



Цеолиты и цеолитоподобные имидазольные каркасы в фармации (обзор)

Е. О. Бахрушина✉, Н. О. Белявский, В. Н. Кузина, А. И. Ходенок,
Н. Б. Демина, Г. В. Раменская

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ **Контактное лицо:** Бахрушина Елена Олеговна. **E-mail:** bachrauschenh@mail.ru

ORCID: Е. О. Бахрушина – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>;

Н. О. Белявский – <https://orcid.org/0009-0002-8522-2456>;

В. Н. Кузина – <https://orcid.org/0000-0003-0236-8389>;

А. И. Ходенок – <https://orcid.org/0000-0001-8326-3292>;

Н. Б. Демина – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>;

Г. В. Раменская – <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>.

Статья поступила: 30.08.2024

Статья принята в печать: 06.03.2025

Статья опубликована: 07.03.2025

Резюме

Введение. Одним из примеров новых полимеров для систем направленной доставки являются цеолиты (ZEO) и цеолитоподобные имидазольные каркасы (ZIF). ZEO, обладающие высокой пористостью, адсорбционной способностью и физико-химической стабильностью, активно используются в промышленности, экологии, фармации и биомедицине. ZIF, как тип металлоорганического каркаса, отличаются высокой термической и химической устойчивостью, биосовместимостью и регулируемой пористостью, что делает их перспективными для доставки лекарств. Оба полимера благодаря своим свойствам открывают новые возможности для создания таргетных препаратов с пролонгированным действием и минимальными побочными эффектами. Цель данного обзора – охарактеризовать ZEO и ZIF как перспективные полимеры для систем направленной доставки и рассмотреть их основные свойства.

Текст. В статье рассмотрены строение и методы анализа цеолитов и цеолитоподобных имидазольных каркасов, способы их синтеза, механизм действия, области применения полимеров в качестве систем направленной доставки.

Заключение. В обзоре показано, что химические и физические свойства полимеров ZEO и ZIF позволяют разрабатывать эффективные системы направленной доставки лекарственных средств, применяемых в онкологии, офтальмологии, стоматологии и ортопедии. Низкая цитотоксичность, регулируемая загрузка пор полимеров и эффективность внутриклеточного таргетирования подтверждают перспективность использования ZEO и ZIF в медицине.

Ключевые слова: цеолиты, цеолитоподобные имидазольные каркасы, металлоорганические каркасы, синтез цеолитов, системы доставки, полимеры

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Е. О. Бахрушина, Н. О. Белявский, В. Н. Кузина, Н. Б. Демина разработали методологию и концепцию исследования. Н. О. Белявский, Е. О. Бахрушина, В. Н. Кузина, занимались сбором и анализом литературных данных. Е. О. Бахрушина, Н. О. Белявский, А. И. Ходенок участвовали в написании текста статьи. Е. О. Бахрушина, В. Н. Кузина, Н. Б. Демина занимались обработкой данных. А. И. Ходенок занималась созданием иллюстративного материала. Г. В. Раменская руководила работой. Все авторы участвовали в обсуждении результатов.

Для цитирования: Бахрушина Е. О., Белявский Н. О., Кузина В. Н., Ходенок А. И., Демина Н. Б., Раменская Г. В. Цеолиты и цеолитоподобные имидазольные каркасы в фармации. *Разработка и регистрация лекарственных средств*. 2025;14(1):193–221. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1920>

Zeolites and zeolite imidazole frameworks in pharmacy (review)

Elena O. Bakhrushina✉, Nikita O. Belyavsky, Vera N. Kuzina, Angelina I. Khodenok,
Natalia B. Demina, Galina V. Ramenskaya

I. M. Sechenov First MSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University). 8/2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russia

✉ **Corresponding author:** Marina M. Shumkova. **E-mail:** bachrauschenh@mail.ru

ORCID: Elena O. Bakhrushina – <https://orcid.org/0000-0001-8695-0346>;
Nikita O. Belyavsky – <https://orcid.org/0009-0002-8522-2456>;
Vera N. Kuzina – <https://orcid.org/0000-0003-0236-8389>;
Angelina I. Khodenok – <https://orcid.org/0000-0001-8326-3292>;
Natalia B. Demina – <https://orcid.org/0000-0003-4307-8791>;
Galina V. Ramenskaya – <https://orcid.org/0000-0001-8779-3573>.

Received: 30.08.2024

Accepted: 06.03.2025

Published: 07.03.2025

Abstract

Introduction. One example of new polymers for target delivery systems are zeolites (ZEO) and zeolite imidazole frameworks (ZIF). ZEO are actively used in industry, ecology, pharmacy and biomedicine, having high porosity, adsorption capacity and physico-chemical stability. ZIF, as a type of metal-organic framework, are characterized by high thermal and chemical resistance, biocompatibility and adjustable porosity, which makes them promising for drug delivery. Both polymers, due to their properties, open up new opportunities for the creation of targeted drugs with prolonged action and minimal side effects. The purpose of this review is to characterize ZEO and ZIF as promising polymers for targeted delivery systems and to consider their basic properties.

Text. The article discusses the structure and methods of analysis of zeolites and zeolite imidazole frameworks, methods of their synthesis, mechanism of action, and applications of polymers as directed delivery systems.

Conclusion. The review shows that the chemical and physical properties of ZEO and ZIF polymers make it possible to develop effective targeted drug delivery systems used in oncology, ophthalmology, dentistry and orthopedics. Low cytotoxicity, regulated polymer pore loading and the effectiveness of intracellular targeting confirm the prospects of using ZEO and ZIF in medicine.

Keywords: zeolites, zeolite imidazole frameworks, metal-organic frameworks, synthesis of zeolite, delivery systems, polymers

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Elena O. Bakhrushina, Nikita O. Belyavsky, Vera N. Kuzina, Natalia B. Demina developed the concept and research methodology. Nikita O. Belyavsky, Elena O. Bakhrushina, Vera N. Kuzina, were engaged in the collection and analysis of literature data. Elena O. Bakhrushina, Nikita O. Belyavsky, Angelina I. Khodenok participated in writing the text of the article. Elena O. Bakhrushina, Vera N. Kuzina, Natalia B. Demina were engaged in data processing. Angelina I. Khodenok was engaged in the creation of illustrative material. Galina V. Ramenskaya supervised the work. All authors participated in the discussion of the results.

For citation: Bakhrushina E. O., Belyavsky N. O., Kuzina V. N., Khodenok A. I., Demina N. B., Ramenskaya G. V. Zeolites and zeolite imidazole frameworks in pharmacy. *Drug development & registration*. 2025;14(1):193–221. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2025-14-1-1920>

ВВЕДЕНИЕ

Системы направленной доставки лекарств – современное решение для лечения целого ряда социально значимых заболеваний, подразумевающее направленную (таргетную) доставку активной молекулы в орган или ткань-мишень. Системы направленной доставки должны обладать высокой эффективностью и не уступающей ей безопасностью, в

связи с чем первоочередной проблемой при их разработке является поиск «контейнера» – полимерной или иной системы, обеспечивающей направленную доставку лекарственного вещества и его контролируемое высвобождение в заданном дизайном эксперимента локусе. В качестве подобных систем с начала XX века рассматриваются дендримеры, фуллерены, липосомы, моноклональные тела, металлические наночастицы и др. Однако несмотря на разнообра-

зие рассматриваемых систем, необходимость в новых полимерах для доставки активных ингредиентов, подходящих по ряду жестких требований, остается очень высокой. На протяжении нескольких десятилетий неснижающийся интерес научного сообщества касается биополимеров, к которым относятся производные, извлекаемые как из сырья растительного и животного происхождения, так и из минерального происхождения. Примерами таких полимеров являются **цеолиты (ZEO)** и **цеолитоподобные имидазольные каркасы (ZIF)**.

ZEO были впервые обнаружены в XVIII веке шведским минералогом А.Ф. Кренстедом, однако нашли свое применение только в начале XX века – в промышленности, охране окружающей среды, фармации и биомедицине. Сегодня используемые ZEO существуют как в виде природных минералов, так и в виде искусственно полученных материалов.

Основными элементами ZEO являются кислород, кремний и алюминий. Их структура состоит из трехмерного каркаса из силиката $[\text{SiO}_4]^{4-}$ и алюмината $[\text{AlO}_4]^{5-}$ – тетраэдров, соединенных общими атомами кислорода [1]. ZEO обладают высокой пористостью и адсорбционной способностью. Они характеризуются повышенной ионообменной способностью, физико-химической стабильностью, термостойкостью, гидротермальной стабильностью и биосовместимостью. Кроме того, ZEO обладают каналами и/или полостями, соединенными каналами, которые придают им уникальную структурную особенность по сравнению с другими алюмосиликатными и кристаллическими материалами.

ZIF, в свою очередь, представляют собой тип металлоорганического каркаса, который имеет нано-/микропористые структуры, состоящие из ионов металлов и органических звеньев [2]. По сравнению с другими металлоорганическими каркасами ZIF обладают более высокой термической, химической и водной стабильностью, биосовместимостью, способностью к биологическому разложению [3–4].

Металлоорганические каркасы считаются многообещающим классом материалов для доставки лекарств благодаря своей постоянной структуре, высокой площади поверхности и пористости, а также регулируемому размеру пор, что помогает загружать в них необходимое количество лекарственного компонента. Так, ZIF-8 стабилен в физиологических условиях и распадается в кислых средах, что может быть использовано для создания *pH-чувствительных* систем доставки лекарств. Высвобождение лекарственного компонента происходит при определенных pH или нагревании за счет разрыва слабой координационной связи.

Все вышеперечисленное делает ZEO и ZIF перспективными материалами для доставки лекарственных средств. Целенаправленная доставка к клеткам-мишеням лекарств позволяет уменьшить или полностью убрать побочные эффекты многих лекарствен-

ных средств, таких как противоопухолевые препараты, нестероидные противовоспалительные средства и др. Кроме этого, высвобождение лекарственных средств идет постепенно, что позволяет говорить о пролонгированном их действии.

Цель данного обзора – охарактеризовать ZEO и ZIF как перспективные полимеры для создания систем направленной доставки, рассмотреть их химические, физические и физико-химические свойства, провести обзор разработок целевых препаратов на их основе.

Был проведен обзор статей, включающих в себя оригинальные научные исследования и литературные обзоры. В качестве источников информации использованы публикации из международной базы данных PubMed и российской научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

Поиск информации в базе данных PubMed осуществлялся с использованием ключевых слов: «drug delivery systems» and «zeolite» (413 результатов); «zeolite» and «pH sensitive» (368 результатов); «ZIF» (6,182 результата); «MOF» and «drug» (2,149 результатов).

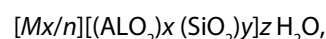
В электронной библиотеке «КиберЛенинка» были использованы поисковые запросы: «цеолиты» и «синтез» (1000 результатов); «цеолиты» и «лекарства» (99 результатов); «цеолиты» и «терапия» (362 результата). В ходе анализа не было введено ограничений по показателям «дата публикации» и «бесплатный доступ к полному тексту публикации». Выбранные в качестве источников публикации относились к различным изданиям, вышедшим в период с 1926 по 2024 год.

ZEO: строение и методы анализа

ZEO – это пористые минеральные структуры природного (около 70 описанных структур из более 1000 месторождений) или синтетического происхождения (более 260 наименований) [5–7], поры и полости которых могут обмениваться водой, ионами и полярными молекулами с окружающей средой, придавая ZEO уникальные ионообменные свойства и адсорбционную способность [8].

Они обладают высокой химической, термической стабильностью и биосовместимостью. Благодаря данным свойствам ZEO нашли широкое применение в разнообразных отраслях, включая медицину и фармацию [9].

Химический состав ZEO в упрощенном виде может быть представлен формулой:



где *M* – катионы с валентностью *n* (обычно это Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Ba^{2+} , Sr^{2+} , Mg^{2+}); *z* – число молекул адсорбированной воды, а отношение *y/x* может изменяться в широких пределах от 1 в случае низкокремнистых ZEO А и X до бесконечности, как это имеет место в случае кристаллических силикатов [10].

Молекулярная структура ZEO состоит из структурных первичных тетраэдрических элементов [8], которые соединены при помощи общих атомов кислорода (рисунок 1).

ZEO являются кристаллогидратированными алюмосиликатами, характеризующимися трехмерным анионным каркасом, который образует соединения с щелочными и щелочноземельными металлами [11]. ZEO классифицируются на основе структуры их пор, размера пор и химического состава кремнезема и алюминия [12].

В зависимости от содержания в молекуле ZEO алюминия или кремния меняются ее свойства: так, если в молекуле больше соединений кремния, то она более химически и термически стабильна и обладает низкой полярностью, реагирует с катионами, обладающими низкой зарядовой плотностью (одновалентными катионами). С увеличением количества алюминия снижается химическая и термическая стабильность, повышается гидрофильность поверхности и соединение начинает реагировать с катионами с более высокой валентностью [9, 13].

Структурная комиссия Международной ассоциации цеолитов (IZA) классифицирует ZEO на основе соотношения Si:Al на ZEO с низким содержанием кремния (молярное соотношение Si:Al = 1:2; массовое соотношение $\text{SiO}_2:\text{Al}_2\text{O}_3 = 1,18:2,35$), ZEO со средним содержанием кремния (молярное соотношение Si:Al = 3:10; массовое соотношение $\text{SiO}_2:\text{Al}_2\text{O}_3 = 3,53:11,76$) и ZEO с высоким содержанием кремнезема (молярное соотношение Si:Al > 10; массовое соотношение $\text{SiO}_2:\text{Al}_2\text{O}_3 > 11,76$). ZEO с низким молярным соотношением Si:Al являются гидрофильными, в то время как ZEO с высоким соотношением Si:Al являются гидрофобными [7, 14, 15].

Ионообменное взаимодействие предполагает, что сорбция ионов металлов из растворов с ZEO проис-

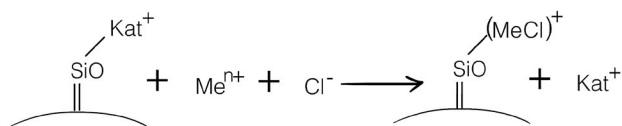


Рисунок 2. Реакция образования комплексов металлов на поверхности ZEO

Figure 2. Reaction of formation of metal complexes on the surface of ZEO

ходит посредством образования комплексов металлов с OH-группами на поверхности ZEO (рисунок 2):

Также было установлено, что комплексы металлов с ZEO восстанавливаются водой, что свидетельствует о наличии слабых ван-дер-ваальсовых взаимодействий (межмолекулярных) между ионами металла и ZEO.

В анализе состава и структуры ZEO используют различные современные физико-химические методы: так, для исследования фазово-минерального состава ZEO используют рентгенофазовый анализ (РФА) [16], а для изучения структуры – инфракрасную спектроскопию (ИК) и масс-спектрометрию с индуктивно связанной плазмой (ICP-MS), рентгенофлуоресцентную спектроскопию, ядерный магнитный резонанс (ЯМР) [17–18], электронно-парамагнитный резонанс (ЭПР) с помощью спин-зонда, с подтверждением просвечивающей электронной микроскопией (ПЭМ) [19–20], оптическую эмиссионную спектрометрию с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES) [21–23], рентгеновскую дифракцию (XRD) [24], сканирующую электронную микроскопию, энергодисперсионную спектроскопию для определения минералов в образце [25–26], рамановскую спектроскопию [25, 27].

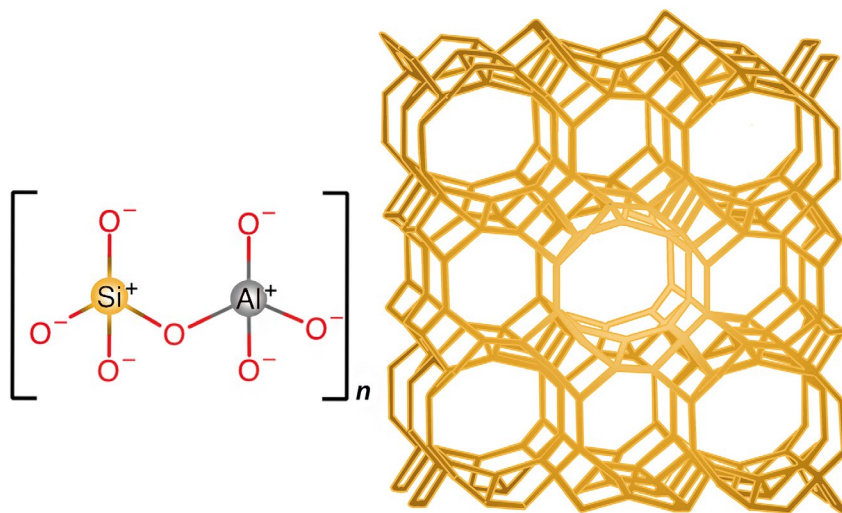


Рисунок 1. Строение ZEO

Figure 1. Structure ZEO

ZIF: строение и методы анализа

Металлоорганические каркасы представляют собой материалы координационного каркаса с пористой структурой, образующейся в результате координации ионов металлов или металлических кластеров и органических лигандов.

За счет своего строения они имеют следующие преимущества:

1. Точную пространственную структуру – их можно определить методами монокристаллической или поликристаллической дифракции благодаря высокосимметричной кристаллической решетке.
2. Высокую прочность и высокую удельную площадь поверхности (вплоть до 1000–10 000 м²/г) [28].
3. Наличие в составе различных ионов металлов и органических лигандов; легко проектируемые структуры.
4. Наличие одинарной связи σ в структуре органического лиганда, что придает металлоорганическим каркасам определенную степень гибкости.
5. Способность к легкой модификации за счет модификации металлического центра и органических линкеров, что придает металлоорганическим каркасам различные свойства.

Цеолит-имидазолные каркасы (ZIF) – особый класс металлоорганических каркасов, они образуются путем самосборки структур M-IM-M, где М обозначает тетраэдрически скоординированные ионы металлов; эти ионы металлов включают кобальт (Co), медь (Cu) и цинк (Zn), в то время как IM представляет имидазольный лиганд [29]. Структура M-IM-M, ори-

ентированная под углом 145°, играет решающую роль в создании топологии, подобной ZEO (рисунок 3) [30–31].

Наибольший интерес для ученых, изучающих использование данных полимеров в доставке лекарственных средств, представляет ZIF-8. Хотя структурно они имеют схожесть с ZEO, ZIF привлекают больше внимания научного сообщества из-за большей площади поверхности, постоянной пористости, различной топологии и высокой термостабильности.

ZIF-8 получают путем сополимеризации Zn с 2-метиylimидазолом. Функциональной группой в линкере ZIF-8 является неполярная $-\text{CH}_3$ -группа. ZIF с неполярными функциональными группами могут адсорбировать и удерживать неполярные молекулы, тогда как полярные функциональные группы обеспечивают специфическую сорбцию полярных молекул. Металлоорганические каркасы на основе цинка были выбраны как потенциальные наноносители лекарств, поскольку ионы цинка обладают низкой токсичностью [32].

Для анализа ZIF используются различные физико-химические методы: УФ-спектрофотометрию, инфракрасная спектроскопия поглощения с преобразованием Фурье, рентгеновская дифракционная спектроскопия [33], ЯМР [34–39], термогравиметрический анализ [40], сканирующая электронная микроскопия (SEM) и просвечивающая электронная микроскопия (TEM) [33].

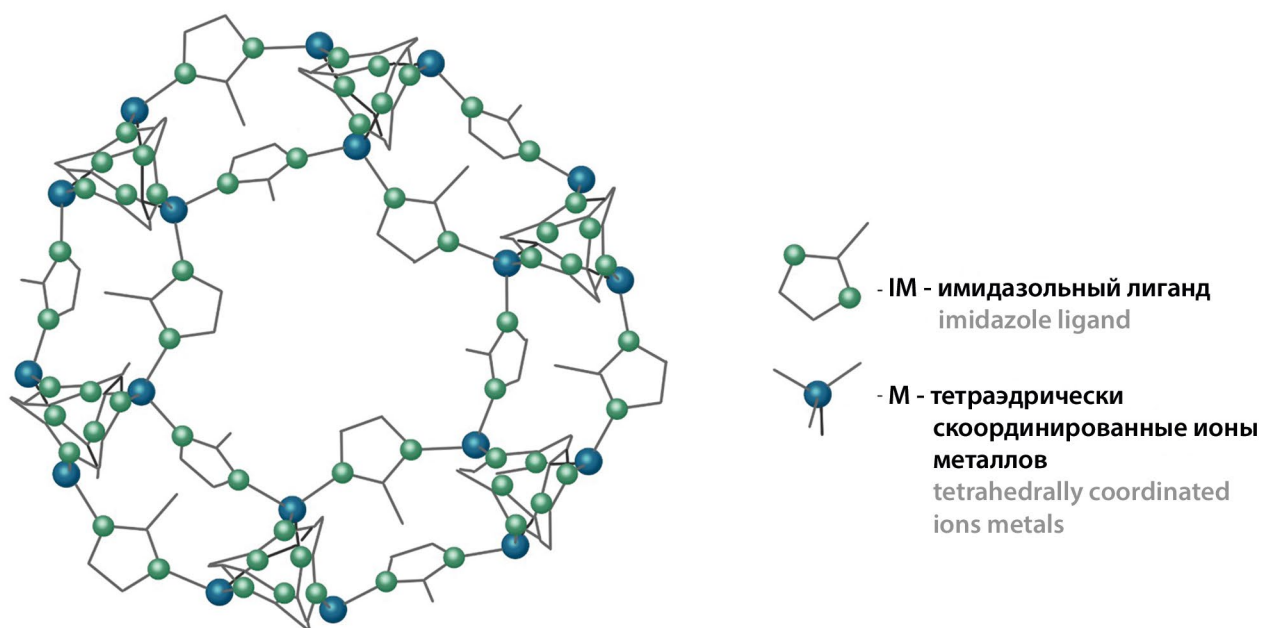


Рисунок 3. Цеолит-имидазолные каркасы (ZIF-8)

Figure 3. Zeolite-imidazole frame (ZIF-8)

Синтез ZEO и ZIF

При применении природных ZEO необходимо учитывать содержание в них различных минералов и примесей – многие из них необходимо если не убрать полностью, то привести их содержание к минимуму. К таким примесям можно отнести тяжелые металлы, которые могут оказывать нежелательные биологические эффекты при высоком содержании. Сопутствующие минералы также могут вызывать снижение эффекта и приводить к развитию побочного действия. Негативное влияние могут оказывать и биологические примеси, такие как плесень, бактерии и дрожжи.

При этом важно отметить, что в мировых нормативных базах недостаточно на сегодняшний день требований для стандартизации ZEO. В работе G. Cerri и др. проводили очистку клиноптилолита для соответствия требованиям японской, американской и европейской фармакопей. ZEO и требуемые для них показатели качества не указаны в вышеупомянутых фармакопеях, поэтому исследования проводились в соответствии с техническими условиями на бентонит – полимер, схожий по структуре с цеолитами и используемый для их синтеза [41].

В течение последних десятилетий налажен синтез ZEO, обладающих заданными полезными свойствами и не содержащих большинства примесей. Однако некоторые природные ZEO не удается получать синтетически, вероятнее всего, это связано со сложностью

воссоздания в лабораторных условиях природных процессов их получения.

Методы получения синтетических ZEO в основном повторяют природные геохимические процессы: очень часто это происходит в условиях гидротермальной кристаллизации в щелочной среде как в лабораторных, так и в промышленных масштабах. Были воссозданы отдельные природные ZEO и созданы абсолютно новые ZEO. Международная ассоциация цеолитов (IZA) присвоила трехбуквенные коды синтетическим цеолитовым каркасам [4–43].

Основное отличие синтеза ZEO от традиционного ковалентного синтеза заключается в том, что каркас ZEO формируется за счет слабых ионных, гидрофобных и водородных взаимодействий. Эти связи кинетически обратимы в отличие от сильных ковалентных [44–45]. Синтетические цеолиты имеют ряд преимуществ перед природными: возможность получения цеолита с заданными свойствами, с контролируемой морфологией под конкретное лекарственное средство [46] и получения продуктов с меньшим количеством примесей, таких как растворители, непрореагировавшие реагенты и продукты полусинтеза.

В синтезе ZEO можно выделить следующие этапы (рисунок 4):

1. *Приготовление смеси, содержащей все специфические компоненты, соответствующие структуре каждого ZEO (это различные алюмосиликатные источники), что обеспечивает начальные процессы полимеризации.*

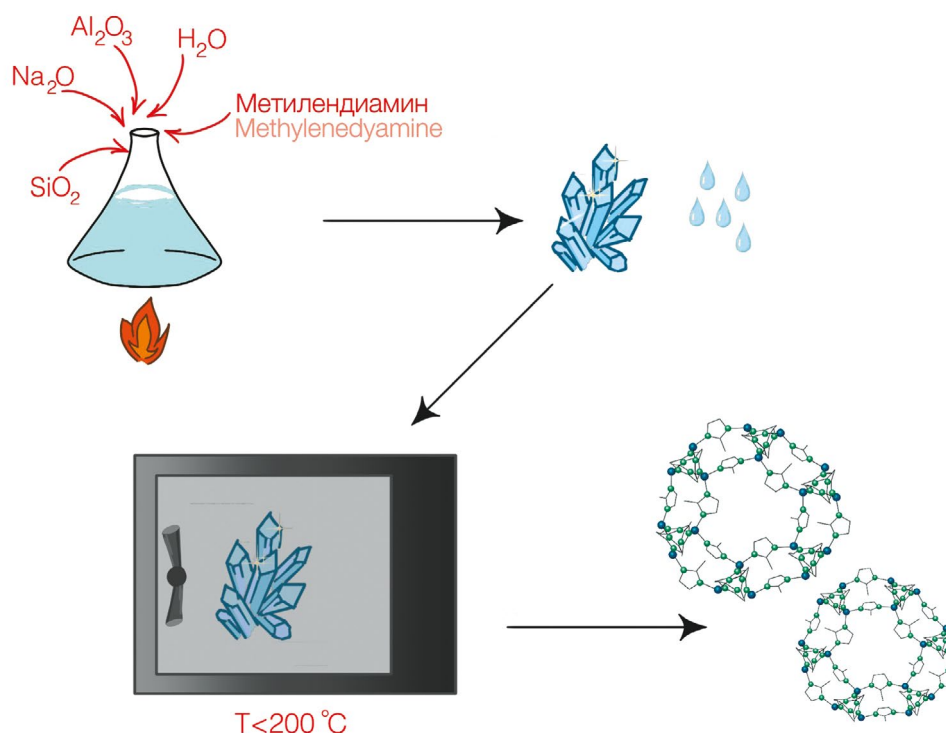


Рисунок 4. Синтез ZEO

Figure 4. Synthesis ZEO

Например, один из способов получения NaY включает приготовление водной смеси из оксидов натрия, кремнезема и алюминия, содержащей 1–5,0 М фенилендиамина, нагревание смеси до температуры кристаллизации, выдержку при этой температуре до получения кристаллов и отделение кристаллов от раствора. Мольные соотношения оксидов в смеси составляют: $\text{Na}_2\text{O}/\text{SiO}_2 - 1,6:2,2$; $\text{SiO}_2/\text{Al}_2\text{O}_3 - 1,5:5$; $\text{H}_2\text{O}/\text{Na}_2\text{O} - 70:150$ [47].

ЗЕО, предназначенные для использования в процессах адсорбции, имеют низкий модуль (мольное отношение $\text{Si}:\text{Al} < 2,8$) и делятся на типы А, Х и Y (соответственно $\text{Si}:\text{Al} \sim 1$; 1,2; 2,4). Размер катиона, содержащегося в ЗЕО, определяет размер «входного окна» и влияет на область его применения [48–49].

Первые синтетические ЗЕО полностью изготавливались из неорганических материалов с использованием солей и гидроксидов различных щелочных и щелочноземельных металлов (Na, Ca, Sr, K, Ba). Новым подходом в синтезе ЗЕО явилось использование органических катионов, которые также называются темплатами или структурообразующими агентами. Первыми такими катионами были тетраметиламмоний, тетраэтиламмоний, тетрапропиламмоний. Позже специалисты Mobil Oil Company получили два новых коммерчески важных ЗЕО: ЗЕО-бета и ZSM-5, которые были получены с катионами тетраэтиламмония и тетрапропиламмония соответственно. И ЗЕО-бета, и ZSM-5 являются первыми синтетическими цеолитами, полученными с отношением Si/Al выше 5 [50].

Другим распространенным способом получения ЗЕО является их синтез из метакаолина, в котором соотношение $\text{Si}:\text{Al}$ составляет 1:1, что отвечает силикатному модулю ЗЕО LTA. Для сокращения времени синтеза и уменьшения количества жидкой фазы используется механохимическая активация [51].

2. *Гидротермальная обработка* в автоклаве при определенной температуре и в течение определенного времени, чтобы обеспечить образование зародышей и рост кристаллов ЗЕО под действием минерализующих агентов и структурообразующего агента. Высокое перенасыщение смеси предшественников приводит к спонтанному зародышеобразованию и контролируемому процессу кристаллизации в низкотемпературных гидротермальных условиях (ниже 200 °C) [52].

Оптимизация различных параметров, таких как температурный режим, перемешивание и соотношение Si/Al , среди прочего позволяет синтезировать различные структуры ЗЕО [53–54].

3. *Промывание водой, очистка и высушивание*. К числу факторов, которые надо учитывать при синтезе ЗЕО, следует отнести химические и физические параметры. К химическим параметрам относят: состав исходной смеси (гель/суспензия), их мольные соотношения, тип растворителя, темплатов, добавок и наличие затравок. Среди физи-

ческих условий, влияющих на процесс синтеза, выделяют: последовательность смешивания исходных соединений, старение, тип нагрева (обычный, микроволновый, ультразвуковой), время нагрева, статические/ротационные реакторы и скорости охлаждения, процесс кристаллизации ЗЕО [52].

Среди типов нагрева выделяют микроволновый, который имеет ряд преимуществ: быстрый и равномерный нагрев исходной системы, что приводит к ускорению зародышеобразования и образованию более мелких частиц с равномерным распределением размеров; сокращение времени синтеза; повышение выхода и чистоты продукта.

Альтернативой классической схеме синтеза ЗЕО может быть его получение в системах гидрогеля. Производство ЗЕО в гидрогелевых системах проходит следующим образом: зародыши ЗЕО образуются в твердой части системы, в то время как каркас ЗЕО распространяется в сетку геля до тех пор, пока кристаллиты не высвободятся из твердой матрицы и не начнут развиваться в маточном растворе. Таким образом, можно считать, что производство ЗЕО через систему гидрогеля происходит в три этапа:

1. Зарождение нуклеации на границе раздела «гель – жидкость».
2. Рост и высвобождение зачатков структур ЗЕО из матрицы геля.
3. Рост зачатков ЗЕО в маточном растворе до получения конечного, полностью кристаллического цеолитового продукта [55] (рисунок 5).

Диаметр конечных цеолитовых материалов можно регулировать путем тщательного и систематического контроля химического состава исходного геля, что способствует образованию твердых ЗЕО ультрамалых, нанометровых или микрометровых, размеров с равномерным распределением частиц по размерам. Для синтеза кристаллов ЗЕО применяют закрытые системы, в которых компоненты исходного геля взаимодействуют друг с другом так, что эта реакция в конечном итоге приводит к зародышеобразованию и дальнейшему росту кинетически наиболее выгодной фазы. Существует обратная зависимость между процессом зародышеобразования и размером кристаллов, так что увеличение количества зародышей приводит к уменьшению конечного размера кристаллитов [56].

При синтезе ЗЕО, используемых для доставки лекарственных веществ, очень часто поверхности ЗЕО модифицируют в зависимости от природы носимого вещества. Такие модификации осуществляют с использованием поверхностно-активных веществ (ПАВ). Пример такой модификации можно представить на примере адсорбции на клиноптилолите, модифицированном ПАВ, сульфаметоксазола и метронидазола. Эти вещества являются разными по полярности соединениями. Результаты показали, что

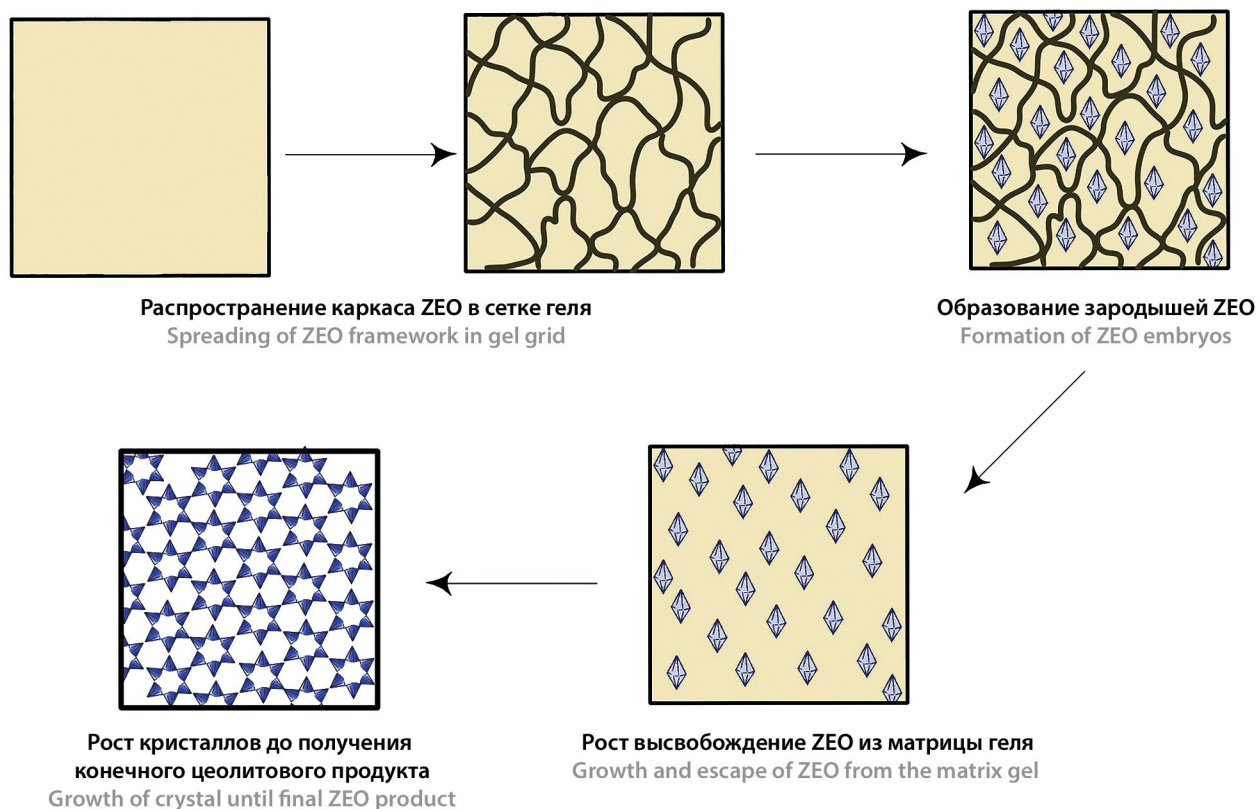


Рисунок 5. Производство ZEO через систему гидрогеля

Figure 5. Production ZEO through a hydrogel system

адсорбция сульфаметоксазола (менее полярного вещества) была усилена присутствием амфифильной молекулы. С другой стороны, поглощение метронидазола не зависело от присутствия поверхностно-активного вещества [57]. Следовательно, использование поверхностно-активного вещества также может влиять на природу взаимодействий лекарственного средства и ZEO, что может быть очень полезно для оптимизации процесса высвобождения лекарственного средства [58].

Синтез ZIF, которые представляют собой семейство микропористых металлоорганических каркасов, осуществляют сольвогидротермальным методом (рисунок 6), включая микроволновое нагревание, механохимическим, сонохимическим методами синтеза, золь-гель-синтезом, диффузионным методом и другими [59–60].

Было установлено, что, используя один и тот же метод, но изменяя параметры и условия, можно получить различные металлоорганические каркасы с различными морфологическими свойствами, различной формой и размером частиц и их распределением [72, 75]. Такими переменными являются: концентрация реагентов, порядок их добавления, концентрация растворителя, pH, перемешивание реакционной смеси во время реакции, добавление вспомогательных лигандов, время реакции [64–65, 67, 69, 75].

Механизм взаимодействия ZEO и ZIF

Механизм действия ZEO обусловлен их главной особенностью – наличием больших полостей и каналов, заполненных молекулами воды и ионами с большой подвижностью, что обеспечивает возможность ионного обмена, обратимой дегидратации и адсорбции. Поры и полости ZEO могут обмениваться водой, ионами и полярными молекулами с окружающей средой, придавая ZEO уникальные ионообменные свойства и абсорбционную способность [8]. Поглощение может происходить как на внешней, так и на внутренней поверхности материала и определяется способностью молекул проникать в микропоры [5].

К подвижным обменным ионам относятся катионы щелочных и щелочноземельных металлов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} и Ba^{2+}), которые находятся в каналах. Ионы Si^{4+} и Al^{3+} являются тетраэдрическими (каркасными), в обычных условиях не обмениваются [76]. Но было установлено, что в кислой среде с увеличением времени контакта ZEO с раствором катиона металла происходит процесс частичного деалюминирования, без разрушения каркаса [77].

Механизм адсорбции ZIF недостаточно изучен, но многие ученые сходятся на том, что основными процессами являются образование водородных и координационных связей между линкерами, металлами

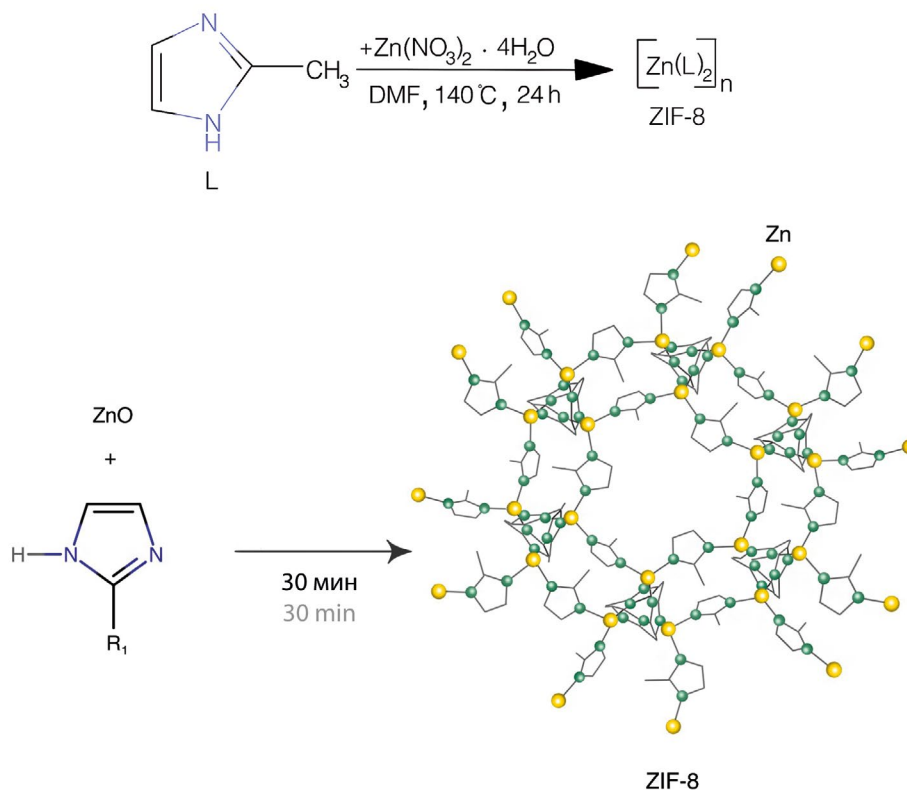


Рисунок 6. Процесс сольвотермического синтеза ZIF-8

Figure 6. Process of solvothermal synthesis ZIF-8

и сорбируемыми веществами. Также известны механизмы электростатического взаимодействия «сорбент – сорбат», ионообменное взаимодействие, комплексообразование с функциональными группами каркаса, кислотно-основное взаимодействие по Льюису. Наличие атомов азота в ароматическом ядре имидазолсодержащих органических линкеров в совокупности с другими отличительными чертами металлоорганических каркасов (высокая удельная поверхность, контролируемый в широком диапазоне размер пор) способствует хемосорбции на данных материалах [78].

В частности, известны механизмы электростатического взаимодействия «сорбент – сорбат» [79], образование водородных связей [30, 33], накопление на ZIF-8 в основном за счет ван-дер-ваальсовых взаимодействий [80], кислотно-основное взаимодействие по Льюису [81], комплексообразование с функциональными группами каркаса [82] и ионообменное взаимодействие [33, 81].

Наиболее широко описанные взаимодействия/механизмы собраны на рисунке 7.

Местами взаимодействия могут быть как металл, так и кластеры, а также линкеры. Функционализация линкеров с такими группами, как гидроксильные, тиоловые или амидные, является хорошо изученной

и последовательной стратегией для повышения адсорбционной способности и/или селективности [81].

Для металлоорганических каркасов характерен феномен «дыхания», который представляет собой явление структурного перехода при воздействии внешних раздражителей. Благодаря гибкости этих молекул в кислой среде они открывают выход для адсорбированных веществ, которые ранее были захвачены координационным полимером [83]. Этот феномен важен для доставки лекарств, поскольку обеспечивает адсорбцию и диффузию крупных молекул. Изгиб каркаса ZIF-8 при «дыхании» – это процесс, при котором движение/скручивание имидазольных линкеров в сети обеспечивает большее открытие кристаллических окон пор, вызывая расширение или сужение пор, непосредственно влияя на адсорбированную нагрузку и диффузию молекул [34].

ZIF особенно привлекли внимание как pH-чувствительные носители лекарственных средств из-за их высокой способности загружать лекарственные средства и биоразлагаемости [84]. Хотя ZIF остаются стабильными в воде и водном растворе NaOH, их каркас быстро распадается в кислых растворах [85–86]. Это указывает на то, что чувствительность ZIF к pH может помочь в разработке систем доставки лекарств на основе ZIF [85].

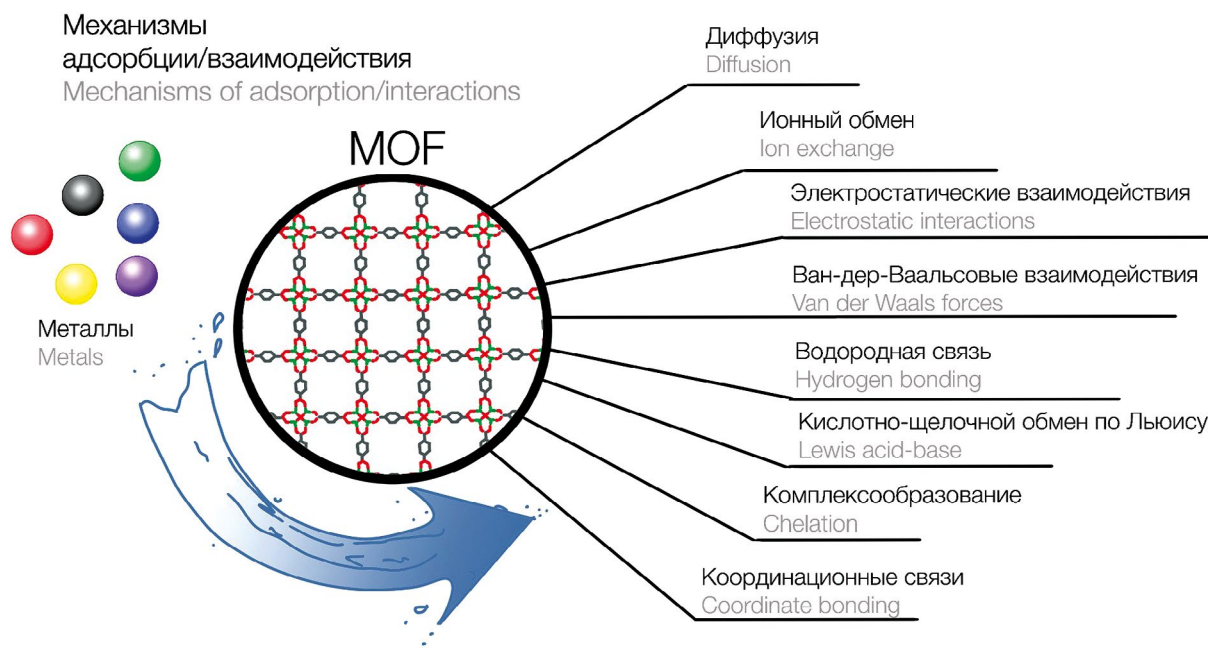


Рисунок 7. Механизмы адсорбции металлоорганических каркасов (МОК)

Figure 7. Adsorption mechanisms of metal-organic frames (MOF)

Модульная технология, используемая при синтезе металлоорганических каркасов, позволяет точно регулировать их физические характеристики и химические свойства [87]. ZIF-8 действует как защитный барьер для ферментов, белков и лекарств от деградации, вызванной температурой, растворителями и протеолитическими агентами [88]. Их пористая структура и способность регулировать размер и форму пор делают металлоорганические каркасы идеальными носителями для лекарств. Следовательно, их использование рассматривается как перспективный вариант создания систем доставки лекарств [89–90].

ZEO и ZIF как ионообменные материалы

ZEO и ZIF являются представителями ионообменных материалов. В основе ионообменного процесса на ZEO важную роль играют следующие свойства ZEO и металла: отрицательный заряд каркаса ZEO и малые по размеру положительно заряженные катионы, которые обладают хорошей подвижностью в гидратированном состоянии. В связи с тем, что внекаркасные катионы металлов в катионных формах ZEO относительно слабо связаны с цеолитным каркасом, они часто легко обмениваются в водных растворах на другие типы металлов [10].

Исходя из этих свойств, можно сделать заключение, что компенсирующие заряд противоионы могут замещаться на протоны или другие катионы (рисунок 8).

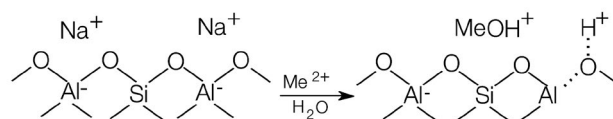


Рисунок 8. Реакция обмена катионов металлов в катионных формах ZEO в водных растворах

Figure 8. The exchange reaction of metal cations of ZEO in cationic forms in aqueous solutions

Отрицательный заряд поверхности ZEO способствует адсорбции полярных заряженных частиц [91].

Очень важным фактором при исследовании механизма взаимодействия ZEO с раствором, содержащим ионы металлов, является изменение водородного показателя исходного раствора при статической сорбции. Так, например, при контакте сточной воды с ZEO происходит повышение pH с 3,5 до 5,5. Так как изменение pH воды связано с изменением соотношения ионов OH^- и H^+ , то можно предположить, что в основе механизма сорбции лежит процесс хемосорбции. Сдвиг водородного показателя в большую сторону свидетельствует о количественном увеличении ионов OH^- .

Сила адсорбции иона металла зависит как от радиуса атома, так и от заряда иона. Чем больше радиус атома при одинаковых зарядах, тем лучше адсорбируется катион, и чем больше заряд иона, тем сильнее ион притягивается к отрицательно заряженной поверхности [77].

В механизме взаимодействия катионов металлов с ZEO, кроме ионообменного механизма, нельзя исключить и образование прочных химических связей по донорно-акцепторному механизму. При данном механизме донорами будут выступать ZEO с атомами кислорода, которые имеют неподеленную электронную пару, а акцепторами являются свободные d-орбитали металлов, катионы которых сорбируются [92].

Провести границу между физической и химической адсорбцией практически невозможно. Как правило, физическая адсорбция предшествует химической. Оба эти процесса представлены комплексом сложных взаимодействий раствора, сорбента и сорбируемого металла [77].

Ионообменный механизм не является основным для ZIF. Во многих случаях за высокую адсорбционную способность металлоорганических каркасов отвечает более одного механизма, которые были рассмотрены выше. Наиболее выражен данный механизм в адсорбции ими тяжелых металлов [93].

ZEO и ZIF как системы направленной доставки

ZEO и ZIF благодаря своей пористой структуре и настраиваемым свойствам, которые могут быть модифицированы различными материалами, могут использоваться в качестве систем доставки. Их пористая структура позволяет загружать и выгружать различные молекулы, такие как терапевтические агенты, фотосенсибилизаторы, биологические макромолекулы, контрастные вещества для МРТ, радиофармацевтические препараты, флуорофоры ближнего инфракрасного диапазона и микропузырьки [6]. Данные средства доставки позволят повысить специфичность и эффективность лекарственных средств и в то же время могут снизить побочное действие лекарств на здоровые клетки и ткани организма [94].

Благодаря пористой природе и присущим ZEO и ZIF свойствам, чувствительным к pH, соединения могут захватывать различные лекарственные средства, к примеру противоопухолевые, а также препараты, применяемые в стоматологии [95–96], антибактериальные средства [97–99], и избирательно высвобождать их в месте доставки.

К основным преимуществам этих материалов относятся: низкая цитотоксичность, которая может ограничивать нежелательное воздействие на нормальные клетки/ткани [100]; регулируемая, высокая «грузоподъемность», что благоприятствует увеличению загрузки пор ZEO; улучшенная специфичность и эффективность внутриклеточного нацеливания, что благоприятствует применению их для доставки лекарств [56].

Ниже будут рассмотрены примеры использования ZEO и ZIF как систем доставки лекарственных средств.

Доставка противоопухолевых препаратов

Несмотря на достигнутые успехи в лечении опухолей, традиционные способы доставки лекарственных средств по-прежнему сталкиваются с недостатками, которые связаны с низкой специфичностью и высокой токсичностью в отношении здоровых тканей [101–102].

ZEO и ZIF широко используются в качестве средств доставки лекарственных средств для повышения специфичности и эффективности традиционных лекарственных средств.

Они изучаются как наноплатформы, несущие лекарственные средства, чувствительные к pH. Так, они способны захватывать противоопухолевые препараты и высвобождать их в кислое окружение опухоли. В литературе известно значительное количество статей, освещающих использование ZEO/ZIF в качестве систем доставки лекарств, таких как доксорубицин, 5-фторурацил, куркумин, цисплатин [103–131].

Наночастицы цеолитов и цеолитоподобных комплексов в последние годы все чаще применяются в персонализированной терапии (тераностике), включающей лечение и диагностику опухолей, благодаря своей эффективности в инкапсуляции как визуализирующих агентов, так и терапевтических препаратов [108]. Для большей эффективности системы доставки на основе ZEO и ZIF подвергаются различного рода модификациям. В литературе описаны модификации ZIF-8 с помощью оксида марганца [104], сульфида меди, висмута и редкоземельных элементов [106], серицина шелка [107], полупроводникового фотокаталитического агента, который индуцирует локальный градиент pH в ответ на внешнее электромагнитное излучение [105], и др.

Для модификации цеолитов и цеолитоподобных каркасов могут быть использованы также белки и биополимеры [120].

Исходя из материалов проанализированных публикаций, можно выделить факторы, которые повышают специфичность терапевтической платформы на основе ZIF-8. К таким факторам относятся:

- ✓ воздействие лазера ближнего инфракрасного диапазона и кислой среды, что увеличило скорость высвобождения терапевтического агента (доксорубицина) с 21 до 78 % [85];
- ✓ ИК-лазерные воздействия при изменении pH и при ультразвуковой стимуляции, что позволило повысить терапевтическую эффективность в глубоких участках опухолей [113];
- ✓ размер металлоорганических каркасов [114–116].

ZEO в доставке лекарственных средств для наружного и внутреннего применения

Цеолитоподобные комплексы, как и другие неорганические алюмосиликаты, успешно применяются наружно, при лечении заболеваний, требующих реализации локального антибактериального эффекта,

например акне, ожогов, различных раневых поверхностей [132]. Усиление фармакологического эффекта наступает не только из-за возможностей загрузки и модифицированного высвобождения активного ингредиента из системы доставки, как было описано ранее, но и из-за собственных антибактериальных свойств цеолитоподобных комплексов и ионов, их модифицирующих. Так, ZEO, модифицированный цинка оксидом, в процессе своего нахождения *in vivo* выделял катионы цинка, которые могут действовать как адъювант при заживлении ран и оказывать антимикробное действие [121, 132].

Существует множество исследований, посвященных пероральному применению цеолитоподобных комплексов [140–163]. Во многих исследованиях ученым удавалось достигать высвобождения нулевого порядка (контролируемое высвобождение) для ряда активных соединений из комплексов ZEO [140–143]. Также за счет использования ZEO удается увеличивать биодоступность – в работах [144–145] описано улучшение растворимости нифедипина и индометацина.

pH-зависимое высвобождение, обеспечиваемое ZEO/ZIF, может быть востребовано при разработке кишечнорастворимых препаратов. Так, в работе [147] экстракт акации катеху в системе доставки на основе клиноптилолита инкапсулировался в кислой среде желудка, что позволяло ему модифицированно высвобождаться в кишечнике. Целый ряд исследований посвящен пероральной доставке в комплексах ZEO нестероидных противовоспалительных средств [148–150, 154, 156–159]. Исследования растворения *in vitro* показали, что высвобождение этих препаратов в цеолитных комплексах также зависит от pH: продемонстрировано минимальное высвобождение лекарства в желудке по сравнению с кишечником.

Необходимо также отметить, что в отличие от многих других систем направленной доставки ZEO характеризуются высокой степенью загрузки лекарственного средства. В исследованиях [110, 149] загрузка систем доставки на их основе достигала 90–96 %, при этом высвобождение оставалось длительным. Так, в исследовании [149] высвобождение доксирубицина из наночастиц-эллипсоидов на основе ZEO и хитозана за 20 часов составляло менее 50 %.

Доставка лекарств в костной пластике

ZIF-8 использовался для получения биосовместимого материала для имплантации, который позволяет высвобождать лекарство от остеопороза – ризедронат. Слой ZIF-8 и лекарственное средство равномерно распределяли по поверхности титанового сплава. Препарат высвобождался небольшими дозами в течение 16 часов. Таким образом возможно изготовление титанового имплантата, покрытого биосовместимым слоем каркаса из ZIF-8, который способствует остеоинтеграции на границе раз-

дела «кость – имплантат». ZIF-8 на поверхности титанового сплава высвобождает лекарство под воздействием жидкостей организма непосредственно в очаге заболевания [160].

Инфекция, связанная с костным имплантатом, является одной из основных проблем в ортопедии и может даже привести к отторжению имплантата. Для решения данной проблемы синтезировали наночастицы ZIF-8 с левофлоксацином, которые далее были нанесены на модифицированные коллагеном подложки методом катодного электрофореза. Для уменьшения гидролиза, для замедленного высвобождения левофлоксацина и Zn^{2+} , на модифицированные подложки нанесли многослойные слои желатина и хитозана, образующие хелатирующий эффект. Изготовленные образцы способствовали адгезии, пролиферации и дифференцировке остеобластов *in vitro*. Более того, образцы продемонстрировали сильную антибактериальную активность против *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus* за счет гидролиза наночастиц ZIF-8, тем самым создавая минимально щелочную микросреду [161].

Вопрос создания каркаса с подходящими механическими и биологическими свойствами, эффективным формированием кости в области дефекта и устойчивостью к антибактериальным препаратам остается актуальным в наше время. На основе ZSM-5 было разработано новое альгинатное покрытие с ванкомицином. Важность альгинатного покрытия для микроструктуры, механических и клеточных свойств каркаса ZSM-5 было доказано тем, что наблюдалось трехкратное увеличение прочности при сжатии каркасов с покрытием по сравнению с каркасами без покрытия ZSM-5. Антибиотик ванкомицин проявил антибактериальную активность в отношении золотистого стафилококка (*S. aureus*) [162].

Применение в стоматологии

ZEO и ZIF используются также в различных областях стоматологии, таких как восстановительная стоматология, эндодонтия, протезирование зубов, имплантология, пародонтология, ортодонтия и хирургия полости рта.

В своем составе ZEO могут содержать металлы в разных формах (серебро, цинк, кальций) и за счет высвобождения этих металлов оказывать антибактериальное и противовоспалительное действие. Серебро может присутствовать в различных формах, это могут быть ионы серебра, заряженные кластеры серебра и наноионы металлического серебра [163].

Цинковые ZEO включают цинккатионные ZEO и цинкоксидные ZEO. Антибактериальные свойства таких ZEO обусловлены высвобождением ионов цинка [164]. Образование активных форм кислорода, включая перекись водорода, гидроксильные радикалы и супероксидные ионы [165], также способствует усилению антибактериальных свойств цинковых цеолитов.

ZEO кальция имеет стабильный размер частиц и форму молекулярного сита и стабильно выделяет ионы кальция. В полости рта ZEO кальция может доставлять ионы кальция к поверхности зуба, восстанавливать гидроксипатитовую структуру дентина и эмали и заполнять промежутки, где происходит деминерализация твердых тканей из-за кислоты, вырабатываемой бактериями, демонстрируя таким образом потенциал реминерализации [166].

Ким и его коллеги использовали цеолит в качестве носителя хлоргексидина, который вводили в коммерческий стоматологический стеклоиономерный цемент. Таким образом были улучшены антимикробные свойства цемента [167]. Sinanen Zeomic, коммерциализированный в 1984 году как Zeomic®, представляет собой цеолитовый материал, легированный серебром и, согласно коммерческим спецификациям, способный выделять катионы Ag^+ . Этот противомикробный коммерческий агент использовался в некоторых исследованиях в стоматологии [168].

ZEO, наполненный катионами Ag^+ , является хорошей добавкой к минеральному триоксидному агрегату (MTA) [169], являющемуся цементом. Было установлено, что MTA, легированный Ag/ZEO , обладает более высокой антимикробной активностью, чем MTA, обработанный хлоргексидином [170].

Включению ZEO в титановые сплавы, которые широко используются в стоматологических и ортопедических имплантатах, посвящен ряд работ [171–172]. Также известны исследования, в которых используется ZIF, который сохраняет способность к остеоинтеграции, описанной для цеолитовых покрытий [171], а высвобождение катионов Zn^{2+} придает титановому сплаву антимикробные свойства [173].

Токсичность

Исходя из всех положительных свойств ZEO, можно отметить, что обладают большим потенциалом для фармацевтического применения [5, 174–177]. При разработке новых материалов для создания новых лекарственных средств основным из параметров является цитотоксичность. Некоторые ZEO обладают нежелательной цитотоксичностью, но в некоторых случаях эта цитотоксичность может быть полезной для лечения опухолей (антипролиферативный и проапоптотический эффекты) [175], то есть, как и ряд других параметров, возможная цитотоксичность цеолита должна изучаться в каждом конкретном случае [5].

Следует отметить, что несколько природных видов ZEO обладают цитотоксическим действием, которое оказывает пагубное влияние на человеческий организм [5, 175]. Одним из самых известных токсичных цеолитов является эрионит, разновидность природного волокнистого цеолита, который вызывает рак легких и злокачественную мезотелиому [18, 24–25, 178–180].

Эрионит в 1987 году был внесен в список канцерогенов класса 1 Международным агентством по исследованию рака [19, 181]. В настоящее время он классифицирован как наиболее канцерогенный минерал [19] с возможной генетической передачей восприимчивости к эриониту аутосомно-доминантным способом [178, 181]. Эрионит образует хрупкие, похожие на шерсть, волокнистые массы в полостях горных пород и проявляет свойства, сходные со свойствами асбеста, при развитии злокачественной мезотелиомы у людей [25, 175, 178, 183]. Кроме того, известно, что вдыхание эрионита вызывает и неонкологические заболевания, такие как фиброз плевры и стимулирование выработки аутоантител [184].

На основе воздействия минеральных волокон на биологические системы несколько авторов объясняют токсичность волокон синергетическим эффектом многочисленных факторов, таких как размер волокон, форма кристаллов, реакционная способность поверхности, способность генерировать активные формы кислорода (АФК), биологическая стойкость и химический состав, площадь поверхности, способность к взаимодействию, структура, суммарный заряд, дзета-потенциал и микротопография [19, 25].

Наибольший интерес ученых вызвало изучение токсического действия эрионита на клеточные мембраны. В частности, в модели проверки токсичности эрионита и офретита были использованы клеточные линии моноцитов человека U937. По данным исследования было установлено, что волокна эрионита быстро внедрялись в мембрану, главным образом в виде агрегатов, и были обнаружены и в цитозоле, и в ядре [19]. Эрионит классифицируют по преобладанию в нем катионов калия, натрия и кальция [21, 185–186]. В результате исследования было установлено, что волокна, богатые натрием и калием, уже через 24 часа, а богатые кальцием – чуть позже индуцировали некроз клеток. Токсическое действие волокнистых цеолитов связано с морфологией волокон, химическим распределением участков, структурными вариациями и образованием агрегатов [19].

Кроме вышесказанного, в механизме токсичности эрионита значительную роль играет его способность к сегрегации с Fe (II) и Fe (III) и его связь с железом в природных месторождениях [21, 184, 187]. Для Fe (II) и Fe (III) были предложены различные пути поглощения Fe волокнами эрионита, при этом предполагается, что первый является преимущественно ионообменным, а второй в основном закреплен на поверхности [21]. Одна из теорий токсического действия эрионита связана со способностью накапливать железо на поверхности, что вызывает образование цитотоксичных гидроксильных радикалов [188–189]. Но, с другой стороны, также есть исследования, где показано, что волокна эрионита на самом деле могут не содержать структурного Fe^{3+} , но содержать Fe^{3+} , связанные с примесями, богатыми железом [190].

Кроме эрионита, другими подтипами волокнистых цеолитов, которые могут пагубно влиять на человеческий организм, вызывая изменения в клеточной структуре и в функциях митохондрий, являются сколецит (менее токсичный) и офретит [19].

Несмотря на достижения в методах изготовления, функционализации и биомедицинском применении цеолитных наночастиц, механизм их токсичности по-прежнему остается расплывчатым.

Некоторые исследователи выразили обеспокоенность по поводу цитотоксического воздействия цеолитных наночастиц на множество еще недостаточно изученных клеточных линий.

На токсичность цеолитов сильное влияние оказывают размер, форма и состав цеолитных частиц. Так, микроразмерные цеолиты Linde типа L (LTL) и Linde типа A (LTA) проявляют минимальную цитотоксичность, но с изменением формы кристаллов и глиноземистого компонента изменяются токсические эффекты цеолитов. Наноразмерные LTL и LTA из чистого кремнезема со сферической морфологией нетоксичны, в то время как LTL и LTA кубической формы, содержащие оксид алюминия, токсичны [100, 191]. В то же время не установлено влияние различий в поверхностном заряде наноцеолитов на их токсичность [100].

Сообщалось, что функционализация цеолитов может демонстрировать различные уровни цитотоксичности в зависимости от присутствия алюминия, а аминная модификация цеолитов может значительно повысить их цитотоксичность [192].

С внедрением методов синтеза озабоченность по поводу цитотоксичности сместилась в сторону наноразмерных материалов. Было продемонстрировано, что ZEO микромасштабов безопасны и нетоксичны, в то время как наночастицы ZEO еще не были полностью изучены на предмет их цитотоксичности [193].

Клиноптилолит – природный ZEO, который не проявляет токсического действия и может применяться в терапевтических целях. Данный цеолит не обладает токсичностью, но отдельные авторы выделяют побочные эффекты клиноптилолита. В частности, он снижал жизнеспособность клеток и синтез ДНК и усиливал клеточный апоптоз на моделях *in vitro* [194]. Клиноптилолит снижает функциональность ключевых белков, участвующих в выживании клеток и апоптозе в линиях опухолевых клеток. Это действие на линии опухолевых клеток объясняется абсорбционной и ионообменной способностью клиноптилолита, которая может изменять концентрацию ионов кальция и влиять на Ca-зависимые молекулярные сигналы [175].

Низкой цитотоксичностью обладают и другие ZEO, например наночастицы цеолита Y для цисплатина [195], цеолиты LTL и EMT (сверхмалых размеров 8–18 нм) [196], ZSM-5, цеолит A и фожазит NaX [197].

При рассмотрении ZEO для применения в биомедицине важно дифференцировать определенные типы цеолитов с известными токсическими и канцерогенными эффектами от других типов цеоли-

тов (например, клиноптилолита) с терапевтическими, противовоспалительными, антипролиферативными и проапоптотическими свойствами [94].

В СССР, а затем и в Российской Федерации накоплен достаточный клинический опыт перорального применения ZEO в качестве энтеросорбентов [197]. Сегодня в мире известен ряд биологически активных добавок и пищевых добавок, основанных на ZEO. Производителями они позиционируются как полностью безопасные, не накапливающиеся в организме [198]. В разные годы были проведены доклинические и клинические исследования для природного ZEO Холинского месторождения, доказывающие отсутствие его канцерогенности, острой и хронической токсичности, а также энтеросорбирующее и адаптогенное действие. При этом авторы отмечают, что эти сведения по безопасности не могут быть применены к другим цеолитам, для которых вопросы эффективности и безопасности необходимо изучать в дальнейшем [199].

По данным Clinical Trails, в 2015–2020 годах в Европейском союзе проводились три клинических исследования для перорального натурального PMA-цеолита клиноптилолита (Panaceo International GmbH, Австрия). Согласно опубликованным в 2022 году результатам исследований, PMA-цеолит не повышал уровни металлических частиц в крови, что подтверждает стабильность материала в кишечнике при пероральном приеме. Особенно это актуально для свинца или алюминия, которые входят в структуру природного клиноптилолита, и их экстракция из материала в кровь испытуемых не была обнаружена. Результаты долгосрочных исследований, проводившихся в течение четырех лет, наряду с данными об общей безопасности клиноптилолитовых материалов, таких как PMA-цеолит, могут быть использованы для изучения возможности применения этих природных материалов в качестве перспективных будущих микро- или наноантиоксидантных устройств для защиты организма от токсичности, вызванной загрязнителями окружающей среды [200].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном обзоре был продемонстрирован потенциал полимеров ZEO и ZIF в качестве перспективных материалов для создания систем направленной доставки лекарственных средств. Их химические, физические и физико-химические свойства позволяют использовать полимеры в разработке высокоэффективных таргетных препаратов в различных областях медицины: онкологии, офтальмологии, стоматологии, ортопедии и др. Преимущественные свойства материалов, такие как низкая цитотоксичность, величина и регулируемость загрузки пор ZEO, специфичность и эффективность внутриклеточного таргетирования, свидетельствуют о потенциале применения ZEO и ZIF в направленной доставке лекарственных средств.

ЛИТЕРАТУРА

- Moshoeshoe M., Nadiye-Tabbiruka M. S., Obuseng V. A. Review of the Chemistry, Structure, Properties and Applications of Zeolites. *American Journal of Materials Science*. 2017;7:196–221.
- Furukawa H., Cordova K. E., O'Keeffe M., Yaghi O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*. 2013;341(6149):1230444. DOI: 10.1126/science.1230444.
- Tanaka S., Tanaka Y. A. Simple Step toward Enhancing Hydrothermal Stability of ZIF-8. *ACS Omega*. 2019;4(22):19905–19912. DOI: 10.1021/acsomega.9b02812.
- Kermanian M., Nadri S., Mohammadi P., Iravani S., Ahmadi N., Alinezhad V., Shokrgozar M.-A., Haddad M., Mostafavi E., Maleki A. Zeolitic imidazolate frameworks: From bactericidal properties to tissue regeneration. *Journal of Controlled Release*. 2023;359:326–346. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.06.002.
- Bacakova L., Vandrovova M., Kopova I., Jirka I. Applications of zeolites in biotechnology and medicine – a review. *Biomaterials science*. 2018;6(5)974–989.
- Yazdi M. K., Zarrintaj P., Hosseiniamoli H., Mashhadzadeh A. H., Saeb M. R., Ramsey J. D., Ganjali M. R., Mozafari M. Zeolites for theranostic applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(28):5992–6012. DOI: 10.1039/d0tb00719f.
- Cadar O., Senila M., Hoaghia M.-A., Scurtu D., Miu I., Levei E. A. Effects of Thermal Treatment on Natural Clinoptilolite-Rich Zeolite Behavior in Simulated Biological Fluids. *Molecules*. 2020;25(11):2570. DOI: 10.3390/molecules25112570.
- Mastinu A., Kumar A., Maccarinelli G., Bonini S. A., Premoli M., Aria F., Gianoncelli A., Memo M. Zeolite clinoptilolite: Therapeutic virtues of an ancient mineral. *Molecules*. 2019;24(8)1517. DOI: 10.3390/molecules24081517.
- Li L. J., Chu C.-H., Yu O. Y. Application of Zeolites and Zeolitic Imidazolate Frameworks in Dentistry – A Narrative Review. *Nanomaterials*. 2023;13(22):2973. DOI: 10.3390/nano13222973.
- Серых А. И. Формирование, природа и физико-химические свойства катионных центров в каталитических системах на основе высококремнеземных цеолитов. Дис. ... д. хим. н. Москва; 2014. 47 с. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/formirovanie-priroda-i-fiziko-khimicheskie-svoistva-kationnykh-tsentrov-v-kataliticheskikh-s>. Ссылка активна на 30.08.2024.
- Noviello M., Gattullo C. E., Faccia M., Paradiso V. M., Gambacorta G. Application of natural and synthetic zeolites in the oenological field. *Food Research International*. 2021;150:110737.
- Pérez-Botella E., Valencia S., Rey F. Zeolites in Adsorption Processes: State of the Art and Future Prospects. *Chemical Reviews*. 2022;122(24):17647–17695. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00140.
- Wan Y., Xu W., Ren X., Wang Y., Dong B., Wang L. Microporous frameworks as promising platforms for antibacterial strategies against oral diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:628. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00628.
- Cheong Y.-W., Wong K.-L., Ooi B. S., Ling T. C., Khoerunnisa F., Ng E.-P. Effects of synthesis parameters on crystallization behavior of K-MER zeolite and its morphological properties on catalytic cyanoethylation reaction. *Crystals*. 2020;10(2):64. DOI: 10.3390/cryst10020064.
- Jiang N., Shang R., Heijman S. G. J., Rietveld L. C. High-silica zeolites for adsorption of organic micro-pollutants in water treatment: A review. *Water Research*. 2018;144:145–161. DOI: 10.1016/j.watres.2018.07.017.
- Абдулмалек К. Х., Морозова Н. Н., Муртазин Н. Ф. Исследование фазово-минерального состава цеолитовых пород методом рентгенофазового анализа. *Известия Казанского государственного архитектурно-строительного университета*. 2019;2(48):219–228.
- Кульпина Ю. Н., Прокофьев В. Ю., Гордина Н. Е., Хмылова О. Е., Петухова Н. В., Газахова С. И. Использование ИК-спектроскопии для изучения структуры низкомолекулярных цеолитов. *Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология*. 2017;60(5):44–50.
- Patel J. P., Brook M. S., Kah M., Hamilton A. Global geological occurrence and character of the carcinogenic zeolite mineral, erionite: A review. *Frontiers in Chemistry*. 2022;10:1066565. DOI: 10.3389/fchem.2022.1066565.
- Cangiotti M., Salucci S., Battistelli M., Falcieri E., Mattioli M., Giordani M., Ottaviani M. F. EPR, TEM and cell viability study of asbestiform zeolite fibers in cell media. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2018;161:147–155. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.10.045.
- Cangiotti M., Battistelli M., Salucci S., Falcieri E., Mattioli M., Giordani M., Ottaviani M. F. Electron paramagnetic resonance and transmission electron microscopy study of the interactions between asbestiform zeolite fibers and model membranes. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2017;80(3):171–187. DOI: 10.1080/15287394.2016.1275901.
- Ballirano P., Pacella A., Cremisini C., Nardi E., Fantauzzi M., Atzei D., Rossi A., Cametti G. Fe (II) segregation at a specific crystallographic site of fibrous erionite: A first step toward the understanding of the mechanisms inducing its carcinogenicity. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2015;211:49–63.
- Bloise A., Barca D., Gualtieri A. F., Pollastri S., Belluso E. Trace elements in hazardous mineral fibres. *Environmental Pollution*. 2016;216:314–323. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.06.007.
- Elizalde-González M. P., Mattusch J., Wennrich R., Morgenstern P. Uptake of arsenite and arsenate by clinoptilolite-rich tuffs. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2001;46(2–3):277–286.
- Beaucham C., King B., Feldmann K., Harper M., Dozier A. Assessing occupational erionite and respirable crystalline silica exposure among outdoor workers in Wyoming, South Dakota, and Montana. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2018;15(6):455–465. DOI: 10.1080/15459624.2018.1447116.
- Giordani M., Mattioli M., Ballirano P., Pacella A., Cenni M., Boscardin M., Valentini L. Geological occurrence, mineralogical characterization, and risk assessment of potentially carcinogenic erionite in Italy. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2017;20(2):81–103. DOI: 10.1080/10937404.2016.1263586.
- Pacella A., Ballirano P., Cametti G. Quantitative chemical analysis of erionite fibres using a micro-analytical SEM-EDX method. *European Journal of Mineralogy*. 2016;28(2):257–264. DOI: 10.1127/ejm/2015/0027-2497.
- Croce A., Musa M., Allegrina M., Rinaudo C., Baris Y. I., Dogan A. U., Carbone M. Micro-Raman spectroscopy identifies crocidolite and erionite fibers in tissue sections. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2013;44(10):1440–1445.

28. Furukawa H., Cordova K.E., O'Keeffe M., Yaghi O.M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*. 2013;341(6149):1230444. DOI: 10.1126/science.1230444.
29. Banerjee R., Phan A., Wang B., Knobler C., Furukawa H., O'Keeffe M., Yaghi O.M. High-throughput synthesis of zeolitic imidazolate frameworks and application to CO₂ capture. *Science*. 2008;319(5865):939–943.
30. Moggach S.A., Bennett T.D., Cheetham A.K. The effect of pressure on ZIF-8: increasing porepressure and the formation of a high-pressure phase at 1.47 GPa. *Angewandte Chemie*. 2009;121(38):7221–7223.
31. Fairen-Jimenez D., Moggach S.A., Wharmby M.T., Wright P.A., Parsons S., Düren T. Opening the gate: framework flexibility in ZIF-8 explored by experiments and simulations. *Journal of the American Chemical Society*. 2011;133(23):8900–8902. DOI: 10.1021/ja202154j.
32. Sameni M., Moradbeigi P., Hosseini S., Ghaderian S.M.H., Jajarmi V., Miladipour A.H., Basati H., Abbasi M., Salehi M. ZIF-8 Nanoparticle: A Valuable Tool for Improving Gene Delivery in Sperm-Mediated Gene Transfer. *Biological Procedures Online*. 2024;26:4. DOI: 10.1186/s12575-024-00229-2.
33. Zhou L., Li N., Owens G., Chen Z. Simultaneous removal of mixed contaminants, copper and norfloxacin, from aqueous solution by ZIF-8. *Chemical Engineering Journal*. 2019;362:628–637. DOI: 10.1016/j.cej.2019.01.068.
34. de Moura Ferraz L.R., Gonçalves Alves Tabosa A.É., Souza da Silva Nascimento D.D., Silva Ferreira A., de Albuquerque Wanderley Sales V., Rodrigues Silva J.Y., Alves Júnior S., Araújo Rolim L., de Souza Pereira J.J., Rolim-Neto P.J. ZIF-8 as a promising drug delivery system for benzimidazole: development, characterization, in vitro dialysis release and cytotoxicity. *Scientific Reports*. 2020;10:16815. DOI: 10.1038/s41598-020-73848-w.
35. Wallbridge S.P., Archer S., Elsegood M.R.J., Wagner J.L., Christie J.K., Dann S.E. An investigation into the adsorption mechanism of *n*-butanol by ZIF-8: a combined experimental and *ab initio* molecular dynamics approach. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2023;25:19911–19922.
36. Butova V.V., Polyakov V.A., Bulanova, Soldatov M.A., Yahia I.S., Zahran H.Y., Abd El-Rehim A.F., Garni H.E., Aboaraia A.M., Soldatov A.V. MW synthesis of ZIF-65 with a hierarchical porous structure. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2020;293:109685.
37. Butova V.V., Budnik A.P., Bulanova E.A., Soldatov A.V. New microwave-assisted synthesis of ZIF-8. *Mendeleev Communications*. 2016;26(1):43–44.
38. Cravillon J., Schröder C.A., Bux H., Rothkirch A., Caro J., Wiebcke M. Formate modulated solvothermal synthesis of ZIF-8 investigated using time-resolved *in situ* X-ray diffraction and scanning electron microscopy. *CrystEngComm*. 2012;14(2):492–498.
39. Jung B.K., Jun J.W., Hasan Z., Jhung S.H. Adsorptive removal of *p*-arsanilic acid from water using mesoporous zeolitic imidazolate framework-8. *Chemical Engineering Journal*. 2015;267:9–15.
40. Порываев А. С. Исследование МОКП ZIF-8 методом ЭПР спектроскопии с использованием инкапсулированного спинового зонда. Дис. ... канд. хим. наук. Новосибирск; 2021. 139 с. Доступно по: <https://www.dissercat.com/content/issledovanie-mokp-zif-8-metodom-epr-spektroskopii-s-ispolzovaniem-inkapsulirovannogo-spinovo>. Ссылка активна на 30.08.2024.
41. Cerri G., Farina M., Brundu A., Daković A., Giunchedi P., Gavini E., Rassu G. Natural zeolites for pharmaceutical formulations: Preparation and evaluation of a clinoptilolite-based material. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2016;223:58–67.
42. Vinaches P., Bernardo-Gusmão K., Pergher S.B.C. An Introduction to Zeolite Synthesis Using Imidazolium-Based Cations as Organic Structure-Directing Agents. *Molecules*. 2017;22:1307.
43. Hao J., Milašin I.S., Eken Z.B., Mravak-Stipetic M., Pavlič K., Ozer F. Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. *Molecules*. 2021;26:6196.
44. Anthony J.L., Davis M.E. Assembly of Zeolites and Crystal-line Molecular Sieves. In: Adachi M., Lockwood D.J., editors. *Self-Organized Nanoscale Materials*. New York: Springer Science; 2006. P. 159–185.
45. Souza I.M.S., García-Villén F., Viseras C., Perger S.B.C. Zeolites as Ingredients of Medicinal Products. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1352. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051352.
46. Datt A., Ndiege N., Larsen S.C. Development of porous nanomaterials for applications in drug delivery and imaging. In: Nagarajan R., editor. *Nanomaterials for Biomedicine*. Washington: American Chemical Society; 2012. P. 239–258.
47. Казанцева Л. К., Сереткин Ю. В. Способ получения Цеолита NaY. Патент РФ на изобретение № RU2476378C1. 25.07.2011. Доступно по: <https://patents.google.com/patent/RU2476378C1/ru>. Ссылка активна на 30.08.2024.
48. Арипова М. Х., Кадиров О. Ш., Тиллаев С. У., Худайназаров Ж. О. У., Файзиева Ф. М., Рузиева Ф. О. Получение низкомодульных синтетических цеолитов на основе местного сырья. *Universum: химия и биология*. 2022;92(2–1):65–70.
49. Прокофьев В. Ю., Гордина Н. Е., Константинова Е. М., Храмова А. П. Способ получения синтетического гранулированного цеолита NaP. Патент РФ на изобретение № 2652210. 10.07.2017.
50. Сахаутдинов Р. А., Соколова В. В. О синтезе цеолитов. *Научный лидер*. 2022;67(22):46–49.
51. Гордина Н. Е., Прокофьев В. Ю. Получение синтетического ЛТА цеолита из механоактивированных смесей метакаолина. *Известия высших учебных заведений. Химия и химическая технология*. 2013;56(10):79–84.
52. Zaarour M., Dong B., Naydenova I., Retoux R., Minto-va S. Progress in zeolite synthesis promotes advanced applications. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2014;189:11–21.
53. Corma A., Garcia H. Supramolecular host-guest systems in zeolites prepared by ship-in-a-bottle synthesis. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2004;2004(6):1143–1164.
54. Cundy C.S., Cox P.A. The hydrothermal synthesis of zeolites: history and development from the earliest days to the present time. *Chemical reviews*. 2003;103(3):663–702.
55. Kumar S., Wang Z., Penn R.L., Tsapatsis M. A structural resolution cryo-TEM study of the early stages of MFI growth. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(51):17284–17286. DOI: 10.1021/ja8063167.
56. Derakhshankhah H., Jafari S., Sarvari S., Barzegari E., Moakedi F., Ghorbani M., Varnamkhasti B.S., Jaymand M., Izadi Z., Tayebi L. Biomedical applications of zeolitic nanoparticles, with an emphasis on medical interventions. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:363–386. DOI: 10.2147/IJN.S234573.

57. Farías T., de Ménorval L. C., Zajac J., Rivera A. Adsorption of drugs onto natural clinoptilolite modified by adsorption of cationic surfactants. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010;76(2):421–426.
58. Nezamzadeh-Ejhi A., Tavakoli-Ghinani S. Effect of a nano-sized natural clinoptilolite modified by the hexadecyltrimethyl ammonium surfactant on cephalexin drug delivery. *Comptes Rendus Chimie*. 2014;17(1):49–61. DOI: 10.1016/j.crci.2013.07.009.
59. Lee Y. R., Jang M. S., Cho H. Y., Kwon H. J., Kim S., Ahn W. S. ZIF-8: a comparison of synthesis methods. *Chemical Engineering Journal*. 2015;271:276–280.
60. Wang Q., Sun Y., Li S., Zhang P., Yao Q. Synthesis and modification of ZIF-8 and its application in drug delivery and tumor therapy. *RSC Advances*. 2020;10(62):37600–37620. DOI: 10.1039/d0ra07950b.
61. Chen W., Du L., Wu C. Hydrothermal synthesis of MOFs. In: Yang J., Yang Y.-W. Metal-Organic frameworks for Biomedical Applications. Amsterdam: Elsevier; 2020. P. 141–57.
62. Thomas-Hillman I., Laybourn A., Dodds C., Kingman S. W. Realising the environmental benefits of metal-organic frameworks: recent advances in microwave synthesis. *Journal of Materials Chemistry A*. 2018;6(25):11564–11581.
63. Дейко Г. С., Кравцов Л. А., Давшан Н. А., Исаева В. И., Кустанов Л. М. Сорбция ионов свинца на композитах на основе цеолитоподобных имидазолатных каркасов ZIF-8 и ZIF-67 и альгината кальция. *Журнал физической химии*. 2022;96(8):1180–1187.
64. Park K. S., Ni Z., Côté A. P., Choi J. Y., Huang R., Uribe-Romo F. J., Chae H. K., O'Keeffe M., Yaghi O. M. Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(27):10186–10191. DOI: 10.1073/pnas.0602439103.
65. Chen W., Sun L., Li Q., Huo L., Zhao H. Defect-rich MoS₂/r-GO hybrid via microwave-assisted solvothermal process for efficient electrocatalytic hydrogen evolution. *International Journal of Hydrogen Energy*. 2020;45(3):22459–22468. DOI: 10.1016/j.ijhydene.2020.06.114.
66. Красников А. А., Львова Е. С., Курзина И. А. Синтез и исследование физико-химических свойств цеолитоподобных имидазолатных каркасов. *Вестник Томского государственного университета. Химия*. 2020;19:37–44.
67. Wijaya C. J., Ismadji S., Aparmarta H. W., Gunawan S. Facile and Green Synthesis of Starfruit-Like ZIF-L, and Its Optimization Study. *Molecules*. 2021;26(15):4416. DOI: 10.3390/molecules26154416.
68. Nurain A. S. Z., Wan S. W. N., Norhaniza Y., Mohd Y. M. Z., Rafidah H., Fauzi I. A. Synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) using different solvents for lead and cadmium adsorption. *Applied Nanoscience*. 2023;13(6):4005–4019.
69. Shahsavari M., Mohammadzadeh Jahani P., Sheikhshoaei I., Tajik S., Aghaei Afshar A., Askari M. B., Salarizadeh P., Di Bartolomeo A., Beitollahi H. Green Synthesis of Zeolitic Imidazolate Frameworks: A Review of Their Characterization and Industrial and Medical Applications. *Materials*. 2022;15(2):447.
70. Sun B., He Y., Peng R., Chu S., Zuo J. Air-flow Impacting for Continuous, Highly Efficient, Large-Scale Mechanochemical Synthesis: a Proof-Of-Concept Study. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2016;4:2122–2128.
71. Gugin N. Y., Villajos J. A., Dautain O., Maiwald M., Emmerling F. Optimizing the Green Synthesis of ZIF-8 by Reactive Extrusion Using *In Situ* Raman Spectroscopy. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2023;11(13):5175–5183.
72. Stock N., Biswas S. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. *Chemical Reviews*. 2012;112(2):933–969. DOI: 10.1021/cr200304e.
73. Cho H.-Y., Kim J., Kim S.-N., Ahn W.-S. High yield 1-L scale synthesis of ZIF-8 via a sonochemical route. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2013;169:180–184. DOI: 10.1016/j.micromeso.2012.11.012.
74. Haider J., Shahzadi A., Akbar M. U., Hafeez I., Shahzadi I., Khalid A., Ashfaq A., Ahmad S. O. A., Dilpazir S., Imran M. Ikram M., Ali G., Khan M., Khan Q., Maqbool M. A review of synthesis, fabrication, and emerging biomedical applications of metal-organic frameworks. *Biomaterials Advances*. 2022;140:213049. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.213049.
75. Kukkar P., Kim K.-H., Kukkar D., Singh P. Recent advances in the synthesis techniques for zeolitic imidazolate frameworks and their sensing applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021;446:214109.
76. Макаров А. В., Синеговская Л. М., Корчевин Н. А. Физико-химические исследования процесса адсорбции ионов тяжелых металлов на модифицированных алюмосиликатах. *iPolytech Journal*. 2013;73(2):147–154.
77. Лухнева О. Л., Чикин А. Ю., Пройдакова О. А. Природа взаимодействия ионов металлов с минеральными сорбентами в процессе доочистки сточных вод гальванических цехов. *iPolytech Journal*. 2010;45(5):194–197.
78. Дейко Г. С., Кравцов Л. А., Давшан Н. А., Исаева В. И., Кустов Л. М. Сорпция lead ионов на ZIF-8 и ZIF-67 цеолит имидазолат каркасов и кальций альгинат композитов. *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2022;96(8):1728–1735.
79. Jung B. K., Jun J. W., Hasan Z., Chung S. H. Adsorptive removal of p-arsanilic acid from water using mesoporous zeolitic imidazolate framework-8. *Chemical Engineering Journal*. 2015;267:9–15.
80. Haghi A., Raissi H., Hashemzadeh H., Farzad F. Designing a high-performance smart drug delivery system for the synergetic co-absorption of DOX and EGCG on ZIF-8. *RSC Advances*. 2020;10(72):44533–44544.
81. Manousi N., Giannakoudakis D. A., Rosenberg E., Zachariadis G. A. Extraction of Metal Ions with Metal-Organic Frameworks. *Molecules*. 2019;24(24):4605.
82. Дейко Г. С., Кравцов Л. А., Давшан Н. А., Исаева В. И., Кустанов Л. М. Сорбция ионов свинца на композитах на основе цеолитоподобных имидазолатных каркасов ZIF-8 и ZIF-67 и альгината кальция. *Журнал физической химии*. 2022;96(8):1180–1187.
83. Zhuang J., Kuo C.-H., Chou L.-Y., Liu D.-Y., Weerapana E., Tsung C.-K. Optimized metal-organic-framework nanospheres for drug delivery: evaluation of small-molecule encapsulation. *ACS Nano*. 2014;8(3):2812–2819. DOI: 10.1021/nn406590q.
84. Wu Q., Niu M., Chen X., Tan L., Fu C., Ren X., Ren J., Li L., Xu K., Zhong H. Biocompatible and biodegradable zeolitic imidazolate framework/polydopamine nanocarriers for dual stimulus triggered tumor thermo-chemotherapy. *Biomaterials*. 2018;162:132–143.

85. Chen B., Yang Z. Zeolitic imidazolate framework materials: Recent progress in synthesis and applications. *Journal of Materials Chemistry A*. 2014;2:16811–16831.
86. Xie R., Yang P., Peng S., Cao Y., Yao X., Guo S., Yang W. A phosphorylcholine-based zwitterionic copolymer coated ZIF-8 nanodrug with a long circulation time and charged conversion for enhanced chemotherapy. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8:6128–6138.
87. Deria P., Mondloch J. E., Karagiari O., Bury W., Hupp J. T., Farha O. K. Beyond post-synthesis modification: evolution of metal–organic frameworks via building block replacement. *Chemical Society Reviews*. 2014;43(16):5896–5912.
88. Abdelhamid H. N. Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIF-8) for Biomedical Applications: A Review. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(34):7023–7075. DOI: 10.2174/0929867328666210608143703.
89. Keskin S., Kizilel S. Biomedical applications of metal organic frameworks. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2011;50(4):1799–1812.
90. Singh R., Prasad A., Kumar B., Kumari S., Sahu R. K., He-dau S. T. Potential of dual drug delivery systems: MOF as hybrid nano-carrier for dual drug delivery in cancer treatment. *ChemistrySelect*. 2022;7(36):e202201288.
91. Дьячкова Т. Ю., Макарова И. А., Ваганова Е. С., Давыдова О. А., Мосунова Т. В. Сорбционная очистка растворов от ионов тяжелых металлов с применением цеолита, модифицированного углеродными нанотрубками. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Химия*. 2019;11(2):16–27.
92. Макаров А. В. Адсорбция тяжелых металлов модифицированными цеолитами. *Современные технологии и научно-технический прогресс*. 2013;1:25.
93. Manousi N., Giannakoudakis D. A., Rosenberg E., Zachariadis G. A. Extraction of metal ions with metal–organic frameworks. *Molecules*. 2019;24(24):4605.
94. Hao J., Stavljenic Milasin I., Batu Eken Z., Mravak-Stipetic M., Pavelic K., Ozer F. Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. *Molecules*. 2021;26(20):6196. DOI: 10.3390/molecules26206196.
95. Saravanan M., Kumar V., Padmanabhan T. V., Banu F. Viscoelastic properties and antimicrobial effects of soft liners with silver zeolite in complete dental prosthesis wearers: an in vivo study. *The International Journal of Prosthodontics*. 2015;28(3):265–269. DOI: 10.11607/ijp.3740.
96. Pourhajibagher M., Bahador A. Enhanced reduction of polymicrobial biofilms on the orthodontic brackets and enamel surface remineralization using zeolite-zinc oxide nanoparticles-based antimicrobial photodynamic therapy. *BMC Microbiol*. 2021;21(1):273. DOI: 10.1186/s12866-021-02324-w.
97. Hajipour M. J., Fromm K. M., Ashkarran A. A., Jimenez de Aberasturi D., de Larramendi I. R., Rojo T., Serpooshan V., Parak W. J., Mahmoudi M. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*. 2012;30(10):499–511. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.06.004.
98. Alswat A. A., Ahmad M. B., Saleh T. A., Hussein M. Z. B., Ibrahim N. A. Effect of zinc oxide amounts on the properties and antibacterial activities of zeolite/zinc oxide nanocomposite. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*. 2016;68:505–511. DOI: 10.1016/j.msec.2016.6.028.
99. Alswat A. A., Ahmad M. B., Saleh T. A. Preparation and characterization of zeolite/zinc oxide-copper oxide nanocomposite: antibacterial activities. *Colloid and Interface Science Communications*. 2017;16:19–24.
100. Kihara T., Zhang Y., Hu Y., Mao Q., Tang Y., Miyake J. Effect of composition, morphology and size of nanozeolite on its in vitro cytotoxicity. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2011;111(6):725–730. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2011.01.017.
101. Yang F., Wen X., Ke Q.-F., Xie X.-T., Guo Y.-P. pH-responsive mesoporous ZSM-5 zeolites/chitosan core-shell nanodisks loaded with doxorubicin against osteosarcoma. *Materials Science and Engineering: C*. 2018;85:142–153. DOI: 10.1016/j.msec.2017.12.024.
102. Lei Z., Tang Q., Ju Y., Lin Y., Bai X., Luo H., Tong Z. Block copolymer@ZIF-8 nanocomposites as a pH-responsive multi-steps release system for controlled drug delivery. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2020;31(6):695–711. DOI: 10.1080/09205063.2020.1713451.
103. Hao J., Stavljenic Milasin I., Batu Eken Z., Mravak-Stipetic M., Pavelic K., Ozer F. Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. *Molecules*. 2021;26:6196. DOI: 10.3390/molecules26206196.
104. Tan C., Wu J., Wen Z. Doxorubicin-Loaded MnO₂@Zeolitic Imidazolate Framework-8 Nanoparticles as a Chemophotothermal System for Lung Cancer Therapy. *ACS Omega*. 2021;6(20):12977–12983. DOI: 10.1021/acsomega.0c05922.
105. Sharshheeva A., Iglina V. A., Nesterov P. V., Kuchur O. A., Garifullina E., Hey-Hawkins E., Ulasevich S. A., Skorb E. V., Vinogradov A. V., Morozov M. I. Light-controllable systems based on TiO(2)-ZIF-8 composites for targeted drug release: Communicating with tumour cells. *Current Gene Therapy*. 2019;7:6810–6821.
106. Kang Y., Yu X., Fan X., Aodenggerile, Zhao S., Tu C., Yan Z., Wang R., Li W., Qiu H. Tetramodal Imaging and Synergistic Cancer Radio-Chemotherapy Enabled by Multiple Component-Encapsulated Zeolitic Imidazolate Frameworks. *ACS Nano*. 2020;14:4336–4351.
107. Li X., Hou S., Chen J., He C.-E., Gao Y.-E., Lu Y., Jia D., Ma X., Xue P., Kang Y., Xu Z. Engineering silk sericin decorated zeolitic imidazolate framework-8 nanoplateform to enhance chemotherapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021;200:111594. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111594.
108. Guo H., Mukwaya V., Wu D., Xiong S., Dou H. Acid-Responsive Decomposable Nanomedicine Based on Zeolitic Imidazolate Frameworks for Near-Infrared Fluorescence Imaging/Chemotherapy Combined Tumor Theranostics. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):823. DOI: 10.3390/pharmaceutics16060823.
109. Adhikari C., Das A., Chakraborty A. Zeolitic imidazole framework (ZIF) nanospheres for easy encapsulation and controlled release of an anticancer drug doxorubicin under different external stimuli: a way toward smart drug delivery system. *Mol. Pharmaceutics*. 2015;12:3158–3166.
110. Wen X., Yang F., Ke Q.-F., Xie X.-T., Guo Y.-P. Hollow mesoporous ZSM-5 zeolite/chitosan ellipsoids loaded with doxorubicin as pH-responsive drug delivery systems against osteosarcoma. *Journal of Materials Chemistry B*. 2017;5:7866–7875.
111. Khatamian M., Divband B., Farahmand-Zahed F. Synthesis and characterization of Zinc (II)-loaded Zeolite/Graphene oxide nanocomposite as a new drug carrier. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*. 2016;66:251–258.

112. Abasian P., Radmansouri M., Habibi Jouybari M., Ghase-mi M.V., Mohammadi A., Irani M., Jazi F.S. Incorporation of magnetic NaX zeolite/DOX into the PLA/chitosan nanofibers for sustained release of doxorubicin against carcinoma cells death in vitro. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;121:398–406.
113. Zheng L., Zhang Y., Lin H., Kang S., Li Y., Sun D., Chen M., Wang Z., Jiao Z., Wang Y. Ultrasound and Near-Infrared Light Dual-Triggered Upconversion Zeolite-Based Nanocomposite for Hyperthermia-Enhanced Multimodal Melanoma Therapy via a Precise Apoptotic Mechanism. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020;12:32420–32431.
114. deKrafft K. E., Xie Z., Cao G., Tran S., Ma L., Zhou O. Z., Lin W. Iodinated Nanoscale Coordination Polymers as Potential Contrast Agents for Computed Tomography. *Angewandte Chemie International Edition*. 2009;48(52):9901–9904. DOI: 10.1002/anie.200904958.
115. Yan L., Chen X., Wang Z., Zhang X., Zhu X., Zhou M., Chen W., Huang L., Roy V.A.L., Yu P.K.N. Zhu G., Zhang W. Size Controllable and Surface Tunable Zeolitic Imidazolate Framework-8-Poly(acrylic acid sodium salt) Nanocomposites for pH Responsive Drug Release and Enhanced in Vivo Cancer Treatment. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017;9(38):32990–33000.
116. Duan D., Liu H., Xu M., Chen M., Han Y., Shi Y., Liu Z. Size-Controlled Synthesis of Drug-Loaded Zeolitic Imidazolate Framework in Aqueous Solution and Size Effect on Their Cancer Theranostics in Vivo. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2018;10(49):42165–42174. DOI: 10.1021/acsami.8b17660.
117. Longley D.B., Harkin D.P., Johnston P.G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 2013;3(5):330–338. DOI: 10.1038/nrc1074.
118. Cao Y., Jiang Z., Li Y., Wang Y., Yang Y., Akakuru O.U., Li J., Wu A. Tandem post-synthetic modification of a zeolitic imidazolate framework for CXCR4-overexpressed esophageal squamous cell cancer imaging and therapy. *Nanoscale*. 2020;12:12779–12789.
119. Jiang Z., Li Y., Wei Z., Yuan B., Wang Y., Akakuru O.U., Li Y., Li J., Wu A. Pressure-induced amorphous zeolitic imidazole frameworks with reduced toxicity and increased tumor accumulation improves therapeutic efficacy *In vivo*. *Bioactive Materials*. 2021;6(3):740–748.
120. Pandey A., Kulkarni S., Vincent A.P., Nannuri S.H., George S.D., Mutalik S. Hyaluronic acid-drug conjugate modified core-shell MOFs as pH responsive nanoplat-form for multimodal therapy of glioblastoma. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;588:119735. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119735.
121. Xiao X., Liang S., Zhao Y., Huang D., Xing B., Cheng Z., Lin J. Core-shell structured 5-FU-ZIF-90-ZnO as a biodegradable nanoplat-form for synergistic cancer therapy. *Nanoscale*. 2020;12:3846–3854.
122. Vilaça N., Amorim R., Machado A. F., Parpot P., Pereira M. F., Sardo M., Rocha J., Fonseca A. M., Neves I. C., Baltazar F. Potentiation of 5-fluorouracil encapsulated in zeolites as drug delivery systems for in vitro models of colorectal carcinoma. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013;112:237–244.
123. Sagir T., Huysal M., Durmus Z., Kurt B. Z., Senel M., Isik S. Preparation and in vitro evaluation of 5-fluorouracil loaded magnetite-zeolite nanocomposite (5-FU-MZNC) for cancer drug delivery applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;77:182–190.
124. Abd-Elsatar A. G., Farag M. M., Youssef H. F., Salih S. A., Mounier M. M., El-Meliegy E. Different zeolite systems for colon cancer therapy: Monitoring of ion release, cytotoxicity and drug release behavior. *Progress in Biomaterials*. 2019;8(2):101–113. DOI: 10.1007/s40204-019-0115-8.
125. Imran M., Ullah A., Saeed F., Nadeem M., Arshad M.U., Suleria H. Cucurmin anticancer, & antitumor perspectives: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018;58:1271–1293.
126. Zheng M., Liu S., Guan X., Xie Z. One-Step Synthesis of Nanoscale Zeolitic Imidazolate Frameworks with High Curcumin Loading for Treatment of Cervical Cancer. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015;7:22181–22187.
127. Xing Y., Jiang Z., Akakuru O. U., He Y., Li A., Li J., Wu A. Mitochondria-targeting zeolitic imidazole frameworks to overcome platinum-resistant ovarian cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;189:110837.
128. Amorim R., Vilaça N., Martinho O., Reis R. M., Sardo M., Rocha J., Fonseca A. M., Baltazar F., Neves I. C. Zeolite Structures Loading with an Anticancer Compound as Drug Delivery Systems. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2012;116:25642–25650.
129. Kannen H., Nomura S., Hazama H., Kaneda Y., Fujino T., Awazu K. Enhancement of Ionization Efficiency Using Zeolite in Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry of Multiple Drugs in Cancer Cells (Mass Spectrometry of Multiple Drugs in Cells Using Zeolite). *Mass Spectrometry*. 2020;9(1):A0091. DOI: 10.5702/massspectrometry.A0091.
130. Martinho O., Vilaça N., Castro P.J., Amorim R., Fonseca A. M., Baltazar F., Reis R. M., Neves I. C. In vitro and in vivo studies of temozolomide loading in zeolite structures as drug delivery systems for glioblastoma. *RSC Advances*. 2015;5:28219–28227.
131. Khojaewa V., Lopatin O., Zelenikhin P., Ilinskaya O. Zeolites as Carriers of Antitumor Ribonuclease Binas. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:442. DOI: 10.3389/fphar.2019.00442.
132. Souza I. M. S., García-Villén F., Viseras C., Pergher S. B. C. Zeolites as Ingredients of Medicinal Products. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1352. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051352.
133. Guo Y. P., Long T., Song Z. F., Zhu Z. A. Hydrothermal Fabrication of ZSM-5 Zeolites: Biocompatibility, Drug Delivery Property, and Bactericidal Property. *Journal of Biomedical Materials Research – Part B Applied Biomaterials*. 2014;102:583–591.
134. Yassue-Cordeiro P. H., Zandonai C. H., Genesi B. P., Lopes P. S., Sanchez-Lopez E., Garcia M. L., Fernandes-Machado N. R. C., Severino P., Souto E. B., da Silva C. F. Development of Chitosan/Silver Sulfadiazine/Zelolite Composite Films for Wound Dressing. *Pharmaceutics*. 2019;11:535.
135. Szegedi Á., Popova M., Trendafilova I., Trif L., Mihály J., Makk J., Mavrodinova V. Bicomponent Drug Formulation for Simultaneous Release of Ag and Sulfadiazine Supported on Nanosized Zeolite Beta. *Nano-Structures & Nano-Objects*. 2020;24:100562.
136. Moradi S., Barati A., Tonelli A. E., Hamed H. Effect of Clinoptilolite on Structure and Drug Release Behavior of Chitosan/Thyme Oil γ -Cyclodextrin Inclusion Compound Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*. 2021;138:49822.
137. Kocaaga B., Kurkuoglu O., Tatlier M., Batirel S., Guner F. S. Low-Methoxyl Pectin–Zeolite Hydrogels Controlling Drug Release Promote In Vitro Wound Healing. *Journal of Applied Polymer Science*. 2019;136:47640.

138. Kocaaga B., Kurkcuoglu O., Tatlier M., Dinler-Doganay G., Batirol S., Güner, F. S. Pectin-Zeolite-Based Wound Dressings with Controlled Albumin Release. *Polymers*. 2022;14:460.
139. Youssefi Azarfam M., Nasirinezhad M., Naeim H., Zarrintaj P., Saeb M. A Green Composite Based on Gelatin/Agarose/Zeolite as a Potential Scaffold for Tissue Engineering Applications. *Journal of Composites Science*. 2021;5(5):125. DOI: 10.3390/jcs5050125.
140. Wise A. J., Sefy J. S., Barbu E., O'Malley A. J., van der Merwe S. M., Cox P. A. Zero-Order and Prolonged Release of Atenolol from Microporous FAU and BEA Zeolites, and Mesoporous MCM-41: Experimental and Theoretical Investigations. *Journal of Controlled Release*. 2020;327:140–149. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.027.
141. Souza I. M. S., Sainz-Díaz C. I., Viseras C., Pergher S. B. C. Adsorption Capacity Evaluation of Zeolites as Carrier of Isoniazid. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2020;292:109733. DOI: 10.1016/j.micromeso.2019.109733.
142. Souza I. M. S., Borrego-Sánchez A., Sainz-Díaz C. I., Viseras C., Pergher S. B. C. Study of Faujasite Zeolite as a Modified Delivery Carrier for Isoniazid. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;118:111365. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111365.
143. Souza I. M. S., Borrego-Sánchez A., Rigoti E., Sainz-Díaz C. I., Viseras C., Pergher S. B. C. Experimental and Molecular Modelling Study of Beta Zeolite as Drug Delivery System. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2021;321:111152. DOI: 10.1016/j.micromeso.2021.111152.
144. Karavasili C., Kokove L., Kontopoulou I., Eleftheriadis G. K., Bouropoulos N., Fatouros D. G. Dissolution Enhancement of the Poorly Soluble Drug Nifedipine by Co-Spray Drying with Microporous Zeolite Beta. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2016;35:91–97.
145. Karavasili C., Amanatiadou E. P., Kontogiannidou E., Eleftheriadis G. K., Bouropoulos N., Pavlidou E., Kontopoulou I., Vizirianakis I. S., Fatouros D. G. Comparison of Different Zeolite Framework Types as Carriers for the Oral Delivery of the Poorly Soluble Drug Indomethacin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;528:76–87.
146. Kontogiannidou E., Karavasili C., Kouskoura M. G., Filippoussi M., Van Tendeloo G., Andreadis I. I., Eleftheriadis G. K., Kontopoulou I., Markopoulou C. K., Bouropoulos N. In Vitro and Ex Vivo Assessment of Microporous Faujasite Zeolite (NaX-FAU) as a Carrier for the Oral Delivery of Danazol. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;51:177–184.
147. Yaneva Z., Ivanova D., Popov N. Clinoptilolite Microparticles as Carriers of Catechin-Rich Acacia Catechu Extracts: Microencapsulation and In Vitro Release Study. *Molecules*. 2021;26:1655.
148. Rimoli M. G., Rabaioli M. R., Melisi D., Curcio A., Mondello S., Mirabelli R., Abignente E. Synthetic Zeolites as a New Tool for Drug Delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2008;87(1):156–164. DOI: 10.1002/jbm.a.31763.
149. Khodaverdi E., Soleimani H. A., Mohammadpour F., Hadizadeh F. Synthetic Zeolites as Controlled-Release Delivery Systems for Anti-Inflammatory Drugs. *Chemical Biology & Drug Design*. 2016;87:849–857.
150. Khodaverdi E., Honarmandi R., Alibolandi M., Baygi R. R., Hadizadeh F., Zohuri G. Evaluation of synthetic zeolites as oral delivery vehicle for anti-inflammatory drugs. *The Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2014;17(5):337–343.
151. Datt A., Fields D., Larsen S. C. An experimental and computational study of the loading and release of aspirin from zeolite HY. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2012;116(40):21382–21390. DOI: 10.1021/jp3067266.
152. Dyer A., Morgan S., Wells P., Williams C. The Use of Zeolites as Slow Release Anthelmintic Carriers. *Journal of Helminthology*. 2000;74:137–141.
153. Sandomierski M., Zielińska, M., Voelkel, A. Calcium Zeolites as Intelligent Carriers in Controlled Release of Bisphosphonates. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;578:119117.
154. Neolaka Y. A. B., Darmokoesoemo H., Adu A. A., Lawa Y., Naat J., Riwa A. A. P., Bui M. F., Wila E. C., Fahirah M. A., Budiastant T. A. Study of Mordenite Natural Zeolite Type Modified by Cu(II) Cation as an Oral Safe Drug Carrier for Ibuprofen and Meloxicam. *Journal of Molecular Liquids*. 2022;352:118734.
155. Nezamzadeh-Ejehieh A., Tavakoli-Ghinani S. Effect of a Nano-Sized Natural Clinoptilolite Modified by the Hexadecyltrimethyl Ammonium Surfactant on Cephalexin Drug Delivery. *Comptes Rendus Chimie*. 2014;17:49–61.
156. de Gennaro B., Catalanotti L., Cappelletti P., Langella A., Mercurio M., Serri C., Biondi M., Mayol L. Surface Modified Natural Zeolite as a Carrier for Sustained Diclofenac Release: A Preliminary Feasibility Study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;130:101–109.
157. Krajišnik D., Daković A., Malenović A., Kragović M., Milić J. Ibuprofen Sorption and Release by Modified Natural Zeolites as Prospective Drug Carriers. *Clay Minerals*. 2015;50:11–22.
158. Pasquino R., Di Domenico M., Izzo F., Gaudino D., Vanzanella V., Grizzuti N., de Gennaro B. Rheology-Sensitive Response of Zeolite-Supported Anti-Inflammatory Drug Systems. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2016;146:938–944.
159. Izzo F., Mercurio M., de Gennaro B., Aprea P., Cappelletti P., Daković A., Germinario C., Grifa C., Smiljanic D., Langella A. Surface Modified Natural Zeolites (SMNZs) as Nanocomposite Versatile Materials for Health and Environment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;182:110380.
160. Sandomierski M., Jakubowski M., Ratajczak M., Voelkel A. Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) modified titanium alloy for controlled release of drugs for osteoporosis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):9103. DOI: 10.1038/s41598-022-13187-0.
161. Li Y., Cai Y., Chen T., Bao X. Zeolites: A series of promising biomaterials in bone tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:1066552. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1066552.
162. Aslani Z., Nazemi N., Rajabi N., Kharaziha M., Bakhsheshi-Rad H. R., Kasiri-Asgarani M., Najafinezhad A., Ismail A. F., Sharif S., Berto F. Antibacterial Activity and Cell Responses of Vancomycin-Loaded Alginate Coating on ZSM-5 Scaffold for Bone Tissue Engineering Applications. *Materials*. 2022;15(14):4786. DOI: 10.3390/ma15144786.
163. Chebbi M., Azambre B., Cantrel L., Huvé M., Albiol T. Influence of structural, textural and chemical parameters of silver zeolites on the retention of methyl iodide. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2017;244:137–150.
164. Singh S. Zinc oxide nanoparticles impacts: Cytotoxicity, genotoxicity, developmental toxicity, and neurotoxicity. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2019;29:300–311.

165. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A., Kaus N. H. M., Ann L. C., Bakhori S. K. M., Hasan H., Mohamad D. Review on Zinc Oxide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism. *Nano-Micro Letters*. 2015;7:219–242.
166. Buchwald Z., Sandomierski M., Voelkel A. Calcium-Rich 13X Zeolite as a Filler with Remineralizing Potential for Dental Composites. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2020;6(7):3843–3854. DOI: 10.1021/acsbomaterials.0c00450.
167. Kim H.-J., Son J. S., Kim K.-H., Kwon T.-Y. Antimicrobial Activity of Glass Ionomer Cement Incorporated with Chlorhexidine-Loaded Zeolite Nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2016;16(2):1450–1453. DOI: 10.1166/jnn.2016.11915.
168. Nikawa H., Yamamoto T., Hamada T., Rahardjo M. B., Murata H., Nakanoda S. Antifungal effect of zeolite-incorporated tissue conditioner against *Candida albicans* growth and/or acid production. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2008;24:350–357. DOI: 10.1111/j.1365-2842.1997.tb00339.x.
169. Çinar Ç., Odabaş M., Gürel M. A., Baldağ I. The effects of incorporation of silver-zeolite on selected properties of mineral trioxide aggregate. *Dental Materials Journal*. 2013;32(6):872–876. DOI: 10.4012/dmj.2012-314.
170. Ghatole K., Patil A., Giriappa R. H., Singh T. V., Jyotsna S. V., Rairam S. Evaluation of Antibacterial Efficacy of MTA with and without Additives Like Silver Zeolite and Chlorhexidine. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(6):11–14. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18014.7913.
171. Bedi R. S., Beving D. E., Zanello L. P., Yan Y. Biocompatibility of corrosion-resistant zeolite coatings for titanium alloy biomedical implants. *Acta Biomaterialia*. 2009;5(8):3265–3271. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.04.019.
172. Zhang X., Chen J., Pei X., Wang J., Wan Q., Jiang S., Huang C., Pei X. Enhanced Osseointegration of Porous Titanium Modified with Zeolitic Imidazolate Framework-8. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017;9:25171–25183. DOI: 10.1021/acscami.7b07800.
173. Chen J., Zhang X., Huang C., Cai H., Hu S., Wan Q., Pei X., Wang J. Osteogenic activity and antibacterial effect of porous titanium modified with metal-organic framework films. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2016;105:834–846. DOI: 10.1002/jbm.a.35960.
174. Kraljević Pavelić S., Simović Medica J., Gumbarević D., Filošević A., Pržulj N., Pavelić K. Critical Review on Zeolite Clinoptilolite Safety and Medical Applications in vivo. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1350. DOI: 10.3389/fphar.2018.01350.
175. Mastinu A., Kumar A., Maccarinelli G., Bonini S. A., Premoli M., Aria F., Gianoncelli A., Memo M. Zeolite Clinoptilolite: Therapeutic Virtues of an Ancient Mineral. *Molecules*. 2019;24(8):1517. DOI: 10.3390/molecules24081517.
176. Pavelić K., Hadžija M., Bedrica L., Pavelić J., Đikić I., Katić M., Kralj M., Bosnar M. H., Kapitanović S., Poljak-Blaži M., Križanac Š., Stojković R., Jurin M., Subotić B., Čolić M. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *Journal of Molecular Medicine*. 2001;78:708–720. DOI: 10.1007/s001090000176.
177. Pavelić K., Katić M., Sverko V., Marotti T., Bosnjak B., Balog T., Stojković R., Radacic M., Colic M., Poljak-Blaži M. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2002;128(1):37–44. DOI: 10.1007/s00432-001-0301-6.
178. Demirel E., Ghattas C. F., Radwan M. O., Elamin E. M. Clinical and prognostic features of erionite-induced malignant mesothelioma. *Yonsei Medical Journal*. 2015;56(2):311–323. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.2.311.
179. Attanoos R. L., Churg A., Galateau-Salle F., Gibbs A. R., Roggli V. L. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018;142(6):753–760. DOI: 10.5858/arpa.2017-0365-RA.
180. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: World health organization; 1987. 449 p.
181. Dogan A. U., Baris Y. I., Dogan M., Emri S., Steele I., Elmishad A. G., Carbone M. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Research*. 2006;66(10):5063–5068. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4642.
182. Patel J. P., Brook M. S. Erionite asbestiform fibres and health risk in Aotearoa/New Zealand: A research note. *New Zealand Geographer*. 2021;77(2):123–129.
183. Fach E., Kristovich R., Long J. F., Waldman W. J., Dutta P. K., Williams M. V. The effect of iron on the biological activities of erionite and mordenite. *Environment International*. 2003;29(4):451–458. DOI: 10.1016/S0160-4120(02)00193-9.
184. Dogan A. U., Dogan M. Re-evaluation and re-classification of erionite series minerals. *Environmental Geochemistry and Health*. 2008;30(4):355–366. DOI: 10.1007/s10653-008-9163-z.
185. Kshirsagar P., Miranda-Avilés R., Loza-Aguirre I., Li Y., Alquiza M. J. P. Y., Moncada-Sánchez C. D., Hernández-Jiménez A. Erionite series minerals in felsic volcanic rocks of southern Mesa Central, Guanajuato, Mexico. *Environmental Earth Sciences*. 2021;80(19):1–21.
186. Reid G., Klebe S., van Zandwijk N., George A. M. Asbestos and Zeolites: from A to Z via a Common Ion. *Chemical Research in Toxicology*. 2021;34(4):936–951. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00286.
187. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*. 2006;5(1):14. DOI: 10.1186/1477-3163-5-14.
188. Pacella A., Cremisini C., Nardi E., Montareali M. R., Pettiti I., Giordani M., Ballirano P. Different erionite species bind iron into the structure: A potential explanation for fibrous erionite toxicity. *Minerals*. 2018;8(2):36.
189. Gualtieri A. F., Gandolfi N. B., Passaglia E., Pollastri S., Mattioli M., Giordani M., Gualtieri M. L. Is fibrous ferrierite a potential health hazard? Characterization and comparison with fibrous erionite. *American Mineralogist: Journal of Earth and Planetary Materials*. 2018;103(7):1044–1055.
190. Ahali Abadeh Z., Saviano G., Ballirano P., Santonicola M. G. Curcumin-loaded zeolite as anticancer drug carrier: Effect of curcumin adsorption on zeolite structure. *Pure and Applied Chemistry*. 2020;92(3):461–471. DOI: 10.1515/pac-2018-1213.
191. Derakhshankhah H., Jafari S., Sarvari S., Barzegari E., Moakedi F., Ghorbani M., Varnamkhasti B. S., Jaymand M., Izadi Z., Tayebi L. Biomedical Applications of Zeolitic Nanoparticles, with an Emphasis on Medical Interventions. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:363–386. DOI: 10.2147/IJN.S234573.
192. Lehman S. E., Larsen S. C. Zeolite and mesoporous silica nanomaterials: greener syntheses, environmental applications and biological toxicity. *Environmental Science: Nano*. 2014;1(3):200–213.

193. Katic M., Bosnjak B., Gall-Troselj K., Dikic I., Pavelic K. A clinoptilolite effect on cell media and the consequent effects on tumor cells *in vitro*. *Frontiers in Bioscience*. 2006;11(2):1722–1732. DOI: 10.2741/1918.
194. Zakeri N., Rezaie H. R., Javadvpour J., Kharaziha M. Effect of pH on cisplatin encapsulated zeolite nanoparticles: Release mechanism and cytotoxicity. *Materials Chemistry and Physics*. 2021;273:124964.
195. Mintova S., Burtea C., Hébert C. Corona protein composition and cytotoxicity evaluation of ultra-small zeolites synthesized from template free precursor suspensions. *Toxicology Research*. 2013;2(4):270–279.
196. Abd-Elstatar A. G., Farag M. M., Youssef H. F., Salih S. A., Mounier M. M., El-Meliegy E. Different zeolite systems for colon cancer therapy: monitoring of ion release, cytotoxicity and drug release behavior. *Progress in Biomaterials*. 2019;8(2):101–113. DOI: 10.1007/s40204-019-0115-8.
197. Паничев А. М., Кулаков Ю. В., Гульков А. Н. Применение цеолитов в медицине. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2003;4(4):21–24.
198. Гайдаш А. А., Апчел В. Я., Ивченко Е. В., Белый В. И., Бакакин В. В. Влияние цеолитовых туфов на организм при пероральном поступлении. *Вестник российской военно-медицинской академии*. 2016;1(53):115–123.
199. Цеолиты. Эволюция знаний. Экспериментальные и клинические исследования БАД серии «Литовит». Том 2. Новосибирск: «ЭКОР-книга»; ЗАО НПФ «НОВЬ»; 2011. 175 с.
200. Kraljević Pavelić S., Saftić Martinović L., Simović Medica J., Žuvić M., Perdija Ž., Krpan D., Eisenwagen S., Orct T., Pavelić K. Clinical Evaluation of a Defined Zeolite-Clinoptilolite Supplementation Effect on the Selected Blood Parameters of Patients. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:851782. DOI: 10.3389/fmed.2022.851782.
1. Moshoeshoe M., Nadiye-Tabbiruka M. S., Obuseng V. A. Review of the Chemistry, Structure, Properties and Applications of Zeolites. *American Journal of Materials Science*. 2017;7:196–221.
2. Furukawa H., Cordova K. E., O'Keeffe M., Yaghi O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*. 2013;341(6149):1230444. DOI: 10.1126/science.1230444.
3. Tanaka S., Tanaka Y. A. Simple Step toward Enhancing Hydrothermal Stability of ZIF-8. *ACS Omega*. 2019;4(22):19905–19912. DOI: 10.1021/acsomega.9b02812.
4. Kermanian M., Nadri S., Mohammadi P., Iravani S., Ahmadi N., Alinezhad V., Shokrgozar M.-A., Haddad M., Mostafavi E., Maleki A. Zeolitic imidazolate frameworks: From bactericidal properties to tissue regeneration. *Journal of Controlled Release*. 2023;359:326–346. DOI: 10.1016/j.jconrel.2023.06.002.
5. Bacakova L., Vandrovцова M., Kopova I., Jirka I. Applications of zeolites in biotechnology and medicine – a review. *Biomaterials science*. 2018;6(5):974–989.
6. Yazdi M. K., Zarrintaj P., Hosseiniamoli H., Mashhadzadeh A. H., Saeb M. R., Ramsey J. D., Ganjali M. R., Mozafari M. Zeolites for theranostic applications. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8(28):5992–6012. DOI: 10.1039/d0tb00719f.
7. Cadar O., Senila M., Hoaghia M.-A., Scurtu D., Miu I., Levei E. A. Effects of Thermal Treatment on Natural Clinoptilolite-Rich Zeolite Behavior in Simulated Biological Fluids. *Molecules*. 2020;25(11):2570. DOI: 10.3390/molecules25112570.
8. Mastinu A., Kumar A., Maccarinelli G., Bonini S. A., Premoli M., Aria F., Gianoncelli A., Memo M. Zeolite clinoptilolite: Therapeutic virtues of an ancient mineral. *Molecules*. 2019;24(8):1517. DOI: 10.3390/molecules24081517.
9. Li L. J., Chu C.-H., Yu O. Y. Application of Zeolites and Zeolitic Imidazolate Frameworks in Dentistry – A Narrative Review. *Nanomaterials*. 2023;13(22):2973. DOI: 10.3390/nano13222973.
10. Serykh A. I. Formation, nature and physicochemical properties of cationic centers in catalytic systems based on high-silica zeolites. [Dissertation.] Moscow; 2014. 47 p. Available at: <https://www.dissercat.com/content/formirovanie-priroda-i-fiziko-khimicheskiesvoistva-kationnykh-tsentrov-v-kataliticheskikh-s>. Accessed: 30.08.2024. (In Russ.)
11. Noviello M., Gattullo C. E., Faccia M., Paradiso V. M., Gambacorta G. Application of natural and synthetic zeolites in the oenological field. *Food Research International*. 2021;150:110737.
12. Pérez-Botella E., Valencia S., Rey F. Zeolites in Adsorption Processes: State of the Art and Future Prospects. *Chemical Reviews*. 2022;122(24):17647–17695. DOI: 10.1021/acs.chemrev.2c00140.
13. Wan Y., Xu W., Ren X., Wang Y., Dong B., Wang L. Microporous frameworks as promising platforms for antibacterial strategies against oral diseases. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2020;8:628. DOI: 10.3389/fbioe.2020.00628.
14. Cheong Y.-W., Wong K.-L., Ooi B. S., Ling T. C., Khoerunnisa F., Ng E.-P. Effects of synthesis parameters on crystallization behavior of K-MER zeolite and its morphological properties on catalytic cyanoethylation reaction. *Crystals*. 2020;10(2):64. DOI: 10.3390/cryst10020064.
15. Jiang N., Shang R., Heijman S. G. J., Rietveld L. C. High-silica zeolites for adsorption of organic micro-pollutants in water treatment: A review. *Water Research*. 2018;144:145–161. DOI: 10.1016/j.watres.2018.07.017.
16. Abdulmalek K. H., Morozova N. N., Murtazin N. F. Study of phase-mineral composition of zeolite rocks by X-ray phase analysis. *News of the Kazan State University of Architecture and Engineering*. 2019;2(48):219–228. (In Russ.)
17. Kulpina Yu. N., Prokofiev V. Yu., Gordina N. E., Khmylova O. E., Petukhova N. V., Gazakhova S. I. Use of IR spectroscopy to study the structure of low-modulus zeolites. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*. 2017;60(5):44–50. (In Russ.)
18. Patel J. P., Brook M. S., Kah M., Hamilton A. Global geological occurrence and character of the carcinogenic zeolite mineral, erionite: A review. *Frontiers in Chemistry*. 2022;10:1066565. DOI: 10.3389/fchem.2022.1066565.
19. Cangiotti M., Salucci S., Battistelli M., Falcieri E., Mattioli M., Giordani M., Ottaviani M. F. EPR, TEM and cell viability study of asbestiform zeolite fibers in cell media. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2018;161:147–155. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2017.10.045.
20. Cangiotti M., Battistelli M., Salucci S., Falcieri E., Mattioli M., Giordani M., Ottaviani M. F. Electron paramagnetic resonance and transmission electron microscopy study of the interactions between asbestiform zeolite fibers and model membranes. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*. 2017;80(3):171–187. DOI: 10.1080/15287394.2016.1275901.

21. Ballirano P., Pacella A., Cremisini C., Nardi E., Fantauzzi M., Atzei D., Rossi A., Cametti G. Fe (II) segregation at a specific crystallographic site of fibrous erionite: A first step toward the understanding of the mechanisms inducing its carcinogenicity. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2015;211:49–63.
22. Bloise A., Barca D., Gualtieri A. F., Pollastri S., Belluso E. Trace elements in hazardous mineral fibres. *Environmental Pollution*. 2016;216:314–323. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.06.007.
23. Elizalde-González M. P., Mattusch J., Wennrich R., Morgenstern P. Uptake of arsenite and arsenate by clinoptilolite-rich tuffs. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2001;46(2–3):277–286.
24. Beaucham C., King B., Feldmann K., Harper M., Dozier A. Assessing occupational erionite and respirable crystalline silica exposure among outdoor workers in Wyoming, South Dakota, and Montana. *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*. 2018;15(6):455–465. DOI: 10.1080/15459624.2018.1447116.
25. Giordani M., Mattioli M., Ballirano P., Pacella A., Cenni M., Boscardin M., Valentini L. Geological occurrence, mineralogical characterization, and risk assessment of potentially carcinogenic erionite in Italy. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. 2017;20(2):81–103. DOI: 10.1080/10937404.2016.1263586.
26. Pacella A., Ballirano P., Cametti G. Quantitative chemical analysis of erionite fibres using a micro-analytical SEM-EDX method. *European Journal of Mineralogy*. 2016;28(2):257–264. DOI: 10.1127/ejm/2015/0027-2497.
27. Croce A., Musa M., Allegrina M., Rinaudo C., Baris Y. I., Dogan A. U., Carbone M. Micro-Raman spectroscopy identifies crocidolite and erionite fibers in tissue sections. *Journal of Raman Spectroscopy*. 2013;44(10):1440–1445.
28. Furukawa H., Cordova K. E., O'Keeffe M., Yaghi O. M. The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks. *Science*. 2013;341(6149):1230444. DOI: 10.1126/science.1230444.
29. Banerjee R., Phan A., Wang B., Knobler C., Furukawa H., O'Keeffe M., Yaghi O. M. High-throughput synthesis of zeolitic imidazolate frameworks and application to CO₂ capture. *Science*. 2008;319(5865):939–943.
30. Moggach S. A., Bennett T. D., Cheetham A. K. The effect of pressure on ZIF-8: increasing pore pressure and the formation of a high-pressure phase at 1.47 GPa. *Angewandte Chemie*. 2009;121(38):7221–7223.
31. Fairen-Jimenez D., Moggach S. A., Wharmby M. T., Wright P. A., Parsons S., Düren T. Opening the gate: framework flexibility in ZIF-8 explored by experiments and simulations. *Journal of the American Chemical Society*. 2011;133(23):8900–8902. DOI: 10.1021/ja202154j.
32. Sameni M., Moradbeigi P., Hosseini S., Ghaderian S. M. H., Jajarmi V., Miladipour A. H., Basati H., Abbasi M., Salehi M. ZIF-8 Nanoparticle: A Valuable Tool for Improving Gene Delivery in Sperm-Mediated Gene Transfer. *Biological Procedures Online*. 2024;26:4. DOI: 10.1186/s12575-024-00229-2.
33. Zhou L., Li N., Owens G., Chen Z. Simultaneous removal of mixed contaminants, copper and norfloxacin, from aqueous solution by ZIF-8. *Chemical Engineering Journal*. 2019;362:628–637. DOI: 10.1016/j.cej.2019.01.068.
34. de Moura Ferraz L. R., Gonçalves Alves Tabosa A. É., Souza da Silva Nascimento D. D., Silva Ferreira A., de Albuquerque Wanderley Sales V., Rodrigues Silva J. Y., Alves Júnior S., Araújo Rolim L., de Souza Pereira J. J., Rolim-Neto P. J. ZIF-8 as a promising drug delivery system for benzimidazole: development, characterization, in vitro dialysis release and cytotoxicity. *Scientific Reports*. 2020;10:16815. DOI: 10.1038/s41598-020-73848-w.
35. Wallbridge S. P., Archer S., Elsegood M. R. J., Wagner J. L., Christie J. K., Dann S. E. An investigation into the adsorption mechanism of *n*-butanol by ZIF-8: a combined experimental and *ab initio* molecular dynamics approach. *Physical Chemistry Chemical Physics*. 2023;25:19911–19922.
36. Butova V. V., Polyakov V. A., Bulanov, Soldatov M. A., Yahia I. S., Zahran H. Y., Abd El-Rehim A. F., Garni H. E., Aboraia A. M., Soldatov A. V. MW synthesis of ZIF-65 with a hierarchical porous structure. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2020;293:109685.
37. Butova V. V., Budnik A. P., Bulanov E. A., Soldatov A. V. New microwave-assisted synthesis of ZIF-8. *Mendeleev Communications*. 2016;26(1):43–44.
38. Cravillon J., Schröder C. A., Bux H., Rothkirch A., Caro J., Wiebcke M. Formate modulated solvothermal synthesis of ZIF-8 investigated using time-resolved *in situ* X-ray diffraction and scanning electron microscopy. *CrystEngComm*. 2012;14(2):492–498.
39. Jung B. K., Jun J. W., Hasan Z., Jhung S. H. Adsorptive removal of *p*-arsanilic acid from water using mesoporous zeolitic imidazolate framework-8. *Chemical Engineering Journal*. 2015;267:9–15.
40. Poryvaev A. S. Study of ZIF-8 MOCP by ESR spectroscopy using an encapsulated spin probe. [Dissertation.] Novosibirsk; 2021. 139 p. Available at: <https://www.dissertat.com/content/issledovanie-mokp-zif-8-metodom-epr-spektroskopii-s-ispolzovaniem-inkapsulirovannogo-spinovo>. Accessed: 30.08.2024. (In Russ.)
41. Cerri G., Farina M., Brundu A., Daković A., Giunchedi P., Gavini E., Rassu G. Natural zeolites for pharmaceutical formulations: Preparation and evaluation of a clinoptilolite-based material. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2016;223:58–67.
42. Vinaches P., Bernardo-Gusmão K., Pergher S. B. C. An Introduction to Zeolite Synthesis Using Imidazolium-Based Cations as Organic Structure-Directing Agents. *Molecules*. 2017;22:1307.
43. Hao J., Milašin I. S., Eken Z. B., Mravak-Stipetic M., Pavličić K., Ozer F. Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. *Molecules*. 2021;26:6196.
44. Anthony J. L., Davis M. E. Assembly of Zeolites and Crystalline Molecular Sieves. In: Adachi M., Lockwood D. J., editors. *Self-Organized Nanoscale Materials*. New York: Springer Science; 2006. P. 159–185.
45. Souza I. M. S., García-Villén F., Viseras C., Perger S. B. C. Zeolites as Ingredients of Medicinal Products. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1352. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051352.
46. Datt A., Ndiege N., Larsen S. C. Development of porous nanomaterials for applications in drug delivery and imaging. In: Nagarajan R., editor. *Nanomaterials for Biomedicine*. Washington: American Chemical Society; 2012. P. 239–258.
47. Kazantseva L. K., Seretkin Yu. V. Method of obtaining NaY Zeolite. Patent RUS No. RU2476378C1. 07/25/2011. Available at: <https://patents.google.com/patent/RU2476378C1/ru>. Accessed: 30.08.2024. (In Russ.)

48. Aripova M. H., Kadirov O. S., Tillaev S. U., Khudainazarov Zh. O. U., Fayzieva F. M., Ruzieva F. O. Obtaining low-modulus synthetic zeolites based on local raw materials. *Universum: chemistry and biology*. 2022;92(2–1):65–70. (In Russ.)
49. Prokofiev V. Yu., Gordina N. E., Konstantinova E. M., Khramtsova A. P. Method for producing synthetic granulated zeolite NaP. Patent RUS No. 2652210. 10.07.2017. (In Russ.)
50. Sakhautdinov R. A., Sokolova V. V. About the synthesis of zeolites. *Science leader*. 2022;67(22):46–49. (In Russ.)
51. Gordina N. E., Prokofiev V. Yu. Preparation of synthetic LTA zeolite from mechanically activated mixtures of metakaolin. *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii. Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya*. 2013;56(10):79–84. (In Russ.)
52. Zaarour M., Dong B., Naydenova I., Retoux R., Minto-va S. Progress in zeolite synthesis promotes advanced applications. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2014;189:11–21.
53. Corma A., Garcia H. Supramolecular host-guest systems in zeolites prepared by ship-in-a-bottle synthesis. *European Journal of Inorganic Chemistry*. 2004;2004(6):1143–1164.
54. Cundy C. S., Cox P. A. The hydrothermal synthesis of zeolites: history and development from the earliest days to the present time. *Chemical reviews*. 2003;103(3):663–702.
55. Kumar S., Wang Z., Penn R. L., Tsapatsis M. A structural resolution cryo-TEM study of the early stages of MFI growth. *Journal of the American Chemical Society*. 2008;130(51):17284–17286. DOI: 10.1021/ja8063167.
56. Derakhshankhah H., Jafari S., Sarvari S., Barzegari E., Moakedi F., Ghorbani M., Varnamkhasti B. S., Jaymand M., Izadi Z., Tayebi L. Biomedical applications of zeolitic nanoparticles, with an emphasis on medical interventions. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:363–386. DOI: 10.2147/IJN.S234573.
57. Fariás T., de Ménorval L. C., Zajac J., Rivera A. Adsorption of drugs onto natural clinoptilolite modified by adsorption of cationic surfactants. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2010;76(2):421–426.
58. Nezamzadeh-Ejhi A., Tavakoli-Ghinani S. Effect of a nano-sized natural clinoptilolite modified by the hexadecyltrimethyl ammonium surfactant on cephalexin drug delivery. *Comptes Rendus Chimie*. 2014;17(1):49–61. DOI: 10.1016/j.crci.2013.07.009.
59. Lee Y. R., Jang M. S., Cho H. Y., Kwon H. J., Kim S., Ahn W. S. ZIF-8: a comparison of synthesis methods. *Chemical Engineering Journal*. 2015;271:276–280.
60. Wang Q., Sun Y., Li S., Zhang P., Yao Q. Synthesis and modification of ZIF-8 and its application in drug delivery and tumor therapy. *RSC Advances*. 2020;10(62):37600–37620. DOI: 10.1039/d0ra07950b.
61. Chen W., Du L., Wu C. Hydrothermal synthesis of MOFs. In: Yang J., Yang Y.-W. *Metal-Organic frameworks for Biomedical Applications*. Amsterdam: Elsevier; 2020. P. 141–57.
62. Thomas-Hillman I., Laybourn A., Dodds C., Kingman S. W. Realising the environmental benefits of metal-organic frameworks: recent advances in microwave synthesis. *Journal of Materials Chemistry A*. 2018;6(25):11564–11581.
63. Deiko G. S., Kravtsov L. A., Davshan N. A., Isaeva V. I., Kustov L. M. Sorption of lead ions on composites based on zeolite imidazolate frameworks ZIF-8 and ZIF-67 and calcium alginate. *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2022;96(8):1180–1187. (In Russ.)
64. Park K. S., Ni Z., Côté A. P., Choi J. Y., Huang R., Uribe-Romo F. J., Chae H. K., O'Keeffe M., Yaghi O. M. Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006;103(27):10186–10191. DOI: 10.1073/pnas.0602439103.
65. Chen W., Sun L., Li Q., Huo L., Zhao H. Defect-rich MoS₂/r-GO hybrid via microwave-assisted solvothermal process for efficient electrocatalytic hydrogen evolution. *International Journal of Hydrogen Energy*. 2020;45(3):22459–22468. DOI: 10.1016/j.ijhydene.2020.06.114.
66. Krasnikov A. A., Lvova E. S., Kurzina I. A. Synthesis and study of physical-chemical properties of zeolite imidazolate frameworks. *Tomsk State University Journal of Chemistry*. 2020;19:37–44. (In Russ.)
67. Wijaya C. J., Ismadji S., Apamarta H. W., Gunawan S. Facile and Green Synthesis of Starfruit-Like ZIF-L, and Its Optimization Study. *Molecules*. 2021;26(15):4416. DOI: 10.3390/molecules26154416.
68. Nurain A. S. Z., Wan S. W. N., Norhaniza Y., Mohd Y. M. Z., Rafidah H., Fauzi I. A. Synthesis of zeolitic imidazolate framework-8 (ZIF-8) using different solvents for lead and cadmium adsorption. *Applied Nanoscience*. 2023;13(6):4005–4019.
69. Shahsavari M., Mohammadzadeh Jahani P., Sheikhshoaei I., Tajik S., Aghaei Afshar A., Askari M. B., Salarizadeh P., Di Bartolomeo A., Beitollahi H. Green Synthesis of Zeolitic Imidazolate Frameworks: A Review of Their Characterization and Industrial and Medical Applications. *Materials*. 2022;15(2):447.
70. Sun B., He Y., Peng R., Chu S., Zuo J. Air-flow Impacting for Continuous, Highly Efficient, Large-Scale Mechanochemical Synthesis: a Proof-Of-Concept Study. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2016;4:2122–2128.
71. Gugin N. Y., Villajos J. A., Dautain O., Maiwald M., Emmerling F. Optimizing the Green Synthesis of ZIF-8 by Reactive Extrusion Using *In Situ* Raman Spectroscopy. *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*. 2023;11(13):5175–5183.
72. Stock N., Biswas S. Synthesis of metal-organic frameworks (MOFs): routes to various MOF topologies, morphologies, and composites. *Chemical Reviews*. 2012;112(2):933–969. DOI: 10.1021/cr200304e.
73. Cho H.-Y., Kim J., Kim S.-N., Ahn W.-S. High yield 1-L scale synthesis of ZIF-8 via a sonochemical route. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2013;169:180–184. DOI: 10.1016/j.micromeso.2012.11.012.
74. Haider J., Shahzadi A., Akbar M. U., Hafeez I., Shahzadi I., Khalid A., Ashfaq A., Ahmad S. O. A., Dilpazir S., Imran M., Ikram M., Ali G., Khan M., Khan Q., Maqbool M. A review of synthesis, fabrication, and emerging biomedical applications of metal-organic frameworks. *Biomaterials Advances*. 2022;140:213049. DOI: 10.1016/j.bioadv.2022.213049.
75. Kukkar P., Kim K.-H., Kukkar D., Singh P. Recent advances in the synthesis techniques for zeolitic imidazolate frameworks and their sensing applications. *Coordination Chemistry Reviews*. 2021;446:214109.
76. Makarov A. V., Sinegovskaya L. M., Korchevin N. A. Physico-chemical studies of the adsorption process of heavy metal ions on modified aluminosilicates. *iPolytech Journal*. 2013;73(2):147–154. (In Russ.)
77. Lukhneva O. L., Chikin A. Yu., Proidakova O. A. The nature of the interaction of metal ions with mineral sorbents in the process of post-treatment of wastewater from galvanic shops. *iPolytech Journal*. 2010;45(5):194–197. (In Russ.)

78. Deyko G. S., Kravtsov L. A., Davshan N. A., Isaeva V. I., Kustov L. M. Sorption of lead ions on ZIF-8 and ZIF-67 zeolite imidazolate frameworks and calcium alginate composites. *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2022;96(8):1728–1735.
79. Jung B. K., Jun J. W., Hasan Z., Jhung S. H. Adsorptive removal of *p*-arsanilic acid from water using mesoporous zeolitic imidazolate framework-8. *Chemical Engineering Journal*. 2015;267:9–15.
80. Haghi A., Raissi H., Hashemzadeh H., Farzad F. Designing a high-performance smart drug delivery system for the synergetic co-absorption of DOX and EGCG on ZIF-8. *RSC Advances*. 2020;10(72):44533–44544.
81. Manousi N., Giannakoudakis D. A., Rosenberg E., Zachariadis G. A. Extraction of Metal Ions with Metal-Organic Frameworks. *Molecules*. 2019;24(24):4605.
82. Deikoa G. S., Kravtsova L. A., Davshana N. A., Isaeva V. I., Kustov L. M. Sorption of lead ions on composites based on zeolite imidazolate frameworks ZIF-8 and ZIF-67 and calcium alginate. *Russian Journal of Physical Chemistry*. 2022;96(8):1180–1187. (In Russ.)
83. Zhuang J., Kuo C.-H., Chou L.-Y., Liu D.-Y., Weerapana E., Tsung C.-K. Optimized metal-organic-framework nanoparticles for drug delivery: evaluation of small-molecule encapsulation. *ACS Nano*. 2014;8(3):2812–2819. DOI: 10.1021/nn406590q.
84. Wu Q., Niu M., Chen X., Tan L., Fu C., Ren X., Ren J., Li L., Xu K., Zhong H. Biocompatible and biodegradable zeolitic imidazolate framework/polydopamine nanocarriers for dual stimulus triggered tumor thermo-chemotherapy. *Biomaterials*. 2018;162:132–143.
85. Chen B., Yang Z. Zeolitic imidazolate framework materials: Recent progress in synthesis and applications. *Journal of Materials Chemistry A*. 2014;2:16811–16831.
86. Xie R., Yang P., Peng S., Cao Y., Yao X., Guo S., Yang W. A phosphorylcholine-based zwitterionic copolymer coated ZIF-8 nanodrug with a long circulation time and charged conversion for enhanced chemotherapy. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020;8:6128–6138.
87. Deria P., Mondloch J. E., Karagiari O., Bury W., Hupp J. T., Farha O. K. Beyond post-synthesis modification: evolution of metal-organic frameworks via building block replacement. *Chemical Society Reviews*. 2014;43(16):5896–5912.
88. Abdelhamid H. N. Zeolitic Imidazolate Frameworks (ZIF-8) for Biomedical Applications: A Review. *Current Medicinal Chemistry*. 2021;28(34):7023–7075. DOI: 10.2174/0929867328666210608143703.
89. Keskin S., Kizilel S. Biomedical applications of metal organic frameworks. *Industrial & Engineering Chemistry Research*. 2011;50(4):1799–1812.
90. Singh R., Prasad A., Kumar B., Kumari S., Sahu R. K., Hedau S. T. Potential of dual drug delivery systems: MOF as hybrid nano-carrier for dual drug delivery in cancer treatment. *ChemistrySelect*. 2022;7(36):e202201288.
91. Dyachkova T. Yu., Makarova I. A., Vaganova E. S., Davydova O. A., Mosunova T. V. Sorption purification of solutions from heavy metal ions using zeolite modified by carbon nanotubes. *Bulletin of the South Ural State University. Series. Chemistry*. 2019;11(2):16–27. (In Russ.)
92. Makarov A. V. Adsorption of heavy metals by modified zeolites. *Modern technologies and scientific and technical progress*. 2013;1:25. (In Russ.)
93. Manousi N., Giannakoudakis D. A., Rosenberg E., Zachariadis G. A. Extraction of metal ions with metal-organic frameworks. *Molecules*. 2019;24(24):4605.
94. Hao J., Stavljenić Milašin I., Batu Eken Z., Mravak-Stipetic M., Pavelić K., Ozer F. Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. *Molecules*. 2021;26(20):6196. DOI: 10.3390/molecules26206196.
95. Saravanan M., Kumar V., Padmanabhan T. V., Banu F. Viscoelastic properties and antimicrobial effects of soft liners with silver zeolite in complete dental prosthesis wearers: an in vivo study. *The International Journal of Prosthodontics*. 2015;28(3):265–269. DOI: 10.11607/ijp.3740.
96. Pourhajibagher M., Bahador A. Enhanced reduction of polymicrobial biofilms on the orthodontic brackets and enamel surface remineralization using zeolite-zinc oxide nanoparticles-based antimicrobial photodynamic therapy. *BMC Microbiol.* 2021;21(1):273. DOI: 10.1186/s12866-021-02324-w.
97. Hajipour M. J., Fromm K. M., Ashkarran A. A., Jimenez de Aberasturi D., de Larramendi I. R., Rojo T., Serpooshan V., Parak W. J., Mahmoudi M. Antibacterial properties of nanoparticles. *Trends in Biotechnology*. 2012;30(10):499–511. DOI: 10.1016/j.tibtech.2012.06.004.
98. Alswat A. A., Ahmad M. B., Saleh T. A., Hussein M. Z. B., Ibrahim N. A. Effect of zinc oxide amounts on the properties and antibacterial activities of zeolite/zinc oxide nanocomposite. *Materials science & engineering. C, Materials for biological applications*. 2016;68:505–511. DOI: 10.1016/j.msec.2016.6.028.
99. Alswat A. A., Ahmad M. B., Saleh T. A. Preparation and characterization of zeolite/zinc oxide-copper oxide nanocomposite: antibacterial activities. *Colloid and Interface Science Communications*. 2017;16:19–24.
100. Kihara T., Zhang Y., Hu Y., Mao Q., Tang Y., Miyake J. Effect of composition, morphology and size of nanozeolite on its in vitro cytotoxicity. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2011;111(6):725–730. DOI: 10.1016/j.jbiosc.2011.01.017.
101. Yang F., Wen X., Ke Q.-F., Xie X.-T., Guo Y.-P. pH-responsive mesoporous ZSM-5 zeolites/chitosan core-shell nanodisks loaded with doxorubicin against osteosarcoma. *Materials Science and Engineering: C*. 2018;85:142–153. DOI: 10.1016/j.msec.2017.12.024.
102. Lei Z., Tang Q., Ju Y., Lin Y., Bai X., Luo H., Tong Z. Block copolymer@ZIF-8 nanocomposites as a pH-responsive multi-steps release system for controlled drug delivery. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*. 2020;31(6):695–711. DOI: 10.1080/09205063.2020.1713451.
103. Hao J., Stavljenić Milašin I., Batu Eken Z., Mravak-Stipetic M., Pavelić K., Ozer F. Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. *Molecules*. 2021;26:6196. DOI: 10.3390/molecules26206196.
104. Tan C., Wu J., Wen Z. Doxorubicin-Loaded MnO₂@Zeolitic Imidazolate Framework-8 Nanoparticles as a Chemophotothermal System for Lung Cancer Therapy. *ACS Omega*. 2021;6(20):12977–12983. DOI: 10.1021/acsomega.0c05922.
105. Sharshheeva A., Iglina V. A., Nesterov P. V., Kuchur O. A., Garifullina E., Hey-Hawkins E., Ulasevich S. A., Skorb E. V., Vinogradov A. V., Morozov M. I. Light-controllable systems based on TiO₂-ZIF-8 composites for targeted drug release: Communicating with tumour cells. *Current Gene Therapy*. 2019;7:6810–6821.
106. Kang Y., Yu X., Fan X., Aodenggerile, Zhao S., Tu C., Yan Z., Wang R., Li W., Qiu H. Tetramodal Imaging and Synergistic Cancer Radio-Chemotherapy Enabled by Multiple Component-Encapsulated Zeolitic Imidazolate Frameworks. *ACS Nano*. 2020;14:4336–4351.

107. Li X., Hou S., Chen J., He C.-E., Gao Y.-E., Lu Y., Jia D., Ma X., Xue P., Kang Y., Xu Z. Engineering silk sericin decorated zeolitic imidazolate framework-8 nanoplateform to enhance chemotherapy. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2021;200:111594. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2021.111594.
108. Guo H., Mukwaya V., Wu D., Xiong S., Dou H. Acid-Responsive Decomposable Nanomedicine Based on Zeolitic Imidazolate Frameworks for Near-Infrared Fluorescence Imaging/Chemotherapy Combined Tumor Theranostics. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):823. DOI: 10.3390/pharmaceutics16060823.
109. Adhikari C., Das A., Chakraborty A. Zeolitic imidazole framework (ZIF) nanospheres for easy encapsulation and controlled release of an anticancer drug doxorubicin under different external stimuli: a way toward smart drug delivery system. *Mol. Pharmaceutics*. 2015;12:3158–3166.
110. Wen X., Yang F., Ke Q.-F., Xie X.-T., Guo Y.-P. Hollow mesoporous ZSM-5 zeolite/chitosan ellipsoids loaded with doxorubicin as pH-responsive drug delivery systems against osteosarcoma. *Journal of Materials Chemistry B*. 2017;5:7866–7875.
111. Khatamian M., Divband B., Farahmand-Zahed F. Synthesis and characterization of Zinc (II)-loaded Zeolite/Graphene oxide nanocomposite as a new drug carrier. *Materials Science and Engineering C: Materials for Biological Applications*. 2016;66:251–258.
112. Abasian P., Radmansouri M., Habibi Jouybari M., Ghaseemi M. V., Mohammadi A., Irani M., Jazi F. S. Incorporation of magnetic NaX zeolite/DOX into the PLA/chitosan nanofibers for sustained release of doxorubicin against carcinoma cells death in vitro. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2019;121:398–406.
113. Zheng L., Zhang Y., Lin H., Kang S., Li Y., Sun D., Chen M., Wang Z., Jiao Z., Wang Y. Ultrasound and Near-Infrared Light Dual-Triggered Upconversion Zeolite-Based Nanocomposite for Hyperthermia-Enhanced Multimodal Melanoma Therapy via a Precise Apoptotic Mechanism. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2020;12:32420–32431.
114. deKrafft K. E., Xie Z., Cao G., Tran S., Ma L., Zhou O. Z., Lin W. Iodinated Nanoscale Coordination Polymers as Potential Contrast Agents for Computed Tomography. *Angewandte Chemie International Edition*. 2009;48(52):9901–9904. DOI: 10.1002/anie.200904958.
115. Yan L., Chen X., Wang Z., Zhang X., Zhu X., Zhou M., Chen W., Huang L., Roy V. A. L., Yu P. K. N. Zhu G., Zhang W. Size Controllable and Surface Tunable Zeolitic Imidazolate Framework-8-Poly(acrylic acid sodium salt) Nanocomposites for pH Responsive Drug Release and Enhanced in Vivo Cancer Treatment. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017;9(38):32990–33000.
116. Duan D., Liu H., Xu M., Chen M., Han Y., Shi Y., Liu Z. Size-Controlled Synthesis of Drug-Loaded Zeolitic Imidazolate Framework in Aqueous Solution and Size Effect on Their Cancer Theranostics in Vivo. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2018;10(49):42165–42174. DOI: 10.1021/acsami.8b17660.
117. Longley D. B., Harkin D. P., Johnston P. G. 5-Fluorouracil: Mechanisms of action and clinical strategies. *Nature Reviews Cancer*. 2013;3(5):330–338. DOI: 10.1038/nrc1074.
118. Cao Y., Jiang Z., Li Y., Wang Y., Yang Y., Akakuru O. U., Li J., Wu A. Tandem post-synthetic modification of a zeolitic imidazolate framework for CXCR4-overexpressed esophageal squamous cell cancer imaging and therapy. *Nanoscale*. 2020;12:12779–12789.
119. Jiang Z., Li Y., Wei Z., Yuan B., Wang Y., Akakuru O. U., Li Y., Li J., Wu A. Pressure-induced amorphous zeolitic imidazole frameworks with reduced toxicity and increased tumor accumulation improves therapeutic efficacy *In vivo*. *Bioactive Materials*. 2021;6(3):740–748.
120. Pandey A., Kulkarni S., Vincent A. P., Nannuri S. H., George S. D., Mutalik S. Hyaluronic acid-drug conjugate modified core-shell MOFs as pH responsive nanoplateform for multimodal therapy of glioblastoma. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;588:119735. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119735.
121. Xiao X., Liang S., Zhao Y., Huang D., Xing B., Cheng Z., Lin J. Core-shell structured 5-FU-ZIF-90-ZnO as a biodegradable nanoplateform for synergistic cancer therapy. *Nanoscale*. 2020;12:3846–3854.
122. Vilaça N., Amorim R., Machado A. F., Parpot P., Pereira M. F., Sardo M., Rocha J., Fonseca A. M., Neves I. C., Baltazar F. Potentiation of 5-fluorouracil encapsulated in zeolites as drug delivery systems for in vitro models of colorectal carcinoma. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2013;112:237–244.
123. Sagir T., Huysal M., Durmus Z., Kurt B. Z., Senel M., Isik S. Preparation and in vitro evaluation of 5-fluorouracil loaded magnetite-zeolite nanocomposite (5-FU-MZNC) for cancer drug delivery applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2016;77:182–190.
124. Abd-Elstar A. G., Farag M. M., Youssef H. F., Salih S. A., Mounier M. M., El-Meliigy E. Different zeolite systems for colon cancer therapy: Monitoring of ion release, cytotoxicity and drug release behavior. *Progress in Biomaterials*. 2019;8(2):101–113. DOI: 10.1007/s40204-019-0115-8.
125. Imran M., Ullah A., Saeed F., Nadeem M., Arshad M. U., Suleria H. Curcumin anticancer, & antitumor perspectives: A comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018;58:1271–1293.
126. Zheng M., Liu S., Guan X., Xie Z. One-Step Synthesis of Nanoscale Zeolitic Imidazolate Frameworks with High Curcumin Loading for Treatment of Cervical Cancer. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2015;7:22181–22187.
127. Xing Y., Jiang Z., Akakuru O. U., He Y., Li A., Li J., Wu A. Mitochondria-targeting zeolitic imidazole frameworks to overcome platinum-resistant ovarian cancer. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2020;189:110837.
128. Amorim R., Vilaça N., Martinho O., Reis R. M., Sardo M., Rocha J., Fonseca A. M., Baltazar F., Neves I. C. Zeolite Structures Loading with an Anticancer Compound as Drug Delivery Systems. *The Journal of Physical Chemistry A*. 2012;116:25642–25650.
129. Kannen H., Nomura S., Hazama H., Kaneda Y., Fujino T., Awazu K. Enhancement of Ionization Efficiency Using Zeolite in Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Mass Spectrometry of Multiple Drugs in Cancer Cells (Mass Spectrometry of Multiple Drugs in Cells Using Zeolite). *Mass Spectrometry*. 2020;9(1):A0091. DOI: 10.5702/massspectrometry.A0091.
130. Martinho O., Vilaça N., Castro P. J., Amorim R., Fonseca A. M., Baltazar F., Reis R. M., Neves I. C. In vitro and in vivo studies of temozolomide loading in zeolite structures as drug delivery systems for glioblastoma. *RSC Advances*. 2015;5:28219–28227.
131. Khojaewa V., Lopatin O., Zelenikhin P., Ilinskaya O. Zeolites as Carriers of Antitumor Ribonuclease Binas. *Frontiers in Pharmacology*. 2019;10:442. DOI: 10.3389/fphar.2019.00442.

132. Souza I. M. S., García-Villén F., Viseras C., Pergher S. B. C. Zeolites as Ingredients of Medicinal Products. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1352. DOI: 10.3390/pharmaceutics15051352.
133. Guo Y. P., Long T., Song Z. F., Zhu Z. A. Hydrothermal Fabrication of ZSM-5 Zeolites: Biocompatibility, Drug Delivery Property, and Bactericidal Property. *Journal of Biomedical Materials Research – Part B Applied Biomaterials*. 2014;102:583–591.
134. Yassue-Cordeiro P. H., Zandonai C. H., Genesi B. P., Lopes P. S., Sanchez-Lopez E., Garcia M. L., Fernandes-Machado N. R. C., Severino P., Souto E. B., da Silva C. F. Development of Chitosan/Silver Sulfadiazine/Zeolite Composite Films for Wound Dressing. *Pharmaceutics*. 2019;11:535.
135. Szegedi Á., Popova M., Trendafilova I., Trif L., Mihály J., Makk J., Mavrodinova V. Bicomponent Drug Formulation for Simultaneous Release of Ag and Sulfadiazine Supported on Nanosized Zeolite Beta. *Nano-Structures & Nano-Objects*. 2020;24:100562.
136. Moradi S., Barati A., Tonelli A. E., Hamed H. Effect of Clinoptilolite on Structure and Drug Release Behavior of Chitosan/Thyme Oil γ -Cyclodextrin Inclusion Compound Hydrogels. *Journal of Applied Polymer Science*. 2021;138:49822.
137. Kocaaga B., Kurkcuoglu O., Tatlier M., Batirel S., Guner F. S. Low-Methoxyl Pectin–Zeolite Hydrogels Controlling Drug Release Promote In Vitro Wound Healing. *Journal of Applied Polymer Science*. 2019;136:47640.
138. Kocaaga B., Kurkcuoglu O., Tatlier M., Dinler-Doganay G., Batirel S., Güner, F. S. Pectin–Zeolite-Based Wound Dressings with Controlled Albumin Release. *Polymers*. 2022;14:460.
139. Youssefi Azarfam M., Nasirinezhad M., Naeim H., Zarrintaj P., Saeb M. A Green Composite Based on Gelatin/Agarose/Zeolite as a Potential Scaffold for Tissue Engineering Applications. *Journal of Composites Science*. 2021;5(5):125. DOI: 10.3390/jcs5050125.
140. Wise A. J., Sefy J. S., Barbu E., O'Malley A. J., van der Merwe S. M., Cox P. A. Zero-Order and Prolonged Release of Atenolol from Microporous FAU and BEA Zeolites, and Mesoporous MCM-41: Experimental and Theoretical Investigations. *Journal of Controlled Release*. 2020;327:140–149. DOI: 10.1016/j.jconrel.2020.07.027.
141. Souza I. M. S., Sainz-Díaz C. I., Viseras C., Pergher S. B. C. Adsorption Capacity Evaluation of Zeolites as Carrier of Isoniazid. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2020;292:109733. DOI: 10.1016/j.micromeso.2019.109733.
142. Souza I. M. S., Borrego-Sánchez A., Sainz-Díaz C. I., Viseras C., Pergher S. B. C. Study of Faujasite Zeolite as a Modified Delivery Carrier for Isoniazid. *Materials Science and Engineering: C*. 2021;118:111365. DOI: 10.1016/j.msec.2020.111365.
143. Souza I. M. S., Borrego-Sánchez A., Rigoti E., Sainz-Díaz C. I., Viseras C., Pergher S. B. C. Experimental and Molecular Modelling Study of Beta Zeolite as Drug Delivery System. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2021;321:111152. DOI: 10.1016/j.micromeso.2021.111152.
144. Karavasili C., Kokove L., Kontopoulou I., Eleftheriadis G. K., Bouropoulos N., Fatouros D. G. Dissolution Enhancement of the Poorly Soluble Drug Nifedipine by Co-Spray Drying with Microporous Zeolite Beta. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2016;35:91–97.
145. Karavasili C., Amanatiadou E. P., Kontogiannidou E., Eleftheriadis G. K., Bouropoulos N., Pavlidou E., Kontopoulou I., Vizirianakis I. S., Fatouros D. G. Comparison of Different Zeolite Framework Types as Carriers for the Oral Delivery of the Poorly Soluble Drug Indomethacin. *International Journal of Pharmaceutics*. 2017;528:76–87.
146. Kontogiannidou E., Karavasili C., Kouskoura M. G., Filippoussi M., Van Tendeloo G., Andreadis I. I., Eleftheriadis G. K., Kontopoulou I., Markopoulou C. K., Bouropoulos N. In Vitro and Ex Vivo Assessment of Microporous Faujasite Zeolite (NaX-FAU) as a Carrier for the Oral Delivery of Danazol. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2019;51:177–184.
147. Yaneva Z., Ivanova D., Popov N. Clinoptilolite Microparticles as Carriers of Catechin-Rich Acacia Catechu Extracts: Microencapsulation and In Vitro Release Study. *Molecules*. 2021;26:1655.
148. Rimoli M. G., Rabaioli M. R., Melisi D., Curcio A., Mondello S., Mirabelli R., Abignente E. Synthetic Zeolites as a New Tool for Drug Delivery. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2008;87(1):156–164. DOI: 10.1002/jbm.a.31763.
149. Khodaverdi E., Soleimani H. A., Mohammadpour F., Hadizadeh F. Synthetic Zeolites as Controlled-Release Delivery Systems for Anti-Inflammatory Drugs. *Chemical Biology & Drug Design*. 2016;87:849–857.
150. Khodaverdi E., Honarmandi R., Alibolandi M., Baygi R. R., Hadizadeh F., Zohuri G. Evaluation of synthetic zeolites as oral delivery vehicle for anti-inflammatory drugs. *The Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 2014;17(5):337–343.
151. Datt A., Fields D., Larsen S. C. An experimental and computational study of the loading and release of aspirin from zeolite HY. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2012;116(40):21382–21390. DOI: 10.1021/jp3067266.
152. Dyer A., Morgan S., Wells P., Williams C. The Use of Zeolites as Slow Release Anthelmintic Carriers. *Journal of Helminthology*. 2000;74:137–141.
153. Sandomierski M., Zielińska, M., Voelkel, A. Calcium Zeolites as Intelligent Carriers in Controlled Release of Bisphosphonates. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;578:119117.
154. Neolaka Y. A. B., Darmokoesoemo H., Adu A. A., Lawa Y., Naat J., Riwu A. A. P., Bui M. F., Wila E. C., Fahirah M. A., Budiastant T. A. Study of Mordenite Natural Zeolite Type Modified by Cu(II) Cation as an Oral Safe Drug Carrier for Ibuprofen and Meloxicam. *Journal of Molecular Liquids*. 2022;352:118734.
155. Nezamzadeh-Ejhieh A., Tavakoli-Ghinani S. Effect of a Nano-Sized Natural Clinoptilolite Modified by the Hexadecyltrimethyl Ammonium Surfactant on Cephalexin Drug Delivery. *Comptes Rendus Chimie*. 2014;17:49–61.
156. de Gennaro B., Catalanotti L., Cappelletti P., Langella A., Mercurio M., Serri C., Biondi M., Mayol L. Surface Modified Natural Zeolite as a Carrier for Sustained Diclofenac Release: A Preliminary Feasibility Study. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2015;130:101–109.
157. Krajišnik D., Daković A., Malenović A., Kragović M., Milić J. Ibuprofen Sorption and Release by Modified Natural Zeolites as Prospective Drug Carriers. *Clay Minerals*. 2015;50:11–22.
158. Pasquino R., Di Domenico M., Izzo F., Gaudino D., Vanzanella V., Grizzuti N., de Gennaro B. Rheology-Sensitive Response of Zeolite-Supported Anti-Inflammatory Drug Systems. *Colloids Surf. B Biointerfaces*. 2016;146:938–944.

159. Izzo F., Mercurio M., de Gennaro B., Aprea P., Cappelletti P., Daković A., Germinario C., Grifa C., Smiljanic D., Langella A. Surface Modified Natural Zeolites (SMNZs) as Nanocomposite Versatile Materials for Health and Environment. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 2019;182:110380.
160. Sandomierski M., Jakubowski M., Ratajczak M., Voelkel A. Zeolitic Imidazolate Framework-8 (ZIF-8) modified titanium alloy for controlled release of drugs for osteoporosis. *Scientific Reports*. 2022;12(1):9103. DOI: 10.1038/s41598-022-13187-0.
161. Li Y., Cai Y., Chen T., Bao X. Zeolites: A series of promising biomaterials in bone tissue engineering. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*. 2022;10:1066552. DOI: 10.3389/fbioe.2022.1066552.
162. Aslani Z., Nazemi N., Rajabi N., Kharaziha M., Bakhsheshi-Rad H. R., Kasiri-Asgarani M., Najafinezhad A., Ismail A. F., Sharif S., Berto F. Antibacterial Activity and Cell Responses of Vancomycin-Loaded Alginate Coating on ZSM-5 Scaffold for Bone Tissue Engineering Applications. *Materials*. 2022;15(14):4786. DOI: 10.3390/ma15144786.
163. Chebbi M., Azambre B., Cantrel L., Huvé M., Albiol T. Influence of structural, textural and chemical parameters of silver zeolites on the retention of methyl iodide. *Microporous and Mesoporous Materials*. 2017;244:137–150.
164. Singh S. Zinc oxide nanoparticles impacts: Cytotoxicity, genotoxicity, developmental toxicity, and neurotoxicity. *Toxicology Mechanisms and Methods*. 2019;29:300–311.
165. Sirelkhatim A., Mahmud S., Seeni A., Kaus N. H. M., Ann L. C., Bakhori S. K. M., Hasan H., Mohamad D. Review on Zinc Oxide Nanoparticles: Antibacterial Activity and Toxicity Mechanism. *Nano-Micro Letters*. 2015;7:219–242.
166. Buchwald Z., Sandomierski M., Voelkel A. Calcium-Rich 13X Zeolite as a Filler with Remineralizing Potential for Dental Composites. *ACS Biomaterials Science & Engineering*. 2020;6(7):3843–3854. DOI: 10.1021/acsbiomaterials.0c00450.
167. Kim H.-J., Son J. S., Kim K.-H., Kwon T.-Y. Antimicrobial Activity of Glass Ionomer Cement Incorporated with Chlorhexidine-Loaded Zeolite Nanoparticles. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*. 2016;16(2):1450–1453. DOI: 10.1166/jnn.2016.11915.
168. Nikawa H., Yamamoto T., Hamada T., Rahardjo M. B., Murata H., Nakanoda S. Antifungal effect of zeolite-incorporated tissue conditioner against *Candida albicans* growth and/or acid production. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2008;24:350–357. DOI: 10.1111/j.1365-2842.1997.tb00339.x.
169. Çinar Ç., Odabaş M., Gürel M. A., Baldağ I. The effects of incorporation of silver-zeolite on selected properties of mineral trioxide aggregate. *Dental Materials Journal*. 2013;32(6):872–876. DOI: 10.4012/dmj.2012-314.
170. Ghatole K., Patil A., Giriappa R. H., Singh T. V., Jyotsna S. V., Rairam S. Evaluation of Antibacterial Efficacy of MTA with and without Additives Like Silver Zeolite and Chlorhexidine. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016;10(6):11–14. DOI: 10.7860/JCDR/2016/18014.7913.
171. Bedi R. S., Beving D. E., Zanello L. P., Yan Y. Biocompatibility of corrosion-resistant zeolite coatings for titanium alloy biomedical implants. *Acta Biomaterialia*. 2009;5(8):3265–3271. DOI: 10.1016/j.actbio.2009.04.019.
172. Zhang X., Chen J., Pei X., Wang J., Wan Q., Jiang S., Huang C., Pei X. Enhanced Osseointegration of Porous Titanium Modified with Zeolitic Imidazolate Framework-8. *ACS Applied Materials & Interfaces*. 2017;9:25171–25183. DOI: 10.1021/acsami.7b07800.
173. Chen J., Zhang X., Huang C., Cai H., Hu S., Wan Q., Pei X., Wang J. Osteogenic activity and antibacterial effect of porous titanium modified with metal-organic framework films. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*. 2016;105:834–846. DOI: 10.1002/jbm.a.35960.
174. Kraljević Pavelić S., Simović Medica J., Gumbarević D., Filošević A., Pržulj N., Pavelić K. Critical Review on Zeolite Clinoptilolite Safety and Medical Applications in vivo. *Frontiers in Pharmacology*. 2018;9:1350. DOI: 10.3389/fphar.2018.01350.
175. Mastinu A., Kumar A., Maccarinelli G., Bonini S. A., Premoli M., Aria F., Gianoncelli A., Memo M. Zeolite Clinoptilolite: Therapeutic Virtues of an Ancient Mineral. *Molecules*. 2019;24(8):1517. DOI: 10.3390/molecules24081517.
176. Pavelić K., Hadžija M., Bedrica L., Pavelić J., Đikić I., Katić M., Kralj M., Bosnar M. H., Kapitanović S., Poljak-Blaži M., Križanac Š., Stojković R., Jurin M., Subotić B., Čolić M. Natural zeolite clinoptilolite: new adjuvant in anticancer therapy. *Journal of Molecular Medicine*. 2001;78:708–720. DOI: 10.1007/s001090000176.
177. Pavelić K., Katić M., Sverko V., Marotti T., Bosnjak B., Balog T., Stojković R., Radacic M., Colic M., Poljak-Blaži M. Immunostimulatory effect of natural clinoptilolite as a possible mechanism of its antimetastatic ability. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2002;128(1):37–44. DOI: 10.1007/s00432-001-0301-6.
178. Demirel E., Ghattas C. F., Radwan M. O., Elamin E. M. Clinical and prognostic features of erionite-induced malignant mesothelioma. *Yonsei Medical Journal*. 2015;56(2):311–323. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.2.311.
179. Attanoos R. L., Churg A., Galateau-Salle F., Gibbs A. R., Roggli V. L. Malignant Mesothelioma and Its Non-Asbestos Causes. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 2018;142(6):753–760. DOI: 10.5858/arpa.2017-0365-RA.
180. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: World health organization; 1987. 449 p.
181. Dogan A. U., Baris Y. I., Dogan M., Emri S., Steele I., Elmishad A. G., Carbone M. Genetic predisposition to fiber carcinogenesis causes a mesothelioma epidemic in Turkey. *Cancer Research*. 2006;66(10):5063–5068. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-4642.
182. Patel J. P., Brook M. S. Erionite asbestiform fibres and health risk in Aotearoa/New Zealand: A research note. *New Zealand Geographer*. 2021;77(2):123–129.
183. Fach E., Kristovich R., Long J. F., Waldman W. J., Dutta P. K., Williams M. V. The effect of iron on the biological activities of erionite and mordenite. *Environment International*. 2003;29(4):451–458. DOI: 10.1016/S0160-4120(02)00193-9.
184. Dogan A. U., Dogan M. Re-evaluation and re-classification of erionite series minerals. *Environmental Geochemistry and Health*. 2008;30(4):355–366. DOI: 10.1007/s10653-008-9163-z.
185. Kshirsagar P., Miranda-Avilés R., Loza-Aguirre I., Li Y., Alquiza M. J. P. Y., Moncada-Sánchez C. D., Hernández-Jiménez A. Erionite series minerals in felsic volcanic rocks of southern Mesa Central, Guanajuato, Mexico. *Environmental Earth Sciences*. 2021;80(19):1–21.
186. Reid G., Klebe S., van Zandwijk N., George A. M. Asbestos and Zeolites: from A to Z via a Common Ion. *Chemical Research in Toxicology*. 2017;30(1):1–11. DOI: 10.1021/acschemres.6b00281.

- mical Research in Toxicology*. 2021;34(4):936–951. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.0c00286.
187. Waris G., Ahsan H. Reactive oxygen species: role in the development of cancer and various chronic conditions. *Journal of Carcinogenesis*. 2006;5(1):14. DOI: 10.1186/1477-3163-5-14.
188. Pacella A., Cremisini C., Nardi E., Montecali M. R., Petti I., Giordani M., Ballirano P. Different erionite species bind iron into the structure: A potential explanation for fibrous erionite toxicity. *Minerals*. 2018;8(2):36.
189. Gualtieri A. F., Gandolfi N. B., Passaglia E., Pollastri S., Mattioli M., Giordani M., Gualtieri M. L. Is fibrous ferrierite a potential health hazard? Characterization and comparison with fibrous erionite. *American Mineralogist: Journal of Earth and Planetary Materials*. 2018;103(7):1044–1055.
190. Ahali Abadeh Z., Saviano G., Ballirano P., Santonicola M. G. Curcumin-loaded zeolite as anticancer drug carrier: Effect of curcumin adsorption on zeolite structure. *Pure and Applied Chemistry*. 2020;92(3):461–471. DOI: 10.1515/pac-2018-1213.
191. Derakhshankhah H., Jafari S., Sarvari S., Barzegari E., Moakedi F., Ghorbani M., Varnamkhasti B. S., Jaymand M., Izadi Z., Tayebi L. Biomedical Applications of Zeolitic Nanoparticles, with an Emphasis on Medical Interventions. *International Journal of Nanomedicine*. 2020;15:363–386. DOI: 10.2147/IJN.S234573.
192. Lehman S. E., Larsen S. C. Zeolite and mesoporous silica nanomaterials: greener syntheses, environmental applications and biological toxicity. *Environmental Science: Nano*. 2014;1(3):200–213.
193. Katic M., Bosnjak B., Gall-Troselj K., Dikic I., Pavelic K. A clinoptilolite effect on cell media and the consequent effects on tumor cells *in vitro*. *Frontiers in Bioscience*. 2006;11(2):1722–1732. DOI: 10.2741/1918.
194. Zakeri N., Rezaie H. R., Javadpour J., Kharaziha M. Effect of pH on cisplatin encapsulated zeolite nanoparticles: Release mechanism and cytotoxicity. *Materials Chemistry and Physics*. 2021;273:124964.
195. Mintova S., Burtea C., Hébert C. Corona protein composition and cytotoxicity evaluation of ultra-small zeolites synthesized from template free precursor suspensions. *Toxicology Research*. 2013;2(4):270–279.
196. Abd-Elsatar A. G., Farag M. M., Youssef H. F., Salih S. A., Mounier M. M., El-Meliagy E. Different zeolite systems for colon cancer therapy: monitoring of ion release, cytotoxicity and drug release behavior. *Progress in Biomaterials*. 2019;8(2):101–113. DOI: 10.1007/s40204-019-0115-8.
197. Panichev A. M., Kulakov Yu. V., Gulkov A. N. Use of zeolites in medicine. *Pacific Medical Journal*. 2003;4(4):21–24. (In Russ.)
198. Gaidash A. A., Apchel V. Ya., Ivchenko E. V., Bely V. I., Bakkin V. V. The effect of zeolite tuffs on the body upon oral administration. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2016;1(53):115–123. (In Russ.)
199. Zeolites. Evolution of knowledge. Experimental and clinical studies of dietary supplements of the "Litovit" series. Volume 2. Novosibirsk: "EKOR-kniga"; CJSC RPC "NOV"; 2011. 175 p. (In Russ.)
200. Kraljević Pavelić S., Saftić Martinović L., Simović Medica J., Žuvić M., Perdića Ž., Krpan D., Eisenwagen S., Orčić T., Pavelić K. Clinical Evaluation of a Defined Zeolite-Clinoptilolite Supplementation Effect on the Selected Blood Parameters of Patients. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:851782. DOI: 10.3389/fmed.2022.851782.