

## ЦЕОЛИТЫ – БЕЗОПАСНЫЕ МИНЕРАЛЬНЫЕ СОРБЕНТЫ И НОСИТЕЛИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АГЕНТОВ

**Ильинская О.Н.**, *Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань*

**Яковлева Г.Ю.**, *Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань*

**Маргулис А.Б.**, *Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань*

**Колпаков А.И.**, *Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань*

**Глухов М.С.**, *Институт геологии и геохимии им. академика А.Н. Заварицкого УрО РАН, Екатеринбург*

**Лопатин О.Н.**, *Институт геологии и нефтегазовых технологий Казанского (Приволжского) федерального университета, Казань*

Цеолиты – природные алюмосиликаты с пористой структурой – обладают уникальными сорбционными, ионообменными и детоксицирующими свойствами. Наименее токсичным является клиноптилолит, который применяется для обезвреживания сточных вод, улучшения агрофизических свойств почв, стимуляции прорастания семян и роста растений, введения в корма сельскохозяйственных животных и птицы. Настоящий обзор сконцентрирован на вопросах использования цеолитов в медицине в качестве самостоятельной пищевой добавки и как носителя терапевтических агентов. Рассмотрены аспекты сорбции и поэтапного пролонгированного выхода пробиотиков из препарата, созданного совместной лиофилизацией клиноптилолитсодержащей породы и культур молочнокислых бактерий. Охарактеризованы способы обработки природного минерала, его элементный состав и пористость, позволяющая включение пробиотических бактерий и терапевтических белков в полости и каналы цеолита, представляющие собой биопустоты, сформовавшиеся при растворении и перекристаллизации известковистого скелета фоссилезированных остатков биоты. Особое внимание уделено иммобилизации на минеральном носителе бациллярной рибонуклеазы биназы, проявляющей противоопухолевую активность по отношению к клеткам аденокарцином кишечника человека. Показаны перспективность использования органоминеральных комплексов пробиотиков с клиноптилолитом для восстановления микробиоты после токсического воздействия и возможность применения комплексов, иммобилизованных на минерале рибонуклеаз в качестве новых средств противоопухолевой терапии.

**Ключевые слова:** *цеолитсодержащие породы, клиноптилолит, обработка минерала, пористость, элементный состав, сорбция, пробиотики, терапевтические белки, противоопухолевые рибонуклеазы*

### Введение

Широкое распространение в природе, высокая адсорбционная способность по отношению к различным веществам, экологичность и экономичность – это качества, характеризующие природные цеолиты. Уникальность адсорбционных свойств цеолитов определяется их кристаллохимическими особенностями, а именно наличием в их структуре полостных и канальных областей, в которые могут включаться низкомолекулярные и высокомолекулярные соединения, а также микроорганизмы.

В области практической медицины чаще всего используют клиноптилолит, а точнее породу, содержащую минерал группы клиноптилолит-гейландита, как наиболее безопасный материал для детоксикации организма. В настоящем обзоре мы рассматриваем использование этого природного материала для сорбции полезных бактерий и терапевтических белков.

Неотъемлемая часть человеческого организма, микробиом кишечника, развивается параллельно с развитием хозяина и сохраняет базовую стабильность и разнообразие. Динамическая композиция микробиоты варьируется в зависимости от индивида, его образа жизни и состояния здоровья. Современные проблемы восстановления микробиоты кишечника после антибиотико-, химио- и радиотерапии, а также при иных токсических воздействиях, в частности, отравлениях, в основном решаются введением в организм известных пробиотиков. Пробиотики зарекомендовали себя как перспективные биотерапевтические средства, способные подавлять устойчивые к множеству лекарств патогены посредством различных механизмов, включая секрецию антимикробных метаболитов (бактериоцинов, органических кислот, короткоцепочечных жирных кислот и перекиси водорода), конкурентное вытеснение, нарушение механизма кворум-сенсинга и иммуномодуляцию [1]. Производятся как сухие формы препаратов для последующего приготовления суспензий, так и жидкие формы, характеризующиеся быстрым восстанавливающим эффектом, но с отсутствием пролонгированного действия, имеющие ограниченный срок хранения. Их клиническое применение ограничено низкой стабильностью в условиях воздействия факторов окружающей среды и желудочно-кишечного тракта. Вегетативные формы пробиотических бактерий быстро теряют жизнеспособность при попадании в кислую среду желудка, и, соответственно, не могут адсорбироваться на слизистой кишечника, где они должны занимать доступные ниши, синтезировать полезные метаболиты и проявлять антагонизм к патогенам. Современное понимание функциональной роли микробиоты кишечника в иммунологическом, метаболическом и неврологическом статусе организма инициировало создание новых пробиотических препаратов, включающих сорбент-носитель или полимерную капсулу для защиты бактерий от агрессивной среды желудка. Технологии инкапсуляции, особенно те, которые используют природные биополимеры, такие как альгинат, хитозан, пектин, каррагинан и желатин, существенно улучшили жизнеспособность пробиотиков, стабильность при хранении и высвобождение в определенном месте. Обеспечение пролонгированного выхода пробиотика в желудочно-кишечном тракте остается серьезной актуальной проблемой, которую невозможно решать без накопления фундаментальных знаний о структуре носителя и его динамичном взаимодействии с целевым агентом, а также без доказательных данных об устойчивости, эффективности и безопасности препарата.

Наиболее часто сегодня производится включение пробиотических препаратов в капсулы на основе природных биополимеров белкового или полисахаридного происхождения, которые являются перспективными инновационными биоматериалами для инкапсуляции и доставки лекарственных средств. Большинство технологически совершенных гидрогелей представляет собой природные биополимеры или аналогичные им, в которых трехмерная сеть существует благодаря механическому переплетению полимерных молекул и межмолекулярным взаимодействиям, включающим ионные мостики, водородные связи и гидрофобные взаимодействия [2–4]. Гидрогели альгината натрия, природного линейного полимера из бурых

водорослей отдела *Phaeophyta*, либо капша-каррагинана, линейного анионного полимера из красных водорослей отдела *Rhodophyta*, не токсичны и обладают биосовместимостью и биоразлагаемостью [5, 6]. Биосовместимость гидрогелей с межклеточным матриксом человека, сходство их структуры и физико-химических свойств определяют перспективы их применения в медицине. Корейская компания Cell Biotech (Южная Корея) запатентовала технологию двойного покрытия пробиотиков LAB2PRO™, обеспечивающую выход бактерий именно в кишечнике, однако состав покрытия является коммерческой тайной. В большинстве препаратов капсула, растворяющаяся в желудке практически одновременно, не приводит к поэтапному выходу из нее пробиотика. Лиофилизаты различных пробиотических бактерий из капсул, которые частично предотвращают биодеградацию пробиотиков в желудочно-кишечном тракте, высвобождаются практически сразу после попадания в желудок.

Известно, что общее время транзита пищи составляет 36-48 часов; в желудке пища находится 0.5-2 ч, в тонкой кишке 1-4 ч, в толстой кишке 30-46 ч. В течение ~4-6 часов, проведенных в желудке и тонком кишечнике, лиофилизированные бактерии не успевают трансформироваться в вегетативные формы. Даже некоторые кишечнорастворимые капсулы, оставаясь целыми в желудке и растворяясь в кишечнике, обеспечивают массовое появление вегетативных форм из лиофилизата только в толстом кишечнике, густо заселенном анаэробами, что затрудняет колонизацию эпителия пробиотиками. Повышение биологической эффективности пробиотических препаратов требует создания новых форм, обладающих стабильностью при хранении и обеспечивающих устойчивость пробиотических бактерий в желудочно-кишечном тракте.

Те же самые проблемы возникают при пероральном введении в организм белковых лекарственных препаратов, используемых в противовирусной и противоопухолевой терапии, которая на современном этапе включает вакцины, сыворотки, интерфероны, антитела и т.д. В настоящее время активно ведется поиск решения регулируемого выхода белков. Использование носителей, обеспечивающих постепенное и длительное высвобождение бактерий, также является неотложной задачей для восстановления кишечного микробиома, нарушенного во время интоксикации. В настоящем обзоре приведены данные, подтверждающие перспективность использования природных минеральных носителей группы цеолитов для доставки в организм пробиотиков и терапевтических белков.

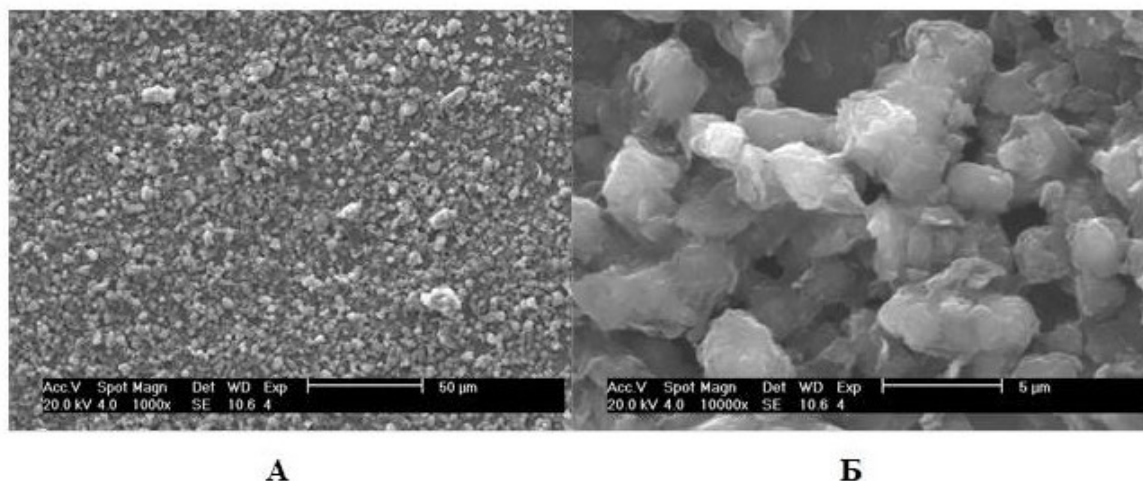
### **Структурные свойства минеральных сорбентов**

Значительный массив данных литературы свидетельствует о широчайшем практическом использовании природных сорбентов, таких как цеолит, глина, суглинок, супесь, для сорбции ионов  $Ni^{2+}$ ,  $Cu^{2+}$ ,  $Mn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$  [7] и органических загрязнителей [8], обезвреживания сточных вод [9], улучшения агрофизических свойств почв [10], стимуляции прорастания семян и роста растений [11] а также для введения в корма сельскохозяйственных животных и птицы [12,13]. Настоящий обзор сконцентрирован на использовании цеолитов в медицине в качестве самостоятельной пищевой добавки и как носителя терапевтических агентов.

Активным пропагандистом использования полезных свойств цеолитов был Карл Хехт, профессор нейрофизиологии университета Гумбольдта в Берлине, предложивший концепцию саногенеза, основанную на подходе, включающем стимуляцию,

саморегуляцию и самовосстановление с помощью природных минералов [14]. К таким минералам относятся осадочные и вулканические карбонатно-глинисто-кремнистые цеолитсодержащие породы. С минералогической точки зрения, цеолиты представляют собой целую группу, состоящую из более чем 200 минералов, отличающихся друг от друга, в первую очередь, соотношением алюминия к кремнию, размером так называемых окон – системы каналов и полостей – и морфологией: фибриллярной, ламеллярной либо сферической [15]. Наиболее распространенными минералами группы цеолитов являются клиноптилолит, морденит, гейландит, стильбит и шабазит, встречающиеся на большинстве месторождений. По химическому строению это каркасные алюмосиликаты, во внутрикристаллическом пространстве которых размещены катионы кальция и натрия, а также молекулы воды. Общая химическая формула цеолитов:  $Me_x/n[Al_xSi_yO_2(x+y)] \cdot zH_2O$ , где Me – металл, n – его степень окисления, x – число атомов алюминия, y – число атомов кремния, z – число молекул воды. Фибриллярные и тонкоигольчатые цеолиты небезопасны. Так, эрионит способен индуцировать развитие мезотелиомы плевры человека [16], натролит проявляет токсичность к клеткам эукариот [17]. Сферическая морфология клиноптилолитсодержащей породы делает ее наиболее безопасным и наименее токсичным материалом, обуславливая его практическое применение в качестве сорбента не только при очистке воды, почвы, но и в разнообразных процессах детоксикации [18]. Структура клиноптилолита представлена трехмерной отрицательно заряженной открытой каркасно-полостной решеткой, состоящей из кремнекислых тетраэдров  $(SiO_4)^4-$ , соединенных атомами кислорода, причем часть атомов кремния замещена атомами алюминия  $(AlO_4)^5-$ . Окна клиноптилолита размером 2–15 Å и общим объемом 24–32 % позволяют сорбировать разнообразные низкомолекулярные вещества. В то же время полости и каналы в образцах клиноптилолитсодержащей породы варьируют от 2,5 до 78 мкм, что определяет возможность сорбции в них микроорганизмов. Эти полости, так называемые биопустоты, сформировались преимущественно при растворении и перекристаллизации известковистого скелета фоссилизированных остатков биоты (окаменевшие останки древних организмов, сохранившиеся в осадочных породах в результате минерализации). Для практических целей применяют именно клиноптилолитсодержащую породу, поскольку ее запасы в месторождениях по всему миру измеряются тоннами. В частности, месторождение Дрожжановского района Республики Татарстан, содержащее цеолиты вулканогенно-осадочного происхождения группы клиноптилолит-гейландита, обеспечивает более 13% добываемых цеолитов России. Минералогический состав этой породы включает (%): цеолиты 15-23; глинистые минералы 13-15; фазы кремнезема 25-43; кальцит 18-21; кварц и полевошпат 0.5-14. Химический состав минеральных зерен цеолита Татарско-Шатрашанского месторождения характеризуется преобладанием  $SiO_2$  (65,88%), CaO (17,16%),  $Al_2O_3$  (6,19%),  $Fe_2O_3$  (2,65%). Содержание оксидов магния, натрия, калия, марганца, фосфора и титана не превышает 1.5%;  $(H_2O + CO_2)$  находится в пределах 20% [[https://zeol.ru/products/feed\\_additive#!/tab/831630895-2](https://zeol.ru/products/feed_additive#!/tab/831630895-2)]. Данные сканирующей электронной микроскопии по элементному составу образцов цеолита подтверждают выявленные закономерности [19]. Содержание токсических элементов и радионуклидов минимальны, что, согласно сертификату аккредитации сырья, позволяет считать цеолитсодержащие породы относящимися к I классу применения, пригодными для любого типа использования.

Необходимо отметить, что исходная порода перед применением в медицине требует трибомеханической и температурной обработки. После измельчения цеолит прокаливают при температуре  $\sim 500^{\circ}\text{C}$ . При высоких температурах атомы алюминия удаляются из кристаллической решетки цеолита в процессе, называемом деалюминированием. Это происходит из-за дегидроксилирования (высвобождения воды при взаимодействии двух ОН-групп), сопровождающегося выходом части атомов алюминия из тетраэдрических положений с образованием алюминио-кислородных фрагментов в полостях цеолита [20,21]. Термическая активация при этой температуре приводит к увеличению пористости цеолита за счет дегидратации и сгорания остаточного органического вещества и является процессом, широко используемым в промышленности и сельском хозяйстве [22]. Дополнительная промывка образцов 96% этанолом дает положительный эффект, выразившийся в уменьшении доли сверхмалых пор и увеличении доли пор среднего размера в образцах, за счет элиминации остаточной органики [23]. Изображения обработанных цеолитов, полученные с помощью трансмиссионного микроскопа, иллюстрируют микрогранулярность цеолита Татарско-Шатрашанского месторождения (А) и наличие в образце биопустот, доступных для сорбции высокомолекулярных веществ и бактерий (Б).



*Рис. 1. Электронно-микроскопические снимки микрочастиц клиноптилолитсодержащей породы Татарско-Шатрашанского месторождения, визуализирующая микрогранулярность (А) и полости (Б) образцов (сканирующий электронный микроскоп Phillips XL-30, оснащенный энергодисперсионным спектрометром ESEM, Япония) (фото авторов)*

Двух- и трехмерные изображения образцов были получены нами с помощью рентгеновской компьютерной микротомографии. Двумерное изображение представлено ортогональным срезом, выполненным вдоль одной из плоскостей. На снимках визуализируется пористое пространство (синий цвет). В ходе данного исследования использовалась рентгеновская система для компьютерной томографии с разрешением съемки 2 мкм с целью анализа образцов. Величина погрешности метода определяется разрешением, вследствие чего меньшие пустоты не могут быть сегментированы.

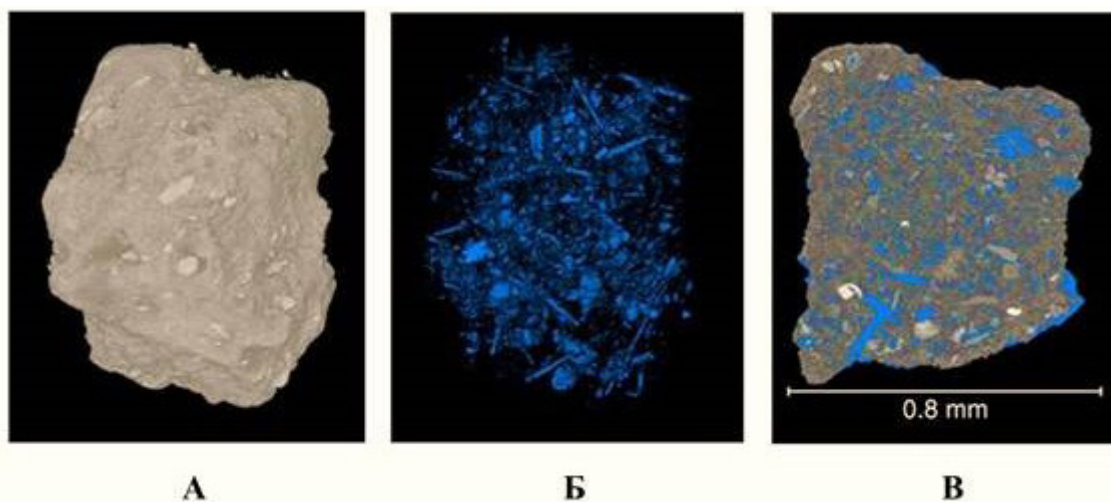


Рис. 2. Томографические изображения образца клиноптилолитсодержащей породы Татарско-Шатрашанского месторождения (Микрофокусный компьютерный рентгеновский томограф, Phoenix V|tome|XS 240, General Electric, Germany): А – объемное изображение образца, Б – объемное изображение порового пространства, В – ортогональный срез с порами, выделенными синим цветом (фото авторов)

Благодаря своим сорбционным свойствам, цеолиты рассматривают как перспективные материалы для оздоровления организма человека. Используются как собственно цеолиты в виде порошков и микрогранул, зарегистрированных как биологически активные вещества и пищевые добавки, рекламируемые в качестве безопасных и эффективных природных сорбентов, выводящих вредные вещества из организма (например, марки «Цеолит пищевой», «Цеолит природный» «Zeolite», «Bionormula», «Литовит-М» и пр.), так и цеолиты в смеси с метабиотиками, пробиотиками и пребиотиками. Комплекс «Бактистатин» представляет собой продукт, состоящий из трех компонентов: метабиотиков-метаболитов *Bacillus subtilis*, природного дезинтоксицирующего сорбента цеолита и пребиотика – гидролизата соевой муки. Показано, что «Бактистатин» оказался эффективным препаратом при синдроме раздраженного кишечника [24-26], а препараты серии «Литовит» улучшали клинико-лабораторные показатели у больных острыми вирусными гепатитами на фоне базисной терапии [27]. «Литовит С» включает природный цеолит, пшеничные и ржаные отруби, а также концентраты бифидо- и лактобактерий. Очевидно, что подобные поликомпонентные смеси не будут вызывать побочных эффектов, тем более что цеолит выводится из организма в неизменном виде. Установлено, что радиоактивно меченый цеолит-клиноптилолит не всасывается в кишечнике человека, а радиоактивная метка, которая могла бы указывать на всасывание клиноптилолита, не обнаруживается ни в щитовидной железе, ни в легких, ни в почках [28].

Из-за уникальной структуры и свойств природных цеолитов, все большее применение в качестве сорбентов находят цеолитоподобные структуры с общим названием ZIF (Zeolitic Imidazolate Frameworks) – высокопористые кристаллические материалы подкласса металлоорганических каркасов, состоящие из ионов металлов (обычно цинка или кобальта) и имидазольных линкером. Это синтетические соединения с похожей на цеолиты структурой, но с более высокой удельной поверхностью и регулируемым размером пор, пригодные для сорбции токсических веществ. В то же

время отмечено, что ZIF обладают выраженной биохимической активностью и чувствительностью к микроокружению опухолей, что обуславливает их уникальный терапевтический потенциал. Их структурная стабильность, регулируемая пористость и биосовместимость дополнительно способствуют перспективам их применения в биомедицине [29]. Однако необходимо отметить, что использование природных цеолитов в связи с широким распространением их месторождений, простотой добычи и обработки экономически более выгодно. Обобщая имеющиеся на сегодня данные литературы, можно выделить следующие полезные свойства цеолитов: наибольшая эффективность цеолита доказана в качестве лечебно-вспомогательного средства сорбционной терапии при заболеваниях, сопровождающихся интоксикацией организма (а); установлено, что цеолиты положительно влияют на метаболические процессы, связанные с поддержанием минерального баланса, выведением из организма ядовитых веществ и продуктов метаболизма, воздействием на симбиотическую микрофлору (б); минерал помогает при хирургической работе с ранами на первом и последующих этапах излечения (в); выявлены детоксикационные, антиоксидантные и иммуномодулирующие эффекты цеолита, а также полезные свойства клиноптилолита для оздоровления кишечника и печени (г) [30].

#### **Цеолиты – носители терапевтических агентов**

Любая популяция живых организмов не защищена от токсических воздействий, экологических и психологических факторов стресса. Стресс приводит к изменениям количества и состава микробиома в пищеварительном тракте, которые относят к дисбиозу (по МКБ-10, дисбактериоз кишечника – устаревший термин). Дисбиоз проявляется не только на уровне микробиоты, но и как системные нарушения метаболизма, работы нервной и иммунной систем, что требует коррекции микробиома. Поскольку стадия «оживления» применяемых пробиотических лиофильно высушенных бактерий занимает несколько часов, постепенный выход пробиотиков с минерального носителя дает время для перехода в вегетативные формы в просвете кишечника. Созданный нами путем совместной лиофилизации клиноптилолита и культур молочнокислых бактерий препарат (Рис. 3А) обеспечивает их пролонгированный выход при продвижении по желудочно-кишечному тракту, получены характеристики порового пространства и элементного состава (Рис. 3Б) [19,23].

При этом использование минерального носителя обладает не только пролонгированным действием, но и позитивным сорбирующим токсины эффектом самого цеолита. Так, показано, что у тренировавшихся на открытом воздухе спортсменов прием цеолита оказал благотворное влияние на целостность кишечной стенки, о чем свидетельствует снижение концентрации модулятора плотного соединения зонулина [31]. Проблемы нарушения свертываемости крови и контроль кровотечений в травматологии и хирургии традиционно решаются с помощью гемостатических материалов, в частности, цеолитов. Сегодня пристальное внимание уделяется созданию комплексных препаратов, несущих в своем составе цеолит и кровоостанавливающие пептиды [32]; коллоидные растворы наночастиц цеолита, замещенные серебром и цинком, с антимикробным действием по отношению к *E. coli* и метициллин-резистентному золотистому стафилококку [33]. Полимеры, армированные цеолитами, являются безопасными, недорогими и легкими материалами,

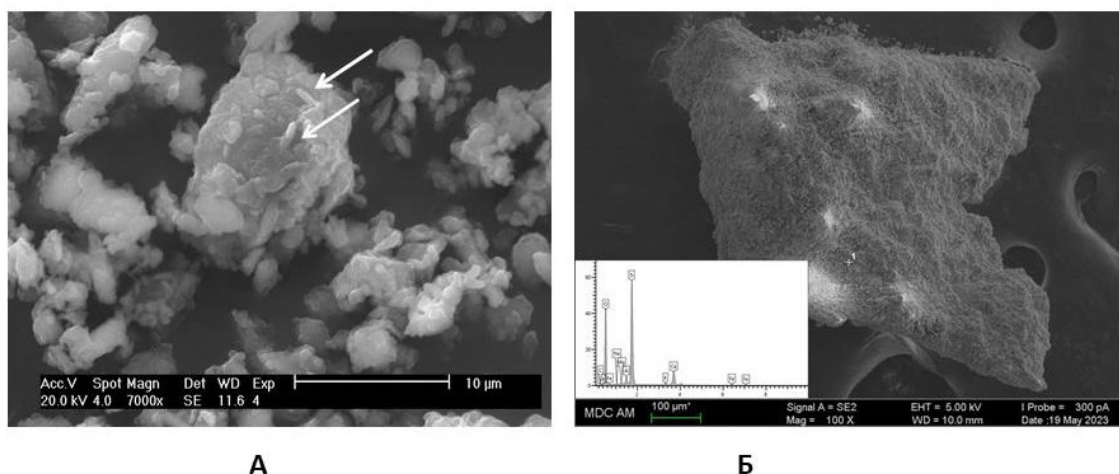


Рис. 3. Электронно-микроскопические снимки образцов препарата цеолита с лактобациллами, указанными стрелками (А), и с данными элементного анализа (Б) (фото А: Phillips XL-30 ESEM; фото Б: аналитический комплекс автоэмиссионной сканирующей электронной микроскопии Merlin (Carl Zeiss), оснащенный энергодисперсионным спектрометром X-Max (Oxford Instruments) (фото авторов)

подходящими для защиты от радиации в медицинской, ядерной и аэрокосмической отраслях [34]. Модифицированный цинком цеолит разрабатывается в качестве новой платформы для контролируемой доставки донепезила, ингибитора холинэстеразы, при лечении нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера [35]. Цеолиты, модифицированные ионами металлов, такими как серебро (Ag), медь (Cu) или цинк (Zn), демонстрируют значительно усиленный антимикробный эффект при гораздо более низких концентрациях по сравнению с исходными цеолитами. Среди модифицированных металлами цеолитов, цеолит, обработанный серебром, оказался наиболее эффективным, демонстрируя удивительно низкую минимальную ингибирующую концентрацию, всего 16 мкг/мл против различных штаммов бактерий [36]. Учитывая биосовместимость, антибактериальные и противовоспалительные свойства природного цеолита, его включение в состав цементных паст с минеральным триоксидным агрегатом представляется многообещающей стратегией для разработки нового материала для пломбирования верхушки корня зуба [37].

Не прекращаются исследования, направленные на разработку цеолитоподобных синтетических носителей лекарственных средств. Нагруженные кверцетином наночастицы цеолитного имидазолатного каркаса (ZIF-8) на основе термочувствительного гидрогеля с внедренным борнеолом используют для интраназального введения при лечении ишемического инсульта, известного своей частотой и высокой степенью инвалидизации [38]. Одностадийный метод инкапсуляции для загрузки гидрофобного препарата эскулетина в наноносители на основе ZIF-8 включает последующую модификацию поверхности гиалуроновой кислотой. Созданная композитная система способствует селективному накоплению препарата в месте локализации опухоли за счет специфического связывания с высокоэкспрессируемым рецептором CD44 на поверхности опухолевых клеток [39].

Современная стратегия лечения рака все чаще обращается к использованию моноклональных антител, которые избирательно распознают опухолевые клетки, экспрессирующие определенные онкогены, и замедляют или останавливают их рост.

Учитывая, что белковые препараты при пероральном или внутривенном введении подвергаются протеолизу, необходимо применять особые подходы для сохранения их первоначальных свойств в борьбе с различными типами заболеваний. Цеолиты не только успешно связывают целевые белки, но и продлевают их высвобождение [40]. Одним из подходов к элиминации опухолевых клеток является направленная деструкция/модификация молекул их РНК. В связи с этим ферменты рибонуклеазы (РНКазы) обладают терапевтическим потенциалом [41–43]. Разработка и оптимизация нового комплекса на основе противоопухолевой биназы – рибонуклеазы *Bacillus pumilus*, иммобилизованной на микрогранулированной клиноптилолитсодержащей породе, привела к обеспечению ее пролонгированного высвобождения в желудочно-кишечном тракте и проявлению цитотоксичности по отношению к клеткам аденокарциномы двенадцатиперстной кишки Nutu-80 и аденокарциномы толстой кишки Сасо-2. При этом экстракты цеолитов цитотоксичностью не обладали [44]. Отметим, что экспериментальный гидродинамический радиус димера биназы, определенный нами ранее методом ЯМР, составляет 2.1 нм [45], что позволяет белку находиться в полостях и каналах цеолита. Методом атомно-силовой микроскопии установлено, что частицы биназы в растворе превышают размер димера и достигают в поперечном сечении 7 нм, что не препятствует их адсорбции в мезо- и макропоры микрометрового размера [44].

Природные цеолиты в сочетании с гидрофильными полисахаридами в составе матрицы особенно перспективны, поскольку последние не раздражают кишечник и постепенно расщепляются специфическими гликозидазами, освобождая функциональный агент. Гранулярный и мелкодисперсный клиноптилолиты в составе полисахаридного матрикса, загруженного перспективным терапевтическим агентом биназой, проявляющей селективную цитотоксичность к опухолевым клеткам, лучше удерживают белок по сравнению с чистыми цеолитами и обеспечивают постепенный полный выход фермента за 18 часов. При этом фермент сохраняет каталитическую активность и вызывает апоптоз 22-24% популяции клеток аденокарциномы двенадцатиперстной кишки человека NuTu80 [46].

Что касается иммобилизованных пробиотиков, то они могут быть моно- и мультиштаммовыми, содержат в своем составе сорбенты типа активированных углей и чаще всего производятся в лиофильно высушенном виде. Установлено, что сорбированные на активированном угле *Bifidobacterium bifidum* 1 и *Lactobacillus plantarum* 8P-A3 повышали эффективность лечения инвазивной дизентериеподобной острой кишечной инфекции у госпитализированных пациентов [47]. В качестве сорбентов для жидких пробиотиков используются и цеолиты, однако жидкие пробиотики имеют ограниченный срок хранения [48]. Кроме того, термин «иммобилизация» не является корректным для обычной смеси сорбента и жидких культур пробиотиков, а их эффективность не сравнивается с чистым сорбентом.

Результаты исследования созданной новой формы препарата активных лактобацилл на природном цеолите клиноптилолитовой группы, который является одним из наиболее распространенных аутигенных силикатных минералов, встречающихся в осадочных породах, подтвердили защитный эффект минерала, зарегистрированный при инкубации образцов в желудочном соке. Оптимизированные условия совместной лиофильной сушки носителя с бактериями обеспечили сохранение их жизнеспособности в течение 8 месяцев, не отличавшейся по уровню от состояния лиофильно высушенных бактерий без носителя. Среди включенных в препараты штаммов *L. plantarum*,

*L. acidophilus*, *L. crispatus*, *L. delbrueckii spvcvncbpr. bulgaricus* обладали высоким уровнем кислотообразования и стабильностью в желудочно-кишечных жидкостях [49, 50]. Таким образом, использование цеолита в качестве носителя для пробиотиков имеет большие перспективы для восстановления микробиоты – ключевого игрока в вопросах здоровья и болезней.

### Заключение

Уникальные физические и химические свойства цеолитов делают их чрезвычайно полезными в самых разных областях применения, включая агрономию, экологию, промышленные процессы и медицину. Благодаря ионообменным, сорбционным и детоксикационным свойствам, использование клиноптилолита *in vivo* значительно возросло. Особенно широко этот минерал применяют для восстановления кишечной микробиоты, нарушенной вследствие различных токсических воздействий. Кишечная микробиота – это сложное и динамичное сообщество, которое влияет на иммунную и метаболическую системы хозяина от рождения до взрослого возраста. Дисбаланс в ее составе связан с развитием воспаления, инсулинорезистентности, а также метаболических и иммунных расстройств. Потенциал вмешательств для модулирования кишечной микробиоты, таких как пробиотики, пребиотики, синбиотики и метабиотики, еще до конца не исчерпан, поскольку не решена проблема оптимальной доставки бактериальных препаратов в кишечник. Количество клинических исследований клиноптилолита на людях пока невелико, и ранее описанные его иммуномодулирующие, противораковые и антиоксидантные эффекты нуждаются в более подробном изучении. Однако уже ясно, что этот минерал имеет большие перспективы в качестве носителя пробиотиков и терапевтических белков.

### Библиографический список

1. Kart U., Smagulova D., Khairtdinova D., Raimbekova A., Hortelano G.H. Encapsulated probiotics as antimicrobial agents: mechanisms and delivery strategies against multidrug-resistant pathogens // *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. – 2026. – Vol. 16. – Article 1738291. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2026.1738291>
2. Chirani N., Yahia L'H., Gritsch L., Motta F.L., Chirani S., Fare S. History and applications of hydrogels // *Journal of Biomedical Sciences*. – 2015. Vol. 4. – P. 1-23. <https://doi.org/10.4172/2254-609X.100013>
3. Xu J., Liu S., Chen G., Chen T., Song T., Wu J., Shi C., He M., Tian J. Engineering biocompatible hydrogels from bicomponent natural nanofibers for anticancer drug delivery // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2018. – Vol. 66. – No. 4. – P. 935-942. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.7b04210>
4. Kouser R., Vashist A., Zafaryab M., Rizvi M.A., Ahmad S. pH-Responsive biocompatible nanocomposite hydrogels for therapeutic drug delivery // *ACS Applied Bio Materials*. – 2018. – Vol. 1. – No. 4. – P. 1810-1822. <https://doi.org/10.1021/acsabm.8b00260>
5. Derkach S.R., Voron'ko N.G., Kuchina Yu.A., Kolotova D.S., Gordeeva A.M., Faizullin D.A., Gusev Yu.A., Zuev Yu.F., Makshakova O.N. Molecular structure and properties of κ-carrageenan-gelatin gels // *Carbohydrate Polymers*. – 2018. – Vol. 197. – P. 66-74. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2018.05.063>
6. Cook M.T., Tzortzis G., Charalampopoulos D., Khutoryanskiy V.V. Microencapsulation of probiotics for gastrointestinal delivery // *Journal of Controlled Release*. – 2012. – Vol. 162. – No. 1. – P. 56-67. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2012.06.003>
7. Евтюхов С.А., Березюк В.Г. Изучение сорбционных свойств природных алюмосиликатов (глина, суглинок, супесь, цеолит) // *Журнал прикладной химии*. – 2003. – Т. 76. – № 9. – С. 1454-1457.

8. *Dabizha O.N.* Clinoptilolite zeolite mechanochemically modified with polyethylene glycol for the preparation of oil sorbents // *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*. – 2025. – Vol. 16. – No. 5. – P. 640-649/ <https://doi.org/10.17586/2220-8054-2025-16-5-640-649>
9. *Тремасова А.М., Ларина Ю.В.* Шунгит и цеолит для обезвреживания сточных вод // *Ученые записки Казанской академии ветеринарной медицины им. Н.Э. Баумана*. – 2020. – Т. 243. – № 3. – С. 257-261. <https://doi.org/10.31588/2413-4201-883-243-3-257-261>
10. *Василина Т.К., Балгабаев А.М., Шибикеева А.М., Абилдаев Е.С., Закиева А.А.* Влияние цеолита и модифицированного цеолитного удобрения на агрофизические свойства темно-каштановой почвы в предгорной зоне юго-востока Казахстана // *Почвоведение и агрохимия*. – 2024. – № 3. – С. 62-71. [https://doi.org/10.51886/1999-740X\\_2024\\_3\\_62](https://doi.org/10.51886/1999-740X_2024_3_62)
11. *Dabizha O.N., Soloboeva T.P., Batukhtin A.G.* Effects of mechanically activated clinoptilolite zeolite on growth of perennial leguminous grasses // *Nanosystems: physics, chemistry, mathematics*. – 2025. – Vol. 16. – No. 4. – P. 537-548. <https://doi.org/10.17586/2220-8054-2025-16-4-537-548>
12. *Ярмоц Л.П., Саткеева А.Б., Ярмоц Г.А., Хамидуллина А.Ш.* Цеолит в рационах молочных коров и свиней // *Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство*. – 2012. – № 4. – С. 57-64.
13. *Бердников П.П., Федоров А.О.* Гипохлорит и куликовский цеолит в рационе цыплят // *Кормление сельскохозяйственных животных и кормопроизводство*. – 2011. – № 3. – С. 53-58.
14. *Гехт К.* Клиноптилолит-цеолит как важный саногенетический фактор для здоровья человека // *Вестник Международной академии наук. Русская секция*. – 2011. – № 1. – С. 1-14. (эл. издание [http://www.heraldrsias.ru/download/articles/Hecht\\_1.pdf](http://www.heraldrsias.ru/download/articles/Hecht_1.pdf))
15. *Фанерозойские осадочные палеобассейны России: проблемы эволюции и минерогения неметаллов* // *Дистанов У.Г., Аксенов Е.М., Ведерников Н.Н. и др.* – М-во природ. ресурсов Рос. Федерации. Центр. науч.-исслед. ин-т геологии неметалл. полез. ископаемых (ЦНИИГеолнеруд). – Москва, Геоинформмарк, 2000. – 399 с. ISBN 5-900357-39-2.
16. *Attanoos R.L., Churg A., Galateau-Salle F., Gibbs A.R., Roggli V.L.* Malignant mesothelioma and its non-asbestos cause // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2018. – Vol. 142. – No 6. – P. 753-760. <https://doi.org/10.5858/arpa.2017-0365-RA>
17. *Khojaewa V., Lopatin O., Zelenikhin P., Ilinskaya O.* Zeolites as carriers of antitumor ribonuclease Binase // *Frontiers in Pharmacology*. – 2019. – Vol. 10. – 442. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00442>
18. *Klinoptilolith-Zeolith -Siliziummineralien und Gesundheit* // *Hecht K., Hecht-Savoley E.* – Spurbuch Verlag, Baunach, 2008. – 248 p. ISBN 987-3-88778-322-8.
19. *Глухов М.С., Лопатин О.Н., Ильинская О.Н., Шиловский О.П.* Микрокомпоненты, макро- и мезопористость и особенности происхождения цеолитсодержащих пород Татарско-Шатрашанского месторождения (Республика Татарстан) // *Георесурсы*. – 2026. – Т. 28. – № 1. – С. 120-135. <https://doi.org/10.18599/grs.2026.1.2>
20. *Xu W., Li L.Y., Grace J.R.* Dealumination of clinoptilolite and its effect on zinc removal from acid rock drainage // *Chemosphere*. – 2014. – Vol. 111. – P. 427-433. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.03.125>
21. *Кубасов А.А.* Цеолиты – кипящие камни // *Соросовский образовательный журнал*. – 1998. – № 7. – С. 70-76.
22. *Сейтжанова М.А., Досжанов Е.О., Кульдеев Е.И., Мансуров З.А., Тажу К., Танирбергенава С.К., Канжаркан Е., Тажкенова Г.К.* Влияние термической обработки на сорбционные характеристики цеолита применяемого в процессе очистки воды // *Горение и плазмохимия*. – 2023. – Т. 21. – С. 173-179. [https://doi.org/10.18321/cpc21\(3\)173-179](https://doi.org/10.18321/cpc21(3)173-179)
23. *Ilinskaya O., Glukhov M., Yakovleva G., Galeeva A., Kurdi W.* Ribonuclease A-mineral carrier complex as a potential antitumor preparation with prolonged action // *European Journal of Biology EJB*. – 2025. – Vol. 84. – No 1. – P. 62-71 <https://doi.org/10.26650/EurJBiol.2025.1609925>
24. *Лазебник Л.Б.* Инновации в коррекции кишечных дисбиозов различного генеза // *РМЖ Медицинское обозрение*. – 2018. – Т. 2. – № 7. – С. 2-6.

25. Шкляев А.Е., Горбунов Ю.В. Влияние пробиотической терапии на качество жизни пациентов с синдромом раздраженного кишечника // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 2. – С. 46-49.
26. Агафонова М.А., Яковенко Э.И., Иванов А.Н., Яковенко А.В. Эффективность препарата бактистатин в лечении постинфекционного синдрома раздраженного кишечника // Лечебное дело. – 2017. – № 3. – С. 54-61.
27. Чуйкова К.И., Вожаков С.В. Оценка клинико-лабораторной эффективности препарата «Литовит» как нового средства патогенетической терапии при острых вирусных гепатитах // Терапевтический архив. – 2005. – Т. 77. – № 11. – С. 29-31.
28. Daskaloff N. Fproximun: Verhalten von isotoopenmarkiertem aktiviertem Klinoptilolith Zeolith während des Durchgangs im Verdauungstrakt // Auszüge vorliegender Forschungsergebnisse. – 2006. P. 41-42.
29. Pan Y., Huang G., Han L., Shen J., Yu Y. From carrier to therapeutic agent: The multifunctional roles of ZIFs in synergistic cancer therapy // Nanomedicine. 2026 – Vol. 74. – Article 102930. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2026.102930>
30. Kraljević P.S., Simović M.J., Gumbarević D., Filošević A., Pržulj N., Pavelić K. Critical Review on zeolite clinoptilolite safety and medical applications in vivo // Frontiers in Pharmacology. – 2018. – Vol. 9. – Article 1350. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01350>
31. Lamprecht M., Bogner S., Steinbauer K., Schuetz B., Greilberger J.F., Leber B., Wagner B., Zinser E., Petek T., Wallner-Liebmann S., Oberwinkler T., Bachl N., Schippinger G. Effects of zeolite supplementation on parameters of intestinal barrier integrity, inflammation, redoxbiology and performance in aerobically trained subjects // Journal of the International Society of Sports Nutrition. – 2015. – Vol. 12. – Article 40. <https://doi.org/10.1186/s12970-015-0101-z>
32. Ma W., Wang Y., Liu X., Li W., Zhao W., Di J., Cong H., Yu B. Advances in coagulation peptides: exploring diverse functions from hemostasis to disease treatment // Colloids Surf B Biointerfaces. – 2026. – Vol. 260. – Article 115383. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2025.115383>
33. Wang Q., Xu X., Yang Y., Shrestha S., Wang B., Dong X., Zhang Z., Wu R., Zheng Y., Wang X., Dutta P.K. Antimicrobial properties of spray-dried silver-zinc nanozeolite particles and their application in formulating antimicrobial electrospun polymeric fibers // Biomaterials Science. – 2026. – Vol. 14. – No 7. – P. 1738-1753. <https://doi.org/10.1039/D5BM00928F>
34. Alharbi A., Alnagran H., Alashrah S. Simulation of gamma-ray attenuation in zeolite-polymer composites for low-cost sustainable radiation shielding // Polymers (Basel). – 2025. – Vol. 17. – No 23. – Article 3141. <https://doi.org/10.3390/polym17233141>
35. Guaya D., Espinoza L.C., Jaramillo-Fierro X., Gualotuña C.D., Sosa L., Calpena A.C. Zinc-Modified mordenite zeolite as a molecular carrier for donepezil: a framework for drug delivery applications // Molecules. – 2025. – Vol. 30. – No 21. – Article 4174. <https://doi.org/10.3390/molecules30214174>
36. Tabesh H., Kharrazi S., Bashiri B.M., Ebadoulah P.P., Poorkhalil A. A comprehensive study on enhancing microbicidal activity of pure and ion-exchanged zeolites through structural and chemical determinants // IET Nanobiotechnology. – 2025. – Vol. 2025. – Article 7012728. <https://doi.org/10.1049/nbt2/7012728>
37. Velickovic S., Pavlovic S., Simovic M.B., Jovanovic I., Zornic S., Kragovic M., Lisanin R., Milosavljevic M., Mladenovic R., Mistic A., Todorovic V.S., Vasovic M. Evaluation of biocompatibility, antimicrobial activity, and immunomodulatory effects of mineral trioxide aggregate modified with zeolite-clinoptilolite as a root-end filling material // BMC Oral Health. – 2025. – Vol. 25. – No. 1. – Article 1159. <https://doi.org/10.1186/s12903-025-06587-x>
38. Yu Y., Zou Y., Yang M., Li D., Zhao J., He Y., Bai X., Wu Y., Yao F., Fan H. Quercetin-loaded zeolitic imidazolate framework-8 nanoparticles through borneol-embedded hyaluronic acid hydrogel for ischemic stroke treatment // International Journal of Biological Macromolecules. – 2026. – Vol. 340. – No Pt 1. – Article 149821. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.149821>
39. Han L., Yin W., Zhao L., Niu Q., Li P., Fu X. Hyaluronic acid-modified zeolitic imidazolate framework as a drug carrier for aesculetin delivery in tumor-targeted therapy // ChemMedChem. – 2026. – Vol. 21. – No 1. – Article e202500732. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202500732>

40. *Исламова Р.Р., Яковлева Г.Ю., Тюрин А.Н., Ильинская О.Н., Лопатин О.Н.* Цеолиты Татарско-Шатрашанского месторождения как носители модельного альбумина для перспективной адсорбции терапевтических белков // Записки Российского минералогического общества. – 2022. – Т. 151. – № 1. – С. 105-113.
41. *Dudkina E.V., Nadyrova A.I., Luginskaya S.A., Kosnyrev A.S., Ulyanova V.V., Ilinskaya O.N.* Modern Approaches to Anti-EGFR Therapy // Molecular Biology (Mosk). – 2025. – Vol. 59. – No 6. – P. 909-927. (in Russian). <https://doi.org/10.7868/S3034555325060034>
42. *Dudkina E., Ulyanova V., Asmandiyarova V., Vershinina V., Ilinskaya O.* Two main cancer biomarkers as molecular targets of binase antitumor activity // BioMed Research International. – 2024. – 2024. – Article 8159893. <https://doi.org/10.1155/2024/8159893>
43. *Surchenko Y.V., Dudkina E.V., Nadyrova A.I., Ulyanova V.V., Zelenikhin P.V., Ilinskaya O.N.* Cytotoxic potential of novel bacillary ribonucleases balnase and balifase // BioNanoScience. – 2020. – Vol. 10. – No 2. – P. 409-415. <https://doi.org/10.1007/s12668-020-00720-6>
44. *Ilinskaya O., Yakovleva G., Zelenikhin P., Kolpakov A., Kurdy W., Glukhov M., Sedov I., Kharintsev S.* Novel Organomineral Complex with Prolonged Antitumor Action // International Journal of Molecular Sciences. – 2025. – Vol. 26. – No 18. – Article 9205. <https://doi.org/10.3390/ijms26189205>
45. *Ilinskaya O., Ulyanova V., Lisevich I., Dudkina E., Zakharchenko N., Kusova A., Faizullin D., Zuev Y.* The native monomer of Bacillus pumilus ribonuclease does not exist extracellularly // BioMed Research International. – 2018. – Vol. 2018. – Article 4837623. <https://doi.org/10.1155/2018/4837623>
46. *Зеленихин П.В., Галеева А.Г., Исламова Р.Р., Лопатин О.Н., Яруллин Р.С., Ильинская О.Н.* Гибридные органоминеральные носители для терапевтических белков // Биоорганическая химия. – 2023. – Т. 49. – № 2. – С. 178-187. <https://doi.org/10.31857/S0132342323020239>
47. *Мескина Е.Р.* Сравнительная эффективность препаратов пробиотиков в лечении острых инвазивных (дизентериеподобных) кишечных инфекций у детей, госпитализированных в стационар // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. – Т. 98. – № 6. – С. 118-126.
48. *Белова И.В., Точилина А.Г., Соловьева И.В., Новикова Н.А., Ефимов Е.И., Иванова Т.П., Журнов В.А.* Использование цеолитов в составе иммобилизованных мультипробиотиков // Медицинский альманах. – 2014. – № 2 (32). – С. 74-77.
49. *Ilinskaya O.N., Galeeva A.G., Kharitonova M.A., Kolpakov A.I., Glukhov M.S., Lopatin O.N.* Probiotics on a mineral zeolite-containing carrier // Microbiology. – 2023. – Vol. 92. – No S1. – P. S37-S40. <https://doi.org/10.1134/S002626172360372X>
50. *Ilinskaya O., Galeeva A., Glukhov M., Kurdy W., Zelinikhin P., Kolpakov A., Yakovleva G., Lopatin O.* New Design and Characteristics of Probiotics Immobilized on a Clinoptilolite-Containing Tuff // Scientia Pharmaceutica. – 2024. – Vol. 92. – No 3. – Article 46. <https://doi.org/10.3390/scipharm92030046>

**Благодарности:**

Работа выполнена в рамках гранта Российского Научного Фонда (РНФ № 24-14-00059 «Органоминеральные комплексы с пробиотической и противоопухолевой активностями для восстановления микробиоты и поддержания здоровья кишечника»).

**Для цитирования:**

Ильинская О.Н., Яковлева Г.Ю., Маргулис А.Б., Колпаков А.И., Глухов М.С., Лопатин О.Н. Цеолиты – безопасные минеральные сорбенты и носители терапевтических агентов // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2026. – № 2. – С. 83–96. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2026.2.6>

**Сведения об авторах:**

*Ильинская Ольга Николаевна*, доктор биологических наук, профессор, академик АН Республики Татарстан, заведующий кафедрой микробиологии, Институт фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета («ИФМИБ КФУ»), 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18; e-mail: [Ilinskaya\\_kfu@mail.ru](mailto:Ilinskaya_kfu@mail.ru), ORCID: 0000-0001-6936-2032

Яковлева Галина Юрьевна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, «ИФМИБ КФУ»); e-mail: yakovleva\_galina@mail.ru, ORCID: 0000-0002-8504-3434

Маргулис Анна Борисовна, кандидат биологических наук, доцент кафедры микробиологии, «ИФМИБ КФУ»); e-mail: anna.margulis@kpfu.ru, ORCID: 0000-0003-1828-5254

Колпаков Алексей Иванович, кандидат биологических наук, доцент, ведущий научный сотрудник, НИИ «Биоситнеза и биотехнологии ферментов», «ИФМИБ КФУ»); e-mail: ljoscha@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9742-5512

Глухов Михаил Сергеевич, кандидат геолого-минералогических наук, научный сотрудник лаборатории геохимии и рудообразующих процессов, Институт геологии и геохимии им. академика А.Н. Заварицкого УрО РАН («ИГГ УрО РАН»), 620016, г. Екатеринбург, ул. Академика Вонсовского, д. 15; e-mail: gluhov.mikhail2015@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-5075-7066

Лопатин Олег Николаевич, доктор геолого-минералогических наук, профессор кафедры минералогии и литологии, Институт геологии и нефтегазовых технологий Казанского (Приволжского) федерального университета («ИГиНГТ КФУ»), 420111, г. Казань, ул. Кремлевская, 4/5; e-mail: oleg.lopatin@kpfu.ru ORCID: 0000-0002-2335-6734

## ZEOLITES ARE SAFE MINERAL SORBENTS AND CARRIERS OF THERAPEUTIC AGENTS

Ilinskaya O.N.<sup>1</sup>, Yakovleva G. Yu.<sup>1</sup>, Margulis A.B.<sup>1</sup>,  
Kolpakov A.I.<sup>1</sup>, Glukhov M.S.<sup>2</sup>, Lopatin O.N.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Institute of Fundamental Medicine and Biology, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan*

<sup>2</sup>*A.N. Zavaritsky Institute of Geology and Geochemistry UB RAS, Yekaterinburg*

<sup>3</sup>*Institute of Geology and Petroleum Technologies, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan*

Zeolites are natural aluminosilicates with a porous structure. They possess unique sorption, ion-exchange, and detoxifying properties. Clinoptilolite is the least toxic and is used to treat wastewater, improve the agrophysical properties of soils, stimulate seed germination and plant growth, and incorporate into livestock and poultry feed. This review focuses on the use of zeolites in medicine, both as stand-alone dietary supplements and as carriers of therapeutic agents. The sorption and staged, prolonged release of probiotics from a preparation created by the combined lyophilization of clinoptilolite-containing rock and lactic acid bacteria cultures are discussed. The methods for processing the natural mineral, its elemental composition, and porosity are characterized. This porosity allows for the incorporation of probiotic bacteria and therapeutic proteins into the cavities and channels of the zeolite, which are biovoids formed during the dissolution and recrystallization of the calcareous skeleton of fossilized biota. Particular attention is paid to the immobilization of the bacillary ribonuclease binase, which exhibits antitumor activity against human intestinal adenocarcinoma cells, on a mineral carrier. The potential for using organomineral complexes of probiotics with clinoptilolite for restoring the microbiota after toxic exposure is demonstrated, as well as the potential for using complexes of ribonucleases immobilized on the mineral as new antitumor therapeutic agents.

**Keywords:** *zeolite-containing rocks, clinoptilolite, mineral processing, porosity, elemental composition, sorption, probiotics, therapeutic proteins, antitumor ribonucleases*

Поступила в редакцию 08.04.2026  
Принята к публикации: 10.06.2026