

УДК: 547.1/5:616.61-092:577.21

DOI:10.52419/issn2072-2419.2025.2.265

ДОЗОЗАВИСИМЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГИДРОКСИДА АЛЮМИНИЯ

Якупова Т.Г.^{1*} – млад. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-1236-8246);
Смолянкин Д.А.¹ – млад. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-7957-2399);
Валова Я.В.¹ – канд. биол. наук, зав. лабораторией (ORCID 0000-0001-6605-9994);
Каримов Д.Д.¹ – канд. биол. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-1962-2323);
Кулагин Е.А.¹ – аспирант (ORCID 0009-0002-2117-5419); Мухаммадиева Г.Ф.¹ – канд.
биол. наук, ст. науч. сотр. (ORCID 0000-0002-7456-4787); Каримов Д.О.^{1,2} – канд. мед.
наук, зав. отделом (ORCID 0000-0003-0039-6757)

¹ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»

²ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»

* – tanya.kutlina.92@mail.ru

Ключевые слова: гидроксид алюминия, почки, хроническая интоксикация, нефротоксичность, интерстициальный нефрит, фиброз, гломерулонефрит.

Keywords: aluminum hydroxide, kidneys, chronic intoxication, nephrotoxicity, interstitial nephritis, fibrosis, glomerulonephritis.

Поступила: 01.02.2025

Принята к публикации: 06.06.2025

Опубликована онлайн: 20.06.2025



РЕФЕРАТ

Алюминий — один из наиболее распространённых элементов земной коры, активно используемый в промышленности, быту и медицине. Несмотря на широкое применение, его потенциальная токсичность остаётся предметом интенсивных научных исследований и дискуссий. Основными путями поступления алюминия в организм человека являются пищевая продукция, питьевая вода, вдыхаемый воздух и лекарственные препараты, что способствует его накоплению в биологических тканях и увеличивает риск хронической интоксикации. Особенно уязвимыми считаются дети, а также пациенты с нарушенной функцией выделительной системы, в первую очередь почек. Целью настоящего исследования было оценить влияние хронического воздействия гидроксида алюминия на морфологию почек крыс и уровень экспрессии генов *Mt1a*, *Mt2a* и *Mt3a*, с акцентом на выявление дозозависимых эффектов и патогенетических механизмов нефротоксичности. Эксперимент был проведён на 40 самках белых крыс, разделённых на контрольную и четыре опытные группы (по 8 животных). В течение 4 месяцев опытные группы ежедневно получали гидроксид алюминия *per os* в различных дозах. Оценка токсичности включала количественный анализ экспрессии генов методом ПЦР в реальном времени и гистологическое исследование почечной ткани. Экспрессия *Mt2a* и *Mt3a* значимо возрастала при высоких дозах алюминия ($p < 0,001$), тогда как *Mt1a* проявлял высокую межиндивидуальную вариабельность. Морфологически выявлены признаки интерстициального воспаления, фиброза и хроническо-

го гломерулонефрита. Хроническое воздействие гидроксида алюминия индуцирует выраженные дозозависимые морфологические и молекулярные изменения в почках. Гены *Mt2a* и *Mt3a* могут рассматриваться в качестве перспективных молекулярных маркеров алюминий-ассоциированной нефротоксичности.

ВВЕДЕНИЕ / INTRODUCTION

Алюминий является одним из самых распространенных элементов на Земле, его соединения широко применяются в промышленности, быту и медицине. Однако, несмотря на активное использование, его потенциальная токсичность остается предметом научных дискуссий. В последние десятилетия были разработаны и пересмотрены нормативные руководства, регулирующие допустимые уровни воздействия алюминия, однако вопросы его накопления в организме и долгосрочного влияния на здоровье продолжают оставаться актуальными [1]. Алюминий естественным образом высвобождается в окружающую среду в результате выветривания минералов и вулканической активности [2], однако антропогенные источники также вносят значительный вклад в его распространение. Производственные выбросы, использование алюминия в качестве катализатора, очистка питьевой воды с применением его соединений, пищевая упаковка и фармацевтические препараты значительно увеличивают поступление алюминия в организм человека [3; 4]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общее поступление алюминия из всех возможных источников (вода, пища, воздух) варьирует от 11 до 136 мг в неделю, что сопоставимо или превышает допустимую недельную дозу (PTWI), установленную JECFA на уровне 2 мг/кг массы тела [5; 6; 7]. Почки являются одним из основных органов накопления алюминия. Хроническое воздействие этого элемента может вызывать нефротоксичность, которая проявляется развитием воспалительных и фибротических процессов, изменением морфологии почечной ткани и нарушением ее функции. Однако точные механизмы нефротоксического действия алюминия изучены недостаточно, а существующие данные остаются фрагментарными.

На сегодняшний день данные о меха-

низмах нефротоксичности алюминия остаются фрагментарными. Вопрос о дозозависимом влиянии гидроксида алюминия на почечную ткань, в частности, на развитие фибротических и воспалительных процессов, изучен недостаточно. Неясно, какие молекулярные пути играют ключевую роль в ответе почек на хроническое воздействие алюминия и могут ли металлотионеины служить потенциальными маркерами токсичности.

В данной работе исследуется влияние хронического воздействия гидроксида алюминия на морфологическое состояние почек крыс и экспрессию генов *Mt1a*, *Mt2a* и *Mt3a* с целью выявления дозозависимых изменений и возможных механизмов нефротоксичности.

В отличие от большинства работ, сосредоточенных на острых или субхронических эффектах алюминия, данное исследование направлено на изучение долгосрочного воздействия гидроксида алюминия при различных уровнях экспозиции. Ключевой особенностью исследования является комплексный подход, включающий гистоморфологический анализ и молекулярно-генетические методы, что позволяет не только выявить морфологические изменения в почках, но и оценить вовлеченность металлотионеинов в процессы адаптации и повреждения ткани. Цель исследования заключалась в оценке влияния хронического воздействия гидроксида алюминия на морфологическое состояние и экспрессию генов *Mt1a*, *Mt2a* и *Mt3a* в почках крыс, выявлении дозозависимых изменений и потенциальных механизмов нефротоксичности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ / MATERIALS AND METHODS

В эксперименте использовали 40 самок белых аутбредных крыс (масса тела 170–230 г), которые были случайным образом распределены на контрольную (n=8) и четыре опытные группы (n=32). Индивидуальная доза гидроксида алюми-

ния рассчитывалась с учетом массы тела каждой особи. Животные из опытных групп получали раствор гидроксида алюминия per os с помощью зонда 5 раз в неделю в течение 4 месяцев. Контрольная группа содержалась в идентичных условиях без введения тестируемого вещества. По окончании эксперимента проводилась эвтаназия путем ингаляции углекислого газа с последующей декапитацией и изъятием органов для дальнейшего анализа. Все животные содержались в условиях вивария при температуре 20–25°C, влажности 30–70% и 12-часовом световом цикле, уход и кормление соответствовали стандартам ГОСТ 33215-2014, рекомендациям ВОЗ, Европейской конвенции по защите животных и нормативам Минздрава России. Все манипуляции выполнялись в соответствии с принципами биоэтики и гуманного обращения с лабораторными животными, регламентированными Хельсинкской декларацией. Для молекулярно-генетического анализа почки и печень замораживали в жидком азоте и консервировали в лизирующем реагенте Trizol. Экстракцию тотальной РНК проводили с использованием коммерческого набора ExtractRNA (Evrogen, Россия). Реакцию ПЦР в реальном времени выполняли с использованием SYBR Green и специфических праймеров к генам *Mt1a*, *Mt2a*, *Mt3a*, а также референсному гену *Gapdh*. Для гистологического анализа ткани почек, печени и головного мозга фиксировали в 10% нейтральном формалине, проводили стандартную гистологическую обработку и заливали в парафин. Серийные срезы толщиной 5–7 мкм изготавливали на микротоме MC-2, окрашивали гематоксилином и эозином и анализировали с использованием светового микроскопа Zeiss AXIO Imager.D2 при увеличении $\times 200$ и $\times 400$. Статистический анализ данных проводили с использованием дисперсионного анализа (ANOVA) и последующего множественного сравнения методом Тьюки. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ / RESULTS

Анализ экспрессии генов *Mt1a*, *Mt2a* и *Mt3a* в почках крыс после хронического воздействия гидроксида алюминия выявил дозозависимые изменения, различающиеся по выраженности среди исследуемых маркеров (Рис. 1).

Экспрессия *Mt1a* варьировала в широком диапазоне, однако различия между группами не достигли статистической значимости ($F=0,02$, $p=0,999$), что свидетельствует об отсутствии дозозависимого эффекта и высокой индивидуальной вариабельности данного маркера. Максимальные значения экспрессии зарегистрированы в группе 15 мг/кг, однако высокая дисперсия данных указывает на гетерогенность ответа в данной группе.

В отличие от *Mt1a*, экспрессия *Mt2a* продемонстрировала выраженный дозозависимый эффект. В контрольной группе средний уровень экспрессии составил $21,36 \pm 1,08$, тогда как при воздействии 15 мг/кг он увеличился до $25,85 \pm 2,33$. Дисперсионный анализ показал статистически значимые различия между группами ($F=17,16$, $p<0,001$), что свидетельствует о достоверном увеличении экспрессии *Mt2a* под влиянием гидроксида алюминия.

Экспрессия *Mt3a* также увеличивалась с ростом дозы алюминия, однако степень изменений была менее выраженной, чем для *Mt2a*. В контрольной группе среднее значение составило $29,50 \pm 0,97$, тогда как в группе 15 мг/кг экспрессия возросла до $31,53 \pm 0,66$. Статистический анализ выявил значимые различия между группами ($F=6,99$, $p<0,001$), что подтверждает дозозависимое увеличение экспрессии *Mt3a*.

Таким образом, хроническое воздействие гидроксида алюминия индуцирует статистически значимое повышение экспрессии *Mt2a* и *Mt3a*, тогда как *Mt1a* демонстрирует высокую индивидуальную вариабельность без выраженной дозозависимой динамики. Полученные результаты указывают на потенциальную роль *Mt2a* и *Mt3a* как маркеров ответа почечной ткани на воздействие гидроксида алюминия.

Гистологическое исследование почек крыс контрольной группы не выявило патологических изменений: орган сохранял типичную анатомическую структуру, бобовидную форму, гладкую блестящую поверхность, красно-коричневую окраску и плотную консистенцию (Рис. 2).

Макроскопический осмотр показал, что почечная капсула оставалась эластичной, без признаков натяжения, а при разрезе края ткани легко сходились, что свидетельствовало о физиологически нормальных размерах и консистенции органа. Гистологический анализ подтвердил нормальную морфологию тканей: отчетливо дифференцировались корковое и мозговое вещество, причем структурные элементы коры формировали почечные колонки, углубляющиеся в мозговой слой, а мозговое вещество, в свою очередь, формировало характерные лучи. Нефроны имели типичное строение, включая капсулу Шумлянско-Боумана, содержащую клубочек, окруженный двумя эпителиальными слоями. В капиллярных петлях определялись мезангиоциты и

подоциты, участвующие в поддержании клубочковой структуры и фильтрации. Патологических изменений гемоциркуляции, воспалительных инфильтратов, очагов фиброза или атипичной пролиферации клеток не наблюдалось.

У животных, получавших гидроксид алюминия в дозе 0,015 мг/кг, морфология почечной ткани также оставалась неизменной, структура коркового и мозгового вещества соответствовала контрольным образцам (Рис. 3).

Клубочки сохраняли нормальную архитектуру, а эпителий почечных канальцев демонстрировал типичную морфологию: цитоплазма клеток окрашивалась эозинофильно, ядра были округлыми, равномерно гиперхромными, без признаков дегенеративных изменений. Нарушений кровоснабжения, дилатации канальцев или отложений эозинофильного материала в просвете не выявлено.

В группе животных, подвергавшихся воздействию 0,15 мг/кг гидроксида алюминия, были отмечены начальные признаки патологических изменений (Рис. 4).

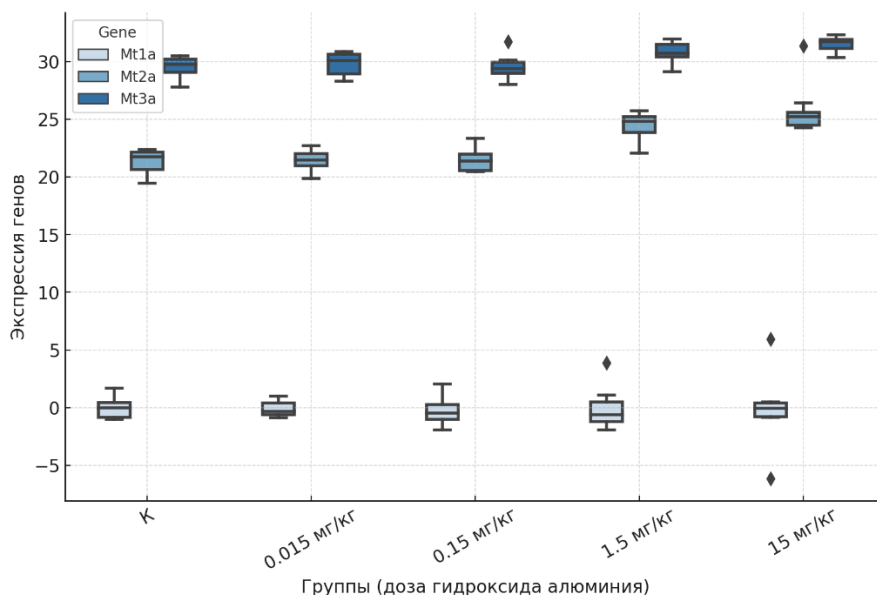


Рисунок 1 – Изменение экспрессии генов Mt1a, Mt2a и Mt3a в почках крыс при хроническом воздействии гидроксида алюминия.

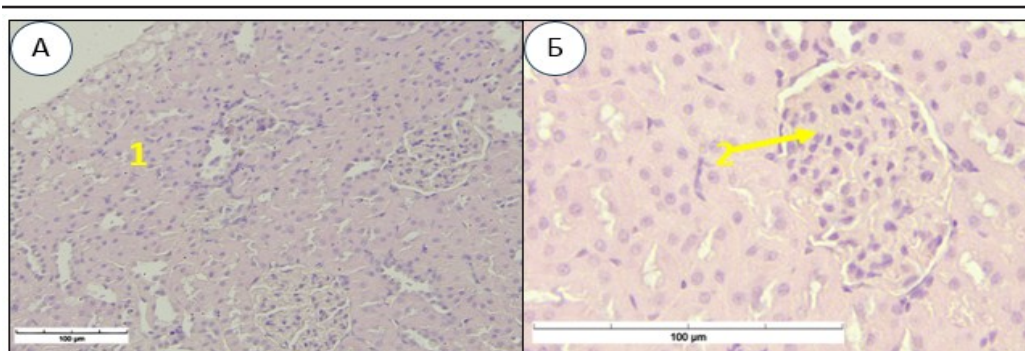


Рисунок 2 – Микрофотография почки крыс контрольной группы. Кортиковое вещество (1) и сосудистый клубочек (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X200 (А), увеличение X400 (Б).

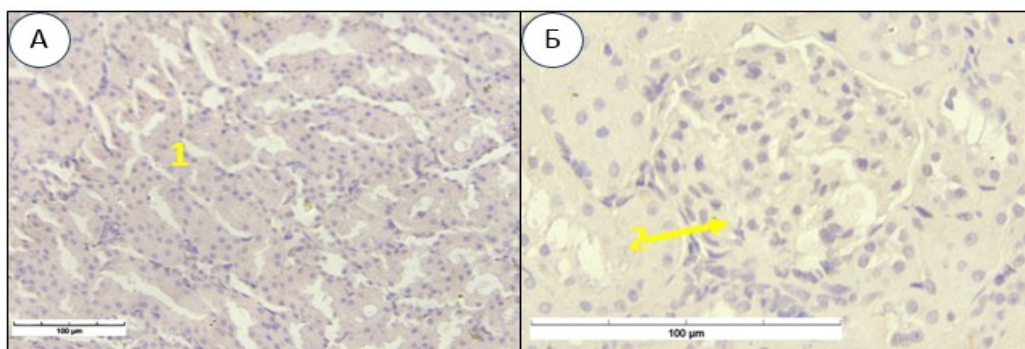


Рисунок 3 – Микрофотография почки крысы, подвергавшейся хроническому воздействию гидроксида алюминия в дозе 0,015 мг/кг м.т. Кортиковое вещество (1) и сосудистый клубочек (2). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X200 (А), увеличение X400 (Б).

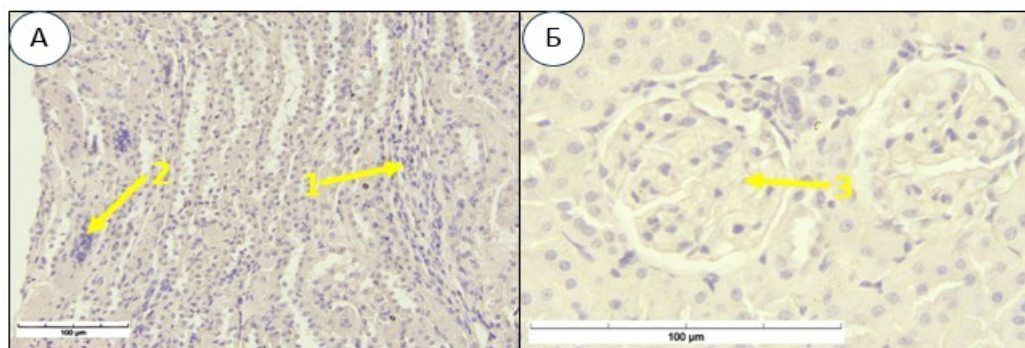


Рисунок 4 – Микрофотография почки крысы, подвергавшейся хроническому воздействию гидроксида алюминия в дозе 0,15 мг/кг м.т. Очаговые фиброзные разрастания (1), участок скопления лейкоцитов (2) и соудистый клубочек (3). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение X200 (А), увеличение X400 (Б).

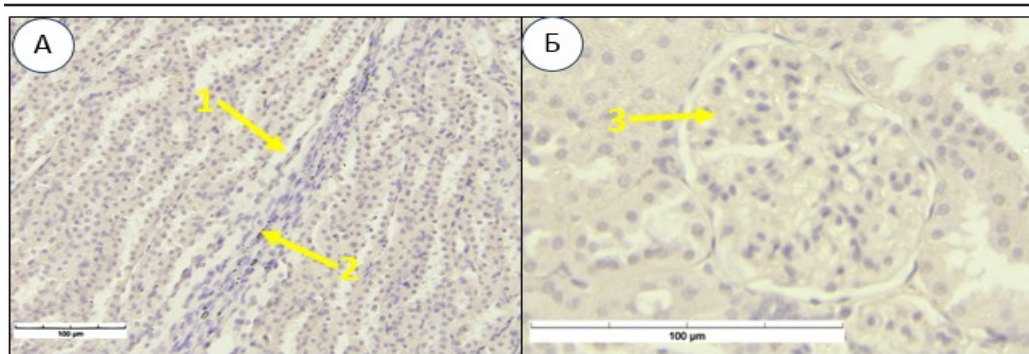


Рисунок 5 – Микрофотография почки крысы, подвергавшейся хроническому воздействию гидроксида алюминия в дозе 1,5 мг/кг м.т. Очаговые разрастания фиброзной ткани (1), лейкоцитарная инфильтрация (2) и сосудистый клубочек (3). Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение X200 (А), увеличение X400 (Б).

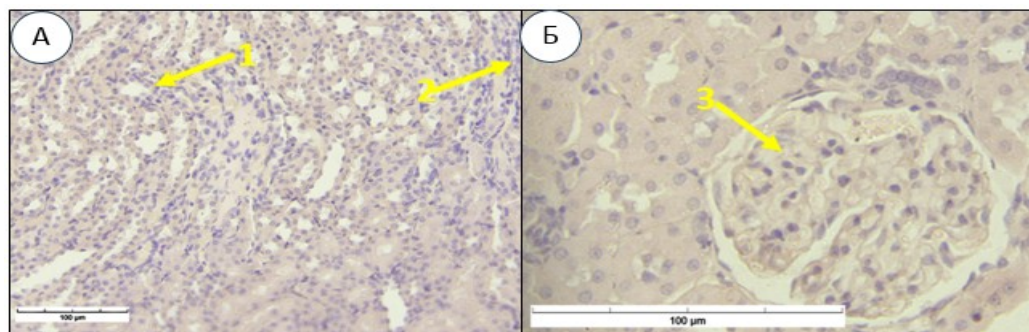


Рисунок 6 – Микрофотография почки крысы, подвергавшейся хроническому воздействию гидроксида алюминия в дозе 15 мг/кг м.т. Корковый слой почки с очаговым разрастанием фибринозной ткани (1), лимфоцитарная инфильтрация (2) и сосудистый клубочек (3). Окраска гематоксилин и эозин. Увеличение X200 (А), увеличение X400 (Б).

Несмотря на сохранение общей структуры почки, в корковом слое выявлялись очаги инфильтрации лимфоидными и гистиоцитарными элементами, а в межкапсулярной соединительной ткани наблюдались отложения фиброзных волокон с частичной утратой нормального гистологического рисунка. Клубочковый аппарат сохранял свою организацию, петли клубочков были умеренно кровенаполнены, признаки вакуолярной дегенерации эпителия канальцев отсутствовали.

При хроническом воздействии гидроксида алюминия в дозе 1,5 мг/кг отмечены более выраженные патологические изменения (Рис. 5).

В мозговом веществе обнаружены

очаговые разрастания фиброзной ткани, сопровождающиеся инфильтрацией лимфоидными и гистиоцитарными элементами. В некоторых клубочках отмечено уменьшение полости капсулы, утолщение стенок капиллярных петель с одновременным сужением их просвета, что может свидетельствовать о начальных проявлениях гломерулярной гиперплазии. Отмечено скопление лейкоцитов в капиллярных петлях, что свидетельствует о развитии воспалительных процессов.

В группе животных, получавших 15 мг/кг гидроксида алюминия, выявлены наиболее выраженные изменения (Рис. 6). В корковом веществе выявлены участки разрастания волокнистой соединительной

ткани; в более крупных очагах отмечалось полное разрушение тубулярно-гломерулярной структуры с замещением её плотными фибробластическими комплексами и коллагеновыми волокнами.

В отдельных клубочках отмечались признаки хронического гломерулонефрита: утолщение стенок капиллярных петель за счёт пролиферации клеточных элементов и утолщения базальной мембраны, сужение сосудистого просвета, а также их приближение к париетальному листку капсулы Боумена, что сопровождалось уменьшением капсулярного пространства и нарушением процессов ультрафильтрации.

Таким образом, при хроническом воздействии гидроксида алюминия в дозах 0,15–15 мг/кг наблюдалась прогрессирующая воспалительная пролиферация соединительной ткани, преимущественно в интерстициальных пространствах между почечными канальцами коркового и мозгового слоёв. Дозозависимый эффект выражался в формировании очагов интерстициального нефрита с последующим развитием фиброза и склероза почечной паренхимы, что может приводить к постепенной утрате функциональной активности органа. В высоких дозах (от 1,5 мг/кг) выявлены морфологические признаки хронического гломерулонефрита, проявляющиеся пролиферацией мезангиальных и эндотелиальных клеток (гиперплазией гломерулярного аппарата), а также нарушением сосудистой архитектоники в виде утолщения и деформации капиллярных петель, что может свидетельствовать о нарушении фильтрационной способности почек.

ВЫВОДЫ / CONCLUSION

Настоящее исследование детализирует дозозависимые эффекты хронического воздействия гидроксида алюминия на почечную ткань крыс, включая морфологические изменения и изменения экспрессии металлотионеинов *Mt1a*, *Mt2a* и *Mt3a*, тем самым уточняя характер ранее описанных токсических эффектов на клеточном уровне. Выявленные патологические процессы, такие как фиброзные разраста-

ния и воспалительные инфильтраты, согласуются с данными о нефротоксичности алюминия [8; 9].

Анализ экспрессии металлотионеинов показал значительное повышение уровня *Mt2a* и *Mt3a*, подтверждая их роль в ответе на металл-индуцированный стресс [10]. В то же время *Mt1a* демонстрировал высокую вариабельность, что может свидетельствовать об индивидуальной чувствительности к токсическому воздействию [11].

Предполагается, что накопление алюминия способствует развитию окислительного стресса и воспалительной реакции, что может лежать в основе выявленных морфологических изменений [12; 13]. Полученные данные подтверждают, что хроническое воздействие вызывает интерстициальный нефрит и фиброз почечной ткани, прогрессирующий при увеличении дозы [14]. Начальные изменения наблюдались при 0,15 мг/кг, тогда как более высокие дозы (1,5–15 мг/кг) приводили к тяжелым морфологическим нарушениям, включая хронический гломерулонефрит [15].

Таким образом, результаты указывают на значимость *Mt2a* и *Mt3a* как маркеров адаптации к нефротоксичному воздействию алюминия. Дальнейшие исследования необходимы для изучения механизмов регуляции этих белков и разработки стратегий снижения токсичности.

Хроническое воздействие гидроксида алюминия вызывает дозозависимые изменения в почечной ткани крыс, включая интерстициальный нефрит, прогрессирующий фиброз и хронический гломерулонефрит.

Статистически значимое повышение экспрессии *Mt2a* и *Mt3a* подтверждает их роль в защитных механизмах почек при токсическом воздействии металлов, тогда как высокая вариабельность *Mt1a* указывает на индивидуальную чувствительность.

Полученные данные подтверждают нефротоксичность алюминия и необходимость дальнейшего изучения его механизмов воздействия, биомаркеров токсично-

сти и стратегий профилактики повреждения почек.

DOSE-DEPENDENT MORPHOLOGICAL AND MOLECULAR-GENETIC CHANGES IN THE KIDNEYS OF RATS UNDER CHRONIC EXPOSURE TO ALUMINUM HYDROXIDE

Yakupova T.G.^{1*} – Junior Researcher (ORCID 0000-0002-1236-8246); **Smolyankin D.A.**¹ – Junior Researcher (ORCID 0000-0002-7957-2399); **Valova Ya.V.**¹ – Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory (ORCID 0000-0001-6605-9994); **Karimov D.D.**¹ – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0002-1962-2323); **Kulagin E.A.**¹ – graduate student (ORCID 0009-0002-2117-5419); **Mukhammadieva G.F.**¹ – Candidate of Biological Sciences, Senior Researcher (ORCID 0000-0002-7456-4787); **Karimov D.O.**^{1,2} – Candidate of Medical Sciences, Head of Department (ORCID 0000-0003-0039-6757)

¹Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology

²National Research Institute of Public Health named after N.A. Semashko

* tanya.kutlina.92@mail.ru

ABSTRACT

Aluminum is one of the most abundant elements in the Earth's crust and is widely used in industry, domestic applications, and medicine. Despite its extensive utilization, its potential toxicity remains a subject of active scientific debate and investigation. The main routes of aluminum entry into the human body include food, drinking water, inhaled air, and pharmaceutical products, all of which contribute to its accumulation in biological tissues and increase the risk of chronic intoxication. Vulnerable populations include children and individuals with impaired renal function, particularly those with chronic kidney disease. The aim of this study was to evaluate the effects of chronic exposure to aluminum hydroxide on kidney morphology and the expression of *Mt1a*, *Mt2a*, and *Mt3a* genes in rats, with an emphasis on

identifying dose-dependent effects and elucidating possible mechanisms of nephrotoxicity. The experiment was conducted on 40 female white rats randomly assigned to one control and four experimental groups (8 animals each). Over the course of four months, the experimental groups received aluminum hydroxide orally in varying doses. Toxicity assessment included quantitative real-time PCR analysis of gene expression and histological examination of renal tissue. Significant upregulation of *Mt2a* and *Mt3a* was observed at higher aluminum doses ($p < 0.001$), while *Mt1a* expression demonstrated high interindividual variability. Histopathological evaluation revealed signs of interstitial inflammation, fibrosis, and chronic glomerulonephritis. Chronic exposure to aluminum hydroxide induces pronounced dose-dependent morphological and molecular changes in the kidney. The *Mt2a* and *Mt3a* genes may serve as promising molecular biomarkers of aluminum-associated nephrotoxicity.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Hachez-Leroy F. Aluminium in health and food: a gradual global approach // Eur. Rev. Hist. – 2013. – Vol. 20, № 2. – P. 217–236.
2. Closset M., et al. Effects of aluminium contamination on the nervous system of freshwater aquatic vertebrates: a review // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 23, № 1. – P. 31–33.
3. Igbokwe I. O., Igwenagu E., Igbokwe N. A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects // Interdiscip. Toxicol. – 2019. – Vol. 12, № 2. – P. 45–48.
4. Brusentsova A. V., et al. Hygienic assessment of aluminum intake in the adult population of Western Siberia // Ekologiya cheloveka (Human Ecology). – 2023. – Vol. 30, № 9. – P. 695–706.
5. European Food Safety Authority. Statement of EFSA on the Evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food // EFSA J. – 2011. – Vol. 9, № 5. – P. 2157.
6. Osman N. A., et al. Aluminum in food: Dietary exposure among adolescent residents in the food catering establishments in Alex-

- andria, Egypt // *Glob. J. Pharm. Educ. Res.* – 2017. – Vol. 6, № 1. – P. 2–6.
7. Benford D. J., et al. Aluminium from all sources, including food additives and contaminants (addendum). First draft // *WHO Food Addit.* – 2007. – Vol. 58. – P. 119–122.
8. Mujika J. I., et al. Aluminium in biological environments: a computational approach // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2014. – Vol. 9, № 15. – P. 1–13.
9. Шугалей И. В. и др. Некоторые аспекты влияния алюминия и его соединений на живые организмы // *Экологическая химия.* – 2012. – Т. 21, № 3. – С. 168–172.
10. Скупневский С. В., Иванов Д. В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) // *Вестн. новых мед. технол. Электрон. изд.* – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 110–124.
11. Hafez H. H., Abd El-Salam A. M., Hamed G. H. Studies on the effect of aluminum, aluminum foil and silicon baked cups on aluminum and silicon migration in cakes // *Egypt. J. Agric. Res.* – 2018. – Vol. 96, № 2. – P. 565–574.
12. Sanajou S., Şahin G., Baydar T. Aluminium in cosmetics and personal care products // *J. Appl. Toxicol.* – 2021. – Vol. 41, № 11. – P. 1704–1718.
13. Exley C. Human exposure to aluminium // *Environ. Sci.: Process. Impacts.* – 2013. – Vol. 15, № 10. – P. 1807–1816.
14. Смолянкин Д. А., Валова Я. В., Кудояров Э. Р., Якупова Т. Г., Ахмадеев А. Р., Гизатуллина А. А., Рафикова Л. А., Репина Э. Ф. Биологические эффекты алюминия на живые системы // *Эпоха науки.* – 2024. – № 39. – С. 366–373.
15. Yousef M. I., Mutar T. F., Kamel M. A. E. L. N. Hepato-renal toxicity of oral sub-chronic exposure to aluminum oxide and/or zinc oxide nanoparticles in rats // *Toxicol. Rep.* – 2019. – Vol. 6. – P. 336–346.
- Vandenberghe D., et al. Effects of aluminium contamination on the nervous system of freshwater aquatic vertebrates: a review // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – 23(1): P. 31–33.
3. Igbokwe I.O., Igwenagu E., Igbokwe N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects // *Interdiscip. Toxicol.* – 2019. – 12(2): P. 45–48.
4. Brusentsova A.V., Orlova E.Yu., Emel'yanova N.V., Osintsev A.I., Krivoschekov S.G. Hygienic assessment of aluminum intake in the adult population of Western Siberia // *Ekologiya cheloveka (Human Ecology).* – 2023. – 30(9): P. 695–706.
5. European Food Safety Authority. Statement of EFSA on the Evaluation of a new study related to the bioavailability of aluminium in food // *EFSA J.* – 2011. – 9(5): P. 2157.
6. Osman N.A., Abou El-Enain A.M., El-Badawy T.H. Aluminum in food: dietary exposure among adolescent residents in the food catering establishments in Alexandria, Egypt // *Glob. J. Pharm. Educ. Res.* – 2017. – 6(1): P. 2–6.
7. Benford D.J., Bolger P.M., Carthew P., et al. Aluminium from all sources, including food additives and contaminants (addendum). First draft // *WHO Food Addit.* – 2007. – 58: P. 119–122.
8. Mujika J.I., Lopez X., Ugalde J.M., Exley C. Aluminium in biological environments: a computational approach // *Comput. Struct. Biotechnol. J.* – 2014. – 9(15): P. 1–13.
9. Shugalei I.V., Ilyin Yu.P., Sokolov A.V., et al. Nekotorye aspekty vliyaniya alyuminiya i ego soedineniy na zhivye organizmy // *Ekologicheskaya khimiya.* – 2012. – 21(3): S. 168–172. (In Russ.)
10. Skupnevskiy S.V., Ivanov D.V. Vozdeystvie alyuminiya i ego soedineniy na funktsii organov i tkaney cheloveka (obzornaya stat'ya) // *Vestn. novykh med. tekhnol. Elektron. izd.* – 2023. – 17(1): S. 110–124. (In Russ.)
11. Hafez H.H., Abd El-Salam A.M., Hamed G.H. Studies on the effect of aluminum, aluminum foil and silicon baked cups on aluminum and silicon migration in cakes // *Egypt. J. Agric. Res.* – 2018. – 96(2): P. 565–574.
12. Sanajou S., Şahin G., Baydar T. Alumin-

REFERENCES

1. Hachez-Leroy F. Aluminium in health and food: a gradual global approach // *Eur. Rev. Hist.* – 2013. – 20(2): P. 217–236.
2. Closset M., Vandevenne E., Lebeau L.,

ium in cosmetics and personal care products // J. Appl. Toxicol. – 2021. – 41(11): P. 1704–1718.

13. Exley C. Human exposure to aluminium // Environ. Sci.: Process. Impacts. – 2013. – 15(10): P. 1807–1816.

14. Smolyankin D.A., Valova Ya.V., Kudoyarov E.R., Yakupova T.G., Akhmad-eev A.R., Gizatullina A.A., Rafikova L.A.,

Repina E.F. Biologicheskie efekty al-yuminiya na zhivye sistemy // Epoha nauki. – 2024. – № 39: S. 366–373. (In Russ.)

15. Yousef M.I., Mutar T.F., Kamel M.A.E.L.N. Hepato-renal toxicity of oral sub-chronic exposure to aluminum oxide and/or zinc oxide nanoparticles in rats // Toxicol. Rep. – 2019. – 6: P. 336–346.