

М. А. Акимова, С. В. Дежаткина

К вопросу о влиянии цеолитов на окислительный стресс и иммунную систему

Аннотация.

Цель: анализ литературных источников о влиянии цеолитов на окислительный стресс и иммунную систему живого организма.

За последние два десятилетия многие вещества природного или синтетического происхождения изучались как потенциальные альтернативы антибиотикам – стимуляторам роста, и некоторые из них, особенно иммуномодуляторы и нутрицевтики, показали способность стимулировать функции иммунной системы и улучшения общего состояния здоровья. В тоже время было показано, что они безвредны для животных и окружающей среды. Многообещающие результаты были получены с природными глинистыми минералами – цеолитами, наиболее известными как зоотехнический и биомедицинский корм.

В обзоре представлена краткая характеристика некоторых звеньев механизма окислительного стресса. Указано влияние добавок цеолитов на снижение общего количества липидов и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), что также может быть косвенно связано с его общим антиоксидантным эффектом.

Точные механизмы действия цеолитов на системное восстановление гомеостаза и повышение антиоксидантной способности до сих пор до конца не изучены. Есть также сведения, что у цеолитов имеются антибактериальное и противовирусное действия. Эти эффекты скорее всего связаны как с общими дезинтоксикационными эффектами, происходящими в кишечнике, так и с иммуномодулирующими воздействиями или даже с высвобождением физиологически значимых катионов из каркаса цеолитов во время процесса ионного обмена. Подобные косвенные эффекты цеолита на антиоксидантные механизмы в организме наблюдались и при различных патологиях и моделях заболеваний.

Ключевые слова: цеолит; кормовая добавка; окислительный стресс; антиоксиданты; иммунная система.

Авторы:

Акимова Мария Александровна - аспирант; e-mail: akimova.ma@doclinika.ru;

Дежаткина Светлана Васильевна - доктор биологических наук, профессор; e-mail: dsw1710@yandex.ru.

“Ульяновский государственный аграрный университет имени П.А. Столыпина”; 432000, Россия, Ульяновск, Ульяновская обл., б-р Новый Венец, 1.

Введение. Цеолиты издавна применяют в качестве кормовых добавок для профилактики и/или лечения некоторых болезней животных и человека. Как природные, так и синтетические цеолиты использовались в кормлении животных в основном для улучшения продуктивных качеств, и, основываясь на их фундаментальных физико-химических свойствах, они также были протестированы и признаны эффективными в предотвращении отравлений аммиаком и тяжелыми металлами. В течение последнего десятилетия их использование в качестве адсорбентов, связывающих микотоксины, вызывало значительный интерес, и многие опубликованные данные исследований указывают на их потенциальную эффективность против различных типов микотоксинов. Недавние данные подтверждают их роль в предотвращении некоторых метаболи-

ческих заболеваний у молочных коров, а также их влияние на выделение азота из мочи в фекалии у животных с однокамерным желудком, что приводит к снижению концентрации аммиака в воздухе в закрытых помещениях. Кроме того, новые данные дают представление о потенциальных механизмах, связанных с поддерживающим действием цеолитов на животных, страдающих желудочно-кишечными расстройствами, включая кишечные паразитарные инфекции. Несмотря на внимание и интерес учёных к цеолитам, остаются спорные моменты в области окислительного стресса и их влияния на иммунную систему. Исходя из вышеописанных фактов, целью нашего исследования явилось проведение литературного обзора о современных научных взглядах: о влиянии цеолитов на окислительный стресс и иммунную систему живого организма.

Окислительный стресс В аэробных организмах постоянно происходит производство небольших количеств активных форм кислорода (АФК), включая пероксиды, супероксиды, гидроксильные радикалы и синглетный кислород [1]. Контролируемое производство АФК действительно важно для гомеостаза организма [2], в то время, как известно, что чрезмерное производство АФК вызывает повреждение ДНК, белков и липидов [3]. Некоторые АФК производятся эндогенно, тогда, как другие образуются экзогенно, например, при ионизирующем излучении. Эндогенными источниками АФК являются митохондрии, метаболизм цитохрома P450, пероксисомы и активация воспалительных клеток [4]. Например, АФК, продуцируемые митохондриями, представляют собой супероксидный анион, перекись водорода (H_2O_2) и гидроксильный радикал ($-OH$). Другие пути и факторы также могут индуцировать АФК в организме, например, АФК, образующиеся за счет активности ксантиноксидазы, в реакциях превращения гипоксантина в ксантин и ксантина в мочевую кислоту, где молекулярный кислород восстанавливается до супероксид-аниона с последующим образованием перекиси водорода [5]. Понятно, что гомеостаз в нормальных клетках включает баланс между продукцией АФК и активностью антиоксидантной защиты. Действительно, антиоксидантные механизмы в организме человека и животных, являющиеся основными регуляторами уровня АФК, основаны на ферментных и неферментных системах. Ферментные системы в основном зависят от активности ферментов, каталазы, пероксиредоксина, тиоредоксина и глутатиона, в то время как неферментативные системы включают флавоноиды, витамин А, витамин С, витамин Е и мелатонин [6]. В дополнение к этим антиоксидантным системам, присущим организму, в регуляции постоянного гомеостаза АФК в организме важны и другие экзогенные антиоксиданты. Например, пищевые соединения очень важны для устранения чрезмерного количества АФК, вызванного внешними раздражителями, и включают, например, каротиноиды, токоферолы, биофлавоноиды, антоцианы и фенольную кислоту [6]. Когда производство АФК превышает антиоксидантную способность, мы обычно воспринимаем этот процесс как «окислительный стресс», который приводит к органическому повреждению. Повышенное окислительное повреждение клеток и тканей и модуляция АФК-регулируемых сигнальных путей недавно были признаны в патогенезе широкого ряда заболеваний, включая ожирение, атеросклероз, сердечную недостаточность, уре-

мическую кардиомиопатию, патологии почек, гипертонию, неврологические заболевания, и рак [7-12]. Следует отметить, что для правильного функционирования организма также необходимы антиоксидантная защита, кофакторы или молекулы, активирующие ферменты путем связывания с их каталитическими центрами. В случае антиоксидантных ферментов эти кофакторы могут включать коэнзим Q10, витамины B1 и B2, карнитин, селен и часто переходные металлы Cu, Mn, Fe и Zn [13]. Недавнее предварительное исследование эффективности, проведенное у пациентов с дислипидемией, также показало положительное влияние добавок цеолита на снижение общего количества липидов и ЛПНП (липопротеинов низкой плотности), что также может быть косвенно связано с его общим антиоксидантным эффектом [14].

Цеолит и гомеостаз. Из-за определенного количества предварительно загруженных элементов можно предположить, что цеолит может положительно влиять на гомеостаз металлов в организме, включая либо уровни, либо доступность некоторых физиологических ионов металлов, предварительно загруженных в материал, на сигнальных путях, отвечает за выработку эндогенных антиоксидантных ферментов. Тем не менее, нет прямых данных, подтверждающих эти предположения, которые могут частично объяснить наблюдаемые эффекты на механизмы защиты от окислительного стресса, которые проявляются в активации или восстановлении активности и уровней естественных антиоксидантных ферментов. Тем не менее, этот эффект следует оценивать вместе с такими факторами, как, например, применяемая суточная доза, состояние здоровья или образ жизни. Например, в исследовании Lamprecht et al. (2015), ежедневная доза 1,85 г добавки цеолитового материала не оказывала влияния на измеренные окислительно-восстановительные маркеры в крови здоровых спортсменов [15]. Кроме того, интересные эффекты добавок цеолита были зарегистрированы и у животных. У гепатэктомированных крыс, например, при травме индуцируются общие маркеры окислительного стресса, включая малоновый диальдегид (МДА) в плазме и ткани печени. При введении гепатэктомированным крысам микронизированного препарата цеолита «Фроксимун» уровень МДА значительно снижался, а антиоксидантные механизмы ткани печени усиливались, о чем свидетельствует значительно более высокая активность Cu-Zn-СОД и GSH [16]. Кроме того, у кур ежедневный прием натурального цеолита или модифицированного цеолита эффективно улуч-

шал антиоксидантную способность за счет повышения активности антиоксидантных ферментов в слизистой оболочке кишечника и снижения содержания свободных радикалов NO и активности индуцируемой синтазы оксида азота в сывортке. Более того, при длительном употреблении цыплят оба протестированных цеолитовых материала повышали активность глутатионпероксидазы, каталазы, общую супероксиддисмутаза и общую антиоксидантную способность [17]. Точно так же у мышей, получавших доксорубин, микронизированный цеолит оказался эффективным в противодействии перекисному окислению липидов в печени [18].

Интересный эффект цеолита наблюдался у крыс, отравленных фтором [19]. Фтор нейротоксичен при проникновении через гематоэнцефалический барьер во время беременности и после беременности. Вследствие интоксикации фтором у детенышей происходило ингибирование антиоксидантных ферментов наряду с перекисным окислением липидов. При добавлении щенкам цеолита окислительные повреждения были восстановлены, а уровни GSH-Prx значительно улучшились в коре головного мозга и продолговатом мозге. Однако аналогичные результаты наблюдались и у животных, получавших витамины E и C [20]. В соответствии с этими результатами следует также предположить, что цеолит может иметь потенциал для борьбы с острой интоксикацией фтором у животных, а также у людей. В желудочном соке анионы фтора превращаются в фтористоводородную кислоту. Такая слабая фтористоводородная кислота может образовывать водородные связи с каркасом цеолита и выводиться из организма с калом.

Мы полагаем, что точные механизмы действия цеолита на системное восстановление гомеостаза и повышение антиоксидантной способности до сих пор до конца не изучены, так как эти эффекты, по нашему мнению, вероятно, связаны как с общими дезинтоксикационными эффектами, происходящими в кишечнике, так и с иммуномодулирующими эффектами или даже с высвобождением физиологически значимых катионов из каркаса цеолита во время процесса ионного обмена, например, Ca, Mn, Zn и Mg, которые затем легко доступны для организма и антиоксидантного механизма [21-23]. Подобные косвенные эффекты цеолита на антиоксидантные механизмы в организме наблюдались и при различных патологиях и моделях заболеваний. Например, трибомеханически микронизированный цеолит повышал активность СОД в модели трансгенной мыши с болезнью Альцгеймера в

гиппокампе и коре головного мозга. Кроме того, было доказано, что содержащий цинк цеолит оказывает защитное действие на продуктивность и здоровье кишечника бройлеров от инфекции *S. pullorum*, а также улучшает активность СОД в слизистой оболочке подвздошной кишки и снижает содержание МДА в слизистой оболочке толстой и подвздошной кишки.

Иммуномодулирующие свойства цеолита при контакте с возбудителями заболеваний Также возможно, что антибактериальные и противовирусные эффекты цеолита могут быть связаны с иммуномодулирующими свойствами. Например, при длительном приеме цеолита было зарегистрировано снижение распространенности кишечной палочки, несущей определенные гены устойчивости к противомикробным препаратам и вирулентности [20]. Влияние природного цеолита на кишечную палочку также было задокументировано в другом исследовании бройлеров *in vivo* [17]. В этом исследовании было измерено положительное влияние на параметры кишечника, которое, как предполагалось, было основано на прямом воздействии на микробную популяцию в кишечнике. В то время как общее количество *E. coli* было значительно снижено, параллельно происходило повышение *Lactobacillus acidophilus* [18]. Подобным образом добавка цеолита к препарату Энтерекс®, одобренная Кубинским агентством по контролю качества лекарственных средств, показала свою высокую эффективность в облегчении симптомов диареи в нескольких клинических исследованиях на людях с острой диареей различной этиологии. Более того, в тех случаях, когда симптомы диареи были сняты, а возбудитель идентифицирован при лечении Энтерексом, дополнительно применяли антибиотики для полной элиминации болезнетворных бактерий из просвета кишечника [25]. Таким образом, наблюдаемая противодиарейная активность может быть связана с приемом Энтерекс®. влияние на количество отдельных патогенных бактерий или состояние микробиоты в целом, а не с прямым антибактериальным эффектом, что должно быть подтверждено дополнительными исследованиями. Недавно также было показано, что положительный эффект потенцированного цеолитового материала (Absorbatox®) уменьшает симптомы, связанные с эндоскопически негативной гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и гастритом, вызванным нестероидными противовоспалительными препаратами, где он значительно предотвращал тяжесть эрозии слизистой оболочки [26].

Точно так же противовирусные свойства цео-

лита *in vitro* были продемонстрированы на аденовирусе человека 5, вирусе простого герпеса 1 типа и энтеровирусах человека коксакивирусе В5 и эховирусе 7 [27]. Этот эффект, вероятно, можно объяснить прямой адгезией вирусных частиц к цеолиту *in vitro*, что затем ингибирует проникновение вируса в клетки и репликацию вируса. Несмотря на то, что до сих пор не было опубликовано исследований противовирусной активности цеолита *in vivo*, положительный иммуномодулирующий эффект наблюдался у пациентов, получавших лечение от иммунодефицитных состояний. В исследовании, проведенном Ivkovic et al (2004), у субъектов, получавших трибомеханически микронизированный цеолит, наблюдалось значительное увеличение количества клеток специфического иммунитета, В-лимфоцитов, Т-хелперных клеток и активированных Т-лимфоцитов [28]. Этот эффект сопровождался значительным снижением количества клеток естественного иммунитета. Вновь стандартные параметры анализа крови пациентов оставались в пределах нормальных референтных значений.

Гипотезой наблюдаемых иммуномодулирующих эффектов цеолита может быть модуляция защитных механизмов организма по отношению к АФК. Действительно, АФК индуцируют повреждение клеток и тканей, когда воспаление инициируется как механизм восстановления гомеостаза организма. Любое нарушение иммунных и воспалительных механизмов хозяина в долгосрочной перспективе может вызвать другие

воспалительные заболевания, например, хронический синусит, средний отит и остеомиелит, или синдромы микробного избыточного роста, такие как бактериальный вульвовагинит или воспалительные заболевания кишечника. Поэтому правдоподобно предположить, что общим для таких нарушений является образование биопленок из-за нарушенной иммунологической реакции организма-хозяина [29]. Действительно, предыдущие исследования показали связь между антиоксидантным эффектом и стимуляцией иммунной системы.

Закключение. Активированные и микронизированные цеолиты могут быть полезны в качестве модулятора окислительного стресса.

За последние два десятилетия многие вещества природного или синтетического происхождения изучались как потенциальные альтернативы антибиотикам — стимуляторам роста, и некоторые из них, особенно иммуномодуляторы и нутрицевтики, показали способность стимулировать функции иммунной системы и улучшения общего состояния здоровья. В то же время было показано, что они безвредны для животных и окружающей среды. Многообещающие результаты были получены с природными глинистыми минералами, цеолитами, наиболее известен как зоотехнический и биомедицинский корм ингредиент, широко описанный в научной литературе и используемый в кормлении сельскохозяйственных животных.

Литература

1. Hayyan M. Superoxide ion: generation and chemical implications / M. Hayyan, M. A. Hashim, I. M. Alnashef // Chemical reviews. — 2016. — V. 116. — №. 5. — P. 3029–3085. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00407
2. Covarrubias L. Function of reactive oxygen species during animal development: passive or active? / L. Covarrubias, D. Hernández-García et al. // Developmental biology. — 2018. — V. 320. — №. 1. — P. 1–11. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.04.041
3. Waris G. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions / G. Waris, H. Ahsan // Journal of carcinogenesis. — 2006. — V. 5. — P. 14. doi: 10.1186/1477-3163-5-1
4. Inoue M. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life / M. Inoue, E. F. Sato et al. // Curr Med Chem. — 2013. — V. 10. — P. 2495–2505. doi: 10.2174/0929867033456477
5. Valko M. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence / M. Valko, M. Izakovic et al. // Molecular and cellular biochemistry. — 2019. — V. 266. — №. 1. — P. 37–56.
6. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors / K. Rahman // Clinical interventions in aging. — 2017. — V. 2. — №. 2. — P. 219.
7. Aseervatham G. S. B. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans — an overview / G. S. B. Aseervatham, T. Sivasudha et al. // Environmental Science and Pollution Research. — 2013. — V. 20. — №. 7. — P. 4356–4369.
8. Chen X. Reactive oxygen species regulate T cell immune response in the tumor microenvironment / X. Chen, M. Song et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. — 2016. — V. 2016. doi: 10.1155/2016/1580967

9. Miranda-Díaz A. G. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease / A. G. Miranda-Díaz, L. Pazarín-Villaseca et al. // *Journal of diabetes research*. — 2016. — V. 2016. doi: 10.1155/2016/7047238
10. Patel M. Targeting oxidative stress in central nervous system disorders / M. Patel // *Trends in pharmacological sciences*. — 2016. — V. 37. — №. 9. — P. 768–778 doi: 10.1016/j.tips.2016.06.007
11. Srikanthan K. The role of Na/K-ATPase signaling in oxidative stress related to obesity and cardiovascular disease / K. Srikanthan, J. I. Shapiro, K. Sodhi // *Molecules*. — 2016. — V. 21. — №. 9. — P. 1172. doi: 10.3390/molecules21091172
12. Ding C. Peroxiredoxin 1—an antioxidant enzyme in cancer / C. Ding, X. Fan, G. Wu // *Journal of cellular and molecular medicine*. — 2017. — V. 21. — №. 1. — P. 193–202. doi: 10.1111/jcmm.12955
13. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors / K. Rahman // *Clinical interventions in aging*. — 2007. — V. 2. — №. 2. — P. 219.
14. Cutovic M. Clinoptilolite for treatment of dyslipidemia: preliminary efficacy study. / M. Cutovic, M. Lazovic et al. // *J. Altern Complement. Med.* — 2016. — V. 23. — P. 738–744. doi: 10.1089/acm.2016.0414
15. 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. 40–51. doi: 10.1186/s12970-015-0101-z
16. Saribeyoglu K. Effects of clinoptilolite treatment on oxidative stress after partial hepatectomy in rats / K. Saribeyoglu // *Asian J. Surg.* — 2011. — V. 34. — P. 153–157. doi: 10.1016/j.asjsur.2011.11.007
17. Wu Q. J. Effects of clinoptilolite and modified clinoptilolite on the growth performance, intestinal microflora, and gut parameters of broilers / Q. J. Wu, L. C. Wang et al. // *Poultry Science*. — 2013. — V. 92. — №. 3. — P. 684–692. doi: 10.3382/ps.2012-02308
18. Zarkovic N. Anticancer and antioxidative effects of micronized zeolite clinoptilolite / N. Zarkovic, K. Zarkovic et al. // *Anticancer research*. — 2003. — V. 23. — №. 2B. — P. 1589–1595.
19. Madhusudhan N. Fluoride-induced neuronal oxidative stress and its amelioration by antioxidants in developing rats / N. Madhusudhan, P. M. Basha, S. Begum, F. Ahmed // *Fluoride*. — 2009. — V. 42. — №. 3. — P. 179.
20. 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. // *Research in veterinary science*. — 2015. — V. 102. — P. 72–79. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.07.014
21. Ахметова В. В. Показатели тканевого метаболизма организма животных на фоне цитратцеолитовой добавки / В. В. Ахметова, А. З. Мухитов, Л. П. Пульчеровская // *Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии*. — 2018. — № 4 (44). — С.118–122.
22. Григорьев В. С. Динамика факторов резистентности у свиней разных генотипов в постнатальном онтогенезе / В. С. Григорьев, И. Н. Хакимов, С. В. Дежаткина // *Учёные записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. — 2019. — Т. 240. — № 4. — С. 65–70.
23. Shlenkina T. M. The use of sedimentary zeolite for fattening pig / T. M. Shlenkina, N. A. Lyubin et al. // *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. — 2019. — № 12 (96). — С. 287–292.
24. Lyubin N. A. Application of sedimentary zeolite in dairy cattle breeding / N. A. Lyubin, S. V. Dezhatkina et al. // *Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences*. — 2020. — № 1 (97). — С. 113–119.
25. Rodríguez-Fuentes G. Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite / G. Rodríguez-Fuentes, M. A. Barrios et al. // *Zeolites*. — 1997. — V. 19. — №. 5-6. — P. 441–448. doi: 10.1016/S0144-2449(97)00087-0
26. 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, C. S. Samuels, J. R. Snyman // *Clinical and experimental gastroenterology*. — 2014. — V. 7. — P. 215. doi: 10.2147/CEG.S51222
27. Grce M. Antiviral properties of clinoptilolite / M. Grce, K. Pavelić // *Microporous and Mesoporous Materials*. — 2005. — V. 79. — №. 1–3. — P. 165–169. doi: 10.1016/j.micromeso.2004.10.039
28. Ivkovic S. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system / S. Ivkovic, U. Deutsch et al. // *Advances in therapy*. — 2004. — V. 21. — №. 2. — P. 135–147. doi: 10.1007/BF02850340
29. Kraljević Pavelić S. Critical review on zeolite clinoptilolite safety and medical applications in vivo / Kraljević Pavelić S., Simović Medica J. et al. // *Frontiers in Pharmacology*. — 2018. — V. 9. — P. 1350.

Akimova M., Dezhatkina S.

The effect of zeolites on oxidative stress and the immune system

Abstract.

Purpose: Analysis of literary sources about the influence of zeolites on oxidative stress and the immune system of a living organism.

Over the past two decades, many substances of natural or synthetic origin have been studied as potential alternatives to antibiotics - growth stimulants, and some of them, especially immunomodulators and nutraceuticals, have shown the ability to stimulate the function of the immune system and improve the general state of health. At the same time, it was shown that they are harmless to animals and the environment. The promising results were obtained with natural clay minerals - zeolites, most famous as zootechnical and biomedical food.

The review presents a brief description of some links in the oxidative stress mechanism. The effect of the additives of zeolites on a decrease in the total number of lipids and LDL (low density lipoproteins) is indicated, which can also be indirectly associated with its general antioxidant effect.

The exact mechanisms of the action of zeolites on the systemic restoration of homeostasis and the increase in antioxidant ability have not yet been fully studied. There is also evidence that Zeolites have antibacterial and antiviral effects. These effects are most likely associated both with the general detoxification effects occurring in the intestines, and with immunomodulating influences or even with the release of physiologically significant cations from the zeolite frame during the ion exchange process. Similar indirect effects of zeolite on antioxidant mechanisms in the body were also observed with various pathologies and models of diseases.

Key words: zeolite; feed additive; oxidative stress; antioxidants; immune system

Authors:

Akimova M. – postgraduate student; e-mail: akimova.ma@doclinika.ru;

Dezhatkina S. - Dr. Habil (Biol. Sci.), Professor; e-mail: dsw1710@yandex.ru.

“Ulyanovsk State Agrarian University named after P.A. Stolypin”; 432000, Russia, Ulyanovsk, Ulyanovsk Region, new crown, 1.

References

1. Hayyan M. Superoxide ion: generation and chemical implications / M. Hayyan, M. A. Hashim, I. M. Alnashef // Chemical reviews. – 2016. – V. 116. – №. 5. – P. 3029–3085. doi: 10.1021/acs.chemrev.5b00407
2. Covarrubias L. Function of reactive oxygen species during animal development: passive or active? / L. Covarrubias, D. Hernández-García et al. // Developmental biology. – 2018. – V. 320. – №. 1. – P. 1–11. doi: 10.1016/j.ydbio.2018.04.041
3. Waris G. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions / G. Waris, H. Ahsan // Journal of carcinogenesis. – 2006. – V. 5. – P. 14. doi: 10.1186/1477-3163-5-1
4. Inoue M. Mitochondrial generation of reactive oxygen species and its role in aerobic life / M. Inoue, E. F. Sato et al. // Curr Med Chem. – 2013. – V. 10. – P. 2495–2505. doi: 10.2174/0929867033456477
5. Valko M. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence / M. Valko, M. Izakovic et al. // Molecular and cellular biochemistry. – 2019. – V. 266. – №. 1. – P. 37–56.
6. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors / K. Rahman // Clinical interventions in aging. – 2017. – V. 2. – №. 2. – P. 219.
7. Aseervatham G. S. B. Environmental factors and unhealthy lifestyle influence oxidative stress in humans – an overview / G. S. B. Aseervatham, T. Sivasudha et al. // Environmental Science and Pollution Research. – 2013. – V. 20. – №. 7. – P. 4356–4369.
8. Chen X. Reactive oxygen species regulate T cell immune response in the tumor microenvironment / X. Chen, M. Song et al. // Oxidative Medicine and Cellular Longevity. – 2016. – V. 2016. doi: 10.1155/2016/1580967
9. Miranda-Díaz A. G. Oxidative stress in diabetic nephropathy with early chronic kidney disease / A. G. Miranda-Díaz, L. Pazarín-Villaseca et al. // Journal of diabetes research. – 2016. – V. 2016. doi: 10.1155/2016/7047238

10. Patel M. Targeting oxidative stress in central nervous system disorders / M. Patel // Trends in pharmacological sciences. — 2016. — V. 37. — №. 9. — P. 768–778 doi: 10.1016/j.tips.2016.06.007
11. Srikanthan K. The role of Na/K-ATPase signaling in oxidative stress related to obesity and cardiovascular disease / K. Srikanthan, J. I. Shapiro, K. Sodhi // Molecules. — 2016. — V. 21. — №. 9. — P. 1172. doi: 10.3390/molecules21091172
12. Ding C. Peroxiredoxin 1—an antioxidant enzyme in cancer / C. Ding, X. Fan, G. Wu // Journal of cellular and molecular medicine. — 2017. — V. 21. — №. 1. — P. 193–202. doi: 10.1111/jcmm.12955
13. Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors / K. Rahman // Clinical interventions in aging. — 2007. — V. 2. — №. 2. — P. 219.
14. Cutovic M. Clinoptilolite for treatment of dyslipidemia: preliminary efficacy study. / M. Cutovic, M. Lazovic et al. // J. Altern Complement. Med. — 2016. — V. 23. — P. 738–744. doi: 10.1089/acm.2016.0414
15. 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. 40–51. doi: 10.1186/s12970-015-0101-z
16. Saribeyoglu K. Effects of clinoptilolite treatment on oxidative stress after partial hepatectomy in rats / K. Saribeyoglu // Asian J. Surg. — 2011. — V. 34. — P. 153–157. doi: 10.1016/j.asjsur.2011.11.007
17. Wu Q. J. Effects of clinoptilolite and modified clinoptilolite on the growth performance, intestinal microflora, and gut parameters of broilers / Q. J. Wu, L. C. Wang et al. // Poultry Science. — 2013. — V. 92. — №. 3. — P. 684–692. doi: 10.3382/ps.2012-02308
18. Zarkovic N. Anticancer and antioxidative effects of micronized zeolite clinoptilolite / N. Zarkovic, K. Zarkovic et al. // Anticancer research. — 2003. — V. 23. — №. 2B. — P. 1589–1595.
19. Madhusudhan N. Fluoride-induced neuronal oxidative stress and its amelioration by antioxidants in developing rats / N. Madhusudhan, P. M. Basha, S. Begum, F. Ahmed // Fluoride. — 2009. — V. 42. — №. 3. — P. 179.
20. 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. // Research in veterinary science. — 2015. — V. 102. — P. 72–79. doi: 10.1016/j.rvsc.2015.07.014
21. Akhmetova V.V. Indicators of the tissue metabolism of the organism of animals against the background of a citrateceolite additive / V.V. Akhmetov, A. Z. Mukhitov, L.P. Pulcherovskaya // Bulletin of the Ulyanovsk State Agricultural Academy. — 2018.— № 4 (44). — P.118–122.
22. Grigoryev V. S. Dynamics of resistance factors in pigs of different genotypes in postnatal ontogenesis / V. S. Grigoryev, I. N. Khakimov, S. V. Dzhakin // Scientists of the Kazan State Academy of Veterinary Medicine named after N. E. Bauman. — 2019.— Vol. 240. — № 4. — P. 65–70.
23. Shlenkina T. M. The use of sedimentary zeolite for fattening pig / T. M. Shlenkina, N. A. Lyubin et al. // Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. — 2019. — № 12 (96). — C. 287–292.
24. Lyubin N. A. Application of sedimentary zeolite in dairy cattle breeding / N. A. Lyubin, S. V. Dezhatkina et al. // Russian Journal of Agricultural and Socio-Economic Sciences. — 2020. — № 1 (97). — C. 113–119.
25. Rodríguez-Fuentes G. Enterex: Anti-diarrheic drug based on purified natural clinoptilolite / G. Rodríguez-Fuentes, M. A. Barrios et al. // Zeolites. — 1997. — V. 19. — №. 5-6. — P. 441–448. doi: 10.1016/S0144-2449(97)00087-0
26. 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, C. S. Samuels, J. R. Snyman // Clinical and experimental gastroenterology. — 2014. — V. 7. — P. 215. doi: 10.2147/CEG.S51222
27. Grce M. Antiviral properties of clinoptilolite / M. Grce, K. Pavelić // Microporous and Mesoporous Materials. — 2005. — V. 79. — №. 1–3. — P. 165–169. doi: 10.1016/j.micromeso.2004.10.039
28. Ivkovic S. Dietary supplementation with the tribomechanically activated zeolite clinoptilolite in immunodeficiency: effects on the immune system / S. Ivkovic, U. Deutsch et al. // Advances in therapy. — 2004. — V. 21. — №. 2. — P. 135–147. doi: 10.1007/BF02850340
29. Kraljević Pavelić S. Critical review on zeolite clinoptilolite safety and medical applications in vivo / Kraljević Pavelić S., Simović Medica J. et al. // Frontiers in Pharmacology. — 2018. — V. 9. — P. 1350.