелевых контактов, распад цитоплазматических мембран, накопление детрита и миелоноподобных частиц (стрелка) в щелях вставочного диска. Ув.  $\times 21000$

В кардиомиоцитах повышается активность аутофаголизосом (рис. 5), что свидетельствует о функциональном напряжении и стремлении к утилизации отработанных ультраструктур и освобождению тем самым «пiazza» для размещения вновь образованных органелл [8].

Митохондрии подвергаются гипертрофии, появляются очаги дезинтеграции мембранной дубликатуры.

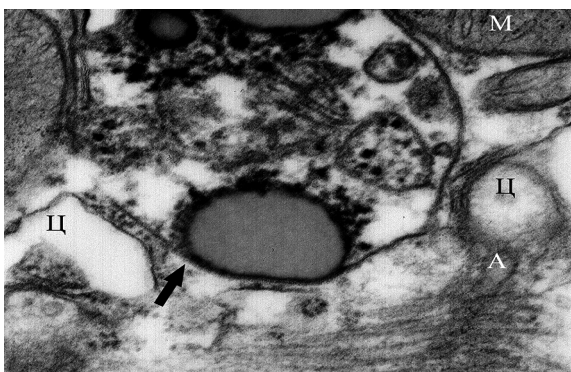


Рис. 5. ПЭМ сердца крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Стрелкой указана крупная аутофаголизосома, расположенная в саркомере рабочего кардиомиоцита: А – миофиламенты; М – митохондрии; Ц – терминальные цистерны. Ув.  $\times 28000$

Кристы набухшие, оторваны от внутреннего листка мембраны, слипшиеся, гомогенизированы (рис. 6).

Усиливается и подвижность митохондрий: они приближаются к вставочным и I-дискам, проявляют способность преодолевать мембранные барьеры и транслоцироваться в ядра кардиомиоцитов (рис. 7). Учитывая, что это сопряжено с накоплением в ядрах гликогена, можно утверждать, что кардиомиоциты с транслоцированными в их ядра митохондриями подвергаются апоптотической деструкции.

Вышеописанным изменениям подвержено 5–7% вставочных дисков. Эти изменения сочетаются с брадикардией –  $363 \pm 19$  уд/мин (в контроле  $413 \pm$  уд/мин). Нарушение ритма сердца появляется достаточно быстро – уже на 3 день кормления крыс цеолитом. Не менее быстро эти изменения и регрессируют – к 7 суткам после отмены цеолита функциональные и морфологические показатели сердца восстанавливаются на исходные уровни. При этом с наибольшей скоростью восстанавливается структура вставочных дисков. Позже всех ремоделирует аппарат I-дисков, включая регене-

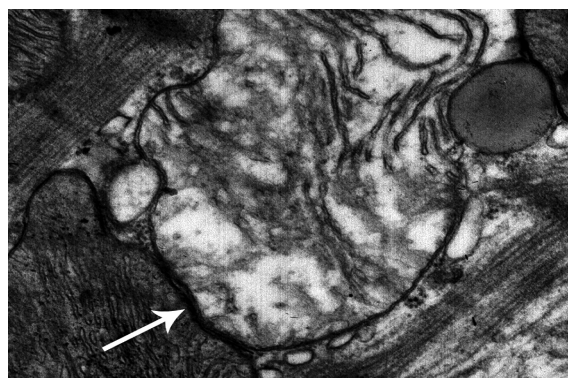


Рис. 6. ПЭМ сердца крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Стрелкой указана деструкция крист в гипертрофированной митохондрии. Ув.  $\times 28000$

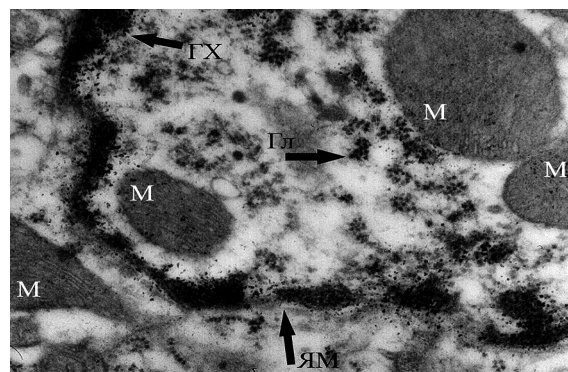


Рис. 7. ПЭМ сердца крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Транслокация митохондрий в ядро кардиомиоцита: М – митохондрии; ЯМ – ядерная мембрана; ГХ – гранулы гетерохроматина, Гл – включения гранул гликогена. Ув.  $\times 21000$



рацию актиновых нитей и формирование терминальных цистерн диад.

Помимо увеличения количества и размеров аутофаголизосом имеет значение топологический фактор – их генетически детерминированное местоположение. Возможно, что для реализации адаптивных реакций срочного типа аутофаголизосомам «разрешено» концентрироваться в местах наибольшей пластической и метаболической активности клеток. При этом если система находится в физиологически нормальном состоянии, аутофаголизосомы не могут проникать в «запретные» территории. В кардиомиоцитах «разрешенными» территориями, по-видимому, являются область терминальных цистерн, участки концентрации митохондрий в пространствах между миофибриллами и подсарколемное пространство. В гепатоцитах и синусоидальных клетках печени – периферические, максимально отдаленные от ядра, участки цитоплазмы. В канальцевых эпителиоцитах – аутофаголизосомы достаточно строго расположены между митохондриями базальных лабиринтов и ядрами клеток. При действии цеолита аутофаголизосомы все же прорываются на некоторые «запретные» территории, что характерно для критических периодов адаптации (первые сутки введения цеолита в пищу и первые дни реабилитации после его отмены). Логично допустить, что принцип «разрешенных» и «запретных» территорий распространяется и на топологию митохондрий. В физиологических условиях их местоположение достаточно жестко детерминировано и, как правило, ограничено хорошо развитыми мембранными структурами. При действии стрессора малой интенсивности они делятся и их численность, возможно, регулируется аутофаголизосомами по механизму «хищник-жертва». При этом размножение митохондрий и утилизация их избытка реализуется на пространствах «разрешенных» территорий. При увеличении силы стрессора или в связи с истощением защитных механизмов на фоне длительного действия факторов малой интенсивности, митохондрии пенетрируют в «запретные» территории. Чем больше сила стрессора, тем выше уровень территориальных притязаний. Именно это наблюдается при длительном действии цеолита (митохондрии видны в ядрах кардиомиоцитов, в расщелинах вставочных дисках и в зоне расположения актиновых нитей).

Важной особенностью является гиперплазия специфических гранул в цитоплазме кардиомиоцитов правого предсердия. Если у крыс контрольной группы гранулы выявляются не более чем 3–5 на один кардиомиоцит и они располагаются преимущественно вблизи ядер. То у крыс цеолитовой группы количество гранул увеличивается до 10–15 и они в виде россыпей залегают в периферических отделах кардиомиоцитов. В морфологическом отношении гранулы имеют типичный вид – это округлые электронплотные частицы, окруженные двойной

цитоплазматической мембраной. Метаболически активные гранулы ассоциированы со вторичными лизосомами (рис. 8).

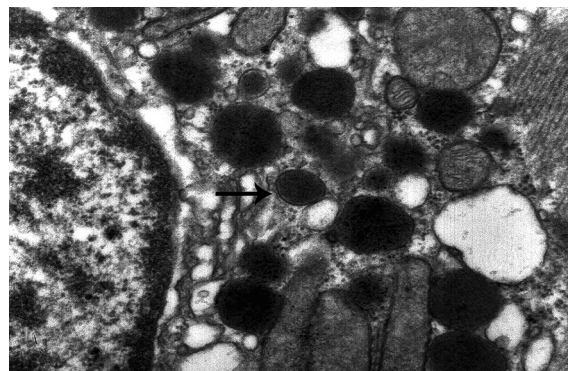


Рис. 8. ПЭМ сердца крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Стрелкой указана гиперплазия специфических гранул в кардиомиоците правого предсердия. Ув. ×28000

Механизм цеолитовой активации секреторного аппарата кардиомиоцитов не известен. Учитывая электронно-микроскопические данные об отеке цитозоля, можно предположить, что под воздействием цеолитов развивается гиперволемиа, которую организм компенсирует путем выведения избытка воды, форсируя диурез с помощью предсердных натрийуретических факторов.

В лёгких – увеличивается объем альвеол, усиливаются процессы секвестрации с участием бокалоцитов и макрофагов. Причинами гипертрофии лёгочных альвеол может быть интестинальная сорбция цеолитом холатов – поверхностно активных веществ, попадающих из печени в кишечный раствор, откуда они резорбируются в кровотоки и проникают в легкие, где разрушают сурфактант. При дефиците холатов равновесие сдвигается в сторону избытка сурфактанта, что расправляет альвеолы, значительно увеличивая их размеры. Что касается макрофагов, накапливающихся в просветах альвеол (рис. 9), то помимо местных

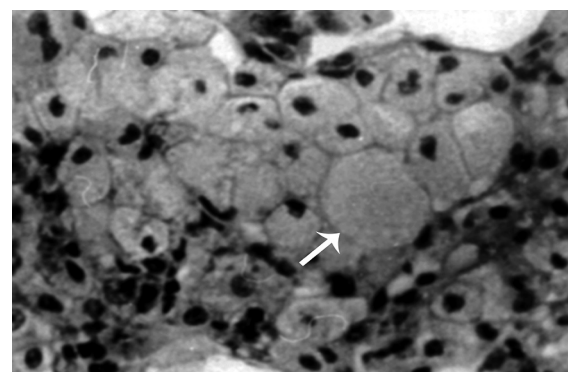


Рис. 9. Микрофотография гистологического препарата легкого крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Наблюдается накопление макрофагов с пенистой цитоплазмой в альвеолах. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. ×250

источников, таковым может быть и печень, откуда они мигрируют в легкие. Предпосылки для этого имеются: в печени количество синусоидальных макрофагов (по показателю объемной плотности) увеличивается в 2–3 раза. В такой ситуации избыточное присутствие макрофагов в альвеолах легких имеет адаптивное значение, так как они утилизируют избыток сурфактанта и способствуют удалению токсических веществ по механизму пульмонального секвестра [6].

В целом, структурные сдвиги в печени неспецифичны: увеличивается количество двуядерных гепатоцитов, расширяются центральные вены и синусоидальные капилляры. В гепатоцитах выражена гиперплазия гранулярного эндоплазматического ретикулаума и активируются аутофаголизосомы (рис. 10).

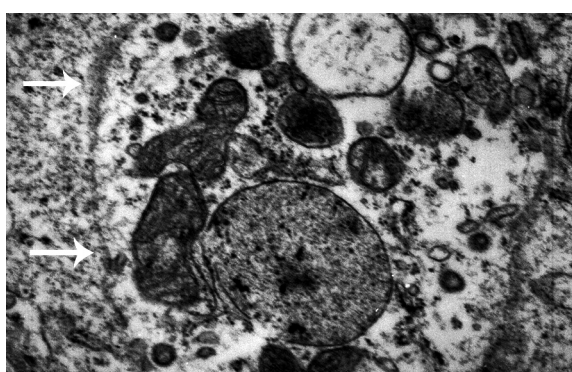


Рис. 10. ПЭМ печени крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Стрелками указаны крупная аутофаголизосома в цитоплазме гепатоцита, содержащая обломки разрушенных митохондрий. Ув. ×28000

В пространствах Диссе расширяются поры эндотелиальной выстилки, подвергаются гиперплазии и очаговой атрофии микроворсинки гепатоцитов и эндотелиальных клеток, накапливаются детрит и свободные лизосомы, усиливается эритрофагия и разрастаются коллагеновые волокна. Все это является морфологическим проявлением не только локального напряжения, но и откликом печени на экстремальные вызовы со стороны сердца и легких (рис. 11).

Изменения, происходящие в почках крыс, содержащихся на рационе ХЦТ, классифицируются на два типа. Первый – это структурно-функциональные изменения, характеризующиеся распадом цитоплазматических мембран, накоплением миелоноподобных частиц в подоцитах (рис. 12), утолщением базальных мембран гломерулярных капилляров (рис. 13), разрежением фильтрационного лабиринта, удлинением микроворсинок эпителиоцитов проксимальных канальцев, гипертрофией ядер эпителиоцитов macula densa, гиперплазией мезангиальных клеток и реномедуллярных интерстициоцитов.

Второй тип изменений – это патоморфологические проявления в виде очаговой деструкции подоцитов,

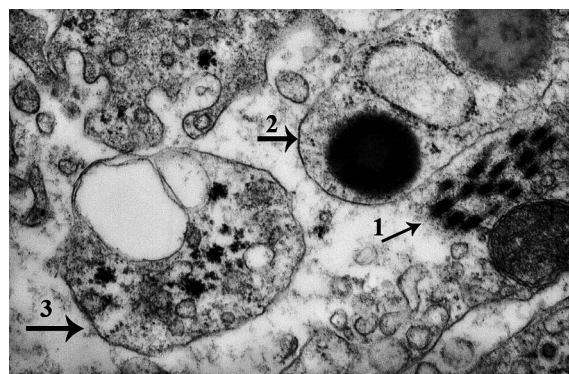


Рис. 11. ПЭМ печени крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Деструкция аппарата Диссе. Стрелками указаны: 1 – разрастание коллагеновых волокон; 2 – аутофаголизосома; 3 – секвестрированный фрагмент цитоплазмы гепатоцита. Ув. ×28000

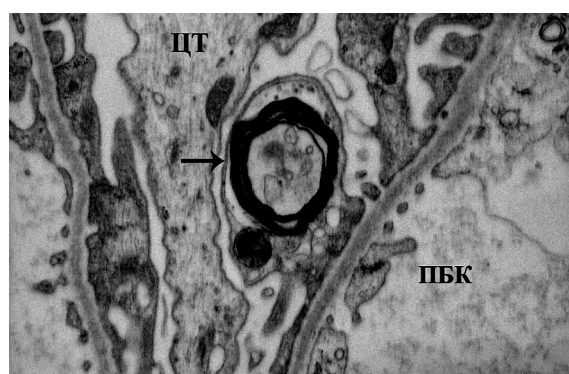


Рис. 12. ПЭМ почки крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Стрелкой указана миелоноподобная частица в цитоплазме подоцита. ПБК – просвет боуеновой капсулы. ЦТ – цитотрабекула подоцита. Ув. ×18000

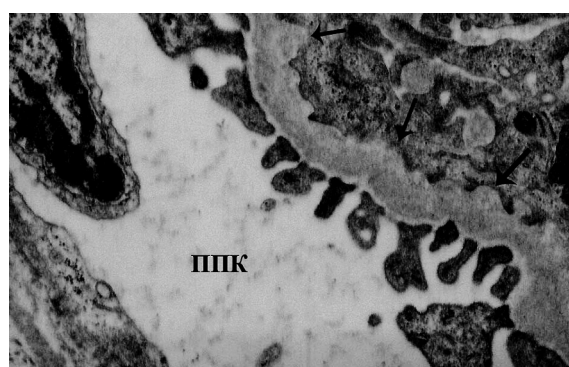


Рис. 13. ПЭМ почки крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Стрелками указаны очаги утолщения базальной мембраны гломерулярного капилляра. ППК – просвет проксимального канальца. Ув. ×18000

формирования межпетлевых синехий сосудистых клубочков, деструкции интердигитирующих контактов



между канальцевыми эпителиоцитами в связи с их атакой аутофаголизосомами (рис. 14).

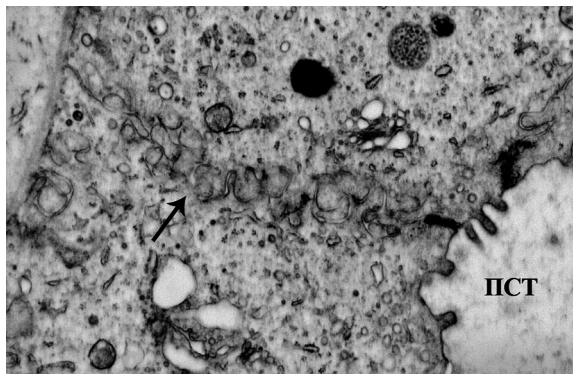


Рис. 14. ПЭМ почки крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Очаговая деструкция интердигитирующих контактов между эпителиоцитами собирательной трубочки. ПСТ – просвет собирательной трубочки. Ув.  $\times 18000$

Принципиально важным является активация отростчатых клеток в собирательных трубочках (рис. 15), что свидетельствует о появлении антигенных стимулов в терминальной моче.

В целом, если отклонения структурно-функциональных сдвигов от контрольных показателей выше 10%, а патоморфологических не более 3–5%, то цеолиты индуцируют в почках преимущественно структурно-функциональные сдвиги, которые порождают аналогичные по характеру и объёму сдвиги в сердце, легких и в печени, но они обратимы, регрессируют без последствий. Что касается патоморфологических изменений, то они имеют характер малых стохастических сдвигов. Очевидно, что патогенетическое и системообразующее значение они приобретут только при накоплении.

**Заключение.** Установлено, что природные цеолиты при прохождении через желудочно-кишечный тракт

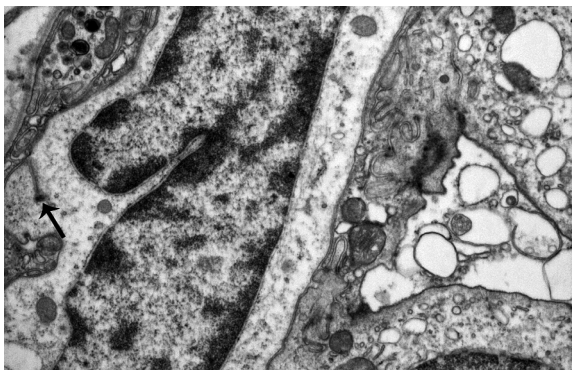


Рис. 15. ПЭМ почки крысы, содержащейся на рационе ХЦТ. Видна отростчатая клетка, взаимодействующая посредством простых контактов с эпителиоцитами собирательной трубочки. Стрелкой указана специфическая гранула. Ув.  $\times 10000$

подвергаются кислотному выщелачиванию и деалюминации. При длительном использовании цеолитовые туфы проявляют свойства раздражителя малой или умеренной силы, который на клеточном уровне вызывают изменения преимущественно катаболического характера. Морфологически это проявляется в виде распада цитоплазматических мембран, а также в усилении активности аппарата аутофаголизосом. Таким образом, цеолитовые туфы оказывают на организм воздействие путём активного вторжения в химический и структурный гомеостаз внутренних органов. Поэтому проблема очистки цеолитовых туфов от примеси токсических веществ является актуальной и в целом требует более взвешенных оценок влияния цеолитов на организм человека и животных.

### Литература

1. Брек, Д. Цеолитовые молекулярные сита: пер. с англ. / Д. Брек – М.: Мир – 1976 – 125 с.
2. Бородин, Ю.И. Использование природных сорбентов для выведения радиоактивного из организма экспериментальных животных / Ю.И. Бородин [и др.] // Радиоэкология. – 1995. – Т. 35. – С. 791–794.
3. Брин, В.Б. Профилактика накопления и стимуляция экскреции тяжелых металлов с помощью применения цеолитоподобных глин «Ирлитов» в эксперименте / В.Б. Брин [и др.] // Вестн. новых мед. технол. – 2006. – Т. XIII. – № 3. – С. 44–45.
4. Голохваст, К.С. Использование цеолитов в медицине и ветеринарии / К.С. Голохваст [и др.] // Вестн. ДВО РАН. – 2008. – № 3. – С. 71–75.
5. Гулдстейн, Д. Растровая электронная микроскопия и рентгеновский микроанализ: пер. с англ. / Д. Гулдстейн [и др.]. – М.: Мир – 1984. – 343 с.
6. Ерохин, В.В. Функциональная морфология респираторного отдела легких / В.В. Ерохин. – М.: Медицина, 1987. – 272 с.
7. Заксас, Н.П. Использование двухструйного дугового плазмотрона для определения микроэлементного состава порошковых биологических проб / Н.П. Заксас [и др.] // Журн. анали. химии. – 2006. – Т. 61 – № 6. – С. 632–637.
8. Панин, Л.Е. Лизосомы: роль в адаптации и восстановлении / Л.Е. Панин [и др.]. – Наука, 1987. – 200 с.
9. Панин, Л.Е. Природные цеолиты - вещества, способствующие связыванию и выведению из организма радионуклидов и обладающие радиопротекторными свойствами / Л.Е. Панин [и др.] // Природные цеолиты России. – Новосибирск, 1992. – С. 26–29.
10. Паничев, А.М. Литофагия: геологические, экологические и биомедицинские аспекты / А.М. Паничев. – М.: Наука, 2011. – 149 с.
11. Федеральный закон № 86-ФЗ «О лекарственных средствах» (с изменениями и дополнениями) Собрание законодательства Российской Федерации. – 03.02.2003, № 2, ст. 167. – С. 50.
12. Abusafa, A. Removal of  $^{137}\text{Cs}$  from aqueous solutions using different cationic forms of a natural zeolite: clinoptilolite / A. Abusafa [et al.] // Separation and Purification Technology. – 2002. – Vol. 28. – № 2. – P. 103–116.
13. Armbruster, T. Clinoptilolite-heulandite: applications and basic research / T. Armbruster // Elsevier. – 2001. – № 21. – P. 13–27.
14. Haidouti, C. Inactivation of mercury in contaminated soils using natural zeolites / C. Haidouti // Sci. Total. Environ. – 1997. – Vol. 208. – № 1. – P. 105–109.
15. 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. Milij [et al.] // Folia Veterinaria. – 2005. – Vol. 49. – № 3. – P. 23–25.

16. Wust, T. Partially dealuminated heulandite produced by acidic REEC13 solution: A chemical and single-crystal X-ray study / T. Wust [et al.] // Am. Mineralogist. – 1999. – Vol. 84. – P. 1126–1134.

---

A.A. Gaidash, V.Ya. Apchel, E.V. Ivchenko, V.I. Belyi, V.V. Bakakin

### **Impact of zeolite tufas oral intake on the body**

**Abstract.** *The physico-chemical properties of zeolite tufas, variations of chemical composition, and ultrastructure of internal organs in oral intake of minerals have been studied. The experiments have been performed on «Vistar» rats fed for 8 weeks with a diet with added zeolite tufas powder. The zeolite was mined in Cholin field (Eastern Siberia), the size of powder particles was 70 μm, the powder dose made 0,3% of the daily ration wet weight. It has been determined that under the impact of stomach acid clinoptilolite was leached with substantial loss of aluminum. In this context the chemical composition of internal organs was altered: the content of cadmium in the stomach increased and silver was accumulated in the liver. It has been detected selected accumulation of aluminum in the cortical substance of the brain. Morphologically, it has been established thickening of the mucous membrane throughout the gastrointestinal tract, increase of the acid-producing parietal cells number, widening of the small intestine intervillous space, and deepening of the large intestine crypts. It has been shown the porous junctions of the intercalated disks expansion and increase of specific granules number in the cardiomyocytes. In the liver, lungs and kidneys the number of tissue macrophages increased. The systemic response comprised activation of autophagosomes apparatus, increase of mitochondrial mobility, and accumulation of non-recyclable products of cell organelles, and cytoplasmic membranes as myelin-like bodies in all parenchymal cells. All of it makes risks of apoptotic destruction. The above mentioned changes are reversible and completely disappear in 2 weeks after the tufa discontinuation. Thus, zeolite tufas employed as food supplements actively invade the chemical homeostasis and reveal the properties of low or moderate strength irritants which at the cell and tissue levels cause mostly catabolic alterations. This makes the problem of tufas refining from toxic substance impurities actual and require more elaborate evaluation of zeolites impact on the human or animal body.*

**Key words:** *atomic emission spectroscopy, autophagolysosome, chemical composition and ultrastructure of internal organs, cytoplasmic membranes, mitochondria, residual bodies, scan and transmission electron microscopy, tissue macrophages, zeolite tufas.*

Контактный телефон: 8-911-172-39-01; e-mail: jack200@ngs.ru