

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**ВОХМИНЦЕВ АНДРЕЙ ПЕТРОВИЧ**

**ВЛИЯНИЕ ПРИРОДНЫХ ЦЕОЛИТОВ НА ПАРАМЕТРЫ  
НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ  
НА ФОНЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ  
В УСЛОВИЯХ СЕВЕРА**

Специальность 03.03.01 – физиология

Диссертация на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Соловьева Светлана Владимировна

Тюмень – 2020

<b>СОДЕРЖАНИЕ:</b>	<b>Стр.</b>
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРИРОДНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ.....	14
1.1 Физиологические механизмы неспецифической резистентности.....	14
1.1.1 Механизмы обеспечения неспецифической резистентности системы кровообращения и крови .....	15
1.2 Эколого-климатические условия ХМАО-Югры и их влияние на системы кровообращения и крови.....	22
1.2.1 Основные закономерности адаптации человека к условиям Севера.....	22
1.2.2 Влияние эколого-климатических факторов ХМАО-Югры на системы кровообращения и крови.....	25
1.3 Биологические эффекты природных цеолитов.....	33
ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	41
2.1 Организация исследования .....	41
2.2 Методы исследования .....	47
ГЛАВА 3 ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
3.1 Параметры неспецифической резистентности крови у крыс, подвергавшихся холодовому воздействию на фоне употребления цеолитов.....	54
3.2 Параметры неспецифической резистентности, обеспечиваемой сердечно-сосудистой системой, у жителей ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита .....	65
3.3 Показатели лейкоцитарной формулы и неспецифические адаптационные реакции у жителей ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита .....	79
3.4 Параметры неспецифической резистентности, обеспечиваемые красной кровью, у жителей ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита.....	92
ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	105

ВЫВОДЫ.....	125
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	160

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность темы исследования.** Север Тюменской области является природной зоной, характеризующейся совершенно особыми климатическими условиями. Все живые организмы на Севере, включая человека, подвергаются воздействию множества неблагоприятных факторов. В их число входят не только природные факторы, такие как холод, гипоксия, выраженные изменения светового дня, геомагнитные возмущения, но и антропогенные – производственные загрязнения, ограниченность рациона и другие [98, 189, 25, 37]. Результаты исследований процессов адаптации к климатическим условиям Севера показывают, что данные адаптационные процессы непременно включают в себя морфофункциональные изменения в системах кровообращения и крови, поскольку эти системы играют ключевую роль в сохранении гомеостаза организма в любых условиях [58, 167, 71, 266].

Наиболее распространенной из неспецифических реакций компенсации функций в адаптационном процессе является стресс [85, 230]. Он развивается в ответ на воздействие разнообразных климатогеографических, физиологических, психосоциальных и других факторов Севера и сопровождается гормональными сдвигами, определенным изменением лейкоцитарной формулы, усилением катаболических процессов, активацией перекисного окисления липидов (ПОЛ) и многими другими процессами [91, 101, 277]. Анализ литературных данных подтверждает представление об активации ПОЛ как о «первичном медиаторе» стресса, начальном метаболическом звене реализации реакций адаптации [262, 249, 264].

Неспецифическая природа стрессорных реакций, исполнительным и регуляторным параметрам которых посвящено большое количество публикаций, является универсальным механизмом адаптации, что позволяет организму схожим образом защищаться от повреждающих факторов, независимо от их природы [72, 252, 230]. Данная способность оказывать сопротивление внешнему воздействию без серьезных изменений гомеостаза представляет собой ключевую качественную характеристику реактивности организма [34]. Механизмы неспецифической резистентности способны довольно долго обеспечивать эффект адаптации, но все

они требуют повышения энергетических затрат, а их перенапряжение способно привести к срыву адаптации, изменениям на всех уровнях организации регулирующих и исполнительных систем. Диагностика изменений физиологических параметров позволяет делать выводы о степени сохранности резервов организма человека, разрабатывать схемы оздоровления населения. Именно поэтому большой интерес представляют параметры неспецифической резистентности, фиксируемые широко распространенными методами, и не требующие специального диагностического и лабораторного оборудования [166].

При миграции человека на Север в реакцию адаптации одной из первых включается кислородтранспортная система [167, 59]. Являясь ключевыми элементами в системе защиты организма, во многом отвечающими за итоговый результат адаптации, параметры системы кровообращения и крови также могут выступать в качестве показателя адекватности общего адаптационного процесса и состояния кислородно-энергетического гомеостаза [206, 143]. При этом клетки крови сами по себе являются исключительно ценной естественной моделью. Изучение различных параметров данной модели предоставляет исследователям крайне важную информацию об изменениях в функционировании организма на разных уровнях организации под влиянием разнообразных средовых факторов [109, 54]. Одновременно важным представляется изучение свойств форменных элементов крови, в частности, эритроцитов, в динамике, поскольку именно в условиях, максимально приближенных к естественным, можно наиболее точно выявить морфофункциональные и биохимические изменения при различных препатологических и патологических состояниях [65, 154].

Немаловажным условием адекватного адаптационного ответа организмов является доступность не только энергетических, но и пластических ресурсов. Помимо макронутриентов, необходимых для синтеза собственных биополимеров, анаболические процессы требуют регулярного поступления в организм микронутриентов, дефицит которых является неблагоприятным фактором, как для процессов адаптации, так и для жизнедеятельности организмов в целом [262, 161, 178].

Данные, накопленные многочисленными исследователями, демонстрируют значительные изменения, которые претерпевают вышеуказанные системы в

условиях северных широт, что приводит к высоким показателям напряженности регуляторных структур и широкой распространенности в популяции лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией [166, 48, 27, 144, 38]. При этом люди порой продолжают активно трудиться, учиться, не подозревая о развитии «болезни цивилизации», что приводит к накоплению функционального напряжения систем неспецифической резистентности организма, обеспечивающих кислородно-энергетический гомеостаз [166].

Один из самых эффективных и при этом доступных способов сохранения и поддержания здоровья населения – это применение различных естественных (природных) адаптогенов. Данные вещества способны поддерживать нормальные физиологические функции как отдельных органов, так и систем организма человека. Применение нутрицевтиков и парафармацевтиков позволяет восполнять дефицит микронутриентов, прицельно влиять на метаболизм определенных веществ, увеличивать неспецифическую резистентность и зачастую способствует реализации естественного, безопасного пути адаптации и регулирования функционирования различных органов и систем без применения медикаментов, обеспечивая снижение числа заболеваний и, как следствие, улучшая качество жизни человека [178].

**Степень разработанности темы.** В настоящее время интерес к исследованиям функции крови и кровообращения в экстремальных жизненных условиях не потерял своей актуальности. Все больше авторов обращают свое внимание на новую популяцию человека, сформировавшуюся на территории Западной Сибири за годы освоения топливных ресурсов Приобья [15, 71, 154]. Среди ученых укоренилось мнение о том, что главным негативным фактором среды на Севере является холод, а адаптация к эколого-географическим особенностям изучаемых территорий идет по антигипоксическому пути [166, 28, 206, 10].

Этим во многом может быть объяснена столь частая распространенность дисфункций сердечно-сосудистой системы (ССС) у лиц, в течение длительного времени проживающих в регионах тюменского Севера [87, 166, 48, 27, 144, 38]. Этому также способствует дисбаланс микронутриентов (микроэлементов,

витаминов и др.), чье влияние на морфологический, биохимический состав крови и состояние ССС описано в периодической литературе [179, 299, 237, 177, 82, 302].

Кроме того, рядом авторов показано, что в условиях гипоксии эритроциты не только обеспечивают кислородный гомеостаз, но и участвуют в антистрессовых механизмах [86, 162, 47, 124, 185, 144].

Как результат, вышеупомянутые физиологические системы могут выступать в качестве индикаторов общего адаптационного процесса, в том числе при оценке эффективности профилактических мероприятий.

В качестве меры профилактики и оздоровления можно применять природные стимуляторы функций организма. В данных целях довольно широко используются природные цеолиты, интерес к изучению которых растет последние 20 лет. Как в экспериментах, так и в клинических наблюдениях показано, что цеолиты демонстрируют антиоксидантные, антитоксические и гепатопротекторные эффекты, а также иммуномодулирующие, регенераторные и адаптогенные свойства [60, 16, 259, 255, 24, 211, 271]. Несмотря на это, в доступной нам литературе отсутствует достаточное количество информации о воздействии цеолитов на параметры неспецифической резистентности организмов, недостаточно освещенным остается вопрос использования природных цеолитов для коррекции сердечно-сосудистой дисфункции, которая так распространена у жителей северных территорий России в качестве морфофункциональной цены адаптации.

Данный интерес подкрепляется разработкой на территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры (ХМАО-Югры) цеолитовых месторождений [20], что делает этот минерал потенциально более доступным широким слоям населения тюменского региона.

Вышеуказанные положения определили цель и задачи данного исследования.

**Цель:** выявить динамику параметров неспецифической резистентности организма при употреблении природных цеолитов в условиях экологических факторов Севера.

**Задачи исследования:**

1. Выявить в эксперименте и проанализировать параметры неспецифической резистентности крови крыс, подвергавшихся холодному

воздействию в условиях стандартной диеты и употребления природных цеолитов. Обосновать перспективность использования в пищевом рационе жителей ХМАО-Югры природного цеолита в качестве адаптогена, усиливающего неспецифическую резистентность организма.

2. Определить параметры неспецифической резистентности сердечно-сосудистой системы до и после употребления природного цеолита с учётом пола, возраста, группы здоровья у лиц, проживающих на территории ХМАО-Югры.

3. Установить неспецифические адаптационные реакции по показателям лейкоформулы у обследованных лиц до и после употребления природного цеолита.

4. Провести сравнительный анализ параметров неспецифической резистентности периферической красной крови у обследованных лиц до и после употребления природного цеолита.

**Научная новизна работы.** В работе впервые:

– продемонстрированы антиоксидантные, цитопротекторные, гематостимулирующие и адаптогенные эффекты природных цеолитов Мысовского и Холинского месторождений у экспериментальных животных, подвергнутых холодовому воздействию;

– выявлено, что цеолит (клиноптилолит) Холинского месторождения оптимизировал показатели артериального давления у жителей ХМАО-Югры широкого возрастного диапазона обоих полов путем снижения напряжения энергетического гомеостаза. Данные эффекты были ярче выражены у лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией;

– доказаны адаптогенные свойства клиноптилолита, выраженные в снижении количества патологических неспецифических адаптационных реакций, определенных по показателям лейкоформул обследованных лиц, проживающих на территории ХМАО-Югры;

– установлено снижение напряжения кислородтранспортной системы у жителей ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита, что стало следствием выраженных антиоксидантных (снижение процессов ПОЛ), мембранопротекторных (улучшение деформабильности эритроцитов) и гематостимулирующих (увеличение количества эритроцитов и концентрации гемоглобина) свойств этого минерала.



**Методология и методы исследования.** Теоретическую основу диссертации составили научные представления:

- о стрессе и других неспецифических адаптационных реакциях организма [159, 50, 318, 230, 252];
- о биологической надежности функционирования физиологических систем [116, 118, 73, 34, 85];
- о реактивности живой системы [14, 118, 50, 5, 34];
- о резистентности и ее исполнительных и регуляторных параметрах в адаптационном процессе [63, 14, 133, 13, 150, 166, 5, 34, 158];
- о роли экстремальных природных факторов в процессе адаптации человека на Севере [80, 3, 14, 103, 131, 5, 188];
- о биологических эффектах природных цеолитов [26, 60, 24, 255, 271].

Методологическая основа работы представлена системным подходом к организации исследований, комплексным подходом к изучению динамики исполнительных и регуляторных параметров неспецифической резистентности лабораторных животных и обследованных добровольцев в реальных, или моделированных эколого-климатических условиях ХМАО-Югры [3, 14, 166, 5, 189].

Для реализации поставленных цели и задач был проведен подробный анализ литературы как отечественных, так и зарубежных авторов по теме диссертации. Разработан дизайн исследования, включавший два этапа: экспериментальное моделирование холодового воздействия на лабораторных животных (крысы) и наблюдение за добровольцами широкого возрастного диапазона обоих полов первой группы здоровья и имеющих дисфункцию ССС, проживающих в г. Ханты-Мансийске.

Основные методы исследований, направленные на изучение параметров неспецифической резистентности организмов, обеспечиваемых кровью и кровообращением, были реализованы согласно классическим методическим рекомендациям [169, 61, 197, 155, 50, 180] с применением стандартных методик статистической обработки результатов исследования [66].

**Теоретическая значимость работы.** Полученные в ходе исследования данные расширяют и конкретизируют представления о влиянии натуральных

цеолитов на регуляторные (нормализация регуляции по вегетативному индексу Кердо, снижение количества негативных неспецифических адаптационных реакций организма) и исполнительные (снижение диастолического артериального давления, двойного произведения, рост минутного объема крови, повышение количества эритроцитов, концентрации гемоглобина, снижение перекисного окисления липидов) параметры неспецифической резистентности организмов, обеспечиваемые кровью и кровообращением. Результаты модельного эксперимента подтверждают представления о преобладании антигипоксического пути в процессе приспособления организмов к основному повреждающему фактору окружающей среды ХМАО-Югры – холоду. Проведенные нами исследования продемонстрировали выраженные антиоксидантные, цитопротекторные, гематостимулирующие и адаптогенные эффекты натуральных цеолитов. Их влияние носило комплексный характер и нашло отражение как в изменении регуляторных параметров неспецифической резистентности, так и исполнительных механизмов, что играет немаловажную роль в дополнении фундаментальных знаний о характере и направленности адаптационных процессов в эколого-климатических условиях Среднего Приобья и возможности их немедикаментозной коррекции.

**Практическая значимость работы.** Выявление благоприятного воздействия при применении цеолитов на различные параметры неспецифической резистентности ССС и крови у испытуемых в норме и, особенно, при наличии сердечно-сосудистой дисфункции, дает основание рекомендовать цеолитсодержащие минеральные добавки для повышения адаптационных резервов в целом и отдельных значимых параметров неспецифической резистентности организма лиц, проживающих в северных регионах России.

Результаты демонстрируют перспективность данного направления исследований, а также подчеркивают актуальность продолжения изучения воздействия цеолитов на морфофункциональные свойства систем кровообращения и крови с целью возможного внедрения профилактических, либо лекарственных препаратов на основе натуральных цеолитов в клиническую практику в качестве доступного и эффективного неспецифического адаптогенного средства.

Полученные результаты внедрены в учебный процесс ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ Минздрава России», ФГБОУ ВО «Курганский ГУ», ФГБОУ ВО «Нижевартовский ГУ», ФГАОУ ВО «Тюменский ГУ».

Полученные результаты используются при формировании методических рекомендаций в области оздоровительного (функционального) питания в АЭ «Сибирский федеральный центр оздоровительного питания» в рамках Российской программы «Здоровое питание – здоровье нации».

Результаты исследования можно использовать в образовательном процессе вузов различной направленности (классических, сельскохозяйственных, медицинских) в рамках преподавания дисциплин «Физиология», «Экология человека» и «Фармакология».

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Употребление экспериментальными животными натуральных цеолитов в течение 20-ти дней оптимизирует негативные проявления неспецифического адаптационного синдрома, развивающегося у крыс в ответ на воздействие низкими температурами. Это выражается в снижении свободнорадикальных процессов; повышении количества, улучшении морфологических и реологических свойств эритроцитов; повышении концентрации гемоглобина в крови; способствует позитивной коррекции лейкоформулы на фоне холодового воздействия. Данные изменения носят неспецифический характер и подтверждают представления о преобладании антигипоксического пути в процессе адаптации организмов к основному повреждающему фактору окружающей среды тюменского Севера – холоду.

2. Отсутствуют принципиальные качественно-количественные различия в биологическом влиянии цеолитов разных месторождений на параметры неспецифической резистентности крови крыс в условиях стресс-воздействия низкими температурами.

3. Приспособительные реакции организмов обследованных добровольцев, проживающих в условиях климата ХМАО-Югры, сопровождаются динамическими изменениями неспецифической резистентности, обеспечиваемой кровообращением и кровью. Употребление добровольцами натурального цеолита Холинского месторождения курсом, продолжительностью 30 дней, демонстрирует

адаптогенный, антиоксидантный, мембранопротекторный и гематостимулирующий эффекты, оптимизируя параметры неспецифической резистентности, особенно у обследованных лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией.

4. Биологическое влияние натуральных цеолитов, исследованное в стрессогенных эколого-климатических условиях ХМАО-Югры, и среде, экспериментально их моделирующей, позволяет считать выявленные эффекты общебиологическими, а сами минералы – перспективными с точки зрения создания на их основе эффективных адаптогенных средств.

**Степень достоверности результатов.** Достоверность полученных результатов определяется значительным объемом исследованных выборок (128 белых беспородных крыс, 501 обследованный доброволец), применением как классических, так и современных физиологических, гематологических, биохимических и биофизических методов исследования. Достоверность исследования обеспечивается использованием традиционных методик вариационной статистики с применением t-критерия Стьюдента и U критерия Манна-Уитни. Возможность использования параметрического метода с определением t-критерия Стьюдента была проверена при помощи критерия Колмогорова-Смирнова [66]. Различия считали статистически достоверными в случае достижения двустороннего уровня значимости  $p < 0,05$ .

**Апробация результатов исследования.** Основные положения настоящей работы представлены и обсуждены на международных конференциях: «Студент и научно-технический прогресс» (Новосибирск, 2003, 2004, 2005), «Современные медицинские технологии (диагностика, терапия, реабилитация и профилактика)» (Москва, 2004), «Физиологические механизмы адаптации человека» (Тюмень, 2010), «Водные ресурсы – основа устойчивого развития поселений Сибири и Арктики в XXI веке» (Тюмень, 2019), VI конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2019» (Тюмень, 2019), XI Терапевтическом форуме, секция «Фундаментальные основы клинической медицины» (Тюмень, 2020), итоговых научно-практических конференциях кафедры анатомии и физиологии человека и животных Тюменского государственного университета (ТюмГУ) (Тюмень, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010), семинарах кафедры медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО Тюменского

государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ (ТюмГМУ Минздрава РФ).

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе три в журналах из списка, рекомендованного ВАК и 2 свидетельства о государственной регистрации электронной базы данных.

**Личный вклад автора.** Автором лично была сформулирована гипотеза исследования, определены цели, задачи, предложена методология; написан обзор современной отечественной и зарубежной литературы, проведен эксперимент, собраны первичные данные, проанализированы и обобщены результаты исследования, подготовлены и опубликованы статьи в рецензируемых журналах.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту специальности «Физиология» 03.03.01 по следующим пунктам: п. 1 – изучение закономерностей и механизмов поддержания постоянства внутренней среды организма; п. 2 – анализ механизмов нервной и гуморальной регуляции, генетических, молекулярных, биохимических процессов, определяющих динамику и взаимодействие физиологических функций; п. 3 – исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); п. 5. – исследование динамики физиологических процессов на всех стадиях развития организма; п. 6. – изучение механизмов функционирования клеток, тканей, органов, принципов их системной организации; п. 8. – изучение физиологических механизмов адаптации человека к различным географическим, экологическим, трудовым и социальным условиям.

**Структура и объем работы.** Диссертационная работа состоит из 160 страниц машинописного текста и включает: введение, 3 главы (литературный обзор, организация и методы научных исследований, а также описание собственных результатов), обсуждение собственных исследований, выводы, практические рекомендации и список сокращений. Список цитируемой литературы включает 320 библиографических ссылок, в том числе 114 на иностранных языках. Диссертация включает 2 схемы, 29 рисунков и 26 таблиц.

# ГЛАВА 1 ИСПОЛНИТЕЛЬНЫЕ И РЕГУЛЯТОРНЫЕ ПАРАМЕТРЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРИРОДНЫХ ЭКОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ

## 1.1 Физиологические механизмы неспецифической резистентности

Способность организмов адаптироваться к изменяющимся параметрам окружающей среды лежит в основе благополучия биологического вида, его способности заселять новые территории, осваивать новые экологические ниши. Одним из важнейших физиологических механизмов, лежащих в основе процессов адаптации, является резистентность.

Согласно устоявшейся терминологии, резистентность – это устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов [34]. Данная способность оказывать сопротивление повреждающим факторам без серьезных изменений гомеостаза представляет собой ключевую качественную характеристику реактивности организма. В свою очередь реактивность – понятие более широкое. Оно характеризует саму возможность организма отвечать на разнообразные факторы как внешней, так и внутренней среды [34]. Реактивность определяет специфику ответа организма на воздействие повреждающих факторов. Она обуславливает качественные и количественные характеристики ответной реакции. Именно реактивность в высокой степени определяет приспособительные реакции организма, возможность поддержания постоянства внутренней среды в ответ на изменяющиеся условия среды обитания. Помимо собственно резистентности реактивность также включает такие понятия как раздражимость, функциональная лабильность, возбудимость и чувствительность. Таким образом, резистентность определяет защитно-приспособительные явления реактивности по отношению к повреждающим факторам [85].

Повреждающие факторы, влияющие на резистентность организмов, крайне разнообразны. Принято условно разделять эти факторы на биотические, абиотические и антропогенные.

Все живые организмы в ходе эволюции приобретают морфофункциональные свойства, позволяющие им адаптироваться к непрерывному взаимодействию со

средой, ряд факторов которой может негативно влиять на жизнедеятельность организма или даже привести к его гибели. В норме филогенез любых живых организмов предусматривает формирование защитных механизмов и приспособительных реакций, но при ряде условий эти механизмы и реакции могут развиваться недостаточно либо ослабнуть, что, в свою очередь, может негативно сказаться на жизнедеятельности организма или даже привести к смерти последнего [184].

Резистентность организмов к воздействию неблагоприятных факторов реализуется за счет защитных механизмов. Все защитные механизмы подразделяют на неспецифические и специфические, которые в свою очередь делятся на клеточные и гуморальные [150].

Специфическая резистентность обуславливает реакцию организма только на определенный повреждающий фактор. Ее активация происходит в случае неэффективности механизмов неспецифической защиты. В результате в организме появляется память на конкретный повреждающий агент, повторная встреча с которым приводит к активации специфической резистентности, на сей раз без участия неспецифической защиты [127].

Под неспецифической резистентностью организма понимают устойчивость по отношению к различным факторам. Она реализуется сходными физиологическими реакциями в ответ на воздействие раздражителей, различных по качеству и силе [34]. Физиологические факторы, обеспечивающие неспецифическую резистентность организма, образуют несколько уровней защиты. К ним относят: эпителий, нормальную микрофлору кожи и слизистых оболочек, секреты ряда биологических жидкостей (слезная жидкость, слюна, пот, секреты дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта, мочеполовых каналов), тканевые и клеточные механизмы защиты, важнейшим из которых является кровь [158, 34].

### ***1.1.1 Механизмы обеспечения неспецифической резистентности системы кровообращения и крови***

По мнению ряда авторов, система крови относится к наиболее чувствительным механизмам, достоверно отражающим изменения

неспецифической резистентности в организме [51, 54]. Клеточные и гуморальные неспецифические факторы защиты циркулирующей крови обеспечивают включение реакций специфического иммунного ответа [141].

По степени функционального участия отдельных показателей системы крови и кровообращения в проявлениях неспецифической резистентности выделяют исполнительные и регуляторные. Регуляторные механизмы обеспечивают подстройку внутренней среды к изменяющимся параметрам внешней среды. Исполнительные механизмы осуществляют воздействие на организм по сигналу от регулирующих систем [14].

А. Н. Курзановым было предложено рассматривать разные степени выраженности напряжения регуляторных механизмов организма как «интегральный ответ организма на весь комплекс воздействующих на организм факторов» [108], причём природа происхождения факторов не важна – при влиянии на организм нескольких экстремальных факторов организм в норме реагирует возникновением общего адаптационного синдрома. Последний является универсальным ответом любых организмов на стрессорные воздействия вне зависимости от их природы, и данный синдром выражается однотипно у самых разных организмов: происходит мобилизация их функциональных резервов.

Центральная и периферическая гемодинамика, респираторная система и система крови составляют физиологическую основу адаптации организмов к эколого-климатическим условиям ХМАО-Югры [162]. Общий ответ организма на воздействие неблагоприятных факторов состоит во взаимосвязанном участии сердца, кровеносных сосудов, клеток крови.

Система кровообращения может расцениваться в качестве универсального индикатора адаптационных возможностей организма в целом [109]. Влияние физических и психоэмоциональных нагрузок, гипоксии, погодных факторов – во всех этих случаях ключевая роль в адаптации организма принадлежит ССС, обладающей значительным резервом адаптационных возможностей. Благодаря тому, что методики измерения различных параметров функционирования системы кровообращения являются давно и хорошо известными и общедоступными [108], изучение состояния системы кровообращения регулярно используется для контроля за состоянием организма. Артериальное давление (АД) и частоту



сердечных сокращений (ЧСС) можно измерять при наличии простых и доступных приборов даже в домашних условиях.

Один из самых чувствительных и точных индикаторов любых изменений в состоянии организма – сердце. Как сердечный ритм, так и сила сокращений сердца, регулируемые вегетативной нервной системой, сразу же отвечают на стресс-факторы, и изменения в ритме и силе сердечных сокращений дают представление о состоянии систем, которые их регулируют. Традиционно измеряемая частота сердечных сокращений иллюстрирует конечный эффект механизмов регуляции кровообращения и характеризует особенности механизмов, обеспечивающих равновесное влияние различных отделов вегетативной нервной системы [13]. К. В. Антоненц подчёркивает, что изменение параметров сердечной деятельности зачастую является достаточно объективным индикатором выраженности эмоционального напряжения – даже если организм не подвергается физическим нагрузкам [9].

Следовательно, ССС может рассматриваться в качестве исключительно чувствительного индикатора адаптационных ответов организма в целом, позволяющих точно оценить адекватность приспособления к регулярно меняющимся внешним условиям [153].

Комплекс неспецифических симптомов, обнаруживаемых у лиц, в течение достаточного времени проживающих в условиях Севера, можно охарактеризовать как стресс антигипоксической направленности [3, 167]. По мнению Л. Д. Лукьяновой, «гипоксия является неспецифическим элементом разнообразных препатологических и патологических состояний сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной и ряда других систем» [110].

Особенно важная роль в обеспечении энергетического гомеостаза в условиях адаптации принадлежит системе крови. Неспецифические реакции системы крови подтверждают их сходство под действием раздражителей различного генеза. Многочисленными авторами получено значительное количество свидетельств параллельного участия клеток крови в механизмах неспецифической защиты, транспорта гормонов, синтеза антиоксидантов и иммуномодуляторов, фагоцитоза. Именно неспецифические факторы системы крови обеспечивают реализацию специфического иммунного ответа [186, 9].

Факторы, обеспечивающие неспецифическую резистентность системы крови, принято подразделять на клеточные и гуморальные. К клеточным относятся лейкоциты и эритроциты, гуморальные представлены системой комплемента, пропердином, лизоцимом, лактоферрином, трансферрином и рядом других веществ эндогенного происхождения [138, 68].

Из лейкоцитов в первую очередь хотелось бы отметить полиморфноядерные нейтрофилы и макрофаги, которые осуществляют фагоцитоз микроорганизмов [284, 45]. Лимфоциты и моноциты модифицируют функциональную активность нейтрофилов [119]. Моноциты в совокупности с другими макрофагами образуют систему мононуклеарных фагоцитов, которая выступает в роли своеобразного фильтра крови и лимфы. Этот биологический фильтр удаляет микроорганизмы, токсины, метаболиты, опухолевые и инфицированные вирусами клетки, циркулирующие иммунные комплексы. При гипоксии нейтрофилы и макрофаги являются активными стимуляторами эритропоэза [88]. Помимо этого лейкоциты выделяют в окружающую среду гуморальные факторы, обеспечивающие неспецифическую резистентность (гистоны, лизосомальные катионные и некатионные белки, пирогены), являются основным местом синтеза интерферона, лизоцима, некоторых фракций комплемента и лейкинов [320, 265].

Поскольку эритроциты являются самыми массовыми форменными элементами крови, они, в том числе, отвечают за перенос и обеззараживание токсических веществ, адсорбируя на своих мембранах чужеродные агенты [166]. В свою очередь красные клетки крови участвуют в регуляции фагоцитарной активности нейтрофилов – это объясняется тем, что эритроциты также обладают антигенсвязывающим потенциалом [104].

Ю. М. Захаровым в 2002 году была предложена и обоснована теория гематологического стресса. Согласно положениям данной теории, в определенных условиях в организме возникает гематологический стресс-синдром, в число проявлений которого входят различные изменения в метаболизме клеток крови (макрофагов, тучных клеток, нейтрофилов, эритроцитов), а также в костном мозге и прочих органах кроветворения. Такие состояния, как лимфопения, лейкопения, нейтропения и железодефицитные анемии также предлагается рассматривать в качестве элементов гематологического стресса [75].

Характерная для состояния стресса картина крови была описана еще Гансом Селье [159]. Она характеризовалась нейтрофилией, лимфопенией, эозинопенией и лейкоцитозом [51]. В качестве реакции на средние или слабые раздражители в организмах запускаются и другие механизмы адаптации (неспецифические, то есть, не зависящие от природы раздражителя). Л. Х. Гаркави с соавторами предложили выделить следующие неспецифические адаптационные реакции организмов (НАРО):

«Реакция тренировки (РТ) – реакция на воздействие слабых раздражителей, которая характеризуется сигнальным показателем – содержанием в крови лимфоцитов (от 20 до 27 %), а также продукцией гормонов эндокринными железами – щитовидной, половыми, гипофизом – в пределах нижней половины зоны нормы. Секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ) и глюкокортикоидов – в пределах верхней половины зоны нормы. С последним обстоятельством связано мягкое (в отличие от стресса – без признаков иммунодепрессии) противовоспалительное действие реакции тренировки» [52].

Подытоживая упомянутые выше механизмы, реализуемые организмом в качестве ответа на раздражители, можно постулировать следующее: РТ несёт в себе исключительно адаптивный важный биологический смысл, отвечая за сохранение нормального, «типичного» гомеостаза при воздействии слабых раздражителей – в данном случае степень выраженности ответа организма остается в нижней половине условной зоны нормы.

Реакция активации (РА) – это НАРО, отвечающая за адаптацию к «средним» по интенсивности раздражителям (факторам). РА подразделяют на два типа – бывает повышенная активация (РПА) и активация спокойная (РСА). РСА характеризуется содержанием лимфоцитов (в данном случае это сигнальный показатель) в пределах 28–33 %, РПА – в пределах 40-45 %.

Обе реакции активации обладают исключительно важным биологическим смыслом – они отвечают за адекватное среднему по силе раздражителю увеличение активной работы защитных систем, обеспечивая тем самым оптимальный уровень расхода резервов организма на защитную реакцию. Упомянутые выше НАРО обеспечивают самую быструю перестройку защитных реакций и ресурсов

организма при травмах различного генеза, а также ответственны за оперативное восстановление ресурсов организма после реконвалесценции [172].

Наиболее существенный интерес по понятным причинам представляют реакции организма на сильные раздражители. Первой из таких реакций описан стресс, открытый Гансом Селье в 1936 году. Это НАРО на разные по качеству, но сильные, неблагоприятные раздражители. В настоящее время доказано, что стресс является неспецифической патогенетической основой многих заболеваний [159, 50].

Представляется естественным тот факт, что в организме в процессе эволюции развилась адекватная система антистрессорной защиты. Следовательно, должны существовать другие общие НАРО, которые, в отличие от стресса, являются неспецифической основой нормы, здоровья.

Такие НАРО были открыты российскими учеными Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакиной, М. А. Уколовой: – РСА и РПА, РТ. Затем Л. Х. Гаркави нашла реакцию переактивации (РП) – противоположную по характеру изменений реакции стресса. РП, так же как и стресс, является НАРО на сильное воздействие. «У одних на сильное воздействие развивается реакция стресса, а у других – РП» [172]. Наблюдаемые при РП изменения в крови противоположны: если для классического стресса типична выраженная лимфопения, то для переактивации характерен лейкоцитоз. Биологический смысл РП можно описать следующим образом: организм стремится к сохранению активации без «сваливания» в стресс в ответ на нагрузки, превышающие емкость его ресурсов. И хотя РП считается для организма более предпочтительной и менее «расходной», чем стресс, она, тем не менее, опасна «срывом» в реакцию стресса. Также не следует забывать, что «РП, так же как и стресс, является неспецифической основой многих заболеваний» [172].

Л. Х. Гаркави с соавт. обнаружила, что пять видов НАРО (РТ, РСА, РПА, стресса и РП) закономерно периодически повторяются. Эти повторения происходят по мере увеличения или уменьшения силы воздействия с определенным коэффициентом на разных уровнях реактивности организма [50, 172].

В процессе пребывания человека на Севере неспецифическая резистентность организма снижается, а у пришлого населения развивается «полиэндокринный синдром Заполярья» [118].

Синдром полярного напряжения – комплекс неспецифических симптомов, которые обнаруживаются у жителей Севера, был предложен В. П. Казначеевым и Ю. В. Куликовым [80]. А. П. Авцын [3] предложил термин «циркумпольный синдром». Авторы делают выводы, что возрастающее число факторов риска, воздействующих на человека, превышает эволюционно детерминированный лимит реакций самого организма.

Исследования многочисленных авторов показывают напряжение неспецифических защитных механизмов у большинства обследованных жителей тюменского Севера. Сила напряжения увеличивалась с возрастом и была ярче выражена у мужчин [162, 166, 93].

Неспецифическая природа стрессорных реакций и реакций адаптации, исполнительным и регуляторным параметрам которых посвящены бесчисленные публикации, еще долгое время будут привлекать внимание исследователей, так как характеристики среды обитания постоянно оказывают воздействие на эволюцию человека.

## 1.2 Эколого-климатические условия ХМАО-Югры и их влияние на системы кровообращения и крови

### 1.2.1 Основные закономерности адаптации человека к условиям Севера

Адаптация человека к условиям жизни в определенных географических областях шла в течение тысячелетий. Соответственно, у живущих в определенных местностях людей успели выработаться и генетически закрепиться достаточно устойчивые механизмы адаптации к факторам, характерным для этих конкретных регионов [156].

Попадая в новые географические условия, человек приспосабливается к ним не только путём применения соответствующих технологических достижений. Важную роль в такой адаптации играют биологические перестройки как функциональных, так и структурных систем человеческого организма [3]. В норме в ходе адаптации организму удаётся приспособиться к новым условиям путём подстройки морфологических, физиологических и биохимических свойств, а при неблагоприятных условиях могут развиваться патологические процессы [77, 300].

Чаще всего исследование процессов приспособления человека к жизни в регионе с качественно другими эколого-климатическими условиями сводится к изучению процессов адаптации и акклиматизации [80, 14, 251, 5].

Общепризнанным является то, что основа адаптации организма – приспособительные изменения. Адаптационные перестройки – универсальное, базовое свойство организма, предохраняющее его от повреждений [50, 147].

Принято выделять два этапа при развитии реакций адаптации: срочная несовершенная адаптация и долговременная, являющаяся более эффективной [120]. Сразу после начала влияния раздражителя наступает этап срочной адаптации. За его реализацию отвечают готовые, заранее сформировавшиеся биологические механизмы. В период этого этапа (срочной адаптации) жизнедеятельность организма часто практически достигает предела его физиологических возможностей, можно наблюдать полную мобилизацию всех доступных функциональных резервов, а также развитие реакции стресса – то есть возникает общий адаптационный синдром. В этом периоде можно условно

выделить три фазы: 1) фаза функционального напряжения, 2) фаза стабилизации, 3) фаза срыва адаптации [148].

Под долговременной адаптацией принято подразумевать постепенное развитие ответа организма на многократное повторение действия внешнего раздражителя либо на продолжительное воздействие раздражающих факторов. Реализуется такая долговременная адаптация путём формирования новых или усиления уже имеющихся физиологических механизмов, позволяющих организму сохранять какое-то время здоровье даже в тех условиях, которые ранее вызвали бы серьезные нарушения жизнедеятельности [120]. То есть адаптивность генетической программы живых организмов предусматривает возможность оперативного формирования новых адаптационных механизмов под влиянием разнообразных средовых факторов – в случае, если готовых адаптационных механизмов недостаточно. Благодаря сочетанию разных стратегий и энергетические, и пластические ресурсы расходуются более экономно. В качестве полезного адаптивного свойства часто отмечают и тот факт, что результаты индивидуальной (фенотипической) адаптации не наследуются. Следующие поколения с немалой вероятностью могут столкнуться с новыми факторами активно меняющейся внешней среды, и унаследованные от предков специализированные реакции уже не будут адаптивны [36, 46].

Процесс адаптации включает в себя изменение целого ряда параметров внутренней среды организма, отвечающих за сохранение стабильности показателей, которые К. В. Судаков [173] относит к жестким константам. Г. Н. Крыжановским для обозначения данного состояния был предложен термин – «функциональный динамический гомеостаз» [103]. И защитные, и компенсаторные, и адаптационные механизмы характеризуются последовательным развитием: начинаются на молекулярном уровне и в итоге проявляются на тканево-органном уровне организации. При этом адаптация, которая представляет собой непрерывный процесс, сочетает в себе как напряжение и нарушения, так и нормализацию. Постоянно действующие раздражители переходят в качество адекватных или близких к ним; возрастает биологическая усталость, которая, в конечном счете, приводит к нарушениям [166]. Симптомы нарушений на клеточном и субклеточном уровнях не приводят к изменению функций, так как

состояние адаптации направлено на поддержание динамического гомеостаза, но возрастание количества и интенсивности воздействия раздражителей неминуемо ведет к срыву работы систем, к невозможности выполнять эволюционно заложенные функции, что открывает путь болезням цивилизации. Физиологическая природа этих болезней объясняется нарушениями в процессах адаптации [105].

Таким образом, биологический механизм процесса долговременной адаптации развивается крайне медленно и сопровождается не только истощением его пластических и энергетических ресурсов, но и «ухудшением защитных свойств организма, усилением его восприимчивости к новым заболеваниям и обострением имеющихся хронических болезней» [166].

Проблема адаптации и дизадаптации имеет большое значение для населения, проживающего в условиях Среднего Приобья (61-60° северной широты). Административно эта территория относится к ХМАО-Югре, которая имеет следующие характеристики: «относится к дискомфортно-экстремальным территориям, приравненным к Крайнему Северу, с умеренно суровым континентальным климатом» [92]. «Продолжительность зимы в таежно-болотистой зоне ХМАО-Югры составляет 5-6 месяцев, в зоне лесотундры – 7-8» [77, 131]. Для климата данной зоны характерна специфическая сезонная и суточная периодичность, холодное короткое лето, значительная активность гелиофизических факторов; ландшафт, флора и фауны также своеобразны [80, 84, 186, 98]. Помимо перечисленных выше факторов, процесс адаптации человека к специфическим условиям данного региона осложняется гипоксией, наличием слоя вечной мерзлоты, а также наличием антропогенных факторов (искусственные электромагнитные воздействия, токсичные примеси в гидросфере). Также нельзя не учитывать неизбежно связанные с переездом в данный регион изменения в режиме питания, составе питьевой воды и другие, менее значимые факторы. Все вышеупомянутые факторы, действующие одновременно, значительно осложняют адаптацию организма к условиям региона [8, 67, 126].



### ***1.2.2 Влияние эколого-климатических факторов ХМАО-Югры на системы кровообращения и крови***

П. Д. Горизонтов [63] назвал систему кровообращения основным антистрессорным механизмом – анализ её качественных и количественных параметров отчетливо показывает это. Показатели крови северян отличаются исключительно высокой информативностью, причём это справедливо в отношении и физиологических, и морфологических, и биохимических сдвигов [3].

Клетки крови представляют собой очень хорошую модель, которая отражает изменения в биофизических, биохимических и физиологических процессах, возникающих под действием различных факторов внешней среды. На данный момент уже есть значительное количество работ, посвященных изучению состояния кровеносной системы людей, которые проживают в климатических условиях ХМАО-Югры (постоянно или временно). Примечательно, что результаты, полученные при изучении красной крови, крайне разноречивы – это может быть связано как с погрешностями в методиках и/или в ходе проведения экспериментов, так и с достаточно различными экологическими условиями данных конкретных местностей [64, 136, 166].

Ведущими физиологическими механизмами, отвечающими за адаптацию человека на Севере, являются антигипоксические адаптационные механизмы. Запускаются данные механизмы холодом, то есть при охлаждении организма. Эти результаты были получены при исследовании состояния здоровья новоселов Севера [81, 118]. Именно гипоксия объясняет широкую распространенность заболеваний органов кровообращения, дыхания, системы крови, обеспечивающих реакции неспецифической и антигипоксической резистентности [168, 164, 99, 78].

Адаптация человека к гипоксии носит индивидуальный характер. Усиление функции кровообращения приводит к повышению потребления кислорода. Запускают этот механизм медленные реакции реорганизации окислительного метаболизма в клетках [168, 35]. По мнению Л. Д. Лукьяновой с соавт. [110], сигнал об изменении концентрации кислорода в окружающей среде воспринимает система внутриклеточного аэробного синтеза энергии. Она не только регулирует интенсивность синтеза макроэргов, но и является своеобразным молекулярным сенсором кислорода в организме. Таким образом, тканевая первичная гипоксия

представляется аналогом биоэнергетической гипоксии. Основой данного процесса является дисфункция митохондриального аппарата, который непосредственно участвует в регуляции транспортировки кислорода из крови в клетку. Изменяющееся содержание кислорода ведет к развитию гипоксии независимо от первопричины [110].

Из-за нарушений в системах кровообращения и дыхания развивается вторичная неспецифическая гипоксия, в основе которой лежат биоэнергетические процессы. Поскольку наблюдаются изменения в дыхательной цепи митохондрий, можно предположить, что гипоксическая инициация адаптации на Севере начинается на субклеточном уровне. «Напряжение красной крови присоединяет к тканевой другие формы гипоксии: гемическую, циркуляторную и дыхательную, как на системном, так и на молекулярном уровне» [139, 102, 28].

Подобные фазные нарушения функции митохондриальных ферментов сопровождают не только гипоксические, но и другие патологические процессы, что делает митохондриальную гипоксию типовой патологией. В условиях многолетней адаптации к условиям Севера любая реакция организма требует дополнительных кислородных и субстратных затрат [166].

Многочисленные эксперименты показывают, что наиболее характерными сдвигами в параметрах красной крови, выявляемыми сразу после охлаждения организма, является рост числа эритроцитов, повышение концентрации Hb и увеличение вязкости крови [6, 70, 125].

Объем эритроцита и гематокритное число заметно связаны с широтностью местности и суровостью климата: с удалением на Север возрастают оба показателя. Изменение формы эритроцита и изменение внутриклеточной концентрации Hb можно рассматривать как приспособительную реакцию [3].

Установлено, что эритроциты гетерогенны по количеству Hb разных типов: более крупные клетки насыщены кислотоустойчивыми фракциями. Очевидно, в системе эритрона существует несколько стратегий эритропоэза. Основной путь присущ зрелому организму, находящемуся в нормальных условиях существования. Экстремальные воздействия на организм приводят к изменению гемоглобинового профиля крови посредством регуляции соотношения между отдельными популяциями эритроцитов, различающихся по процентному содержанию изоформ

[204, 225]. Кроме того, на газотранспортную функцию крови оказывает воздействие активация деградации Hb, вызванная экстремальными воздействиями [192].

Морфология эритроцитов изменяется под влиянием холода следующим образом – размер клетки уменьшается. Причём в наибольшей степени при гипотермии изменяется толщина эритроцита. Эксперименты на крысах в лаборатории А. П. Авцына показали, что увеличение продолжительности и степени охлаждения крыс приводило к тому, что в их крови увеличивался анизоцитоз и пойкилоцитоз. Также в ходе исследований наблюдалось возрастание числа эхиноцитов, стомацитов и планоцитов – при этом уровни показателей общего Hb и количества эритроцитов в крови сохранялись в норме. Вышеупомянутые факты позволили сделать вывод, что холод – это сильный повреждающий фактор [3].

Очевидно, что изменение формы эритроцитов может быть вызвано многими факторами, но основной причиной является энергетический дефицит [274]. В этом отношении представляют большой интерес работы Л. Е. Панина, в которых показано снижение скорости гликолиза в эритроцитах приезжих жителей Заполярья, по сравнению с жителями Новосибирска [140].

В ходе исследований состояния здоровья жителей различных регионов Севера было выявлено, что у населения в данных регионах регулярно выявляются не только гиповитаминозы, но и различные болезни и синдромы, возникающие из-за микроэлементного дефицита, в частности, нехватки жизненно важных железа и фтора [97]. Как выяснилось, перестройка метаболизма в организме в ходе холодной адаптации является настолько значительной, что можно предполагать развитие такого состояния, как акклиматизационный дефицит микроэлементов [115, 175, 67, 137].

Исследования ряда ученых [114, 3] показали, что метаболизм эритроцитов периферической крови у жителей Севера характеризуется некоторыми особенностями. Наблюдается снижение уровня макроэргов в виде аденозинтрифосфата (АТФ), что можно объяснить увеличением их расхода в результате повышения функциональной активности эритроцитов [73]. Снижение энергетических ресурсов в свою очередь сказывается на водно-электролитном балансе как в эритроцитах, так и в плазме крови. Нарастание энергетической

недостаточности и уменьшение содержания энергетических эквивалентов в эритроцитах ведут к снижению эластических свойств мембран этих клеток. Вследствие этого способность эритроцитов проникать через сеть капилляров значительно уменьшается, а значит, нарушается снабжение периферических тканей кислородом. Молекулярным механизмом подобных нарушений является трудно обратимое изменение структурно-конформационного состояния основного белка цитоскелета эритроцитов – актина [174, 218].

Помимо прочего, гипотермия приводит к изменению качественного состава липидов в эритроцитарной мембране в сторону увеличения их ненасыщенности, что приводит к изменению микровязкости и липидно-белкового взаимодействия, ускорению тех ферментативных реакций, для которых ненасыщенные фосфолипиды являются эффекторами [170, 22, 318, 310].

Для изучения адаптации немаловажен вывод о том, что функциональное состояние мембран эритроцитов определяет адаптационный потенциал. Эта способность находится под контролем не только самой клетки, но и факторов внешней среды [29, 69]. Важнейшим механизмом, запускающим неспецифическую адаптивную модификацию химического состава мембран, является процесс ПОЛ [42].

Данные обследований на Ямале, Таймыре, в ХМАО-Югре и Якутии позволяют, по мнению В. И. Хаснулина, «отнести ПОЛ к первоочередным механизмам повреждения сосудистой стенки у пришлого жителя Севера. Возникающие, вследствие этих изменений, нарушения липидного обмена с нарастающим накоплением в крови атерогенных липидов; увеличение недоокисленных токсических продуктов, способствующих дальнейшему повреждению сосудистой стенки и спазмам сосудов; формирование функционального иммунодефицита становится основой развития патологического процесса. К этим изменениям присоединяется активизация эндокринной и центральной нервной систем. Начинают формироваться нарушения регенераторно-пластических процессов, замедляющих восстановление повреждений эндотелия сосудов, появление тканевой гипоксии с последующим усилением компенсаторного склерозирования стенок сосудов, десинхронозы. Показано

достоверное снижение у северян эффективности восстановительных процессов, отражающихся и на состоянии сердечно-сосудистой системы» [186].

Чрезвычайная лабильность ПОЛ под действием разнообразных факторов говорит об универсальности этого процесса и возможности его использования в качестве маркера адаптивных возможностей организма [105, 312].

Действие на животных низкой температуры окружающей среды приводит к значительному росту в эритроцитах первичных продуктов ПОЛ – диеновых конъюгатов и шиффовых оснований. При этом существенно снижается емкость антиоксидантной системы, о чем свидетельствует ингибирование супероксиддисмутазы, чья активность в некоторой степени компенсируется работой каталазы и глутатионпероксидазы [291, 95].

Снижение активности антиоксидантных ферментов эритроцитов крыс при холодом воздействии происходит, очевидно, за счет выхода в кровяное русло популяции старых эритроцитов, имеющих низкую антиоксидантную активность [39, 190].

При подвергании организма методичному умеренному охлаждению обычно наблюдается стабилизация процессов ПОЛ. Таким образом, интенсивность ПОЛ можно рассматривать в качестве одного из показателей возникновения адаптационной стадии стресса [203, 254].

На фоне активации ПОЛ наблюдается следующее: структура эритроцитарной мембраны дестабилизируется, при этом происходит уменьшение микровязкости в зонах «белок-липид» и снижение степени погруженности белков в билипидный мембранный слой из-за передвижения белков или агрегации последних, а также рост полярности липидной фазы и увеличение отрицательного заряда на поверхности клеточной мембраны [201, 232, 279].

Данные о влиянии кратковременного охлаждения (30 минут) на показатели деформабильности эритроцитов крыс неоднозначны. С одной стороны, сразу по окончании эксперимента она существенно снижена, но по прошествии часа – сильно возрастает, в сравнении с животными контрольной группы [21, 117].

Известна роль антиоксидантной защитной системы в адаптационных механизмах при гипоксии [214, 234, 194]. Активность ферментов антиокислительной защиты существенно увеличивается при холодогипоксической

тренировке [205]. Высказывалось предположение, что наряду с защитной функцией в гипоксических условиях антиоксидантная система выполняет «аэрирующую», высвобождая депонированный в тканях кислород [17].

Отмечается значительное усиление эритропоэза у жителей, адаптированных к условиям Севера – это обеспечивается тем, что происходит активная гиперплазия костного мозга. В данных природных условиях за активацию эритропоэза отвечает в первую очередь увеличение уровня эритропоэтина и интенсификация распада эритроцитов, что обуславливает существенную перестройку кинетики эритроидных клеток, направленную на ускоренное образование в костном мозге короткоживущих популяций эритроцитов [18].

Учитывая напряжение, которое испытывает система кровообращения и кровь, неудивительно, что наибольшее распространение на тюменском Севере получили сердечно-сосудистые дисфункции [27].

Основной причиной изменений в кислородтранспортной системе считают формирование «северной кардиопатии». По словам Г. Н. Шестаковой, «влияние эколого-климатических факторов ХМАО усиливает действие основных факторов риска (внутренних и внешне-средовых), которые приводят к коронарной недостаточности, гипертензивным реакциям большого и малого кругов кровообращения» [198].

Среди всех кардиоваскулярных дисфункций на тюменском Севере наиболее часто встречается артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой в ХМАО-Югре очень высока и по отдельным исследованиям достигает 67,3 % среди взрослого населения в отдельных популяционных группах [87]. Под влиянием дискомфортных, а порой и экстремальных условий окружающей среды у людей происходит срыв компенсаторных реакций, развивается дизадаптация, что, в конечном счете, приводит к болезни. Этот факт дает основание говорить об особом «северном» варианте АГ [49, 185].

Повышение активности аденилатциклазы и протеинкиназы С, наблюдаемое у лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией различной степени выраженности [89, 208], ведет к интенсификации фосфорилирования ряда белков цитоскелета эритроцитов [117, 273]. Помимо этого, был отмечен рост концентрации белков полос 4,5 и 6 на фоне развития дисфункции ССС [155].

Также к последствиям сердечно-сосудистой дисфункции можно «... отнести повышение содержания внутриклеточного  $\text{Ca}^{2+}$  и его связывание с цитоскелетом, смещение рН в сторону увеличения концентрации ионов  $\text{OH}^-$  и нарушения со стороны липидного обмена, в том числе и повышение молярного соотношения холестерин/фосфолипиды в мембранах эритроцитов» [117, 222, 294]. Увеличение концентрации холестерина в эритроцитарных мембранах способствует увеличению их микровязкости, а это влияет на проницаемость, осмотическую устойчивость и прочие их свойства [155, 307].

Рядом авторов показано снижение уровня Hb и повышение концентрации катехоламинов внутри эритроцитов людей, страдающих АГ [280, 241].

Показано, «...что при повышении АД снижается содержание основных фосфолипидов мембраны эритроцита за исключением фосфатидилэтаноламина, что приводит к нарушению ее проницаемости для ионов» [117], а также изменению суммарного заряда наружной мембраны, что влечет за собой увеличение агрегации красных клеток крови. Другие исследователи отмечают нарушения в проницаемости эритроцитарных мембран для ионов натрия и калия [196].

Все вышеперечисленные факторы напрямую отражаются на деформабильности эритроцитов. Истощение пула АТФ, повышение процессов ПОЛ, истощение антиоксидантных ресурсов клетки, мембранные и цитоскелетные перестройки, наряду с физиологическими изменениями со стороны плазмы и форменных элементов крови, должны приводить к заметному ухудшению деформабильности и других реологических параметров крови.

Показано, что даже начальные проявления гипертонии сопровождаются снижением деформабильности и повышением агрегации эритроцитов, что приводит к возрастанию вязкости цельной крови [11, 294, 317]. «Высокая вязкость цельной крови обусловлена повышенным содержанием глобулинов, фибриногена и триглицеридов в плазме на фоне снижения уровня альбуминов...» [267, 155]. Альбумины ингибируют образование межмолекулярных мостиков, а глобулины и фибриноген, наоборот, стимулируют процесс формирования их между эритроцитами [129].

Исследования группы А. В. Белкина на биологическом факультете ТюмГУ показали, что деформабильность эритроцитов у больных с диагностированной АГ

достоверно снижается, причем концентрация холестерина не оказывала какого-либо заметного влияния на деформабильность – данное явление наблюдалось и при повышенном, и при нормальном уровне холестерина [155, 117].

Данные, накопленные многочисленными исследованиями, в основном включают материал о сердечно-сосудистых дисфункциях средней и тяжелой степени. Это не удивительно, ведь больные с дисфункцией легкой степени зачастую не испытывают значительных социальных ограничений [166]. Поэтому, мы считаем очень важным уделять больше внимания изучению дисфункций ССС легкой степени, которым, в силу эколого-климатических особенностей среды и физиологических механизмов адаптации, подвержено подавляющее большинство взрослого населения Югры. Дискомфорт, причиняемый подобного рода дисфункциями, нечасто ощущается жителями вышеуказанной территории и чаще всего выявляется только на диспансеризациях или профессиональных осмотрах. Люди продолжают активно трудиться, учиться, не подозревая о развитии «болезни цивилизации», что приводит к накоплению функционального напряжения систем неспецифической резистентности организма, обеспечивающих кислородно-энергетический гомеостаз.

На основании многочисленных исследований по мониторингу параметров гемодинамики и крови в ХМАО-Югре можно сделать вывод, что высокие показатели сердечно-сосудистой дисфункции у жителей изучаемой территории есть следствие высокой стрессогенности факторов риска, сопровождающих жизнь людей и вынуждающих органы и системы организма постоянно приспосабливаться к изменяющимся условиям.



### 1.3 Биологические эффекты природных цеолитов

Природные цеолиты – это большая группа микропористых кристаллических алюмосиликатов. Данной группе минералов свойственна обратимая дегидратация, кроме того, они характеризуются способностью к ионному обмену благодаря наличию в их структуре каналов и пустот, которые могут заполняться водой и крупными ионами, способными легко диффундировать и замещаться [243].

Исследователи отмечают, что «цеолиты обладают молекулярно-ситовыми свойствами, являются хорошими адсорбентами для многих органических и неорганических веществ. Они способны поглощать различные газы, такие как углекислый газ, двуокись серы, окислы азота, аммиак, хлористый водород, хлор и др.»[227, 226, 290].

Из огромного числа описанных минералов группы цеолитов наиболее значимыми для практического применения являются только 6: «клиноптилолит, морденит, эрионит, шабазит, ферьерит и филлипсит, которые различаются между собой типом кристаллической решетки, набором обменных катионов и количеством примесей. В них содержится свыше 40 элементов. Среди которых железо, медь, цинк, марганец, кобальт, селен, молибден» [191, 239].

Биологическая активность цеолитов в сочетании с их адсорбционными, катионообменными и детоксикационными свойствами – уникальное сочетание качеств. Благодаря этому цеолиты стали широко применяться в самых разных сферах жизнедеятельности человека, в частности в сельском хозяйстве и промышленности, а также в экологии и медицине [195, 223, 60].

Активное изучение биологического действия природных цеолитов было начато в 70-е годы XX века. Именно в этот период цеолиты начинают широко применять в сельском хозяйстве в качестве подкормки для разных животных. Наблюдения показали, что включение цеолитов в рацион сельскохозяйственных животных оказывало положительное влияние на их здоровье и внешний вид, улучшало выживаемость потомства и даже иногда ускоряло процесс выздоровления [195, 56, 256, 304, 285, 229, 308, 281, 305, 248].

Первичные эффекты природных цеолитов в случае с живыми системами целесообразно рассматривать в разных аспектах. Многими исследователями

отмечаются исключительно значимые ионообменные свойства цеолитов. «Было показано, что цеолиты Шивыртуйского месторождения (Россия), используемые в качестве пищевой добавки, существенно увеличивают поступление в ЖКТ алюминия, марганца, бериллия, лития, свинца, мышьяка, ванадия и железа, но основная их часть находится в связанной форме и не абсорбируется в кишечнике, что способствует сохранению минерального состава плазмы крови и тканей» [55].

Сверхмалый размер пор обуславливает сорбцию лишь микро- или макроэлементов и прочих соединений с низкой молекулярной массой. Выведение сложных соединений (витаминов, аминокислот и др.) из организма исключается [100, 311, 209].

С учётом того, что природные цеолиты отличаются большим разнообразием форм и, как следствие, обладают различными свойствами, возможности их применения также могут различаться.

Комиссией по канцерогенным факторам проводилось тестирование цеолитового сырья, и после получения результатов Минздравом РФ было запрещено использовать без предварительной очистки цеолиты, добываемые на четырех (из шести крупнейших) российских месторождений. Самые критичные цитотоксические показатели оказались у цеолитов Чугуевского месторождения. Оптимальные результаты демонстрировало сырье Холинского месторождения. В настоящее время эти цеолиты, добываемые в Забайкальском крае, являются наиболее изученными с точки зрения биологических эффектов, признаются безопасными [149] и официально разрешены к применению в пищевой практике и медицине без ограничений [202].

Тем не менее в литературе можно встретить целый ряд работ, посвященных изучению свойств цеолитов из разных месторождений – изучаются как биологические, так и технологические свойства различных пород цеолитов для того, чтобы исследовать возможность их применения в медицинских целях [60]. Анализ данных публикаций показал, что наибольшей безопасностью и максимальным количеством биологических эффектов обладает минерал клиноптилолит [255, 271]. Исследователями отмечено, что даже микронизированный клиноптилолит не проникает через стенку кишечника и выводится из организма без изменения химической структуры алюмосиликатного

каркаса, что позволяет использовать его как сырье для изготовления биологически активных добавок (БАД) и лекарственных препаратов [19, 60, 255, 271].

Обращаясь к теме проникновения цеолитов гастроинтестинальным путем, хочется отметить прямую зависимость этого показателя от размера цеолитовых частиц. Очевидно, критической для этого явления величиной микрочастиц является 1 мкм. Такие мелкие частицы практически отсутствуют в природных цеолитовых туфах, но в изобилии образуются при трибомеханической обработке цеолитового сырья. Проникая в организм, трибомеханически активированные частицы цеолитов (ТМАЗ) демонстрируют адсорбцию как протеинов (в частности альбумина, цитрохрома С), так и фосфолипидов в значительно большем объеме, чем неактивированные цеолиты. Благодаря тому, что средний размер частиц ТМАЗ меньше 1 мкм, они легко проникают сквозь мембраны клеток и оказывают непосредственное влияние на режим функционирования ионных насосов за счёт участия в ионном обмене. Есть сообщения о том, что ТМАЗ-частицы могут влиять на взаимодействие с клеточными рецепторами и вследствие этого могут предположительно вызывать избирательную пролиферацию аминокислот, пептидов и олигонуклеотидов. Есть даже предположение, что ТМАЗ может препятствовать росту раковых клеток при некоторых видах рака (упоминают рак кишечника, шейки матки и молочной железы, а также фиброкарциному). Предполагается, что ТМАЗ замедляют синтез дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в клетках фибромосаркомы и могут индуцировать апоптоз клеток опухолей. Наличие подобных свойств у трибомеханически активированных цеолитов может потенциально помочь увеличить сопротивляемость организма развитию опухолей. Некоторые авторы считают практически доказанным, что ТМАЗ повышают антиоксидантный статус клеток, а также улучшают транспорт биологически активных молекул [288, 292, 247, 275, 271].

Наибольшую эффективность показала терапия с применением цеолитов в качестве сорбента при болезнях, сопровождающихся общей интоксикацией [19, 32, 228, 45, 220, 255, 231]. Выявлено выраженное детоксицирующее действие получаемого с кормом цеолита, проявляющееся в ограничении деструкции внутренних органов. В кишечнике крыс, содержащихся на цеолитсодержащем рационе, активизировались процессы дифференцировки в секреторном и

регионарном лимфоидном аппарате. Это усиливало секвестрирующую функцию кишечника и являлось структурной основой протекторного действия цеолитов [44]. Накоплены данные, которые свидетельствуют о положительном эффекте от применения природных цеолитов в терапии дисбактериоза толстого кишечника [56, 257, 296].

Максаровой Д. Д. показано антиязвенное [113] и ранозаживляющее действие цеолита Холинского месторождения. Автором продемонстрировано, что цеолит Холинского месторождения не обладает при внутрижелудочном способе введения острой и хронической токсичностью, эмбриотоксичностью и тератогенным действием, является безопасным, обладает антиоксидантными и антирадикальными свойствами [112].

Положительный эффект от приема цеолитов наблюдался у пациентов с различными острыми и хроническими заболеваниями желудочно-кишечного тракта [217, 43, 293, 283]. Гепатотропные и гепатопротекторные свойства цеолитов связывают с их способностью ограничивать интенсивность реакций ПОЛ.

Также встречаются упоминания о применении цеолитов при острой почечной недостаточности в качестве вспомогательного средства для оптимизации работы почек [57, 33, 94, 314].

На фоне приема цеолитов показана нормализация липидного обмена и снижение количества холестерина в крови, что вызывает обратное развитие атеросклеротических процессов, а также укрепление сосудистой стенки [79].

Многие авторы наблюдали повышение иммунного статуса пациентов на фоне применения цеолитов, причём данный эффект отмечается как в экспериментальных условиях, так и при клиническом использовании [240, 106, 261]. Отмечено стимулирование Т-клеточного иммунитета и увеличение пула лимфоцитов на фоне употребления цеолитов в качестве энтеросорбента [96].

Если при использовании цеолитов возникает РСА [50], получается очень ценный эффект: при такой «предмобилизации» нет перенапряжения иммунной системы, и она может функционировать в оптимальном режиме. Согласно некоторым данным, подобный эффект может длиться около 3 месяцев (после применения курса цеолитов в течение месяца) [130]. Режим работы иммунитета в состоянии РСА может быть очень важным как для профилактики простудных

заболеваний, так и для коррекции состояния, в частности, у часто и длительно болеющих детей. Вышеперечисленные эффекты, по сути, практически определяют разработку «эффективных адаптогенов» на основе цеолитов [19, 32].

Содержащийся в составе цеолитов кремний активно участвует в работе свертывающей системы крови, поэтому они способствуют регрессу тромбов, активируя процессы фибринолиза. Благодаря тому, что цеолиты могут способствовать полимеризации аминокислот, применение цеолитов ускоряет синтез белков, в том числе и иммуноглобулинов, причем воздействие цеолитов на иммунную систему отличается значительной селективностью, в зависимости от исходного состояния иммунитета [236].

Рядом исследователей показана возможность использования клиноптилолита в качестве матрицы для таргетной доставки фармацевтических субстанций [221, 295, 235, 224, 253, 245, 303, 282].

К вторичным, опосредованным эффектам цеолитов можно отнести повышение потребления кислорода тканями печени и миокарда у беспородных крыс, как в контроле, так и на фоне введения в систему пирувата натрия при 37 °С. Изучение системы при температуре 27 °С показало существенное снижение потребления кислорода, но в меньшей степени в опыте, чем в контроле, что можно рассматривать как усиление регуляторных механизмов энергетического гомеостаза при гипотермии [298, 316].

В литературе отсутствует достаточное количество данных, целостно отображающих эффекты цеолитов на систему эритрона. А. Г. Kartashev и А. К. Baskurin [246] описали стимуляцию эритропоза у молодых мышей, получавших натуральный цеолит с пищей, но истощение его в периоде старения после длительного приема. Н. Г. Курамшиной с соавт. и Н. Г. Береговой показано повышение общего количества эритроцитов, лейкоцитов и Hb в экспериментах на курицах [107, 23].

Вышеперечисленные биологические эффекты цеолитов частично обусловлены их детоксицирующим действием и биотрансформацией части высокотоксичных продуктов в менее токсичные и нетоксичные вещества. «На поверхности цеолита происходят реакции обмена ионов, окисления, гидролиза

сахаров, липидов, перекисей, гидроперекисей, мочевой кислоты. Кроме того, имеет место сорбция ферментов, усиление транспорта веществ в просвет кишечника из крови путем диффузии через железы желудочно-кишечного тракта, увеличение скорости кровотока в брыжеечных сосудах» [313, 250, 270, 157].

В литературе имеются сведения об изучении влияния приема клиноптилолит-монтмориллонитовой добавки к пище (в дозе 0,5 г/кг) на физиологические параметры и биохимические показатели крови здоровых добровольцев. Контрольные исследования проводились через 2, 4, 6 недель приема препарата. Отмечено улучшение общего самочувствия, физической выносливости и работоспособности [26].

В 2010-е годы начинают появляться научные статьи, в которых обсуждается возможность применения цеолитов в комплексной терапии онкологических заболеваний [233, 210, 297, 207, 309]. Согласно результатам некоторых исследований, проведенных на больных раком мышах и собаках, использование в терапии животных микроизмельченного цеолитного клиноптилолита (МЦК) способствовало уменьшению размера опухолей и улучшало общее состояние животных [319, 151, 247].

В опытах *in vitro* с различными линиями раковых клеток и на животных, зараженных раком, выявлена способность клиноптилолита вызывать уменьшение размеров опухоли, увеличение продолжительности жизни и улучшение общего самочувствия, благодаря блокирующему действию на протеинкиназу В, ослаблению сигналов выживания раковых клеток и экспрессии белков-супрессоров опухоли p21 и p27 [255].

В литературе показана возможность активации цеолитов путем микроскопического измельчения. Частицы МЦК уменьшают ПОЛ, замедляя продукцию гидроксильных радикалов [298]. У микроизмельченного цеолита отсутствуют волоконные частицы, которые, как считается, могут производить гидроксильные радикалы, поэтому МЦК считается безопасным при пероральном применении – он не только не токсичен сам по себе, но также может адсорбировать токсичные соединения, например, оксид азота и другие. Также в некоторых исследованиях было показано, что раковые и нормальные клетки по-разному отвечают на воздействие МЦК, что позволяет сделать вывод о

возможности использования МЦК в качестве пищевой добавки в ходе химиотерапии рака [287, 319, 247, 207].

Рядом авторов показаны антиоксидантные свойства природных цеолитов. Так, группой исследователей под руководством V. Sverko показано, что трехнедельное применение МЦК значительно уменьшает ПОЛ в гепатоцитах. Кроме этого, был отмечен рост концентрации общей супероксиддисмутазы [306]. Н. В. Береговой и Н. В. Герасименко показано значительное увеличение активности супероксиддисмутазы и общего количества антиоксидантов в сыворотке крови цыплят на фоне введения в рацион цеолита типа NAX. При этом отмечено снижение концентрации МДА. Помимо этого, в данной работе показано усиление продукции лизоцима и общая стимуляция неспецифической резистентности организма цыплят [24]. М. А. Гагаро отмечает выраженный антиоксидантный эффект цеолитов Мысовского месторождения (ХМАО-Югра) [43].

Другими исследователями было выявлено антибактериальное действие цеолитов [272, 242, 303], а также был выявлен и первично изучен пребиотический эффект клиноптилолита на рост типичных представителей кишечной микрофлоры (*Lactobacillus acidophilus* и *Bifidobacterium bifidum*) [260]. Есть данные, свидетельствующие о способности цеолитов избирательно элиминировать патогенную микрофлору кишечника – без оказания негативного влияния на кишечную палочку, предположительно вследствие присущей кишечной палочке меньшей подверженности адгезии. Что касается ряда других микроорганизмов, предполагается, что цеолиты могут способствовать их агрегации, а затем, после образования конгломератов из цеолитов и патогенной микрофлоры, они выводятся из организма [216]. Также встречаются сообщения о проявлении некоторыми цеолитами антимикотической активности, одним из механизмов подобной активности может являться связывание грибного мицелия с алюмосиликатным каркасом.

Показано активное ингибирование МЦК пролиферации ряда вирусов (эховирус 7, вирус простого герпеса 1, вирус Коксаки). Авторы предполагают неспецифический механизм данного явления, связанный с попаданием вирусных частиц в цеолитовые поры. «Эти предварительные результаты показывают

возможность терапевтического применения микронизированного цеолита как местно (против герпесвирусной инфекции), так и орально (в случаях аденовирусной или энтеровирусной инфекции)» [286].

Таким образом, биологическая активность природных цеолитов убедительно доказана многочисленными экспериментами отечественных и зарубежных исследователей. В этом отношении наиболее эффективным минералом цеолитовой группы оказался клиноптилолит.

В 1996 году в России появились первые средства для пищевого и медицинского использования, содержащие клиноптилолит. Группой новосибирских ученых была разработана и запущена в серийное производство линия БАД «Литовит». Первый зарубежный аналог «Литовита» – «Мегамин» появился в 2003 г. Над его созданием трудилась интернациональная группа ученых из Хорватии, Австрии, Германии и США.

\* \* \*

Проанализированные нами классические и современные литературные источники демонстрирует актуальность изучения биологических эффектов природных цеолитов. Между тем, мы не встретили в доступных нам источниках информацию о влиянии природных цеолитов на различные параметры неспецифической резистентности в эколого-климатических условиях Среднего Приобья. В то же время, описанная в литературе способность клиноптилолита стимулировать эритропоэз и снижать процессы ПОЛ позволяет рассчитывать на их эффективность в ситуациях, сопровождающихся повышением кислородно-энергетического гомеостаза, что и определило цель нашего исследования.



## ГЛАВА 2 ОРГАНИЗАЦИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Организация исследования

Исследования выполнялись в два этапа. На первом этапе нами был организован эксперимент на лабораторных крысах, моделирующий воздействие низких температур как основного негативного фактора окружающей среды ХМАО-Югры, приводящего к гипоксии, и как следствие, напряжению неспецифических адаптационных механизмов антигипоксической направленности. Основная задача, поставленная перед нами на этом этапе, заключалась в подтверждении имеющихся литературных данных о влиянии природного цеолита (клиноптилолит) Холинского месторождения на исполнительные и регуляторные параметры неспецифической резистентности в норме и при экстремальном воздействии низких температур. Параллельно мы исследовали наличие аналогичных биологических эффектов у цеолитов Мысовского месторождения, расположенного на территории ХМАО-Югры, для оценки перспектив его использования. Экспериментальные данные, полученные и проанализированные на первом этапе исследования, стали теоретической и практической основой планирования и организации второго этапа.

Второй этап работы включал наблюдение за добровольцами первой группы здоровья, а также имеющими сердечно-сосудистую дисфункцию, проживающими на территории Ханты-Мансийского автономного округа – Югры (ХМАО-Югры), в г. Ханты-Мансийск. Группы сравнения составляли жители г. Тюмени первой группы здоровья и тюменцы с аналогичной дисфункцией.

Оба этапа исследования были одобрены локальным этическим комитетом Ханты-Мансийской государственной медицинской академии (ХМГМА) (протокол заключения № 48 от 07.06.2019 года).

*Методы исследования экспериментальных животных.* В качестве экспериментальных животных были выбраны широко используемые в подобных работах белые нелинейные крысы. Все животные были половозрелыми самцами, с массой тела  $165 \pm 15$  граммов. Чтобы исключить влияние годовых ритмов, исследование проводилось в зимние месяцы. Общее количество экспериментальных животных составляло 128 особей. Животные были разделены

на 6 групп: контрольная (n=16) и 1-я опытная группа (n=16) – интактные животные, содержащиеся в стандартных условиях при  $t=21-24$  °С и со стандартным рационом без ограничений в воде, с естественной сменой освещенности; 2-я (n=24) и 3-я (n=24) опытные группы – животные, содержащиеся в аналогичных условиях и ежедневно получавшие порошкообразный природный цеолит Мысовского месторождения (цеолит 1), добываемый в пойме реки Большая Люля (Березовский район ХМАО-Югры), производитель – Общество с ограниченной ответственностью Научно-производственное объединение «ИНТЕРЛИТ» (г. Ханты-Мансийск). Цеолитовый порошок серо-зеленоватого цвета был представлен фракцией менее 0,472 мм. Минерал представлял собой естественную природную смесь алюмосиликатов седьмой минералогической группы с преобладанием клиноптилолита (не менее 75%) и семейства монтмориллонита-каолинита (не менее 15%). В качестве инертных примесей присутствуют кальцит и кварц [43].

4-я (n=24) и 5-я (n=24) опытные группы получали обогащенный порошкообразный природный цеолит Холинского месторождения (цеолит 2), добываемый в Монголо-Забайкальской цеолитоносной провинции, Забайкальский край, производитель – Акционерное общество Научно-производственная фирма «Новь» (АО НПФ «Новь», г. Новосибирск). Цеолит представлял собой порошок светло-серого цвета без запаха и нейтральный на вкус. Дисперсность составляла  $0,35\pm 0,05$  мм. Химический состав минеральной составляющей (%): Si – 38,4–46,1; Al – 6,2–7,3; Fe – 1,05–3,15; Mg – 0,09–1,2; K – 2,24–4,15; Mn – 0,0154–0,308, что соответствует клиноптилолиту. Технические условия производства обогащенных цеолитов допускают наличие небольшого числа примесей: монтмориллонита, диоксида кремния  $\text{SiO}_2$ , кристобалита и альбита  $\text{Na}(\text{AlSi}_3\text{O}_8)$  [202]. Порошки подмешивались в корм животным из расчета 0,25 г/кг массы тела в течение 20 дней.

На 10-й и 20-й дни эксперимента половину животных 1-й, 3-й и 5-й групп подвергали холодовому воздействию – помещали на трое суток в холодовую камеру при температуре  $0\dots+4$  °С. Продолжительность пребывания животных в холодной камере была выбрана исходя из работ Т. М. Бондаренко с соавт. [31, 30]. По окончании эксперимента животных декапитировали, кровь собирали в

центрифужные гепаринизированные пробирки для дальнейших гематологических, биохимических и биофизических исследований. В качестве групп сравнения использовали животных контрольной, а также 2-й и 4-й опытных групп.

Схема организации первого этапа исследования представлена ниже.



**Схема 1 – Организация модельного эксперимента**

Эксперименты были выполнены в соответствии с Европейской Конвенцией по защите экспериментальных животных [83].

**Характеристики групп обследованных лиц.** Для обследования мы выбрали мужчин и женщин в возрасте от 18 до 75 лет, относящихся к первой группе здоровья, проживающих в ХМАО-Югре (г. Ханты-Мансийск), а также группу лиц с дисфункцией ССС аналогичной возрастной и половой принадлежности. За дисфункцию ССС нами было принято зафиксированное в медицинском учреждении повышение АД у добровольцев в диапазоне систолического

артериального давления (АДС) от 140 до 159 мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления (АДД) от 90 до 99 мм рт. ст. На момент обследования все добровольцы находились в фазе ремиссии хронических заболеваний более 3-х месяцев. Все обследованные лица родились, либо проживали на территории Югры не менее 15 лет. Общее количество обследованных лиц составило 276 человек.

Группой сравнения служили 225 жителей г. Тюмени, расположенного на юге Тюменской области, аналогичного возрастного диапазона и состояния здоровья.

Исходя из наличия выраженной сезонной динамики колебаний АД [47], обследование добровольцев проводили в весенние месяцы, когда выраженность этого параметра максимальна.

Набор материала осуществлялся на базах лаборатории эволюционной и популяционной физиологии ТюмГУ, Окружной клинической больницы (г. Ханты-Мансийск), кафедры медицинской и биологической химии ХМГМА, Тюменского кардиологического центра – филиала «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии Наук». Работа была выполнена в Тюменском ГМУ Минздрава РФ.

Критерии включения добровольцев в исследование:

1) наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании; 2) отсутствие у добровольцев острых заболеваний, хронические заболевания – в стадии ремиссии (длительность ремиссии – не менее 3-х месяцев).

Для исключения добровольцев из исследования были выбраны следующие критерии:

1) отказ от участия в обследовании для исследования; 2) наличие острых заболеваний либо обострение хронических заболеваний, ремиссия после заболеваний менее 3-х месяцев; 3) наличие у добровольца ишемической болезни сердца (ИБС), АГ II-III степени, некоронарогенных заболеваний миокарда (вне зависимости от стадии ремиссии).

Методика проводимых исследований предполагала употребление добровольцами, проживающими в регионе ХМАО-Югра, натурального цеолита в качестве пищевой добавки. В исследовании использовался обогащенный природный цеолит Холинского месторождения в форме порошка. Производитель – АО НПФ «Новь» (г. Новосибирск). Данный цеолитовый порошок является основой для

производства БАД к пище «Литовит М» [202] и совершенно безопасен для употребления человеком.

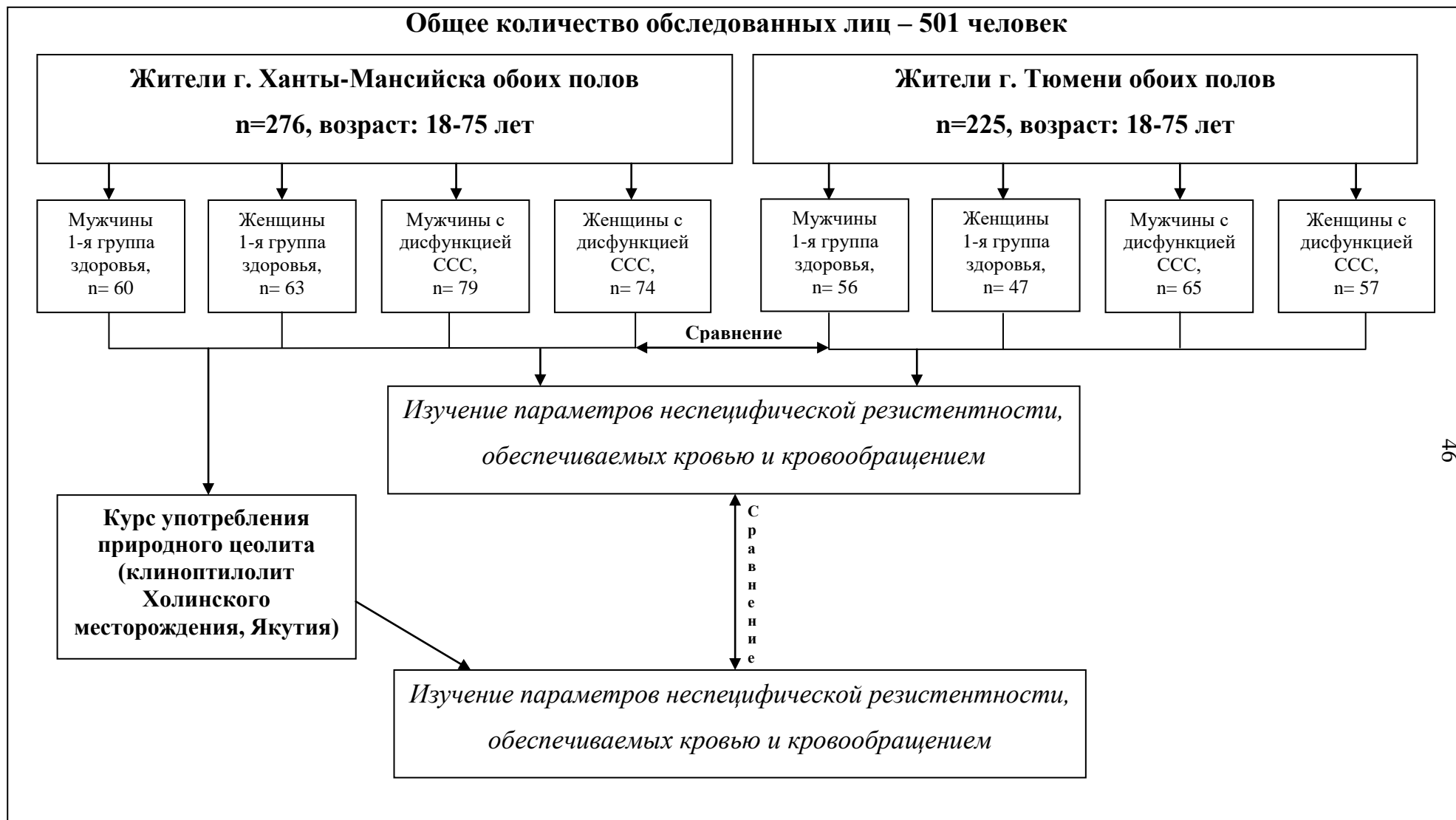
Добровольцы принимали порошкообразный цеолит согласно рекомендациям Сибирского федерального центра оздоровительного питания [123] – дважды в сутки в количестве 1,25 г, эти приемы было рекомендовано разнести во времени: добровольцы должны были принимать порошкообразный цеолит утром и вечером, за полчаса до приёма пищи. Клиноптилолитовый порошок рекомендовалось запивать водой (в количестве около 100 мл). Курс приема порошкообразного клиноптилолита продолжался 30 дней (стандартный срок для подобных исследований), в середине курса был сделан перерыв на 5 дней.

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы: методы функциональной диагностики сердечно-сосудистой системы, гематологические, биохимические и биофизические методы анализа периферической крови.

Забор крови у испытуемых производился из локтевой вены утром, строго натощак. В дальнейшем определяли морфологические, биохимические, а также биофизические ее показатели.

План организации второго этапа исследования представлен на Схеме 2.

В ходе работы были использованы как стандартные инструментальные методы определения показателей, так и автоматические гематологические (“Coulter MaxM”, Beckman Coulter Inc., США) и биохимические анализаторы (“Beckman Synchron CX 5 Clinical Analyzer”, Beckman Coulter Inc., США).



**Схема 2 – Организация второго этапа исследования**

## 2.2 Методы исследования

### *Исследование функциональных показателей ССС*

Оценка основных характеристик функционирования сердечно-сосудистой системы у участвовавших в исследовании добровольцев проводилась следующим образом:

- 1) определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС) – в покое, перед измерением ЧСС у испытуемых отсутствовали физические нагрузки;
- 2) АД у испытуемых измерялось по методу Н.С. Короткова, на правой руке в положении сидя в состоянии покоя. Для измерения АД был использован тонометр UA-707 фирмы «AD Company Limited» (Япония);
- 3) определяли пульсовое давление (ПД) – ПД вычислялось как разность АДС и АДД. Степень напряжения регуляторных механизмов неспецифической резистентности организма оценивали следующим образом: у испытуемых вычисляли соответствующие расчетные индексы и коэффициенты – минутный объем кровообращения (МОК), двойное произведение (ДП), а также определяли вегетативный индекс Кердо (ВИК) по формулам:

$$\text{МОК} = (200 \text{ ПД} \cdot \text{ЧСС}) / (\text{АДС} + \text{АДД})$$

$$\text{ДП} = \text{ЧСС} \cdot \text{АДС} / 100$$

$$\text{ВИК} = (1 - \text{АДД} / \text{ЧСС}) \cdot 100$$

### *Методы гематологических исследований*

В исследованиях были использованы как инструментальные методы, так и автоматические гематологические анализаторы. Объектом исследования послужили цельная кровь и эритроцитарная масса.

Для получения эритроцитарной массы кровь центрифугировали 15 минут при 3000 об/мин. Отбирали плазму; лейкоцитарную пленку, образовавшуюся на поверхности эритроцитов, удаляли с помощью фильтровальной бумаги. Эритроцитарную массу трижды отмывали охлажденным физиологическим раствором.

*Определение числа эритроцитов в крови.* Отмытую эритроцитарную массу разводили физиологическим раствором в 1000 раз. Из полученного образца после

тщательного перемешивания отбирали 20 мкл и вносили в камеру Горяева. Считали количество клеток в 5 больших квадратах по диагонали расчерченного поля. Количество клеток в 1 мл исходной суспензии рассчитывали по формуле:

$$A = \frac{a \cdot n \cdot 10^3}{V \cdot 5},$$

где  $A$  – количество клеток в 1 мл;

$a$  – количество эритроцитов в 5 больших квадратах;

$V = 4 \cdot 10^{-3}$  (объем одного большого квадрата);

$n = 1000$  (разведение эритроцитарной массы) [197].

*Измерение диаметра эритроцитов.* В работе был использован метод эритроцитометрии [61].

На предметное стекло помещали каплю крови. Приготавливали мазок. Мазок маркировали перманентным маркером и фиксировали этанолом (40 минут). Окрашивание мазков по Романовскому-Гимзе (краситель и дистиллированная вода в соотношении 1:3) производили в течение 25 минут после полного высыхания, после чего на мазки с красителем наносилась дистиллированная вода на 5 минут. Удаление красителя производилось под струей воды. Готовый окрашенный мазок изучали под микроскопом с иммерсионным объективом.

Измерение диаметров эритроцитов (не менее 100 на один мазок) производили с помощью окуляр-микрометра. Для получения истинных величин использовали коэффициент пересчета, равный для окуляр-микрометра, использованного в нашей работе – 5,6. Отмечали результат измерения каждого эритроцита.

Полученные данные использовали для построения эритроцитометрических кривых (Прайс-Джонса).

*Определение количества лейкоцитов в крови.* Для разведения исследуемой крови в 20 раз использовали 3 %-ную уксусную кислоту ( $\text{CH}_3\text{COOH}$ ). Чтобы получить двадцатикратное разведение, в пробирке смешивались 0,4 мл  $\text{CH}_3\text{COOH}$  и 0,02 мл крови. Пробирку нумеровали перманентным маркером. Подсчет количества лейкоцитов производили в камере Горяева [169]. Разведенную кровь встряхивали, после чего каплю помещали в камеру при помощи стеклянной



палочки. Подсчет количества лейкоцитов выполняли при помощи микроскопа (окуляр – 10х, объектив – 8х) в ста больших квадратах.

Расчет общего количества лейкоцитов производили по стандартной формуле, включающей разведение крови (20), число квадратов, подлежащих подсчету (100) и объем большого квадрата (1/250 мкм).

$$x = \frac{a \cdot 250 \cdot 20}{100},$$

то есть  $x = a \cdot 50$ ,

где  $x$  – количество лейкоцитов в крови;

$a$  – количество лейкоцитов в 100 больших квадратах. Количество подсчитанных нами лейкоцитов умножали на 50.

*Определение лейкоформулы и НАРО.* Каплю крови наносили на предметное стекло. С помощью камеры Горяева делали мазок. Полученный мазок нумеровался при помощи перманентного маркера и фиксировался метанолом (15 минут). Окрашивание мазков по Романовскому-Гимзе (краситель и дистиллированная вода в соотношении 1:3) производили в течение 25 минут после полного высыхания, после чего на мазки с красителем наносилась дистиллированная вода на 5 минут. Удаление красителя производилось под струей воды. Анализ готовых мазков производился под микроскопом (объектив – 10х, окуляр – 15х) с иммерсией. В образце находили 100 лейкоцитов, а количество различных форм клеток выражалось в процентах [169].

По ступенчатым сдвигам лейкоформулы определяли НАРО по методу Л. Х. Гаркави [50]. Выраженность активации механизмов резистентности рассматривали согласно имеющейся классификации подобных реакций по степени выраженности неспецифического ответа: «реакция тренировки (РТ), реакция спокойной активации (РСА), реакция повышенной активации (РПА), реакция острого (ОС) и хронического стресса (ХС), реакция переактивации (РП)» [150]. Применялся и метод лимфоцитарного окна [50]. Метод заключался в определении НАРО по процентному содержанию лимфоцитов в периферической крови:

<i>Реакция</i>	<i>Содержание лимфоцитов, %</i>
Переактивации	более 44
Повышенной активации	34,5-44
Спокойной активации	28-34
Тренировки	20-27,5
Стресса	Менее 20

### *Методы биохимических исследований крови*

В работе были использованы как инструментальные методы биохимических исследований, так и полуавтоматические биохимические анализаторы.

*Метод определения содержания гемоглобина (Hb).* Метод основан на реакции Hb с гексацианоферратом (III) калия, с образованием метгемоглобина, способного при взаимодействии с ацетонциангидрином образовывать гемиглобинцианид (цианметгемоглобин). Оптическая плотность гемиглобинцианида при длине волны равной 540 нм (зеленый светофильтр) пропорциональна искомой концентрации Hb в образце исследуемой крови [122].

В трансформирующий раствор объемом 5 мл приливали 0,02 мл отмытых и упакованных эритроцитов (разведение в 251 раз). Через 10 минут определяли оптическую плотность полученного раствора против холостой пробы, содержащей только трансформирующий раствор. Для измерений использовали фотоэлектроколориметр с зеленым светофильтром (рабочая длина волны – 540 нм). Расчет концентрации Hb в опытных образцах крови (мг/мл) производили на основании полученных значений оптической плотности.

*Метод экстракции липидов эритроцитов.* Для экстракции липидов эритроцитов использовали следующий метод: «0,1 мл эритроцитарной массы приливали к 9,9 мл смеси растворителя гептан – изопропиловый спирт в объемном соотношении 1:1. Встряхивали 3 мин, добавляли 1 мл воды и выдерживали 1 мин до расслоения фаз. Верхнюю фазу (раствор липидов в гептане) использовали для анализа» [180].

*Определение содержания малонового диальдегида в эритроцитах.* Аликвоты гептанового экстракта (100 мкл) переносили в заранее приготовленные маленькие

пробирки, содержащие 0,4 мл этанола, которые находились на ледяной бане. К пробам добавляли 1 мл 0,67 %-го раствора тиобарбитуровой кислоты (ТБК), закрывали пробирки стеклянными пробками и прогревали 30 минут при температуре 85 °С. По окончании инкубации образцы охлаждали на ледяной бане. Измеряли поглощение супернатантом против холостой пробы (те же компоненты, кроме экстракта липидов) при длине волны равной 535 нм [197].

При расчете количества образовавшегося МДА использовали значение коэффициента молярной экстинкции, составляющего при 535 нм  $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ . Полученные результаты выражали в нмоль/мл экстракта.

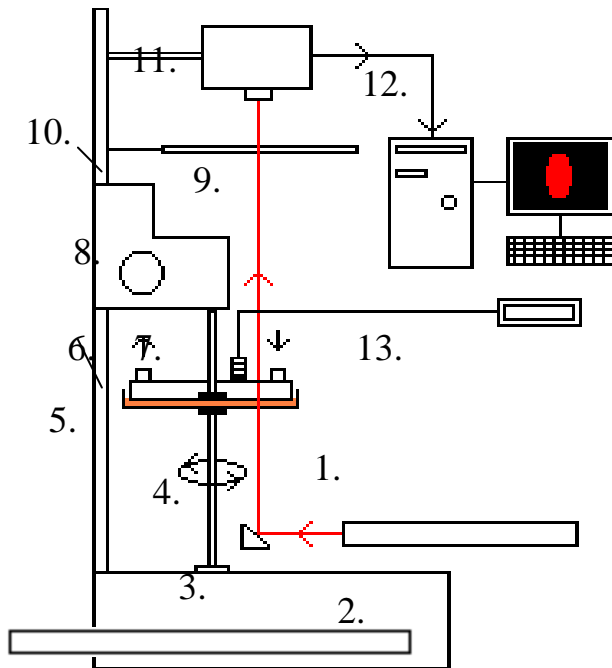
### ***Методы биофизических исследований крови***

Для оценки деформируемости эритроцитов экспериментальных животных и обследуемых людей нами был использован метод эктацитометрии.

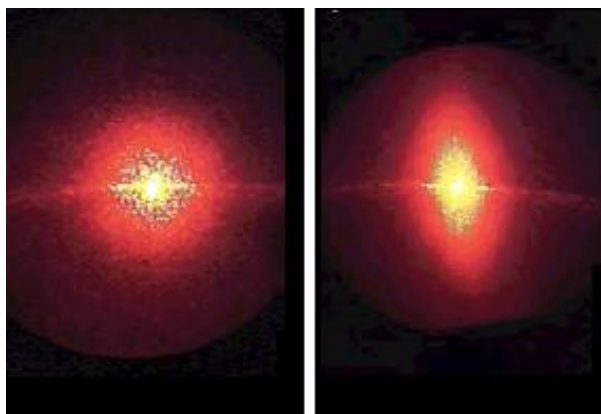
*Определение деформабильности эритроцитов.* 100 мкл крови людей или экспериментальных животных приливали к 3 мл 20 %-го раствора Ficoll-400 (синтетический высокомолекулярный сополимер полисахарозы), который был растворен в «фосфатном буфере (состав: 0,3М NaCl, 0,02М Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 0,005М КН<sub>2</sub>РО<sub>4</sub>, рН = 7,4; при температуре 37 °С)» [155]. Полученную смесь гомогенизировали в стеклянных пробирках конической формы. Индекс деформируемости (деформабильности) эритроцитов измерялся на специальном приборе для биофизических исследований – эктацитометре [1].

В основе метода эктацитометрии лежит прямая корреляция среднеклеточного удлинения эритроцитов, возникающего при сдвиге суспензионной среды с дифракционной картиной, которая возникает при прохождении лазерного пучка сквозь тонкий слой буферного раствора, содержащий взвесь эритроцитов.

Фиксация полученных результатов производится при помощи компьютерной техники и видеотехники. Дифракционная картина динамики деформируемости эритроцитов записывалась при помощи видеокамеры в видеофайлы (использовалась программа Movie Maker). Затем вычисляли индекс деформируемости (деформабильности) эритроцитов при помощи специализированной программы Ecto-1 [155].



**Рисунок 1. Блок-схема портативного эктацитометра:** «1 – лазер; 2 – металлическая опора; 3 – модуль серводвигателя; 4 – поворотное зеркало; 5 – нижняя вращающаяся пластина с пробой крови; 6 – верхняя термостатируемая пластина с “рубашкой” для циркуляции воды; 7 – термодатчик; 8 – механизм регулирования ширины зазора между пластинами; 9 – экран; 10 – вертикальный крепежный стержень; 11 – цифровая видеокамера; 12 – персональный компьютер; 13 – цифровое табло термодатчика» [155].



1

2

**Рисунок 2. Изучаемые дифракционные картины**

1. Эритроциты в состоянии покоя;
2. Эритроциты под воздействием сдвиговой деформации.

### *Статистическая обработка материала*

Статистическая обработка данных проводилась стандартными для обработки подобных исследований методами. Для оценки достоверности полученных результатов использовали классические методы расчётов вариационной статистики. Параметры распределения тестировались с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. «Определялась средняя арифметическая величина полученных данных ( $M$ ) и стандартная ошибка средней арифметической ( $m$ ). Достоверность обнаруженных различий вычисляли с помощью  $t$ -критерия Стьюдента и  $U$  критерия Манна-Уитни. Обнаруженные нами различия считались статистически значимыми при двустороннем уровне их достоверности  $p < 0,05$ , при котором вероятность данного события составляла 95 %» [66]. В работе использовалась программа Microsoft Excel.

## ГЛАВА 3 ОПИСАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Параметры неспецифической резистентности крови у крыс, подвергавшихся холодovому воздействию на фоне употребления цеолитов

Одним из основных условий жизнедеятельности сложных биологических систем является непрерывная адаптация к постоянно меняющимся условиям окружающей среды. Организмы, в силу индивидуальных биологических особенностей, не всегда способны адекватно реагировать на изменения внешней среды, что оказывает негативное влияние на здоровье как отдельной особи, так и целой популяции [166].

Переход органов и целых систем организма в режим, обусловленный изменениями факторов окружающей среды, неизбежно связан с гормональными сдвигами, усилением катаболических процессов и угнетением пролиферации клеток. Это связано с развитием в организме НАРО, при которых происходит интеграция всех сигналов, поступающих на хеморецепторы гипоталамуса и голубого пятна, что приводит к активации симпатoadренальной системы и системы гипофиз-кора надпочечников, являющихся первоочередным механизмом регуляции гомеостаза. При этом звеном, лимитирующим поступление информации к мозговым центрам и доставляющим сигнальные молекулы к исполнительным структурам, является система крови, что ставит ее регуляторную функцию на один уровень с дыхательной, гомеостатической, защитной и другими в процессе адаптации организма к воздействию неблагоприятных средовых факторов [34].

С ростом силы и длительности воздействия внешнего раздражителя возрастает количество продуктов ПОЛ и, как следствие, увеличивается опасность повреждения биологических структур [50, 210, 249, 264, 105].

Учитывая, что основным природным фактором риска здоровья жителей тюменского Севера является холод, а процесс адаптации идет по антигипоксическому пути, нам представлялась актуальной постановка эксперимента на крысах в условиях холодovого воздействия, моделирующего эколого-климатические особенности окружающей среды ХМАО-Югры.

В наших исследованиях мы использовали цеолиты двух различных месторождений: Мысовского (цеолит 1) и Холинского (цеолит 2). Минералы первого месторождения интересны нам в свете активной разработки цеолитовых месторождений в ХМАО-Югре и определения возможности их применения в клинической практике [20]. Цеолит Холинского месторождения были выбран как прошедший все стадии доклинических и клинических исследований и активно применяемый в качестве составной части биологически активных добавок различного спектра действия [202].

Первые 2 дня крысы, в чей рацион были введены порошкообразные цеолиты, принимали пищу неохотно, что обуславливалось изменениями в привычном характере питания. С третьего дня эксперимента поведение животных перестало чем-либо отличаться от такового у остальных крыс.

Анализ лейкограммы первой опытной группы (Таблица 1) показал следующее: наблюдался достоверный рост общего числа лейкоцитов, а также увеличение % содержания палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов. Также было отмечено достоверное уменьшение в крови эозинофилов и лимфоцитов.

Процентное содержание сегментоядерных нейтрофилов, которые являются одним из факторов неспецифической резистентности (участвуя в фагоцитозе в тканях и на слизистых), достоверно увеличилось более чем на 60 % ( $p < 0,05$ ). Количество же лимфоцитов, клеток, которые обеспечивают лимфоидный иммунитет, достоверно уменьшилось. Возможным объяснением этого явления могло бы быть возрастание выхода лимфоцитов из кровотока в ткани.

Учитывая тот факт, что лимфоциты и сегментоядерные нейтрофилы являются основными клетками-маркерами, реагирующими на различные внешние изменения [50], нами был сделан вывод о возникновении стресс-реакции в организме животных.

Добавление к пищевому рациону экспериментальных животных порошкообразных цеолитов привело к достоверным изменениям лейкоцитарной формулы.

Минеральная добавка вызвала повышение количества лейкоцитов и процентного содержания нейтрофилов, а также привела к незначительному снижению процентного содержания лимфоцитов на 10-й день эксперимента.

Таблица 1

**Показатели ( $M \pm m$ ) лейкограмм и красной крови крыс в эксперименте после 10-ти дней употребления цеолитов**

Показатель крови Группа	Лейкоциты $10^9/\text{л}$	Палочк. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Гб, г/л
Контроль (n=8)	4.380± 0.120	0.720± 0.240	16.640± 2.010	1.550± 0.400	1.810± 0.180	79.280± 2.130	7.220± 0.030	154.70± 0.920
Первая опытная (интактные+охлаждение) (n=8)	5.960± 0.190*	1.390± 0.170*	26.890± 1.570*	0.110± 0.160*	1.650± 0.650	69.960± 1.910*	6.700± 0.090*	137.20± 1.410*
Вторая опытная (интактные + цеолит 1) (n=12)	4.920± 0,110*	0.970± 0.210	18.330± 1.060*	1.350± 0.320	1.830± 0.260	77.520± 1.870	7.390± 0.120*	157.90± 0,540*
Третья опытная (охлаждение + цеолит 1) (n=12)	5.940± 0.430* ×	1.370± 0.130* ×	22.070± 1.930* ×	0.160± 0.130* ×	1.320± 0.200* ×	75.080± 1.050* ×	7.900± 0.040* ×	159.30± 1.20* ×
Четвертая опытная (интактные + цеолит 2) (n=12)	4.84± 0.230*	1.210± 0.150*	20.030± 0.940*	1.270± 0.210*	1.770± 0.430*	76.850± 2.030*	7.340± 0.200*	158,1± 0.42*
Пятая опытная (охлаждение + цеолит 2) (n=12)	5.950± 0.900*	1.360± 0.230*	23.150± 0.950*	0.160± 0.240*	1.410± 0.510*	73.890± 1.660*	7.720± 0.110*	158.9± 1.05*

Примечание – n – объем выборки.

Отличия достоверны: по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; между первой, третьей и пятой опытными группами: × –  $p < 0,05$ .

Такие изменения соотношения форменных элементов белой крови соответствуют РТ [53]. Данную реакцию можно расценить как проявление определенного напряжения адаптационных и защитных механизмов организма, или подготовки к переходу на следующий этап реагирования. Однако эти изменения кратковременны, и к 20-му дню исследования показатели лейкоформулы во второй и четвертой опытных группах приближались к контрольным значениям (Таблица 2).

Изменения в третьей и пятой опытных группах животных, которые были подвержены переохлаждению на фоне цеолитсодержащей диеты, характеризовались лейкоформулой по типу стресса, но гораздо менее выраженной,



причем значения процентного содержания форменных элементов в лейкоформуле у животных, подвергнутых холодовому воздействию на 20-й день эксперимента, были очень близки контрольным.

Количество эритроцитов у интактных крыс, подвергавшихся холодовому воздействию, было снижено более чем на 7 % ( $p < 0,05$ ). При этом содержание Hb в них снизилось на 11,3 % ( $p < 0,01$ ) по сравнению с контрольными значениями.

Таблица 2

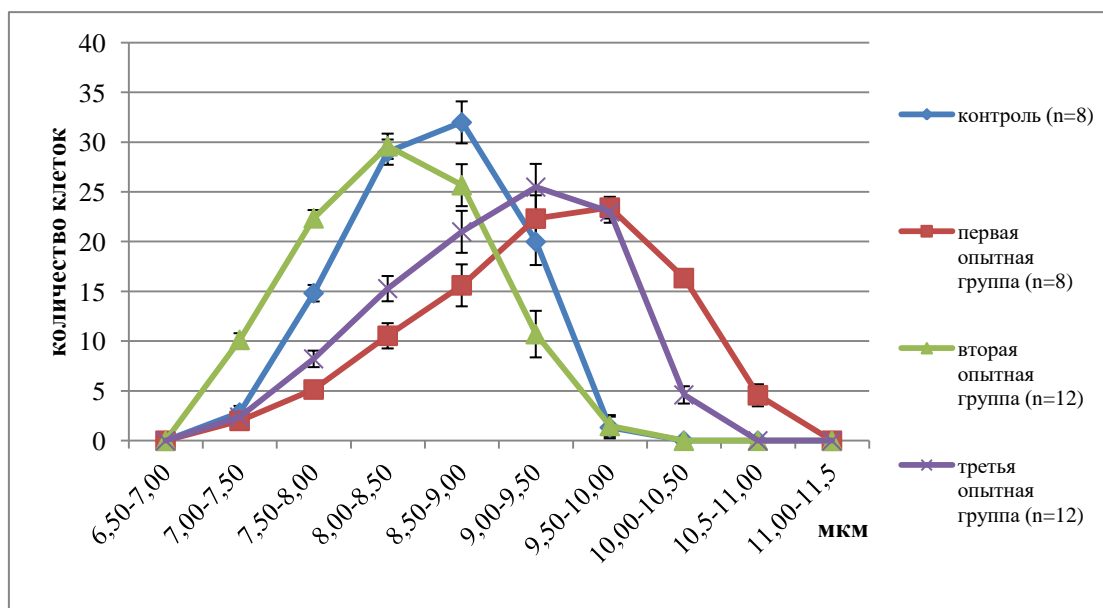
**Показатели ( $M \pm m$ ) лейкограмм и показателей красной крови крыс в эксперименте на 20-й день употребления цеолитов**

Показатель крови Группа	Лейкоциты $10^9/\text{л}$	Палочк. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %	Эритроциты, $10^{12}/\text{л}$	Hb, г/л
Контроль (n=8)	4.200± 0.110	0.710± 0.160	15.590± 2.120	1.420± 0.470	1.910± 0.260	80.370± 2.230	7.120± 0.040	152.30± 0.710
Первая опытная (интактные+охлаждение) (n=8)	6.010± 0.160*	1.710± 0.130*	24.240± 1.340*	0.180± 0.460*	1.710± 0.240	72.160± 0.710*	6.520± 0.120*	124.50± 1.730*
Вторая опытная (интактные + цеолит 1) (n=12)	4.320± 0.110*	0.750± 0.110*	16.240± 1.110	1.430± 0.420	1.870± 0.320	79.710± 1.030	7.170± 0.030□	159.20± 0.140*
Третья опытная (охлаждение + цеолит 1) (n=12)	5.140± 0.430*×	1.210± 0.130*×	17.600± 1.930*×	0.750± 0.130*×	1.950± 0.200	78.490± 1.050*×	7.640± 0.120*×	168.30± 1.220*×
Четвертая опытная (интактные + цеолит 2) (n=12)	4.310± 0.230*	0.660± 0.080	15.340± 1.410	1.450± 0.240	1.930± 0.540*	77.640± 3.120*	7.240± 0.090*	161.40± 0.310*
Пятая опытная (охлаждение + цеолит 2) (n=12)	5.230± 0.370*×	1.120± 0.190*×	16.360± 1.880×	1.360± 0.610×	2.060± 0.400×	78.240± 2.030*×	7.720± 0.260*×	171.00± 0.230*×

Примечание – n – объем выборки.

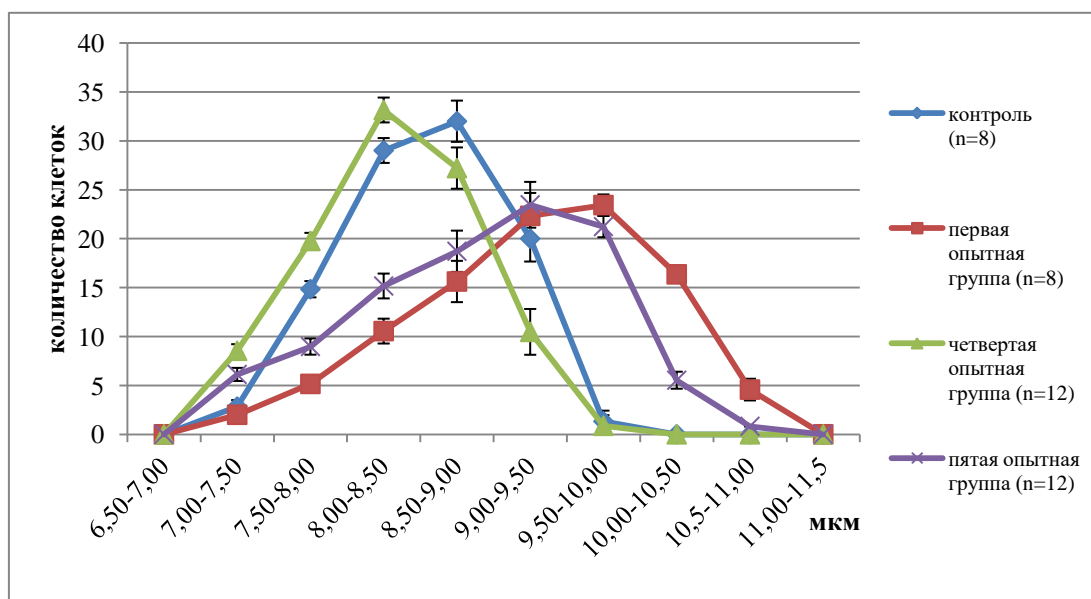
Отличия достоверны: по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ ; между первой, третьей и пятой опытными группами: × –  $p < 0,05$ .

Данные эритроцитометрии, представленные в виде кривых Прайс-Джонса, представлены на Рисунках 3,4. Как видно из диаграмм, кривая Прайс-Джонса крыс первой опытной группы характеризовалась максимальным расширением основания, что указывает на значительную степень анизоцитоза.



Примечание – n – объем выборки.

**Рисунок 3. Распределение эритроцитов по диаметру у крыс контрольной и получавших цеолит 1 опытных групп животных, подвергнутых холодовому воздействию на 10-й день эксперимента**



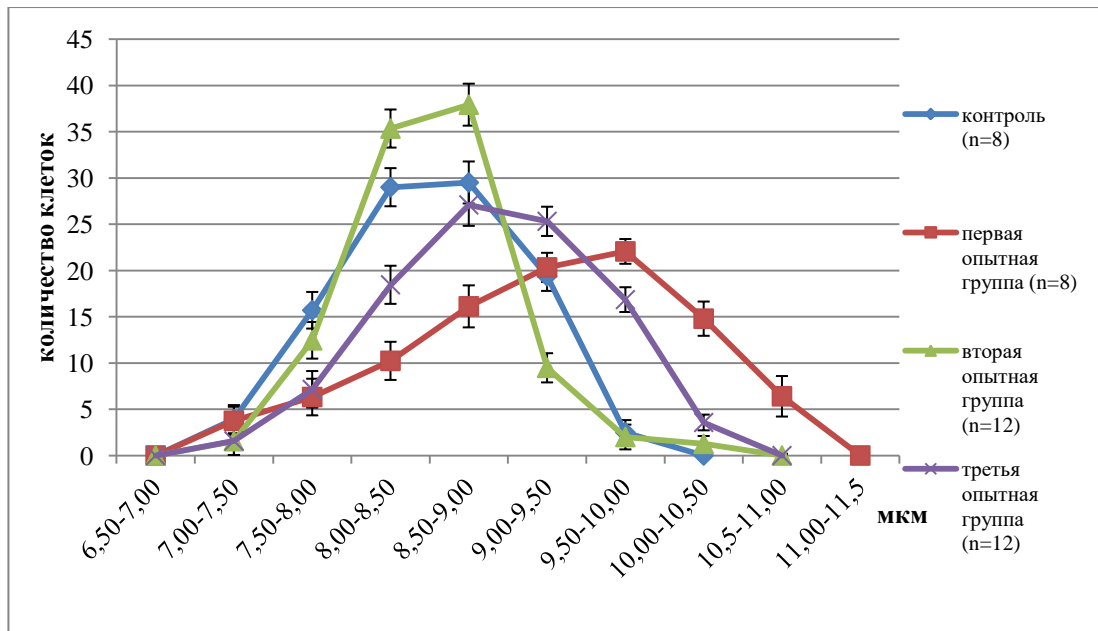
Примечание – n – объем выборки.

**Рисунок 4. Распределение эритроцитов по диаметру у крыс контрольной и получавших цеолит 2 опытных групп животных, подвергнутых холодовому воздействию на 10-й день эксперимента**

Расширение вершины кривой и смещение ее вправо показывают возросшее количество молодых эритроцитов, характеризующихся большим (по сравнению с нормоцитами) диаметром [62].

Содержание эритроцитов у интактных крыс, получавших цеолиты, оказалось несколько выше, чем в контроле, возросло и содержание Нв.

Вероятно, на десятый день эксперимента это связано с состоянием напряжения, которое испытывали крысы, в чей рацион были введены цеолиты, и как следствие, – выброс старых, переполненных Нв эритроцитов, из селезеночного депо. Данные, полученные в ходе эритроцитометрии, свидетельствуют в пользу подобных выводов. Число эритроцитов с диаметром меньше 8,5 мкм резко возросло по сравнению с таковым у контрольной группы животных, независимо от места происхождения цеолитов.

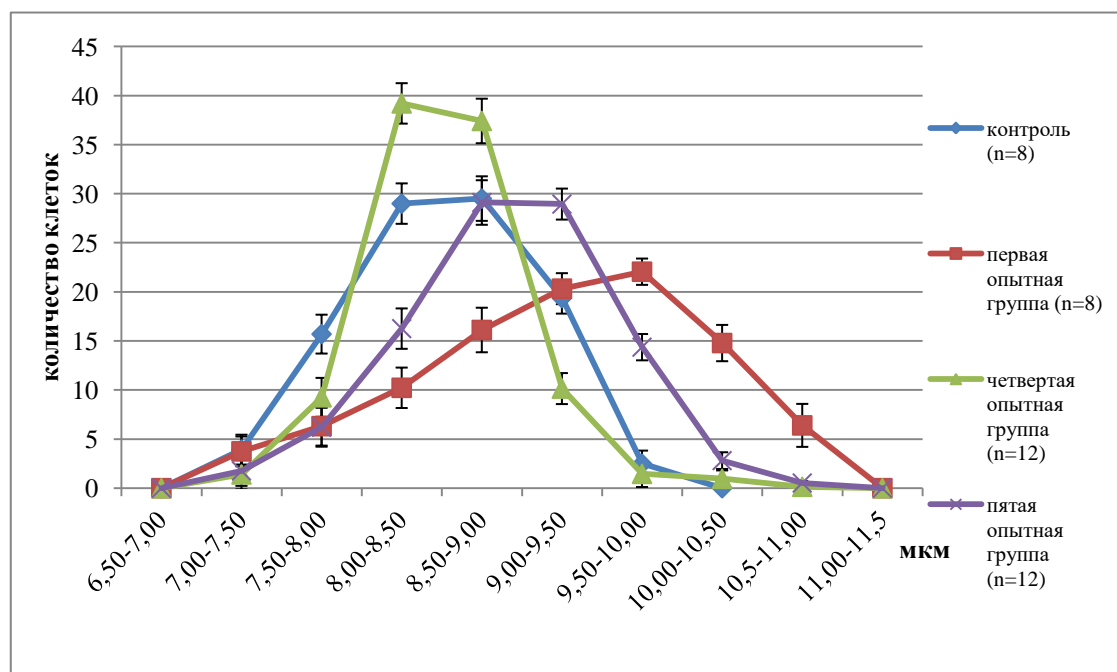


Примечание – n – объем выборки.

**Рисунок 5. Распределение эритроцитов по диаметру у крыс контрольной и получавших цеолит 1 опытных групп животных, подвергнутых холодovому воздействию на 20-й день эксперимента**

На 20-й день эксперимента ситуация изменилась (Рисунки 5, 6): большая часть эритроцитарной массы была представлена зрелыми нормоцитами. Количество микро- и макроцитов снизилось по сравнению с контролем, что мы склонны связывать с мягкой стимуляцией эритропоэза, вызванной приемом цеолитов [246].

При этом показатели общего количества эритроцитов и концентрации Hb оставались на уровне результатов эксперимента, проведенного через 10 дней, после начала применения цеолитов.



Примечание – n – объем выборки.

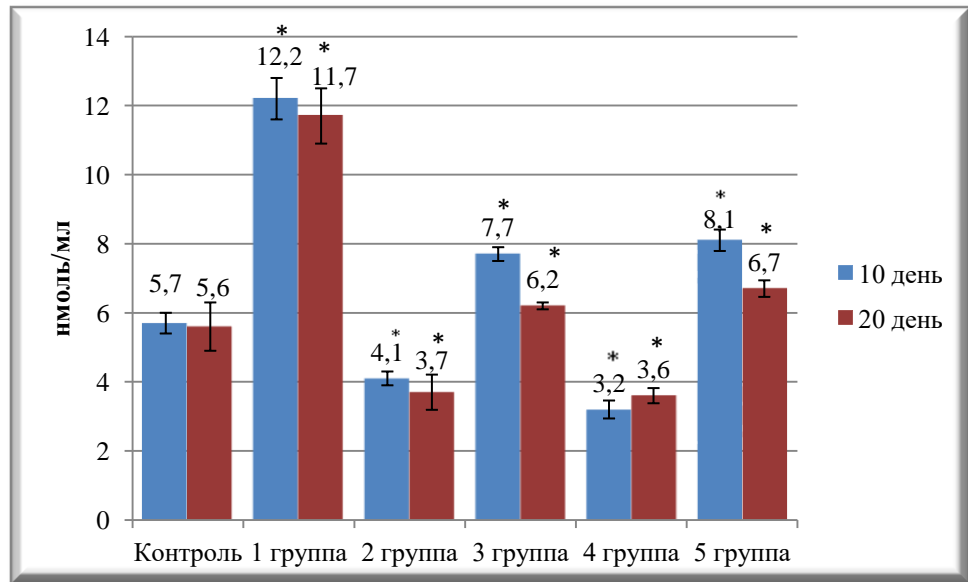
**Рисунок 6. Распределение эритроцитов по диаметру у крыс контрольной и получавших цеолит 2 опытных групп животных, подвергнутых холодовому воздействию на 20-й день эксперимента**

Гематологические изменения у крыс третьей и пятой опытных групп наиболее показательны. Изменения лейкоформулы на десятый день эксперимента не носят столь ярко выраженный характер как в первой группе, но однозначно иллюстрируют реакцию стресса [50]. Животные, подвергнутые холодовому воздействию на 20-й день, демонстрируют значения, близкие к контрольной группе.

Количество эритроцитов и содержание Hb у подвергнутых холодовому воздействию животных, получавших порошкообразные цеолиты на 10-й и 20-й дни, было достоверно выше, чем в контрольной, что очевидно связано с большей устойчивостью эритроцитов к гемолизу, который индуцируется в процессе реализации стресс-реакции через активацию процессов ПОЛ. Кривая Прайс-Джонса животных этой группы не была смещена вправо, как у крыс 1-й группы, но

была далека от контрольного распределения. В крови присутствовали микро-, макро- и нормоциты со сдвигом в область молодых клеток. На 20-й день эксперимента эта тенденция была менее выражена.

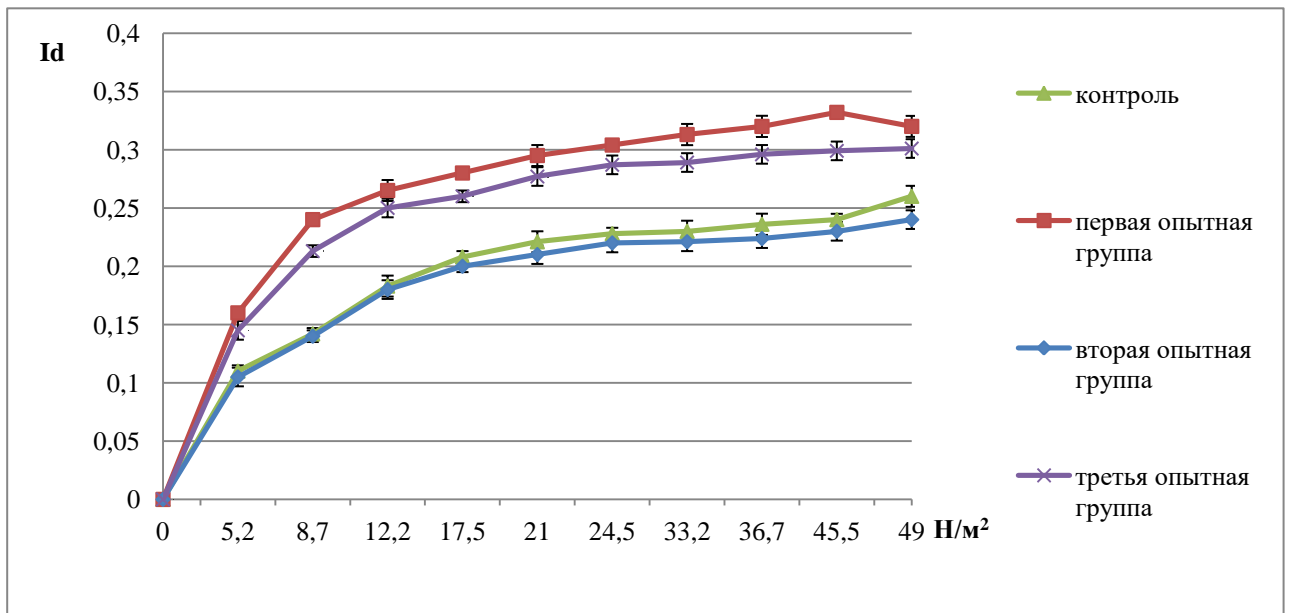
**Рисунок 7. Содержание МДА в мембране эритроцитов экспериментальных крыс на 10-й и 20-й дни употребления цеолитов**



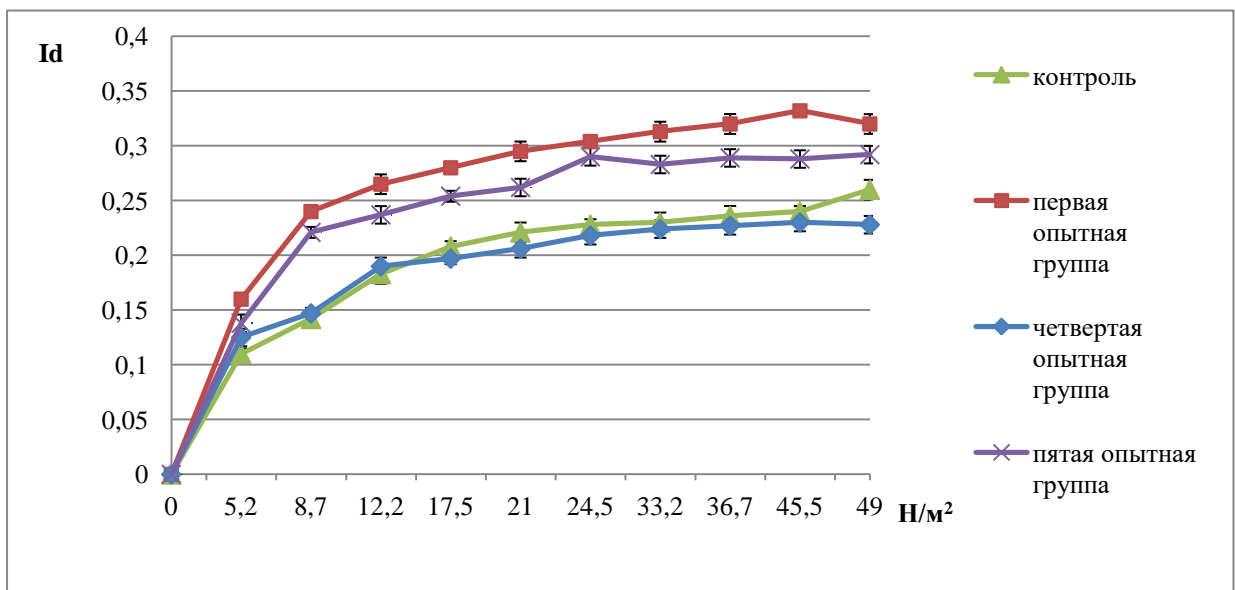
Отличия достоверны: по сравнению с контролем: \* –  $p < 0,05$ .

В ходе работ по определению состояния ПОЛ в мембране эритроцитов (Рисунок 7), в первой опытной группе наблюдался более чем двукратный прирост концентрации МДА. Крысы, получавшие цеолиты, демонстрировали выраженную резистентность процессам ПОЛ. Более эффективным в этом отношении оказались цеолиты Мысовского месторождения. Концентрация МДА в мембране эритроцитов находилась в обратной зависимости от срока приема минералов.

Наряду с агрегацией деформабильность эритроцитов – важнейшая физиологическая характеристика, которая отражает способность этих клеток изменять свою форму при прохождении микроциркуляторного русла, что обеспечивает оптимальную газотранспортную функцию этими клетками. Данная способность претерпевает определенные изменения в ходе реализации реакции стресса [155].



**Рисунок 8. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов крыс от усилия сдвига на 10-й день эксперимента (цеолит 1)**

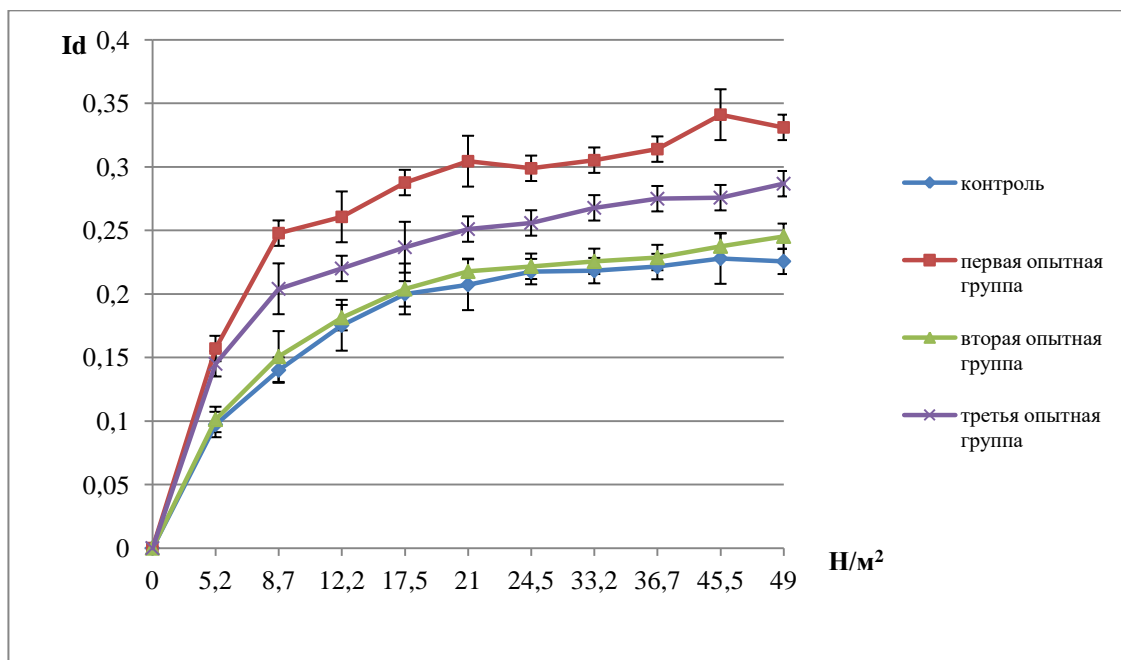


**Рисунок 9. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов крыс от усилия сдвига на 10-й день эксперимента (цеолит 2)**

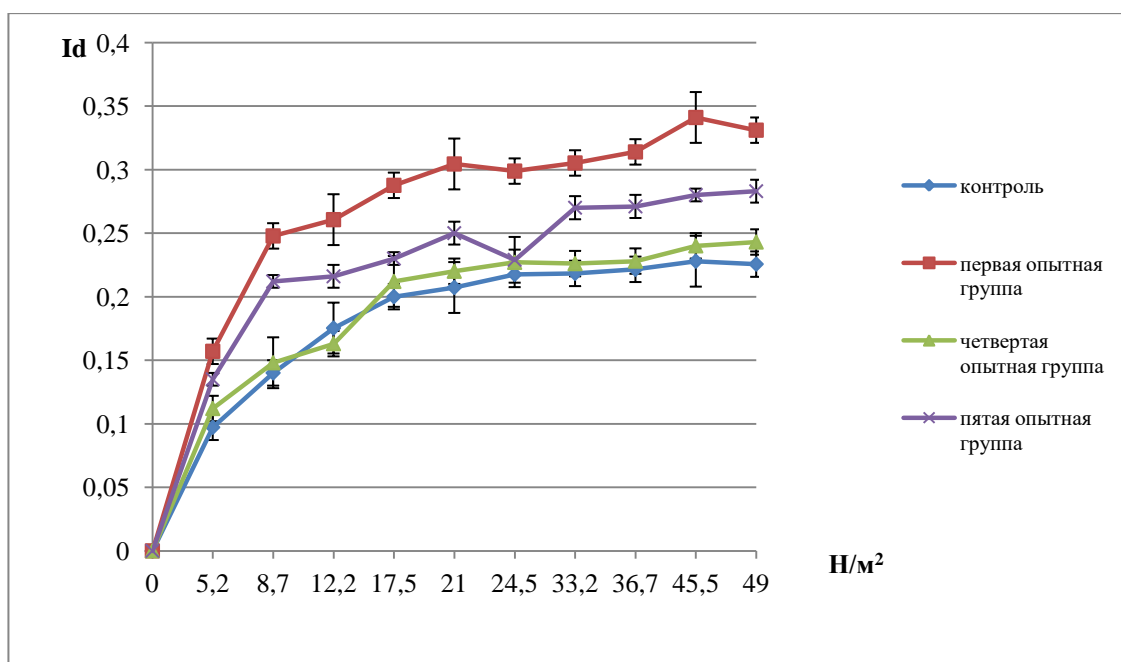
Исходя из полученных выше данных, мы могли предположить незначительные изменения деформабильности во второй группе на фоне серьезных сдвигов в первой и третьей.

Как видно из графиков на Рисунках 8, 9, деформируемость эритроцитов животных, подвергнутых холодovому воздействию, была существенно выше контрольных показателей. Такие изменения характерны для усиленного процесса

эритропоэза, когда из красного костного мозга в кровяное русло выходят молодые макроциты, обедненные Hb, но обладающие высокой деформабильностью, а также гипергликемией, которая вызывает усиленное поглощение глюкозы эритроцитами и повышение осмолярности плазмы.



**Рисунок 10. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов крыс от усилия сдвига на 20-й день эксперимента (цеолит 1)**



**Рисунок 11. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов крыс от усилия сдвига на 20-й день эксперимента (цеолит 2)**

Пониженная деформабильность эритроцитов животных второй и четвертой групп по отношению к контролю, вероятно, является следствием увеличения концентрации Hb и роста вязкости внутриклеточного содержимого на фоне цеолитсодержащей диеты.

Деформабильность эритроцитов на 20-й день эксперимента (Рисунки 10, 11) также претерпела изменения. Заметно улучшились показатели у крыс, получавших цеолиты. Во второй и четвертой группах результаты превысили таковые на 10-й день. В третьей и пятой группах деформабильность была ниже аналогичной, полученной ранее, что может быть связано с цеолитиндуцированной нормализацией эритропоэза.

Модельный эксперимент продемонстрировал, что природные цеолиты способствуют значительным количественным и качественным перестройкам показателей неспецифической резистентности организмов крыс. Снижение липопероксидации и улучшение деформабильности эритроцитов (по сравнению с контролем) демонстрируют антиоксидантную и мембранопротекторную активности изученных цеолитов. Исследованные нами клеточные и молекулярные параметры неспецифической резистентности крыс, пребывавших в условиях низких температур, доказывают высокий адаптогенный эффект этих минералов, независимо от месторождения, что предопределило направление наших дальнейших исследований.



### **3.2 Параметры неспецифической резистентности, обеспечиваемой сердечно-сосудистой системой, у жителей ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита**

Изучение способов адаптации организма в целом неизбежно предполагает исследование, в том числе, и каждой из его систем в частности. Система кровообращения – это самый непосредственный и важный элемент общей адаптационной системы организма человека. Благодаря тому, что сосудистые и сердечные механизмы отличаются большой реактивностью, именно кровеносная система испытывает максимальную нагрузку и зачастую первая проявляет состояние препатологии и патологии в случае разных неблагоприятных воздействий, вне зависимости от генеза последних [3, 181, 41, 15]. Согласно целому ряду исследований, наиболее часто встречаемой на севере Тюменской области сердечно-сосудистой дисфункцией является повышение АД, которое регулярно диагностируют у разных возрастных групп [87, 166, 48, 27, 38].

В данном исследовании участвовали всего 276 человек: 139 лиц мужского пола и 137 женского. Все испытуемые проживали в течение длительного времени на территории ХМАО-Югра (г. Ханты-Мансийск). Группы обследованных лиц были разделены по полу и принадлежности к трудовому процессу: 18–21 год – начинающие трудовую деятельность; 22–60 лет – лица-активные участники трудового процесса; 61 год и старше – пенсионеры. Такая возрастная подборка не соответствовала общепринятым физиологическим классификациям, но учитывала социальные характеристики, важные для достижения человеком жизненных целей.

Параллельно идентичные показатели регистрировали у групп жителей г. Тюмени с целью определения отличий изучаемых показателей в зависимости от экологических условий севера и юга области.

Изучение функционального состояния ССС организмов мужчин и женщин, которые родились, либо в течение подтверждённого длительного времени (не менее 15 лет) постоянно жили на территории ХМАО-Югры, показало следующее. Были отмечены ожидаемые в данном случае половые и возрастные отличия в значениях параметров неспецифической резистентности органов кровообращения (Таблицы 3,4). Заметные отличия в ЧСС между представителями

северной и южной популяций жителей Тюменской области наблюдались у всех групп обследованных лиц мужского и женского пола, вне зависимости от возраста испытуемых.

Так, у мужчин, проживающих на Севере, показатели ЧСС были заметно ниже аналогичных значений у жителей г. Тюмени. В самой молодой группе северян ЧСС равнялась  $73,6 \pm 1,02$  уд/мин. Этот параметр находился в возрастных границах, отмеченных в руководствах для врачей, принятых в РФ, и свидетельствует об усиленном становлении хронотропного механизма у молодых мужчин Севера [166]. С увеличением возраста разница нарастала. У мужчин третьей возрастной группы, возраст которых превышал 61 год, брадикардия была выражена еще более заметно –  $60,0 \pm 2,6$  уд/мин. Значение данного параметра очевидно выходит за пределы физиологичной, нормальной для жителей средней полосы России возрастной периодизации. Но выявление выраженной брадикардии указывает на то, что последняя может являться устойчивой гемодинамической характеристикой для данной группы.

Сравнение ЧСС с АД у этой группы испытуемых показало следующее. Отмечалось малое ПД у испытуемых мужчин пенсионного возраста ( $29,6 \pm 0,97$  мм рт. ст.,  $p < 0,05$ ). Отмечаемое в этой группе более высокое АДД (так называемый сосудистый компонент АД) может быть расценено как признак значительного напряжения в системе сосудодвигательной регуляции.

ДП у обследованных испытуемых обоих полов не демонстрировало выхода за пределы нормы, что показывало адекватный уровень сохранности силы сердечных сокращений.

Показатели ВИК, выявленные при обследовании практически здоровых жителей г. Ханты-Мансийска, демонстрировали близость к нормальным показателям. Большая по сравнению с нормальной встречаемость парасимпатического преобладания у данной группы лиц может быть объяснена повышенной эффективностью энергообеспечивающих реакций [34].

Сравнение гемодинамических показателей здоровых мужчин, проживающих на территории ХМАО-Югры, с аналогичными параметрами жителей областного центра показало следующие различия.

Таблица 3

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения мужчин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
19	18–21	73,60±1,02	117,70±1,51	78,20±2,17	41,40±1,11	4,23±0,57	96,26±1,79	- 7,46±0,54
24	22–60	68,30±3,97	123,20±7,11	82,60±5,75	40,90±6,94	4,77±0,91	90,31±3,71	- 22,38±4,43*
17	>61	60,00±2,60*	120,90±3,42	91,30±1,62*	29,60±0,97*	4,11±1,13	89,80±4,13	- 60,2±7,98*

n – число обследованных лиц

Таблица 4

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
21	18–21	77,20±2,60	121,50±3,01	76,30±0,64	45,20±2,47*	5,29±1,29*	94,86±2,01	10,11±1,76
23	22–60	73,30±4,07	122,70±2,44	84,60±3,07	39,20±2,57	4,77±1,16	90,48±2,80	- 18,18±1,83
19	>61	71,60±3,17*	123,40±2,52	86,90±2,12*	36,50±2,29	4,80±1,40	80,70±2,72*	-37,95±2,45*

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Жители г. Тюмени демонстрировали более высокие показатели ЧСС во всех возрастных группах (Таблицы 5,6). Появление более низких показателей ЧСС с возрастом имело место и в тюменской популяции, но было менее выражено, чем в северной ( $66,4 \pm 1,02$  против  $60,0 \pm 2,60$ ). Очевидно, что напряжение хронотропных свойств зависит от экологических факторов и стабильности популяции.

АДС и АДД у жителей г. Тюмени характеризовались устойчивой тенденцией к увеличению с возрастом, демонстрируя в старшей возрастной группе практически пограничные значения ( $129,3 \pm 3,16 / 89,5 \pm 3,04$  мм рт. ст.), что вписывалось в возрастные рамки нормы средней полосы [90]. Более высокие показатели ПД во всех группах обследованных тюменцев говорят о чувствительности адаптационных механизмов.

Значения МОК и ДП характеризовались схожими изменениями, снижаясь с увеличением возраста обследуемых лиц. Показательным является ВИК у юношей 18–21 года. В тюменской популяции он отражает сбалансированную регуляцию обеих составляющих вегетативной нервной системы – нормотонию.

Гемодинамика у женщин, проживающих на территории ХМАО-Югры (Таблицы 3,4), характеризовалась следующими параметрами: ЧСС выше, чем у мужчин тех же возрастов, выраженной брадикардии не обнаружено, выявлен более высокий по сравнению с мужчинами МОК в младшей группе (потенциально может свидетельствовать о возникновении гипертензивных реакций в будущем). У старшей возрастной группы женщин отмечалось преобладание систолического тонуса, аналогичное было отмечено и у старшей группы мужчин. АДД (верхняя граница) у данной группы добровольцев не превышала границы возрастной нормы.

Показатели ДП у женщин третьей возрастной группы характеризовались более низкими значениями, в то время как за счет сосудистых механизмов происходит восполнение силы сокращений миокарда, о чем свидетельствуют значения АД [71, 278].

При сопоставлении гемодинамических показателей здоровых жительниц севера и юга Тюменской области нами отмечены более низкие значения изучаемых показателей у южанок (Таблицы 5, 6).

Таблица 5

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения мужчин первой группы здоровья, проживающих в г. Тюмени, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
19	18–21	76,30±3,16	119,70±2,84	76,30±0,91	43,40±1,93	5,61±0,92	91,33±2,06	0,00±3,59
22	22–60	72,50±2,71	123,10±1,18	78,40±1,04	44,70±1,62	4,93±1,36	89,25±1,68	- 8,14±2,19*
15	>61	66,40±1,02*	129,30±3,16*	89,50±3,04*	39,80±0,73*	4,23±0,69	85,85±3,54	- 34,79±9,70*

n – число обследованных лиц

Таблица 6

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения женщин первой группы здоровья, проживающих в г. Тюмени, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
17	18–21	71,40±2,84	117,50±2,14	68,10±2,47	49,40±2,11	4,86±0,61	83,89±2,41	4,62±0,67
19	22–60	66,30±4,29	116,40±2,86	67,90±2,33	48,50±1,51	4,52±0,78	77,17±2,06	-2,41±1,21
11	>61	64,20±3,81*	118,60±3,29	68,30±3,11	50,30±1,94	4,43±0,93	76,14±1,50*	- 6,39±1,70

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

У жительниц г. Тюмени с возрастом отмечалось отсутствие тенденции к повышению АД, что, несомненно, сказывается на расчетных индексах. ПД с возрастом практически не изменялось. ДП у тюменок было достоверно ниже (на 12–14 % ( $p < 0,05$ ) у представительниц 1-й и 2-й возрастных групп и на 6 % ( $p < 0,05$ ) у старшей возрастной группы). Подобные изменения говорят о более высокой потребности миокарда в кислороде у жительниц ХМАО-Югры, в то время как миокард женщин, проживающих в областном центре, испытывал меньшую кислородную недостаточность. Снижение различий показателей ДП в старшей возрастной группе, очевидно, связано с компенсацией, обеспечиваемой сосудистыми механизмами, на что указывает более высокое АДД у жительниц г. Ханты-Мансийска. Сравнение ВИК показало, что различия в величинах интегративного показателя вегетативной регуляции гомеостаза у представительниц разных климатических зон не были существенными.

Следующий этап исследования предполагал изучение гемодинамики у всех групп испытуемых лиц, проживающих в г. Ханты-Мансийске, на фоне диеты, включавшей порошкообразный природный цеолит.

Результаты обследования югорчан первой группы здоровья, употреблявших цеолит, приведены в Таблицах 7 и 8.

Как видно из таблиц, употребление порошкообразного минерала сказалось на показателях центральной и периферической гемодинамики у лиц обоих полов. ЧСС снижалась практически у всех испытуемых, кроме мужчин старше 61 года. Их ЧСС достоверно оказалась на 2,1 уд/мин ( $p < 0,05$ ) выше, чем до начала исследования. У старших женщин ( $> 61$ ) ЧСС было на 8 % (5,4 уд/мин,  $p < 0,05$ ) ниже. Снижение АДД связано с отрицательным хронотропным эффектом. Данный эффект хорошо иллюстрируют показатели женщин из 1-й возрастной группы. В наших исследованиях диастолическое давление у вышеуказанной группы лиц было в среднем на 7 мм рт. ст. ( $p < 0,05$ ) ниже.

Разницу показателей диастолического давления второй и третьей возрастных групп женщин со значениями, полученными до начала употребления клиноптилолита, можно считать статистически незначимой, в связи с высокой ошибкой средней арифметической.

Таблица 7

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения мужчин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
19	18–21	71,30±2,23 <sup>#</sup>	119,20±2,53 <sup>#</sup>	69,30±2,17 <sup>#</sup>	49,90±2,29 <sup>#</sup>	5,12±1,97	84,99±2,35 <sup>#</sup>	2,80±2,16 <sup>#</sup>
24	22–60	67,50±3,41	120,10±6,12	78,24±3,27 <sup>#</sup>	41,32±5,38 <sup>#</sup>	4,80±1,83	81,55±4,96 <sup>#</sup>	-17,9±3,03 <sup>#</sup>
17	>61	62,10±1,98*	122,30±2,15	83,20±2,23* <sup>#</sup>	39,10±2,18 <sup>#</sup>	4,32±1,39	75,95±2,03* <sup>#</sup>	-33,98±2,03* <sup>#</sup>

n – число обследованных лиц

Таблица 8

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
21	18–21	76,40±4,90 <sup>#</sup>	114,50±4,44* <sup>#</sup>	65,30±3,12 <sup>#</sup>	49,20±3,95 <sup>#</sup>	5,62±0,71	87,48±3,96 <sup>#</sup>	14,53±3,62 <sup>#</sup>
23	22–60	70,60±5,89	121,40±6,80	76,90±5,33 <sup>#</sup>	43,50±5,82 <sup>#</sup>	4,92±1,66	87,44±5,56 <sup>#</sup>	-8,27±4,63* <sup>#</sup>
19	>61	66,20±3,21 <sup>#</sup>	122,60±4,28	76,30±3,71 <sup>#</sup>	46,30±4,03* <sup>#</sup>	4,96±0,83	81,16±3,65	-15,26±3,33 <sup>#</sup>

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Достоверность: <sup>#</sup> –  $p < 0,05$  рассчитана по отношению к начальному этапу исследования.

Диастолическое давление у молодых мужчин (18–21 года) было выше на 1,5 мм рт. ст., ( $p < 0,05$ ), в остальных группах отмечалось незначительное снижение АДС. Сравнение АДД до и после употребления цеолита демонстрировало снижение этого показателя во всех группах обследованных лиц обоих полов. Снижение АДД закономерно привело к росту показателя ПД во всех обследованных группах.

Как отмечают некоторые авторы, «ускорение выброса крови из сердца, вызванное повышением сократительной способности миокарда, может в некоторой степени увеличить ПД» [166, 269, 268].

Во всех обследованных группах наблюдалось достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение ДП. То есть имеются основания утверждать, что употребление цеолитов способствует снижению гемодинамического напряжения. Также по косвенным признакам можно предположить, что введение в рацион клиноптилолита может снижать нагрузку на миокард и уменьшать потребность последнего в кислороде.

Значения ВИК у обследуемых после курса цеолита оказались также отличными от изначальных. В ряде случаев индекс свидетельствовал о положительном сдвиге в сторону симпатического преобладания, что можно трактовать как способность цеолита оказывать воздействие на регуляторные механизмы вегетативной нервной системы по отношению к ССС.

Следующим этапом нашей работы стало исследование функциональных параметров и расчетных индексов ССС мужчин и женщин с сердечно-сосудистой дисфункцией.

При обследовании добровольцев была зафиксирована следующая картина, типичная для жителей Среднего Приобья с дисфункцией ССС. (Таблицы 9,10). В отличие от женщин первой группы здоровья, у женщин с дисфункцией ССС с возрастом отмечалась тенденция к брадикардии. Разница между первой и третьей группами обследованных женщин составила 7,1 удара в минуту ( $p < 0,05$ ). Для сравнения, у жительниц г. Тюмени с аналогичной дисфункцией (Таблицы 11, 12) этого не наблюдалось. Такое изменение параметра говорит о постоянно идущей корректировке механизмов приспособления и, возможно, о его ведущей роли в процессе адаптации женского организма к условиям Севера. Примечательны более высокие значения ЧСС для мужчин южной популяции (Таблицы 11,12). Сердца их



сверстников, проживающих постоянно на территории ХМАО-Югры, сокращались в среднем на 4 удара в минуту реже ( $p < 0,05$ ), что можно объяснить влиянием эколого-климатических факторов.

Характерным отличием являются более высокие показатели АДД у девушек, проживающих в ХМАО-Югре, по сравнению с аналогичной по возрасту группой лиц, проживающих в г. Тюмени.

Наиболее высокие цифры АДС наблюдались у лиц второй и третьей возрастных групп, причем их различия между географическими популяциями можно считать несущественными.

Рост показателей АД также отразился в значениях ПД. Следует обратить внимание на вторую и третью возрастные группы мужчин и третью группу женщин, где значение ПД вышло за верхнюю границу нормы, что считается прогностически неблагоприятным [34, 301].

Величины МОК у женщин с сердечно-сосудистой дисфункцией оказались существенно ниже аналогичных показателей югорчанок первой группы здоровья. Максимальное значение отрицательной динамики – 45 % ( $p < 0,05$ ) отмечалось у женщин 18–21 года.

У мужчин, наоборот, значения МОК были выше, чем у практически здоровых. Наиболее высокие показатели наблюдались у лиц пенсионного возраста – 16 % ( $p < 0,05$ ). Аналогичные значения наблюдались у жителей г. Тюмени.

В ходе обработки результатов исследования отмечается достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение индекса ДП у лиц старше 61 года.

Это чётко свидетельствует о типичном для данного возраста росте потребности миокарда в кислороде. Причем значения этого индекса у представителей южной популяции были заметно выше во всех возрастных группах обоих полов.

ВИК в ряде случаев характеризовался более высокими значениями, чем у здоровых людей, но эти значения не выходили за границы нормы. Можно отметить, что ВИК демонстрировал устойчивую парасимпатикотонию у жителей юга и севера Тюменской области.

Таблица 9

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения мужчин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
28	18–21	74,10±1,92	121,50±2,02	76,20±2,24*	45,30±2,13	4,34±0,76	90,31±2,53	- 0,73± 0,55
25	22–60	70,00±2,21	136,60±5,16	90,30±1,32	46,30±1,58	4,68±0,32	93,86±3,67	- 29,71±2,44*
26	>61	75,30±3,10*	141,70±1,93	91,90±0,86*	52,63±0,97	4,92±0,21	107,3±2,93*	- 22,42±1,32

n – число обследованных лиц

Таблица 10

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
31	18–21	72,20±1,44	126,40±3,82	81,30±2,12	45,10±0,67	3,64±0,65*	91,14±0,75	- 12,46±2,45
34	22–60	67,80±1,42	137,40±4,01	86,10±1,95	50,90±1,68	4,01±0,71	93,18±0,95	- 28,11±4,65
19	>61	65,10±0,71*	140,70±3,97	89,50±2,34*	51,12±2,02	3,87±0,23	90,91±1,06	- 37,12±2,31

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Таблица 11

**Функциональные показатели и расчетные индексы (M±m) органов кровообращения мужчин с дисфункцией ССС, проживающих в г. Тюмени, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
21	18–21	78,40±2,91	128,70±3,18	81,60±2,79	47,10±2,98	4,43±0,61	100,90±2,64	-4,08±2,81
26	22–60	74,20±4,12	135,60±2,74	91,30±2,95*	44,30±3,02	4,76±0,29	100,62±3,67	-23,05±3,16*
18	>61	78,20±3,46	142,40±3,18*	89,60±3,32*	52,80±2,97	4,98±0,46	111,36±2,98*	-14,58±3,39*

n – число обследованных лиц

Таблица 12

**Функциональные показатели и расчетные индексы (M±m) органов кровообращения женщин с дисфункцией ССС, проживающих в г. Тюмени, в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
18	18–21	76,10±2,17	127,30±1,93	79,10±3,06	48,20±2,61	3,70±0,82	96,88±2,62	-3,94±2,03
24	22–60	70,30±2,81*	135,40±3,01	83,50±1,38	51,90±1,33	4,31±0,61	95,19±2,13	-18,78±1,86*
15	>61	73,90±3,12	139,40±2,96*	90,40±2,16*	49,00±3,15	3,93±0,52	103,02±1,98*	-22,33±3,04*

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Обогащение рациона северян с дисфункцией системы кровообращения порошкообразным цеолитом – клиноптилолитом – приводило к определенным изменениям функциональных показателей и, как следствие – расчетных индексов системы кровообращения (Таблицы 13,14).

Снижение ЧСС было отмечено у всех обследованных лиц. Максимальное снижение ЧСС было выявлено в 3-й возрастной группе мужчин, частота уменьшилась в среднем на 3,8 уд/мин, то есть оказалась на 5 % ( $p < 0,05$ ) меньше, чем до употребления цеолита.

Показатели АД при употреблении добровольцами природных цеолитов в целом оказались ниже, чем при измерении АД у добровольцев перед исследованием. Наиболее значимое понижение АД демонстрировали мужчины и женщины 3-й возрастной группы.

У мужчин АДС снизилось в среднем на 5,6 % ( $p < 0,05$ ), а АДД – на 9,15 % ( $p < 0,05$ ), у женщин – на 4 % ( $p < 0,05$ ) и 8,75 % ( $p < 0,05$ ) соответственно. Примечательно, что АДД отреагировало на введение в рацион клиноптилолита большим снижением, чем АДС.

Уменьшение частоты сердечных сокращений и снижение артериального давления закономерно сказалось на состоянии неспецифической резистентности сердечно-сосудистой системы. Снижение ПД, отмечаемое у мужчин всех возрастных групп – исключительно важный благоприятный фактор. В тоже время у женщин наблюдалось повышение значений этого показателя по сравнению с данными, полученными до начала употребления цеолита.

Максимальный достоверный прирост ПД, зафиксированный у женщин 18–21 года – 12 % ( $p < 0,05$ ), данное явление может объясняться тем, что АДД более заметно (по сравнению с АДС) снижается.

К благоприятному воздействию при употреблении цеолита можно уверенно отнести увеличение МОК. Достоверный прирост МОК на фоне применения цеолита свидетельствует о повышении адаптации сердечной мышцы.

ДП по окончании курсового приема клиноптилолита снижался у всех обследованных лиц, что свидетельствует о росте максимума аэробных возможностей организма. Наиболее значимым изменением ДП характеризовалась группа возраста 61 год и старше.

Таблица 13

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения мужчин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, на фоне приема цеолита в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
28	18–21	72,40±2,43	120,30±1,03	75,30±0,74 <sup>#</sup>	45,00±0,94 <sup>#</sup>	4,63±0,98	87,10±1,07 <sup>#</sup>	-4,01±1,62 <sup>#</sup>
25	22–60	68,60±3,68 <sup>#</sup>	133,30±3,74 <sup>#</sup>	87,40±7,22 <sup>#</sup>	45,90±4,60 <sup>#</sup>	4,83±2,87 <sup>#</sup>	92,41±2,27 <sup>#</sup>	-27,03±5,12 <sup>*#</sup>
26	>61	71,50±3,26 <sup>#</sup>	134,20±3,80 <sup>*#</sup>	84,20±2,09 <sup>*#</sup>	50,00±2,23 <sup>#</sup>	4,96±1,13	95,95±3,54 <sup>*#</sup>	-17,76±2,52 <sup>*#</sup>

n – число обследованных лиц

Таблица 14

**Функциональные показатели и расчетные индексы ( $M \pm m$ ) органов кровообращения женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, на фоне приема цеолита в зависимости от возраста**

n	Возраст (годы)	ЧСС	АДС	АДД	ПД	МОК	ДП	ВИК
		уд/мин	мм рт. ст	мм рт. ст	мм рт. ст.	л/мин	у.е.	у.е.
31	18–21	70,80±1,64	127,60±2,12 <sup>*#</sup>	76,10±2,87 <sup>#</sup>	51,50±2,34 <sup>*#</sup>	3,92±0,80	90,34±1,83 <sup>#</sup>	-7,49±2,31 <sup>#</sup>
24	22–60	66,20±3,06	134,10±5,13	83,30±4,49 <sup>#</sup>	49,70±3,60 <sup>#</sup>	4,07±1,28	88,82±4,52 <sup>#</sup>	-26,93±3,67 <sup>*#</sup>
19	>61	62,70±2,81 <sup>*#</sup>	134,90±2,78 <sup>*#</sup>	82,30±1,93 <sup>#</sup>	52,60±2,32 <sup>*#</sup>	4,03±0,61	84,58±2,46	-31,26±2,36 <sup>#</sup>

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Достоверность: <sup>#</sup> -  $p < 0,05$  рассчитана по отношению к начальному этапу исследования.

ВИК качественных изменений не продемонстрировал. Как и перед исследованием, у всех испытуемых была отмечена устойчивая ваготония. Из чего можно сделать вывод, что употребление цеолита может способствовать поддержанию тонуса парасимпатической нервной системы.

Подводя итог этому этапу работы, можно констатировать, что порошкообразный цеолит – клиноптилолит достоверно оказывает влияние на показатели неспецифической резистентности ССС у лиц первой группы здоровья, и особенно у лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией, проживающих на территории Югры, которое характеризовалось стабилизацией приспособительных явлений и активизацией антигипоксических механизмов, снижающих напряжение кислородно-энергетического гомеостаза.

### 3.3 Показатели лейкоцитарной формулы и неспецифические адаптационные реакции у жителей ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита

Показатели лейкоцитарной формулы жителей ХМАО-Югры первой группы здоровья были близки к таковым у жителей юга Тюменской области (Таблицы 15, 16).

Лейкопоз у большинства обследованных жителей Тюмени и Ханты-Мансийска был снижен. Общее количество лейкоцитов редко достигало  $7 \cdot 10^9/\text{л}$ , а находилось в пределах  $5,5\text{--}6,5 \cdot 10^9/\text{л}$ . Общее количество лейкоцитов в периферической крови было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше в первой возрастной группе, проживающей в г. Тюмени. В средней возрастной группе подобная картина наблюдалась только у мужчин. В третьей возрастной группе обследованных лиц общее количество лейкоцитов было достоверно выше у тюменских женщин. В обеих популяциях лейкоцитарная формула характеризовалась возрастным увеличением числа сегментоядерных нейтрофилов и снижением числа лимфоцитов, причем такая тенденция была более выражена у жителей Югры. Наиболее примечательным в формуле было уменьшение содержания макрофагов – моноцитов. Числовые характеристики процентного соотношения эозинофилов у представителей севера и юга тюменского региона имели схожие значения и общие возрастные тенденции.

В осуществленных в ходе данного исследования наблюдениях НАРО, оцененных по лейкоцитарной формуле, зависели от возраста и наличия дисфункции. У практически здоровых жителей Югры в основном преобладали РСА и РПА (Рисунок 12). Отмечены единичные случаи реакций ХС и РП.

У молодых людей в тюменской популяции имел место сдвиг формулы влево, моноцитопения. Среди НАРО преобладали РСА и РПА, РТ (Рисунок 13). У взрослых моноцитопения сохранялась, но количество РТ и РПА возрастало. Появлялись единичные негативные реакции.

У обследованных лиц с дисфункцией ССС были отмечены следующие особенности лейкоформулы (Таблицы 17,18).

Таблица 15

**Показатели ( $M \pm m$ ) лейкоформул мужчин и женщин первой группы здоровья,  
проживающих в г. Тюмени, в зависимости от возраста**

Возраст (годы)	Пол	n	Лейкоциты общ. число, $10^9/\text{л}$	Лейкоформула %				
				Палочкояд. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозино- филы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
18–21	м	19	$6.34 \pm 0.24$	$2.23 \pm 0.09$	$60.05 \pm 1.97$	$2.84 \pm 0.11$	$0.61 \pm 0.05$	$34.27 \pm 1.62$
	ж	17	$5.81 \pm 0.32$	$2.38 \pm 0.17$	$61.25 \pm 2.09$	$2.47 \pm 0.07$	$0.23 \pm 0.04$	$33.67 \pm 0.68$
22–60	м	22	$6.42 \pm 0.56$	$2.51 \pm 0.28$	$58.85 \pm 3.67^*$	$2.63 \pm 0.72$	$0.67 \pm 0.18$	$35.34 \pm 1.29$
	ж	19	$5.93 \pm 0.78$	$2.29 \pm 0.33$	$61.87 \pm 2.86^*$	$2.69 \pm 0.61$	$0.52 \pm 0.27$	$32.63 \pm 1.68$
> 61	м	15	$6.83 \pm 0.34$	$2.67 \pm 0.11$	$64.16 \pm 2.23^*$	$2.52 \pm 0.46$	$0.94 \pm 0.21^*$	$29.71 \pm 1.31$
	ж	11	$6.71 \pm 0.22$	$2.88 \pm 0.15$	$61.55 \pm 1.68^*$	$3.41 \pm 0.13$	$0.17 \pm 0.06$	$31.99 \pm 0.91$

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.



Таблица 16

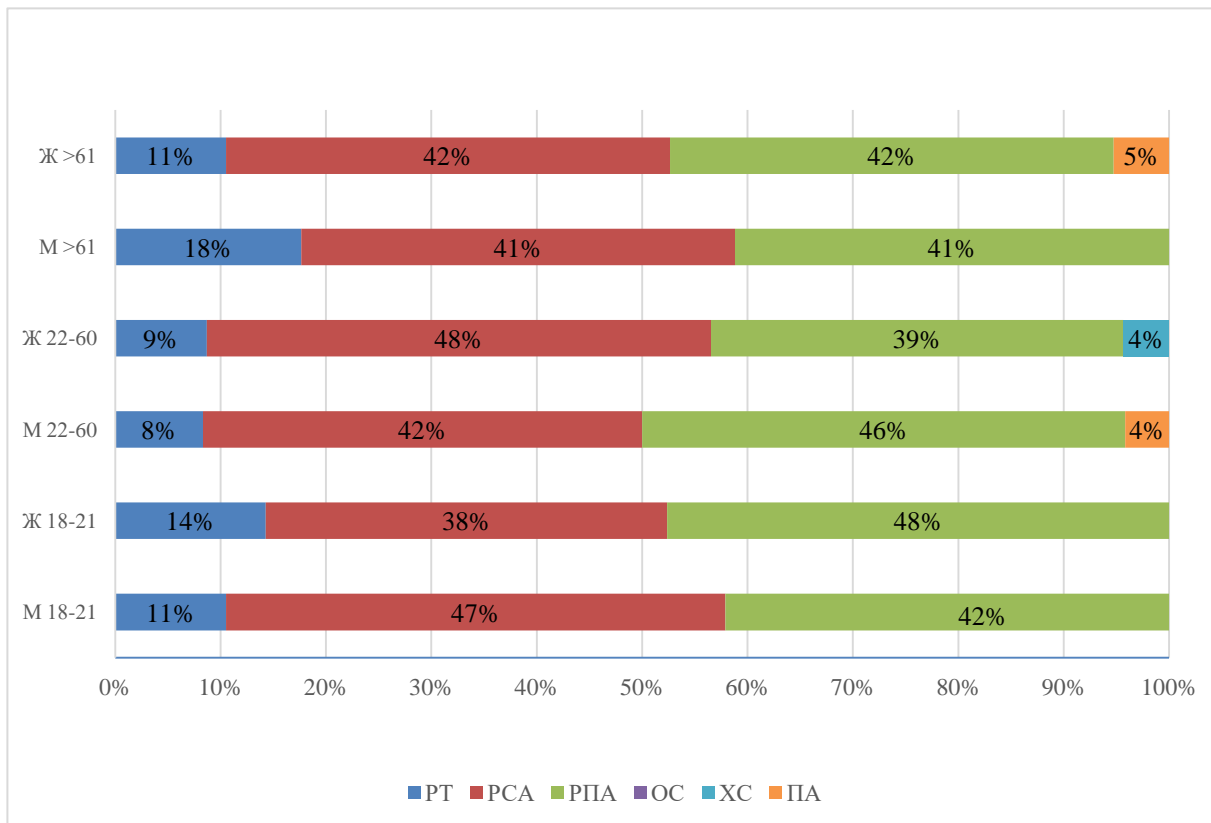
**Показатели (M±m) лейкоформул мужчин и женщин первой группы здоровья,  
проживающих на территории ХМАО-Югры, в зависимости от возраста**

Возраст (годы)	Пол	n	Лейкоциты общ. число, 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоформула %				
				Палочкояд. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозино- филы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
18–21	м	19	6.10±0.39	2.11±0.12	55.61±2.23	2.76±0.42	0.76±0.06	38.76±1.82
	ж	21	6.11±0.24	2.43±0.21	55.40±1.87	2.52±0.09	0	39.65±0.92
22–60	м	24	5.56±0.36	2.41±0.32	60.58±3.16	2.67±0.61	0.51±0.16	33.83±1.06*
	ж	23	5.86±0.95	2.35±0.17	64.06±1.12	2.71±0.33	0.54±0.21	30.34±0.52*
> 61	м	17	6.92±0.35	2.73±0.08	63.19±2.93*	2.42±0.52	1.02±0.11	30.64±1.16*
	ж	19	5.46±0.13*	2.96±0.25	65.17±2.07*	3.25±0.17	0	28.62±0.84*

n – число обследованных лиц

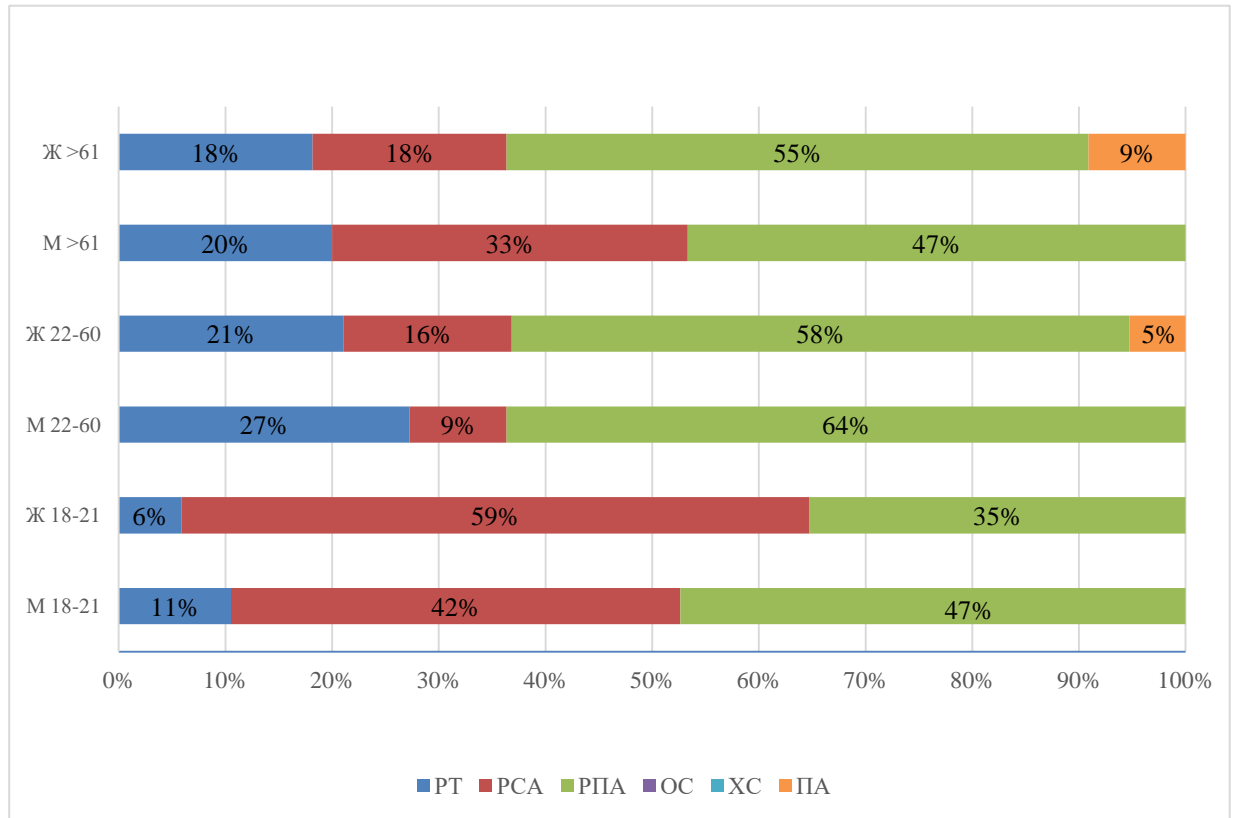
Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

В отличие от тюменских сверстников, представители младших возрастных групп добровольцев, проживающих в ХМАО-Югре, характеризовались большим количеством лейкоцитов. Общей направленностью в изменении содержания лейкоцитов в периферической крови жителей Севера было снижение их количества с возрастом, в то время как обследованные лица южной популяции демонстрировали максимальный прирост этого показателя в средней возрастной группе.

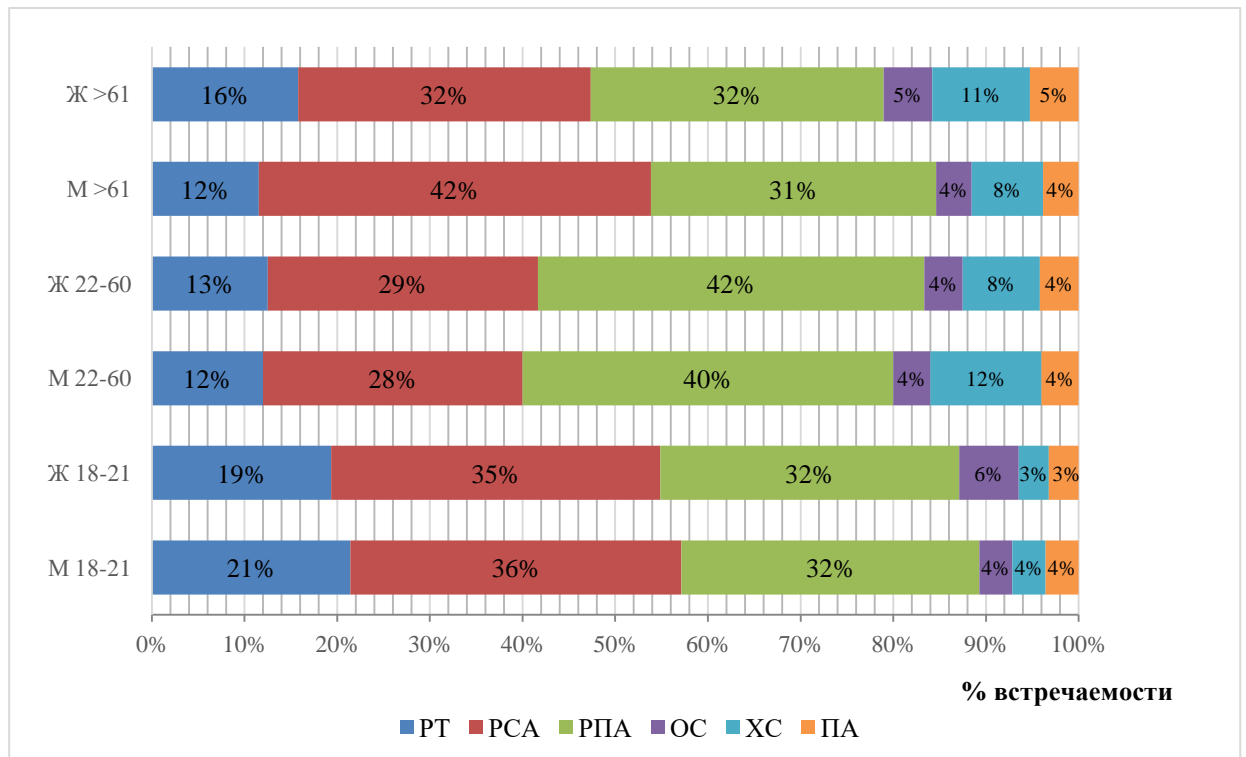


**Рисунок 12. Встречаемость НАРО у мужчин и женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры (%)**

Процентное соотношение нейтрофилов было выше у жителей г. Тюмени. Содержание эозинофилов и моноцитов также было несколько выше у южан во всех обследованных группах лиц. Процентное соотношение лимфоцитов характеризовалось более низкими цифрами в южной популяции. Лимфоцито- и моноцитопения, наблюдавшаяся у тюменцев с дисфункцией ССС, свидетельствует об ухудшении функционального состояния иммунного пула лейкоцитов.



**Рисунок 13. Встречаемость НАРО у мужчин и женщин первой группы здоровья, проживающих в г. Тюмени (%)**



**Рисунок 14. Встречаемость НАРО у мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих в ХМАО-Югре (%)**

Таблица 17

**Показатели (M±m) лейкоформул мужчин и женщин с дисфункцией ССС,  
проживающих в г. Тюмени, в зависимости от возраста**

Возраст (годы)	Пол	n	Лейкоциты общ. число, 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоформула %				
				Палочкояд. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозино- филы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
18–21	м	21	6.18±0.14	2.32±0.10	71.39±1.35	2.83±0.31	2.23±0.03	21.23±1.12
	ж	18	6.41±0.31	2.61±0.07	70.72±1.79	2.87±0.11	1.12±0.14	22.68±0.87
22–60	м	26	6.38±0.64	2.07±0.32	68.17±3.33	4.17±0.63	1.47±0.27	24.12±2.09
	ж	24	7.12±0.59*	1.32±0.24*	70.67±3.16	3.02±0.44	1.62±0.29	23.37±1.88
> 61	м	18	6.34±0.36	3.01±0.07*	64.77±1.97	3.87±0.25	2.04±0.13	26.31±0.87
	ж	15	6.72±0.27	3.07±0.11	71.75±1.66	3.22±0.14	0.87±0.04	21.09±0.81

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Таблица 18

**Показатели (M±m) лейкоформул мужчин и женщин с дисфункцией ССС,  
проживающих на территории ХМАО-Югры, в зависимости от возраста**

Возраст (годы)	Пол	n	Лейкоциты общ. число, 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоформула, %				
				Палочкояд. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозино- филы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
18–21	м	28	7.11±0.31	2.12±0.36	64.96±2.35	2.65±0.36	0.85±0.06	29.42±1.36
	ж	31	6.87±0.35	2.25±0.24	61.80±1.44	2.65±0.19	1.05±0.12	32.25±1.08
22–60	м	25	6.33±0.81	1.92±0.16	65.55±1.34	2.94±0.51	0.85±0.09	28.74±0.67
	ж	24	5.78±0.22	1.05±0.21	68.72±1.92	2.52±0.32	1.05±0.22	26.66±0.34
> 61	м	26	6.04±0.34*	1.42±0.09	67.90±2.03*	3.34±0.08	1.02±0.15	26.32±1.20
	ж	19	5.42±0.22*	1.73±0.13	69.22±1.36*	2.96±0.10	0.93±0.07	25.16±1.39

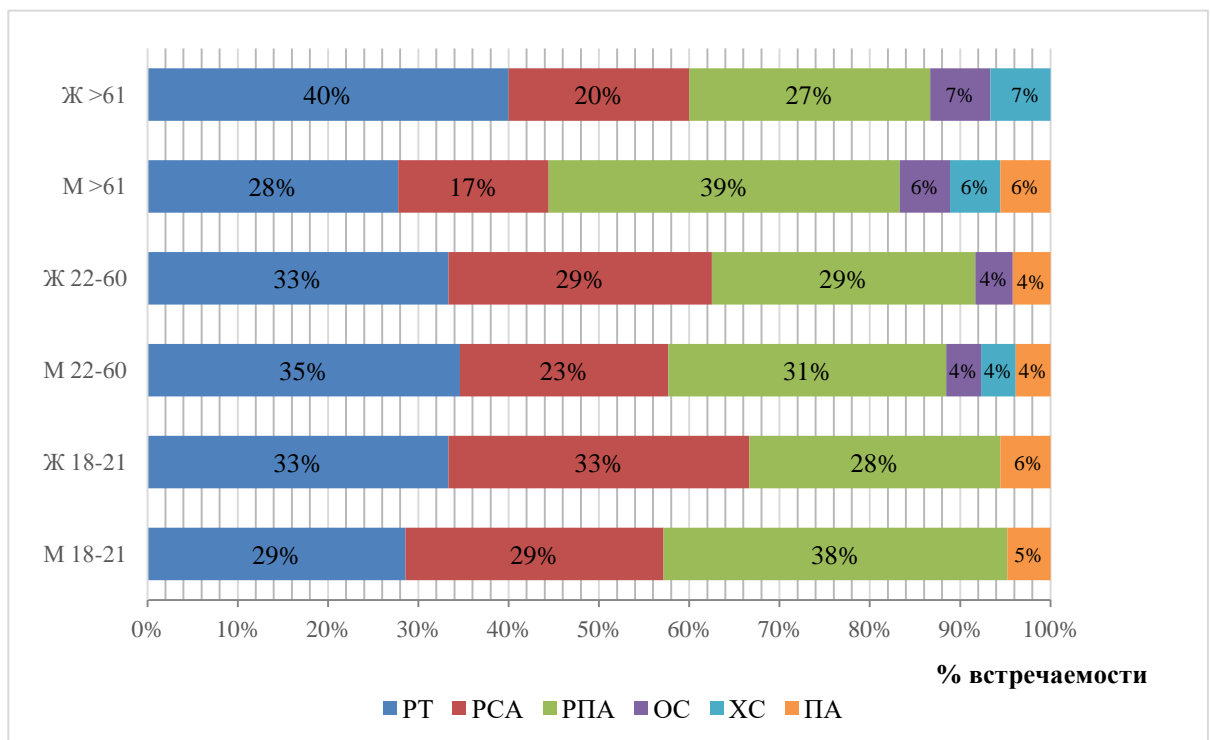
n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Такая картина белой крови указывает на определенную перестройку НАРО у добровольцев, имеющих сердечно-сосудистую дисфункцию, которая была сопряжена с увеличением числа РТ, а также РСА и стресса (Рисунок 14). Количество реакций ХС и РП достигало 16 % от общего числа реакций у обследованных жителей ХМАО-Югры. Максимальное количество подобных реакций наблюдалось у лиц старшего возраста.

У жителей г. Тюмени, напротив, возросло количество РТ (на 13 % по сравнению с практически здоровыми лицами). Рост количества РТ чаще всего является признаком подготовки организма к перестройке реактивности (Рисунок 15).

Также данный рост может свидетельствовать об уже идущих процессах подстройки адаптации к воздействию новых либо к усилению влияния старых неблагоприятных факторов, как внешней, так и внутренней среды [50].



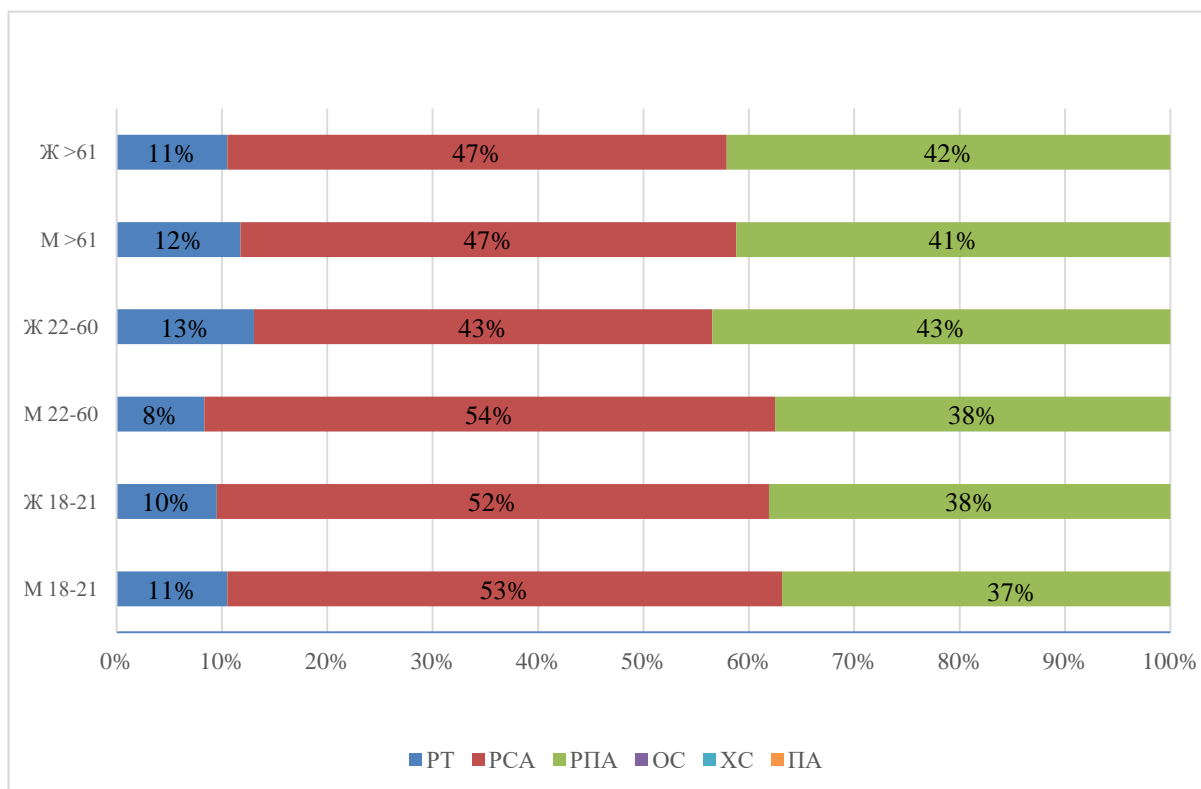
**Рисунок 15. Встречаемость НАРО у мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих в г.Тюмени (%)**

В следующей части исследования мы оценивали реакции НАРО по лейкоформулам добровольцев, проживающих в ХМАО-Югре, на фоне употребления минеральной добавки на основе натурального цеолита. Результаты наших наблюдений представлены в Таблицах 19, 20 и на Рисунках 16, 17.

Очевидно, что употребление в пищу природного клиноптилолита заметно отразилось на картине изменений в лейкоцитарной формуле северян. В обследованных группах, независимо от пола и возраста, наблюдалось увеличение общего количества циркулирующих в крови лейкоцитов.

Разброс индивидуальных показателей соответствовал возрастным особенностям обследованных лиц. Заметно увеличилась доля палочкоядерных нейтрофилов – в среднем на 77,8% ( $p < 0,05$ ) по отношению к результатам, зафиксированным до начала употребления цеолита – что мы связываем с активацией гемопоэза.

У практически здоровых жителей ХМАО-Югры, употреблявших цеолит, нами отмечено снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов во всех обследованных группах и снижение процентного содержания лимфоцитов у лиц младшего и среднего возрастов.



**Рисунок 16. Встречаемость НАРО у мужчин и женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, после употребления цеолита (%)**

Таблица 19

**Показатели (M±m) лейкоформул мужчин и женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, на фоне приема цеолита в зависимости от возраста**

Возраст (годы)	Пол	n	Лейкоциты общ. число, 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоформула, %				
				Палочкояд. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозино- филы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
18–21	м	19	6.84±0.43 <sup>#</sup>	3.06±0.11 <sup>#</sup>	57.33±1.49	1.34±0.23 <sup>#</sup>	5.21±0.12 <sup>#</sup>	33.06±1.13 <sup>#</sup>
	ж	21	7.06±0.37 <sup>#</sup>	2.97±0.16 <sup>#</sup>	54.40±1.87	1.67±0.15 <sup>#</sup>	4.76±0.24 <sup>*#</sup>	36.20±0.92 <sup>#</sup>
22–60	м	24	6.74±0.24 <sup>#</sup>	3.66±0.37 <sup>#</sup>	56.58±2.60	1.81±0.12 <sup>#</sup>	6.34±0.17 <sup>#</sup>	31.61±1.06
	ж	23	6.68±0.54	3.45±0.27 <sup>#</sup>	57.12±2.31 <sup>#</sup>	1.66±0.31 <sup>#</sup>	6.71±0.11 <sup>#</sup>	31.06±0.69
> 61	м	17	7.21±0.44 <sup>#</sup>	3.09±0.21 <sup>#</sup>	56.74±2.93	2.03±0.10	5.23±0.22 <sup>#</sup>	32.91±1.57
	ж	19	6.79±0.63 <sup>#</sup>	3.27±0.18 <sup>#</sup>	58.03±1.81 <sup>#</sup>	2.67±0.29 <sup>*#</sup>	4.94±0.27 <sup>*#</sup>	31.09±1.17

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Достоверность<sup>#</sup> –  $p < 0,05$  рассчитана по отношению к начальному этапу исследования.



**Показатели (M±m) лейкоформул мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, на фоне приема цеолита в зависимости от возраста**

Возраст (годы)	Пол	n	Лейкоциты общ. число, 10 <sup>9</sup> /л	Лейкоформула, %				
				Палочкояд. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозино- филы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %
18–21	м	28	7.23±0.62	3.68±0.24 <sup>#</sup>	57.46±3.73	1.74±0.26 <sup>#</sup>	1.85±0.03 <sup>#</sup>	35.27±0.79 <sup>#</sup>
	ж	31	7.06±0.35	3.17±0.61	62.92±2.16	1.66±0.32 <sup>#</sup>	1.79±0.09 <sup>#</sup>	30.46±1.27
22–60	м	25	6.52±0.73	2.82±0.22 <sup>#</sup>	61.00±2.74	2.04±0.37 <sup>#</sup>	1.99±0.13 <sup>#</sup>	32.15±0.88 <sup>#</sup>
	ж	24	6.23±0.43 <sup>*</sup>	2.15±0.43	59.49±2.32 <sup>#</sup>	1.86±0.12 <sup>#</sup>	2.76±0.12 <sup>#</sup>	33.74±1.32 <sup>#</sup>
> 61	м	26	6.31±0.50 <sup>*</sup>	3.21±0.26 <sup>#</sup>	62.74±1.83 <sup>*#</sup>	2.11±0.19 <sup>#</sup>	2.31±0.25 <sup>#</sup>	29.63±0.67 <sup>*#</sup>
	ж	19	6.12±0.38 <sup>*#</sup>	3.03±0.13 <sup>#</sup>	63.82±1.76 <sup>*#</sup>	2.63±0.20 <sup>#</sup>	2.13±0.07 <sup>#</sup>	28.39±1.55 <sup>#</sup>

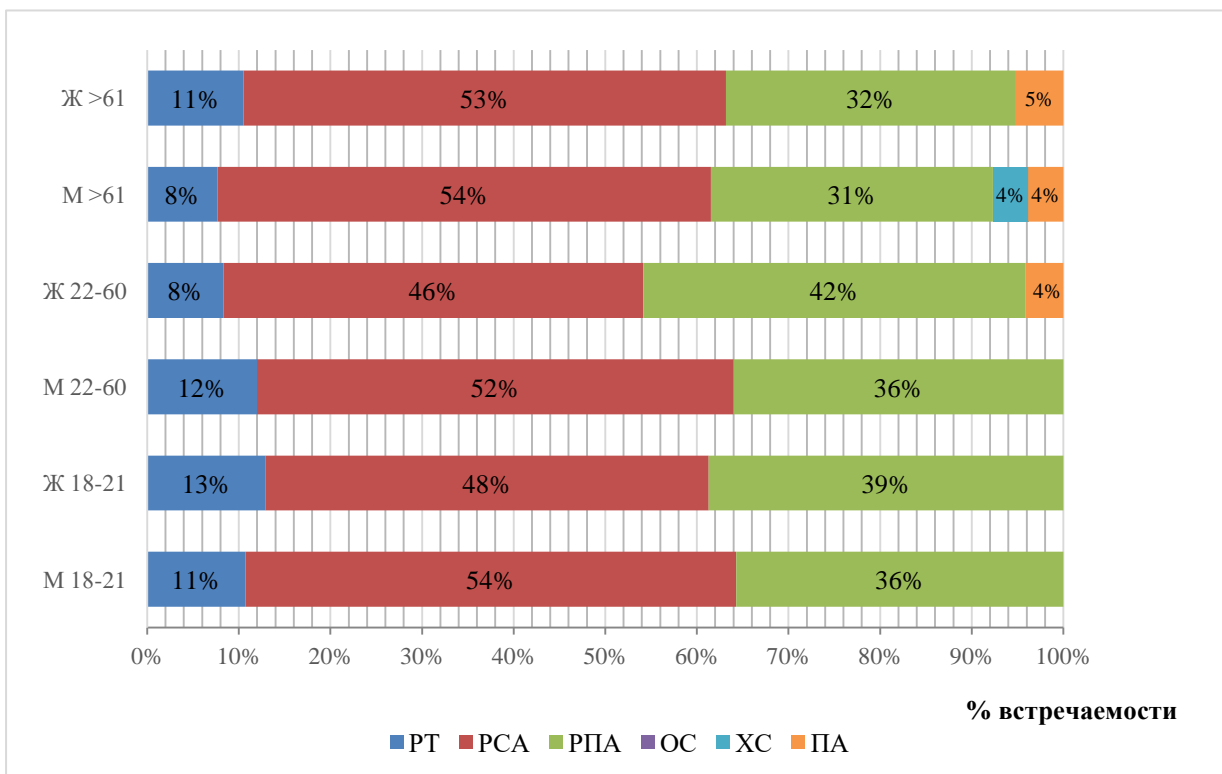
n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Достоверность<sup>#</sup> –  $p < 0,05$  рассчитана по отношению к начальному этапу исследования.

Вместе с тем у лиц, имеющих сердечно-сосудистую дисфункцию, наблюдалось достоверное увеличение процентного содержания лимфоцитов (в среднем на 13 %,  $p < 0,05$ ) на фоне некоторого снижения количества сегментоядерных нейтрофилов (в среднем на 8 %,  $p < 0,05$ ), по сравнению с предыдущим этапом наблюдений. Процентное соотношение эозинофилов заметно уменьшилось (в среднем на 29,4 %;  $p < 0,05$ ), в то время как количество моноцитов возросло (в среднем на 123,4 %,  $p < 0,05$ ). У практически здоровых людей мы наблюдали увеличение содержания моноцитов до значений нормы, в то время как более чем двукратное увеличение количества моноцитов у лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией не выводило этот показатель за рамки моноцитопении. Обращает на себя внимание возросшая, по сравнению с исходными величинами, ошибка средней арифметической.

Нормальный тип НАРО был отмечен в 97 % случаев. В процентном соотношении из них составляли: РТ – 10 %, РСА – 51 %, РПА – 36 %.



**Рисунок 17. Встречаемость НАРО у мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, после употребления цеолита (%)**

Проведя анализ НАРО по методу Л.Х. Гаркави после курса употребления порошкообразного цеолита, мы отметили ряд характерных изменений адаптационного потенциала организмов северян.

Адаптационный потенциал испытуемых во всех группах демонстрировал заметное уменьшение патологических реакций НАРО (стресс, РП), и в то же время было отмечено увеличение числа нормальных НАРО (РТ, РСА и РПА). Существенных возрастных различий в направленности сдвигов неспецифической резистентности не выявлено.

Таким образом, употребление в пищу цеолита вызывало определенные перестройки лейкоформулы обследованных лиц. К этому приводило изменение неспецифических адаптационных реакций у обследованных лиц в ответ на новый экологический фактор, что характеризовалось значительным ростом нормальных НАРО. Данный эффект натурального цеолита был особо выражен у жителей Ханты-Мансийска с кардоваскулярной дисфункцией.

### 3.4 Параметры неспецифической резистентности, обеспечиваемые красной кровью, у жителей ХМАО-Югры на фоне употребления цеолита

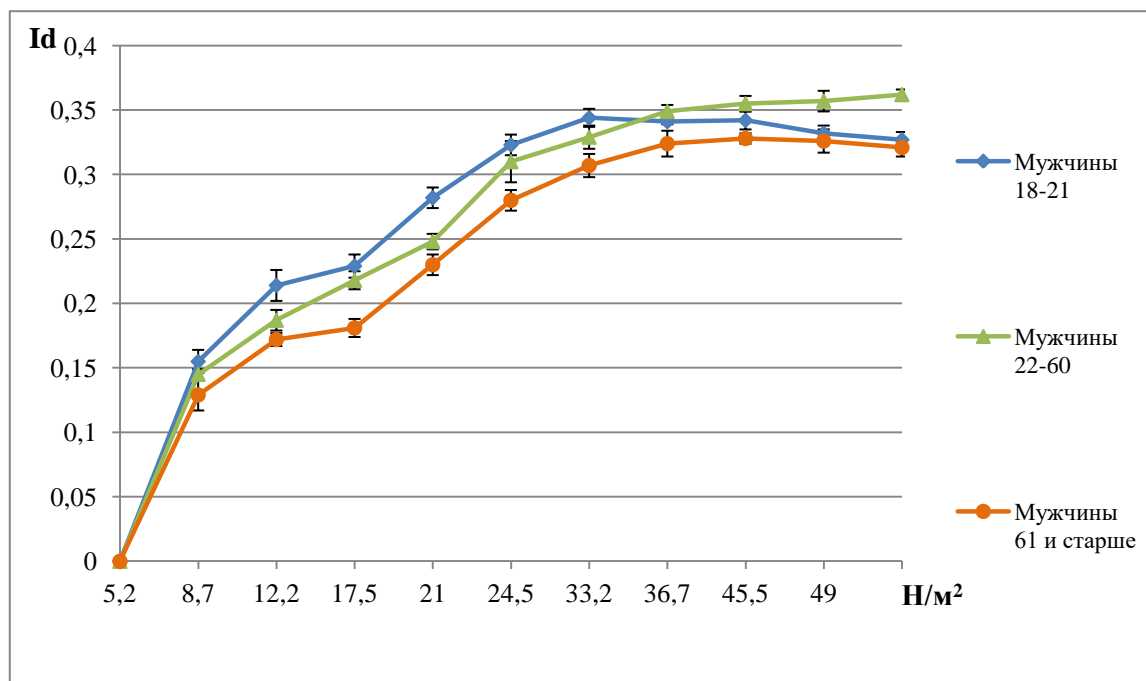
В наших наблюдениях показатели крови жителей г. Ханты-Мансийска первой группы здоровья достоверно ( $p < 0,05$ ) отличались сниженным количеством эритроцитов в циркулирующей крови, нежели у тюменцев на фоне практически одинаковой концентрации Hb в обеих популяциях. В первой и второй возрастных группах женщин обращает на себя внимание более низкое количество эритроцитов (в среднем на 10 %). Кровь женщин старшей возрастной группы, напротив, демонстрировала повышенное содержания эритроцитов – на 11 % ( $p < 0,05$ ) – по сравнению с южными ровесницами, что мы склонны связывать с повышенными затратами на адаптацию в климато-географических условиях ХМАО-Югры.

У обследованных нами северян содержание МДА – продукта ПОЛ – было достоверно выше во всех обследованных группах мужчин (в среднем на 10 %,  $p < 0,05$ ), чем у южан. У женщин подобная тенденция отмечена лишь в младшей возрастной группе.

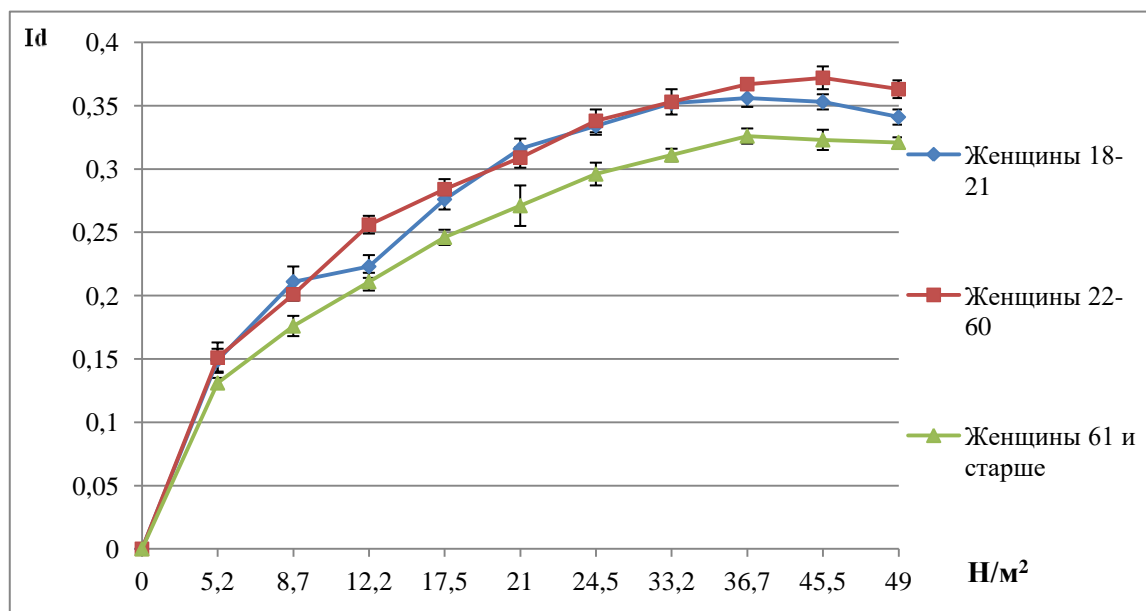
Деформабильность эритроцитов здоровых северян (Рисунки 18, 19) в среднем была ниже таковой у тюменцев (Рисунки 20, 21). На графике зависимости индекса деформируемости (ИД) эритроцитов от усилия сдвига заметно, что эритроциты жителей ХМАО-Югры на малых скоростях сдвига демонстрируют деформабильность, схожую с наблюдаемой в южной популяции.

На средних и на высоких скоростях сдвига наблюдалась иная картина: ИД был ниже аналогичных показателей обследованных тюменцев.

Наиболее заметные отличия ИД наблюдались в первой возрастной группе как у женщин (меньше в среднем на 7,5 %,  $p < 0,05$ ), так и у мужчин (меньше в среднем на 11 %,  $p < 0,05$ ). Рядом авторов [170, 193, 155] подобные изменения на диаграммах объясняются превалирующим влиянием на деформабильность мембраны эритроцитов и подмембранных структур на высоких скоростях сдвига. Учитывая более высокие значения концентрации МДА, характеризующие процессы ПОЛ в мембранах эритроцитов, подобные проявления кажутся нам закономерными.



**Рисунок 18. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов мужчин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры от усилия сдвига ( $M \pm m$ )**



**Рисунок 19. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры от усилия сдвига ( $M \pm m$ ).**

Таблица 21

**Показатели ( $M \pm m$ ) красной крови и ПОЛ в эритроцитах  
мужчин и женщин первой группы здоровья,  
проживающих на территории ХМАО-Югры**

Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нв, г/л	МДА, нмоль/мл
18–21	м	19	4.89±0.35	139.25±1.10	3.90±0.23
	ж	21	3.93±0.34	120.97±1.47	4.01±0.21
22–60	м	24	5.05±0.33	145.41±3.59*	4.52±0.24
	ж	23	3.74±0.25	123.65±3.52	4.39±0.29
> 61	м	17	4.57±0.31	141.32±1.17	4.51±0.27
	ж	19	4.62±0.21	119.80±0.87	4.26±0.27

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

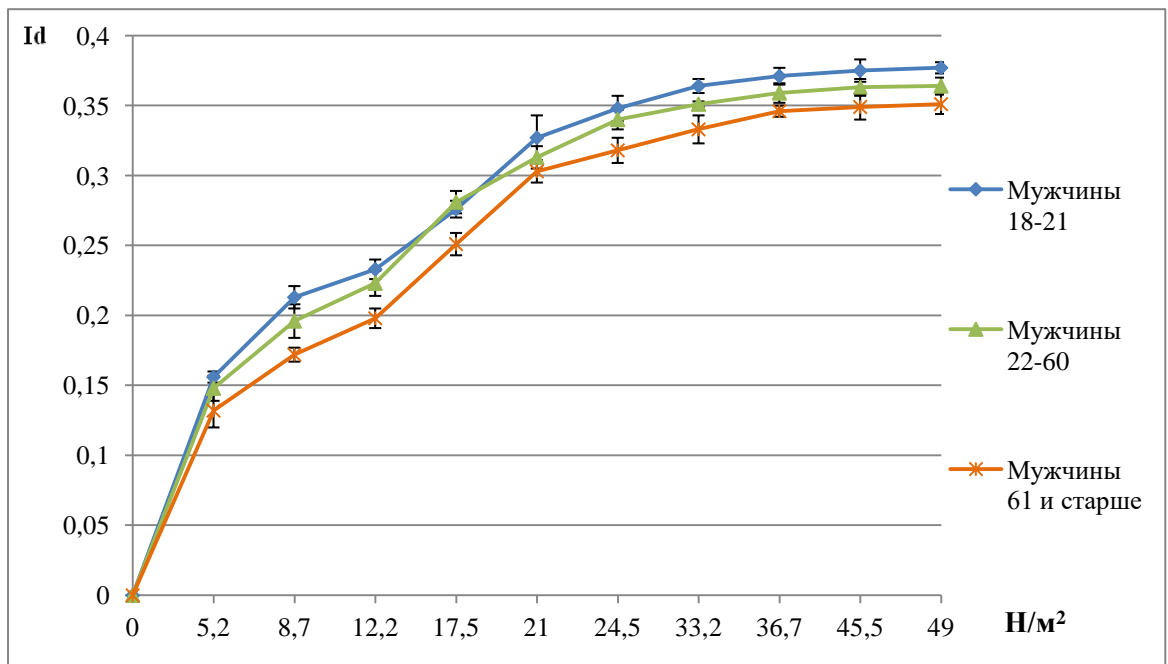
Таблица 22

**Показатели ( $M \pm m$ ) красной крови и ПОЛ в эритроцитах мужчин  
и женщин первой группы здоровья, проживающих в г. Тюмени**

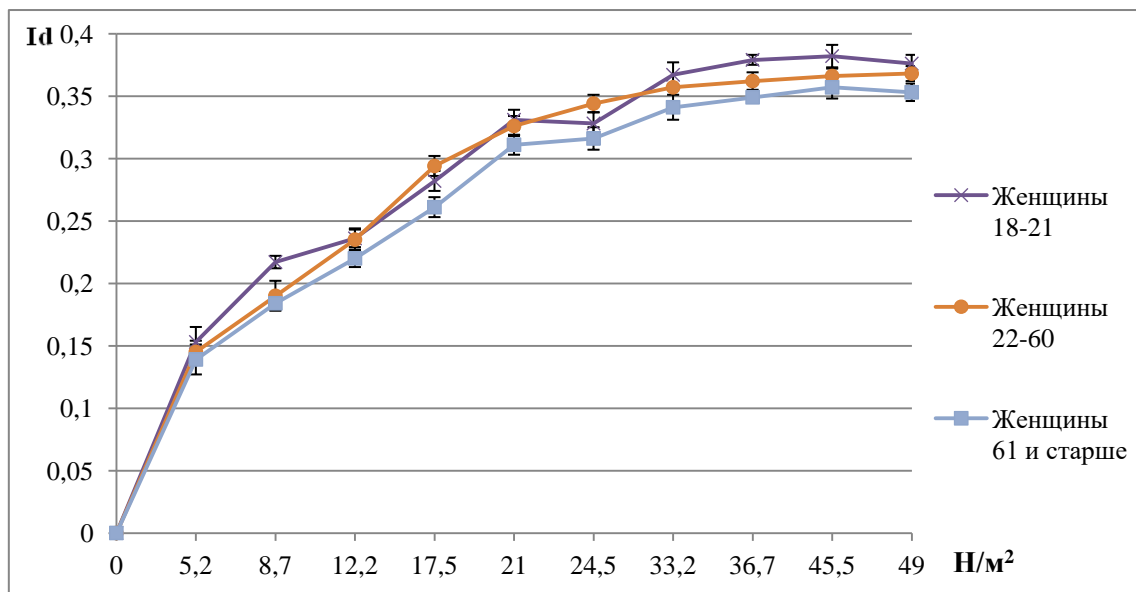
Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нв, г/л	МДА, нмоль/мл
18–21	м	19	4.92±0.26	137.03±0.97	3.41±0.09
	ж	17	4.31±0.33	123.31±1.12	3.64±0.12
22–60	м	22	5.12±0.34*	143.12±4.23*	4.23±0.17
	ж	19	4.23±0.24	128.81±3.71	4.45±0.22*
> 61	м	15	4.88±0.17	140.55±1.04*	4.17±0.23
	ж	11	4.18±0.13	122.13±0.92	4.28±0.30

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.



**Рисунок 20. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов мужчин первой группы здоровья, проживающих в г. Тюмени, от усилия сдвига ( $M \pm m$ )**



**Рисунок 21. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов женщин первой группы здоровья, проживающих в г. Тюмени, от усилия сдвига ( $M \pm m$ )**

В наших исследованиях мы наблюдали достоверное ( $p < 0,05$ ) увеличение количества эритроцитов и концентрации Hb у первой и второй групп женщин с дисфункцией ССС, по сравнению с группами практически здоровых лиц

(Таблица 23). В южной популяции подобные изменения были характерны для средней и старшей возрастных групп женщин, где значения содержания эритроцитов и Hb находились на верхней границе общепринятой нормы.

При сравнении значения концентрации Hb у практически здоровых жителей Югры и лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией отмечается значительная разница у женщин. Они имели в среднем на 15 % ( $p < 0,05$ ) Hb больше, чем лица первой группы здоровья, причем тенденция к увеличению наблюдалась с возрастом.

В данном контексте показательна старшая группа женщин с дисфункцией ССС. В этой группе концентрация Hb была на 22,83 г/л (19 %,  $p < 0,05$ ) выше, чем в аналогичной группе практически здоровых лиц при достоверном снижении количества эритроцитов на 14 % ( $p < 0,05$ ), что приводит к увеличению средней концентрации Hb в эритроците и демонстрирует напряжение кроветворной функции. По сравнению с жителями г. Тюмени с аналогичной дисфункцией (Таблица 24) анализы крови жителей ХМАО-Югры не показали значительных отличий в уровне Hb. Статистически достоверным можно считать лишь результат первой возрастной группы у мужчин, где концентрация Hb составила  $148 \pm 1,06$  г/л, что на 7 % больше ( $p < 0,05$ ), чем в аналогичной группе тюменцев.

Активацию процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов лиц с дисфункцией ССС демонстрировал прирост МДА. Максимальные значения, по сравнению с практически здоровыми людьми, наблюдались в 1-й возрастной группе мужчин (прирост на 35 %,  $p < 0,05$ ), минимальные – у женщин третьей возрастной группы (прирост на 24 %,  $p < 0,05$ ). При сравнении с жителями г. Тюмени с аналогичной дисфункцией закономерность сохранялась, хотя и не была столь выраженной.

Наши наблюдения показали снижение деформабильности красных клеток крови у жителей ХМАО-Югры с сердечно-сосудистой дисфункцией во всех группах обследованных лиц (Рисунки 22, 23) по сравнению с аналогичными показателями людей первой группы здоровья (в среднем на 8,9 % ниже,  $p < 0,05$ ).

Максимальные отличия наблюдались на низких и средних скоростях сдвига, что характеризует большой вклад вязкости внутреннего содержимого клеток в общую деформационную лабильность.



Таблица 23

**Показатели ( $M \pm m$ ) красной крови и ПОЛ в эритроцитах мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры**

Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нв, г/л	МДА, нмоль/мл
18–21	м	28	4.78±0.27	148.65±1.06	5.27±0.22
	ж	31	4.12±0.22	134.51±0.87	5.24±0.23
22–60	м	25	4.99±0.32	152.15±5.52*	5.92±0.42
	ж	24	4.27±0.26	141.45±3.81	5.63±0.36
> 61	м	26	4.71±0.32	144.31±1.65	5.72±0.42
	ж	19	3.97±0.23*	142.53±2.04	5.27±0.38

n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

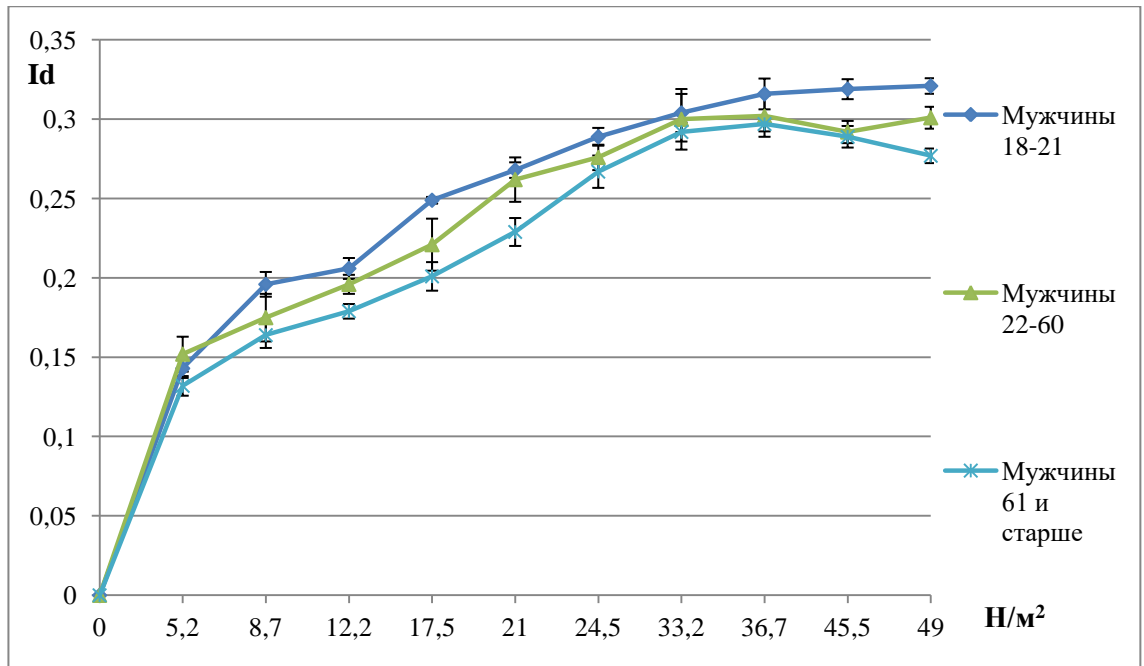
Таблица 22

**Показатели ( $M \pm m$ ) красной крови и ПОЛ в эритроцитах мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих в г. Тюмени**

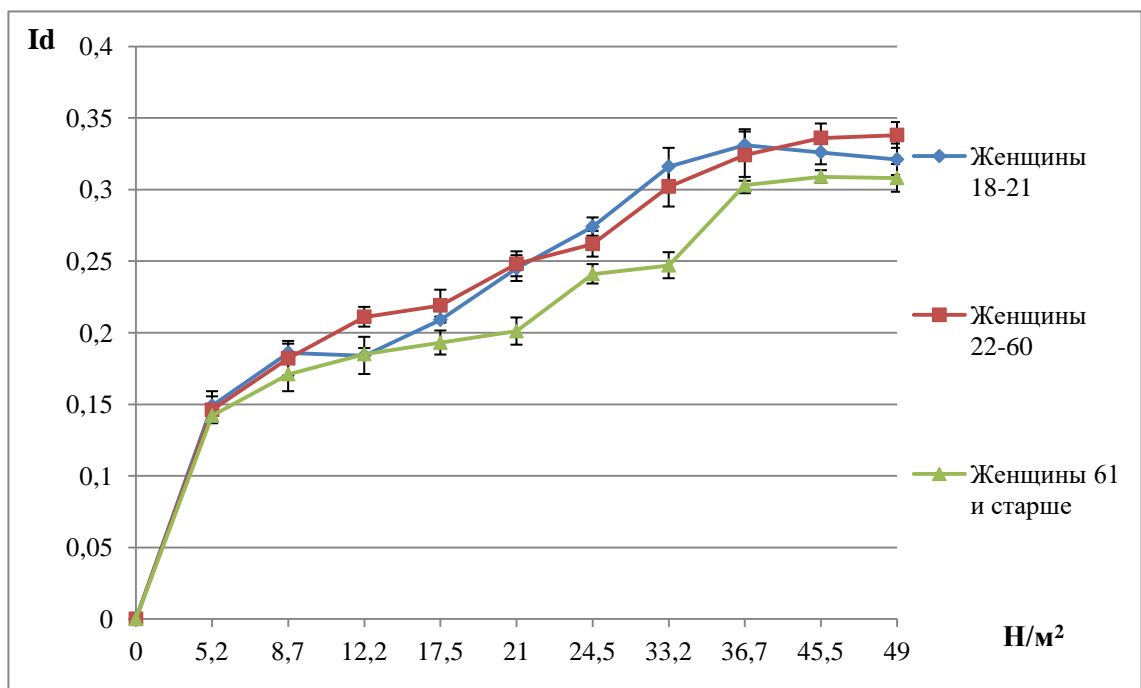
Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нв, г/л	МДА, нмоль/мл
18–21	м	21	4.91±0.26	138.35±1.12	4.42±0.12
	ж	18	4.04±0.31*	132.61±1.42	4.60±0.33
22–60	м	26	4.86±0.22	146.06±2.24	5.14±0.18
	ж	24	5.01±0.36	139.81±3.36	4.97±0.14
> 61	м	18	5.12±0.37*	146.66±1.56	5.23±0.31
	ж	15	4.93±0.29	138.84±1.61	5.12±0.36

n – число обследованных лиц

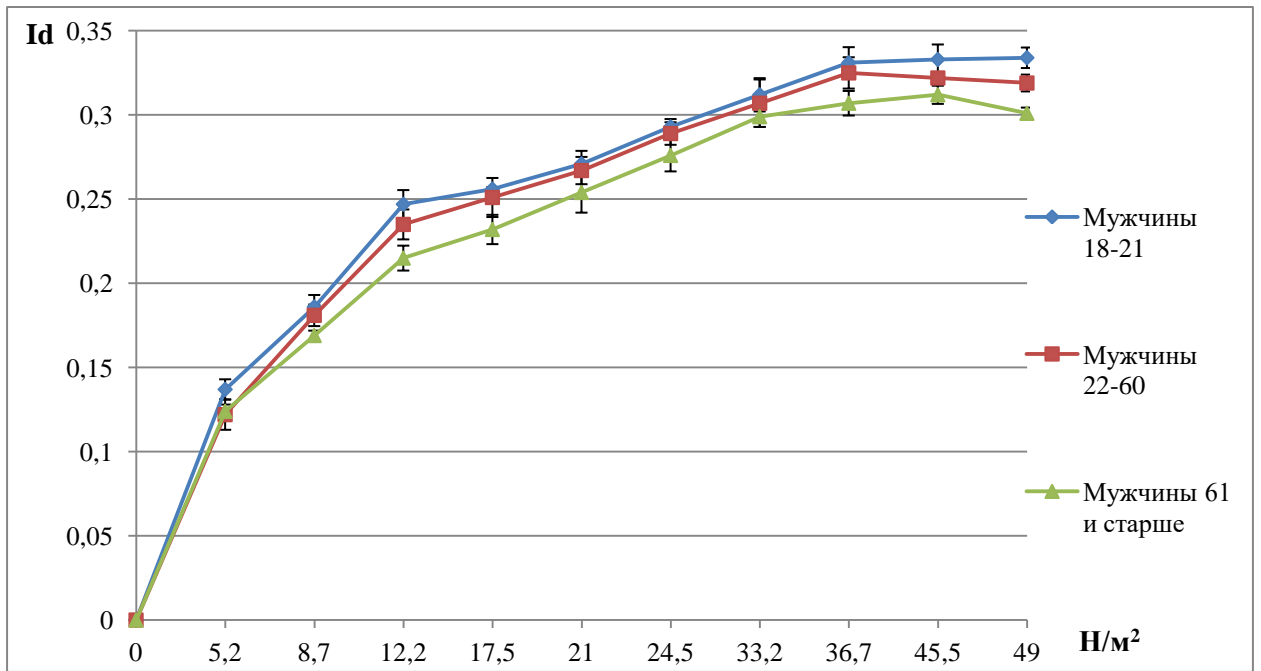
Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.



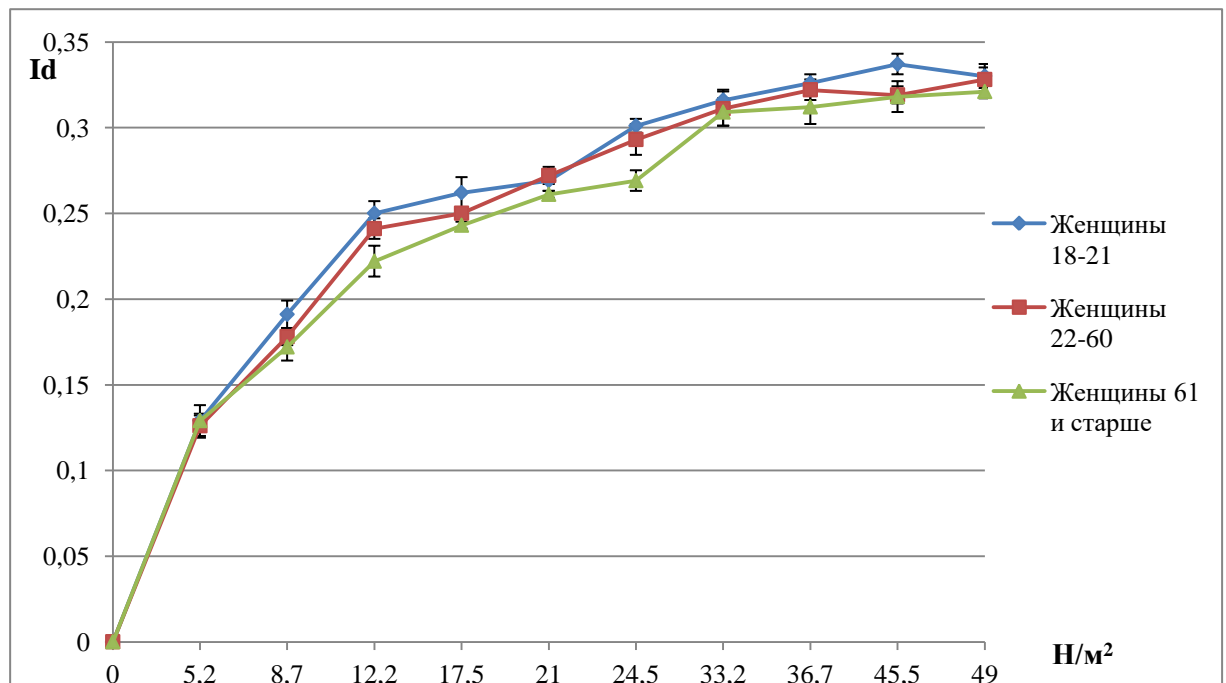
**Рисунок 22.** Зависимость индекса деформируемости эритроцитов мужчин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, от усилия сдвига ( $M \pm m$ )



**Рисунок 23.** Зависимость индекса деформируемости эритроцитов женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, от усилия сдвига ( $M \pm m$ )



**Рисунок 24. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов мужчин с дисфункцией ССС, проживающих в г. Тюмени, от усилия сдвига ( $M \pm m$ )**



**Рисунок 25. Зависимость индекса деформируемости эритроцитов женщин с дисфункцией ССС, проживающих в г. Тюмени, от усилия сдвига ( $M \pm m$ )**

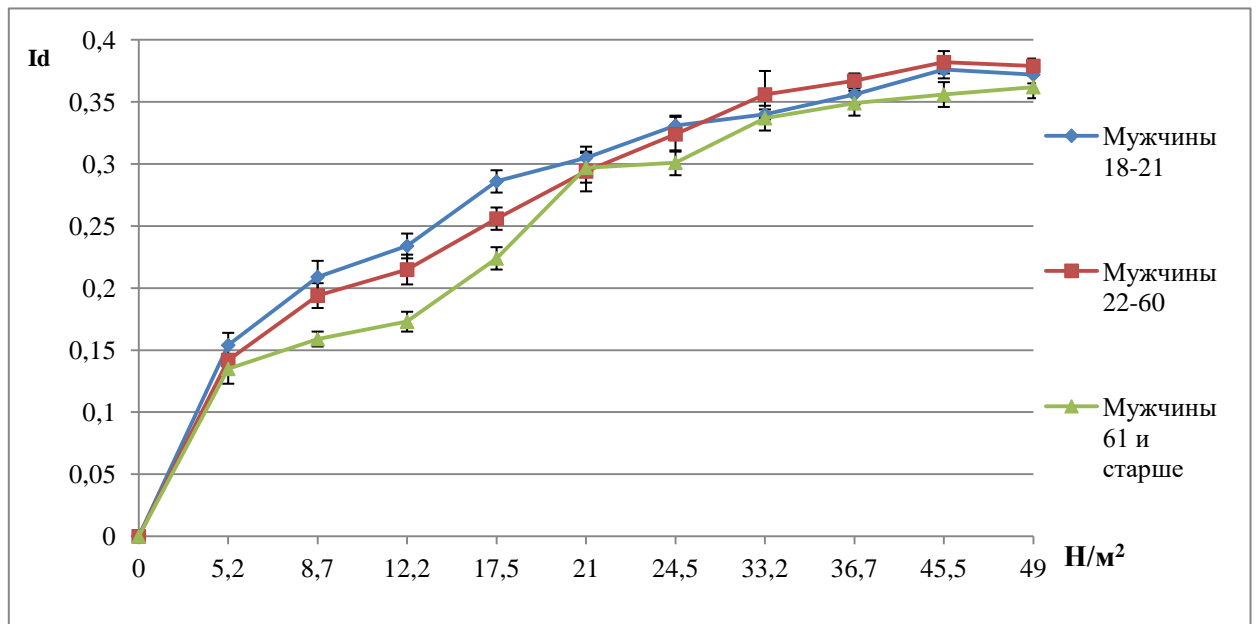
Сравнение деформабильности эритроцитов лиц с дисфункцией ССС севера и юга области показало следующие особенности: на низких скоростях сдвига ( $0 - 5,2 \text{ Н/м}^2$ ) ИД был достоверно выше у северян (в среднем на 13 %,  $p < 0,05$ ), на последующих скоростях происходил резкий перелом кривой, отражающий пониженные значения ИД у северян по сравнению с южанами (Рисунки 24, 25). У мужчин наибольшая разница наблюдалась на средних и высоких скоростях сдвига, в то время как у женщин – на низких и средних.

Употребление добровольными участниками исследования порошкообразного природного цеолита Холинского месторождения заметно повлияло на исследуемые параметры красной крови у данных обследованных лиц (Таблицы 25, 26). Во всех обследованных группах практически здоровых и имеющих дисфункцию ССС северян наблюдались схожие изменения: повышение содержания эритроцитов (в среднем на  $0,49 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , 11 %,  $p < 0,05$ ), повышение концентрации Hb (в среднем на 8,37 г/л, 7,5 %,  $p < 0,05$ ).

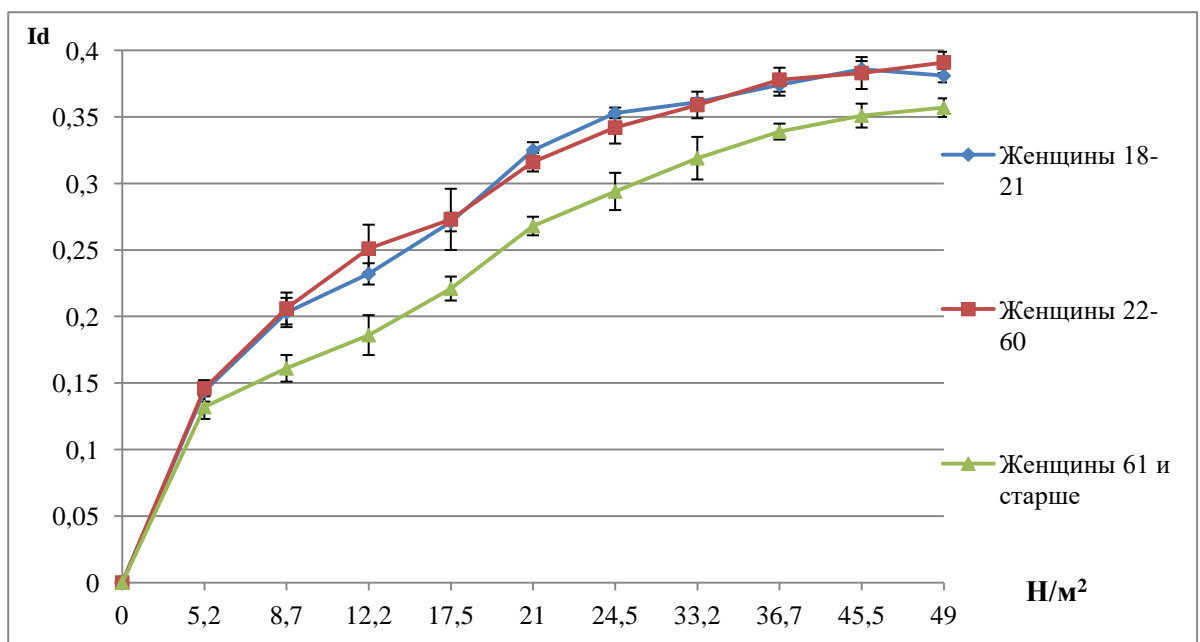
Еще одна характерная особенность реакции организмов на употребление цеолита – большие значения прироста эритроцитов у женщин, что говорит о наличии скрытого функционального резерва женского организма и способности костного мозга стимулировать пролиферативную и гемосинтетическую реакцию.

Употребление в пищу порошкообразного цеолита группами обследованных северян подтвердило наличие этого биологического эффекта. Содержание ТБК-реактивных продуктов ПОЛ было значительно ниже, чем до начала употребления цеолитов во всех группах лиц. Особенно заметны изменения у людей с дисфункцией ССС. Среднее снижение продуктов ПОЛ по всем вышеуказанным группам обследованных лиц составило 26 % ( $p < 0,05$ ).

Улучшение деформабильности эритроцитов также было отмечено у всех групп лиц. У практически здоровых людей (Рисунки 26, 27) обращает на себя внимание более высокая аппроксимация кривой деформабильности с экспонентой, в то время как у жителей ХМАО-Югры, имеющих сердечно-сосудистую дисфункцию (Рисунки. 28, 29), – с графиком логарифмической функции.



**Рисунок 26.** Зависимость индекса деформируемости эритроцитов мужчин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, от усилия сдвига на фоне употребления цеолита ( $M \pm m$ )



**Рисунок 27.** Зависимость индекса деформируемости эритроцитов женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, от усилия сдвига на фоне употребления цеолита ( $M \pm m$ )

Таблица 25

**Показатели ( $M \pm m$ ) красной крови и ПОЛ в эритроцитах мужчин и женщин первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, на фоне употребления цеолита**

Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нв, г/л	МДА, нмоль/мл
18–21	м	19	$5.06 \pm 0.67$	$147.83 \pm 1.29^{\#}$	$3.26 \pm 0.37$
	ж	21	$4.61 \pm 0.28^{\#}$	$127.63 \pm 2.12^{*\#}$	$3.13 \pm 0.27^{\#}$
22–60	м	24	$5.44 \pm 0.41^*$	$156.41 \pm 4.59$	$3.61 \pm 0.17^{\#}$
	ж	23	$4.46 \pm 0.60$	$134.16 \pm 5.13$	$3.11 \pm 0.41^{\#}$
> 61	м	17	$5.21 \pm 0.26^{\#}$	$154.13 \pm 1.17^{\#}$	$3.55 \pm 0.31^{\#}$
	ж	19	$4.98 \pm 0.33^*$	$137.23 \pm 1.31^{\#}$	$3.16 \pm 0.20^{\#}$

n – число обследованных лиц

Таблица 26

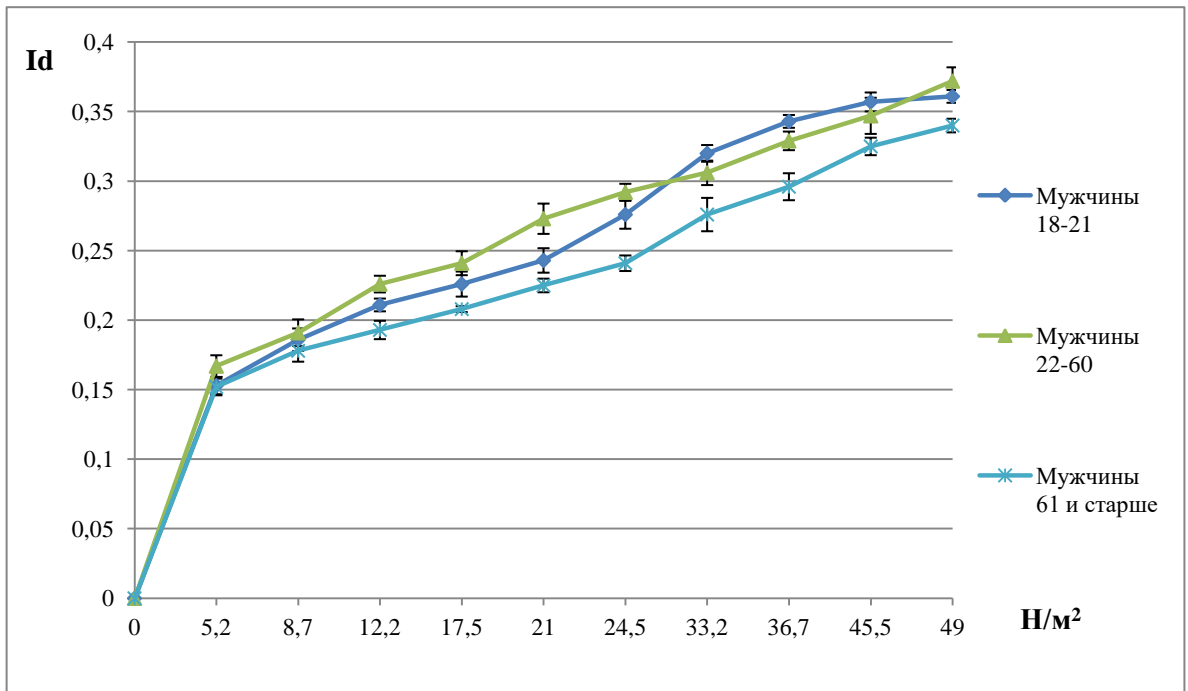
**Показатели ( $M \pm m$ ) красной крови и ПОЛ в эритроцитах мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, на фоне употребления цеолита**

Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нв, г/л	МДА, нмоль/мл
18–21	м	28	$5.37 \pm 0.21$	$166.13 \pm 1.37^{*\#}$	$4.21 \pm 0.31^{\#}$
	ж	31	$4.77 \pm 0.34^{\#}$	$143.78 \pm 1.46^{\#}$	$3.94 \pm 0.16^{\#}$
22–60	м	25	$5.41 \pm 0.27^*$	$159.62 \pm 2.12^*$	$4.03 \pm 0.36^{\#}$
	ж	24	$4.86 \pm 0.31^{\#}$	$150.11 \pm 2.18^{\#}$	$4.37 \pm 0.29^{\#}$
> 61	м	26	$4.93 \pm 0.29$	$148.16 \pm 1.32$	$4.11 \pm 0.51^{\#}$
	ж	19	$4.41 \pm 0.12^{*\#}$	$146.45 \pm 1.24^{\#}$	$3.81 \pm 0.41^{\#}$

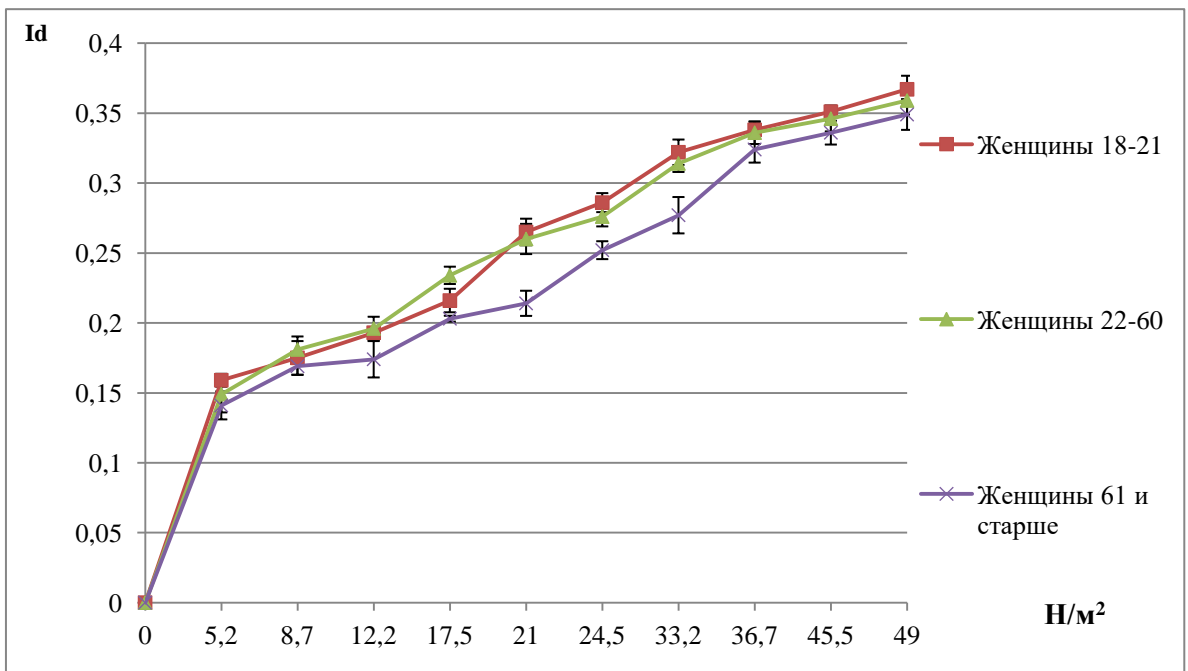
n – число обследованных лиц

Примечание – \* – значимые различия между показателями по возрасту.

Достоверность:  $\#$  –  $p < 0,05$  рассчитана по отношению к начальному этапу исследования.



**Рисунок 28.** Зависимость индекса деформируемости эритроцитов мужчин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, от усилия сдвига, на фоне употребления цеолита ( $M \pm m$ )



**Рисунок 29.** Зависимость индекса деформируемости эритроцитов женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, от усилия сдвига, на фоне употребления цеолита ( $M \pm m$ )

Примечательно улучшение деформабильности на высоких скоростях сдвига по сравнению с контрольными замерами до начала употребления клиноптилолита, что мы склонны связывать со снижением активности процессов ПОЛ и стабилизацией эритроцитарной мембраны и цитоскелета.

Таким образом, снижение напряжения кислородтранспортной системы, показанное для жителей Северного Приобья, в течение месяца употреблявших порошкообразный природный цеолит, было обусловлено антиоксидантными, мембранопротекторными и гематостимулирующими свойствами этого минерала.



## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современных условиях природные и антропологические факторы сопровождают человека, изменяя качество его жизни [132]. В свою очередь, качество жизни есть понятие, включающее, в том числе, самочувствие индивида, наличие болезней, переходных состояний [150]. Экстремальные эколого-климатические факторы, встречающие новопоселенцев Среднего Приобья, такие как холод, пониженное парциальное давление кислорода, особый режим естественной освещенности, недостаток микронутриентов и многие другие отзываются в организмах напряжением, а зачастую перенапряжением неспецифических адаптационных механизмов. Согласно Р. М. Баевскому [14], неспецифическая резистентность тканей, органов и их систем, являясь ведущим механизмом адаптации, лимитирует вероятность трансформации нормального состояния в препатологическое, или даже болезнь, в ответ на воздействие факторов риска [133]. Яркой демонстрацией этого факта является широкая распространенность дисфункций ССС на изучаемой территории. Среди выявленных дисфункций более чем в 70 % случаев [28] отмечалось повышение АД.

Данные, накопленные многочисленными исследованиями, в основном включают материал о сердечно-сосудистых дисфункциях средней и тяжелой степени. Это неудивительно, ведь северяне с дисфункцией легкой степени зачастую не испытывают значительных социальных ограничений [166]. Дискомфорт, причиняемый подобного рода дисфункциями, нечасто ощущается жителями вышеуказанной территории, и чаще всего выявляется только на диспансеризациях или профессиональных осмотрах.

Своевременное обнаружение тех или иных физиологических отклонений в процессе самых простых мероприятий (осмотры, диспансеризации и т.д.) возможно лишь при помощи простых и доступных методов [315]. Оценка индивидуальных параметров, их последующая обработка и интерпретация позволяют проанализировать общепопуляционные стратегии и предложить разнообразные методы коррекции и профилактики.

Наша работа была разделена на два исследовательских этапа. Первый этап подготовил теоретическую и практическую базу для проведения второго и

заклучался в эксперименте, моделирующем экстремальное воздействие холода на организмы экспериментальных животных.

Нашу гипотезу можно изложить следующим образом:

✓ Адаптация живых организмов к эколого-климатическим условиям ХМАО-Югры идет по антигипоксическому пути, следовательно, кислородтранспортная система испытывает значительное напряжение как энергетических, так и пластических ресурсов. К этому приводит максимальная неустойчивость ряда параметров окружающей среды, обуславливающих развитие неспецифической гипоксии, причем основным экстремальным фактором являются низкие температуры [81, 3]. В ответ на это организм задействует многочисленные компенсаторные механизмы всех уровней: от субклеточного до организменного.

✓ Природные цеолиты, в частности клиноптилолит, демонстрируют многочисленные биологические эффекты, среди которых гематопротекторные и стимулирующие эритропоэз, ионообменные и иммуномодулирующие, детоксицирующие и антиоксидантные [313, 250, 270, 306, 212, 60, 298, 275, 258, 243, 305, 231, 24, 271]. В ХМАО-Югре открыто и активно исследуется Мысовское месторождение цеолитовых туфов.

✓ Основываясь на биологических эффектах клиноптилолита, можно предположить его положительное влияние на процессы приспособления организмов крыс к пребыванию в условиях низких температур.

✓ Мы исходили из предположения, что оба цеолита, как местный, добываемый в пойме реки Большая Люля (Мысовское месторождение, ХМАО-Югра), так и добываемый в Забайкалье (Холинское месторождение), обогащенный, сертифицированный и служащий основой для приготовления нутрицевтиков [203], будут в равной степени эффективны в качестве адаптогенов, влияя на приспособление к низким температурам.

Полученные результаты свидетельствуют о многофакторном воздействии цеолитов в обеспечении нормального функционирования организма в экстремальных условиях. Сравнение цеолитов двух разных месторождений подтверждает неспецифичность воздействия этих минералов на живые организмы, а также демонстрирует, что цеолиты Мысовского месторождения (ХМАО-Югра)

не уступают в биологическом аспекте многократно апробированным минералам Холинского месторождения (Забайкалье).

Изменения лейкоформулы на фоне употребления цеолитов неоднократно описаны в литературе [96, 60, 255, 271]. Данные, полученные нами в ходе исследования, хорошо согласуются с работами других авторов [200, 289, 276, 240]. РТ и РСА, возникающие у интактных животных на фоне применения цеолитов в качестве биологической добавки в пищу, «являются своего рода реакциями “предмобилизации”, когда отсутствует напряжение иммунной системы и она способна работать в оптимальном режиме» [130].

Эти реакции можно трактовать как проявление некоторого напряжения защитных механизмов, о чем свидетельствует снижение содержания лимфоцитов, однако эти изменения кратковременны и постепенно нивелируются. Вероятно, что показанная мобилизация неспецифических механизмов позволила животным из третьей и пятой групп значительно легче справиться со стрессом, индуцированным переохлаждением.

Увеличение содержания эритроцитов и Hb у экспериментальных животных показано рядом авторов. I. Martin-Kleiner [270] показал стимуляцию эритропоэза у молодых мышей, получавших натуральный цеолит с пищей. Н. Г. Курамшиной с соавт. и Н. Г. Береговой показано повышение общего количества эритроцитов, лейкоцитов и Hb в экспериментах на курицах [107, 23]. Вышеперечисленные биологические эффекты цеолитов, с одной стороны, обусловлены их ионообменными свойствами, а с другой - их детоксицирующим действием и биотрансформацией части высокотоксичных продуктов в менее токсичные и нетоксичные вещества (в некоторых случаях). Данные свойства клиноптилолита обусловлены особенностью структуры поверхности этого минерала, которая обуславливает возможность протекания на ней различных реакций, в частности, ионообменных, а также окисления и гидролиза разных соединений (включая липиды, сахара, гидроперекиси и перекиси, мочевую кислоту) [313, 270, 24, 255, 271].

Усиление потребления кислорода тканями [146], индуцированное цеолитами, тем не менее, не приводит к скачку ПОЛ. Наши эксперименты показали снижение процессов ПОЛ у интактных животных, получавших цеолит, и

умеренный прирост МДА в эритроцитах крыс, подвергнутых холодovому воздействию и употреблявших эти минералы по сравнению с животными первой опытной группы.

V. Sverko [306] и K. Saribeyoglu [298] показали уменьшение процессов пероксидации липидов в печени на фоне употребления цеолитов. Параллельно наблюдалось значительное увеличение содержания общей супероксиддисмутазы. Н. В. Береговой и Н. В. Герасименко показано значительное увеличение активности супероксиддисмутазы и общего количества антиоксидантов в сыворотке крови цыплят на фоне введения в рацион цеолита типа NAX [24]. С. Б. Зорин описывал снижение концентрации продуктов липопероксидации и активацию ферментов антиоксидантой защиты у крыс с экспериментальным токсическим поражением печени и воспалением в пародонте на фоне употребления цеолита [76]. В работе М.А. Гагаро [43] было продемонстрировано снижение цеолитами Мысовского месторождения первичных и вторичных продуктов ПОЛ, увеличение общей антиоксидантной активности ферментов в эритроцитах и тромбоцитах крыс при экзогенной тромбопластинемии. Необходимо добавить, что исследования цеолитовых добавок в качестве антиоксидантов наиболее часто встречаются в изученной нами литературе. Подавляющее большинство авторов сходятся во мнении, что различные модификации природных цеолитов можно отнести к новому классу антиоксидантов.

Механизм антиоксидантного действия, по-видимому, обусловлен коррекцией обмена металлов с переменной валентностью, а также селена. Насыщая организм необходимыми микроэлементами и выводя токсины, цеолиты нормализуют гомеостаз, снабжают многочисленные ферменты необходимыми кофакторами, тем самым повышая антиоксидантную устойчивость организма.

Анализ вышеописанных данных позволил нам констатировать, что изменения деформабильности эритроцитов, как показателя их функциональной компетентности, отлично вписываются в общую стратегию адаптации организма животного к длительному переохлаждению.

Известно, что охлаждение эритроцитов *in vitro* приводит к значительному снижению их способности к деформации [155]. Этот факт связан с увеличением вязкости липидного бислоя. В живых организмах подобного эффекта не

наблюдается. Даже понижение общей температуры тела практически всегда приводит к увеличению деформабильности красных клеток крови. Это обусловлено возросшей энергетической потребностью организма, которая реализуется при помощи активации антигипоксических механизмов.

На начальной стадии реализации антигипоксического эффекта происходит выброс в кровь депонированных в селезенке старых эритроцитов. Эти клетки переполнены Hb и способны в первое время обеспечить органы и ткани бóльшим притоком кислорода. Платой за чрезмерное наполнение Hb служит значительное снижение деформабильности таких клеток, что приводит к повышению вязкости крови и, как следствие, снижению эффективности кислородтранспортной системы. Такие состояния часто сопровождают реакции неспецифической резистентности организма к слабым и средней силы раздражителям и показаны в работах группы А.В. Белкина на кафедре анатомии и физиологии человека и животных ТюмГУ [155, 21, 117]. Часть этих клеток подвергается гемолизу за счет возрастания процессов ПОЛ, другая часть захватывается макрофагами и утилизируется.

В случае сильного либо длительного воздействия раздражителя происходит активация эритропоэза в костном мозге. Причиной этого является многофакторная стимуляция продукции эритропоэтина [74, 215]. Это приводит к насыщению крови молодыми эритроцитами, обедненными Hb, но обладающими высокой деформабильностью а также гипергликемией, которая вызывает усиленное поглощение глюкозы эритроцитами и повышение осмолярности плазмы. В то же время происходят биохимические перестройки в цитоскелете клеток под действием ряда стресс-эффекторов [171].

Это приводит к еще большей деформационной лабильности красных клеток крови, что позволяет кровеносной системе полностью удовлетворять кислородные потребности организма. Но поддержание высокой способности к деформации – энергетически затратный процесс [213, 244], способствующий снижению антиоксидантной защиты. Здесь, очевидно, очень полезным оказывается снижение свободнорадикальных процессов в клетках за счет биологических эффектов цеолитов.

Модельный эксперимент показал значительные количественные и качественные перестройки в организме крыс на фоне употребления природных

цеолитов. Достоверное увеличение количества эритроцитов и концентрации Hb у животных, подвергавшихся холодному воздействию на фоне 20-ти дней употребления цеолитов, демонстрирует гематостимулирующее воздействие этих минералов. Изменение концентрации МДА и возросшая по сравнению с контролем деформабильность эритроцитов свидетельствуют о высокой антиоксидантной и мембранопротекторной активности цеолитов.

Показатели неспецифической резистентности, обеспечиваемой кровью, свидетельствовали о схожих реакциях в ответ на употребление экспериментальными животными цеолитов разных месторождений. Разница в степени воздействия разных цеолитов на организмы не была ярко выраженной и зачастую укладывалась в рамки статистической погрешности.

Таким образом, в нашем эксперименте, моделирующем экстремальные факторы окружающей среды ХМАО-Югры, природные цеолиты проявили себя весьма эффективными адаптогенами антигипоксической направленности, что подтвердило нашу гипотезу и определило направление наших дальнейших исследований.

Вторая часть нашей работы предполагала обследование лиц, проживающих 15 и более лет на территории ХМАО-Югры. Данный критерий включения в исследование позволял оценить устойчивые адаптационные механизмы, на выработку и закрепление которых у организмов уходит длительный промежуток времени.

Группы обследованных лиц были разделены по полу и принадлежности к трудовому процессу. Такая возрастная подборка не соответствовала общепринятым классификациям, но учитывала социальные характеристики, важные для достижения человеком жизненных целей. Для сравнения мы брали лиц первой группы здоровья и лиц с дисфункцией ССС, проживающих в г. Тюмени, что позволило подвергнуть сравнительному анализу приспособительные механизмы человеческого организма в ответ на воздействие различных эколого-климатических факторов.

Основная гипотеза, предложенная на этом этапе работы, была сформулирована следующим образом:

✓ Природные цеолиты (клиноптилолит) обладают выраженными неспецифическими биологическими эффектами, включающими антиоксидантный, мембранопротекторный, гематостимулирующий, адаптогенный и др., которые проявляются в процессе адаптации живых организмов (на примере первого этапа нашей работы) к воздействию низких температур (основного экстремального фактора окружающей среды в ХМАО-Югре).

✓ Клиноптилолит должен оказывать влияние на параметры неспецифической резистентности организмов у добровольцев, проживающих на изучаемой территории.

✓ В силу своих биологических эффектов антигипоксической направленности, цеолит должен способствовать уменьшению напряжения системы адаптации и, как следствие, выраженности проявлений сердечно-сосудистых дисфункций, обширно распространенных в ХМАО-Югре.

Основной материал нашей работы был получен на клеточном, органном и системном уровнях. Исходя из проблем здоровья, характерных для изученной территории, были определены объекты и методология исследования. Из механизмов неспецифической резистентности нами рассматривались:

- ✓ на системном и органном уровнях – кровообращение;
- ✓ на клеточном – лейкоцитарная формула, деформабильность эритроцитов, активность ПОЛ по нарастанию МДА.

В этом контексте имеется необходимость оценки не отдельно взятых факторов риска, а комплексных приспособительных механизмов, функционирующих по принципу переходных или патологических состояний [166].

Обследованные добровольцы имели достаточно проявлений компенсаторных и защитных механизмов, сформировавшихся на Севере. Данные проявления различались в зависимости от пола и возраста, что позволило нам оценить физиологические особенности в разные возрастные периоды.

Одной из таких особенностей стало выявленное снижение ЧСС с возрастом у мужчин первой группы здоровья, проживающих на Севере, по сравнению с аналогичными группами из г. Тюмени. Хронотропный эффект считается самым ранним и наиболее результативным механизмом в компенсаторных процессах сердечной деятельности. Снижение ЧСС у мужчин принято считать типовой

адаптивной реакцией, то есть, это – адаптивный механизм, оптимизирующий сердечную деятельность в условиях Севера.

Л. М. Макаров [111] предлагает рассматривать изменение ЧСС в качестве независимого фактора, оказывающего воздействие на оксигенацию и, следовательно, ЧСС – важный маркер адаптации.

Механизм брадикардии у жителей Севера подробно изложен в классическом руководстве А. П. Авцына [3] и расценивается как фактор риска развития катехоламиновых миокардиодистрофий, а также трактуется как состояние кардиомиопатии.

Повышение АДД у старших мужчин (61 и старше) может являться косвенным признаком снижения психоэмоциональной устойчивости, что может быть теоретически связано с нестабильностью социально-экономического положения обследованных пенсионеров, сопровождающегося определенным социальным напряжением и, как следствие, развитием стресса. Этот аргумент неоднократно приводился авторами для жителей Среднего Приобья [188, 12, 58].

ДП у обследованных испытуемых обоих полов не демонстрировало выхода за пределы нормы, что показывает адекватный уровень сохранности силы сердечных сокращений. ДП отражает уровень гемодинамической нагрузки ССС, поэтому данный показатель является прямо пропорциональным напряжению миокарда. Чем выше ДП, тем более высокой оказывается потребность миокарда в кислороде [142, 49, 166, 183]. Можно сказать, что ДП – простой индекс, который, тем не менее, достаточно информативен не только для оценки состояния энергетической потребности сердца, но и способен отражать степень и частоту возникновения дисфункций ССС. Помимо вышеупомянутого, ДП характеризуется высокой степенью корреляции с коэффициентом венозного оттока.

«ВИК – показатель, вычисляемый из соотношений ЧСС и АДД, т. е. хронотропного и сосудистого компонентов гемодинамики, предложен для оценки состояния баланса вегетативной регуляции [2], исходя из параллельного участия симпатической и парасимпатической нервной системы в обеспечении гомеостаза в норме и при патологии. Положительный сдвиг ВИК наблюдается при симпатическом преобладании, а отрицательный – при парасимпатическом. В метаболическом контексте симпатическая нервная система тормозит



анаболические процессы и активизирует катаболические, а парасимпатическая – наоборот. Соотношения меняются при напряжениях любого генеза, возрастает активность метаболизма. Подобные изменения наиболее заметны при значительных возбуждениях, сопровождаемых стрессом любой природы» [166]. Обнаруженное нами смещение этого показателя в сторону парасимпатического преобладания является результатом длительного проживания людей на Севере и может быть объяснено повышенной эффективностью энергообеспечивающих реакций [34].

При сопоставлении параметров ССС здоровых жительниц севера и юга Тюменской области нами отмечены более низкие значения изучаемых показателей у южанок, при этом величины параметров, продемонстрированные жительницами ХМАО, не выходят за верхние границы возрастной нормы, хоть и находятся вблизи неё.

Следующим этапом нашей работы стало исследование функциональных параметров и расчетных индексов ССС мужчин и женщин с сердечно-сосудистой дисфункцией. Как было продемонстрировано в Главе 1, дисфункции ССС – наиболее часто встречающиеся на Севере «болезни цивилизации» – вызваны напряжением процессов адаптации к эколого-климатическим условиям обозначенных территорий. Среди таких дисфункций наиболее распространено повышение АД.

Частая встречаемость повышенного АД у населения ХМАО-Югры обстоятельно доказана исследователями [86, 162, 124, 27, 58]. В определенных возрастных группах встречаемость АДС выше 130 мм рт. ст. достигает 76 % [86].

Вышеуказанные авторы склонны резюмировать, что распространенность дисфункций ССС на тюменском Севере значительно превосходит таковую в других регионах России. Основная характеристика – высокое АД – у мужчин разных возрастов встречается значительно чаще, чем у женщин, и, соответственно, высокое АД у мужчин оказывается серьёзным фактором риска возникновения таких заболеваний, как ИБС и инфаркт миокарда.

В результате исследования было выяснено следующее: все параметры неспецифической резистентности ССС, как исполнительные, так и регуляторные, у

лиц обоих полов, имеющих дисфункцию ССС, проживающих длительно на территории ХМАО-Югры, отличаются высокой вариабельностью.

Выявленная нами явная тенденция к брадикардии с возрастом у женщин, проживающих на Севере, и более высокие показатели АДД у девушек с сердечно-сосудистой дисфункцией (18–21 год) наглядно свидетельствуют о возникновении раннего напряжения в системе адаптации на уровне сосудистого компонента в условиях Югры, что согласуется с выводами других авторов [166, 47].

Помимо этого, следует обратить внимание на вторую и третью возрастные группы мужчин и третью группу женщин, где значение ПД вышло за верхнюю границу нормы, что считается прогностически неблагоприятным [34, 301].

Анализ параметров ССС людей, находящихся в различных климато-географических условиях, показывает, что организмы обследуемых демонстрируют различные стратегии адаптации. Очевидно, что адаптационные реакции у людей, проживающих на территории Среднего Приобья, идут по антигипоксическому пути. Чем дальше человек находится в неблагоприятных условиях, тем сильнее становится влияние вредных факторов, которые, суммируясь, оказывают существенное воздействие на исполнительные и регуляторные системы организма [165, 71]. Высокая вариабельность ответов в случае неспецифической резистентности помогает избежать срыва функциональных систем адаптации организма и обеспечивает возможность эффективного осуществления его жизненных функций. Тем не менее, у обследованных лиц определенные показатели и индексы демонстрируют существенные отклонения от нормальных. Это означает, что некоторая коррекция подобного состояния всё-таки бывает необходима [166].

В нашем исследовании попытки немедикаментозной коррекции были произведены при помощи порошкообразного природного клиноптилолита Холинского месторождения (Забайкальский край). Именно этот цеолит, обогащенный на базе ЗАО НПФ «Новь» (г. Новосибирск), где он уже долгое время служит для производства БАД «Литовит» [202], на месяц вошел в рацион жителей ХМАО-Югры, давших письменное согласие на участие в исследовании.

Употребление порошкообразного минерала сказалось на показателях центральной и периферической гемодинамики у лиц обоих полов, независимо от состояния здоровья.

Изменение показателей АДД после включения в рацион испытуемых цеолита предлагается расценивать как самый интересный из зафиксированных биологических эффектов этого цеолита. Достоверно определяемые различия в цифрах АДД, особенно у лиц с дисфункцией ССС третьей группы (61 и старше), свидетельствуют о наличии общей для популяции адаптационной стратегии, которая выражается в снижении напряжения сосудодвигательной регуляции. Наша гипотеза о механизме возникновения данного явления представлена в конце данного раздела.

Анализ расчетных индексов гемодинамических показателей также позволяет предполагать развитие новых адаптационных механизмов в ответ на употребление цеолита.

Снижение ДП во всех обследованных группах свидетельствует о росте максимума аэробных возможностей организма. Также по косвенным признакам можно предположить, что введение в рацион клиноптилолита может снижать нагрузку на миокард и уменьшать потребность последнего в кислороде.

Достоверный прирост МОК на фоне применения цеолита свидетельствует о повышении адаптации сердечной мышцы.

Выявленная общая тенденция к уменьшению ЧСС наиболее вероятно обеспечивается ростом МОК в сочетании со снижением ДП. Наблюдаемые изменения этих исполнительных параметров показывают, что имеет место снижение напряжения гомеостаза организма на фоне приёма натурального цеолита, причем выявленные эффекты проявлялись значительно ярче у добровольцев с дисфункцией ССС старше 61 года.

Подобные изменения ранее были описаны рядом авторов. Я. Б. Новоселов упоминал о снижении АД, улучшении качества сна и росте работоспособности у лиц с АГ на фоне приёма БАД «Литовит» [135].

Н. Г. Мезенцевой с соавторами на базе Новосибирского областного кардиологического диспансера выявлено уменьшение метеочувствительности, стабилизация АД и рост толерантности к физическим нагрузкам у лиц,

получавших порошкообразный цеолит [121]. Установлено, что добавление к пище цеолитсодержащей минеральной добавки «Литовит» помогало снижению дизадаптивных проявлений в ССС и снижению проявлений метеолабильности у сотрудников, участвовавших в постройке Северо-Муйского тоннеля в Бурятии [187].

Можно предположить, что цеолиты оказывают модулирующий эффект на гемодинамику благодаря сочетанию энтеросорбционного и ионообменного воздействия на живые организмы. Отечественные и зарубежные исследования показывают, что активация детоксикации в желудочно-кишечном тракте способствует разгрузке иммунной системы, а ионообменные свойства цеолитов обеспечивают удаление излишков  $\text{Na}^+$  и способствуют пополнению запасов микроэлементов ( $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Si}^{4+}$ ,  $\text{Se}^{4+}$ ), дисбаланс которых играет значимую роль в формировании первичных микроэлементозов при сердечно-сосудистых дисфункциях [196, 134, 238, 263, 60, 16, 259, 211]. Также отмечается благоприятное воздействие приёма цеолитов на эндокринную и мочеполовую системы. Возможно, важностью стабилизации минерального обмена именно для старших возрастных групп и объясняется большая выраженность воздействия цеолитов у добровольцев этих возрастов.

В условиях тюменского Севера среди множества приспособительных реакций в организме особая роль принадлежит лейкоцитарному ростку, который обеспечивает значительную часть механизмов адаптации и сопротивления экопатологическим факторам среды. Поскольку разные типы лейкоцитов отвечают за выполнение разных функций, то как определение соотношения этих разных типов между собой, так и выявление молодых лейкоцитов и патологических клеточных форм является исключительно ценной диагностической информацией. При этом не следует забывать, что изменения лейкоцитарной формулы далеко не всегда являются специфичными. С одной стороны, похожие изменения в лейкоформулах могут отмечаться при разных заболеваниях или, напротив, можно обнаружить непохожие изменения в соотношении лейкоцитов при одной и той же препатологии или патологии в процессе обследования разных добровольцев [3, 163, 127].

В интерпретации наших наблюдений мы руководствовались работами В. А. Алмазова с соавт. [7], Н. А. Федорова [182] и Л. Х. Гаркави с соавт. [50].

Лейкоцитарная формула крови, согласно представлениям многих ведущих исследователей, достаточно объективно отражает индивидуальную чувствительность организма в процессе адаптации на Севере, причём это касается адаптации к раздражителям разной силы [162]. Принято выделять [50] ряд характерных изменений лейкоформулы: «реакцию тренировки (РТ), спокойной (РСА) и повышенной активации (РПА), переактивации (РП), острого (ОС) и хронического стресса (ХС). Данные НАРО отражают многочисленные нейрогуморальные, гормональные, метаболические и другие вегетативные стадийные сдвиги в организме при воздействии раздражителей различной силы» [166].

В осуществленных в ходе данного исследования наблюдениях НАРО, оцененные по лейкоцитарной формуле, зависели от возраста и наличия дисфункции ССС.

Полученные нами результаты хорошо согласовываются с выводами других исследователей. Так, Е. В. Силаев [160], используя метод Л. Х. Гаркави с соавторами, выявил значительный прирост РП и стресса у пожилых мужчин, страдающих АГ, и снижение количества РПА и РСА. Исследователь делает вывод о снижении адаптивных и увеличении патологических уровней адаптации у старших и длительно проживающих на Севере мужчин.

С. В. Соловьева в своих исследованиях показала, что у жителей севера Тюменской области «в условиях дисфункций сердечно-сосудистой и бронхолёгочной систем НАРО чаще приобретают характер переактивации и стресса» [166].

Различия в реакциях у жителей севера и юга области могут быть связаны с тем, что стратегия адаптации к условиям Севера идет преимущественно по антигипоксическому пути, и, следовательно, всё функционирование адаптивных механизмов направлено на борьбу организма с негативными эффектами гипоксии.

Наблюдаемый разброс индивидуальных показателей НАРО на фоне употребления цеолита позволяет говорить о высокой вариативности приспособительных реакций у обследованных лиц.

Учитывая тот факт, что испытуемые продолжали вести обычный образ жизни и были подвержены влиянию тех же факторов, что и до начала исследования, можно констатировать факт сдвига НАРО в сторону положительных реакций в ответ на употребление в пищу порошкообразного цеолита. Данный эффект был максимально выражен у жителей Югры с дисфункцией ССС.

По данным А. Г. Ронинсона с соавт. [152], включение в рацион цеолитов существенно влияло на состояние резистентности организма и на характер возникающих НАРО.

Если при использовании цеолитов возникает РСА [50], получается очень ценный эффект: при такой «предмобилизации» нет перенапряжения иммунной системы, и она может функционировать в оптимальном режиме. Согласно некоторым данным, подобный эффект может длиться около 3-х месяцев (после применения курса цеолитов в течение месяца) [199, 130, 106]. Режим работы иммунитета в состоянии РСА может быть очень важным как для профилактики простудных заболеваний, так и для коррекции состояния, в частности, у часто и длительно болеющих детей. Вышеперечисленные эффекты, по сути, практически определяют разработку «эффективных адаптогенов» на основе цеолитов [19, 32].

Ю.В. Кулябиным продемонстрировано значительное снижение «нарушений деятельности иммунной системы, проявляющихся аллергическими, аутоиммунными состояниями, на фоне использования БАД к пище «Литовит-М» [106].

Многие авторы наблюдали повышение иммунного статуса пациентов на фоне применения цеолитов, причём данный эффект отмечается как в экспериментальных условиях, так и при клиническом использовании [240, 106, 261]. Отмечено стимулирование Т-клеточного иммунитета и увеличение пула лимфоцитов на фоне употребления цеолитов в качестве энтеросорбента [96].

Из показанных различными авторами свойств цеолитов отметим активацию системы мононуклеарных фагоцитов, повышение фагоцитарного звена лейкоцитов, усиление бицидных свойств нейтрофилов, повышение хемилюминисцентного ответа, влияние на тучноклеточную популяцию [32, 26, 4, 176, 255, 271].

Вышеперечисленные авторы сходятся во мнении, что стимуляция лейкопоэза и функциональной активности клеток крови обусловлена сорбирующими и ионообменными свойствами цеолитов. Энтеросорбция облегчает нагрузку на кровь посредством детоксикации организма и частичной экскреции патогенной микрофлоры, в то время как ионообменные свойства способствуют выведению из организма излишков и снабжению его недостающими микро- и макроэлементами, необходимыми для нормального гемопоэза.

Помимо описанных выше, нам в литературе встретилась интересная гипотеза, согласно которой в основе иммуномодулирующей активности клиноптилолита в кишечнике лежит стимуляция лимфоцитов через микроскладчатые клетки (М-клетки). Данное взаимодействие происходит локально и связано с поляризацией апикальной и базолатеральной сторон этих клеток, сообщающихся с лимфоидной тканью, ассоциированной с кишечником. Отрицательно заряженные частицы цеолитового туфа, или диоксида кремния, высвобождаемого из цеолитового материала, изменяют полярность мембран М-клеток, что может привести к биологическим ответам, схожим с влиянием так называемого «силикатного суперантигена», показанным для различных природных силикатов [255]. Эта рабочая гипотеза нуждается в проверке *in vivo*.

Антигипоксический механизм крови обусловлен наличием в ней красных кровяных телец – эритроцитов. «Эти клетки первыми реагируют на изменения в организме и являются активными участниками реакций гематологического стресса [75, 215]. В условиях гипоксии эритроциты не только обеспечивают кислородный гомеостаз, но и, взаимодействуя с клетками крови и тканями, участвуют в антистрессовых механизмах [145, 219]. Как показали исследования «пионеров» северной адаптологии В. И. Казначеева [81] и А. П. Авцына [3], поддержание нормального кислородного гомеостаза организма в условиях Заполярья и приравненных к нему территорий, дается системе эритронов очень нелегко. К условиям окружающей среды и психосоциальным напряжениям добавляются микроэлементозы, что приводит к еще большему напряжению системы эритронов» [166].

У обследованных нами северян были выявлены особенности, демонстрирующие напряжение кроветворной функции, выразившиеся в снижении

числа эритроцитов в периферической крови на фоне возросшей концентрации Hb. Пониженное количество эритроцитов при схожей концентрации Hb демонстрирует компенсаторный механизм, при котором повышается средняя концентрация Hb в эритроците. Такие эритроциты способны переносить большее количество кислорода, но при этом обладают пониженной способностью к деформации и большей предрасположенностью к ПОЛ, что в конечном итоге приводит к меньшей продолжительности жизни таких клеток [3]. Обнаруженное нами увеличение концентрации Hb на фоне снижения количества эритроцитов в циркулирующей крови у женщин с возрастом можно считать общим для популяции Тюменской области механизмом неспецифической резистентности крови в ответ на дисфункцию ССС.

В литературе имеются сведения об изучении влияния приема клиноптилолит-монтмориллонитовой добавки к пище на физиологические параметры и биохимические показатели крови здоровых добровольцев. Контрольные исследования проводились через 2, 4, 6 недель приема препарата. Отмечено улучшение общего самочувствия, физической выносливости и работоспособности [26].

Кривые деформабильности эритроцитов жителей ХМАО-Югры и юга области с дисфункцией ССС продемонстрировали схожий тренд, что позволяет предположить универсальность механизмов адаптации клеток красной крови к исследуемой нами дисфункции ССС, независимо от факторов окружающей среды. Рост механической резистентности мембран эритроцитов, наблюдаемый на данном этапе исследования, может либо расцениваться в качестве одного из начальных факторов развития сердечно-сосудистой дисфункции, либо свидетельствовать о компенсаторной приспособляемости красных клеток крови при высоких напряжениях сдвига, типичных для данных физиологических состояний.

Антиоксидантные эффекты цеолитов доказаны многочисленными исследованиями [313, 250, 270, 306, 212, 298, 275, 258, 243, 305, 231, 24, 271]. Авторы сходятся во мнении, что данный биологический эффект обусловлен поступлением с цеолитами в организм микроэлементов, необходимых для синтеза ферментов антиоксидантной защиты.



На фоне употребления цеолитов у практически здоровых людей обращает на себя внимание более высокая аппроксимация кривой деформабильности с экспонентой, в то время как у жителей ХМАО-Югры, имеющих сердечно-сосудистую дисфункцию – с графиком логарифмической функции. Примечательно улучшение деформабильности на высоких скоростях сдвига по сравнению с контрольными замерами до начала употребления цеолитов, что мы склонны связывать со снижением активности процессов ПОЛ и стабилизацией эритроцитарной мембраны и цитоскелета.

А. А. Ахапкина указывает на то, что «при анализе такого феномена, как деформация эритроцитов, необходимо различать деформируемость эритроцитов как свойство клетки уступать внешней деформирующей силе с изменением формы, и деформацию как конечный результат, взаимодействие собственно деформируемости эритроцита и внешних сил» [11].

В свою очередь именно АД является ведущим внешним фактором упругой деформации эритроцитов, преобразуясь в усилие сдвига, воздействующее на форменные элементы крови. Увеличение ригидности эритроцитов приводит к тому, что сама возможность прохождения этих клеток через микроциркуляторное русло достигается возрастающим влиянием внешней деформирующей силы – АД [128].

На наш взгляд, физиологический механизм, лежащий в основе наиболее интересного из изученных нами биологических эффектов клиноптилолита – снижения АДД – напрямую зависит от деформабильности красных клеток крови. Установлено, что кардиоваскулярные дисфункции даже легкой степени, например, пограничная АГ, сопровождаются выраженными гемореологическими отклонениями. Важнейшим из них является понижение деформируемости эритроцитов [317]. Наше обследование добровольцев севера и юга области, имеющих дисфункцию ССС, показало аналогичные результаты. Употребление природных цеолитов, с одной стороны, способствовало мягкой стимуляции эритропоэза, что мы продемонстрировали в модельном эксперименте и в ходе обследования добровольцев, а с другой стороны – обеспечивало снижение гематологического стресса за счет ослабления процессов ПОЛ. Оба эффекта способствовали улучшению деформабильности красных клеток крови. Улучшение

деформабильности эритроцитов приводит к заметному снижению сопротивления току крови в микроциркуляторном русле [128], что по закону Гагена-Пуазейля ведет к общему снижению гидродинамического сопротивления ССС и первостепенно найдет отражение в параметрах АДД – сосудистого компонента АД. Нашу гипотезу подтверждает более заметное снижение АДД по сравнению с АДС у лиц с дисфункцией ССС.

На основании вышеизложенного мы можем предложить следующий физиологический механизм влияния природных цеолитов на исследованные в настоящей работе параметры. Холодовое воздействие на организм ведет к активации рецепторов в гипоталамусе. Он в свою очередь активирует симпатoadреналовую систему и систему гипофиз – кора надпочечников. Именно эти системы в конечном итоге определяют НАРО в зависимости от силы и времени воздействия повреждающего фактора [50]. Активация вышеупомянутых регуляторных путей ведет к усилению парасимпатической регуляции вегетативных функций (что мы наблюдаем по показателям ВИК у жителей ХМАО-Югры, особенно имеющих дисфункцию ССС) и, как следствие, росту катаболизма, снижению клеточной пролиферации (что мы зафиксировали на примере общего числа лейкоцитов у жителей ХМАО-Югры), индуцированию процессов ПОЛ (за счет активации нейтрофильной эластазы, приводящей, в конечном счете, к структурно-функциональным изменениям сосудистой стенки, ведущим к дисфункциям ССС) [48], снижению деформируемости эритроцитов (обнаруженного как у добровольцев северной популяции, так и у экспериментальных животных), росту потребности организма в кислороде.

Снижение деформируемости эритроцитов ведет к росту вязкости крови и, как следствие, давлению на сосудистую стенку, что посредством барорецепторного рефлекса, осуществляемого вазодвигательными центрами продолговатого мозга, приводит к расширению системных сосудов, снижению периферического сосудистого сопротивления и брадикардии [34], отмеченной нами у жителей Среднего Приобья (особенно у мужчин старшей возрастной группы).

Рост потребности организма в кислороде активирует гипоксией индуцированный фактор (HIF), регулирующий кислородно-энергетический гомеостаз (глюкозный и энергетический метаболизм, ангиогенез, эритропоэз,

гомеостаз железа, клеточная миграция, межклеточные и межорганные взаимодействия) [74].

Активация вышеуказанных механизмов способствует нормализации кислородно-энергетического гомеостаза, что по принципу обратной связи воздействует на рецепторы в гипоталамусе [4]. Но такая нормализация требует большое количество как энергетических, так и пластических ресурсов.

Биологическое воздействие натуральных цеолитов, очевидно, реализуется на уровне регуляции активности НИФ. Являясь, по сути, молекулярными ситами, цеолиты восполняют пул необходимых организму микроэлементов, таких как железо, цинк, селен и снимают напряжение с систем, обеспечивающих антиоксидантную защиту и энергетический гомеостаз (что проявляется в снижении продукции ПОЛ, росте концентрации Нб, увеличении пролиферации эритроцитов, улучшении их деформабильности на фоне употребления цеолитов) [255], причем данные изменения мы зафиксировали как в модельном эксперименте, так и у добровольцев, принявших участие в нашем исследовании.

Рост индекса деформабильности эритроцитов, очевидно, не только улучшает реологические свойства крови, что позитивно сказывается на сосудистом сопротивлении [128] и нашло отражение в снижении АДД (особенно у лиц с дисфункцией ССС), но и кислородтранспортной функции (учитывая рост концентрации Нб), что привело к повышению МОК, снижению ДП, нормализации значений вегетативной регуляции по ВИК и снижению количества встречаемых негативных НАРО.

Подводя итоги, мы можем сказать, что исследованные нами параметры крови и кровообращения свидетельствуют о неспецифическом влиянии цеолитов как на стрессреализующие, так и на стресслимитирующие системы.

Для здоровых организмов цеолиты служат энтеросорбентом и дополнительным источником микро- и макроэлементов. У людей с сердечно-сосудистой дисфункцией цеолиты проявляют себя как средство, повышающее уровень реактивности организма к повреждающим факторам, а также понижающее нагрузку на кислородтранспортную систему.

Учитывая стратегическую важность ХМАО-Югры для страны, а также необходимость освоения ресурсов Полярного Урала, нам кажется перспективным

дальнейшее изучение влияния цеолитов на процессы адаптации человека к условиям Севера.

## ВЫВОДЫ

1. Экспериментальное моделирование экстремального воздействия холода на живые организмы привело к развитию реакции стресса, а также снижению количества эритроцитов (на 7 %) в периферической крови крыс. Концентрация Hb снижалась на 11,3 % на фоне более чем двукратного роста продукции МДА и увеличения деформабильности эритроцитов (в среднем на 33 %), что говорит об активации механизмов неспецифической резистентности. Характер обнаруженных изменений подтверждает представления о преобладании антигипоксического пути в процессе приспособления организмов к факторам окружающей среды ХМАО-Югры.

2. При сравнении биологических эффектов цеолитов двух разных месторождений на показатели периферической крови экспериментальных животных были выявлены схожие изменения параметров неспецифической резистентности. Употребление экспериментальными животными природных цеолитов в течение 20 дней перед холодовым воздействием приводило к увеличению содержания эритроцитов (на 7 % и 8 % соответственно), снижению концентрации МДА (на 89 % и 75 %) и улучшению деформабильности эритроцитов (на 26 % и 20 %). Обнаруженные закономерности позволяют рассматривать цеолиты Мысовского месторождения (ХМАО-Югра) в качестве перспективного сырья для изготовления профилактических и лекарственных препаратов.

3. Состояние параметров периферической и центральной гемодинамики, регуляция по ВИК у обследованных лиц зависели от климатогеографических факторов, а также пола, возраста и наличия сердечно-сосудистой дисфункции. Употребление добровольцами, проживающими в ХМАО-Югре, природного цеолита Холинского месторождения оптимизировало показатели АДД, особенно ярко этот эффект был выражен у лиц с дисфункцией ССС (снижение в среднем на 9,15 % у мужчин и 8,75 % у женщин). Параметры неспецифической резистентности на фоне употребления цеолита характеризовались стабилизацией приспособительных явлений и активизацией антигипоксических механизмов, что

указывает на общепопуляционную стратегию, выраженную в снижении напряжения энергетического гомеостаза.

4. Проживание в климатогеографических условиях ХМАО-Югры способствует преобладанию в популяции РСА (43 %) и РПА (44 %), а наличие сердечно-сосудистой дисфункции обуславливает рост негативных НАРО (10 % у тюменцев против 16 % у жителей Ханты-Мансийска). Употребление цеолита способствовало увеличению числа нормальных адаптационных реакций по состоянию лейкоформул. Этот эффект природного цеолита был особо выражен у обследованных лиц с кардоваскулярной дисфункцией, проживающих на Севере (снижение с 16 % до 3 %).

5. Параметры периферической красной крови добровольцев, характеризующие неспецифическую резистентность, зависели от возрастных, половых, климатогеографических факторов и наличия дисфункции. Употребление природного цеолита привело к достоверному повышению содержания эритроцитов в периферической крови добровольцев, проживающих в ХМАО-Югре (в среднем на  $0,49 \cdot 10^{12}/л$ , 11 %) и повышению концентрации Hb (в среднем на 8,37 г/л, 7,5 %). Биологические эффекты цеолита в большей степени нашли отражение в параметрах людей, имеющих дисфункцию сердечно-сосудистой системы. Так, снижение продуктов ПОЛ достигало 26 %, а улучшение деформабильности эритроцитов составило в среднем 7 % для мужчин и 11 % для женщин. Характер и степень изменений позволяют говорить об общепопуляционных эффектах цеолита для северной популяции жителей Тюменской области и снижении напряжения кислородтранспортной системы.

6. Цеолиты Мысовского месторождения (ХМАО-Югра), апробированные на животных, так же, как и цеолит Холинского месторождения (Забайкальский край), который употребляли добровольцы, продемонстрировали однотипное влияние на изучаемые параметры неспецифической резистентности (повышение содержания эритроцитов, повышение концентрации Hb, снижение продукции ПОЛ, улучшение деформабильности эритроцитов) как у экспериментальных животных, так и у обследованных лиц, что позволяет считать отмеченные эффекты общебиологическими.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Показанные в ходе нашего исследования антиоксидантные, гематостимулирующие и цитопротекторные свойства природного цеолита в условиях экологических факторов тюменского Севера демонстрируют перспективность использования клиноптилолита в качестве основы для разработки инновационных препаратов с адаптогенными, антиоксидантными, стрессопротекторными свойствами.

2. Данные, полученные в ходе модельного эксперимента, дают основание для использования в вышеуказанных целях цеолитов Мысовского месторождения (ХМАО-Югра).

3. Полученные в наблюдениях за добровольцами данные позволяют рекомендовать курс употребления порошкообразного цеолита Холинского месторождения в течение 30 дней (с пятью днями перерыва в середине курса) дважды в сутки в количестве 1,25 г, за полчаса до приёма пищи в качестве неспецифического адаптогенного средства.

4. Основные закономерности формирования адаптационных стратегий у лиц, проживающих в ХМАО-Югре, выявленные в ходе исследования, рекомендуется использовать при планировании и составлении лечебных и профилактических программ для жителей северных территорий РФ.

5. Рекомендуется использовать результаты данной работы в ходе научного и образовательного процессов биологического, медицинского, ветеринарного и сельскохозяйственного профилей.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. А. с. 2002106955/14(007161), МПК 7 G01N 33/483, 33/49. Устройство для оценки деформабильности эритроцитов / А. В. Белкин, В. В. Марьянских, Р. Р. Сайфиев. – № 2236009; заявлено 18.03.2002; опубл.10.09.2004.
2. Аверьянова И. В. Особенности морфофункциональных профилей и межсистемных взаимосвязей у юношей-уроженцев Севера с различным типом вегетативной регуляции / И.В. Аверьянова, А.Л. Максимов // Экология человека. – 2016. – №9. – С.21-29.
3. Авцын А.П. Патология человека на Севере / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, А.Г. Марачев, А.П. Милованов. – М.: Медицина, 1985. – 415 с.
4. Агаджанян Н.А. Природные минералы на службе здоровья человека / Н.А. Агаджанян, А.Р. Антонов, С.А. Архипов [и др.] – Новосибирск, 2000. – 144 с.
5. Агаджанян Н.А. Стресс, физиологические и экологические аспекты адаптации, пути коррекции / Н.А. Агаджанян, С.В. Нотова. – Оренбург: ИПК ГОУ ОГУ. – 2009. – 274 с.
6. Акимов Г.А. Общее охлаждение организма / Г.А. Акимов, Н.В. Алишев, В.А. Бернштейн [и др.] – Л.: Медицина, 1977. –184 с.
7. Алмазов В.А. Физиология лейкоцитов человека / В.А. Алмазов, Б.В. Афанасьев, А.Ю. Зарецкий [и др.] – Л.: Наука, 1979. – 232 с.
8. Ананьев В.Н. Сравнительный анализ реактивности системного и регионального кровообращения к адреналину при адаптации к холоду / В.Н.Ананьев, О.В.Ананьева, С.В.Соловьев, А.И. Жмурова [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2004. – № 3-4. – С. 185-186.
9. Антонец К.В. Влияние учебной нагрузки на некоторые параметры гемодинамики и эмоциональное состояние студентов / К.В. Антонец, Н.М.Чурукова // Международный студенческий научный вестник. – 2017. – № 2. – С.1-6.
10. Афинеевская А.Ю. Физиология и патофизиология артериального русла на фоне отдельных коморбидных состояний у людей, проживающих на Севере. Вестник уральской медицинской академической науки. – 2019. – Том 16, № 1. – С. 10–21.
11. Ахапкина А.А. Гемореологические профили и микроциркуляция у



нормотензивных лиц с разным уровнем артериального давления: Дис...канд.биол.наук : 03.03.01. – Ярославль, 2015. – 135 с.

12. Багнетова Е.А. Особенности адаптации, психологического и функционального состояния организма человека в условиях Севера // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2014. – №4. – С.63-68.
13. Баевский Р.М. Анализ variability сердечного ритма с помощью комплекса “Варикард” и проблема распознавания функциональных состояний. Хронобиологические аспекты артериальной гипертензии в практике врачебно-летней экспертизы / Р.М. Баевский, Ю.Н.Семенов, А.Г. Черникова // Кардиология. – 2000. – №3. – С. 167-178.
14. Баевский Р.М. Оценка адаптивных возможностей организма и риск развития заболеваний / Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 235с.
15. Баженова А.Е. Проблемы адаптации к гипотермальным воздействиям в условиях Севера РФ / А.Е. Баженова, А.А. Пахомов, Е.В. Валиева, Я.Ю. Алексеенко // Сложность. Разум. Постнеклассика. – 2016 – №4 – С. 47-52.
16. Балабекова М.К. Опыт применения энтеросорбентов. Обзор литературы // Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей – 2010. – №3-4. – С.51-53.
17. Баранова Т.И. О механизмах адаптации человека к гипоксическому воздействию / Т.И. Баранова, Р.И. Коваленко, А.А. Молчанов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т.89, – №11. – С. 1370-1379.
18. Баркова З.Н. Принципы донозологической диагностики нарушений эритропоэза у пришлого населения Севера / З.Н. Баркова, В.В. Варницына, О.В. Черноглазова [и др.] // Медико-биологические аспекты организации вахтового труда. – 1989. – С.43-45.
19. Бгатова Н.В. Использование биологически активных пищевых добавок на основе природных минералов для детоксикации организма / Н.В. Бгатова, Я.Б. Новоселов. – Новосибирск: Экор, 2000. – С. 50-52.
20. Бекетов Б.Н. Цеолиты месторождения приполярного Урала Югры – перспективный источник сырья при получении препаратов-сорбентов / Б.Н. Бекетов, Е.А. Перунова // Университетская медицина Урала. – 2016. – № 3. – С.

8-11.

21. Белкин А.В. Исследование вязкоэластических свойств мембран эритроцитов крыс с различным уровнем двигательной активности и их реакция на стрессы различной этиологии / А.В. Белкин, В.В. Марьинских, Н.В. Турбасова, А.Д. Шалабодов // Вестник ТюмГУ. – 2007. – № 3. – С.234-239.
22. Белугин Д.А. Полиморфизм генов цитокинов и его вклад в вариабельность количественного содержания мембранных белков эритроцитов человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Москва, – 2006 – 17 с.
23. Береговая Н.Г. Влияние цеолита NAX на обмен белков и гематологические показатели в организме цыплят- бройлеров // Известия Оренбургского государственного аграрного университета – 2017. – № 4 (66). – С. 265-268.
24. Береговая Н.Г. Влияние цеолита типа NAX на антиоксидантный статус и неспецифическую резистентность организма / Н.Г. Береговая, В.В. Герасиманко // Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия, биология, фармация – 2018. – №1. – С. 41-52.
25. Бикмухаметова Л. М. Биоэкологическая оценка комфортности температурного компонента погодно-климатических условий и его влияний на состояние здоровья жителей Среднего Приобья / Л. М. Бикмухаметова, С.Н. Русак // Самарский научный вестник. – 2019. – Т.8, №4 (29) – С.14-18.
26. Блажитко Е.М. Профилактические и лечебные свойства природных цеолитов / Е.М. Блажитко, В.И. Бгатов, А.В. Ефремов [и др.] – Новосибирск, 2000. – 158 с.
27. Богданов А.Н. Эпидемиология и факторы риска хронических цереброваскулярных заболеваний и ишемического инсульта в климатических условиях севера Западной Сибири / А.Н. Богданов, В.А. Карпин // Экология человека. – 2015. – №8. – С.53-57.
28. Бойко Е.Р. Медико-физиологические аспекты в Арктике / Е.Р. Бойко, Ю.Г. Солонин // Арктика: экология и экономика. – 2015. – №1(17). – С.70-75.
29. Болдырев А.А. Введение в биохимию мембран / А.А. Болдырев. – М.: Высш. шк, 1986. – 112 с.
30. Бондаренко Т.И. Влияние пептида дельта-сна на содержание адреналина в тканях крыс в норме и при действии холодового стресса / Т. И. Бондаренко, А. А.Кричевская, И. В. Шейкина, Е. В. Кирюхина // Укр. биохим. журн. – 1990. – №

5 – С. 34-38.

31. Бондаренко Т.И. Влияние пептида дельта-сна на состояние мембран эритроцитов при действии низкой температуры / Т. И. Бондаренко, А. А. Кричевская, Е. Ю. Крупенникова, И. И. Михалева // Физиол. журн. СССР. –1985. – Вып. 71. – №3. – С. 279–282.
32. Бородин Ю.И. Морфофункциональная оценка воздействия биологически активной добавки «Литовит» на органы и системы организма / Ю.И. Бородин, В.Н. Горчаков, Н.П. Бгатова [и др.] – Новосибирск: Экор, 2000. – С. 72-74.
33. Брин В.Б. Влияние цеолита Северной Осетии Ирлит-1 на почечные и гемодинамические эффекты кобальта, кадмия и свинца, их накопление и выведение из организма / В.Б. Брин, Н.Р. Албегова, О.Т. Кабисов [и др.] // Патофизиол. и совр. медицина: Тез. докл. 2 междунар. конф. – Москва, 2004. – С. 69-72.
34. Брин В.Б. Нормальная физиология: под ред. Б. И. Ткаченко. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 688 с.
35. Бурых Э.А. Различия в стратегиях и возможностях адаптации человека к гипоксическому воздействию / Э.А. Бурых, С.И. Сороко // Физиология человека. – 2007. – Т.33, – №3. – С.63-74.
36. Величковский Б.Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды // Вестник РАМН. – 2001. – №6.– С.45-52.
37. Верижникова Л.Н. Соматическая патология у жителей Ханты-Мансийского автономного округа – Югры / Л.Н. Верижникова, О.Л. Арямкина, Н.Н. Терентьева // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. –Т. 19 (2). – С.13-19.
38. Ветошкин А.С. Каротидный атеросклероз, артериальная гипертензия и ремоделирование левого желудочка у мужчин в условиях северной вахты / А.С. Ветошкин, Н.П. Шуркевич, Л.И. Гапон, А.А. Симонян // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2020. – Т. 35. –№ 1. – С. 159-166.
39. Владимиров Ю.А. Оценка антиоксидантной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов с помощью железоинициированной хемилюминисценции / Ю.А. Владимиров, М.П. Шерстнев, Т.К. Азимбаев // Биофизика. – 1992. – Т.37, – №6. – С.1041-1044.

40. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. А. Владимиров, А. И. Арчаков. – Наука Москва, 1972. – 252 с.
41. Воевода М.И. Современный взгляд на проблему артериальной гипертензии в Приполярных и Арктических регионах / М.И. Воевода, В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин [и др.] // Медицинская экология. – 2016. – №3. – С.43-51.
42. Воложин А.И. Адаптация и компенсация – универсальный биологический механизм приспособления / А.И. Воложин, Ю.К. Субботин. – М.: Медицина, 1987. – 170 с.
43. Гагаро М.А. Коррекция природными цеолитами гомеостатических сдвигов при активации свертывания крови: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04. – Тюмень, 2007. – 24 с.
44. Гайдаш А.А. Влияние цеолитового энтеросорбента на выживаемость и общее состояние крыс в период постсулемовой реабилитации / А.А. Гайдаш, А.Ф. Ржавин, А.С. Пуликов [и др.] // Вестник научных исследований. – 1997. – №4. – С. 5-31.
45. Гайдаш Е.И. Показатели фагоцитоза нейтрофилов и моноцитов крови человека под влиянием липополисахаридов бактерий рода *Shigella in vitro* / Е.И. Гайдаш, И.С. Гайдаш, Е.А. Дычко, С.Т. Кохан // Известия ВУЗов Кыргызстана. – 2014. – №. 2. – С.6-8.
46. Гамбурцев А.Г. Внешние воздействия на человека и его реакция на них / А.Г. Гамбурцев, А.В. Сигачев // Экология человека. – 2011. – № 7. – С.15-22.
47. Гапон Л.И. Артериальная гипертензия в условиях Тюменского Севера / Л.И. Гапон, Н.П. Шуркевич, А.С. Ветошкин, Д.Г. Губин – М.: Медицинская книга, 2009. – 173 с.
48. Гапон Л.И. Каротидный атеросклероз и суточный профиль артериального давления у коренного и пришлого населения Крайнего Севера / Л.И. Гапон, Т.В. Серeda, А.В. Леонтьева // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – № 1. – С. 30-34.
49. Гапон Л.И. Сравнительная характеристика показателей временного анализа variability ритма сердца у больных АГ и здоровых при АОП / Л.И. Гапон, Т.В. Серeda // Актуальные вопросы кардиологии. – 2006. – С.32-34.
50. Гаркави Л. Х. Активационная терапия. – Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та. – 2006.

– 256 с.

51. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. – Екатеринбург: «Филантроп». – 2003. – 336 с.
52. Гаркави Л. Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л. Х. Гаркави, Е. Б. Квакина, Т. С. Кузьменко, А. И. Шихлярова. – Екатеринбург: «Филантроп». – 2002. – 196 с.
53. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и уровни реактивности как эффективные диагностические показатели донозологических состояний / Л.Х. Гаркави [и др.] // Вестник Южного научного центра. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 61-66.
54. Гармаева Д.К. Показатели клеточного состава крови при экспериментальном холодовом воздействии / Д.К. Гармаева, Л.И.Аржакова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 1. – С.4-12.
55. Герасев А.Д. Влияние природных цеолитов на минеральный обмен организма / А.Д. Герасев, С.Н. Луканина, Г.А. Святаш [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2004. – № 4(114). – С. 91-95.
56. Герасев А.Д. Использование природных цеолитов при лечении детей с дисбактериозом кишечника // Детская гастроэнтерология Сибири. (Сб. науч. работ). - Новосибирск, 2001. – № 5. – С. 98-102.
57. Герасев А.Д. Морфологическое и функциональное состояние почек при использовании природных цеолитов в качестве пищевой добавки. // XVIII съезд физиол. общества имени И.П. Павлова (Сб. тез.). – Казань, 2001. – С.325.
58. Говорухина А.А. Состояние сосудов как один из критериев адаптации организма в условиях Севера / А.А. Говорухина, О.А. Мальков, А.А. Новоселова // Электронный научно-образовательный Вестник «Здоровье и образование в XXI веке» – 2016 – № 18 (11). – С.55-58.
59. Говорухина А. А. Особенности вегетативной регуляции сердца по данным variability сердечного ритма у работников нефтегазовой промышленности в условиях Севера / А. А. Говорухина, Е.Н. Слюсарь // Экология человека. – 2020. – № 1. – С. 32-41.
60. Голохваст К.С. Цеолиты: обзор медицинской литературы / К.С. Голохваст,

- А.М. Паничев // Успехи наук о жизни. – 2009. – №1. – С. 118-152.
61. Гольдберг Д. И. Справочник по гематологии / Д. И. Гольдберг, Е. Д. Гольдберг. – Томск, 1980. – 72 с.
  62. Гольдберг Е.Д. Роль гуморальных факторов в регуляции гемопоэза при стрессе / Е.Д. Гольдберг, А.М. Дыгай, И.В. Богдашин // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1991. – №7. – С. 15-18.
  63. Горизонтов П.Д. Система крови как основа резистентности и адаптации организма // Патологическая физиология. – 1981. – В.2. – С. 55-63.
  64. Григорьев И.И. Медицинская керасология (погода и здоровье человека) И.И. Григорьев, А.И. Григорьев, К.И. Григорьев. – М.: Медицина – 1997. – 53 с.
  65. Гридин Л.А. Особенности адаптационных реакций человека в условиях Крайнего Севера /Л.А. Гридин, А.А. Шишов, М.В. Дворников // ЗНиСО. – 2014. – №4 (253). – С.4-6.
  66. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. – М.: Гэотар-мед, 2019. – 336 с.
  67. Громова Л.Е. Влияние фармакологической коррекции на метаболические показатели экспериментальных животных при моделировании экстремальных условий Севера / Л.Е. Громова, Г.Н. Дегтева, И.А. Кирпич [и др.] // Экология человека. – 2006. – №8. – С. 33-38.
  68. Гудок А.А. Лактоферрин - перспективы использования в пищевой, фармацевтической и сельскохозяйственной промышленности / А.А. Гудок, А.В. Дейкин // Сборник научных трудов ВНИИОК. 2016. – №9. – С. 421-423.
  69. Гусев Н.И. Роль гемоглобина в формировании кооперативных свойств эритроцитов у некоторых позвоночных животных / Н.И. Гусев, Д.В. Уразов. – Ижевск: Изд-во удмурт. ун-та, 2008 – 146 с.
  70. Гуцин А. Г. Оценка комплекса гемореологических параметров при эритроцитозе / А. Г. Гуцин, А. В. Муравьев, И. К. Шаечкина // Физиология человека. – 2000. – № 2. – С. 111-114.
  71. Депутат И.С. Влияние климатоэкологических условий Севера на процессы старения / И.С. Депутат, И.Н. Дерябина, А.Н. Нехорошкова, А.В. Грибанов // Журнал медико-биологических исследований. – 2017. – Т. 5, №3. – С. 5-17.
  72. Евсеев А.В. Психозэмоциональный стресс – неотъемлемый фактор в

- формировании нарушений зрительных функций студентов вуза // Ученые записки университета имени П.Ф. Лесгафта. – 2018. – № 2 (156). – С.328-333.
73. Зайко Н.Н. Патологическая физиология / Н.Н. Зайко, Ю.В. Быць. - М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 640 с.
74. Захаров Ю.М. Исследование роли межклеточных взаимодействий в регуляции эритропоэза в эритробластических островках костного мозга / Ю.М. Захаров, Ю.Ю. Мельников, Н.В. Тишевская, С.А. Шевяков // Университетская медицина Урала. – 2015. – № 4(55). – С. 59-62.
75. Захаров Ю.М. Эритробластический островок / Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин. – М.: Медицина, 2002. – 280 с.
76. Зорин С.Б. Влияние цеолит содержащего сорбента на течение воспаления в пародонте у крыс с экспериментальным токсическим гепатитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. – Новосибирск, 2002. – 20 с.
77. Зуевский В.П. Экологическая ситуация и медицинские проблемы в Ханты-Мансийском автономном округе / В.П.Зуевский // Медико-биологические и экологические проблемы здоровья человека на Севере : сб. материалов Всерос. науч.-практ. конф. Ч.1 / под ред. В. П. Зуевского. – Сургут: СурГУ, 2000. – С. 59-64.
78. Иржак Л.И. Кислотно-основные и газотранспортные свойства крови новорожденных детей в условиях Севера / Л.И. Иржак, Т.А. Потапова // Физиология человека. – 2008. – Т.34, №1. – С. 57-60.
79. 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:03.00.13. – Новосибирск, 2003. – 17 с.
80. Казначеев В.П. Особенности экологических факторов высоких широт / В.П. Казначеев, В.Ю. Куликов. – Л.: Медицина, 1980. – С.10-23.
81. Казначеев В.П. Проблемы адаптации и конституции человека на Севере // Бюллетень СО АМН СССР. – 1984. - №4. – С. 95-99
82. Карамнова Н. С. Артериальная гипертония и характер питания взрослой популяции. Результаты российского эпидемиологического исследования

- ЭССЕ-РФ / Н. С. Карамнова, С. А. Максимов, С. А. Шальнова, Ю.А. Баланова [и др.] // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2020. –Т.19(5). – С. 155-162.
83. Каркищенко Н.Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Н.Н. Каркищенко, С.В. Грачев. – М.: Профиль, 2010. – 358 с.
84. Карпин В.А. Комплексный территориальный медико-экологический мониторинг Ханты-Мансийского автономного округа: Метод. рек. для экологов и врачей / В.А. Карпин, Н.Г. Гвоздь, С.В. Соколов. – Сургут: Изд-во СурГУ, 2001. – 16 с.
85. Карташов С.Н. Патологическая физиология: краткий курс лекций для студентов специальности 36.05.01 Ветеринария/ С.Н. Карташов // ДГТУ. – Из-й центр ДГТУ, 2018. – 127 с.
86. Катюхин В.Н. Артериальная гипертензия на севере / В.Н. Катюхин, Д.В. Бажухин, И.В. Бажухина. – Сургут: СурГУ. – 2000. – 132 с.
87. Катюхин В.Н. Влияние климато-экологических факторов на частоту ИМ в условиях Крайнего Севера / В.Н. Катюхин, С.Д. Григоров, С.В. Соколов // Кардиология. – 2004. – №3. – С.17-19.
88. Каюмова А.Ф. Эритропоэз в эритробластических островках костного мозга в токсигенном периоде после воздействия разных доз полихлорированных бифенилов / А.Ф. Каюмова, И.Р. Габдулхакова [и др.] // Пермский медицинский журнал. – 2016. – №2. – С.90-97.
89. Китаева Н.Д. Микрореологические нарушения эритроцитов у больных гипертонической болезнью / Н.Д. Китаева, В.А. Шабанов, Г.Я. Левин, В.А. Костров // Кардиология. – 1991. – № 1. – С. 51- 54.
90. Кобалава Ж.Д. Эволюционное представление об индуцированной артериальной гипертензии и применение антагонистов рецепторов ангиотензина 2 / Ж.Д. Кобалава, К.М. Гудков // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002.– С. 4-15.
91. Ковшов А.А. Социально-экономические и поведенческие факторы риска нарушений здоровья среди коренного населения Крайнего севера / А.А. Ковшов, В.П. Чащин, А.Б. Гудков [и др.] // Экология человека. – 2016. – №6. –



С.3-7.

92. Козин В.В. Среднеобская низменность: статья в книге Большая Тюменская Энциклопедия Т. III. – Тюмень: изд-во ТюмГУ, 2004. – С. 150.
93. Козырева Т.В. Климатогеографические и социальные факторы, влияющие на состояние здоровья населения Ханты-Мансийского автономного округа - Югры (обзор публикаций) // Вестник угроведения. – 2016. – №4 (27). – С. 169-179.
94. Кокаев Р.М. Влияние природного цеолита иррита-1 на почечные эффекты хронической интоксикации сульфатом кадмия // Тез. докл. третьей науч. конф. молодых ученых СОГМА. – Владикавказ, 2004. – С. 44-46.
95. Колесов С.А. Новые данные о диагностических возможностях цитозольных глутатионов S-трансфераз / С.А. Колесов, Р.С. Рахманов, Т.В. Блинова, Л.А. Страхова // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 3. – С. 577-580.
96. Колотилова М.Л. Цеолитсодержащий терпел в экспериментальной гепатологии / М.Л. Колотилова, Л.Н. Иванов // Пат. физиол. и экспер. терапия. – 2005. – №3. – С. 12-13.
97. Корчина Т.Я. Витамины и микроэлементы: особенности северного региона / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин – Ханты-Мансийск: Изд. дом «Новости Югры». – 2014. – 516 с.
98. Корчина Т.Я. Климатогеографические особенности Ханты-Мансийского автономного округа - Югры и их влияние на здоровье населения / Т.Я. Корчина, В.И. Корчин, И.В. Лапенко, С.В. Ткачева и др. // Вестник угроведения. – 2014. – № 3 (18). – С. 166-174.
99. Кочан Т.И. Годовой мониторинг влияния условий Севера на метаболизм и функционирование сердечно-сосудистой системы человека // Успехи физиологических наук. – 2007. – Т.38, №1. – С. 55-65.
100. Красноперова А.П. Сорбционно-селективные свойства природного цеолита - клиноптилолита в отношении радионуклидов  $^{90}\text{Sr}$  и  $^{137}\text{Cs}$  / А.П. Красноперова, А.Ю. Лонин, Г.Д. Южно [и др.] // Вестн. ХНУ. – 2001. – № 532, Химия. – Вып. 7(30). – С. 143-148.
101. Кривошеков С.Г. Концепция аллостаза и адаптация человека на Севере / С.Г.

- Кривошеков, Н.К. Белишева, Е.И. Николаева [и др.] // Экология человека. – 2016. – №7. – С.17-25.
102. Криукова Е.Н. Эффект гистамина на длительность фаз респираторного цикла / Е.Н. Криукова, А.В. Карпушев, С.А. Фролова [и др.] // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова.– 2001. – Т.87, №3. – С. 410-417.
103. Крыжановский Г.Н. Некоторые общепатологические и биологические категории: здоровье, болезнь, гомеостаз, саногенез, адаптация, иммунитет, новые подходы и определения // Патологическая физиология и экспериментальная терапия.– 2004. – №3. – С.3-7.
104. Кузнецов В.Ф. Эритроцитарно-нейтрофильные взаимодействия при фагоцитарном процессе в цельной крови у здоровых людей / В.Ф. Кузнецов, Т.П. Обернебесова // Успехи физиологических наук. – 1994. – Т.25, №3. – С.66-72.
105. Куликов В.Ю. Геоэкологические аспекты здоровья населения северных регионов // Научный вестник Ханты-Мансийского медицинского института. – 2006. - №1. – С. 20-22.
106. Кулябин Ю. В. Особенности иммуно-метаболических процессов у лиц с пониженной массой тела и на фоне коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Ю. В. Кулябин. – Омск, 2009. – 22 с.
107. Курамшина Н.Г. Южноуральские цеолиты – экобезопасность и влияние на организм птицы, сельскохозяйственных животных / Н.Г. Курамшина, Р.Т. Маннапова, Г.М. Топурия, А.Г. Маннапов. – Уфа-Оренбург-Москва: Изд-во БашГАУ, 2007. – 248 с.
108. Курзанов А.Н. Функциональные резервы организма / А.Н. Курзанов, Н.В. Заболотских, Д.В. Ковалев – М.: Академия Естествознания. – 2016. – 96 с.
109. Ланская О.В. Изменения со стороны системы крови как универсальный индикатор адаптации студентов к образовательным условиям высшей школы // NovaInfo.Ru (Электронный журнал.). – 2017. – №60, том 2.
110. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция – типовой патологический процесс, молекулярный механизм гипоксии // Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты / Под ред. Л.Д. Лукьяновой, И.Б. Ушакова. – М: Истоки, 2004. – С.8-14.

111. Макаров Л.М. Особенности использования анализа variability ритма сердца у больных с болезнями сердца // Физиология человека. – 2002. – Т.28, №3. – С. 65-68.
112. Максарова Д.Д. Оценка антиульцерагенного и ранозаживляющего действия цеолита Холинского месторождения: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Улан-Удэ, 1998. – 23 с.
113. Максарова Д.Д. Оценка эффективности действия цеолита на течение аспиринового повреждения слизистой оболочки желудка у крыс // Вестник Бурятского государственного университета. Биология, география. – 2009. – №4. – С.185-188.
114. Марачев А. Г. Биоэнергетика эритроцитов у жителей Севера / А.Г. Марачев, В.И. Сороковой, А.В. Корнев [и др.] // Физиология человека. – 1982. – Т.8, № 3 – С. 407–413.
115. Марачев А.Г. Акклиматизационный дефицит железа / А.Г. Марачев, А.А. Жаворонков // Физиология человека. – 1987. – Т.13, №4. – С.640-646.
116. Маркосян А.А. Основы морфологии и физиологии организма детей и подростков / А.А. Маркосян. – М.: Медицина, 1969. – 575 с.
117. Марьинских В.В. Исследование вязкоэластических свойств мембран эритроцитов беспородных белых крыс с различным уровнем двигательной активности в ответ на стрессы различной этиологии и оценка деформируемости эритроцитов людей с гипертонией: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. – Тюмень, 2007. – 22 с.
118. Матюхин В.А. Экологическая физиология человека и восстановительная медицина / В.А. Матюхин, А.Н. Разумов. – М.: ГЭОТАР Медицина, 1999. – 336 с.
119. Маянский А.Н. Очерки о нейтрофиле и макрофаге / А.Н. Маянский, Д.Н. Маянский. – Новосибирск.: Наука. – 1989. – 340 с.
120. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф. З. Меерсон, И. Ю.Мальшев. – М.: Наука, 1993. – 412 с.
121. Мезенцева Н.Г. Опыт применения БАД «Литовит» в медицинской практике / Н.Г. Мезенцева, Г.Ф. Миронова, О.Н. Мичурина, Я.Б. Новоселов // Природные минералы на службе здоровья человека: Сб. науч. статей. Новосибирск, 2000. –

С. 102-135.

122. Меньшиков В.В. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. – М.: Медицина, 1987. – 460 с.
123. Методические рекомендации в области оздоровительного (функционального) питания при различных состояниях. – Новосибирск: СФЦОП, 2007. – 89 с.
124. Мещеряков В. В. Факторы риска и прогнозирование ранней манифестации эссенциальной артериальной гипертензии в региональных условиях ХМАО-Югры / В. В. Мещеряков, Я. В. Гирш, Т. М. Сомова, О. А. Велиева // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2014. – №5. – С. 1-10.
125. Милованова Е. В. Влияние климатоэкологических факторов на течение сердечно-сосудистых заболеваний у жителей севера / Е.В. Милованова, В.Н. Катюхин // Новые Санкт-Петербургские Врачебные Ведомости: всероссийский журнал врача общей практики. – 2006. – № 3. – С.34-36.
126. Миронов В.В. Выживание в экстремальных условиях природной среды как научная проблема // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2010. – Т. 64, № 6. – С. 52-55.
127. Москалёв А.В. Общая иммунология с основами клинической иммунологии / А. В. Москалёв, В. Б. Сбойчаков, А. С. Рудой – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 352 с.
128. Муравьев А.В. Взаимосвязь параметров гемореологического профиля и микроциркуляции у лиц с повышенным артериальным давлением / А.В. Муравьев, И.А. Тихомирова [и др.] // Физиология человека. – 2018. – Т.44, № 5. – С. 57-65.
129. Муравьев А.В. Микрореологические свойства разных популяций эритроцитов у людей с повышенным артериальным давлением и у физически активных лиц / А.В. Муравьев, Л.Г. Зайцев, А.А. Муравьев, А.В. Замышляев // Физиология человека. – 2000. – №4. – С. 101-105.
130. Николаев А.В. Иммунобиологические изменения в организме серебристо-черных лисиц под влиянием цеолитов, лактобактерина и препарата "Бионарм-ПЗ": Автореф. дис. ... канд. биол. наук:03.00.13. – Уфа, 2006. – 20 с.
131. Нифонтова О.Л. Эколого-физиологические аспекты адаптации и вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы человека в условиях Среднего

- Приобья / О.Л. Нифонтова. – Сургут: РИО СурГПУ, 2006. – 138 с.
132. Новик А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине / А.А. Новик, Т.В. Ионова. – СПб.: Изд. дом Нева, 2002. – 314 с.
133. Новиков В.С. Коррекция функциональных состояний при экстремальных воздействиях / В.С. Новиков, Е.Б. Шустов, В.В. Гаранчук. – СПб.: Наука. – 1998. – 544 с.
134. Новоселов Я.Б. Нарушение обмена биометаллов при острой алкогольной интоксикации и коррекция нарушений «Литовитом»: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. – Новосибирск, 2001. – 19 с.
135. Новоселов Я.Б. Статистические данные консультационного центра НПФ «Новь» за период функционирования в течение двенадцати месяцев / Я.Б. Новоселов, О.А. Гаврилова, Н.Е. Суходоева // Минеральная среда и жизнь: Сборник материалов науч-практ. конф. г. Новосибирск 23-24.10. 1997. – Новосибирск, 1997. – С. 116-120.
136. Новоселова Т.В. Социально-физиологические исследования адаптивных свойств жителей малого северного города. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13. – Тюмень. – 2005. 24 с.
137. Нотова С.В. Особенности элементного состава биосубстратов организма как показатель адаптации к изменяющимся условиям / С.В. Нотова, С.В. Мирошников, Е.С. Барышева [и др.] // Технологии живых систем. – 2014. – Т. 11, № 4. – С. 21-24.
138. Овсянников В.Г. Гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета при раздражениях неантигенной природы. Сообщение II / В.Г. Овсянников, В.В. Алексеев [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – №4. – С. 4-13.
139. Пальцев М.А. Межклеточные взаимодействия / М.А. Пальцев, А.А. Иванов, С.Е. Северин. – М.: Медицина. – 1998. – 288 с.
140. Панин Л. Е. Энергетические аспекты адаптации. – Л.: Медицина, 1978. – 191 с.
141. Пауков В.С. Патологическая анатомия. Т. 1. / под ред. В.С. Паукова. – 2-е изд., доп. - в 2 т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 728 с.
142. Петелина Т. И. Артериальная гипертония в рамках метаболического синдрома: особенности суточного профиля артериального давления, клиничко-

патогенетическая взаимосвязь с мембранно-клеточными нарушениями. Методы коррекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.06. – Тюмень, 2005. – 59 с.

143. Погоньшева И.А. Показатели дисперсионного картирования электрокардиограммы у студентов северного вуза / И.А. Погоньшева, Д.А. Погоньшев, И.И. Луняк // Вестник НВГУ. – 2019. – №2. – С.98-104.
144. Попова М.А. Кардиоваскулярные дисфункции на Севере: патогенез и клиническое значение / М.А. Попова. – Сургут: Изд. СурГПУ, 2016. – 119 с.
145. Постнов Ю.В. О роли недостаточности митохондриального энергообразования в развитии первичной гипертензии: нейрогенная составляющая патогенеза гипертензии // Кардиология. – 2005. – №9. – С. 67-69.
146. «Природные цеолиты в народном хозяйстве»: ВАСХНИЛ. Сиб. Отд. – Новосибирск, 1990, – С. 120-121.
147. Прусаков В.М. Адаптационные процессы организма и динамика риска заболеваемости при комплексном воздействии факторов окружающей среды на население / В.М. Прусаков, А.В. Прусакова, В.Л. Прусаков // Гигиена и санитария. – 2015. – № 6. – С. 71-79.
148. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Актуальные проблемы патофизиологии. Под ред. Б.Б. Мороза. – М.: Медицина, 2001. – С.220-352.
149. Пылев Л.Н. Природные минералы на службе человека: Минеральная среда и жизнь / Л.Н. Пылев, Л.А. Васильева, И.Е. Валамина. – Новосибирск: Экор, 1999. – С. 68-70.
150. Резинкина О.И. Физиологические механизмы неспецифической резистентности, обеспечиваемые кровью и кровообращением у женщин, проживающих в экологически благополучных и неблагополучных территориях Северного Казахстана: Автореф. дис. ... канд. биол. наук: 03.00.13. – Тюмень, 2004. – 22 с.
151. Ронинсон А.Г. Особенности развития экспериментального рака легких у крыс при применении сорбентов с ионообменными свойствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. – Новосибирск, 2004. – 19 с.
152. Ронинсон А.Г. Перспективность использования средств на основе селективных

ионообменников и сорбентов с целью достижения иммуномодулирующего эффекта / А.Г. Ронинсон, Я.Б. Новоселов, Н.В. Костина // Мат-лы междунар. науч.-практ. конф «Природные минералы на службе человека (Минеральная среда и жизнь). – Новосибирск, 1999. – С. 147-150.

153. Рослякова Е.М. Показатели функционального состояния сердечно-сосудистой системы студентов в условиях адаптации к обучению в ВУЗе в зависимости от вегетативного статуса / Е.М. Рослякова, А.С. Алипбекова, А.С. Игибаева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 5-2. – С. 252-256.
154. Савин М.Н. Акклиматизация военнослужащих в районах Крайнего Севера и Арктики средствами физической подготовки / М.Н. Савин, Б.А. Иванов, И.В. Корчагин, М.А. Окишев // Ученые записки университета им. П.Ф. Лесгафта. – 2018. – №2 (156). – С.207.
155. Сайфиев Р. Р. Исследование деформируемости эритроцитов млекопитающих с использованием усовершенствованного эктацитометра: Дис. ...канд. биол. наук : 03.00.13. – Тюмень, 2002. – 113 с.
156. Саливон И.И. Детский организм и среда формирования физического типа в разных геохимических регионах БССР / И.И. Саливон, Н.И. Полина, О.В.Марфина. – Минск: Наука и техника, 1989. – 269 с.
157. Саткеева А.Б. Выращивание молодняка свиней до уборной кондиции на кормосмесях, обогащенных БВМД и цеолитом: Автореф. дисс. ... канд. с.-х. наук. – Новосибирск, – 2004 – 19 с.
158. Северин Е.С. Биохимия: под ред. Е. С. Северина. - 5-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 768 с.
159. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме / Г. Селье. – М.: Медицина, 1960. – 254 с.
160. Силаев Е.В. Функциональные состояния сердечно-сосудистой системы и неспецифическая резистентность у мужчин старших возрастных групп, постоянно проживающих в Сургуте: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. – Тюмень, 2002. – 21 с.
161. Скальный А. В. Микроэлементы. Изд. 4-е, переработанное. М.: «Фабрика блокнотов», 2018. – 295 с.

162. Соловьев В.С. Здоровье жителей – как основа социально-экономического благополучия Югры // Югра – взгляд в будущее. Обзор социально-экономического развития ХМАО-Югры. – Екатеринбург: «Уральский рабочий». – 2006. – С.270-285.
163. Соловьев В.С. Состояние механизмов неспецифической резистентности, обеспечиваемых лейкоцитами у здоровых и больных жителей Севера / В.С. Соловьев, С.В. Соловьева, С.В. Панин, А.В. Елифанов // Вестник ЮУрГУ. – 2009. – №39. – С.109-111.
164. Соловьева С. В. Комплексная оценка кардиореспираторной системы горожан Тюменской области / С.В. Соловьева, Т.В. Болотнова, А.Д. Шалабодов // Бюллетень СО РАМН. – 2006. – № 1. – С. 194-195.
165. Соловьева С.В. Оценка показателей реактивности сердечно-сосудистой системы у лиц, проживающих на Севере / С.В. Соловьева, Т.Н. Церцек, Э.М. Бакиева, [и др.] // Вопросы образования и науки: теоретический и методический аспекты: Сборник научных трудов по материалам Междунар. Науч-практ. конф. – 2015. – С. 131-133.
166. Соловьева С.В. Физиология и патология кровообращения и дыхания у человека на Севере / С.В. Соловьева, А.В. Елифанов, С.В. Качин, В.С. Соловьев. – Тюмень: изд-во ТюмГУ, 2008. – 114 с.
167. Солонин Ю.Г. Медико-физиологические проблемы в Арктике / Ю.Г. Солонин, Е.Р. Бойко // Известия Коми НЦ УрО РАН. – 2017. – №4 (32). – С. 70-75.
168. Сороко С.И. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций организма человека при дозированном гипоксическом воздействии / С.И. Сороко, Э.А. Бурых, С.С. Бекшаев, Е.Г. Сергеева // Физиология человека. – 2005. – Т. 31, – №5. – С. 88-90.
169. Стенко М.И. Справочник по клиническим и лабораторным методам исследования. – М.: Медицина, 1975. – С.21-56.
170. Сторожок С. А. Молекулярная структура мембран эритроцитов и их механические свойства / С.А. Сторожок, А.Г. Санников, Ю.М. Захаров. – Тюмень: Издательство ТюмГУ, 1997. – 139 с.
171. Сторожок С.А. Зависимость стабильности деформабельности мембран эритроцитов от межмолекулярных взаимодействий белков цитоскелета / С.А.



- Сторожок, А.Г. Санников, А.В. Белкин // Вестник Тюменского государственного университета. – 2009. – №3. – С. 3-10.
172. Ступин Ф.П. Неспецифические адаптационные реакции организма и активационная терапия в практике врача: практические рекомендации / Ф.П. Ступин, О.В. Татков – [б. м.]: Издательские решения. – 2016. – 72 с.
173. Судаков К.В. Адаптивный результат в формировании функциональных систем организма // Успехи современной биологии. – 2004. – Т.124. – №5. – С.468-471.
174. Сукоян Г.В. Динамика структурно-конформационных изменений в актине миокарда и эритроцитов при ишемии сердца / Г.В. Сукоян, Т.М. Берберашвили, Д.Р. Татулашвили // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т.140, №11. – С.504-507.
175. Теддер Ю.Р. Особенности метаболизма фтора при адаптации организма к охлаждению / Ю.Р. Теддер, А.А. Жаворонков // Физиология человека. – 1988. – №1. – С. 123-128.
176. Тендитная Н.М. Маркеры окислительного стресса при необратимой стадии хронической обструктивной болезни легких. Пути коррекции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.16. – Новосибирск, 2003. – 16 с.
177. Торшин И.Ю. Метрический анализ данных по взаимосвязям между показателями микронутриентной обеспеченности и состоянием здоровья женщин 18–45 лет / И.Ю. Торшин, О.А. Лиманова, О.А. Громова, Н.К. Тетруашвили [и др.] // Медицинский алфавит. – 2018. – Т.2, №21 (358). – С.6-19.
178. Тутельян В.А. Нутриом как направление «главного удара»: определение физиологических потребностей в макро- и микронутриентах, минорных биологически активных веществах пищи / В.А. Тутельян, Д.Б. Никитюк, А.К. Батурин, А.В. Васильев [и др.] // Вопросы питания. – 2020. – Т. 89, №4. – С. 24-34.
179. Тышко Н.В. Модификация витаминно-минерального состава рационов как модель снижения адаптационного потенциала крыс для токсикологических исследований / Н.В. Тышко, Э.О. Садыкова, А.Н. Тимонин, С.И. Шестакова [и др.] // Вопросы питания. – 2016. – Т.85, №6. – С.64-71
180. Фатеев А.В. Влияние комбинации анестетиков на состояние липопероксидации

- крови у больных ИБС при оперативном лечении: Дис. ... канд. биол. наук: 03.00.04. – Тюмень, 2006. – 146 с.
181. Федоров Б.М. Стресс и система кровообращения. – М.: Медицина. – 1991. – 319 с.
182. Федоров Н.А. Нормальное кроветворение и его регуляция / Под ред. Н.А.Фёдорова. – М.: Медицина, 1976. – 543 с.
183. Фудин Н. А. Системный анализ спортивной деятельности человека на беговой дорожке при возрастающих по интенсивности физических нагрузках / Н.А. Фудин, С.Я. Классина // Физиология и биохимия спорта. – 2016. – Т.6. – №1. – С. 5-9.
184. Хаитов Р.М. Иммунология – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2015. – 528 с.
185. Хаснулин В.И. Адаптивные типы мобилизации приспособительных резервов организма и устойчивость к артериальной гипертензии на Севере / В.И. Хаснулин, О.Г. Артамонова, А.В. Хаснулина [и др.] // Экология человека. – 2014. – №7. – С.24-29.
186. Хаснулин В.И. Механизмы формирования сердечно-сосудистой патологии и преждевременного старения пришлого человека на Севере / В.И. Хаснулин, П.В. Хаснулин, Е.А. Безпрозванная // Мат. междунар. конгресса кардиологии и неинвазивной визуализации сердца. – Тюмень. – 2009. – С.273-275.
187. Хаснулин В.И. Применение «Литовита» для коррекции дизадаптивных состояний у строителей Северо-Муйского тоннеля / В.И. Хаснулин, В.Г. Селятицкая, П.В. Хаснулин // Природные материалы на службе человека (Минеральная среда и жизнь): Мат науч.-практ. конф. г. Новосибирск. – 1999. – С.161-163
188. Хаснулин В.И. Психоэмоциональный стресс и метеореакция как системные проявления дизадаптации человека в условиях изменения климата на Севере России / В.И. Хаснулин, А.В. Хаснулина // Экология человека. – 2012. – № 8. – С.3-7.
189. Хаснулин В.И. Реальное состояние здоровья жителей высоких широт в неблагоприятных климатогеографических условиях Арктики и показатели официальной статистики здравоохранения / В.И. Хаснулин, М.В. Артамонова, П.В. Хаснулин // Международный журнал прикладных и фундаментальных

исследований. – 2015. – Т.9, №1. – С.68-73.

190. Чанчаева Е.А. Современные представления об антиоксидантной системе организма человека /Е.А. Чанчаева, Р.И. Айзман, А.Д. Герасев // Экология человека. – 2013. – № 7. – 50-58.
191. Челюцев Н.Ф. Цеолиты – новый тип минерального сырья. – М.: Недра, 1987. – 176 с.
192. Черешнев В.А. Система крови и адаптация организма к экстремальным факторам / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, М.Н. Сумин [и др.] // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.90, №10. – С. 1193-1202.
193. Чернышева Г.А. Взаимосвязь реологических и гемодинамических изменений при синдроме длительного раздавливания у крыс / Г.А. Чернышева, М.Б.Плотников [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – №11. – С.509-511.
194. Шабанов П.Д. Трекрезан как метаболический активатор, обладающий свойствами метеоадаптогена, психоэнергизатора и иммуномодулятора (теоретическое и экспериментальное обоснование) / П.Д. Шабанов, В.П. Ганопольский [и др.] // Вестник Рос. воен.-мед. академии. – 2006. – Т15, № 1. – С. 53-57.
195. Шадрин А.М. Природные цеолиты Сибири в животноводстве, ветеринарии и охране окружающей среды. - Новосибирск: Изд. Сиб. Отд. Рос. Акад. С.-х. наук, 1998. – 114 с.
196. Шалабодов А.Д. Биологические мембраны и мембранный транспорт. – Тюмень: Изд-во ТюмГУ, 1999. – 155 с.
197. Шалабодов А.Д. Основы мембранного транспорта / А.Д. Шалабодов, Н.В. Гусева. – Тюмень: Изд-во ТюмГУ, 2001. – 168 с.
198. Шестакова Г.Н. Состояние сердечно-сосудистой и дыхательной систем у коренного населения – ханты Севера Тюменской области: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 03.00.13. – Тюмень. – 2004. – 26 с.
199. Шорина Г.Н. Исследование адаптогенных свойств природных цеолитов в эксперименте / Г.Н. Шорина, С.А. Архипов, С.В. Позднякова [и др.] // Природные минералы на службе человека: Сб. науч. статей. Новосибирск, 2000. – С. 84-96.

200. Шурлыгина А.В. Влияние БАД «Литовит» на показатели белой крови / А.В. Шурлыгина, Н.И. Грязева, Л.В. Вербицкая // Мат-лы междунар. науч.-практ. конф «Природные минералы на службе человека. – Новосибирск, 1997. – С. 80-82.
201. Шустанова Т.А. Свободнорадикальный механизм развития холодового стресса у крыс / Т.А. Шустанова, Т.И. Бондаренко, Н.П. Милютин // Рос. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.90, №1. – С.73-82.
202. Экспертное заключение Экспертного совета по регистрации БАД к пище, детского питания и пищевых добавок № 01/ЭС-496-15 от 08 апреля 2015 года. Испытательная лаборатория ТОО «Нутритест». Протокол испытаний № 17Р от 20 января 2015 года.
203. Эмирбеков Э.З. Влияние многократного холодового стресса на интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему тканей / Э.З. Эмирбеков, С.П. Львова, А.Г. Гасангаджиева // Общая патология и патологическая физиология. – 1998. – Т.125, №4. – С.385-387.
204. Юшков Б.Г. Система крови и адаптация организма к экстремальным ситуациям // Российские медицинские вести. – 2004. – №3. – С. 72-73.
205. Январева И.Н. Активация антиоксидантной системы как фактор повышения резистентности организма при комбинированной адаптации / И.Н. Январева, Р.И. Коваленко, А.А. Молчанов [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т.87, – №1. – С. 1382-1392.
206. Янтимилова Р. А. Перспективы исследования адаптиогенеза и качества жизни жителей Тюменской области / Р. А. Янтимилова, А. Г. Наймушина, С. В. Соловьева // В мире научных открытий. – 2016. – № 11(83). – С. 128-134.
207. Abd-Elsatar A.G. Different zeolite systems for colon cancer therapy: monitoring of ion release, cytotoxicity and drug release behavior / A.G. Abd-Elsatar, M.M. Farag, H.F. Youssef [et al.] // Prog Biomater. – 2019. – V. 8. – P. 101-113.
208. Amaiden M.R. Effects of detyrosinated tubulin on Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity and erythrocyte function in hypertensive subjects / M.R. Amaiden, V.S. Santander [et al.] // FEBS Lett. – 2015. – V. 589. – P. 364-373.
209. Ambrozova P. Synthesis and modification of clinoptilolite / P. Ambrozova, J. Kynicky, T. Urubek, V. Nguyen // Molecules. – 2017. – V. 22. – P.1107.

210. Araújo R.F.F.D. Oxidative stress and disease. In the transcription factor Nrf2 / R.F.F.D. Araújo, D.B.G. Martins, M.A.C.S.M. Borba // IntechOpen. – 2016. – V. 10. – P. 185-199.
211. Bacakova L. Applications of zeolites in biotechnology and medicine – a review / L. Bacakova, M. Vandrovcova [et al.] // Biomaterials Science. – 2018. – V. 6(5). – P.974-989.
212. Balsano C. Antioxidant Effects of Natural Bioactive Compounds /C. Balsano, A. Alissi // Current Pharmaceutical Design. – 2009. – Vol. 15, № 26. – P. 3063- 3073.
213. Baravian C. Incoherent light transport in an anisotropic random medium: a probe of human erythrocyte aggregation and deformation / C. Baravian, F. Caton, J. Dillet, G. Toussaint, P. Flaud // Phys. Rev. E. Stat. Nonlin. Soft. Matter. Phys. – 2007. – V. 76, №1. – P. 409.
214. Barta E. The role of free oxygen radicals in the mechanism of ischemic-reperfusion myocardial injury // Physiol. Bohemoslovaca. – 1989. – V.38, №5. – P. 385-388.
215. Bennett L.F. Stress erythropoiesis model systems / L.F. Bennett, C. Liao, R.F. Paulson // Methods Mol. Biol. – 2018. – V. 1698. – P. 91-102.
216. Bermudez-Brito M. Probiotic Mechanisms of Action / M. Bermudez-Brito, J. Plaza-Díaz [et al.] // Ann. Nutr. Metab. – 2012. – V. 61. – P. 160-174.
217. Bgatova N.P. Effect of the long-term enteral administration of sorbents on the structural organization of microvillus mucosa in the small intestine // Morfologia. – 2000. – V. 118, – № 6. – P. 69-72.
218. Bhavsar J. Adenosine transport, erythrocyte deformability and microvascular dysfunction: an unrecognized potential role for dipyridamole therapy / J. Bhavsar, R.S. Rosenson // Clin. Hemorheol. Microcirc. – 2010. – V.44. – P.193–205.
219. Bury S. More than just the numbers-contrasting response of snake erythrocytes to thermal acclimation / S. Bury, A. Bury [et al.] // Naturwissenschaften. – 2019. – V. 106(5-6). – P. 24.
220. Cai Q. The kinetics of fluoride sorption by zeolite: Effects of cadmium, barium and manganese / Q. Cai, B.D. Turner, D. Sheng, S. Sloan // J. Contam. Hydrol. – 2015. – V. 177. – P.136-147.
221. Cerri G. Zeolites in biomedical application: Zn-exchanged clinoptilolite-rich rock as active carrier for antibiotics in anti-acne topical therapy / G. Cerri, M. de'Gennaro,

- M.C. Bonferoni e.a. // *Applied Clay Science*. – 2004. – V. 27. – №3 -4. – P. 141-150.
222. Danielczok J.G. Red blood cell passage of small capillaries is associated with transient Ca<sup>2+</sup>-mediated adaptations / J.G. Danielczok, E. Terriac [et al.] // *Front Physiol*. – 2017. – V. 8. – P. 979.
223. Daw R. Zeolites branch out // *Nature*. – 2002. –V. 418(6897). – P. 491.
224. Delavarian M. Using natural zeolite as a transporter of dopamine / M. Delavarian, A. Hassanvand, S. Gharibzadeh // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. – 2013. – V. 25. – P. 21.
225. Eggold J.T. Erythropoiesis, EPO, macrophages, and bone / J.T. Eggold, E.B. Rankin / *Bone*. – 2019. – Vol. 119. – P. 36-41.
226. Fontes N. Zeolite molecular sieves have dramatic acid-base effects on enzymes in nonaqueous media / N. Fontes, J. Partidge, P.J. Halling, e.a. // *Biotechnol. Bioeng*. – 2002. – V.77. – № 3. – P. 296-305.
227. Frederick A. La roca magica: Uses of natural zeolites in agriculture and industry // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1999. – V. 96. – № 7. – P. 3463-3470.
228. Gaidash A.A. Protective effect of a zeolite enterosorbent in fluorine intoxication / A.A. Gaidash, V.V. Tsukanov // *Eksp. Klin. Gastroenterol*. – 2002. – № 2. – P. 92-95.
229. Gerasev A.D. Effects on blood concentrations of certain serum fat-soluble vitamins of long-term feeding of dairy cows on a diet supplemented with clinoptilolite. / A.D. Gerasev, P.D. Katsoulos, N, Panousis e.a. // *J. Vet. Med. a Physiol. Pathol. Clin. Med*. – 2005. – V. 52. – № 4. – P. 157-161.
230. Gibbons T. D. The influence of acute and chronic hypoxia on cerebral haemodynamics and related functional outcomes during cold and heat stress / T. D.Gibbons, M. M. Tymko, K. N. Thomas, L. C. Wilson [et al.] // *The Journal of Physiology*. – 2020. – V. 598. – P.265-284.
231. Goff J.P. Invited review: Mineral absorption mechanisms, mineral interactions that affect acid–base and antioxidant status, and diet considerations to improve mineral status // *J. Dairy Sci*. – 2018. – V. 101. – P. 2763-2813.
232. Grau M. RBC-NOS-dependent S-nitrosylation of cytoskeletal proteins improves RBC deformability / M. Grau [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 2. – P. 1-10.
233. Greco L. Diagnostic implementation of fast and selective integrin-mediated adhesion

- of cancer cells on functionalized zeolite L monolayers / L. Greco, L. Maggini [et al.] // *Bioconjugate Chem.* – 2015. – V. 26. – P. 1873.
234. Halliwell B. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview / B. Halliwell, J.M.S. Gutteridge // *Methods in enzymology* (San Diego). – 1990. – V.186. – P.1-85.
235. Hassanvand A. Drug delivery using nano-pore zeolites and ultrasound / A. Hassanvand, M. Hajihassani, M. Abdi, S. Gharibzadeh // *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* – 2013. – V. 25. – P. 20.
236. Hemarajata P. Effects of probiotics on gut microbiota: Mechanisms of intestinal immunomodulation and neuromodulation / P. Hemarajata, J. Versalovic // *Ther. Adv. Gastroenterol.* – 2012. – V. 6. – P.39-51.
237. Hill A. Current evidence about nutrition support in cardiac surgery patients—what do we know? / A. Hill, E. Nesterova, V. Lomivorotov, S. Efremov [et al.] // *Nutrients.* – 2018. – V.10. – P.1-24.
238. Houston M.C. Potassium, magnesium, and calcium: their role in both the cause and treatment of hypertension / M.C. Houston, K.J. Harper // *J. Clin. Hypertens.* (Greenwich). – 2008. – №7. – P.3-11.
239. Ivanova I.I. Micro-mesoporous materials obtained by zeolite recrystallization: Synthesis, characterization and catalytic applications / I.I. Ivanova, E.E. Knyazeva // *Chem. Soc. Rev.* – 2013. – V. 42. – P. 3671-3688.
240. Ivkovic S. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeoliteclinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system / S. Ivkovic, U. Deutsch, A. Silberbach, E. Walraph, M. Mannel // *Adv Ther.* – 2004. – №21(2). – P.135-47.
241. Jadhav A. Interaction among heme oxygenase, nuclear factor-B, and transcription activating factors in cardiac hypertrophy in hypertension / A. Jadhav, E. Torlakovic, J. F. Ndisang // *Hypertension.* – 2008. – V.52. – P. 910 - 917.
242. Jahanbakhsh S. Impact of medicated feed along with clay mineral supplementation on *Escherichia coli* resistance to antimicrobial agents in pigs after weaning in field conditions / S. Jahanbakhsh, K. P. Kabore [et al.] // *Res. Vet. Sci.* – 2015. – V. 102. – P.72–79.
243. Jha B. Basics of Zeolites. In *Fly Ash Zeolites* / B. Jha, D.N. Singh // Springer:

Singapore. – 2016. – V. 78. – P. 5–31.

244. Kalsi K.K. Temperature-dependent release of ATP from human erythrocytes: mechanism for the control of local tissue perfusion / K.K. Kalsi, J. Gonzalez-Alonso // *Exp. Physiol.* – 2012. – Vol. 97, № 3. – P. 419-432.
245. Karavasili C. Comparison of different zeolite framework types as carriers for the oral delivery of the poorly soluble drug indomethacin / C. Karavasili, E. P. Amanatiadou [et al.] // *Int. J. Pharm.* – 2017. – V. 528. – P. 76.
246. Kartashev A. G. Changes in the blood system of white mice with long-term zeolite administration / A. G. Kartashev, A. K. Baskurin // *Fiziologichnyi Zhurnal (Bohomoltsia)*. – 1995. – V. 41. – P.14-19.
247. Katie M. Clinoptilolite are effects on a cellular environment and subsequent effects on the cancers cages of in vitro / M. Katie, B. Bosnjak, K. Gall-Troselj e.a. // *Frontiers in Biosciences*. – 2006. – № 11. – P. 1722-1732.
248. Katsoulos P.D. In-field evaluation of clinoptilolite feeding efficacy on the reduction of milk aflatoxin M1 concentration in dairy cattle / P.D. Katsoulos; M.A. Karatzia [et al.] // *J. Anim. Sci. Technol.* – 2016. – V. 58. – P. 24.
249. Kawamura T. Exercise-induced oxidative stress and the effects of antioxidant intake from a physiological viewpoint / T. Kawamura, I. Muraoka // *Antioxidants*. (Basel). – 2018. – V. 7, № 9. – P. 119.
250. Kececi T. Effects of polyvinylpolypyrrolidone, synthetic zeolite and bentonite on serum biochemical and haematological characters / T. Kececi, H. Oguz, V. Kurtoglu, O. Demet // *British Poultry Science*. – 1991. – V.39. – P.452 - 458.
251. Keller R.C. Curing the colonizers: hydrotherapy, climatology, and french colonial Spas / R.C. Keller, E.T. Jennings // *J Hist Med Allied Sci*. – 2007. – № 62. – P. 542 - 544.
252. Keramidas M. E. Hypoxia gradually augments metabolic and thermoperceptual responsiveness to repeated whole-body cold stress in humans / M. E. Keramidas, R. Kölegård, O. Eiken // *Experimental Physiology*. – 2020. – P.1–18.
253. Khodaverdi E. Synthetic zeolites as controlled-release delivery systems for anti-inflammatory drugs / E. Khodaverdi, H. A. Soleimani, F. Mohammadpour, F. Hadizadeh // *Chem. Biol. Drug Des.* – 2016. – V. 87. – P. 849.
254. Kochan T.I. Metabolic adaptation of the man to the cold factor: a role of glycolysis //



Environment and human health. – St. Petersburg, 2003. – P. 780-781.

255. Kraljevic Pavelic S. Critical Review on Zeolite Clinoptilolite Safety and Medical Applications in vivo / S. Kraljevic Pavelic [et al.] // *Front. Pharmacol.* – 2018. – V. 9. – P.1-15.
256. Krivova N.A. Effect of prolonged dietary zeolites on survival rate and intestinal reaction toward irradiation in mice of different age / N.A. Krivova, T.A. Lapteva, T.I. Selivanova e.a. // *Radiats Biol Radioecol.* – 2001. – V. 41.
257. Kubota M. Selective adsorption of bacterial cells onto zeolites / M. Kubota, T. Nakabayashi [et al.] // *Colloids Surf.* – 2008. – V. 64. – P.88.
258. Lamprecht M. Effects of zeolite supplementation on parameters of intestinal barrier integrity, inflammation, redoxbiology and performance in aerobically trained subjects / M. Lamprecht, S.Bogner [et al.] // *J. Int. Soc. Sports Nutr.* – 2015. – V. 12. – P. 40.
259. Laurino C. Zeolite: "The magic stone"; Main nutritional, environmental, experimental and clinical fields of application / C. Laurino, B. Palmieri // *Nutrition Hospitalaria.* – 2015. – V. 32(2), – № 5. – P.73-81.
260. Lelas V. Prebiotic activity of zeolite based products / V. Lelas, S. Ivkovic, V. Tomas // 5 th International Conference and Exhibition on Nutraceuticals and Functional Foods (San Francisco, SAD, 7-10 nov. 2004.). – San Francisco, 2004. – P. 72-74.
261. Levy R. Superantigens hyperinduce inflammatory cytokines by enhancing the B7-2/CD28 costimulatory receptor interaction / R. Levy, Z. Rotfogel [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2016. – V. 113. – P. 6437-6446.
262. Lewis N.A. Critical difference and biological variation in biomarkers of oxidative stress and nutritional status in athletes / N.A. Lewis [et al.] // *PLoS One.* – 2016. – Vol. 11, № 3. – e0149927.
263. Li Y. Magnesium status and dietary intake of mid-old people in a rural area of China / Y. Li, A. Ma, Y. Sun, H. Liang [et al.] // *Magnes. Res.* – 2009. – Vol. 22(2). – P.66-71.
264. Lubkowska A. The effects of swimming training in cold water on antioxidant enzyme activity and lipid peroxidation in erythrocytes of male and female aged rats / A. Lubkowska, I. Bryczkowska, I. Gutowska, I. Rotter [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* – 2019. – V.16, №647. – P.1-15

265. Luissint A.C. Inflammation and the intestinal barrier: leukocyte-epithelial cell interactions, cell junction remodeling, and mucosal repair / A.C. Luissint, C.A. Parkos, A. Nusrat // *Gastroenterology*. – 2016. – V.151(4). – P. 616–632.
266. Luo Q. A systematic review and meta-analysis of the association between daily mean temperature and mortality in China / Q. Luo, S. Li, Y. Guo, X. Han, J.J.K. Jaakkola // *Environmental Research*. – 2019. – Vol. 173. – P. 281-299.
267. Makris P. Increased heart rate and haemostatic balance disorders pre-exist the established hypertension / P. Makris, A. Hatzizachanas [et al.] // *Europ. Heart J.* – 1998. – Vol. 19 (Abst. suppl.). – P. 134.
268. Mancusi C. Higher pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with essential hypertension: The Campina Salute Network / C. Mancusi, M. A. Losi, R. Izzoeral // *Eur J Prev Cardiol*. – 2018. – №25(3). – P. 235 – 243.
269. Mancusi C. Higher pulse pressure/stroke volume index is associated with impaired outcome in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy the LIFE study / C. Mancusi, E. Gerds, G de Simone // *Blood Press*. – 2017. – V. 26. – P. 150–155.
270. Martin-Kleiner I. The effect of the zeolite clinoptilolite on serum chemistry and hematopoiesis in mice / I. Martin-Kleiner, Z. Flegar-Mestric, R. Zadro e.a. // *Food Chem. Toxicol.* – 2001. – V. 39, № 7. – P. 717-727.
271. Mastinu A. Zeolite Clinoptilolite: Therapeutic Virtues of an Ancient Mineral / A. Mastinu, A. Kumar [et al.] // *Molecules*. – 2019. – V.24 (8). – P.1-15.
272. Milan Z. The removal of bacteria by modified natural zeolites / Z. Milan, C de Las Pozas, M, Cruz e.a. // *J. Environ Sci. Health. Part A Tox. Hazard Subst. Environ.* – 2001. – V. 36. – № 6. – P. 1073-1087.
273. Monesterolo N. PMCA activity and membrane tubulin affect deformability of erythrocytes from normal and hypertensive human subjects / N. Monesterolo, A. Nigra [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – V. 1848. – P. 2813-2820.
274. Montero D. Regulation of red blood cell volume with exercise training / D. Montero, C. Lundby // *Compr. Physiol.* – 2018. – Vol. 9, № 1. – P. 149-164.
275. Montinaro M. Dietary zeolite supplementation reduces oxidative damage and plaque generation in the brain of an Alzheimer's disease mouse model / M. Montinaro, D. Uberti [et al.] // *Life Sci.* – 2013. – V. 92. – P.903-910.
276. Muck-Seler D. The effect of natural clinoptilolite on the serotonergic receptors in the

- brain of mice with mammary carcinoma / D. Muck-Seler, N. Pivac // *Life Sci.* – 2003. – V. 73, – № 16. – P. 2059-2069.
277. Mugele H. Integrative crosstalk between hypoxia and the cold: Old data and new opportunities / H. Mugele, S.J. Oliver, D. Gagnon, J. S. Lawley // *Experimental Physiology.* – 2020. – Online ahead of print. DOI: <https://doi.org/10.1113/ep088512>.
278. Nagai M. Visit-to-visit blood pressure variability, average BP level and carotid arterial stiffness in the elderly: a prospective study / M. Nagai, K. Dote, M. Kato [et al.] // *J Hum Hypertens.* – 2017. – №31(4). – P. 292 – 298.
279. Namazi G. Increased membrane lipid peroxidation and decreased Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase activity in erythrocytes of patients with stable coronary artery disease/ G. Namazi, Rad. S. Jamshidi [et al.] // *Coron. Artery. Dis.* – 2015. – V. 26. – P. 239-244.
280. Narayan P. Association of hemoglobin delivery with left ventricular structure and function in hypertensive patients: losartan intervention for end point reduction in hypertension study / P. Narayan, V. Papademetriou, K. Wachtell, E. Gerds [et al.]// *Hypertension.* – 2006. – V.47. – P. 868 - 873.
281. Nedeljković-Trailović J. Comparative investigation of the efficacy of three different adsorbents against OTA-induced toxicity in broiler chickens / J. Nedeljković-Trailović, S. Trailović [et al.] // *Toxins.* – 2015. – V. 7. – P.1174.
282. Nik A. B. Smart drug delivery: Capping strategies for mesoporous silica nanoparticles / A. B. Nik, H. Zare [et al.] // *Microporous and Mesoporous Materials.* – 2020. – V. 299. – P. 110-115.
283. Nizet S. Clinoptilolite in dextran sulphate sodium-induced murine colitis: efficacy and safety of a microparticulate preparation / S. Nizet, E. Muñoz, B.L. Fiebich [et al.] // *Inflamm Bowel Dis.* – 2017. – V. 24(1). – P. 54-66.
284. Ogawa Y. The role of leukotrienes in airway inflammation / Y. Ogawa, W.J. Calhoun // *J Allergy Clin Immunol.* – 2006. – № 118 (4). – P. 789-98.
285. Park W.H. Inhibitory effect of GBH on platelet aggregation through inhibition of intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization in activated human platelets / W.H. Park, H.K. Kim, K.S. Nam // *Life Sci.* – 2004. – V. 75(25). – № 5. – P. 3063-3076.
286. Pavelic K. Antiviral properties of clinoptilolite / K. Pavelic, M. Grace // *Microporous and Mesoporous Materials.* – 2005. – V. 79, – № 1-3. – P. 165-169.
287. Pavelic K. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy / K.

- Pavelic, M. Hadzija, L. Bedrica e.a. // *J. Mol. Med.* – 2001. – V. 78, – № 12. – P. 708-720.
288. Pavelic K. What the doctor should know about MEGAMIN and TMAZ ! // *Medical News.* – 1998. – V. 26, – № 141 (11)
289. Pavelic K. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability / K. Pavelic, M. Katic, V. Sverco at al // *Journal Concer Res Clin Oncol.* – 2002. – V.128, – № 1. – P. 37-44.
290. Pekov I.V. Natural ion exchange in microporous minerals: Different aspects and implications / I.V. Pekov, A.A. Grigorieva, A.G. Turchkova, E.V. Lovskaya // *Miner. Adv. Mater.* – 2008. – P.7-15.
291. Pireira R.B. Glutathione and the antioxidant potential of binary mixtures with flavonoids: synergisms and antagonisms / R.B. Pireira, C. Sousa, A. Costa [et al.] // *Molecules.* – 2013. – Vol. 18, – № 8. – P. 8858-8872.
292. Poljak-Blazi M. In vitro and in vivo effect of natural clinoptilolite on malignant tumors / M. Poljak-Blazi, M. Katic, M. Kralj e.a. // *13th International Zeolite Conference (Montpellier, France, 8-13 July, 2001.).* – Montpellier, 2001. – V. 135. – P. 374.
293. Potgieter W. Potentiated clinoptilolite: Artificially enhanced aluminosilicate reduces symptoms associated with endoscopically negative gastroesophageal reflux disease and nonsteroidal anti-inflammatory drug induced gastritis / W. Potgieter, S. Samuels, J.R. Snyman // *Clin. Exp. Gastroenterol.* – 2014. – V. 7. – P. 215-220.
294. Radosinska J. The role of red blood cell deformability and Na,K-ATPase function in selected risk factors of cardiovascular diseases in humans: focus on hypertension, diabetes mellitus and hypercholesterolemia / J.Radosinska, N. Vrbjar // *Physiol. Res.* – 2016. – Vol. 65, № 1. – P. 43-54.
295. Rivera A. Clinoptilolite - surfactant composites as drug support: A new potential application / A. Rivera, T. Farias // *Microporous and Mesoporous Materials.* – 2005. – V. 80, – №1-3. – P. 337-346.
296. Sabbioni A. Modulation of the bifidobacterial communities of the dog microbiota by zeolite / A. Sabbioni, C. Ferrario [et al.] // *Front. Microbiol.* – 2016. – V. 7. – P. 1491.
297. Sađir T. Preparation and in vitro evaluation of 5-flourouracil loaded magnetite-

- zeolite nanocomposite (5-FU-MZNC) for cancer drug delivery applications / T. Sağır, M. Huysal [et al.] // *Biomed. Pharmacother.* – 2016. – V. 77. – P. 182.
298. Saribeyoglu K. Effects of clinoptilolite treatment on oxidative stress after partial hepatectomy in rats / K. Saribeyoglu, E. Aytac [et al.] // *Asian J. Surg.* – 2011. – V. 34. – P. 153.
299. Schwingshackl L. Dietary supplements and risk of cause-specific death, cardiovascular disease, and cancer: a systematic review and meta-analysis of primary prevention trials / L. Schwingshackl, H. Boeing, M. Stelmach-Mardas, M. Gottschald [et.al] // *Advances in Nutrition.* –2017. –V. 8, № 1. – P. 27–39.
300. Seely D. Adaptogenic potential of a polyherbal natural health product: report on a longitudinal clinical trial / D. Seely, R. Singh // *Altern. Med.* – 2007. – №4(3). – P. 375 - 380.
301. Selvaraj S. Pulse pressure and risk for cardiovascular events in patients with atherothrombosis / S. Selvaraj, P.G. Steg, Y. Elbez // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2016. – V. 67. – P. 392–403.
302. Shi Y. Trace elements, PPARs, and metabolic syndrome / Y. Shi, Y. Zou, Z. Shen, Y.Xiong [et.al] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2020. –V.21. – P.1-16.
303. Soomro N.A. Natural drug physon encapsulated zeolitic imidazolate framework, and their application as antimicrobial agent / N. A. Soomro, Q. Wu [et al.] // *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces.* – 2019. – V. 182. – P. 110364.
304. Sorokina E.Iu. Assessment of the effectiveness of biologically active food additives based on zeolites in experimental animals / E.Iu. Sorokina, I.N. Aksiuk, O.N. Chernysheva e.a. // *Vopr. Pitan.* – 2001. – V. 70. – № 4. – P. 35-38.
305. Superchi P. Natural zeolite (chabazite/phillipsite) dietary supplementation influences faecal microbiota and oxidant status of working dogs / P. Superchi, R. Saleri [et al.] // *Ital. J. Anim. Sci.* – 2016. – V. 16. – P. 115-121.
306. Sverko V. Natural microionization clinoptilolite and clinoptilolite mixed with the extract of *Urtica dioica* L., how possible antioxidant / V. Sverko, S. Sobocaricee, T. Balog // *Food Technol. Biotechnol.* – 2004. – V. 42. – P. 189-192.
307. Takiwaki M. Increased levels of small dense low-density lipoprotein cholesterol associated with hemorheological abnormalities in untreated, early-stage essential hypertensives / M. Takiwaki, F. Tomoda, T. Koike [et al.] // *Hypertens Res.* –

2014. – V. 37. – P.1008-1013.
308. Tang Z. G. Effect of zinc-bearing zeolite clinoptilolite on growth performance, zinc accumulation, and gene expression of zinc transporters in broilers / Z. G. Tang, G. Y. Chen [et al.] // *J. Anim. Sci.* – 2015. – V.93. – P. 620.
309. Tavolaro P. Anticancer activity modulation of an innovative solid formulation of extra virgin olive oil by cultured zeolite scaffolds / P. Tavolaro, S. Catalano, A. Tavolaro // *Food and Chemical Toxicology.* – 2019. – V. 124. – P. 139-150.
310. Teległów A. The effects of exercise in water at 4°C and 25°C on the rheological properties of blood and the composition of fatty acids in the erythrocyte membranes of laboratory rats / A. Teległów [et al.] // *Clin. Hemorheol. Microcirc.* – 2012. – Vol. 52, – № 2. – P. 139-148.
311. Thilsing-Hansen T. Effect of prolonged dietary zeolites on survival rate and intestinal reaction toward irradiation in mice of different age / T. Thilsing-Hansen, R.J. Jorgensen, J.M. Enemark, e.a. // *Radiats Biol Radioecol.* – 2001. – V. 41. – №2. – P. 157-164.
312. Trinity J.D. Regulation of exercise blood flow: role of free radicals / J.D. Trinity, R.M. Broxterman, R.S. Richardson // *Free. Radic. Biol. Med.* – 2016. – № 98. – P. 90-102.
313. Vrzgula L. Clinoptilolite on health status, blood picture and weight gain in pigs // *Veterinarni Medicina.* – 1982. – V.27. – P. 267-274.
314. Walker V. Ammonia Metabolism and Hyperammonemic Disorders // *Adv. Clin. Chem.* – 2014. – V. 67. – P.73-150.
315. Wenger N. K. Coronary heart disease in women // *Semir. Reprod. Endocrinol.* – 1996. – Vol.14, – №1. – P.5-14.
316. Yapislar H. Counteraction of apoptotic and inflammatory effects of adriamycin in the liver cell culture by clinoptilolite / H. Yapislar, E. Taskin [et al.] // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2016. – V. 170. – P. 373.
317. Yaylali Y.T. Impaired blood rheology in pulmonary arterial hypertension / Y.T. Yaylali, E. Kilic-Toprak [et al.] // *Heart Lung Circ.* – 2019. – V. 28(7). – P.1067-1073.
318. Zangeneh F.Z. Acute cold / restraint stress in castrated rats / F.Z. Zangeneh, A. Amirzargar, A. Ahangarpour // *J Fam Repr Health.* – 2008. – V. 2(3). – P. 153-157.

319. Zarkovic N. Anticancer and antioxidative effects of micronized zeolite clinoptilolite / N. Zarkovic, K. Zarkovic, M. Kralj e.a. // *Anticancer Res.* – 2003. – V. 23. – № 2B. – P. 1589-1595.
320. Zen K. Leukocyte-epithelial interactions / K. Zen, C. Parkos // *Curr Opin Cell Biol.* – 2003. – Vol.15 (5). – P. 557-564.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

НЬ	- гемоглобин
ТМАЗ	- трибомеханически активированный цеолит
АД	- артериальное давление
АДД	- артериальное давление диастолическое
АДС	- артериальное давление систолическое
АКТГ	- адренкортикотропный гормон
АТФ	- аденозинтрифосфат
БАД	- биологически активная добавка
ВИК	- вегетативный индекс Кердо
ДНК	- дезоксирибонуклеиновая кислота
ДП	- двойное произведение (индекс Робинсона)
ЖКТ	- желудочно-кишечный тракт
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИД (ID)	- индекс деформируемости
МДА	- малоновый диальдегид
МОК	- минутный объем крови
МЦК	- микроизмельченный цеолитный клиноптилолит
НАРО	- неспецифические адаптационные реакции организма
ОС	- острый стресс
ПД	- пульсовое давление
ПОЛ	- перекисное окисление липидов
РА	- реакция активации
РП	- реакция переактивации
РПА	- реакция повышенной активации
РСА	- реакция спокойной активации
РТ	- реакция тренировки
ССС	- сердечно-сосудистая система
ТБК	- тиобарбитуровая кислота
ХС	- хронический стресс
ЧСС	- частота сердечных сокращений