

УДК 57.044:615.9

**ФАЗОВОЕ ПЕРЕРАСПРЕДЕЛЕНИЕ АЛЮМИНИЯ В КРОВИ И ПЕЧЕНИ
КРЫС ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ГИДРОКСИДА
АЛЮМИНИЯ**

Каримов Д.О.

кандидат медицинских наук

*заведующий отделом токсикологии и генетики с экспериментальной клиникой
лабораторных животных*

*ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,
Уфа, Россия*

Рябова Ю.В.

кандидат медицинских наук

заведующий лабораторией токсикологии

*ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека»,
Уфа, Россия*

Аннотация: Однократное пероральное введение гидроксида алюминия в дозе 100 мг/кг м.т. вызывает фазовое перераспределение алюминия в крови, печени. Уже через 1–2 часа в печени регистрируется ранний пик накопления алюминия, сопровождаемый умеренным снижением его плазменной концентрации. Вторая волна аккумуляции проявляется спустя 24 часа после от начала воздействия. Корреляционный анализ со сдвигами показал прямую связь между уровнем алюминия в крови через час от начала воздействия и его содержанием в печени через 2 часа, свидетельствуя о быстром захвате металла печеночными клетками. Корреляционный анализ со сдвигами подтверждает, что тканевое распределение алюминия является фазовым и не совпадает по времени с концентрацией в крови. Учет лаг-корреляций может улучшить раннюю диагностику интоксикации

алюминием и оптимизировать выбор биомаркеров его токсического воздействия.

Ключевые слова: крысы, эксперимент, алюминий, печень, токсикокинетика

***PHASE REDISTRIBUTION OF ALUMINUM IN RAT BLOOD AND LIVER
AFTER SINGLE EXPOSURE TO ALUMINUM HYDROXIDE***

Karimov D.O.

PhD in Medical Sciences

*Head of the Department of Toxicology and Genetics with Experimental Clinic of
Laboratory Animals*

*Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational
Health and Human Ecology»*

Ufa, Russia

Ryabova Yu.V.

PhD in Medical Sciences

Head of the Toxicology Laboratory

*Federal budgetary institution of science «Ufa Research Institute of Occupational
Health and Human Ecology»*

Ufa, Russia

Abstract: A single oral administration of aluminum hydroxide at a dose of 100 mg/kg body weight induces phase redistribution of aluminum between the blood and liver in rats. A rapid hepatic accumulation of aluminum is observed as early as 1–2 hours after exposure, accompanied by a moderate decrease in plasma aluminum levels. A second wave of hepatic accumulation becomes evident approximately 24 hours post-exposure. Lagged correlation analysis revealed a direct relationship between aluminum levels in

the blood at 1 hour and its content in the liver at 2 hours, indicating rapid uptake of the metal by hepatocytes. The shift-based correlation analysis confirms that tissue distribution of aluminum is phase-dependent and does not coincide temporally with its plasma concentration. Accounting for such lag correlations may enhance early detection of aluminum intoxication and improve the selection of biomarkers for its toxic effects.

Keywords: rats, experimental study, aluminum, liver, toxicokinetics

Алюминий может поступать в организм человека через воду, пищу, лекарственные препараты, косметику и ингаляционный путь, что делает контакт с этим элементом практически повсеместным [6]. Несмотря на низкую биодоступность при пероральном поступлении, алюминий способен накапливаться в тканях и оказывать токсическое действие на различные органы и системы [2,4,5], в том числе гепатобилиарную [4,5]. Особый интерес представляет для современной науки способность алюминия к ионной мимикрии и конкуренции с эссенциальными микроэлементами за связывание с белками и ферментами, что может приводить к нарушению клеточного гомеостаза, окислительного баланса и метаболических путей [1, 3]. Однако вопросы токсикокинетики и токсикодинамики алюминия, включая скорость его проникновения в органы-мишени, характер распределения и длительность задержки в тканях, все еще требуют уточнения [7].

В наших предыдущих исследованиях было показано, что однократное пероральное воздействие гидроксида алюминия приводит к выраженным фазовым сдвигам содержания алюминия, кальция, меди и цинка в крови, а также к сложным корреляционным взаимодействиям между этими элементами в течение 96 часов после экспозиции [8]. Вместе с тем, полученные данные не дают представления о тканевом распределении алюминия и сопровождающих его

микроэлементных сдвигах, которые имеют важное значение для диагностики и прогноза токсических состояний.

Целью настоящего исследования явилось изучение временной динамики накопления алюминия в печени крыс после однократного перорального введения гидроксида алюминия, а также анализ корреляций между уровнем его в тканях и в крови.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование было одобрено биоэтическим комитетом учреждения, протокол № 01-02 от 08.02.2024 г. и осуществлялось в соответствии с требованиями законодательства Российской Федерации в отношении лабораторных животных в условиях специально оборудованного вивария.

Острый эксперимент был проведен на 56 белых аутбредных крысах-самках массой тела 170–230 г на начало работы, случайным образом разделенных на 8 групп по 7 животных в каждой. Первая группа являлась контрольной и получала однократно внутрижелудочно 2% раствор крахмала. 7 прочих групп были подвергнуты внутрижелудочному воздействию раствора гидроксида алюминия в разовой дозе 100 мг/кг м.т. в пересчете на алюминий. Животных групп воздействия выводили из эксперимента через 1; 2; 4; 6; 24; 48 и 96 ч методом мгновенной декапитации. Эвтаназию животных проводили согласно рекомендациям «AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition», одновременно осуществлялся забор крови.

Количественное определение содержания алюминия в образцах крови, печени и почек проводили методом атомно-абсорбционной спектрометрии. Перед анализом образцы крови объемом 250 мкл или органы массой 0,5 г подвергали кислотной минерализации в микроволновой системе Speedwave Xpert (Berghof, Германия) с использованием 3 мл концентрированной азотной кислоты (HNO₃

режим, время и ступенчатый нагрев) выполнялась в соответствии с инструкцией к прибору. Концентрацию элементов измеряли методом атомно-абсорбционной

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

спектрометрии на приборах AA240FS с пламенной атомизацией и AA240Z с графитовой атомизацией (Varian, Австралия).

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA). Проверка распределений на нормальность осуществлялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки значимости различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорные критерии Тьюки и Тамхейна. Для оценки взаимосвязей между уровнями элементов в крови на различных временных точках рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона. Статистически значимыми считались значения при $p < 0,05$.

Результаты, обсуждение и выводы. Содержание алюминия в крови экспериментальных животных визуализировано на рисунке 1. Показано, что уровень алюминия в крови резко возрастает через 6 и 96 часов воздействия ($p=0,0004$), в то время как колебания его уровня в остальные временные периоды не достигают уровня статистической значимости. В печени уровень алюминия повышается через 1 и 2 часа ($p=0,0001$) от начала воздействия, а затем резко снижается, вместе с тем сохраняя высокий уровень относительно контрольных значений через 4 часа ($p=0,0238$). Через 96 часов от начала воздействия уровень алюминия в печени вновь повышается ($p=0,0004$).

Для понимания, как содержание алюминия в крови связано с его уровнем в печени в разные моменты времени, был проведен корреляционный анализ между всеми парами точек измерения. Для каждой комбинации времени взятия крови и органа сравнивались соответствующие значения алюминия, и вычислялся коэффициент корреляции Пирсона. Результаты представили в виде тепловой карты, где цвет и число в ячейке показывают силу связи между уровнями алюминия в крови и в органе с учетом возможных временных сдвигов (рисунок 2). Каждая ячейка показывает силу связи между уровнями алюминия в крови и в печени в соответствующие моменты времени. Теплые оттенки (красные) отражают прямую корреляцию (чем выше в крови, тем выше в Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

печени), холодные (синие) отражают обратную. Такой анализ позволяет оценить отложенные эффекты: например, положительная корреляция при смещении по времени указывает на возможное накопление алюминия в печени спустя несколько часов после его пика в крови.

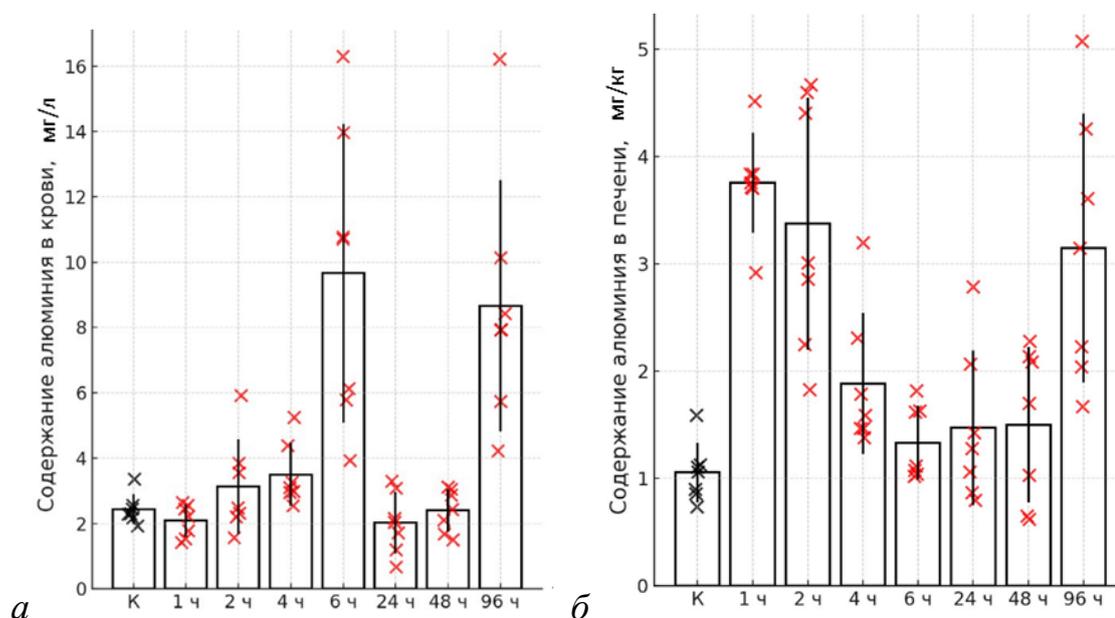


Рис 1 – Концентрации алюминия в крови, мг/л (а) и печени, мг/кг (б) животных контрольной и опытных групп. Столбцы отражают средние значения ($\text{mean} + \text{SE}$), цветные точки отражают индивидуальные наблюдения: Контроль (черный), Опыт (красный).

Как видно на рисунке 2, уже через 2 часа содержание Al в печени достоверно соотносится с его уровнем в крови, определенным часом ранее ($r = 0,71$), причем связь ослабевает через 4 часа, и вновь усиливается к 6 часам от начала воздействия ($r = 0,70$). Вероятно, это указывает на быстрый захват алюминия из крови клетками печени. Максимальная корреляция фиксируется между концентрацией через 4 часа от начала воздействия в крови и содержанием искомого элемента в печени через 96 часов ($r = 0,83$), что вероятно отражает «перераспределения» металла в гепатоциты. При одновременном отборе проб через два часа от начала воздействия 2 ч отмечается выраженная отрицательная

Дневник науки | www.dnevniknauki.ru | СМИ Эл № ФС 77-68405 ISSN 2541-8327

корреляция ($r = -0,81$), что может быть признаком быстрого захвата клетками печени алюминия.

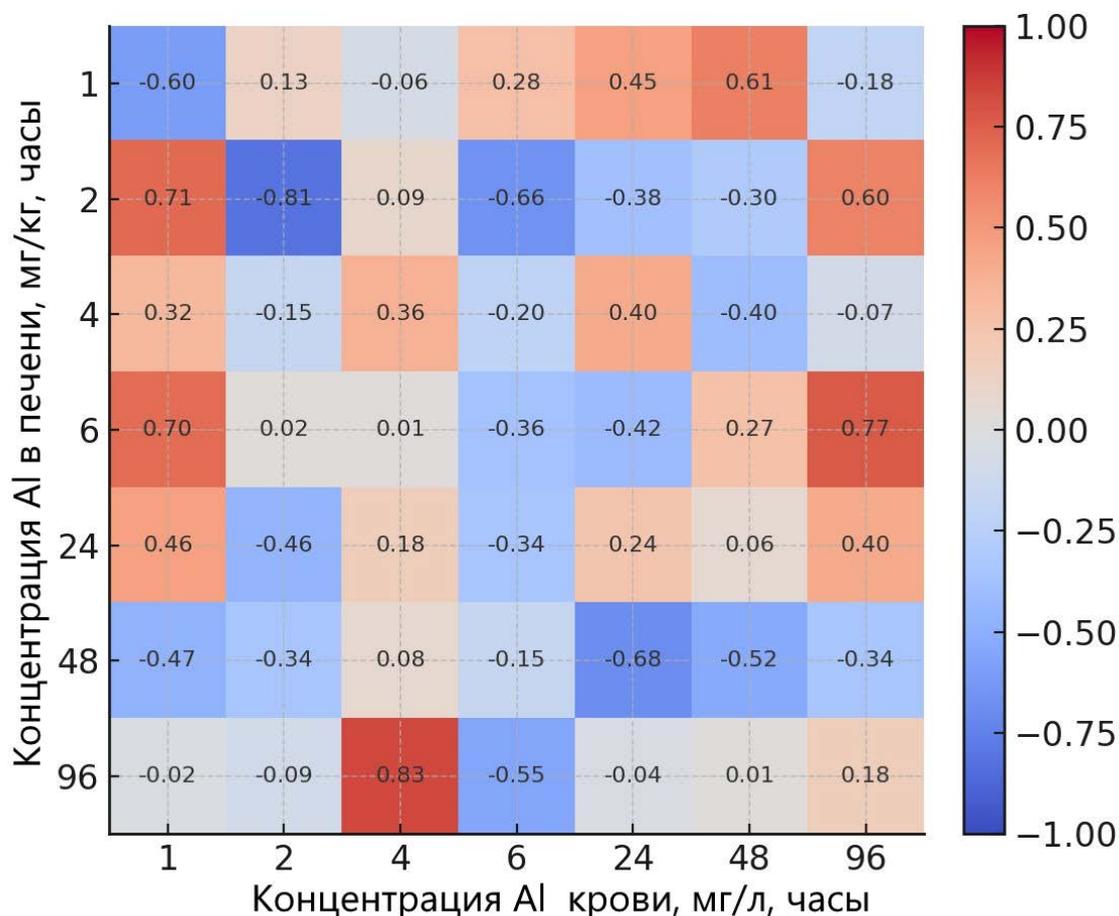


Рис 2 – Тепловая карта корреляций между содержанием алюминия в крови и печени исследованных животных. По оси X указано время забора крови, по оси Y указано время отбора печени (в часах, от начала воздействия).

Корреляционный анализ со сдвигами подтверждает, что тканевое распределение алюминия является фазовым и не совпадает по времени с концентрацией в крови, ровно как и не соотносится с ней «напрямую». Результаты исследования могут улучшить раннюю диагностику отравления алюминием, способствовать глубокому пониманию его патогенетических механизмов действия и ожидаемых эффектов на организм с учетом времени воздействия, оптимизировать выбор биомаркеров его токсического действия.

Библиографический список

1. Bridges C.C., Zalups R.K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals // *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):274-308. doi: 10.1016/j.taap.2004.09.007
2. Bryliński Ł., Kostelecka K., Woliński F., Duda P., Góra J., Granat M., Flieger J., Teresiński G., Buszewicz G., Sitarz R., Baj J. Aluminium in the Human Brain: Routes of Penetration, Toxicity, and Resulting Complications // *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7228. doi: 10.3390/ijms24087228.
3. Dudev T., Cheshmedzhieva D., Doudeva L. Competition between abiogenic Al³⁺ and native Mg²⁺, Fe²⁺ and Zn²⁺ ions in protein binding sites: implications for aluminum toxicity // *J Mol Model.* 2018;24(3):55. doi:10.1007/s00894-018-3592-0
4. Irnidayanti Y., Fatona D., Rizkawati V. Histological changes in liver and kidney of male mice by age after exposure to aluminum chloride // *Toxicol Ind Health.* 2023;39(8):441-450. doi:10.1177/07482337231180955
5. Irnidayanti Y., Fatona D., Rizkawati V. Histological changes in liver and kidney of male mice by age after exposure to aluminum chloride // *Toxicol Ind Health.* 2023;39(8):441-450. doi:10.1177/07482337231180955
6. Rahimzadeh M.R., Kazemi S., Amiri R.J., Pirzadeh M., Moghadamnia A.A. Aluminum poisoning with emphasis on its mechanism and treatment of intoxication // *Emerg Med Int.* 2022; 1480553. doi: 10.1155/2022/1480553.
7. Мартынова М.О., Козырев К.М., Албегова Ж.К. К вопросу современных представлений влияния алюминия на живые организмы // *Современные проблемы науки и образования.* 2014; 2: 302.
8. Усманова Э.Н., Каримов Д.О., Мусабиров Д.Э., Афонькина С.Р., Смолянкин Д.А., Зеленковская Е.Е., Адиева Г.Ф. Динамика содержания эссенциальных элементов в крови крыс при интоксикации алюминиевыми соединениями // *Эпоха науки.* 2024; 40: 45-49.

Оригинальность 75%