

На правах рукописи



ВОХМИНЦЕВ АНДРЕЙ ПЕТРОВИЧ

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

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук**

Майкоп – 2021

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Соловьева Светлана Владимировна
доктор медицинских наук, доцент

Официальные оппоненты:

Сашенков Сергей Львович
доктор медицинских наук, профессор /
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский
медицинский университет» Минздрава
России / заведующий кафедрой нормальной
физиологии им. академика Ю.М. Захарова
(г. Челябинск)

Калёнова Людмила Федоровна
доктор биологических наук /
ФГБУН ФИЦ «Тюменский научный центр
Сибирского отделения Российской академии
наук» / главный научный сотрудник
(г. Тюмень)

Ведущая организация:

БУ ВО ХМАО-Югры «Сургутский
государственный университет»
(г. Сургут)

Защита состоится «16» апреля 2021 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета Д 212.001.11 при ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет» по адресу: 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Пионерская, 260, конференц-зал научной библиотеки АГУ.

С текстом диссертации можно ознакомиться в научной библиотеке им. Д.А. Ашхамафа ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет» по адресу: 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Пионерская, 260, и на сайте университета <http://www.old2.adygnet.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
кандидат биологических наук, доцент



Чельшкова Татьяна Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Бикмухаметова Л.М., 2019; Верижникова Л.Н., 2020). 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. При этом клетки крови сами по себе являются исключительно ценной естественной моделью, изучение различных параметров которой может предоставить крайне важную информацию об изменениях в функционировании организма на биофизическом, биохимическом и физиологическом уровнях под влиянием различных средовых факторов (Ланская О.В., 2017; Гармаева Д.К., 2019).

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 (Lewis N.A., 2016; Скальный А.В., 2018; Тутельян В.А., 2020).

Наиболее распространенной из неспецифических реакций компенсации функций в адаптационном процессе является стресс (Карташов С.Н., 2018; Gibbons T.D., 2020). Он развивается в ответ на воздействие разнообразных климатогеографических, физиологических, психосоциальных и других факторов Севера и сопровождается гормональными сдвигами, определенным изменением лейкоцитарной формулы, усилением катаболизма, перекисного окисления липидов (ПОЛ) и многими другими процессами (Ковшов А.А., 2016; Кривошеков С.Г., 2016; Mugele H., 2020). Подстройка параметров неспецифической резистентности является тем универсальным механизмом адаптации, который позволяет организму схожим образом защищаться от повреждающих факторов, независимо от их природы. Потому так важно отслеживать механизмы неспецифической резистентности в организме представителей северной популяции человека и подбирать эффективные вспомогательные средства для решения проблем экологии и эндоэкологии (Янтимирова Р.А., 2016).

Один из самых эффективных и при этом доступных способов сохранения и поддержания здоровья населения – это применение различных природных адаптогенов, а среди компонентов биологически активных добавок к пище, используемых для решения вышеуказанных проблем, все чаще встречается клиноптилолит – распространенная форма природного цеолита. Этот минерал обладает разнообразными биологическими эффектами, среди которых антиоксидантные, антитоксические и гепатопротекторные, а также иммуномодулирующие и регенераторные (Bacakova L., 2018; Kraljevic Pavelic S., 2018; Mastinu A., 2019). Особый интерес к исследованию данного минерала проявляется в свете разработки цеолитовых месторождений на Приполярном Урале (Березовский район ХМАО-Югры).

Степень разработанности темы. В настоящее время исследования функции крови и кровообращения в экстремальных жизненных условиях не потеряли своей актуальности. Все больше авторов обращают свое внимание на новую популяцию

человека, сформировавшуюся на территории Западной Сибири за годы освоения топливных ресурсов Приобья (Баженова А.Е., 2016; Депутат И.С., 2017; Савин М.Н., 2018; Погonyшева И.А., 2019). 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 (Соловьева С.В., 2008, Бойко Е.Р., 2015, Солонин Ю.Г., 2017; Афинеевская А.Ю., 2019).

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 (Попова М.А., 2016; Ветошкин А.С., 2020). Этому также способствует дисбаланс микронутриентов (микроэлементов, витаминов и др.), чье влияние на морфологический, биохимический состав крови и состояние ССС описано в периодической литературе (Тышко Н.В., 2016; Schwingshackl L., 2017; Hill A., 2018; Карамнова Н.С., 2020; Shi Y., 2020).

Кроме того, авторами показано, что в условиях гипоксии эритроциты не только обеспечивают кислородный гомеостаз, но и участвуют в антистрессовых механизмах (Катюхин В.Н., 2000; Соловьев В.С., 2006; Гапон Л.И., 2009; Мещеряков В.В., 2014; Хаснулин В.И., 2014; Попова М.А., 2016). 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. Авторами показаны многочисленные биологические эффекты природных цеолитов и предложены физиологические механизмы их воздействия (Голохваст К.В., 2009; Балабекова М.К., 2010; Laurino C., 2015; Kraljevic Pavelic S., 2018; Береговая Н.М., 2018; Vasakova L., 2018; Mastinu A., 2019).

Несмотря на это, в доступной нам литературе отсутствует достаточное количество информации о воздействии цеолитов на параметры неспецифической резистентности организмов, вынужденных адаптироваться к экстремальным природным условиям. Недостаточно освещенным остается вопрос использования природных цеолитов для коррекции сердечно-сосудистой дисфункции, которая часто встречается у жителей северных территорий России.

Цель исследования: 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 холодовому 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 учетом 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.

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 Сибирском федеральном центре оздоровительного питания в рамках Российской программы «Здоровое питание – здоровье нации».

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

- о стрессе и других неспецифических адаптационных реакциях организма (Селье Г., 1960; Гаркави Л.Х., 2006; Zangeneh F.Z., 2008; Gibbons T.D., 2020; Keramidas M.E., 2020);

- о биологической надежности функционирования физиологических систем (Маркосян А.А., 1969; Матюхин В.А., 1999; Зайко Н.Н., 2007; Брин В.Б., 2016; Карташов С.Н., 2018);

- о реактивности живой системы (Баевский Р.М., 1997; Матюхин В.А., 1999; Гаркави Л.Х., 2006; Агаджанян Н.А., 2009; Брин В.Б., 2016);

- о резистентности и ее исполнительных и регуляторных параметрах в адаптационном процессе (Горизонтов П.Д., 1981; Новиков В.С., 1998; Баевский Р.М., 2000; Резинкина О.И., 2004; Соловьева С.В., 2008; Агаджанян Н.А., 2009; Брин В.Б., 2016; Северин Е.С., 2016);

- о роли экстремальных природных факторов в процессе адаптации человека на Севере (Казначеев В.П., 1980; Авцын А.П., 1985; Баевский Р.М., 1997; Крыжановский Г.Н., 2004; Нифонтова О.Л., 2006; Агаджанян Н.А., 2009; Хаснулин В.И., 2012);

- о биологических эффектах природных цеолитов (Благитко Е.М., 2000; Голохваст К.С., 2009; Береговая Н.Г., 2018; Kraljevic Pavelic S., 2018; Mastinu A., 2019).

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 (Авцын А.П., 1985; Баевский Р.М., 1997; Соловьева С.В., 2008; Агаджанян Н.А., 2009; Хаснулин В.И., 2015).

Для реализации поставленных целей 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.

Характеристика экспериментальных животных. Все экспериментальные животные были половозрелыми белыми крысами – самцами, с массой тела 165 ± 15 граммов. 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 присутствовали кальцит и кварц (Гагаро М.А., 2007). 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 SiO_2 , кристобалита и альбита $\text{Na}(\text{AlSi}_3\text{O}_8)$ (Экспертное..., 2015). Порошки подмешивались в корм животным из расчета 0,25 г/кг массы тела в течение 20-ти дней.

На 10-й и 20-й дни эксперимента половину животных 1-й, 3-й и 5-й групп подвергали воздействию холода – помещали 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. (1985, 1990). 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, 2-й и 4-й опытных групп. Эксперименты были выполнены в соответствии с Европейской Конвенцией по защите экспериментальных животных.

Группы обследованных лиц. Для обследования нами были выбраны добровольцы – мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, относящиеся к первой группе здоровья, проживающие в ХМАО-Югре (г. Ханты-Мансийск), а также группа лиц аналогичной возрастной и половой принадлежности с сердечно-сосудистой дисфункцией. За дисфункцию ССС нами было принято зафиксированное в медицинском учреждении повышение артериального давления (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 месяцев. Все обследованные лица родились либо проживали на территории ХМАО-Югры не менее 15 лет. Общее количество обследованных лиц составило 276 человек.

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

Исходя из наличия выраженной сезонной динамики колебаний артериального давления (Гапон Л.И., 2009), обследование добровольцев проводили в весенние месяцы. Набор материала осуществлялся на базах кафедры анатомии и физиологии человека и животных Тюменского государственного университета, окружной клинической больницы (г. Ханты-Мансийск), Тюменского кардиологического центра – филиала «Томского национального исследовательского медицинского центра Российской Академии Наук», кафедры медицинской и биологической химии Ханты-Мансийской

государственной медицинской академии. Работа была выполнена в Тюменском государственном медицинском университете Минздрава РФ.

В работе использовался обогащенный природный цеолит в форме порошка, производитель – АО НПФ «Новь» (г. Новосибирск), источник сырья – Холинское месторождение, Забайкалье. Испытуемым, проживающим в ХМАО-Югре, было предложено принимать порошкообразный цеолит согласно рекомендациям Сибирского федерального центра оздоровительного питания (СФЦОП, 2007) – дважды в сутки в количестве 1,25 г, за полчаса до приема пищи. Длительность курса употребления природного цеолита составила 35 дней (тридцать дней употребления с пятью днями перерыва в середине курса).

С целью получения необходимой информации всем участникам исследования до начала употребления порошкообразного природного цеолита и по окончании курса употребления были проведены измерения частоты сердечных сокращений (ЧСС), а также АД при помощи стандартных методик в состоянии покоя. На основании полученных данных с помощью ряда формул определялись основные коэффициенты и индексы: пульсовое давление (ПД), двойное произведение (ДП), минутный объем крови (МОК), вегетативный индекс Кердо (ВИК), характеризующие исполнительные и регуляторные параметры неспецифической резистентности. Помимо этого, производился забор венозной крови из локтевой вены строго натощак. Кровь подвергали гематологическим, биохимическим и биофизическим методам анализа.

Гематологические исследования включали: определение общего числа лейкоцитов и эритроцитов, измерение диаметра эритроцитов, определение процентного соотношения различных видов лейкоцитов, на основании которых судили о неспецифических адаптационных реакциях организмов (НАРО). Все исследования были выполнены согласно стандартным методикам, изложенным в классических руководствах (Стенко М.И., 1975; Гольдберг Д.И., 1980; Гаркави Л.Х., 1998; Шалабодов А.Д., 2001).

Методы биохимических исследований включали: определение концентрации гемоглобина (Hb) в крови, экстракцию эритроцитарных липидов и определение содержания продуктов ПОЛ в гептановом экстракте по реакции с тиобарбитуровой кислотой (ТБК) (Владимиров Ю.А., 1972; Меньшиков В.В., 1987; Шалабодов А.Д., 2001; Фатеев А.В., 2006).

К биофизическим методам можно отнести лазерную дифрактометрию эритроцитов – метод определения деформируемости эритроцитов (Сайфиев Р.Р., 2002).

В ходе работы были использованы как стандартные методы определения показателей, так и автоматические гематологические и биохимические анализаторы.

Статистическая обработка данных, полученных в ходе работы над диссертацией, проводилась стандартными методами с использованием программы Microsoft Office Excel. Данные в работе представлены в виде $M \pm m$ (среднее арифметическое \pm стандартная ошибка). Возможность использования параметрического метода с определением t-критерия Стьюдента была проверена при помощи критерия Колмогорова-Смирнова (Гринхальх Т., 2019). Различия считали статистически достоверными в случае достижения двустороннего уровня значимости $p < 0,05$.

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.

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 ТюмГУ (Тюмень, 2005, 2006, 2007, 2008, 2009, 2010), семинарах кафедры медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО ТюмГМУ Минздрава РФ.

Публикации: По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, в том числе 3 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Изучение исполнительных и регуляторных параметров крови крыс, подвергавшихся холодовому воздействию на фоне употребления природных цеолитов. 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 холодового воздействия, моделирующего эколого-климатические особенности окружающей среды ХМАО-Югры.

Таблица 1

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

Показатель крови Группа n – объем выборки	Лейкоциты, $10^9/л$	Палочк. нейтр., %	Сегмент. нейтр., %	Эозинофилы, %	Моноциты, %	Лимфоциты, %	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нв, 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*

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

Анализ лейкограммы 1-й опытной группы (Таблица 1) показал следующее: наблюдался достоверный рост общего числа лейкоцитов, а также увеличение % содержания палочкоядерных нейтрофилов (на 52,8 %, $p < 0,05$) и сегментоядерных нейтрофилов (более чем на 60 %, $p < 0,05$). Также было отмечено многократное уменьшение в крови эозинофилов. Данные свидетельствуют о развитии реакции стресса у крыс данной группы.

Цеолиты вызвали повышение количества лейкоцитов и процентного содержания нейтрофилов на 10-й день эксперимента. Такие изменения лейкоформулы соответствуют реакции тренировки (РТ). Данные НАРО можно расценить как проявление напряжения адаптационных и защитных механизмов организма, или подготовки к переходу на следующую стадию реагирования (Гаркави Л.Х, 2006).

Изменения у 3-й и 5-й 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 холодному воздействию на 20-й день эксперимента, были очень близки контрольным.

Количество эритроцитов у крыс, подвергшихся холодному воздействию, было снижено более чем на 7 % ($p < 0,05$). При этом содержание Hb в них снизилось на 11,3 % ($p < 0,05$) по сравнению с контрольными значениями. Проведенная эритроцитометрия показала возросшее количество молодых эритроцитов, характеризующихся большим диаметром.

Содержание эритроцитов у интактных крыс, получавших цеолиты (независимо от месторождения), оказалось несколько выше, чем в контроле, возросло и содержание Hb.

Таблица 2

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

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

Примечание – n – объем выборки.

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

Количество эритроцитов с диаметром меньше 8,5 мкм резко возросло по сравнению с контрольной группой животных ($p < 0,05$).

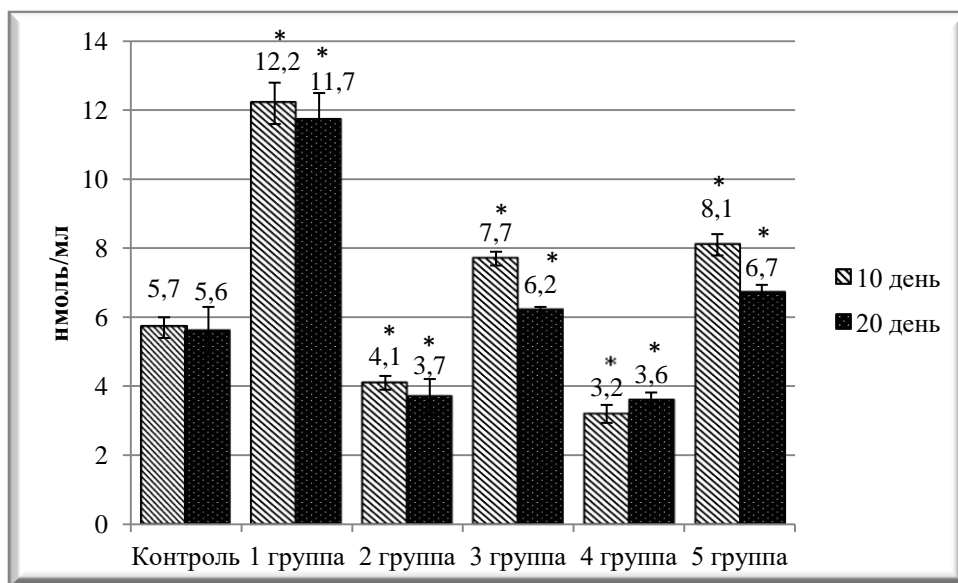
На 20-й день эксперимента большую часть эритроцитов составляли зрелые нормоциты. При этом показатели общего количества эритроцитов и концентрации Нв были на уровне показателей 10-го дня эксперимента.

Гематологические изменения у крыс 3-й и 5-й опытных групп наиболее показательны. Изменения в белой крови на 10-й день эксперимента не носят столь ярко выраженный характер, как в 1-й группе, но однозначно иллюстрируют реакцию стресса. Животные, подвергнутые переохлаждению на 20-й день, демонстрируют значения, близкие к контрольной группе (Таблица 2).

Количество эритроцитов и содержание Нв у подвергнутых холодовому воздействию животных, получавших в пищу порошкообразный цеолит, 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 (Захаров Ю.М., 2002).

В ходе работ по определению состояния ПОЛ в мембране эритроцитов (Рисунок 1) в 1-й опытной группе наблюдался более чем двукратный прирост концентрации малонового диальдегида (МДА), которая находилась в обратной зависимости от срока употребления цеолитов.

Как видно из графиков на Рисунке 2, деформабильность эритроцитов стрессированных животных была существенно выше контрольных показателей. Такие изменения характерны для усиленного процесса эритропоэза, когда из красного костного мозга в кровяное русло выходят молодые клетки, обедненные Нв, но обладающие высокой деформабильностью (Марьинских В.В., 2007).

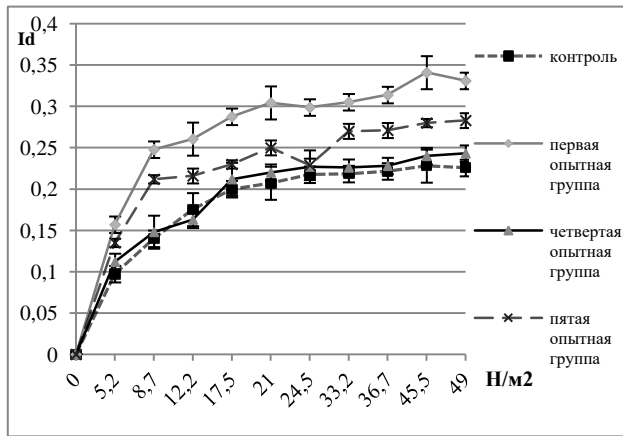


Отличия достоверны: по сравнению с контролем: * – $p < 0,05$.

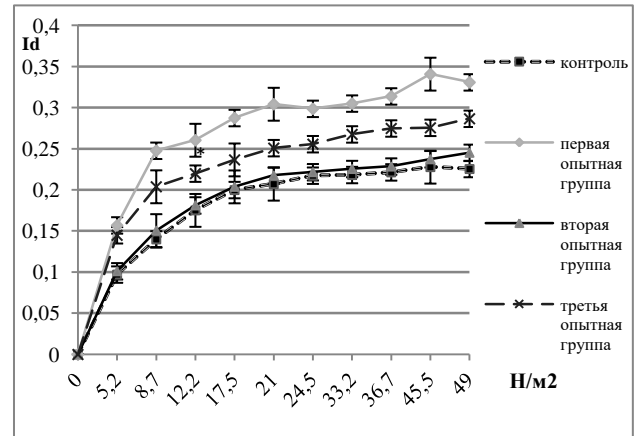
Рисунок 1. Содержание МДА в мембране эритроцитов экспериментальных крыс на 10-й и 20-й дни употребления цеолитов

Пониженная деформабильность эритроцитов животных 2-й и 4-й групп по отношению к контролю и животных в 3-й и 5-й группах по отношению ко 2-й и 4-й, вероятно, связана с ростом внутриклеточного содержания Нв на фоне цеолитсодержащей диеты (Береговая Н.Г., 2017).

Заметно улучшились показатели деформабильности эритроцитов у крыс, получавших цеолиты на 20-й день эксперимента (Рисунок 2). Во 2-й и 4-й группах результаты превысили таковые на 10-й день. В 3-й и 5-й группах деформабильность была ниже аналогичной, полученной ранее, что может быть связано с цеолитиндуцированной нормализацией эритропоэза (Mastinu A., 2019).



Цеолит 1



Цеолит 2

Рисунок 2. Деформабильность эритроцитов крыс на 20-й день эксперимента

Модельный эксперимент показал значительные качественные перестройки механизмов неспецифической резистентности крови во всех группах экспериментальных животных. Пребывание крыс, получавших в пищу цеолиты, в условиях низких температур показало высокий адаптогенный эффект минералов, причем качественных различий между эффектами цеолитов разных месторождений выявлено не было.

Изучение неспецифической резистентности, обеспечиваемой сердечно-сосудистой системой и кровью у лиц первой группы здоровья и лиц, имеющих дисфункцию ССС, проживающих в ХМАО-Югре, на фоне употребления цеолита. Проведенное нами обследование добровольцев обоих полов широкого возрастного диапазона продемонстрировало ожидаемые в данном случае половые и возрастные отличия в значениях параметров неспецифической резистентности органов кровообращения.

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 первой группы здоровья, 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. 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. Снижение ЧСС у мужчин принято считать типовой адаптивной реакцией, то есть это – адаптивный механизм, оптимизирующий сердечную деятельность в условиях Севера (Попова М.А., 2016).

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 может быть расценено как признак значительного напряжения в системе сосудодвигательной регуляции.

Показатели ВИК демонстрировали большую по сравнению с нормальной встречаемость парасимпатического преобладания у данной группы лиц, что может быть объяснено повышенной эффективностью энергообеспечивающих реакций (Соловьева С.В., 2008).

Сравнение гемодинамических показателей здоровых мужчин, проживающих на территории ХМАО-Югры, с аналогичными параметрами жителей областного центра показало следующие различия. Жители г. Тюмени демонстрировали более высокие показатели ЧСС во всех возрастных группах. 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 $60,0 \pm 2,60$ уд/мин).

АДС и АДД тюменцев 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 (Кобалава Ж.Д., 2002). 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 первой группы здоровья, проживающих на территории ХМАО-Югры, 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.

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. Так что можно сделать вывод, что показатели гемодинамики у жительниц севера Тюменской области первой группы здоровья не выходят за верхние границы возрастной нормы, хоть и находятся вблизи нее. АДД (верхняя граница) у старшей группы женщин не превышало границы возрастной нормы.

У жительниц г. Тюмени первой группы здоровья 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 Югры. 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.

В отличие от женщин первой группы здоровья, у женщин с дисфункцией ССС с возрастом отмечалась тенденция к брадикардии. Разница между первой и третьей возрастными группами обследованных женщин составила 7,1 удара в минуту ($p < 0,05$). Для сравнения, у жительниц г. Тюмени с аналогичной дисфункцией 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 (Соловьева С.В., 2008). Примечательны более высокие значения ЧСС для мужчин с сердечно-сосудистой дисфункцией, проживающих на юге региона. 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.

Рост показателей АД также отразился в значениях ПД. Следует обратить внимание на вторую и третью возрастные группы мужчин и третью группу женщин, проживающих в ХМАО-Югре, где значение ПД вышло за верхнюю границу нормы, что считается прогностически неблагоприятным (Брин В.Б., 2016; Selvaraj S., 2016).

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.

Отметим достоверное ($p < 0,05$) увеличение индекса ДП у лиц старше 61 года. Это четко 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 в целом демонстрировал устойчивую парасимпатикотонию у жителей юга и севера Тюменской области.

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

Употребление минеральной добавки сказалось на показателях центральной и периферической гемодинамики у лиц первой группы здоровья 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 была на 8 % (5,4 уд/мин, $p < 0,05$) ниже. Снижение АД 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. Сравнение АД до и после употребления цеолита демонстрировало снижение этого показателя во всех группах обследованных лиц обоих полов. Снижение АД закономерно привело к росту показателя ПД (Mancusi S., 2018). Во всех обследованных группах наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) снижение ДП. То есть имеются основания утверждать, что употребление цеолита способствует снижению гемодинамического напряжения.

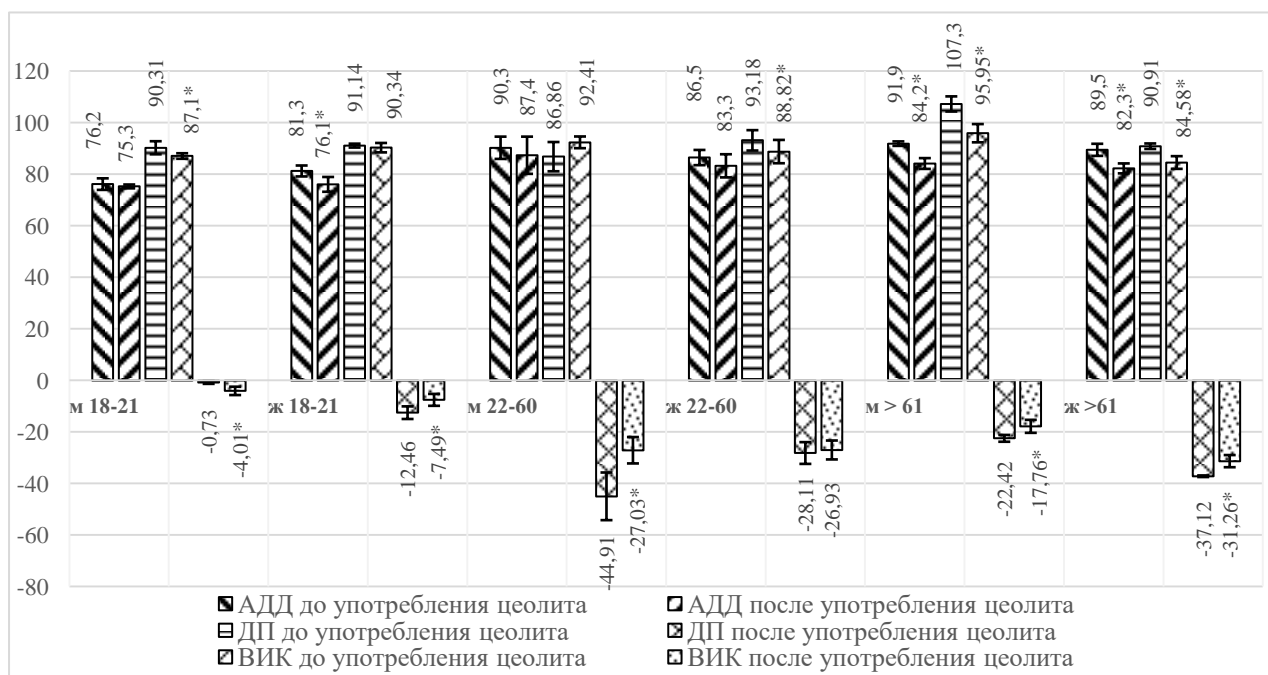
В ряде случаев значения ВИК у обследуемых после курса цеолита оказались отличными от изначальных, что свидетельствовало о положительном сдвиге в сторону сбалансированной вегетативной регуляции. Подобные изменения можно трактовать как способность клиноптилолита оказывать воздействие на регуляторные механизмы вегетативной нервной системы по отношению к ССС.

Среди добровольцев, имеющих дисфункцию ССС, снижение ЧСС было отмечено во всех группах обследованных лиц (Рисунок 3). 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 обогащенного цеолита в целом оказались ниже, чем при измерении АД у добровольцев перед исследованием. Наиболее значимое понижение АД наблюдалось у мужчин и женщин 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 цеолита большим снижением, чем АДС.

Изменение показателей АДД после включения в рацион испытуемых клиноптилолита предлагается расценивать как самый интересный из зафиксированных биологических эффектов этого цеолита. Достоверно определяемые различия в цифрах АДД, особенно у лиц с дисфункцией ССС 3-й группы (61 и старше), свидетельствуют о наличии общей для популяции адаптационной стратегии, которая выражается в снижении напряжения сосудодвигательной регуляции.



Достоверность отличий по сравнению с началом исследования: * – $p < 0,05$.

Рисунок 3. Функциональные показатели ($M \pm m$) ССС мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих в ХМАО-Югре, до и после употребления цеолита

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

Снижение АД, отмечаемое у мужчин всех возрастных групп, – исключительно важный благоприятный фактор (Mancusi С., 2017). В то же время у женщин наблюдалось повышение значений этого показателя по сравнению с данными, полученными до начала употребления цеолита. Максимальный достоверный прирост АД, зафиксированный у женщин 18–21 года – 12 % ($p < 0,05$), данное явление может объясняться тем, что АДД снижается более заметно (по сравнению с АДС).

Достоверный прирост МОК на фоне употребления цеолита свидетельствует о повышении адаптации сердечной мышцы. ДП по окончании курсового приема клиноптилолита снижалось у всех обследованных лиц, что свидетельствует о росте максимума аэробных возможностей организма (Фудин Н.А., 2016). Наиболее значимым изменением ДП характеризовалась группа возраста 61 год и старше. ВИК качественных изменений не продемонстрировал.

Выявленная общая тенденция к уменьшению ЧСС наиболее вероятно обеспечивается ростом МОК в сочетании со снижением ДП. Наблюдаемые изменения данных параметров показывают, что имеет место снижение напряжения гомеостаза организма на фоне приема натурального цеолита.

В наших наблюдениях показатели лейкоцитарной формулы жителей ХМАО-Югры первой группы здоровья были близки к таковым у жителей юга Тюменской области. У них в основном преобладали реакции спокойной (РСА) и повышенной активации (РПА). Отмечены единичные случаи хронического стресса (ХС) и реакции переактивации (РП). Тюменскую популяцию в основном характеризовала РСА. Отмечались РТ и РПА, что мы склонны связывать с разницей в климатогеографических условиях проживания обследованных лиц (Соловьев В.С., 2009).

Общей направленностью в изменении содержания лейкоцитов в периферической крови жителей Севера с дисфункцией ССС было снижение их количества с возрастом, в

то время как тюменцы с аналогичной дисфункцией демонстрировали максимальный прирост этого показателя в средней возрастной группе. 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.

Такая картина белой крови указывает на определенную перестройку НАРО у лиц с сердечно-сосудистой дисфункцией. Наличие дисфункции было сопряжено с увеличением числа РТ, а также РСА и стресса. Количество реакций стресса 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 испытуемыми первой группы здоровья).

Употребление в пищу природного цеолита – клиноптилолита заметно отразилось на картине изменений в лейкоцитарной формуле северян.

В обследованных группах наблюдалось увеличение общего количества циркулирующих в крови лейкоцитов. Разброс индивидуальных показателей соответствовал возрастным особенностям обследованных лиц. Доля палочкоядерных нейтрофилов увеличилась – в среднем на 77,8 % ($p < 0,05$) – что мы связываем с активацией гемопоэза. Вместе с тем у лиц с дисфункцией ССС наблюдалось увеличение процента лимфоцитов (в среднем на 13 %, $p < 0,05$) на фоне снижения количества сегментоядерных нейтрофилов (в среднем на 8 %, $p < 0,05$). Процентное соотношение эозинофилов уменьшилось (в среднем на 29,4 %, $p < 0,05$), в то время как количество моноцитов возросло (в среднем на 123,4 %, $p < 0,05$). Следует отметить возросшую, по сравнению с исходными величинами, ошибку средней арифметической. Наблюдаемый разброс индивидуальных показателей позволяет говорить о высокой вариативности приспособительных реакций у обследованных лиц.

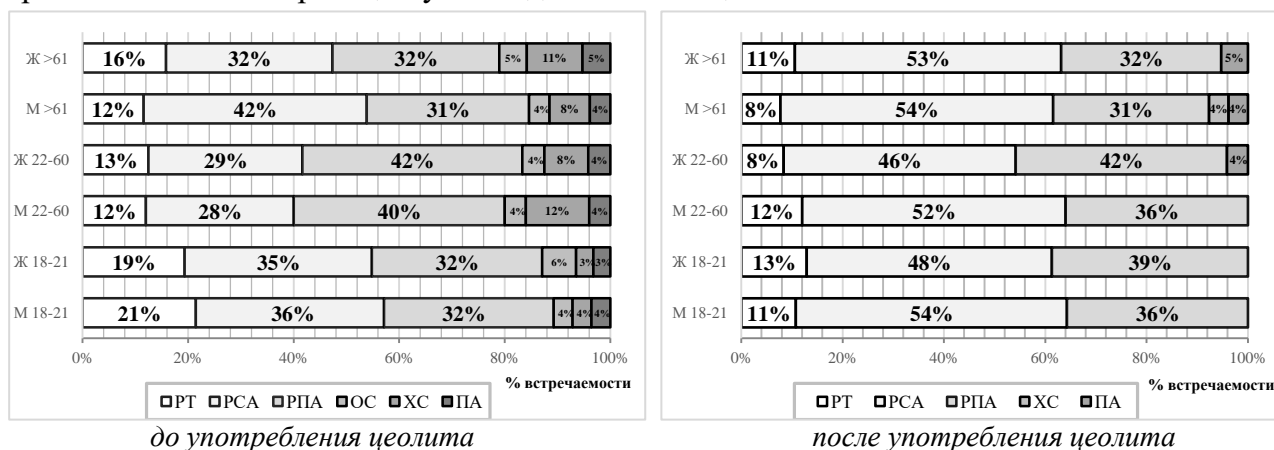


Рисунок 4. Встречаемость НАРО у мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих в ХМАО-Югре, до и после употребления цеолита (%)

Адаптационный потенциал испытуемых во всех обследованных группах изменился в сторону уменьшения патологических реакций (Рисунок 4). Так, у северян с дисфункцией ССС нормальный тип НАРО был зафиксирован в 97 % случаев. Из них: РТ – 10 %, РСА – 51 %, РПА – 36 %. Существенных возрастных различий в направленности сдвигов неспецифической резистентности не выявлено. Таким образом, употребление в пищу цеолита вызывало определенные перестройки лейкоформулы 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 сдвиг НАРО в сторону положительных реакций в ответ на употребление в пищу порошкообразного 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 чем у тюменцев, на фоне практически одинаковой концентрации Hb в обеих популяциях. В 1-й и 2-й возрастных группах женщин обращает на себя внимание более низкое количество эритроцитов (в среднем на 10 %). Кровь женщин старшей возрастной группы, напротив, демонстрировала повышенное содержание 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 (Янтиминова Р.А., 2016).

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.

Деформабельность эритроцитов здоровых северян в среднем была ниже таковой у тюменцев. Эритроциты жителей ХМАО-Югры на малых скоростях сдвига демонстрируют деформабельность, схожую с наблюдаемой в южной популяции. На средних и на высоких скоростях сдвига деформабельность была ниже аналогичных показателей обследованных тюменцев. Наиболее заметные отличия в деформируемости 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 %, $p < 0,05$).

В наших исследованиях мы наблюдали достоверное ($p < 0,05$) увеличение количества эритроцитов и концентрации Hb у 1-й и 2-й групп женщин с сердечно-сосудистой дисфункцией, по сравнению с группами здоровых лиц. 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 (Ланская О.В., 2017). Женщины с дисфункцией ССС имели в среднем на 15 % ($p < 0,05$) Hb больше, чем лица первой группы здоровья, причем тенденция к увеличению наблюдалась с возрастом. У мужчин статистически достоверным можно считать лишь результат первой возрастной группы, где концентрация Hb составила $148 \pm 1,06$ г/л, что на 7 % больше ($p < 0,05$), чем в аналогичной группе тюменцев.

Таким образом, 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 (Соловьева С.В., 2008).

Активацию процессов ПОЛ в мембранах эритроцитов добровольцев с сердечно-сосудистой дисфункцией 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.

Деформабельность эритроцитов у жителей Югры с дисфункцией ССС во всех группах обследованных лиц была ниже аналогичных показателей людей первой группы здоровья (в среднем на 8,9 %, $p < 0,05$).

Употребление природного цеолита заметно повлияло на исследуемые параметры красной крови. Во всех обследованных группах здоровых и имеющих дисфункцию ССС северян наблюдались схожие изменения: повышение содержания эритроцитов (в среднем на $0,49 \cdot 10^{12}/л$, 11 %, $p < 0,05$), повышение концентрации Hb (в среднем на 8,37 г/л,

7,5 %, $p < 0,05$). Отличия в стратегиях адаптации к новому экологическому фактору, коим является цеолит, заключались в максимальных значениях прироста показателей у молодых лиц с дисфункцией ССС и последующем снижении с возрастом.

Подобной закономерности у здоровых лиц выявлено не было. Еще одна обнаруженная особенность реакции организмов на употребление цеолита – большие значения прироста эритроцитов у женщин.

Таблица 3

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

Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нб, 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

Таблица 4

Показатели ($M \pm m$) красной крови и ПОЛ в эритроцитах мужчин и женщин с дисфункцией ССС, жителей ХМАО-Югры, после употребления цеолита

Возраст (годы)	Пол	n	Эритроциты, $10^{12}/л$	Нб, г/л	МДА, нмоль/мл
18–21	м	28	5.37 ± 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 ± 0.27	159.62 ± 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 ± 0.29	148.16 ± 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

Достоверность $^{\#}$ – $p < 0,05$ рассчитана по отношению к начальному этапу исследования

Содержание ТБК-реактивных продуктов ПОЛ было значительно ниже, чем до начала употребления цеолита во всех группах обследованных лиц. Особенно заметны изменения у людей с дисфункцией ССС (Таблицы 3, 4). Среднее снижение продуктов ПОЛ по всем вышеуказанным группам составило 26 % ($p < 0,05$).

Реологические свойства крови также показали прямую положительную динамику в ответ на употребление цеолита.

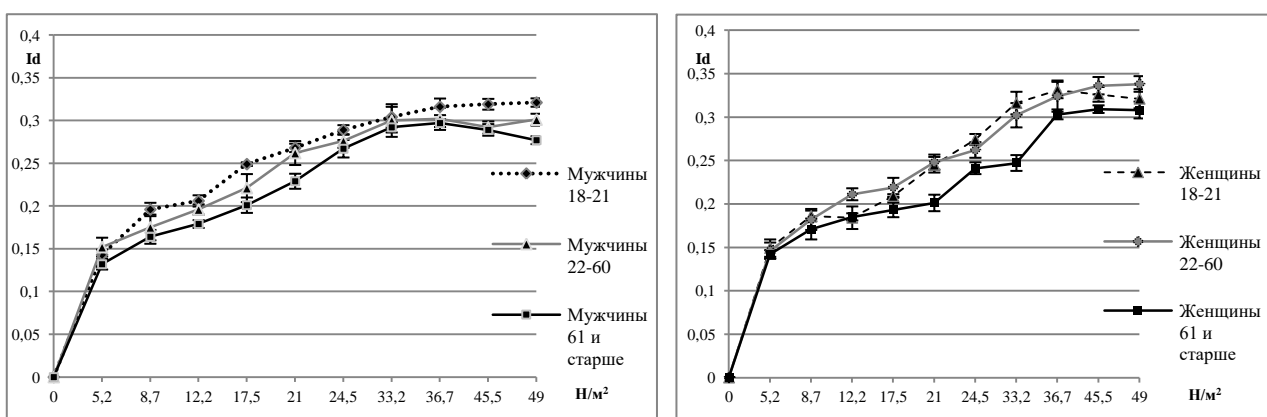


Рисунок 5. Деформабильность эритроцитов мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры ($M \pm m$)

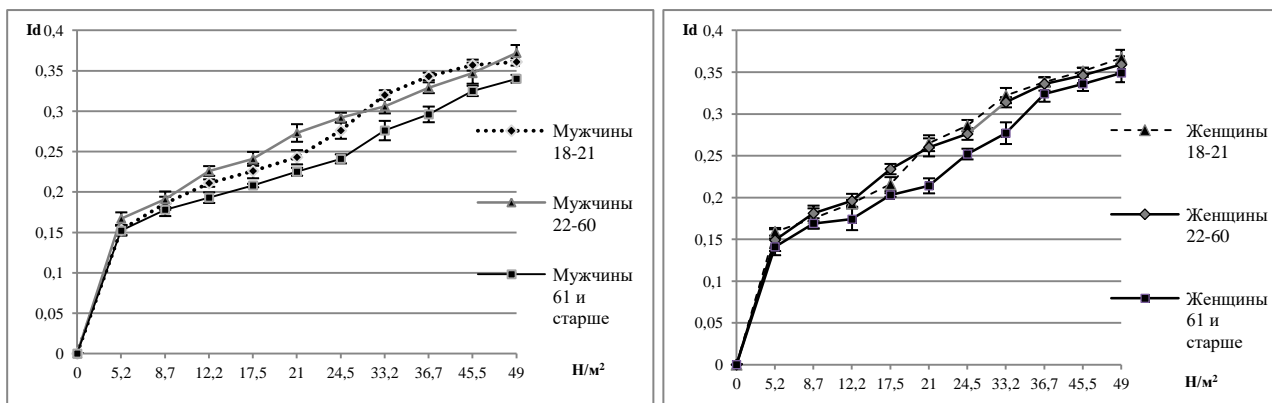


Рисунок 6. Деформабильность эритроцитов мужчин и женщин с дисфункцией ССС, проживающих на территории ХМАО-Югры, после употребления цеолита ($M \pm m$)

Улучшение деформабильности эритроцитов также было отмечено у всех групп лиц. У здоровых людей обращает на себя внимание более высокая аппроксимация кривой деформабильности с экспонентой, в то время как у жителей Югры, имеющих дисфункцию ССС, – с графиком логарифмической функции. Примечательно улучшение деформабильности на высоких скоростях сдвига по сравнению с контрольными замерами до начала употребления цеолита, что мы склонны связывать со снижением активности процессов ПОЛ и стабилизацией эритроцитарной мембраны и цитоскелета.

Употребление природного цеолита, с одной стороны, способствовало мягкой стимуляции эритропоэза, что мы обнаружили как в модельном эксперименте, так и в ходе обследования добровольцев, а с другой стороны – обеспечивало снижение проявлений гематологического стресса за счет ослабления процессов ПОЛ. Оба эффекта способствовали улучшению деформабильности красных клеток крови.

Подводя итоги, мы можем заключить, что исследованные параметры крови и кровообращения свидетельствуют о неспецифическом влиянии цеолита как на стрессреализующие, так и на стресслимитирующие системы. Для здоровых организмов цеолит служит энтеросорбентом и дополнительным источником микро- и макроэлементов. У людей с сердечно-сосудистой дисфункцией он проявляет 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-ти 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 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-ти дней (с пятью днями перерыва в середине курса) дважды в сутки в количестве 1,25 г, за полчаса до приема 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в изданиях, рекомендованных ВАК РФ:

1. **Вохминцев А.П.** Влияние цеолитов на показатели деформируемости эритроцитов беспородных крыс / А.П. Вохминцев, В.С. Соловьев // Вестник ТюмГУ. – 2008. – № 3. – С. 28-34.

2. **Вохминцев А.П.** Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы жителей ХМАО-Югры в процессе употребления природных цеолитов / А.П. Вохминцев, С.В. Соловьева, И.М. Петров, Т.В. Зуевская // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2019 – Т. 5 (71), №. 4. – С. 13-21.

3. **Вохминцев А.П.** Влияние природных цеолитов на исполнительные и регуляторные параметры неспецифической резистентности сердечно-сосудистой системы жителей ХМАО-Югры с диагнозом артериальная гипертензия 1 степени / А.П. Вохминцев, С.В. Соловьева // Ученые записки Крымского федерального университета имени В.И. Вернадского. Биология. Химия. – 2020 – Т. 6 (72), № 2. – С. 33-45.

Публикации в других изданиях:

1. **Вохминцев А.П.** Показатели деформируемости эритроцитов при стрессе *in vitro* и *in vivo* с использованием усовершенствованного эктацитометра // Студент и научно-технический прогресс: мат-лы ХLI междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2003. – С. 59-60.

2. **Вохминцев А.П.** Изучение влияния стресс-эффектора плазмы крови крыс на деформируемость эритроцитов // Студент и научно-технический прогресс: мат-лы ХLII междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2004. – С. 9-10.

3. **Вохминцев А.П.** Экзогенная регуляция деформабильности эритроцитов / А.П. Вохминцев, Р.Р. Сайфиев, О.В. Фролова // Фундаментальные исследования. – 2004. – № 2. – С. 46.

4. **Вохминцев А.П.** Деформируемость эритроцитов и способы ее клинической диагностики / А.П. Вохминцев, Р.Р. Сайфиев, О.В. Фролова // Современные наукоемкие технологии. – 2004. – № 3. – С. 54.

5. **Вохминцев А.П.** Лазерная дефрактометрия эритроцитов и ее применение в клинике / А.П. Вохминцев, Р.Р. Сайфиев, О.В. Фролова // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 2. – С. 41.

6. **Вохминцев А.П.** Экспериментальные данные о наличии в плазме крови стрессированных крыс модулятора деформируемости эритроцитов // Студент и научно-

технический прогресс: мат-лы XLIII междунар. науч.-практ. конф. – Новосибирск, 2005. – С. 23-24.

7. **Вохминцев А.П.** Антиоксидантные и мембранопротекторные эффекты цеолитов при холодовом стрессе // Физиологические механизмы регуляции функций у представителей различных популяций человека: Сб. науч. статей. Тюмень, 2008. – С. 60-72.

8. **Вохминцев А.П.** Природные цеолиты и их биологическое значение: науч.-метод. пособие / А.П. Вохминцев, В.С. Соловьев. – Тюмень: Издательство ГАУ ДОД ТО «Областной центр дополнительного образования детей и молодежи». – 2009. – 32 с.

9. **Вохминцев А.П.** Влияние природных цеолитов на особенности деформабильности эритроцитов у жителей ХМАО-Югры / А.П. Вохминцев, С.В. Соловьева, А.Г. Санников, Е.Ю. Юсупова // Водные ресурсы – основа устойчивого развития поселений Сибири и Арктики в XXI веке: Сборник докладов XXI Международной научно-практической конференции. Том III. – Тюмень: ТИУ, 2019. – С. 414 – 418.

Свидетельства о регистрации баз данных:

1. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020622539 Российская Федерация. База данных исполнительных параметров неспецифической резистентности жителей г. Ханты-Мансийска 1 группы здоровья / Вохминцев А.П., Соловьева С.В., Захаров С.Д. ; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ. – №2020622409 ; заявл. 30.11.2020 ; зарегистрировано в Реестре БД 08.12.2020.

2. Свидетельство о государственной регистрации базы данных №2020622586 Российская Федерация. База данных исполнительных параметров неспецифической резистентности жителей г. Ханты-Мансийска с сердечно-сосудистой дисфункцией / Вохминцев А. П., Соловьева С. В., Захаров С. Д. ; заявитель и правообладатель ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава РФ. – № 2020622408/69 ; заявл. 30.11.2020 ; зарегистрировано в Реестре БД 10.12.2020.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Нб	- гемоглобин	ПД	- пульсовое давление
АД	- артериальное давление	ПОЛ	- перекисное окисление липидов
АДД	- артериальное давление диастолическое	РП	- реакция переактивации
АДС	- артериальное давление систолическое	РПА	- реакция повышенной активации
ВИК	- вегетативный индекс Кердо	РСА	- реакция спокойной активации
ДП	- двойное произведение (индекс Робинсона)	РТ	- реакция тренировки
МДА	- малоновый диальдегид	ССС	- сердечно-сосудистая система
МОК	- минутный объем крови	ТБК	- тиобарбитуровая кислота
НАРО	- неспецифические адаптационные реакции организма	ХС	- хронический стресс
ОС	- реакция острого стресса	ЧСС	- частота сердечных сокращений