

Читать
онлайн
Read
online

Усманова Э.Н., Каримов Д.О., Даукаев Р.А., Валова Я.В., Смолянкин Д.А.,
Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д., Адиева Г.Ф.

Изменение элементного гомеостаза и профиля экспрессии генов при субхронической интоксикации гидроксидом алюминия

ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. Гидроксид алюминия ($Al(OH)_3$) широко используется в промышленности и медицине, но его токсические свойства при попадании в организм вызывают беспокойство. По данным различных авторов, алюминий может влиять на гомеостаз эссенциальных элементов и другие клеточные функции. Настоящее исследование посвящено изучению дозозависимого токсического воздействия гидроксид алюминия на изменение в концентрации эссенциальных элементов в органах лабораторных животных и профиля экспрессии генов, задействованных в патогенезе.

Материалы и методы. Исследование проводилось на самках белых аутбредных крыс массой тела 180–200 г, которым перорально вводили $Al(OH)_3$ в дозах 0,015; 0,15 и 1,5 мг/кг в течение 28 дней. Анализ тканей печени и почек на содержание алюминия и эссенциальных элементов (кальция, магния, железа) выполняли с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии. Методом ПЦР в реальном времени исследовали экспрессию генов металлотионеинов ($Mt1a$, $Mt2a$, $Mt3$) и генов — транспортёров цинка (ZIP). Статистический анализ выполнен с использованием метода *Bootstrap* и поправки Холма — Бонферрони ($p < 0,05$).

Результаты. Результаты данного исследования продемонстрировали дозозависимое увеличение содержания алюминия в почках и печени крыс. Наиболее выраженные изменения зафиксированы при дозировках 0,015 и 1,5 мг/кг. Также были выявлены значительные изменения концентраций кальция, магния и железа в почках. Эксперимент показал, что пероральное введение гидроксид алюминия приводит к снижению уровней магния и железа в печени крыс. Экспрессия генов металлотионеинов и гена ZIP в почках животных также значительно угнетена при низких дозах гидроксид алюминия и максимально увеличена при дозе 1,5 мг/кг. Экспрессия генов $Mt1a$ и $Mt2a$ снижалась при введении гидроксид алюминия. Корреляция между уровнями магния и экспрессией гена ZIP подчёркивает влияние микроэлементов на метаболические процессы и защитные механизмы почек.

Ограничения исследования. Молекулярно-генетические маркёры могут не полностью отражать всё многообразие реакций организма. Индивидуальные различия могут существенно влиять на результаты. Экстраполяция данных на человека затруднена из-за различия видовых особенностей обмена веществ.

Заключение. Исследование показало, что гидроксид алюминия вызывает дозозависимое токсическое воздействие, нарушая гомеостаз микроэлементов и изменяя экспрессию генов, в том числе металлотионеинов и ZIP . Эти результаты подчёркивают необходимость дальнейших исследований для понимания механизмов интоксикации и разработки профилактических стратегий защиты организма.

Ключевые слова: алюминий; эссенциальные элементы; экспрессия генов; токсичность; гомеостаз

Соблюдение этических стандартов. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 02—04 от 18.04.2024 г.), проведено в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях.

Для цитирования: Усманова Э.Н., Каримов Д.О., Даукаев Р.А., Валова Я.В., Смолянкин Д.А., Хуснутдинова Н.Ю., Каримов Д.Д., Адиева Г.Ф. Изменение элементного гомеостаза и профиля экспрессии генов при субхронической интоксикации гидроксидом алюминия. *Гигиена и санитария*. 2025; 104(4): 463–469. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-463-469> <https://elibrary.ru/ibeuxi>

Для корреспонденции: Усманова Эльза Наилевна, e-mail: 4usmanova@gmail.com

Участие авторов: Усманова Э.Н. — концепция и дизайн исследования, сбор материала и обработка данных, выполнение химических анализов, написание текста; Каримов Д.О. — концепция и дизайн исследования, редактирование, статистическая обработка; Даукаев Р.А. — сбор материала и обработка данных, сбор данных литературы; Валова Я.В. — генетические анализы, редактирование; Смолянкин Д.А. — дизайн исследования, проведение затравки, сбор материала; Каримов Д.Д. — уход за животными; Адиева Г.Ф. — сбор данных литературы и обработка результатов. Все соавторы — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках отраслевой научно-исследовательской программой Роспотребнадзора на 2021–2025 гг. «Научное обоснование национальной системы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия, управления рисками здоровья и повышения качества жизни населения России», НИОКТР «Экспериментальное обоснование высокочувствительных маркёров воздействия токсичных металлов на организм и разработка мер профилактики», регистрационный № 223122100004–3.

Поступила: 17.10.2024 / Принята к печати: 03.12.2024 / Опубликовано: 30.04.2025

Elza N. Usmanova, Denis O. Karimov, Rustem A. Daukaev, Yana V. Valova, Denis A. Smolyankin,
Nadezhda Yu. Khusnutdinova, Denis D. Karimov, Gyuzeliya F. Adieva

Changes in elemental homeostasis and gene expression profile under subchronic hydroxide intoxication with aluminum

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation

ABSTRACT

Introduction. Aluminum hydroxide ($Al(OH)_3$) is widely used in industry and medicine, but its toxic properties when it ingested are of concern. According to various authors, aluminum can affect the homeostasis of essential elements and other cellular functions. The present study is devoted to the study of the dose-dependent toxic effect of aluminum hydroxide on changes in the concentration of essential elements in the organs of laboratory animals and the expression profile of genes involved in pathogenesis.

Materials and methods. The study was conducted on female white outbred rats weighing 180–200 g, which were orally administered aluminum hydroxide ($Al(OH)_3$) at doses of 0.015 mg/kg, 0.15 mg/kg, and 1.5 mg/kg for 28 days. Analysis of liver and kidney tissue for the content of aluminum and essential elements (calcium,

magnesium, iron) was carried out using atomic absorption spectrometry. The expression of metallothionein genes (*Mt1a*, *Mt2a*, *Mt3*) and zinc transporter genes (*ZIP*) was studied using the real-time PCR method. Statistical analysis was performed using the Bootstrap method and the Holm-Bonferroni correction ($p < 0.05$). **Results.** The results of this study demonstrated a dose-dependent increase in aluminum content in the kidneys and liver in rats, with the most pronounced changes recorded at doses of 0.015 mg/kg and 1.5 mg/kg. Significant changes in the concentrations of calcium, magnesium, and iron in the kidneys were also revealed. The experiment showed oral administration of aluminum hydroxide to lead to a decrease in the levels of magnesium and iron in the liver in rats. The expression of metallothionein genes and the *ZIP* gene in the kidneys in rats also showed a significant suppression at low doses of aluminum hydroxide, with a maximum increase in expression at a dose of 1.5 mg/kg. *Mt1a* and *Mt2a* gene expression was decreased by aluminum hydroxide administration. The correlation between magnesium levels and *ZIP* gene expression highlights the influence of trace elements on metabolic processes and renal defense mechanisms.

Limitations. Our study faces several limitations. First, molecular genetic markers may not fully reflect the diversity of body responses. Second, individual differences may significantly affect the results. Finally, extrapolation of data to humans is difficult due to differences in species-specific metabolic features.

Conclusion. The study showed that aluminum hydroxide causes dose-dependent toxic effects by disrupting trace element homeostasis and altering gene expression, including metallothioneins and *ZIP*. These results highlight the need for further research to understand the mechanisms of intoxication and develop preventive strategies to protect the body.

Keywords: aluminum; essential elements; gene expression; toxicity; homeostasis

Compliance with ethical standards. The study was approved by the local ethics committee of the Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology of Rospotrebnadzor (protocol No.02–04 of 18.04.2024), and was conducted in accordance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments or for Other Scientific Purposes.

For citation: Usmanova E.N., Karimov D.O., Daukaev R.A., Valova Ya.V., Smolyankin D.A., Khusnutdinova N.Yu., Karimov D.D., Adieva G.F. Changes in elemental homeostasis and gene expression profile under subchronic hydroxide intoxication with aluminum. *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian journal*. 2025; 104(4): 463–469. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-4-463-469> <https://elibrary.ru/ibeuxi> (In Russ.)

For correspondence: Elza N. Usmanova, e-mail: 4usmanova@gmail.com

Contribution: Usmanova E.N. — study concept and design, material collection and data processing, chemical analysis, writing the text; Karimov D.O. — study concept and design, editing, statistical processing. Daukaev R.A. — material collection and data processing, literature data collection; Valova Ya.V. — genetic analysis, editing; Smolyankin D.A. — study design, seeding, material collection; Karimov D.D. — animal care; Adieva G.F. — literature data collection and results processing. All authors are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

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

Acknowledgment. The study was carried out within the framework of the industry research program of the Federal Service for Supervision in Protection of the Rights of Consumer and Man Wellbeing for 2021–2025 “Scientific substantiation of the national system for ensuring sanitary and epidemiological well-being, managing health risks and improving the quality of life of the population of Russia”, R & D “Experimental substantiation of highly sensitive markers of the impact of toxic metals on the body and the development of preventive measures”, registration No. 223122100004–3.

Received: October 17, 2024 / Accepted: December 3, 2024 / Published: April 30, 2025

Введение

Алюминий — широко распространённый химический элемент, который находит применение в различных сферах деятельности человека: медицине, строительстве, промышленности и др. [1]. Лёгкость, прочность и коррозионная устойчивость делают алюминий идеальным материалом для промышленных объектов. Однако, несмотря на полезные свойства, Al может быть токсичным для организма, что вызывает тревогу в научном сообществе [2–4]. Исследования показывают, что алюминий способен оказывать неблагоприятное воздействие на органы и системы, в том числе нервную, иммунную и эндокринную [5]. Существует мнение, что длительное воздействие Al может привести к повреждению почек, что особенно опасно для людей с болезнями органов мочевого выделения в анамнезе [6]. По данным [7], накопление алюминия в организме часто становится причиной таких патологий, как остеомалация, анемия и остеопороз, а исследование [8] показывает, что повышение содержания Al в тканях может привести к электролитному дисбалансу и пагубно влиять на здоровье. Алюминий негативно влияет на метаболизм эссенциальных элементов, таких как магний, кальций, железо и цинк [9]. В частности, повышенное содержание Al способно нарушить усвоение и метаболизм магния и стать причиной гипомagneмизма. Это состояние может влиять на формирование патологий системы кровообращения и негативно сказываться на нервной системе [3]. Алюминий выступает как заместитель кальция в межклеточном пространстве. Нарушение усвоения кальция потенцирует ослабление костной ткани и повышает риск остеопороза [10]. Кроме того, Al способен снижать уровень доступного железа и цинка в организме, ослабляя таким образом иммунный ответ и снижая уровень гемоглобина [11].

Интоксикация гидроксидом алюминия активирует экспрессию генов металлотионеинов (MT), которые защищают клетки от токсического воздействия путём связывания металлов и снижения оксидативного стресса. В то же время алюминий может подавлять гены — транспортёры цинка (ZIP),

что приводит к дефициту Zn, необходимого для синтеза и функционирования металлотионеинов. Таким образом, взаимодействие между MT и ZIP иллюстрирует сложный клеточный ответ на алюминиевую интоксикацию, что можно использовать в качестве маркёров отравления [12].

Воздействие алюминия на здоровье человека — предмет активных исследований в области токсикологии и медицины. Актуальность данной темы подчёркивает необходимость дальнейших исследований для понимания всех механизмов токсического воздействия алюминия и его взаимодействия с другими элементами в организме.

На основании вышеизложенного цель нашего исследования заключалась в оценке изменения гомеостаза эссенциальных элементов и профиля экспрессии генов при субхронической интоксикации гидроксидом алюминия в организме лабораторных животных.

Материалы и методы

Исследование проводилось на самках белых аутбредных крыс линии Wistar (масса тела 180–200 г). В качестве модели субхронической интоксикации использовали гидроксид алюминия ($Al(OH)_3$). Гидроксид алюминия вводили энтерально в виде раствора. Животные были разделены на четыре группы: группа 1 ($n = 10$) получала гидроксид алюминия в дозе 0,015 мг/кг массы тела, группа 2 ($n = 10$) — в дозе 0,15 мг/кг массы тела, группа 3 ($n = 10$) — в дозе 1,5 мг/кг массы тела; контрольная группа ($n = 10$) получала дистиллированную воду в течение 28 дней. Затем животные были подвергнуты эвтаназии с последующим забором органов. Образцы органов (печень и почки) были заморожены при температуре минус 80 °C для дальнейшего анализа. Содержание алюминия и эссенциальных элементов в образцах органов определяли с помощью атомно-абсорбционной спектроскопии на приборах VARIAN AA240Z и VARIAN AA240FS (Австралия). Методом ПЦР в реальном времени исследовали экспрессию генов металлотионеинов (*Mt1a*, *Mt2a*, *Mt3*) и генов — транспортёров цинка (*ZIP*). Резуль-

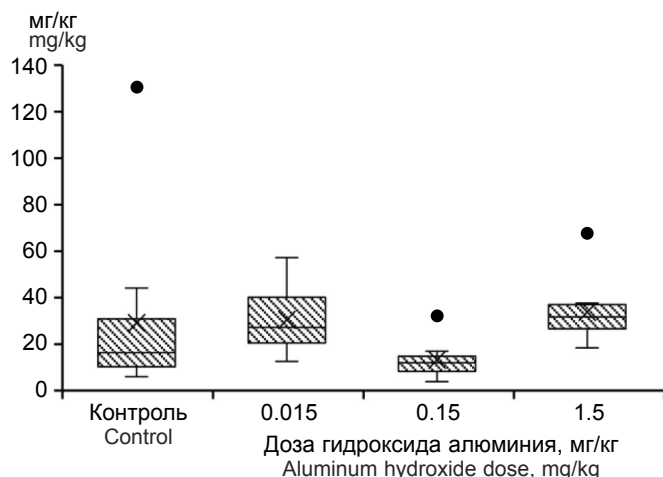


Рис. 1. Среднее содержание алюминия в почках крыс при воздействии различных доз гидроксида алюминия, мг/кг.

Fig. 1. Aluminum content in rat kidneys under exposure to different doses of aluminum hydroxide, mg/kg.

таты представлены в виде среднего значения $\pm$ стандартная ошибка (SE). Для анализа значимости различий между средними значениями был использован метод Bootstrap с многократной генерацией выборок методом Монте-Карло и поправкой Холма – Бонферрони [13]. Этот метод предпочтителен при работе с выборками малого размера, так как не требует соблюдения условия нормальности распределения. Метод Bootstrap позволяет многократно извлекать выборки из исходного эмпирического распределения, что сохраняет размер выборки и обеспечивает получение более точных оценок параметров. Для каждой выборки, состоящей из элементов, случайно выбранных из исходных данных, вычисляется распределение статистики, что даёт возможность получить распределение оценок этого параметра. В нашем исследовании число выборок составляло 10 000. Использование поправки Холма – Бонферрони при множественных сравнениях помогает контролировать вероятность ошибки первого рода. Такой подход гарантирует, что общая вероятность ошибки первого рода остаётся на приемлемом уровне даже при множественных статистических тестах, сохраняя при этом достаточную статистическую мощность. Значимость принималась при $p < 0,05$.

Все процедуры, связанные с использованием животных, были проведены в соответствии с рекомендациями «Правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях» (Страсбург, 1986). Все эксперименты одобрены этическим комитетом ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» (протокол № 02–04 от 18.04.2024 г.).

Результаты

Результаты анализа продемонстрировали статистически значимые различия в содержании алюминия в почках между группами (рис. 1). В частности, уровень алюминия в группе с дозой 0,15 мг/кг ($13,26 \pm 2,26$ мг/кг) был статистически значимо ниже в 2,3 раза по сравнению с группой животных, получавших 0,015 мг/кг ($30,45 \pm 4,25$ мг/кг; $p = 0,0004$). В группе с дозой 1,5 мг/кг средний уровень алюминия в почках составил $33,84 \pm 3,99$ мг/кг, что в 2,6 раза выше, чем в группе с дозой 0,15 мг/кг ($13,26 \pm 2,26$ мг/кг; $p = 0,0001$). Таким образом, подтверждены существенные различия в эффекте этих двух доз. При сравнении других экспериментальных групп различия были минимальны и не имели статистической значимости ($p > 0,05$).

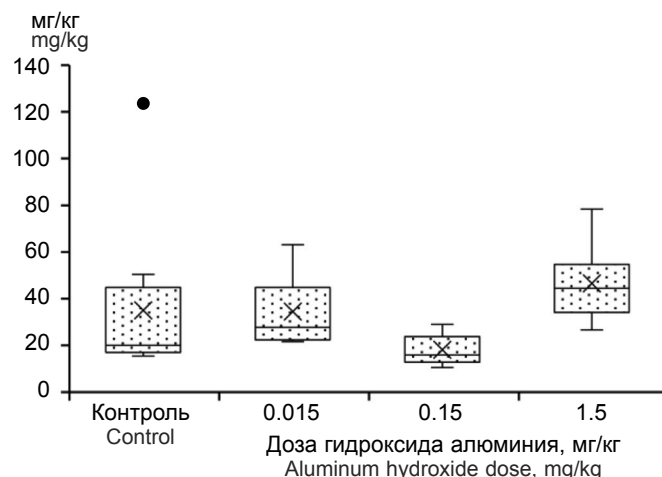


Рис. 2. Содержание алюминия в печени крыс при воздействии различных доз гидроксида алюминия, мг/кг.

Fig. 2. Aluminum content in rat liver under exposure to different doses of aluminum hydroxide, mg/kg.

Статистический анализ уровня алюминия в печени показал наиболее значимые различия при сравнении групп, получавших дозы 0,015 и 0,15 мг/кг, а также 0,015 и 1,5 мг/кг (рис. 2). У животных, получавших дозу 0,015 мг/кг, средняя концентрация алюминия в печени составила $34,53 \pm 4,18$ мг/кг, что выше в 1,9 раза по сравнению с группой, получавшей 0,15 мг/кг вещества ($18,15 \pm 2,03$; $p = 0,0004$). Аналогичная тенденция наблюдалась и в группе с дозой 1,5 мг/кг, где средняя концентрация алюминия составила $18,8 \pm 0,16$ мг/кг, что также было статистически значимо ниже в 1,8 раза по сравнению с группой, получавшей дозу 0,015 мг/кг ($p = 0,0004$).

Известно, что алюминий способен оказывать разнообразное воздействие на биохимические процессы в организме, например, влиять на уровень эссенциальных элементов, таких как магний, кальций и железо [14]. Поэтому нами была изучена динамика эссенциальных элементов при субхронической интоксикации гидроксидом алюминия. Результаты анализа продемонстрировали, что концентрация кальция в почках крыс значительно изменялась в зависимости от дозы введённого $Al(OH)_3$ (рис. 3). В частности, в группе с дозой 0,15 мг/кг средняя концентрация кальция в почках составила $89,13 \pm 13,31$ мг/кг, что было значительно выше, чем в контрольной группе, — $59,09 \pm 5,19$ мг/кг ($p = 0,0001$). Наиболее выраженные изменения были зафиксированы в группе с дозой 1,5 мг/кг: средняя концентрация кальция в почках уменьшилась до $21,23 \pm 2,63$ мг/кг, что существенно ниже по сравнению с контрольной группой — $59,09 \pm 5,19$ мг/кг ($p = 0,0001$).

Полученные результаты демонстрируют, что $Al(OH)_3$ существенно влияет на содержание магния в почках, причём это воздействие имеет дозозависимый характер. В группе, получавшей дозу 0,015 мг/кг, средняя концентрация магния составила $173,59 \pm 2,64$ мг/кг, что ниже значения контрольной группы — $192,56 \pm 3,8$ мг/кг ($p = 0,0001$). Подобное снижение наблюдалось и в группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг, где средняя концентрация магния также была ниже контрольной группы ($170,59 \pm 2,22$ против $192,56 \pm 3,80$ мг/кг; $p = 0,0001$). С другой стороны, у животных в группе, получавшей наивысшую дозу гидроксида алюминия (1,5 мг/кг), была зафиксирована значительная концентрация магния в почках ($253,83 \pm 6,39$ мг/кг), что существенно превышало показатели как контрольной группы, так и других экспериментальных групп ($p = 0,0001$). Это указывает на резкое изменение метаболизма магния при высокой дозе $Al(OH)_3$ и может свидетельствовать о сложных патофизиологических процессах, происходящих в организме [15].

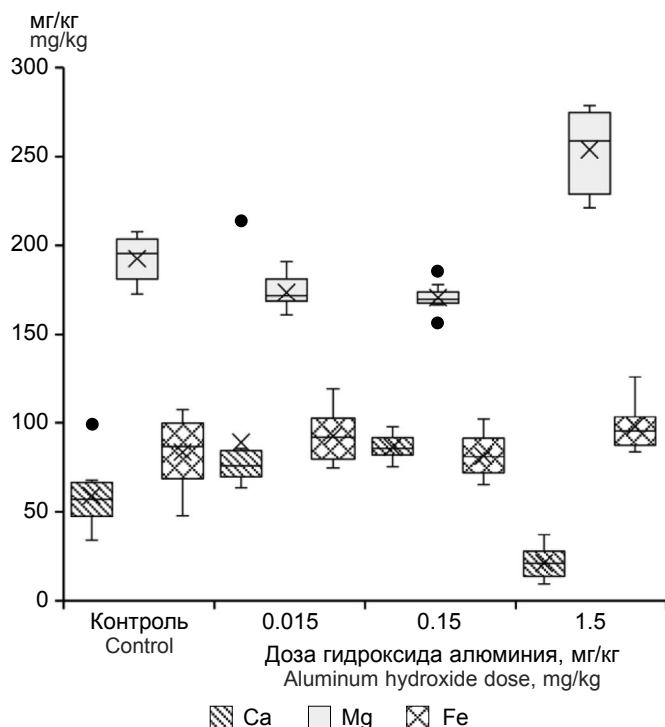


Рис. 3. Содержание эссенциальных элементов в почках крыс при воздействии различных доз гидроксида алюминия, мг/кг.

Fig. 3. Content of essential elements in rat kidneys under exposure to different doses of aluminum hydroxide, mg/kg.

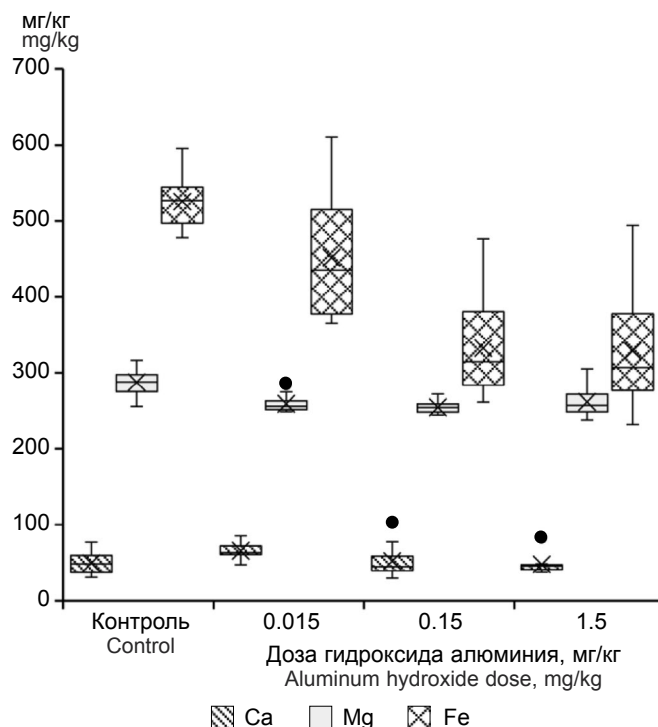


Рис. 4. Содержание эссенциальных элементов в печени крыс при воздействии различных доз гидроксида алюминия, мг/кг.

Fig. 4. Content of essential elements in rat liver under exposure to different doses of aluminum hydroxide, mg/kg.

Сравнительная характеристика результатов исследования уровня железа показывает, что при интоксикации гидроксидом алюминия наиболее заметные изменения были зафиксированы в группе с дозой 1,5 мг/кг, где средняя концентрация железа составила $98 \pm 3,89$ мг/кг, что существенно выше, чем в контрольной группе ($83,58 \pm 6$ мг/кг; $p = 0,044$). Эти результаты позволяют предположить накопление железа в почках и нарушение его гомеостаза при воздействии высоких доз $Al(OH)_3$.

В рамках данного исследования была также проведена оценка влияния гидроксида алюминия на содержание кальция в печени крыс после 28-дневного воздействия (рис. 4). Например, в группе, получавшей дозу 0,015 мг/кг $Al(OH)_3$, средняя концентрация кальция в печени составила $65,84 \pm 3$ мг/кг, что намного превышало значение контрольной группы ($49,62 \pm 4,51$ мг/кг; $p = 0,003$). В группе, получавшей дозу 1,5 мг/кг, средняя концентрация кальция в печени была $47,92 \pm 3,74$ мг/кг, что в 1,4 раза ниже значения в группе, получавшей дозу 0,015 мг/кг ($65,84 \pm 3$ мг/кг; $p = 0,0002$).

Статистический анализ выявил, что в экспериментальных группах, получавших гидроксид алюминия, наблюдается достоверное снижение концентрации магния в печени по сравнению с контрольной группой. В частности, в группе с дозой 0,015 мг/кг средняя концентрация магния составила $259,21 \pm 3,35$ мг/кг, что значительно ниже показателя контрольной группы ($287,57 \pm 5,34$ мг/кг; $p = 0,0001$). Аналогичная картина наблюдалась и в группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг: средняя концентрация магния была $254,77 \pm 2,38$ мг/кг ($p = 0,0001$). В группе с наивысшей дозой 1,5 мг/кг средний уровень магния в печени составил $261,84 \pm 5,73$ мг/кг, что также достоверно ниже уровня контрольной группы ($p = 0,001$).

Анализ данных показал, что концентрация железа в печени крыс во всех экспериментальных группах, подвергавшихся воздействию $Al(OH)_3$, значительно снизилась по сравнению с контрольной группой. В частности, в группе,

получавшей дозу 0,015 мг/кг, средний уровень железа составил $451,48 \pm 24,88$ мг/кг, что существенно ниже, чем в контрольной группе ($525,48 \pm 10,15$ мг/кг), и это снижение было статистически значимым ($p = 0,007$). В группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг $Al(OH)_3$, концентрация железа в печени составила $332,61 \pm 20,03$ мг/кг ($p = 0,0001$). Наибольшее снижение концентрации железа наблюдалось в группе с наивысшей дозой 1,5 мг/кг: средний уровень железа был $328,82 \pm 23,45$ мг/кг ($p = 0,0001$).

Поскольку металлотионеины играют важную роль в регуляции эссенциальных элементов и защите тканей от токсического воздействия металлов, а гены ZIP являются ключевым маркером, участвующим в транспорте металлов и поддержании ионного гомеостаза клеток [12], по окончании эксперимента мы оценивали экспрессию генов ZIP и MT в органах лабораторных животных.

Статистический анализ экспрессии гена *Mt1a* в почках крыс продемонстрировал значительные различия между исследуемыми группами (рис. 5). Наименьший уровень экспрессии был зарегистрирован в группе, получавшей дозу 0,015 мг/кг, где значение составило $-5,19$ ($p = 0,01$ по сравнению с контролем), что указывает на значительное подавление экспрессии. В группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг, экспрессия *Mt1a* также была значительно снижена и составила $-2,24$ по сравнению с контролем ($p = 0,032$). В группе, получавшей максимальную дозу 1,5 мг/кг, уровень экспрессии *Mt1a* составил $-2,11$, что также было ниже уровня контроля ($p = 0,03$), но выше, чем в группе с дозой 0,015 мг/кг.

Анализ показал значительные различия в уровнях экспрессии гена *Mt2a* в исследуемых группах. Минимальный уровень экспрессии наблюдался при дозе 0,15 мг/кг: показатель составил $-5,55$, что было значительно ниже уровня контрольной группы ($-0,00$; $p = 0,01$). В группе с дозой 0,015 мг/кг экспрессия *Mt2a* также была снижена до $-2,52$ ($p = 0,008$).

Различия между группами по уровню экспрессии гена *Mt3* в почках достигли уровня статистической значимости.

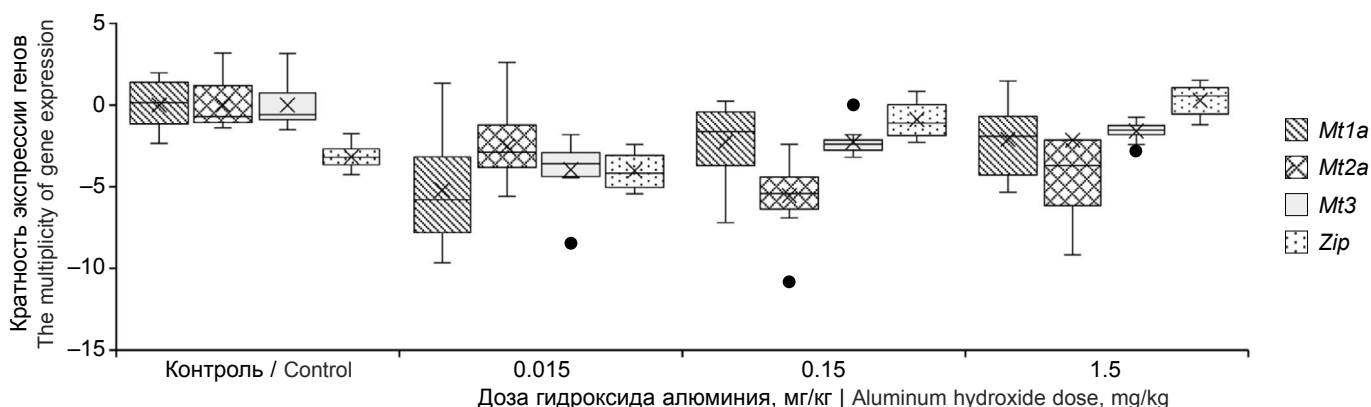


Рис. 5. Экспрессия генов в почках крыс при воздействии различных доз гидроксида алюминия, мг/кг.

Fig. 5. Gene expression in rat kidneys under exposure to different doses of aluminum hydroxide, mg/kg.

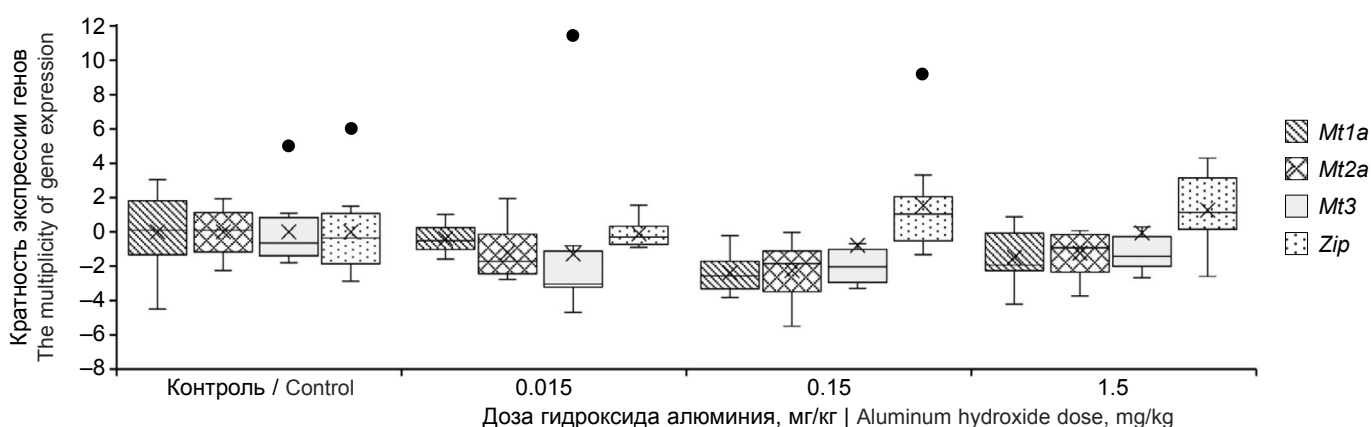


Рис. 6. Экспрессия генов в печени крыс при воздействии различных доз гидроксида алюминия, мг/кг.

Fig. 6. Gene expression in rat liver under exposure to different doses of aluminum hydroxide, mg/kg.

Наименьший уровень экспрессии наблюдался в группе, получавшей дозу 0,015 мг/кг: показатель составил $-3,96$. Это значение было значительно ниже, чем в контрольной группе, где экспрессия *Mt3* составила $0,00$ ($p = 0,01$). В группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг, уровень экспрессии *Mt3* также значительно снизился по сравнению с контрольной группой и был равен $-2,26$ ($p = 0,01$). В группе, получавшей максимальную дозу 1,5 мг/кг, экспрессия *Mt3* составила $-1,59$ ($p = 0,002$).

Результаты анализа показали, что уровни экспрессии гена ZIP в почках существенно различаются между экспериментальными группами с учётом статистической значимости. Наименьший уровень экспрессии гена был зафиксирован в группе, получавшей дозу 0,015 мг/кг, где значение было равно $-4,02$, что значительно ниже, чем в контрольной группе ($-3,17$; $p = 0,028$). Наибольший уровень экспрессии ZIP наблюдался в группе, получавшей максимальную дозу гидроксида алюминия (1,5 мг/кг): показатель составил $0,3$, что значительно выше, чем в контрольной группе ($p = 0,01$). В группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг, значение экспрессии гена ZIP составило $-0,89$, что также оказалось выше, чем в контрольной группе ($-3,17$; $p = 0,01$).

Наибольший уровень экспрессии гена *Mt1a* в печени был зафиксирован в контрольной группе: среднее значение составило $0,00$ (рис. 6). В группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг, было выявлено самое значительное снижение экспрессии гена *Mt1a* — до уровня $-2,37$, что указывает на подавление активности данного гена под воздействием токсиканта ($p = 0,009$).

Статистический анализ показал, что различия в уровне экспрессии *Mt2* в печени между группами достигли статисти-

ческой значимости. В частности, наиболее низкие значения экспрессии были зафиксированы в группе, получавшей дозу 0,15 мг/кг, где показатель составил $-2,25$ ($p = 0,004$ по сравнению с контролем). Это указывает на выраженное подавление экспрессии *Mt2a* под влиянием данной концентрации $Al(OH)_3$. Установлено, что различия в уровнях экспрессии гена *Mt3* между группами не имели статистической значимости ($p > 0,05$). Также установлено, что различия в средней экспрессии гена ZIP в печени между экспериментальными группами не имели статистически значимых вариаций.

При проведении корреляционного анализа была выявлена средняя прямая корреляционная связь между содержанием магния и экспрессией гена ZIP в почках ($r = 0,56$; $p = 0,0002$), что позволяет предположить связь уровня магния с экспрессией данного гена. Обнаружена обратная средняя корреляционная связь между уровнем железа в почках и экспрессией гена ZIP в почках ($r = -0,55$; $p = 0,0002$). Этот факт позволяет утверждать, что увеличение уровня железа сопряжено с понижением экспрессии гена ZIP и может свидетельствовать о сложных молекулярных механизмах взаимодействия между этими микроэлементами в почечном метаболизме. Корреляционная связь средней силы выявлена между содержанием магния в печени и экспрессией *Mt3* в почках ($r = 0,49$; $p = 0,0012$). Наблюдаемая корреляция даёт основание предположить, что уровни магния могут модулировать функции металлопротеинов в почечной ткани и влиять таким образом на клеточный гомеостаз и защитные механизмы в ответ на метаболический стресс. Корреляционная связь средней силы наблюдалась между концентрацией кальция и магния в почках ($r = -0,65$; $p = 0,0001$), что по-

казывает их антагонистическое действие. Средний уровень корреляции обнаружен между уровнем магния и железа в печени ($r = 0,59$; $p = 0,0001$) (рис. 7, см. на вклейке).

Обсуждение

На основании полученных данных можно сделать несколько важных заключений. При внутрижелудочном введении растворов $\text{Al}(\text{OH})_3$ уровень алюминия в почках подопытных крыс значительно различается, что указывает на дозозависимое нарушение гомеостаза элементов в организме животных. Уменьшение содержания алюминия в почках при переходе от дозы 0,015 к 0,15 мг/кг может свидетельствовать о развитии компенсаторных механизмов, таких как усиление экскреции алюминия через почки или его перераспределение в другие органы и ткани. Тем не менее при дальнейшем увеличении дозы до 1,5 мг/кг эти компенсаторные механизмы могут быть исчерпаны, и это приведёт к возобновлению накопления алюминия в почках. Аналогичная динамика уровня алюминия была зафиксирована и в печени. Снижение концентрации алюминия в печени при увеличении дозы вещества может свидетельствовать о том, что печень активирует механизмы защиты и детоксикации [16].

Анализ содержания эссенциальных элементов в органах лабораторных животных в условиях хронической интоксикации $\text{Al}(\text{OH})_3$ показал значительное снижение уровня железа и магния в печени, кальция в почках. При этом в почках наблюдалось выраженное увеличение уровня магния, а также заметный рост концентрации железа. В результате интоксикации гидроксидом алюминия в организме может наблюдаться перераспределение железа, что, по нашим предположениям, обусловлено различными патофизиологическими механизмами. Токсическое воздействие алюминия на печень нарушает синтез белков, таких как ферритин и трансферрин, что снижает накопление и усвоение железа. Эта диссоциация в различных органах иллюстрирует сложные процессы регуляции железа в условиях токсического стресса [17, 18].

Антагонизм между магнием и кальцием представляет собой важный физиологический механизм, который критически влияет на многие клеточные функции и обменные процессы. Поддержание баланса между этими двумя элементами необходимо для нормального функционирования

организма. В условиях интоксикации гидроксидом алюминия такой антагонизм может быть нарушен, поскольку алюминий способен оказывать влияние на усвоение и метаболизм как магния, так и кальция, в результате чего может возникнуть дисбаланс, усиливающий негативные эффекты $\text{Al}(\text{OH})_3$ [19].

На экспрессию генов повлияла субхроническая интоксикация гидроксидом алюминия. Уровень экспрессии гена *Mt1a* в почках крыс значительно снижен при всех дозах $\text{Al}(\text{OH})_3$, также отмечено снижение экспрессии генов *Mt2a* и *Mt3*. Следовательно, есть основания говорить о подавлении активности этих генов под воздействием токсиканта, что может негативно влиять на функции клеток печени и обмен веществ. В то же время уровень экспрессии гена *ZIP* повышается при высоких дозах алюминия, несмотря на подавление остальных исследуемых генов, что было подтверждено другими авторами [20, 21]. Такие изменения в экспрессии генов могут быть результатом прямого токсического действия алюминия, который, накапливаясь в тканях, приводит к нарушению метаболизма металлов и развитию оксидативного стресса. В этом контексте накопление алюминия способно индуцировать каскадные механизмы, приводящие к изменению экспрессии генов, регулирующих металлопротеины (металлотионеины), и транспортные белки (*ZIP*), что является частью общей клеточной реакции на интоксикацию.

Ограничения исследования. Молекулярно-генетические маркеры могут не полностью отражать всё многообразие реакций организма. Индивидуальные различия могут существенно влиять на результаты. Экстраполяция данных на человека затруднена из-за различия видовых особенностей обмена веществ.

Заключение

Полученные данные позволяют предположить, что распределение алюминия в организме в зависимости от вводимой дозы может служить важным инструментом оценки риска токсичности и разработки стратегий её предотвращения. Эти результаты подчёркивают необходимость дальнейшего изучения механизмов дозозависимого воздействия алюминия на органы, что может открыть новые горизонты в терапии и профилактике болезней, связанных с алюминиевой интоксикацией.

Литература

(п.п. 1–5, 7–21 см. References)

6. Смолянкин Д.А., Рафикова Л.А., Каримов Д.О., Хуснутдинова Н.Ю., Байгильдин С.С., Зиятдинова М.М., и др. Оценка нефротоксичности гидроксида алюминия, основного компонента минерально-солевых адъювантов, в подостром эксперименте на лабораторных животных. В кн.: *Сборник материалов конгресса молодых ученых «Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины»*. Томск; 2022: 357–61. <https://elibrary.ru/yqkxww>

References

- Ashkenazi D. How aluminum changed the world: A metallurgical revolution through technological and cultural perspectives. *Technol. Forecast. Soc. Change*. 2019; 143(10): 101–13. <https://doi.org/10.1016/j.techfore.2019.03.011>
- Fanni D., Ambu R., Gerosa C., Nemolato S., Iacovidou N., Van Eyken P., et al. Aluminum exposure and toxicity in neonates: a practical guide to halt aluminum overload in the prenatal and perinatal periods. *World J. Pediatr*. 2014; 10(2): 101–7. <https://doi.org/10.1007/s12519-014-0477-x>
- Igbokwe I.O., Igwenagu E., Igbokwe N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip. Toxicol*. 2019; 12(2): 45–70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>
- Liu J., Wang Q., Sun X., Yang X., Zhuang C., Xu F., et al. The toxicity of aluminum chloride on kidney of rats. *Biol. Trace Elem. Res*. 2016; 173(2): 339–44. <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0648-9>
- Shaw C.A. Aluminum as a CNS and immune system toxin across the life span. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018; 1091: 53–83. https://doi.org/10.1007/978-981-13-1370-7_4
- Smolyankin D.A., Rafikova L.A., Karimov D.O., Khusnutdinova N.Yu., Baigildin S.S., Ziatdinova M.M., et al. Evaluation of the nephrotoxicity of aluminum hydroxide, the main component of mineral salt adjuvants, in a subacute experiment on laboratory animals. In: *Collection of Materials of the Congress of Young Scientists «Topical Issues of Fundamental and Clinical Medicine» [Sbornik materialov kongressa molodykh uchennykh «Aktual'nye voprosy fundamental'noi i klinicheskoi meditsiny»]*. Tomsk; 2022: 357–61. <https://elibrary.ru/yqkxww> (in Russian)
- Klein G.L. Aluminum toxicity to bone: A multisystem effect? *Osteoporos Sarcopenia*. 2019; 5(1): 2–5. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2019.01.001>
- Yokel R.A. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology*. 2000; 21(5): 813–28.
- Igbokwe I.O., Igwenagu E., Igbokwe N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip. Toxicol*. 2019; 12(2): 45–70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>
- Dórea J.G. Neurotoxic effects of combined exposures to aluminum and mercury in early life (infancy). *Environ. Res*. 2020; 188: 109734. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109734>
- Zhu Y.Z., Liu D.W., Liu Z.Y., Li Y.F. impact of aluminum exposure on the immune system: a mini review. *Environ. Toxicol. Pharmacol*. 2013; 35(1): 82–7. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.11.009>
- Kimura T., Kambe T. The functions of metallothionein and ZIP and ZnT transporters: an overview and perspective. *Int. J. Mol. Sci*. 2016; 17(3): 336. <https://doi.org/10.3390/ijms17030336>
- Saravanan V., Berman G.J., Sober S.J. Application of the hierarchical bootstrap to multi-level data in neuroscience. *Neuron. Behav. Data Anal. Theory*. 2020; 3(5): 1–25.

Original article

14. Prashanth L., Kattapagari K.K., Chitturi R.T., Baddam V.R., Prasad L.K. A review on role of essential trace elements in health and disease. *J. Dr. NTR Univ. Health Sci.* 2015; 4(2): 75–85. <https://doi.org/10.4103/2277-8632.158577>
15. Shahi A., Aslani S., Ataollahi M., Mahmoudi M. The role of magnesium in different inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2019; 27(4): 649–61. <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00603-7>
16. Renu K., Chakraborty R., Myakala H., Koti R., Famurewa A.C., Madhyastha H., et al. Molecular mechanism of heavy metals (Lead, Chromium, Arsenic, Mercury, Nickel and Cadmium) – induced hepatotoxicity – a review. *Chemosphere*. 2021; 271: 129735. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2021.129735>
17. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011; 283(2–3): 65–87. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2011.03.001>
18. Pal A., Cerchiaro G., Rani I., Ventriglia M., Rongioletti M., Longobardi A., et al. Iron in Alzheimer's disease: from physiology to disease disabilities. *Biomolecules*. 2022; 12(9): 1248. <https://doi.org/10.3390/biom12091248>
19. De Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol. Rev.* 2015; 95(1): 1–46. <https://doi.org/10.1152/physrev.00012.2014>
20. Banday U.Z., Swaleh S.B., Usmani N. Heavy metal toxicity has an immunomodulatory effect on metallothionein and glutathione peroxidase gene expression in *Cyprinus carpio* inhabiting a wetland lake and a culture pond. *Chemosphere*. 2020; 251: 126311. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2020.126311>
21. Narayanan S.E., Rehman N.A., Harilal S., Vincent A., Rajamma R.G., Behl T., et al. Molecular mechanism of zinc neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2020; 27(35): 43542–52. <https://doi.org/10.1007/s11356-020-10477-w>

Сведения об авторах

Усманова Эльза Наилевна, мл. науч. сотр. химико-аналитического отд. ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: 4usmanova@gmail.com

Каримов Денис Олегович, канд. мед. наук, зав. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Даукаев Рустем Аскарлович, канд. биол. наук, зав. химико-аналитическим отд. ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: ufa.lab@yandex.ru

Валова Яна Валерьевна, канд. биол. наук, зав. лаб. генетики ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Смолянкин Денис Анатольевич, мл. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Хуснутдинова Надежда Юрьевна, науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Каримов Денис Дмитриевич, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. отд. токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: karimovdo@gmail.com

Адиева Гузелия Фаритовна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. химико-аналитического отд. ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» Роспотребнадзора, 450106, Уфа, Россия. E-mail: ufa.lab@yandex.ru

Information about the authors

Elza N. Usmanova, junior researcher of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-5455-6472> E-mail: 4usmanova@gmail.com

Denis O. Karimov, PhD (Medicine), Head of the toxicology and genetics department with the experimental clinic of laboratory animals of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0039-6757> E-mail: karimovdo@gmail.com

Rustem A. Daukaev, PhD (Biology), Head of the chemical analysis department of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0421-4802> E-mail: ufa.lab@yandex.ru

Yana V. Valova, PhD (Biology), Head of the laboratory of genetics of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994> E-mail: karimovdo@gmail.com

Denis A. Smolyankin, junior researcher of the Department with the experimental clinic of laboratory animals of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7957-2399> E-mail: karimovdo@gmail.com

Nadezhda Yu. Khushnutdinova, researcher of the Department with the experimental clinic of laboratory animals of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180> E-mail: karimovdo@gmail.com

Denis D. Karimov, PhD (Biology), senior researcher of the Department with the experimental clinic of laboratory animals of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1962-2323> E-mail: karimovdo@gmail.com

Gyuzeliya F. Adieva, PhD (Biology), senior researcher of the Chemical analysis department of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2377-3471> E-mail: ufa.lab@yandex.ru

К статье Э.И. Усмановой и соавт.
To the article by Elza N. Usmanova et al.

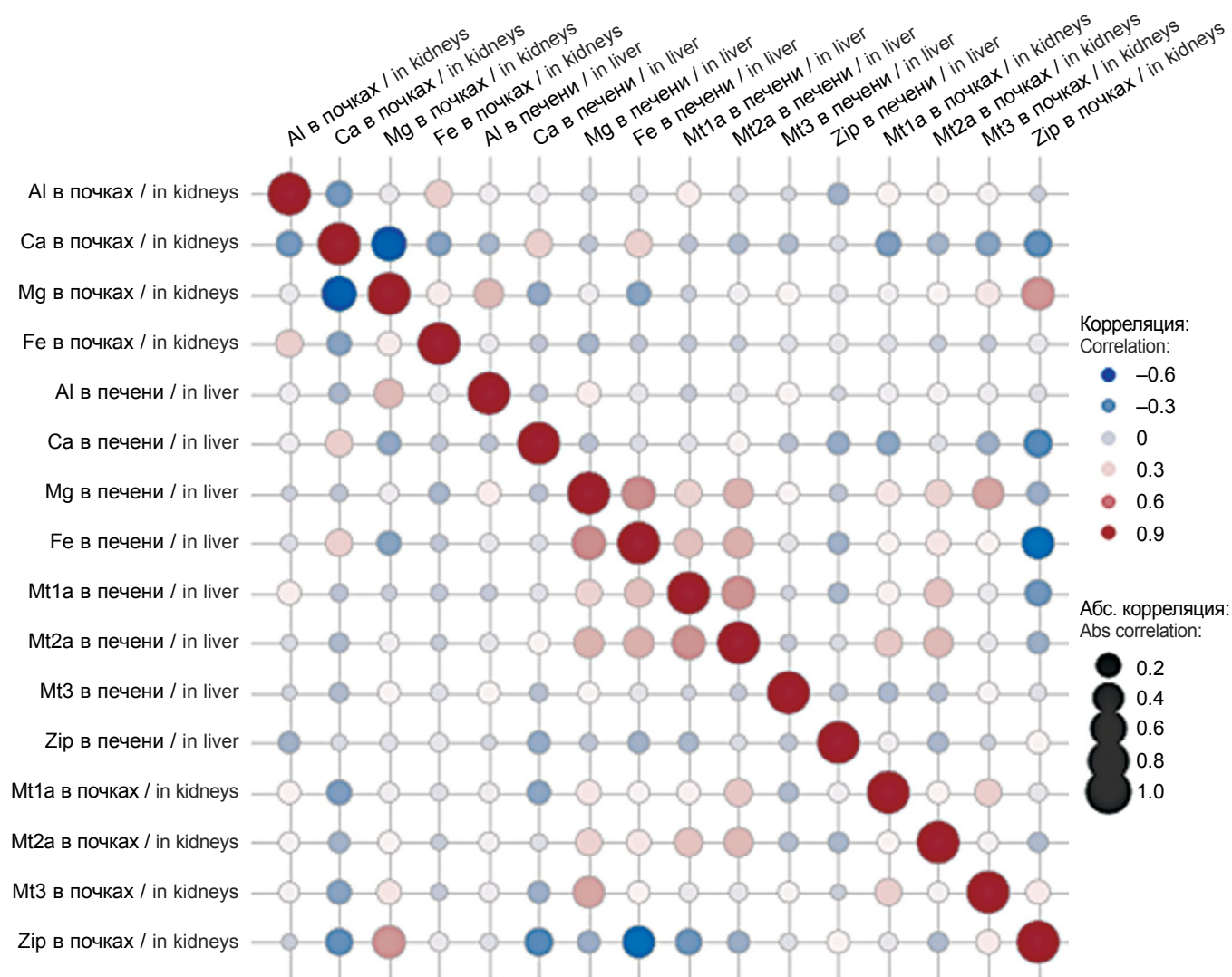


Рис. 7. Корреляционная связь между содержанием элементов и экспрессией генов при воздействии различных доз гидроксида алюминия.
Fig. 7. Correlation relationship between element content and gene expression under exposure to different doses of aluminum hydroxide.