



Особенности метаболических изменений в печени и почках лабораторных животных при воздействии гидроксида алюминия в подостром эксперименте

Смолянкин Д.А., Валова Я.В., Каримов Д.О., Гизатуллина А.А., Байгильдин С.С., Рафикова Л.А., Репина Э.Ф., Даукаев Р.А.

Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», (ул. Степана Кувыкина, д. 94, г. Уфа, 450106, Россия)

Для цитирования: Смолянкин Д.А., Валова Я.В., Каримов Д.О., Гизатуллина А.А., Байгильдин С.С., Рафикова Л.А., Репина Э.Ф., Даукаев Р.А. Особенности метаболических изменений в печени и почках лабораторных животных при воздействии гидроксида алюминия в подостром эксперименте. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2024;(9): 204–211. doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-204-211

✉ Для переписки:

Смолянкин

Денис

Анатольевич

smolyankin.denis

@yandex.ru

Смолянкин Денис Анатольевич, м.н.с. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Валова Яна Валерьевна, к.б.н., м.н.с. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Каримов Денис Олегович, к.м.н., с.н.с., заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Гизатуллина Алина Анваровна, м.н.с. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Байгильдин Самат Сагадатович, к.б.н., н.с. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Рафикова Линара Альфировна, заведующий отделением — врач КДЛ

Репина Эльвира Фаридовна, к.м.н., с.н.с. отдела токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных

Даукаев Рустем Аскарович, к.б.н., заведующий химико-аналитическим отделом

Резюме

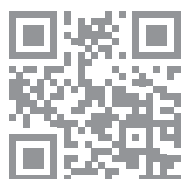
С ростом использования широкого спектра металлов в промышленности и быту, проблемы, связанные с загрязнением окружающей среды, приобрели серьезные масштабы. Алюминий (Al) является токсичным металлом для живых систем, так как обладает свойствами ксенобиотика. Накопление алюминия связано с повреждением органов-мишеней, прежде всего печени и почек. Поллютант индуцирует различные биохимические дисфункции в организме, однако настоящий процесс до конца не изучен.

Цель исследования — оценка метаболических изменений в печени и почках лабораторных животных после воздействия гидроксида алюминия в условиях подострого эксперимента.

На протяжении 2 месяцев, для изучения повреждающего действия металла, крысы трех экспериментальных групп ежедневно перорально получали водный раствор гидроксида алюминия в различных дозах. По окончании эксперимента, для проведения биохимических исследований, использовали сыворотку крови подопытных животных. Определяли активность аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ); содержание общего белка (ОБ), альбумина; уровень мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина.

В результате проведенных биохимических исследований установлено, что подострое воздействие гидроксида алюминия в различных дозах значительно усиливало нарушения в работе печени и почек экспериментальных животных,

EDN: OCYVHL



с сопутствующими изменениями уровня индикаторных ферментов и метаболитов. Предполагается, что токсические эффекты алюминия обусловлены образованием активных форм кислорода (АФК) и генерацией свободных радикалов. Накопление алюминия в печени экспериментальных животных приводит к повреждению гепатоцеллюлярных клеток и желчного протока, ухудшает транспортную функцию органа. Повышенная выработка свободных радикалов, вызванная ксенобиотиком, наряду со сниженной выделительной способностью нефронов, способствует функциональным изменениям в почках.

Ключевые слова: алюминий; токсичные металлы; метаболические нарушения; печень; почки; экспериментальные животные; биохимические исследования

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Features of metabolic changes in the liver and kidneys of laboratory animals under the influence of aluminum hydroxide in a subacute experiment

D.A. Smolyankin, Ya.V. Valova, D.O. Karimov, A.A. Gizatullina, S.S. Baygildin, L.A. Rafikova, E.F. Repina, R.A. Daukaev
Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, (94, Stepan Kuvykina St., Ufa, 450106, Russia)

For citation: D.A. Smolyankin, Ya.V. Valova, D.O. Karimov, A.A. Gizatullina, S.S. Baygildin, L.A. Rafikova, E.F. Repina, R.A. Daukaev Features of metabolic changes in the liver and kidneys of laboratory animals under the influence of aluminum hydroxide in a subacute experiment. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2024;(9): 204–211. (In Russ.) doi: 10.31146/1682-8658-ecg-229-9-204-211

✉ **Corresponding author:**
Denis A. Smolyankin
smolyankin.denis@yandex.ru

Denis A. Smolyankin, Junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic for laboratory animals; *ORCID: 0000-0002-7957-2399*
Yana V. Valova, Candidate of Biological Sciences, Junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic for laboratory animals; *ORCID: 0000-0001-6605-9994*
Denis O. Karimov, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals; *ORCID: 0000-0003-0039-6757*
Alina A. Gizatullina, Junior researcher at the Department of Toxicology and Genetics with an experimental clinic for laboratory animals; *ORCID: 0000-0002-7321-0864*
Samat S. Baygildin, Candidate of Biological Sciences, Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals; *ORCID: 0000-0002-1856-3173*
Linara A. Rafikova, Head of the department — Doctor of the clinical diagnostic laboratory; *ORCID: 0000-0002-7355-9556*
Elvira F. Repina, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the Department of Toxicology and Genetics with the Experimental Clinic of Laboratory Animals; *ORCID: 0000-0001-8798-0846*
Rustem A. Daukaev, Candidate of Biological Sciences, Head of the Chemical Analytical Department; *ORCID: 0000-0002-0421-4802*

Summary

Aluminum is a toxic metal for living systems. Aluminum accumulation is associated with damage to target organs: the liver and kidneys. The pollutant induces biochemical dysfunctions in the body, but the actual process is not fully understood.

The purpose of the study was to evaluate metabolic changes in the liver and kidneys of laboratory animals after exposure to aluminum hydroxide in a subacute experiment.

For 2 months, rats of three experimental groups received an aqueous solution of aluminum hydroxide daily orally in various doses. At the end of the experiment, the blood serum of experimental animals was used to conduct biochemical studies. The activity of aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, and alkaline phosphatase was determined; content of total protein, albumin; levels of uric acid, urea and creatinine. It was found that subacute exposure to aluminum hydroxide in various doses significantly increased disturbances in the liver and kidneys of experimental animals, with concomitant changes in the level of indicator enzymes and metabolites. The toxic effects of aluminum are due to the formation of reactive oxygen species and the generation of free radicals. The accumulation of aluminum in the liver of experimental animals leads to damage to hepatocellular cells and the bile duct. Increased production of free radicals, along with decreased excretory capacity of the nephrons, contributes to functional changes in the kidneys.

Keywords: aluminum; toxic metals; metabolic disorders; liver; kidneys; experimental animals; biochemical research

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Металлические элементы являются неотъемлемыми компонентами биосферы. Человек и животные ежедневно подвергаются воздействию широкого спектра токсичных металлов, которые обладают высокой стабильностью при накоплении в почве, чаще всего растворимы в воде и могут попадать в организм с пищей, воздухом или через кожу, где в дальнейшем биоаккумулируются [1, 2].

Алюминий (Al) – один из самых распространенных элементов на Земле, где он часто встречается в виде алюмосиликатов, гидроксидов, фосфатов, сульфатов и криолита. Алюминий выделяется и рассеивается в окружающей среде в результате естественных процессов и человеческой деятельности. Прямые антропогенные выбросы соединений алюминия происходят, главным образом, в воздухе, и связаны с промышленными процессами добычи и переработки алюминиевых руд, а также с производством металлических алюминиевых сплавов. [3]. Помимо этого, алюминий может попадать в организм человека при использовании алюминиевой посуды, косметики, гигиенических средств (зубные пасты, пудры, кремы для загара, мази, антиперспиранты, дезодоранты) [4]. Применение Al и его соединений в качестве флокулянтов при очистке водоемов может способствовать присутствию металла в питьевой воде и пищевых продуктах. Важно отметить, что в научной литературе пристальное внимание уделяется вопросам содержания, регламентирования и снижения поступления алюминия с питанием [5].

Важно отметить, что научно-исследовательский интерес к изучению проблемы воздействия алюминия на здоровье человека и его роли в организме, несмотря на широкое применение металла в промышленности и быту, появился сравнительно недавно. По мнению ряда авторов, данный

химический элемент не имеет какой-либо определенной биологической функции для живых систем. Соединения Al являются четко выраженными ксенобиотиками, и в настоящее время имеются значительные доказательства того, что накопление металла в тканях связано со сбоем в работе органов-мишеней [6–10]. Характерно, что алюминий может оказывать влияние на активность ряда ферментов и конкурировать с полезными металлами, такими как кальций (Ca), магний (Mg), железо (Fe), кобальт (Co) и цинк (Zn). Далее происходит вытеснение данных элементов из жизненно важных биохимических процессов и циклов в организме, что, в свою очередь, вызывает дестабилизацию клеточных структур.

Алюминий, попадая в живые системы через кишечник, либо легкие, поражает, прежде всего, печень и почки, из-за их активной роли в обмене веществ и детоксикации ксенобиотиков [11, 12]. Так, накопление Al происходит, главным образом, в макрофагах и лизосомах гепатоцитов, что вызывает расширение желчного протока и жировую дистрофию, ухудшает транспортную функцию органа и энергетический метаболизм. В свою очередь, выведение данного токсичного металла из живых систем является достаточно сложным и ограниченным процессом; кроме того, высокие дозы соединений алюминия могут индуцировать дегенерацию клеток почечных канальцев, что приводит к развитию нефротоксичности [13]. Окислительный стресс, вызванный Al, является основным механизмом, способствующим повреждению органов-мишеней.

Цель настоящей работы – изучение воздействия гидроксида алюминия на процессы метаболизма в печени и почках лабораторных животных в условиях подострого эксперимента, продолжительностью 2 месяца.

Материалы и методы

Исследования были проведены на 48 белых аутбредных крысах (средняя масса тела 200 г), которые содержались в стандартных условиях экспериментальной клиники лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» при температуре воздуха 20–25 С, уровне влажности 30–70% и искусственном освещении, продолжительностью 12 часов (с 08:00 до 20:00 часов). Перед началом эксперимента, методом случайной выборки, крысы были разделены на 4 группы, состоящих из 12 особей (6 самцов и 6 самок) в каждой группе. Животные в свободном доступе получали

сбалансированный сухой корм и дистиллированную питьевую воду.

Для изучения негативного воздействия металла, в течение 2 месяцев, крысы I экспериментальной группы ежедневно получали через желудочный зонд водный раствор гидроксида алюминия в дозе 0,015 мг/кг. Для животных II и III групп первоначальная доза была увеличена в 10 (0,15 мг/кг) и 100 (1,5 мг/кг) раз, соответственно, чтобы оценить токсикологический эффект ксенобиотика. Контрольной группе (К-) вводили per os равный объем дистиллированной воды. Дизайн исследования представлен в табл. 1.

Таблица 1.
Примечание:
Table 1.
Note:

Дизайн исследования
«К-» – отрицательный контроль; «I–III» – экспериментальные группы.
Study design
«K-» – negative control;
«I–III» – experimental groups.

Группа Group	Контрольное вещество, токсикант Control substance, toxicant	Доза вводимого вещества, мг/кг Dose the injected substance, mg/kg
К-	Дистиллированная вода Distilled water	Эквиволемно Equivolume
I.	Al(OH) ₃	0,015
II.	Al(OH) ₃	0,15
III.	Al(OH) ₃	1,5

При расчете дозировок, в качестве руковод-ства, были использованы следующие нормативы. Согласно СанПин 2.1.4.1074–01, содержание алю-миния, поступающего в источники водоснабжения (ПДК алюминия в питьевой воде для человека), должно быть не более 0,5 мг/л. Исходя из рекомен-даций ФГБУ «Национальный медицинский иссле-довательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, взрослому населе-нию необходимо ежедневно употреблять 30 мл воды на 1 кг массы тела. Таким образом, с теоретической точки зрения, для человека, с массой тела 90 кг, по-требляемый объем составит 2,7 л/сутки, а ежеднев-ный пероральный прием алюминий из воды – 1,35 г. При пересчете на 1 кг веса, полученная величина будет соответствовать наименьшей дозе (0,015 мг/кг/сут), выбранной базовой в настоящей работе.

По завершении эксперимента была проведена процедура вывода подопытных животных из иссле-дования, путем эвтаназии с помощью углекислого газа с последующей декапитацией. Все этапы на-стоящей работы, включая рутинные манипуляции и процедуру эвтаназии, были выполнены с соблю-дением международных принципов и правил, пред-ставленных в Директиве Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС «О защите животных, использующихся для научных целей». В качестве материала для анализов использовали сыворотку крови экспериментальных животных.

Результаты

Как правило, при длительном пероральном приеме соединений алюминия, характерно распределе-ние и накопление токсичного металла в печени, что обуславливает функциональные нарушения и структурные изменения органа-мишени [14]. В табл. 2 представлены результаты проведенных биохимических исследований.

Измерение в крови уровня ферментов-трансаминаз служит надежным инструментом для оценки повреждения клеток печени различ-ными ксенобиотиками [15]. Так, при регистрации

Для оценки биохимического профиля печени и почек подопытных крыс определяли активность ферментов-индикаторов: аспаратаминотранс-феразы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), содержание показате-лей протеосинтеза: общего белка (ОБ), альбумина; а также уровень мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина. Измерения изучаемых параметров функционального состояния органов-мишеней токсичности алюминия были проведены на авто-матическом биохимическом анализаторе «Random Access A-25» (производство «BioSystems S. A.», Испания) с использованием клинических тест-на-боров и контрольных материалов ООО «Вектор-Бест» (РФ) в соответствии с инструкциями про-изводителя.

Для статистической обработки полученных данных было использовано программное обеспе-чение IBM SPSS Statistics 21 (IBM, США). Проверка распределений на нормальность производилась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки статистической значимости различий между группами был применен однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с использовани-ем апостериорных критериев Тьюки и Тамхейна. Результаты представлены в виде среднего значе-ния с указанием стандартной ошибки (M±m). Критический уровень значимости (p) был установ-лен на уровне 0,05.

активности АСТ в сыворотке крови эксперимен-тальных животных спустя 2 мес. исследований наблюдались статистически значимые различия (F=6,337; p=0,002). В группах I и II было зареги-стрировано увеличение уровня фермента отно-сительно контрольной группы на 26,0% (p=0,002) и 20,6% (p=0,023), соответственно. Идентичное явление представляет собой статистически значи-мое повышение активности АСТ на 27,8% (p=0,001) в III группе экспериментальных животных, ко-торым вводили максимальную дозу поллютанта

Таблица 2.
Изменения биохимических показате-лей у эксперимен-тальных животных в зависимости от дозы воздействия гидроксида алю-миния

Table 2.
Changes in bio-chemical parameters in experimental animals depending on the dose of ex-posure to aluminum hydroxide

Показатели Parameters	Группа животных Group of animals			
	K-	I	II	III
АСТ, Ед/л / AST, U/l	142,3±3,3	179,3±4,9*	171,6±7,2*	181,9±2,9**
АЛТ, Ед/л / ALT, U/l	50,8±0,9	45,7±1,3*	45,6±1,2	45,5±1,8
ЩФ, Ед/л / ALP, U/l	181,9±6,5	143,1±14,0	118,7±11,4	108,4±10,4*
Общий белок, г/л / Total protein, g/l	67,2±1,8	65,8±1,7	65,9±2,2	63,9±2,1
Альбумин, г/л / Albumin, g/l	41,4±1,8	42,1±1,0	43,6±1,5	41,4±1,5
МК, мкмоль/л / UA, μmol/l	85,6±5,5	40,1±4,0*	65,2±8,3	85,8±7,0
Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/l	8,4±0,3	5,5±0,2**	5,8±0,2**	6,4±0,2**
Креатинин, мкмоль/л / Creatinine, μmol/l	36,8±3,4	46,1±3,8	42,1±2,0	47,5±3,1

Примечание:
«K-» – отрицательный контроль; «I–III» – эксперименталь-ные группы
* – статистически значимая разница между животными групп K- и I, II, III; p<0,05
** – статистически значимая разница между животными групп K- и I, II, III; p<0,001

Note:
«K-» – negative control; «I–III» – experimental groups
* – statistically significant difference between animals of groups K- and I, II, III; p<0,05
** – statistically significant difference between animals of groups K- and I, II, III; p<0,001

Рисунок 1. Концентрация аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови крыс в условиях подострого эксперимента в зависимости от дозы гидроксида алюминия. По оси абсцисс – группы животных: «К-» – контрольная группа, «I», «II», «III» – группы животных с воздействием гидроксида алюминия. По оси ординат – активность аспаратаминотрансферазы в сыворотке крови крыс в Ед/л.

Figure 1. Concentration of aspartate aminotransferase in the blood serum of rats under subacute experimental conditions depending on the dose of aluminum hydroxide. On the abscissa – groups of animals: “K-” – control group, “I”, “II”, “III” – groups of animals exposed to aluminum hydroxide. The ordinate shows the activity of aspartate aminotransferase in the blood serum of rats in U/l.

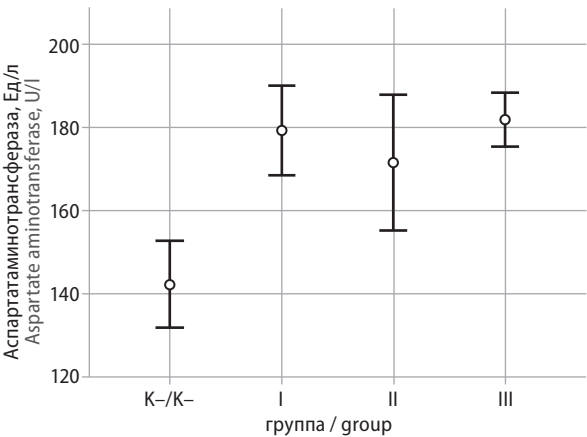


Рисунок 2. Концентрация щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс в условиях подострого эксперимента в зависимости от дозы гидроксида алюминия. По оси абсцисс – группы животных: «К-» – контрольная группа, «I», «II», «III» – группы животных с воздействием гидроксида алюминия. По оси ординат – активность щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс в Ед/л.

Figure 2. Concentration of alkaline phosphatase in the blood serum of rats under subacute experimental conditions depending on the dose of aluminum hydroxide. On the abscissa – groups of animals: “K-” – control group, “I”, “II”, “III” – groups of animals exposed to aluminum hydroxide. The ordinate is the activity of alkaline phosphatase in the blood serum of rats in U/l.

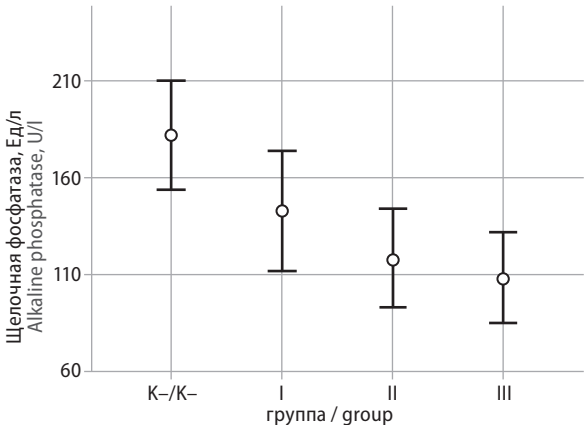


Рисунок 3. Концентрация мочевой кислоты в сыворотке крови крыс в условиях подострого эксперимента в зависимости от дозы гидроксида алюминия. По оси абсцисс – группы животных: «К-» – контрольная группа, «I», «II», «III» – группы животных с воздействием гидроксида алюминия. По оси ординат – уровень мочевой кислоты в сыворотке крови крыс в мкмоль/л.

Figure 3. Concentration of uric acid in the blood serum of rats under subacute experimental conditions depending on the dose of aluminum hydroxide. On the abscissa – groups of animals: “K-” – control group, “I”, “II”, “III” – groups of animals exposed to aluminum hydroxide. The ordinate is the level of uric acid in rat blood serum in $\mu\text{mol/l}$.

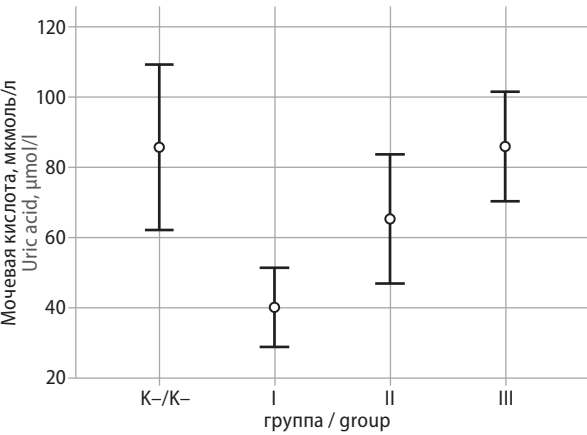
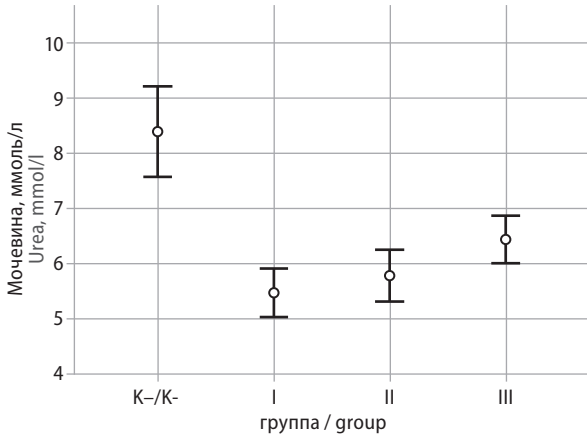


Рисунок 4. Концентрация мочевины в сыворотке крови крыс в условиях подострого эксперимента в зависимости от дозы гидроксида алюминия. По оси абсцисс – группы животных: «К-» – контрольная группа, «I», «II», «III» – группы животных с воздействием гидроксида алюминия. По оси ординат – уровень мочевины в сыворотке крови крыс в ммоль/л.

Figure 4. Concentration of urea in the blood serum of rats under subacute experimental conditions depending on the dose of aluminum hydroxide. On the abscissa – groups of animals: “K-” – control group, “I”, “II”, “III” – groups of animals exposed to aluminum hydroxide. The y-axis is the level of urea in rat blood serum in mmol/l.



(1,5 мг/кг) (рис. 1). Напротив, при исследовании активности АЛТ, отмечено снижение концентрации биохимического показателя в трех экспериментальных группах животных в среднем на 10% по сравнению с контрольной группой, причем в I группе изменения определялись как статистически значимые ($p=0,035$).

Щелочная фосфатаза является важным мембраносвязанным ферментом, показателем холестаза, используемым в качестве биомаркера токсичности металлов. В настоящем исследовании определялось статистически значимое снижение активности ЩФ в третьей опытной группе на 40,4% ($p=0,039$); в первой и второй группах – на 21,4% и 34,8% соответственно, по сравнению с группой отрицательного контроля (рис. 2). При анализе средних значений активности фермента, различия, обнаруженные во всех группах, были статистически значимыми ($F=3,44$; $p=0,028$).

Любое изменение концентрации общего белка и альбумина связано либо с чрезмерной метаболической активностью, либо с дегенерацией, вызванной свободными радикалами, продуцируемыми алюминием и его соединениями. В настоящей работе тенденция снижения концентрации общего белка в трех экспериментальных группах, обусловлена тем, что алюминий, как и другие токсичные металлы, может влиять на внутриклеточный протеосинтез, в частности, замедлять процесс секреции белка из паренхиматозных клеток печени. С другой стороны, установленное некоторое повышение уровня альбумина в крови животных I–III групп, возможно, направлено на уменьшение повреждающего эффекта ксенобиотика.

Одним из биохимических маркеров, применяемых в настоящем исследовании для оценки функционального профиля почек экспериментальных животных, явилось изучение уровня мочевой кислоты (МК) (рис. 3). Данное соединение является конечным продуктом катаболизма пуринов и может уменьшать окислительный стресс (ОС) при повреждающем воздействии на организм широкого спектра токсикантов, вступая в реакцию с активными формами кислорода (АФК). Как показал

статистический анализ, после затравки $Al(OH)_3$ в течение 2 мес., между группами наблюдалась значительная разница ($F=4,878$; $p=0,007$). В частности, в I опытной группе животных определялось снижение уровня мочевой кислоты на 53,2% ($p=0,001$) по сравнению с III группой. Одновременно, отмечено снижение концентрации показателя в I и II испытуемых группах на 53,2% ($p=0,014$) и 23,9%, соответственно, относительно группы «К-», что косвенно свидетельствует о направленности МК, как естественного антиоксиданта, на «нейтрализацию» свободных радикалов, индуцированных алюминием.

Изменение содержания мочевины в организме обусловлено метаболическими нарушениями функции почек (рис. 4). В настоящем исследовании определялись статистически значимые отличия в средних показателях концентрации мочевины ($F=25,0$; $p=0,001$). Отмечено снижение изучаемого параметра в I (на 34,8%), II (на 31,0%) и III (на 23,2%) опытных группах, (во всех случаях $p=0,001$), относительно контроля. Кроме того, по аналогии с мочевой кислотой, в I группе животных зарегистрировано статистически значимое уменьшение уровня мочевины на 17,7% ($p=0,01$) относительно III группы.

В научной литературе высказывается предположение, согласно которому, мочевина, общепринятый маркер повреждения почек, может не обладать высокой чувствительностью и специфичностью, ввиду превалирующего влияния печеночной патологии. В свою очередь, уровень креатинина, азотистого соединения, образующегося в мышцах в результате необратимого метаболизма креатина, является более характерным показателем функционирования почечных клубочков [13]. Следует отметить, что концентрация данного биохимического показателя в сыворотке крови была существенно повышена на 25,5%, 14,6% и 29,3% в трех экспериментальных группах, соответственно, относительно группы «К-». На наш взгляд, это свидетельствует о токсическом поражении почек подопытных крыс, вызванным интоксикацией гидроксида алюминия.

Обсуждение

Настоящее исследование было проведено с целью оценки биохимических изменений в печени и почках подопытных крыс, индуцированных повреждающими эффектами алюминия. Подострое воздействие $Al(OH)_3$ в различных дозах значительно усиливало нарушения в работе органов-мишеней экспериментальных животных, с сопутствующими изменениями уровня индикаторных ферментов и метаболитов. Так, наблюдаемое статистически значимое повышение активности АСТ в сыворотке, связано с дегенерацией клеток, изменением проницаемости мембран гепатоцитов и дальнейшим выходом фермента в кровоток. Как утверждает Cheraghi et al., процесс может быть обусловлен продукцией свободных радикалов и окислительным стрессом при поступлении и накоплении загрязнителя в ткани печени [16]. В то же время,

пероральное введение водного раствора загрязнителя даже в минимальной дозе (0,015 мг/кг) статистически значимо ингибировало уровень АЛТ ($p<0,05$). Снижение активности трансаминаз было описано в других научных работах и рассматривается авторами как механизм токсичности некоторых химических веществ. Данный результат, в некотором роде противоречивый, подтверждает гипотезу о том, что при длительном воздействии соединений Al на живой организм, угнетение этапа трансаминирования играет решающую роль в метаболических нарушениях функции печени, как было показано ранее [17].

Одновременно, $Al(OH)_3$ дозозависимо снижал активность ЩФ в сыворотке крови животных опытных групп, что имеет определяющее значение для оценки секреторной функции печени,

наряду с исследованием выраженности маркерных аминотрансфераз. Действительно, соединения Al потенциально могут проникать внутрь гепатоцитов и непосредственно связываться со спиралями ДНК и РНК, предотвращая репликацию нуклеиновых кислот, а затем ингибируя активность фермента [18]. В свою очередь, Yousef предположил, что снижение активности ЩФ связано с повышенной проницаемостью плазматической мембраны или клеточным некрозом печеночной ткани [19].

Зарегистрированные изменения уровня показателей протеосинтеза, а именно общего белка (ОБ) и альбумина, у экспериментальных животных на фоне интоксикации гидроксидом алюминия, на наш взгляд, вызваны нарушением синтетической функции гепатоцитов. При исследовании сыворотки крови подопытных крыс, которые подвергались подострому интрагастральному воздействию $Al(OH)_3$ в дозах 0,015 мг/кг, 0,15 мг/кг и 1,5 мг/кг, были обнаружены признаки клинической картины гепатотоксичности, проявляющейся снижением уровня ОБ и повышением концентрации альбумина. Прежде всего, причину происходящих процессов мы видим в том, что повышенная внутриклеточная концентрация алюминия в печени индуцирует уменьшение синтеза белка. Патологические эффекты гидроксида алюминия, нарушающие белковый профиль, продемонстрированные в настоящей работе, соответствуют научным выводам [20]. По мнению авторов, белки реагируют со свободными радикалами, генерируемыми соединениями Al, в результате чего химическая структура протеинов становится денатурированной и фрагментированной, происходит снижение биологической активности. Одновременно, отмеченная нами некоторая гиперальбуминемия объясняется тем, что сывороточный альбумин участвует в процедуре очистки организма от АФК благодаря своей структуре, которая характеризуется множеством лиганд-связывающих сайтов, облегчающих захват [21]. Следовательно, протекающий процесс

может стимулировать механизмы защиты печени на первоначальной (обратимой) стадии гепатотоксичности.

Почки играют ключевую роль в выведении различных ксенобиотиков, загрязняющих веществ и токсинов, которые участвуют в патогенезе повреждения органа, путем развития окислительного стресса и выделения большого количества свободных радикалов. Биохимические результаты настоящего исследования продемонстрировали, что ежедневное пероральное введение лабораторным животным $Al(OH)_3$ привело к существенному статистически значимому снижению содержания мочевой кислоты, как естественного антиоксиданта, ($p < 0,05$), и мочевины ($p = 0,001$), повышению уровня креатинина в сыворотке крови, относительно группы «К-». Накопление алюминия в почечной ткани влияет на клеточный метаболизм, ухудшает абсорбцию уратов и реабсорбцию фосфатов, нарушает водно-солевой баланс, изменяет транспорт п-аминогиппуровой кислоты. Одновременно, как мы попытались показать, уменьшение концентрации мочевины может быть обусловлено, в первую очередь, подавлением синтеза белка в печени вследствие гепатотоксичности гидроксида алюминия, о чем ранее свидетельствовало изменение активности АСТ, АЛТ и ЩФ в сыворотке крови. Иллюстрируя данное положение, полагаем, что наблюдаемые тенденции имеют побочный характер по отношению к почечной дисфункции. Это согласуется с опубликованными ранее выводами [13], в которых отмечено, что концентрация мочевины в крови обусловлена, с одной стороны, непрерывной деятельностью клубочковой фильтрации почек, с другой стороны, возможностью печени в полном объеме выполнять белоксинтезирующую функцию. Наконец, высокий уровень креатинина в сыворотке крови, как правило, связан с неспособностью почек эффективно выводить токсиканты. Накопление алюминия в органе вызывает дегенерацию проксимальных канальцев, индуцируя нефротоксичность [22].

Заключение

В заключении следует подчеркнуть, что алюминий представляет собой токсичный металл, который негативно влияет на живые системы. Представленные результаты настоящего исследования показали, что ежедневное внутрижелудочное поступление $Al(OH)_3$ в трех экспериментальных дозах, способствовало развитию печеночной и почечной дисфункции у лабораторных животных.

Таким образом, прежде всего, повышенное внимание мирового сообщества должно быть обращено на источники алюминия в продуктах питания, воде и медицинских препаратах. Широкий спектр токсического влияния соединений алюминия на живые организмы требует дальнейшего всестороннего изучения данной проблемы.

Литература | References

1. Sadauskiene I., Liekis A., Staneviciene I. et al Effects of long-term supplementation with aluminum or selenium on the activities of antioxidant enzymes in mouse brain and liver. *Catalysts*. 2020;10(5): 585. doi: 10.3390/catal10050585.
2. Othman M.S., Fareid M.A., Abdel Hameed R.S., Abdel Moneim A.E. The protective effects of melatonin on aluminum-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2020;2020: 1–12. doi: 10.1155/2020/7375136.
3. Krewski D., Yokel R.A., Nieboer E. et al. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2007;10(1): 1–269. doi: 10.1080/10937400701597766.
4. Baranets A.A., Prigorelov G.A., Khamrayev Ye.T. Study of aluminum accumulation in the brain of laboratory animals. In: Topical issues of natural sciences. Materials of the IV All-Russian scientific-practical conference with international participation. Ivanovo; 2019: 188–192. (in Russ.)
Баранец А.А., Пригорелов Г.А., Хамраев Е.Т. Исследование кумуляции алюминия в головном мозге лабораторных животных. В кн.: *Актуальные вопросы естествознания. Материалы IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием*. Иваново; 2019: 188–192.
5. Usmanova E.N., Fazlyeva A.S., Daukaev R.A. et al. Assessment of aluminum content in food products sold in the Republic of Bashkortostan. *Occupational medicine and human ecology*. 2019;4: 68–72. doi: 10.24411/2411-3794-2019-10049.
Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Даукаев Р.А. и соавт. Оценка содержания алюминия в реализуемых на территории Республики Башкортостан пищевых продуктах. *Медицина труда и экология человека*. 2019;4: 68–72. doi: 10.24411/2411-3794-2019-10049.
6. Al-Hazmi M.A., Rawi S.M., Hamza R.Z. Biochemical, histological, and neuro-physiological effects of long-term aluminum chloride exposure in rats. *Metab Brain Dis*. 2021;36(3): 429–436. doi: 10.1007/s11011-020-00664-6.
7. Hosseini S.M., Hejazian L.B., Amani R., Badeli N.S. Geraniol attenuates oxidative stress, bioaccumulation, serological and histopathological changes during aluminum chloride-hepatopancreatic toxicity in male Wistar rats. *Environ Sci Pollut Res*. 2020;27(16): 20076–20089. doi: 10.1007/s11356-020-08128-1.
8. Hosseini S.M., Moshrefi A.H., Amani R. et al. Subchronic effects of different doses of zinc oxide nanoparticle on reproductive organs of female rats: an experimental study. *Int J Reprod BioMed*. 2019;17(2): 107–118. doi: 10.18502/ijrm.v17i2.3988.
9. Al-Hazmi M.A., Rawi S.M., Hamza R.Z. Biochemical, histological, and neuro-physiological effects of long-term aluminum chloride exposure in rats. *Metab Brain Dis*. 2021;36(3): 429–436. doi: 10.1007/s11011-020-00664-6.
10. Balgoon M.J. Assessment of the protective effect of *Lepidium sativum* against aluminum-induced liver and kidney effects in albino rat. *BioMed Research International*. 2019;2019: 1–9. doi: 10.1155/2019/4516730.
11. Salem F.E.H. Syzygium cumini (L) Extract ameliorates aluminium chloride-induced acute hepatic and renal toxicity in rats. *Egyptian Academic Journal of Biological Sciences*. 2021;13(2): 73–87. doi: 10.21608/eajbsc.2021.196250.
12. El-Demerdash F.M., Baghdadi H.H., Ghanem N.F., Al Mhanna A.B. Nephroprotective role of bromelain against oxidative injury induced by aluminium in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*. 2020;80: 103509. doi: 10.1016/j.etap.2020.103509.
13. Belaïd-Nouira Y., Bakhta H., Haouas Z. et al. Fenugreek seeds reduce aluminum toxicity associated with renal failure in rats. *Nutr Res Pract*. 2013;7(6): 466–474. doi: 10.4162/nrp.2013.7.6.466.
14. Park S.H., Lim J.O., Kim W.I. et al. Subchronic toxicity evaluation of aluminum oxide nanoparticles in rats following 28-day repeated oral administration. *Biological Trace Element Research*. 2021;1: 1–12. doi: 10.1007/s12011-021-02926-5.
15. Marza Hamza N., Malik Yasir S., Hussain A.M. Biological effects of aqueous extract of *Laurus nobilis* L. Leaves on some histological and immunological parameters in male rat liver affected by aluminum chloride. *Arch Razi Inst*. 2021;76(6): 1745–1753. doi: 10.22092/ari.2021.356361.1827.
16. Cheraghi E., Roshanaei K. The protective effect of curcumin against aluminum chloride-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. *Pharm Biomed Res*. 2019;5(1): 11–18. doi: 10.18502/pbr.v5i1.761.
17. El-Demerdash F.M. Antioxidant effect of vitamin E and selenium on lipid peroxidation, enzyme activities and biochemical parameters in rats exposed to aluminium. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2004;18(1): 113–121. doi: 10.1016/j.jtemb.2004.04.001.
18. Mokrane N., Kharoubi O., Tahari F.Z. et al. The effect of *Thymus vulgaris* L. on renal and liver toxicity in wistar rats exposed to aluminum. *Journal of Medicinal Plants Research*. 2020;14(1): 13–23. doi: 10.5897/jmpr2019.6819.
19. Yousef M.I. Aluminium-induced changes in hemato-biochemical parameters, lipid peroxidation and enzyme activities of male rabbits: protective role of ascorbic acid. *Toxicology*. 2004;199(1): 47–57. doi: 10.1016/j.tox.2004.02.014.
20. Benzaid C., Tichati L., Trea F. et al. *Rhamnus alaternus* aqueous extract enhances the capacity of system redox defence and protects hepatocytes against aluminum chloride toxicity in rats. *Clin Phytoscience*. 2021;7(1): 1–9. doi: 10.1186/s40816-021-00302-3.
21. Al-Kahtani M., Abdel-Daim M.M., Sayed A.A. et al. Curcumin phytosome modulates aluminum-induced hepatotoxicity via regulation of antioxidant, Bcl-2, and caspase-3 in rats. *Environmental Science and Pollution Research*. 2020;27(17): 21977–21985. doi: 10.1007/s11356-020-08636-0.
22. Kinawy A.A. Potential toxicity of aluminum and fluoride on some biochemical aspects of male rat's offspring. *The Journal of Basic and Applied Zoology*. 2019;80(1): 1–7. doi: 10.1186/s41936-019-0087-1.