



ВОЗДЕЙСТВИЕ АЛЮМИНИЯ И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ НА ФУНКЦИИ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЧЕЛОВЕКА (обзорная статья)

С.В. СКУПНЕВСКИЙ, Д.В. ИВАНОВ

ФГБУН «Институт биомедицинских исследований Владикавказского научного центра РАН и Правительства РСО-Алания», ул. Пушкинская, д. 47, г. Владикавказ, РСО-Алания, 362025, Россия, e-mail: dreammas@yandex.ru

Аннотация. В течение последнего десятилетия наноразмерные материалы активно внедряются в различные сферы производства и потребления. Производство наноразмерного оксида алюминия составляет около 20% объёма всех выпускаемых наноматериалов в мире, что делает его одним из самых распространённых продуктов на рынке наноматериалов. Соединения алюминия активно используются в косметической и в медицинской промышленности, в частности в системах доставки лекарств, вакцинах. Алюминий не имеет биологической функции в организме человека; более того, длительное воздействие алюминия и его соединений может быть связано с кроветворными, скелетными, респираторными, иммунологическими, неврологическими и функциональными неблагоприятными эффектами. **Цель исследования** – изучить современные данные о воздействии алюминия и его соединений на организм человека. **Материалы и методы исследования.** Проведён анализ доступной медицинской литературы в поисковых базах *e-library*, *PubMed* и др. Исследователями подтверждён нейротоксический эффект алюминия. Эффекты от системного поступления алюминия и его соединений выражены и связаны с нейродегенеративными заболеваниями. В результате проведённых исследований обнаружено, что отечественными и зарубежными экспертами отмечается экспоненциальный рост неврологических заболеваний у детей. Только на первом году жизни ребёнок через национальный календарь прививок парентерально получает более 4 мг алюминия. **Заключение.** Алюминий и его соединения оказывают токсическое действие на органы и ткани в организме человека. При хроническом поступлении имеет место кумулятивный эффект, который приводит к выраженной клинической картине нейродегенеративных заболеваний. В настоящее время имеется острая необходимость проведения широкомасштабных исследований для подтверждения или исключения взаимосвязи влияния алюминия и его соединений на когнитивные и нейродегенеративные болезни у детей и взрослых.

Ключевые слова: алюминий, соединения алюминия, токсическое действие, вакцины, нейротоксикант.

THE EFFECT OF ALUMINUM AND ITS COMPOUNDS ON THE FUNCTIONS OF HUMAN ORGANS AND TISSUES (review article)

S.V. SKUPNEVSKIY, D.V. IVANOV

FSBIS «Institute of Biomedical Research of Vladikavkaz Scientific Center of the RAS and the Government of RNO-Alania», Pushkinskaya str., 47, Vladikavkaz, RNO-Alania, 362025, Russia, e-mail: dreammas@yandex.ru

Abstract. Over the past decade, nanoscale materials have been actively introduced into various spheres of production and consumption. The production of nanoscale aluminum oxide accounts for about 20% of the volume of all manufactured nanomaterials in the world, which makes it one of the most common products on the nanomaterials market. Aluminum compounds are actively used in the cosmetic and medical industries, in particular in drug delivery systems, vaccines. Aluminum has no biological function in the human body; moreover, prolonged exposure to aluminum and its compounds may be associated with hematopoietic, skeletal, respiratory, immunological, neurological and functional adverse effects. **Aim:** to study current data on the effects of aluminum and its compounds on the human body. **Materials and methods:** The analysis of available medical literature in the search databases *e-library*, *PubMed*, etc. Researchers have confirmed the neurotoxic effect of aluminum. The effects of systemic intake of aluminum and its compounds are pronounced and associated with neurodegenerative diseases. As a result of the conducted research, it was found that domestic and foreign experts have noted an exponential increase in neurological diseases in children. Only in the first year of life, a child receives more than 4 mg of aluminum parenterally through the national vaccination calendar. **Conclusion:** Aluminum and its compounds have a toxic effect on organs and tissues in the human body. With chronic admission, there is a cumulative effect that leads to a pronounced clinical picture of neurodegenerative diseases. Currently, there is an

urgent need for large-scale studies to confirm or exclude the relationship between the effects of aluminum and its compounds on cognitive and neurodegenerative diseases in children and adults.

Keywords: aluminum, aluminum compounds, toxic effect, vaccines, neurotoxicant.

В течение последнего десятилетия наноразмерные материалы активно внедряются в различные сферы производства и потребления. Производство наноразмерного оксида алюминия составляет около 20% объёма всех выпускаемых наноматериалов в мире, что делает его одним из самых распространённых продуктов на рынке наноматериалов. Наноразмерный оксид алюминия активно используется в косметической промышленности; в медицинской промышленности – в системах доставки лекарств, биосенсорах, ортопедических и зубных имплантах; в химической промышленности – в качестве катализатора; в пищевой промышленности – в качестве противослёживающей добавки, красителя, является компонентом эмульгаторов, консервантов, порошков для выпечки, соевых детских смесей, входит в состав противомикробных упаковок. В связи с широким распространением данного наноматериала становятся актуальными исследования, направленные на изучение физиологических и токсикологических свойств наночастиц оксида алюминия при различных путях поступления в организм [2, 3].

Цель исследования – изучить современные данные о воздействии алюминия и его соединений на организм человека.

Материалы и методы исследования. Проведён анализ доступной медицинской литературы в поисковых базах *e-library*, *PubMed* и др. за последние 5 лет.

Результаты и их обсуждение. Начиная нашу исследовательскую работу, мы обратили внимание на то, что экспертами ВОЗ и отечественными исследователями отмечается большой удельный вес неврологических заболеваний у детей (от 9,0 до 45,2%), а именно поражений центральной нервной системы (детский церебральный паралич), синдрома дефицита внимания, трудностей развития, поведения, обучения, которые в дальнейшем могут привести к росту числа нейродегенеративных заболеваний в период трудоспособного возраста. Причинами поражений *центральной нервной системы* (ЦНС) у детей могут являться немодифицируемые факторы (например, отягощённая наследственность) и модифицируемые – такие как внутриутробные инфекции в период беременности, родов и первой недели жизни ребёнка. Именно модифицируемые факторы определяют значительное увеличение частоты заболеваний нервной системы. Химические факторы окружающей среды, обладающие тропностью к ЦНС, среди которых находится и алюминий, могут усугублять нейротоксическое действие как немодифицируемых, так и модифицируемых факторов. Анализ заболеваемости населения селитебных территорий в зоне влияния выбросов ряда промышленных производств (металлургических, нефтеперерабатывающих, химии органического синтеза) свидетельствует о превышении в 1,3-2,0 раза уровня первичной заболеваемости и неблагоприятной динамике по сравнению со среднероссийскими показателями у детей болезнью нервной системы (в виде астеновегетативного и астеноневротического синдромов, синдрома дефицита внимания и др.) [1]. Исходя из этой предпосылки о возможном токсическом действии алюминия и его соединений на здоровье детей и взрослых мы проанализировали исследования за последние 5 лет, которые посвящены влиянию алюминия на биохимические, физиологические процессы, а также органические изменения.

Физико-химические и биологические свойства алюминия. Необходимо начать с описания свойств алюминия, таких как его физико-химические характеристики и биологические свойства. Алюминий является амфотерным металлом. По распространённости в земной коре находится в первой тройке, отдав приоритет кислороду и кремнию. Считается самым распространённым металлом в природе и встречается только в виде соединений. Относится к разряду сильных восстановителей и поэтому он реагирует со многими неметаллами. Восстанавливает из оксидов менее активные металлы. В частности, вытесняет медь из оксида меди. Обладает высокой электро- и теплопроводностью. Проявляет выраженные парамагнитные свойства и устойчив к коррозии. С кислородом образует очень прочную химическую связь. Активно взаимодействует с минеральными кислотами, включая соляную, при взаимодействии с которой получается водород и хлорид алюминия. Алюминий не имеет биологической функции в организме человека. Таким образом, попадание его в организм не приносит никакого положительного действия. Более того, длительное воздействие алюминия может быть связано с кроветворными, скелетными, респираторными, иммунологическими, неврологическими и функциональными неблагоприятными эффектами [52]. Поскольку токсические эффекты, вызванные алюминием, доказаны *in vitro* [25], у людей [24, 30, 36-42] и в исследованиях на животных [16, 21, 27, 28, 33, 35, 49], этот элемент привлёк к себе значительное внимание, в основном из-за своих нейротоксических проявлений. Эти эффекты ярко выражены и связаны с нейродегенеративными заболеваниями, особенно с *болезнью Альцгеймера* (БА) [17, 18, 22, 38, 40, 42]. Исследования последних лет показывают, что заболеваемость БА значительно увеличивается у пожилых людей после длительного приема воды с высокими концентрациями алюминия [38]. Возможные молекулярно-клеточные механизмы, вовлечённые в процесс токсичности, вызванные алюминием, включают окислительный стресс, цитотоксичность, генотоксичность, провоспалительные эф-

фекты, дисфункции ферментов, метаболические нарушения, разрушение мембран, разрушение микротрубочек, некроз и апоптоз [19, 46].

Воздействие алюминия на живые организмы в эксперименте. Проверка любого лекарственного средства проходит несколько этапов. Один из этапов исследования препарата и его компонентов включает в себя испытания на лабораторных животных. Это относится не только к действующему веществу, но и к адьювантам. Необходимо напомнить, что адьювант – это вещество или комплекс веществ, используемое для усиления иммунного ответа при одновременном введении с иммуногеном. Именно для усиления иммунного ответа используют наночастицы гидроксида алюминия. Однако влияние наночастиц алюминия ещё полностью не исследовано. Соответственно, вопросы об их потенциально вредных последствиях остаются открытыми. *Hamza F.B.* и соавт. провели исследование по изучению влияния наночастиц гидроксида алюминия и объёмного гидроксида алюминия ($Al(OH)_3$) на ткани печени, лёгких, сердца и почек. Внутримышечно новорожденным мышам вводили 0,125 мл адьювантной вакцины, а пяти новорожденным мышам вводили объёмную дозу и наночастицы $Al(OH)_3$, а затем выводили их из эксперимента через один и два месяца соответственно. Полученные гистологические данные указывали на то, что оба типа вакцинных адьювантов вызывали патологические поражения на исследуемых срезах тканей печени, лёгких, сердца и почек. Гистологические изменения, наблюдаемые в обеих группах, были хорошо заметны и были более очевидны на 8-й неделе после иммунизации. Из-за того, что наночастицы могут проходить через биологические и гематоэнцефалический барьеры, они могут влиять на физиологию большинства клеток, и в частности мозга. Наночастицы могут индуцировать повышенную задержку клеток в различных фазах деления клеток, а также приводят к увеличению апоптотических популяций из-за внедрения в структуру и функцию митохондрий [20].

Алюминий повреждает не только структуры клеток, но и сами клетки. В работе *Dai Cheng* и соавт. показали, что алюминий приводит к повреждению макрофагов. Повреждение макрофагов является основой развития иммунологических заболеваний. После обработки соединениями алюминия степень ингибирования жизнеспособности и фагоцитарной активности клеток у мышей RAW264.7 составила 54,5% и 27,6% соответственно. Возрастало накопление внутриклеточного уровня алюминия и увеличивался окислительный стресс в клетках, обработанных алюминием. Сильнее всего алюминий индуцировал увеличение фосфо-*Jin N-концевой киназы (p-JNK)*, проапоптотического белка семейства *Bcl-2 (Bad)*, цитохрома *C* и снижал внеклеточные регулируемые протеинкиназы (*ERK1/2*), протеинкиназу *B (Akt)*, экспрессию белка. Таким образом, авторами убедительно была доказана роль алюминия в индуцировании цитотоксичности [12].

Продемонстрированы эффекты воздействия гидроксида алюминия при вдыхании через небулайзер. В результате у экспериментальных животных в крови происходило снижение уровня тромбоцитов, повышение уровня нейтрофилов и снижение уровня моноцитов по сравнению с контрольной группой. Гидроксид алюминия способствовал привлечению иммунокомпетентных клеток в лёгкие. Количество макрофагов, нейтрофилов и лимфоцитов было выше в группе животных, получивших гидроксид алюминия, по сравнению с контрольной группой. Степень окисления белка и активность супероксиддисмутазы были выше, в то время как активность каталазы и соотношение восстановленного и окисленного глутатиона в основной группе были ниже по сравнению с контрольной. Кроме того, наблюдалось увеличение маркеров воспаления *CCL2* и *IFN-γ*. Даже кратковременное распыление гидроксида алюминия индуцирует приток иммунокомпетентных клеток и окислительный стресс у взрослых мышей *BALB/c* [27].

Wang B. и соавт. провели интересную работу по оценке влияния алюминия на кишечную флору. Они исходили из данных, что примерно 40% поступающего с пищей алюминия накапливается в кишечнике, который считается органом-мишенью для воздействия алюминия, поступающего в организм с пищей. Микробиота кишечника может быть первым защитным барьером против токсичного алюминия и важнейшим посредником его биодоступности. Ранее *Wang B.* и соавт. оценили поступление алюминия с пищей и его риски для здоровья среди населения провинции Цзилинь (Китай), и обнаружили, что среднее ежедневное потребление алюминия в рационе жителей этой провинции составило 0,163 мг/кг после общего обследования рациона питания. Эквивалентная концентрация алюминия у крыс была экстраполирована на среднее потребление алюминия с пищей населением провинции Цзилинь на основе площади поверхности тела. Кроме того, здоровых взрослых крыс линии Вистар случайным образом разделили на четыре группы ($n=15$ для каждой группы): контрольную группу и три группы, получавшие раствор алюминия (1, 10 и 100 мг/кг/сут. внутрижелудочно) в течение 28 дней. После введения наблюдался некроз эпителиальных клеток почечных канальцев, гиперплазия жёлчных протоков и гиперплазия миокарда, а также дистрофические изменения в тканях печени, почек и сердца у крыс, получавших алюминий, хотя существенных изменений в селезёнке и головном мозге не было выявлено. Впоследствии образцы фекалий были взяты для анализа на ген 16S рРНК. Было обнаружено, что алюминий уменьшает разнообразие микрофлоры и изменяет общую структуру сообщества кишечной микробиоты, включая три типа и четыре рода, а также регуляцию 12 сигнальных путей. В совокупности употребление алюминия заметно изменило структуру кишечной микробиоты, что позволило авторам предположить, что нарушения кишеч-

ной флоры, вызванные алюминием, могут быть важным звеном в механизме токсического действия алюминия [50]. При этом широко известно, что кишечная флора участвует не только в формировании иммунитета, но и психоэмоционального состояния организма.

Оксид алюминия при однократном пероральном введении относится к 4-му классу опасности и обладает более выраженной токсичностью, проявляющейся в морфологических изменениях тканей лимфоузлов и желудка экспериментальных животных относительно его микродисперсного аналога. При многократном пероральном введении обладает материальной кумуляцией, накапливаясь преимущественно в мозге, печени и крови, и функциональной кумуляцией, вызывая морфологические изменения тканей желудка, толстого кишечника, селезёнки и печени [2].

Системное потребление с водой хлорида алюминия приводит к выраженным изменениям системы органов пищеварения. Употребление в течение 14 дней лабораторными животными вместе с водой хлорида алюминия ($AlCl_3$) в дозировке 34 мг/кг массы тела приводило к достоверному снижению массы тела и печени и способствовало увеличению концентрации алюминия в крови и ткани печени. Кроме того, $AlCl_3$ вызывал значительные изменения гематологических параметров и повышал концентрацию тиобарбитурат-активных веществ-и перекиси водорода (H_2O_2) в печени крыс. Ферменты антиоксидантной системы (супероксиддисмутаза, каталаза, глутатион-S-трансфераза, глутатион пероксидаза и редуктаза) и биогенные антиоксиданты (восстановленный глутатион) были значительно снижены. Кроме того, были обнаружены изменения в биомаркерах печени, таких как уровень билирубина и активность ферментов как в сыворотке, так и в гомогенате печени (ЛДГ, ЩФ, АСТ и АЛТ). $AlCl_3$ также вызывал воспаление, на что указывает повышенная активация генов, связанных с воспалением – интерлейкин-1 ($IL-1\beta$), фактор некроза опухоли-альфа ($TNF-\alpha$), а также матриксная металлопротеиназа ($MMP9$) и пониженная регуляция экспрессии ядерного фактора эритроида 2 ($Nrf2$). Кроме того, гистопатологическое исследование показало значительные изменения в печени, что подтверждает биохимические результаты [16].

Группой исследователей под руководством *Vadawoud M.H.* была проведена работа на самках крыс для изучения влияния перорального введения низких и высоких дозировок $AlCl_3$ в период органогенеза на параметры роста матери и плода. Исследователи использовали самок половозрелых нерожавших крыс-альбиносов *Sprague-Dawley*. После спаривания и подтверждения беременности, успешно спаренные самки, были разделены на три группы (по шесть крыс в каждой): контрольная и две опытные группы с низкой и высокой дозой $AlCl_3$. Крыс выводили из эксперимента на 20-й день беременности. Исследовали гистологические и весовые характеристики печени, почек, труб матки, плаценту и плоды, а также оценивали параметры роста плода. Было обнаружено, что в группах с низкой и высокой дозами хлорида алюминия увеличилось количество предимплантационных потерь и резорбции. Наблюдалось уменьшение количества жёлтых тел, общего количества имплантаций, живых плодов и размера помёта. Кроме того, набор массы тела, веса матки, плаценты и материнской печени, а также почек матери в обеих группах, получавших $AlCl_3$, были значительно снижены по сравнению с контрольной группой. Отмечено статистически значимое уменьшение бипариетального диаметра плода, длины головы, длины темени и крестца и массы тела плода. Все вышеуказанные изменения были дозозависимыми, становясь более очевидными при высокой дозе $AlCl_3$ [8]. Таким образом, исследователи показали не только патологическое воздействие длительного поступления соединений алюминия на организм матери и плода, но и дозозависимый эффект.

Пренатальное введение 200 мг/кг $AlCl_3$ отрицательно сказалось на средней прибавке массы тела у потомства, сенсомоторного созревания и развития, двигательной и исследовательской активности. Были обнаружены патологические изменения при гистологическом исследовании. Качественное исследование срезов коры головного мозга с использованием крезилвиолета на 21-й день после родов показало, что потомство от самок, получавших 200 мг/кг $AlCl_3$, характеризовалось наличием вакуолизированных пирамидальных клеток и снижением степени окраски структур тканей мозга по Нисслию. Результат подсчёта пирамидальных клеток показал, что сократилось количество нормальных пирамидных клеток и значительно увеличилось количество вакуолизированных пирамидных клеток. Выявлено заметное увеличение экспрессии глиального фибриллярного белка ($GFAP$) клетками головного мозга [49]. Давно известно, что $GFAP$ играет важную роль в восстановлении после повреждения ЦНС, а точнее в формировании глиальных рубцов.

Проведены экспериментальные работы с лабораторными животными по определению токсического воздействия алюминия на холинэргическую систему мозга [15]. Результаты показали, что изменяется активность ацетилхолинэстеразы в виде подавления и повышение уровня ацетилхолина в таких областях, как кора головного мозга, гиппокамп, гипоталамус, мозжечок. Все эти изменения в холинэргической системе впоследствии отчётливо проявлялись в поведении крыс. Животные демонстрировали такие симптомы как адипсия, афагия, гипокинезия, утомляемость, судороги и т.д. Накопление алюминия в мозге, как сообщается, связано с холинэргической дисфункцией, окислительным стрессом и повреждением нейронов, что в конечном итоге может привести к БА. Поскольку хроническое поступление алюминия в организм приводит к его накоплению в мозге, то было проведено исследование путём хронического (24

недели) перорального воздействия хлорида алюминия в низкой дозе (20 мг/кг) на крыс. В этой модели авторы оценили основные признаки БА, включая *бета-амилоид* ($A\beta 1-42$) и фосфорилированный белок- τ ($p231-\tau$) в тканях мозга. Кроме того, выполнена оценка уровня активности ацетилхолинэстеразы, воспалительных цитокинов, таких как $TNF-\alpha$, $IL-6$ и $IL-1\beta$, и биомаркеров окислительного стресса в мозге крыс. Нейроповеденческие параметры оценивались с помощью спонтанной двигательной активности, пассивного избегания, теста ротарод и теста на распознавание новых объектов для оценки изменений в обучении, памяти и мышечной координации. Авторы обнаружили, что хроническое пероральное воздействие $AlCl_3$ вызывает значительное увеличение маркеров повреждения, таких как $A\beta 1-42$ и $p231-\tau$, а также провоспалительных цитокинов ($TNF-\alpha$ и $IL-6$), ведет к дисбалансу в системе перекисного окисления – антиоксидантной защиты в сторону роста прооксидантных процессов, в тканях мозга. Колебания в содержании биомаркеров (восстановленный глутатион, каталаза) отражали негативное влияние алюминия на нейроповеденческие параметры животных. Таким образом был чётко продемонстрирован механизм хронической токсичности нейронов мозга, вызванной алюминием, что имеет отношение к БА [15].

Отработаны модели воспроизведения БА у лабораторных животных с помощью $AlCl_3$ при поиске лекарственных средств лечения этой тяжёлой и социально-значимой болезни [6, 26, 29, 33].

Влияние на структуры и функции головного мозга у лабораторных животных. Группа исследователей оценивала влияние малых доз алюминия на работу гиппокампа. Гиппокамп – это область мозга, где алюминий накапливается в большом количестве и широко ассоциируется с обучением и памятью. Авторы оценили поведенческие, тканевые и протеомные изменения в гиппокампе крыс Вистар, вызванные воздействием доз, имитирующих потребление человеком хлорида алюминия в городских районах. Для этого самцы крыс Вистар были разделены на две группы: где в контрольной группе использовалась дистиллированная вода, а в основной группе $AlCl_3$ в воде (8,3 мг/кг/день). Обе группы подвергались пероральному воздействию в течение 60 дней. После протокола воздействия алюминия когнитивные функции оценивались с помощью теста «Водный лабиринт», после чего проводился забор материала для анализа глобального протеомного профиля гиппокампа методом масс-спектрометрии. Помимо протеомного анализа, проводился гистологический анализ гиппокампа с определением плотности клеточных тел путём окрашивания крезильовым фиолетовым в полях *Cornu Ammonis* (CA) 1 и 3, а также в области зубчатой извилины. Наши результаты показали, что воздействие малых доз $AlCl_3$ вызвало снижение когнитивных способностей в обучении и памяти, что связано с дисрегуляцией экспрессии белков, которые отвечают за регуляцию цитоскелета, клеточного метаболизма, митохондриальной активности, окислительно-восстановительных процессов, регуляцию нервной системы и синаптической сигнализации, а также снижение плотности клеточных тел в CA1, CA3 и зубчатой извилины. Это беспрецедентное исследование показало, что даже более низкие концентрации алюминия по сравнению с дозами, которые считаются допустимыми, могут вызвать значительные молекулярные, морфологические и функциональные повреждения в гиппокампе крыс. Исследовательский протеомный анализ показал изменение экспрессии белков, важных для протеостаза, окислительного стресса, путей клеточной коммуникации и механизмов клеточной смерти, что напоминает дегенеративные заболевания. Хотя это доклиническое исследование, оно имеет большую трансляционную привлекательность, и такие результаты подчеркивают необходимость внимания к безопасным пределам, установленным официальными регулирующими органами [10].

$AlCl_3$ индуцирует воспалительное поражение гиппокампа, связанное с сигнальным путём $IL-1$, в котором $IL-1\beta$ является связующим звеном. Происходит увеличение экспрессии мРНК и белка основных компонентов сигнального пути $IL-1$ в гиппокампе, что доказывает что $AlCl_3$ активирует сигнальный путь $IL-1$. Содержание $IL-1\beta$ положительно коррелирует с содержанием провоспалительных цитокинов и экспрессией мРНК и активацией сигнального пути $IL-1$ и отрицательно коррелирует с содержанием противовоспалительных цитокинов и количеством нейронов гиппокампа [53]. Механизмы патологического воздействия алюминия на гиппокамп были более широко изучены. В частности, было установлено, что $AlCl_3$ индуцировал апоптоз и некроз нервных клеток гиппокампа. В сочетании с гистопатологией и корреляционным анализом получены доказательства, что нервные клетки гиппокампа с большей вероятностью подвергались некрозу при высоких дозах (450 мг/кг) $AlCl_3$, в то время как <150 мг/кг $AlCl_3$ имели тенденцию индуцировать апоптоз. Наконец, $AlCl_3$ повышал уровень белков $IL-1\beta$, $IL-1RI$, $IL-1RAcP$, JNK и $p-JNK$, указывая на то, что $AlCl_3$ активировал сигнальный путь $IL-1\beta/JNK$. Однако применение антагониста рецептора $IL-1$ ($IL-1Ra$) ингибировало фосфорилирование JNK и экспрессию связанных с ним генов апоптоза и некроза, вызванных $AlCl_3$. Таким образом, доказано, что $AlCl_3$ индуцировал гибель нервных клеток гиппокампа и депрессивноподобное поведение у крыс путём активации сигнального пути $IL-1\beta/JNK$ [54].

Результаты исследования *Fernandes et al.* показали, что длительное воздействие $AlCl_3$, введённого в низкой дозе, было способно увеличить уровень алюминия в нейронной паренхиме, способствуя развитию окислительного стресса в префронтальной коре и гиппокампе, влияющего на процесс обучения, краткосрочную и долгосрочную память. Авторами продемонстрировано, что даже в «допустимой» концентрации поступление в организм алюминия способствует увеличению его уровня в нейронной парен-

химе. Это определяется способностью алюминия пересекать гематоэнцефалический барьер путём эндоцитоза, когда он связан с трансферрином, белком плазмы крови. С другой стороны, гиппокамп является уязвимой зоной для дисбаланса биохимии и нейрохимических изменений, что приводит к когнитивному снижению способностей мозга. Среди возможных причин биохимического дисбаланса является высокое сродство клеток гиппокампа к таким металлам, как алюминий [19].

Влияние чистого алюминия в виде наночастиц на фазу консолидации памяти происходит из-за активации пути *proBDNF/RhoA*. Более того ослабляется нейрональный коррелят памяти. Эти процессы происходят благодаря выраженному накоплению наночастиц алюминия в гиппокампе и всё это приводит к нарушениям функции нервной системы и соответственно памяти [47].

Даже субхроническое воздействие алюминия приводило к повреждению обучения и памяти у крыс. Повреждение когнитивных функций у крыс было более очевидным после увеличения дозы приёма алюминия. Чем больше потребляется алюминия, тем более выраженными будут гистологические изменения в гиппокампе. Уровень экспрессии и содержание белка нейротрофических факторов в гиппокампе крыс показали отрицательную корреляцию с потреблением алюминия [28, 29].

Последствия воздействия алюминия на человека. Многие факторы, такие как кремний, железо, кальций, цитрат, фторид и т.д., могут влиять на усвоение алюминия в организме человека. Человек поглощает алюминий через дыхательную и пищеварительную системы, а также кожу, начиная с раннего детского возраста [43]. Важным местом воздействия повреждения являются когнитивные нарушения у людей, подвергшихся воздействию алюминия. БА и другие нейродегенеративные расстройства были связаны с воздействием алюминия, и алюминий был предложен в качестве этиологии [18, 36-39, 42]. В Европейском союзе проявляется озабоченность в отношении алюминия. В соответствии с европейским законодательством 2007 года, известным как *REACH* (Регистрация, оценка, разрешение и ограничение химических веществ), производители и импортеры несут ответственность за оценку опасностей коммерческих химических веществ и определение того, представляет ли их использование риски для здоровья человека или окружающей среды. При выявлении потенциальных рисков владельцы зарегистрированных изделий должны предложить меры по управлению этими рисками. В исследовании *Willhite C.C. et al.* рассматривались вопросы попадания в организм человека алюминия и его соединений при потреблении или вдыхании. Была проведена оценки опасности для здоровья трёх веществ с высоким объёмом производства алюминия: металлического алюминия, оксида алюминия и гидроксида алюминия. Среди потенциально неблагоприятных последствий воздействия алюминия на здоровье указывается нейротоксичность, которая является одной из наиболее чувствительных мишеней и наиболее критической конечной точкой. В исследовании наглядно иллюстрируется интеграция доказательств из нескольких источников в оценке патологического действия алюминия [52]. Таким образом фиксируется факт того, что накопительный эффект при поступлении в организм человека алюминия и его соединений присутствует и оказывает негативное влияние. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке профилактических мер для производителей и потребителей продукции, содержащей наночастицы оксида алюминия [2].

В большом исследовании проведённым *Tietz et al.* были оценены риски для здоровья, возникающие в результате общего воздействия алюминия и его различных соединений на потребителя включая воздействие пищевых продуктов, пищевых добавок, материалов для контакта с пищевыми продуктами и косметических средств. Для оценки содержания алюминия в пищевых продуктах были использованы данные немецкого «Пилотного исследования общего рациона», которое проводилось в рамках европейского проекта *TDS-Exposure*. Исследования были объединены с данными о потреблении из «Второго национального обследования потребления Германии», чтобы получить данные о воздействии алюминия через продукты питания для взрослых. Было обнаружено, что среднее недельное воздействие алюминия в результате приёма пищи составляет около 50% от допустимой недельной дозы в 1 мг/кг массы тела в неделю, установленной Европейским органом по безопасности пищевых продуктов. Что касается детей, то для оценки воздействия алюминия с пищей использовались данные французского «Исследования общего рациона питания младенцев» и «Второго французского исследования общего рациона питания». В результате обнаружено, что предельно допустимая недельная доза была превышена – особенно для младенцев, которые не находятся исключительно на грудном вскармливании, и маленьких детей, которые придерживаются специально адаптированных диет (например, на основе сои, без лактозы, гипоаллергенных). Принимая во внимание недельную дозировку алюминия, полученную из Европейского органа по безопасности пищевых продуктов, общее воздействие алюминия из пищевых продуктов, косметических средств, фармацевтических препаратов и материалов, контактирующих с пищевыми продуктами из не покрытого алюминия происходит повсеместно. И даже уровни недельного поступления алюминия в 2 мг/кг массы тела в неделю, рассчитанное Объединённым комитетом экспертов ВОЗ по пищевым добавкам, также превышаются. В частности, высокие уровни воздействия были обнаружены у подростков в возрасте 11-14 лет. Авторы отмечают, что хотя данные о воздействии были собраны с особым учётом населения Германии, они также репрезентативны для европейских потребителей и сопоставимы с международными. В конце своей работы авторы отмечают, что с токсикологической точки зрения регуля-

ное превышение допустимого потребления алюминия в течение всей жизни нежелательно, поскольку это приводит к повышенному риску ухудшения здоровья [48]. Проведённые исследования говорят о недопустимости употребления в пищу супов и лапши быстрого приготовления в возрасте 3-10 лет и с осторожностью у взрослых. Всё это связано с процессом приготовления самих продуктов с различными добавками для продления срока продукта и выпариванием воды, что увеличивает процесс накопления загрязняющих веществ, таких как токсичные металлы (алюминий, свинец, кадмий), которые вредны для здоровья потребителей [41].

Однако не только в продуктах фаст-фуда существуют добавки в виде консервантов. Существуют специализированные смеси для детского питания, предназначенные для решения проблем со здоровьем, таких как низкий вес при рождении, аллергия, а также медицинские состояния, такие как почечная недостаточность. *Redgrove et al.* проверили содержание алюминия в этих рецептурных смесях для детского питания. Получили 24 рецептурных детских смесей через педиатрическую клинику и измерили в них общее содержание алюминия с помощью атомно-абсорбционной спектрометрии в графитовой печи с поперечным нагревом после расщепления кислоты/перекиси в микроволновой печи. Содержание алюминия, в готовых к употреблению смесях, варьировалось от 49,9 (33,7) до 1956,3 (111,0) мкг/л. Наиболее сильно загрязнёнными оказались продукты, предназначенные в качестве пищевых добавок для младенцев, пытающихся набрать вес. Содержание алюминия в порошкообразных смесях варьировалось от 0,27 (0,04) до 3,27 (0,19) мкг/г. Наиболее сильно загрязненными продуктами, как правило, были продукты, вызывающие аллергию и непереносимость [43].

Алюминий, как известный нейротоксикант, способствует когнитивной дисфункции и может способствовать развитию болезни Альцгеймера [17, 38, 40]. На лабораторных животных доказано, что алюминий может проникать в мозг и откладываться там [6, 16, 21, 26-29, 33, 35, 36, 49]. Существовало три пути, по которым алюминий мог попасть в мозг из системного кровообращения или из места всасывания. Во-первых, он проникает в мозг через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), во-вторых, через сосудистые сплетения и в-третьих, через полость носа. Некоторые факторы, такие как повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера, лимонная кислота и паратиреоидный гормон (ПТГ), а также витамин D, могут способствовать попаданию алюминия в мозг. Но перераспределение алюминия из мозга происходит медленно, поэтому алюминий может откладываться в мозге в течение длительного времени [51].

Невозможно игнорировать мета-анализ по воздействию алюминия на когнитивные процессы. Обзор был направлен на исследование глобальной когнитивной функции и отдельных когнитивных областей, таких как память, внимание, зрительно-пространственные функции, когнитивная гибкость, торможение реакции, скорость обработки и рабочая память. Авторы синтезировали связь между воздействием алюминия и когнитивными функциями у субъектов, подвергшихся профессиональному и/или экологическому воздействию металла по сравнению с субъектами, не подвергавшимися воздействию алюминия. Было чётко показано, что имеются доказательства, подтверждающие аберрации определённых когнитивных областей у лиц, подвергшихся воздействию алюминия. Представленные результаты с высокой степенью достоверности подтверждают дефицит кратковременной памяти и скорости обработки данных из-за хронического воздействия. Несмотря на недостаточное количество опубликованных данных, позволяющих сделать выводы относительно конкретной зависимости доза – эффект между воздействием алюминия и ухудшением когнитивных функций опубликованные данные дают представление, что негативное воздействие алюминия на когнитивные процессы есть [9].

Известно, что нервные клетки головного мозга чрезвычайно требовательны к количеству кислорода и активности энергетических процессов в клетках. Митохондриальная дисфункция нейронов мозга является одной из причин ряда нейродегенеративных болезней: Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, аутизма, бокового амиотрофического склероза и других форм нейродегенерации [11]. *Mold et al.* проверили содержание алюминия в мозговой ткани при аутизме. Результаты показали, что оно было неизменно высоким. Среднее (стандартное отклонение) содержание алюминия у всех 5 индивидуумов для каждой доли было 3,82 (5,42), 2,30 (2,00), 2,79 (4,05) и 3,82 (5,17) мкг/г сухого веса для затылочной, лобной, височной и теменной долей соответственно. Это одни из самых высоких значений содержания алюминия в ткани человеческого мозга, которые когда-либо были зарегистрированы, и возникает вопрос, почему, например, содержание алюминия в затылочной доле 15-летнего мальчика с аутизмом составляет 8,74 (11,59) мкг/г сухого веса? [39]

Организм человека может периодически подвергаться токсическому воздействию различных химических элементов, включая ионы тяжёлых металлов, таких как мышьяк, алюминий, кадмий, свинец, медь, марганец и др. Нейроны головного мозга способны эффективно устранять негативные эффекты низких концентраций этих веществ путём активации антиоксидантных ферментов, системы глутатиона, механизмов репарации ДНК, биогенеза митохондрий и митофагии, в случае необратимого повреждения отдельных митохондрий. Но это происходит в случае низкой концентрации, но не при высоких концентрациях или длительном (хроническом) поступлении. Одним из наиболее важных механизмов нейротоксичности тяжёлых металлов является их взаимодействие с сульфгидрильными группами белков,

что вызывает инактивацию жизненно важных для клетки макромолекул (структурных белков, ферментов), истощение запасов восстановленного глутатиона, активацию окислительного стресса, повреждение мембранных липидов и ДНК [5]. Именно митохондриальная дисфункция играет решающую роль в развитии токсического эффекта при поступлении алюминия в организм. Уровни супероксиддисмутазы снижаются, в то время как уровни малонового диальдегида увеличиваются. Более того, наблюдаются значительные патологические изменения в ультраструктуре и функции митохондрий [23].

Растущий объём данных демонстрирует потенциальную роль воздействия алюминия и его нейротоксичности как факторов, способствующих широкому спектру нейродегенеративных расстройств и нарушений развития нервной системы. Доказано, что основные механизмы нейротоксичности алюминия включают окислительный стресс и стресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальную дисфункцию, воспаление, гибель клеток, взаимодействие с β -амилоидом и α -синуклеином, аномалии цитоскелета, а также изменение синаптической пластичности и передачи сигнала посредством вмешательства в системы нейротрансмиттеров [45].

Использование алюминия в медицинских препаратах. Алюминий в медицинских препаратах используется в виде адьюванта. Коренное отличие адьювантов от иммуномодуляторов в том, что адьюванты применяются у здоровых людей и вызывают усиление конкретного иммунного ответа. Адьюванты не используются для нормализации нарушенных реакций иммунной системы при патологии. В роли адьювантов могут быть как органические (агар, глицерол, протамины и др.) вещества, так и неорганические (фосфаты алюминия и кальция, хлористый кальций и др.). В настоящее время чрезвычайно широко из неорганических веществ применяется адьювант в виде гидроксид алюминия, который благодаря своей высокой способности к сорбции выполняет функцию антигенного депо, а также неспецифически усиливает фагоцитоз. Учитывая, что адьюванты используются в вакцинах, мы проанализировали количество алюминия и его соединений в препаратах, которые назначаются на первом году жизни ребёнка в соответствии с Национальным календарём прививок [4]. В декабре 2021 года вышел новый приказ Министра здравоохранения России - Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». Всю информацию о количестве, сроках, кратности введения различных препаратов получена из приказа. Выяснилось, что на первом году жизни, в соответствии с национальным календарём прививок, ребёнок получает 17 различных *медицинских иммунобиологических препаратов* (МИБП). МИБП – это препараты, предназначенные для специфической профилактики, диагностики и лечения инфекционных, паразитарных болезней и аллергических состояний: вакцины, иммуноглобулины, интерфероны, цитокины, сыворотки, бактериофаги, эубиотики, аллергены, диагностические препараты, питательные среды, иммуномодуляторы бактериального происхождения и на основе экстрактов органов и тканей. Многие из них содержат в своём составе адьюванты. Мы не случайно акцентировали внимание именно на первом году жизни ребёнка, так как именно в данный промежуток времени у ребёнка активно формируется нервная система. К рождению ребёнка головной мозг относительно массы тела большой и составляет: у новорождённого – 1/8-1/9 на 1 кг массы тела, у ребенка 1 года – 1/11-1/12. Нервная система новорождённого ребёнка и ребёнка раннего возраста имеет ряд морфологических особенностей, выражающихся в меньшей зрелости и дифференцировке её по сравнению с другими системами. Только к концу первого полугодия мозг ребёнка макроскопически приближается к мозгу взрослого человека. Нарастает и его масса. У новорождённого масса мозга составляет 360-370 г., к 6 месяцу – около 600 г., к концу года – около 900 г. У новорождённых малодифференцированная структура больших полушарий. Проводящие пути (кроме пирамидных) достаточно развиты, но миелинизация пирамидных путей происходит лишь в 5-6 месяцев. Темпы развития нервной системы происходят тем быстрее, чем меньше ребёнок. Особенно энергично он протекает в течение первых 3-ёх месяцев жизни. Благодаря хорошо развитой капиллярной сети, кровоснабжение мозга у детей намного лучше, чем у взрослых. Необходимость в хорошем кровоснабжении крайне важна, так как нервная ткань, которая интенсивно увеличивается, требует большое количество кислорода. Однако процессы оттока крови у детей раннего возраста кардинально отличаются от оттока крови от мозга у взрослых. Отток затруднён и это даёт возможность накапливаться токсическим веществам и метаболитам при различных заболеваниях или поступлении в организм. Таким образом ткани головного мозга ребёнка чрезвычайно восприимчивы и быстро повреждаются от токсикантов.

При изучении количества вводимых МИБП обращает внимание, что некоторые поступают в организм даже 4 раза в первом году жизни. В частности, рекомбинантная вакцина против гепатита В. В некоторых препаратах находится сразу микст патогенов, что естественно увеличивает нагрузку на иммунную систему ребёнка в разы. Сводные данные по препаратам, вводимым на первом году жизни ребёнка, приведены в табл. 1.

Количество иммунобиологических препаратов, вводимых ребёнку на 1 году жизни и наличие в них адъюванта в виде соединений алюминия

№п/п	Название препарата	Содержание алюминия	Кол-во введений	Общее количество
1	Регевак®*	0,25 мг	4	1 мг
2	Вакцина туберкулезная (БЦЖ)	0	1	0
3	Пнемотекс®	0,565 мг	2	1,695 мг
4	«Вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная (АКДС-вакцина)»	0,55 мг	3	1,65 мг
5	Вакцина полиомиелитная пероральная 1, 2, 3 типов	0	3	0
6	Вакцина гемофильная тип В конъюгированная	0	3	0
7	Вактривир комбинированная вакцина против кори, краснухи и паротита культуральная живая	0	1	0
8	Общее количество за 1 год		17	4,345 мг

Примечание: * – информация по препаратам получена из справочника лекарственных средств Видаль. Вставлены препараты, где подробно расписан состав

Почти столетие алюминий в форме оксигидроксида (кристаллическое соединение), гидроксифосфата (аморфный гидроксид фосфата алюминия), фосфата и сульфата калия алюминия используется для повышения иммуногенности вакцин. В настоящее время алюминий включён в состав вакцин против столбняка, гепатита А, гепатита В, вируса папилломы человека, *Haemophilus influenzae* типа b и инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae* и *Neisseria meningitidis*. Официальные органы здравоохранения считают включение алюминия, в большинстве рекомендуемых в настоящее время вакцин, чрезвычайно эффективным и достаточно безопасным. Однако включение солей алюминия в состав вакцин уже несколько лет обсуждается из-за исследований, которые указывают на то, что хроническое воздействие этого металла, при введении вакцин, может нарушать клеточные и метаболические процессы, приводящие к тяжёлым неврологическим заболеваниям. Дети, которые в первые годы жизни получают несколько доз вакцин за короткий промежуток времени, наиболее восприимчивы к любому риску, который может быть связан с вакцинами или компонентами вакцин [44]. В своей работе *Principi N. et al.* обсуждали имеющиеся в настоящее время данные о нейротоксичности алюминия и риске для детей, получающих вакцины или другие фармацевтические препараты, содержащие этот металл. Ими был сделан акцент, что проблема, заслуживающая внимание, является предполагаемая связь между оксигидроксидсодержащими алюминий вакцинами и макрофагическим миофасцитом или миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости. Авторы заключают, что в настоящее время нельзя сделать окончательных выводов относительно этих рисков, и необходимо провести дальнейшие исследования [44].

Обеспокоенность наличием посторонних примесей, в частности соединения алюминия, в составе медицинских-иммунобиологических препаратов имеет убедительную основу. Опасения по поводу токсичности алюминия были доказаны в различных случаях. Некоторые случаи связаны с тем, что алюминий является нейротоксичным веществом, которое было обнаружено в высоких концентрациях в тканях мозга пациентов с БА, эпилепсией и аутизмом [39]. Другие случаи связаны с младенцами, особенно недоношенными и с почечной недостаточностью, которые подвержены риску развития токсического поражения центральной нервной системы и костей. Этот риск является результатом воздействия алюминия на организм младенцев из молочных смесей, растворов для внутривенного кормления и, возможно, из вакцин, содержащих алюминий [7]. Механизмы действия адъювантов, фармакодинамика инъекционных форм алюминия, обычно используемых в вакцинах, недостаточно хорошо изучена, особенно в отношении того, как различия в графике введения (в соответствии с национальным календарём) влияют на накопление и как такие факторы, как генетика, влияние окружающей среды воздействуют на детоксикацию и клиренс соединений алюминия. Предыдущие попытки моделирования основаны на очень небольшом количестве эмпирических данных, а модель Приста, основанная на показателях клиренса всего тела, вообще оценена в ходе исследования с участием лишь одного человека [34]. Проведённая *Lyons-Weiler J. et al.* работа показала, что уровни алюминия, предлагаемые используемыми в настоящее время ограничениями, подвергают младенцев риску острого, повторного и, возможно, хронического воздействия токсичных уровней алюминия, содержащегося в современном графике вакцин. Индивидуальное воздействие на организм взрослого человека находится на уровне «пределов» предварительного допустимого недельного потребления, но у некоторых людей может быть непереносимость алюминия из-за генетики или предыдущего воздействия. Вакцинация новорождённых и детей с низким весом при рождении должна

быть пересмотрена. Активно обсуждаются другие последствия использования алюминий содержащих вакцин, а также дополнительные ограничения в нашем понимании нейротоксичности и уровней безопасности алюминия в биологических препаратах [32].

Несмотря на жёсткое цензурирование в последние годы исследований, связанных с любыми вакцинальными препаратами, появляются работы с большим количеством участников. Daley M.F. et al. было проведено ретроспективное когортное исследование в рамках программы Vaccine Safety Datalink (VSD). Обследуемая группа состояла из 326 991 ребёнка, среди которых 14337 (4,4%) страдали экземой. Истории вакцинации использовались для расчёта кумулятивного вакциноассоциированного алюминия в миллиграммах (мг). Для определения персистирующей астмы требовалось наличие одного стационарного или двух амбулаторных случаев астмы, а также ≥ 2 доз лекарств для длительного контроля астмы. Для оценки связи между воздействием алюминия и заболеваемостью астмой использовались модели пропорционального риска Кокса, стратифицированные по наличию/отсутствию экземы. Были рассчитаны скорректированные коэффициенты опасности (*aHR*) и 95% доверительные интервалы (ДИ) на 1 мг увеличения воздействия алюминия с поправкой на месяц/год рождения, пол, расу/этническую принадлежность, недоношенность, сложность медицинского обслуживания, пищевую аллергию, тяжёлый бронхолит и использование медицинских услуг. Для детей с экземой и без экземы среднее значение стандартное отклонение (*SD*) вакциноассоциированного воздействия алюминия составило 4,07 мг (*SD* 0,60) и 3,98 мг (*SD* 0,72), соответственно. Среди детей с экземой и без экземы 6,0% и 2,1%, соответственно, развилась персистирующая астма. Среди детей с экземой вакциноассоциированный алюминий был положительно связан со стойкой астмой (*aHR* 1,26 на 1 мг увеличения алюминия, 95% ДИ 1,07, 1,49); положительная связь также была обнаружена среди детей без экземы (*aHR* 1,19, 95% ДИ 1,14, 1,25). Таким образом была доказана положительная связь между воздействием алюминия, связанного с вакцинами, и персистирующей астмой [14]. В 2020 году было опубликовано исследование [32], которое выявило гораздо более высокую анемию у вакцинированных детей по сравнению с полностью невакцинированными детьми, что связывается со свойством алюминия связываться с трансферрином. Связанный с алюминием трансферрин блокирует необходимое отложение в костях пищевого железа [34]. Все эти исследования показывают, что влияние вводимого алюминия на здоровье человека является обоснованной проблемой, и поэтому стоит изучить графики вакцинации, направленные на минимизацию воздействия вводимого алюминия [13]. Как показано в работе McFarland et al. (2020), согласно педиатрическому графику Центра по контролю и профилактике инфекционных заболеваний (США), дети получают больше алюминия из вакцин, чем из любого пищевого источника или из воды, причём в течение первого года они находятся в состоянии алюминиевой токсичности 100% дней. Эти проблемы могут быть решены только путём пересмотра использования алюминия в педиатрических вакцинах [34].

По данным, представленным в табл. 1, отчётливо видно, что в России, в соответствии с национальным календарём профилактических прививок, ребёнок получает 4,345 мг алюминия. Существующая официальная точка зрения о том, что вакцины оказывают глубокое влияние на глобальное здравоохранение, никак не может отменить всё ещё сохраняющиеся вопросы об их потенциальной критической роли с точки зрения развития аутоиммунных или других побочных реакций. Вопросы внимательного отношения к количеству алюминия в вакцинах, которые вводятся детям до 2-ух лет поднимались и ранее [31]. Чтобы ответить на эти вопросы, некоторые компоненты вакцины, такие как иммуногены и адъюванты, требуют критической оценки в разделе применения у здоровых людей, а также их биобезопасности в ближайшей и отдалённой перспективе.

Выводы:

1. Многочисленные исследования доказывают, что алюминий и его соединения оказывают токсическое действие на органы и ткани в организме человека. При хроническом поступлении алюминия и его соединений в нано-дозировке происходит кумулятивный эффект, который приводит к выраженной клинической картине нейродегенеративных заболеваний.

2. Учитывая данные из отечественных и зарубежных источников о негативном влиянии алюминия и его соединений, содержащихся в медицинских препаратах, необходимо провести широкомасштабные исследования для подтверждения или исключения взаимосвязи влияния алюминия и его соединений на когнитивные и нейродегенеративные болезни у детей и взрослых.

Литература

1. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Кольдибекова Ю.В., Пескова Е.В. Некоторые аспекты развития нейротоксических эффектов при воздействии нейротропных химических веществ // Экология человека. 2020. № 3. С. 47–53.

2. Землянова М.А., Степанков М.С., Игнатова А.М., Сибирцев Р.С. Исследование и оценка острой токсичности и кумулятивных свойств нанодисперсного оксида алюминия при пероральном поступлении

// Вестник Пермского университета. Сер. Биология. 2018. Вып. 3. С. 313–317. DOI: 10.17072/1994-9952-2018-3-313-317.

3. Кутай В.Е., Цыганков В.Ю. Физико-химические свойства и распространение алюминия в окружающей среде, влияния на живые организмы, снижение его токсического действия // Медицинский академический журнал. 2021. Т. 21. № 2. С. 25–36.

4. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 06.12.2021 № 1122н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок" (Зарегистрирован 20.12.2021 № 66435)

5. Флюрик С.В., Дремза И.К. Механизм митохондриальной дисфункции нейронов при воздействии мышьяка и алюминия (обзор) // Вестник ВГМУ. 2022. Т. 21, №2. С. 7–14.

6. Aboelwafa H.R., El-Kott A.F., Abd-Ella E.M., Yousef H.N. The possible neuroprotective effect of silymarin against aluminum chloride-prompted Alzheimer's-like disease in rats // Brain Sci. 2020. Vol.10(9). P. 628. DOI: 10.3390/brainsci10090628.

7. Alasfar R.H., Isaifan R.J. Aluminum environmental pollution: the silent killer // Environ Sci Pollut Res Int. 2021. № 28(33). P. 44587–44597. DOI: 10.1007/s11356-021-14700-0.

8. Badawoud M.H., Abdel-Aziz G., El-Fark M.M., Badawoud H.M. The Effect of Aluminum Exposure on Maternal Health and Fetal Growth in Rats // Cureus. 2022. № 14(11)e31775. DOI: 10.7759/cureus.31775.

9. Bagepally B.S., Balachandar R., Kalahasthi R., Tripathi R., Haridoss M. Association between aluminum exposure and cognitive functions: A systematic review and meta-analysis // Chemosphere. 2021. Vol. 268. P. 128831

10. Bittencourt L.O., Damasceno-Silva R.D., Aragão W.A.B., Eiró-Quirino L., Oliveira A.C.A., Fernandes R.M., Freire M.A.M., Cartágenes S.C., Dionizio A., Buzalaf M.A.R. Global Proteomic Profile of Aluminum-Induced Hippocampal Impairments in Rats: Are Low Doses of Aluminum Really Safe? // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol.23. P. 12523.

11. Bjorklund G., Skalny A.V., Rahman Md.M., Dadar M., Yassa H.A., Aaseth J., Chirumbolo S., Skalnaya M.G., Tinkov A.A. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder // Environ. Res. 2018. Vol. 166. P. 234–250.

12. Cheng D., Zhang X., Tang J., Kong Y., Wang X., Wang S. Chlorogenic acid protects against aluminum toxicity via MAPK/Akt signaling pathway in murine RAW264.7 macrophages // Journal of Inorganic Biochemistry. 2019. Vol. 190. P. 113–120.

13. Crepeaux G., Authier F.J., Exley C., Luján L., Gherardi R.K. The role of aluminum adjuvants in vaccines raises issues that deserve independent, rigorous and honest science // J. Trace Elem. Med. Biol. 2020. Vol. 62. P. 126632.

14. Daley M.F., Reifler L.M., Glanz J.M., Hambidge S.J., Getahun D., Irving S.A., Nordin J.D., McClure D.L., Klein N.P., Jackson M.L., Kamidani S., Duffy J., DeStefano F. Association Between Aluminum Exposure From Vaccines Before Age 24 Months and Persistent Asthma at Age 24 to 59 Months // Acad Pediatr. 2022. P. 1876–2859. DOI: 10.1016/j.acap.2022.08.006.

15. Dey M., Singh R.K. Chronic oral exposure of aluminum chloride in rat modulates molecular and functional neurotoxic markers relevant to Alzheimer's disease // Toxicol Mech Methods. 2022. Vol. 32. №8. P. 616–627. DOI: 10.1080/15376516.2022.2058898.

16. El-Demerdash F.M., Hussien D.M., Ghanem N.F., Al-Farga A.M. Bromelain Modulates Liver Injury, Hematological, Molecular, and Biochemical Perturbations Induced by Aluminum via Oxidative Stress Inhibition // Biomed. Res. Int. 2022. Vol.21. P. 5342559. DOI: 10.1155/2022/5342559.

17. Exley C., Clarkson E. Aluminium in Human Brain Tissue from Donors without Neurodegenerative Disease: A Comparison with Alzheimer's Disease, Multiple Sclerosis and Autism // Sci. Rep. 2020. № 10. P. 1–7.

18. Exley C., Mold M.J. Aluminium in human brain tissue: how much is too much? // J. Biol. Inorg. Chem. 2019. Vol.24, №8. P. 1279–1282. DOI:10.1007/s00775-019-01710-0.

19. Fernandes R.M., Corrêa M.G., Aragão W.A.B., Nascimento P.C., Cartágenes S.C., Rodrigues C.A., Sarmiento L.F., Monteiro M.C., do Maia C.S.F., Crespo-López M.E. Preclinical Evidences of Aluminum-Induced Neurotoxicity in Hippocampus and Pre-Frontal Cortex of Rats Exposed to Low Doses // Ecotoxicol. Environ. Saf. 2020. Vol. 206. P. 111–139.

20. Hamza F.B., Abdul Hussain Al-Tememy H., Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice // Arch Razi Inst. 2022. Vol.77, №1. P. 221–228. DOI:10.22092/ARI.2021.356418.1839.

21. Hosseini-Sharifabad A., Rabbani M., Seyed-Yousefi Y., Safavi M. Magnesium increases the protective effect of citicoline on aluminum chloride-induced cognitive impairment // Clin. Psychopharmacol. Neurosci. 2020. Vol.18(2). P. 241–248. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.2.241.

22. Huat T.J., Camats-Perna J., Newcombe E.A., Valmas N., Kitazawa M., Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation // J. Mol. Biol. 2019. № 431. P. 1843–1868.

23. Huang T., Guo W., Wang Y. Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle-Induced Impairment of Learning and Memory in Mice // *Neurotox. Res.* 2020. Vol. 39, №2. P. 378–391.
24. Igboke I.O., Igwenagu E., Igboke N.A. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects // *Interdiscip Toxicol.* 2019. Vol.12, №2 P. 45–70. DOI: 10.2478/intox-2019-0007.
25. Jeong C.H., Kwon H.C., Kim D.H., Cheng W.N., Kang S., Shin D.M., Yune J.H., Yoon J.E., Chang Y.H., Sohn H. Effects of Aluminum on the Integrity of the Intestinal Epithelium: An in Vitro and in Vivo Study // *Environ. Health Perspect.* 2020. № 128(1). P. 017013(1-12).
26. Khalid A., Abbasi U.A., Amber S., Sumera., Mirza F.J., Asif M., Javed A., Zahid S. Methylphenidate and Rosmarinus officinalis improves cognition and regulates inflammation and synaptic gene expression in AIC13-induced neurotoxicity mouse model // *Mol. Biol. Rep.* 2020. Vol.47, №10. P. 7861–7870. DOI: 10.1007/s11033-020-05864-y.
27. Kozima E.T., Souza A.B.F., Castro T.F., Matos N.A., Philips N.E., Costa G.P., Talvani A., Cangussú S.D., Bezerra F.S. Aluminum hydroxide nebulization-induced redox imbalance and acute lung inflammation in mice // *Exp. Lung Res.* 2020. Vol. 46(3-4). P. 64–74. DOI: 10.1080/01902148.2020.1728595.
28. Liu W., Liu J., Gao J., Duan X., Zhang L. Effects of Subchronic Aluminum Exposure on Learning, Memory, and Neurotrophic Factors in Rats // *Neurotox. Res.* 2022. Vol.40(6). P. 2046–2060. DOI: 10.1007/s12640-022-00599-z.
29. Liu L., Liu Y., Zhao J. Neuroprotective effects of D-(-)-quinic acid on aluminum chloride-induced dementia in rats // *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2020. №1. P. 10–12. DOI: 10.1155/2020/5602597.
30. Lukiw W., Kruck T., Percy M., Pogue A., Alexandrov P., Walsh W., Sharfman N., Jaber V., Zhao Y., Li W. Aluminum in Neurological Disease A 36 Year Multicenter Study // *J. Alzheimer's Dis. Parkinsonism.* 2019. № 8. P. 457.
31. Lyons-Weiler J., Ricketson R. Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum // *J Trace Elem Med Biol.* 2018. № 48. P. 67–73. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.025.
32. Lyons-Weiler J., Thomas P. Relative incidence of office visits and cumulative rates of billed diagnoses along the axis of vaccination // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020. №1. P. 8674.
33. Malik N., Amber S., Zahid S. Rosmarinus officinalis and Methylphenidate Exposure Improves Cognition and Depression and Regulates Anxiety-Like Behavior in AIC13-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Front Pharmacol.* 2022. Vol.12. P. 13. DOI: 10.3389/fphar.2022.943163
34. McFarland G., La Joie E., Thomas P., Lyons-Weiler J. Acute exposure and chronic retention of aluminum in three vaccine schedules and effects of genetic and environmental variation // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020. № 58. P. 126444. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126444.
35. Martinez C.S., Vera G., Ocio J.A.U., Peçanha F.M., Vassallo D.V., Miguel M., Wiggers G.A. Aluminum exposure for 60 days at an equivalent human dietary level promotes peripheral dysfunction in rats // *J. Inorg. Biochem.* 2018. № 181. P. 169–176. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.08.011.
36. Mold M., Chmielecka A., Rodriguez M.R.R., Thom F., Linhart C., King A., Exley C. Aluminium in Brain Tissue in Multiple Sclerosis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2018. Vol.18, №15(8). P. 1777. DOI: 10.3390/ijerph15081777.
37. Mold M., Cottle J., Exley C. Aluminium in brain tissue in epilepsy: A case report from Camelford // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019. Vol.16, №12. P. 2129. DOI: 10.3390/ijerph16122129.
38. Mold M., O'Farrell A., Morris B., Exley C. Aluminum and Neurofibrillary Tangle Co-Localization in Familial Alzheimer's Disease and Related Neurological Disorders // *J. Alzheimer's Dis.* 2020. Vol.78. P. 139.
39. Mold M., Umar D., King A., Exley C. Aluminium in brain tissue in autism // *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018. Vol.46. P. 76–82.
40. Nie J. Exposure to aluminum in daily life and Alzheimer's disease // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. Vol.1091. P. 99–111. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_6
41. Niebla-Canelo D., Gutiérrez-Fernández A.J., Rubio-Armendáriz C., Hardisson A. Toxic Metals (Al, Cd, and Pb) in Instant Soups: An Assessment of Dietary Intake // *Foods.* 2022. Vol. 11. P. 3810.
42. Niu Q. Overview of the Relationship Between Aluminum Exposure and Health of Human Being // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. Vol.1091. P. 1–31. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_1.
43. Redgrove J., Rodriguez I., Mahadevan-Bava S., Exley C. Prescription infant formulas are contaminated with aluminium // *Int J Environ Res Public Health.* 2019. Vol.16, №5. P. 899. DOI:10.3390/ijerph16050899.
44. Principi N., Esposito S. Aluminum in vaccines: Does it create a safety problem? // *Vaccine.* 2018. Vol. 36(39). P. 5825–5831. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.036.
45. Skalny A.V., Aschner M., Jiang Y., Gluhcheva Y.G., Tizabi Y., Lobinski R., Tinkov A.A. Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies // *Adv. Neurotoxicol.* 2021. Vol.5. P. 1–34. DOI: 10.1016/bs.ant.2020.12.001.
46. Souza-Monteiro D., Guerra M.C.D.S., Bittencourt L.O., Aragão W.A.B., Dionizio A., Silveira F.M., Buzalaf M.A.R., Martins M.D., Crespo-Lopez M.E., Lima R.R. Salivary Glands after Prolonged Aluminum Ex-

posure: Proteomic Approach Underlying Biochemical and Morphological Impairments in Rats // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. № 23. P. 2251.

47. Sun W., Li J., Li X., Chen X., Mei Y., Yang Y. An L. Aluminium oxide nanoparticles compromise spatial memory performance and proBDNF-mediated neuronal function in the hippocampus of rats // *Part Fibre Toxicol.* 2022. Vol.10, №19(1). P. 34. DOI: 10.1186/s12989-022-00477-8.

48. Tietz T., Lenzner A., Kolbaum A.E. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population // *Arch Toxicol.* 2019. Vol. 93(12). P. 3503–3521. DOI: 10.1007/s00204-019-02599-z.

49. Usman I.M., Adebisi S.S., Musa S.A., Iliya I.A., Ochieng J.J., Ivang A.E., Peter A.B., Okesina A.A. Neurobehavioral and Immunohistochemical Studies of the Cerebral Cortex Following Treatment with Ethyl Acetate Leaf Fraction of *Tamarindus indica* During Prenatal Aluminum Chloride Exposure in Wistar Rats // *J. Exp. Pharmacol.* 2022. Vol.20, №14. P. 275–289. DOI: 10.2147/JEP.S369631.

50. Wang B., Wu C., Cui L., Wang H, Liu Y., Cui W. Dietary aluminium intake disrupts the overall structure of gut microbiota in Wistar rats // *Food Sci. Nutr.* 2022. Vol.10(11). P. 3574–3584. DOI: 10.1002/fsn3.2955.

51. Wang L. Entry and deposit of aluminum in the brain // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. Vol.1091. P. 39–51. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_3.

52. Willhite C.C., Karyakina N.A., Nordheim E., Arnold I., Armstrong V., Momoli F., Shilnikova N.S., Yenugadhati N., Krewski D. The REACH registration process: A case study of metallic aluminium, aluminium oxide and aluminium hydroxide // *NeuroToxicology.* 2021. Vol. 83. P. 166–178.

53. Zhang H., Wang P., Yu W., Yu K., Cao Z., Xu F., Yang X., Song M., Li Y. Aluminum trichloride-induced hippocampal inflammatory lesions are associated with IL-1 β -activated IL-1 signaling pathway in developing rats // *Chemosphere.* 2018. №1. P. 170–178

54. Zhang H., Wei M., Lu X., Sun Q., Wang C., Zhang J., Fan H. Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1 β /JNK signaling pathway // *Science of The Total Environment.* 2020. Vol.715. P. 136942.

References

1. Zajceva NV, Zemljanova MA, Kol'dibekova JuV, Peskova EV. Nekotorye aspekty razvitiya nejrotoksicheskikh jeffektov pri vozdeystvii nejrotropnykh himicheskikh veshhestv [Some aspects of the development of neurotoxic effects when exposed to neurotropic chemicals]. *Jekologija cheloveka.* 2020;3:47-53.

2. Zemljanova MA, Stepankov MS, Ignatova AM, Sibircev RS. Issledovanie i ocenka ostroj toksichnosti i kumuljativnykh svojstv nanodispersnogo oksida aljuminija pri peroral'nom postuplenii. *Vestnik Permskogo universiteta* [Investigation and evaluation of acute toxicity and cumulative properties of nanodispersed aluminum oxide at oral admission]. *Ser. Biologija.* 2018;3:313-7. DOI: 10.17072/1994-9952-2018-3-313-317.

3. Kutaj VE, Cygankov VJu. Fiziko-himicheskie svojstva i rasprostranenie aljuminija v ok-ruzhajushhej srede, vlijaniya na zhivye organizmy, snizhenie ego toksicheskogo dejstvija [Physico-chemical properties and distribution of aluminum in the environment, effects on living organisms, reduction of its toxic effect]. *Medicinskij akademicheskij zhurnal.* 2021;21(2):25-36.

4. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii ot 06.12.2021 № 1122n "Ob utverzhenii nacional'nogo kalendarja profilakticheskikh privivok, kalendarja profilakticheskikh privivok po jepidemicheskim pokazanijam i porjadka provedeniya profilakticheskikh privivok" (Zaregistrovan 20.12.2021 № 66435) [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 06.12.2021 No. 1122n "On approval of the national calendar of preventive vaccinations, the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications and the procedure for preventive vaccinations"]

5. Fljurik SV, Dremza IK. Mehanizm mitohondrial'noj disfunkcii nejronov pri vozdeystvii mysh'jaka i aljuminija (obzor) [Mechanism of mitochondrial dysfunction of neurons under the influence of arsenic and aluminum (review)]. *Vestnik VGMU.* 2022;21(2):7-14.

6. Aboelwafa HR, El-Kott AF, Abd-Ella EM, Yousef HN. The possible neuroprotective effect of silymarin against aluminum chloride-prompted Alzheimer's-like disease in rats. *Brain Sci.* 2020;10(9):628. DOI: 10.3390/brainsci10090628.

7. Alasfar RH, Isaifan RJ. Aluminum environmental pollution: the silent killer. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2021;28(33):44587-97. DOI: 10.1007/s11356-021-14700-0.

8. Badawoud MH, Abdel-Aziz G, El-Fark MM, Badawoud HM. The Effect of Aluminum Exposure on Maternal Health and Fetal Growth in Rats. *Cureus.* 2022;14(11)e31775. DOI: 10.7759/cureus.31775.

9. Bagepally BS, Balachandar R, Kalahasthi R, Tripathi R, Haridoss M. Association between aluminium exposure and cognitive functions: A systematic review and meta-analysis. *Chemosphere.* 2021;268:128831

10. Bittencourt LO, Damasceno-Silva RD, Aragão WAB, Eiró-Quirino L, Oliveira ACA, Fernandes RM, Freire MAM, Cartágenes SC, Dionizio A, Buzalaf MAR. Global Proteomic Profile of Aluminum-Induced Hippocampal Impairments in Rats: Are Low Doses of Aluminum Really Safe? *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:12523.

11. Bjorklund G, Skalny AV, Rahman MdM, Dadar M, Yassa HA, Aaseth J, Chirumbolo S, Skalnaya MG, Tinkov AA. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder. *Environ. Res.* 2018;166:234-50.

12. Cheng D, Zhang X, Tang J, Kong Y, Wang X, Wang S. Chlorogenic acid protects against aluminum toxicity via MAPK/Akt signaling pathway in murine RAW264.7 macrophages. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2019;190:113-20.
13. Crépeaux G, Authier FJ, Exley C, Luján L, Gherardi RK. The role of aluminum adjuvants in vaccines raises issues that deserve independent, rigorous and honest science. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020;62:126632.
14. Daley MF, Reifler LM, Glanz JM, Hambidge SJ, Getahun D, Irving SA, Nordin JD, McClure DL, Klein NP, Jackson ML, Kamidani S, Duffy J, DeStefano F. Association Between Aluminum Exposure From Vaccines Before Age 24 Months and Persistent Asthma at Age 24 to 59 Months. *Acad Pediatr*. 2022:1876-2859. DOI: 10.1016/j.acap.2022.08.006.
15. Dey M, Singh RK. Chronic oral exposure of aluminum chloride in rat modulates molecular and functional neurotoxic markers relevant to Alzheimer's disease. *Toxicol Mech Methods*. 2022;32(8):616-27. DOI: 10.1080/15376516.2022.2058898.
16. El-Demerdash FM, Hussien DM, Ghanem NF, Al-Farga AM. Bromelain Modulates Liver Injury, Hematological, Molecular, and Biochemical Perturbations Induced by Aluminum via Oxidative Stress Inhibition. *Biomed. Res. Int.* 2022;21:5342559. DOI: 10.1155/2022/5342559.
17. Exley C, Clarkson E. Aluminium in Human Brain Tissue from Donors without Neurodegenerative Disease: A Comparison with Alzheimer's Disease, Multiple Sclerosis and Autism. *Sci. Rep.* 2020;10:1-7.
18. Exley C, Mold MJ. Aluminium in human brain tissue: how much is too much? *J. Biol. Inorg. Chem.* 2019;24(8):1279-82. DOI:10.1007/s00775-019-01710-0.
19. Fernandes RM, Corrêa MG, Aragão WAB, Nascimento PC, Cartágenes SC, Rodrigues CA, Sarmiento LF, Monteiro MC, do Maia CSF, Crespo-López ME. Preclinical Evidences of Aluminum-Induced Neurotoxicity in Hippocampus and Pre-Frontal Cortex of Rats Exposed to Low Doses. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2020;206:111-39.
20. Hamza FB, Abdul Hussain Al-Tememy H, Mohammed Baqir Al-Dhalimy A. Evaluation of the Toxic Effects of Aluminum Hydroxide Nanoparticles as Adjuvants in Vaccinated Neonatal Mice. *Arch Razi Inst.* 2022;77(1):221-8. DOI:10.22092/ARI.2021.356418.1839.
21. Hosseini-Sharifabad A, Rabbani M, Seyed-Yousefi Y, Safavi M. Magnesium increases the protective effect of citicoline on aluminum chloride-induced cognitive impairment. *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2020;18(2):241-8. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.2.241.
22. Huat TJ, Camats-Perna J, Newcombe EA, Valmas N, Kitazawa M, Medeiros R. Metal Toxicity Links to Alzheimer's Disease and Neuroinflammation. *J. Mol. Biol.* 2019;431:1843-68.
23. Huang T, Guo W, Wang Y. Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle-Induced Impairment of Learning and Memory in Mice. *Neurotox. Res.* 2020;39(2):378-91.
24. Igbokwe IO, Igwenagu E, Igbokwe NA. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects. *Interdiscip Toxicol.* 2019;12(2):45-70. DOI: 10.2478/intox-2019-0007.
25. Jeong CH, Kwon HC, Kim DH, Cheng WN, Kang S, Shin DM, Yune JH, Yoon JE, Chang YH, Sohn H. Effects of Aluminum on the Integrity of the Intestinal Epithelium: An in Vitro and in Vivo Study. *Environ. Health Perspect.* 2020;128(1):017013(1-12).
26. Khalid A, Abbasi UA, Amber S, Sumera, Mirza FJ, Asif M, Javed A, Zahid S. Methylphenidate and Rosmarinus officinalis improves cognition and regulates inflammation and synaptic gene expression in AlCl₃-induced neurotoxicity mouse model. *Mol. Biol. Rep.* 2020;47(10):7861-70. DOI: 10.1007/s11033-020-05864-y.
27. Kozima ET, Souza ABF, Castro TF, Matos NA, Philips NE, Costa GP, Talvani A, Cangussú SD, Bezerra FS. Aluminum hydroxide nebulization-induced redox imbalance and acute lung inflammation in mice. *Exp. Lung Res.* 2020;46(3-4):64-74. DOI: 10.1080/01902148.2020.1728595.
28. Liu W, Liu J, Gao J, Duan X, Zhang L. Effects of Subchronic Aluminum Exposure on Learning, Memory, and Neurotrophic Factors in Rats. *Neurotox. Res.* 2022;40(6):2046-60. DOI: 10.1007/s12640-022-00599-z.
29. Liu L, Liu Y, Zhao J. Neuroprotective effects of D-(-)-quinic acid on aluminum chloride-induced dementia in rats. *Evid. Based Complement Alternat. Med.* 2020;1:10-2. DOI: 10.1155/2020/5602597.
30. Lukiw W, Kruck T, Percy M, Pogue A, Alexandrov P, Walsh W, Sharfman N, Jaber V, Zhao Y, Li W. Aluminum in Neurological Disease A 36 Year Multicenter Study. *J. Alzheimer's Dis. Parkinsonism.* 2019;8:457.
31. Lyons-Weiler J, Ricketson R. Reconsideration of the immunotherapeutic pediatric safe dose levels of aluminum. *J Trace Elem Med Biol.* 2018;48:67-73. DOI: 10.1016/j.jtemb.2018.02.025.
32. Lyons-Weiler J, Thomas P. Relative incidence of office visits and cumulative rates of billed diagnoses along the axis of vaccination. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020;8674.
33. Malik N, Amber S, Zahid S. Rosmarinus officinalis and Methylphenidate Exposure Improves Cognition and Depression and Regulates Anxiety-Like Behavior in AlCl₃-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease. *Front Pharmacol.* 2022;12(13). DOI: 10.3389/fphar.2022.943163
34. McFarland G, La Joie E, Thomas P, Lyons-Weiler J. Acute exposure and chronic retention of aluminum in three vaccine schedules and effects of genetic and environmental variation. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020;58:126444. DOI: 10.1016/j.jtemb.2019.126444.
35. Martinez CS, Vera G, Ocio JAU, Peçanha FM, Vassallo DV, Miguel M, Wiggers GA. Aluminum exposure for 60 days at an equivalent human dietary level promotes peripheral dysfunction in rats. *J. Inorg. Biochem.* 2018;181:169-76. DOI: 10.1016/j.jinorgbio.2017.08.011.

36. Mold M, Chmielecka A, Rodriguez MRR, Thom F, Linhart C, King A, Exley C. Aluminium in Brain Tissue in Multiple Sclerosis. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2018;18(8):1777. DOI: 10.3390/ijerph15081777.
37. Mold M, Cottle J, Exley C. Aluminium in brain tissue in epilepsy: A case report from Camelford. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2019;16(12):2129. DOI: 10.3390/ijerph16122129.
38. Mold M, O'Farrell A, Morris B, Exley C. Aluminum and Neurofibrillary Tangle Co-Localization in Familial Alzheimer's Disease and Related Neurological Disorders. *J. Alzheimer's Dis*. 2020;78:139.
39. Mold M, Umar D, King A, Exley C. Aluminium in brain tissue in autism. *J. Trace Elem. Med. Biol*. 2018;46:76-82.
40. Nie J. Exposure to aluminum in daily life and Alzheimer's disease. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018;1091:99-111. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_6
41. Niebla-Canelo D, Gutiérrez-Fernández AJ, Rubio-Armendáriz C, Hardisson A. Toxic Metals (Al, Cd, and Pb) in Instant Soups: An Assessment of Dietary Intake. *Foods*. 2022;11:3810.
42. Niu Q. Overview of the Relationship Between Aluminum Exposure and Health of Human Being. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018;1091:1-31. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_1.
43. Redgrove J, Rodriguez I, Mahadevan-Bava S, Exley C. Prescription infant formulas are contaminated with aluminium. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(5):899. DOI:10.3390/ijerph16050899.
44. Principi N, Esposito S. Aluminum in vaccines: Does it create a safety problem? *Vaccine*. 2018;36(39):5825-31. DOI: 10.1016/j.vaccine.2018.08.036.
45. Skalny AV, Aschner M, Jiang Y, Gluhcheva YG, Tizabi Y, Lobinski R, Tinkov AA. Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies. *Adv. Neurotoxicol*. 2021;5:1-34. DOI: 10.1016/bs.ant.2020.12.001.
46. Souza-Monteiro D, Guerra MCDS, Bittencourt LO, Aragão WAB, Dionizio A, Silveira FM, Buzalaf MAR, Martins MD, Crespo-Lopez ME, Lima RR. Salivary Glands after Prolonged Aluminum Exposure: Proteomic Approach Underlying Biochemical and Morphological Impairments in Rats. *Int. J. Mol. Sci*. 2022;23:2251.
47. Sun W, Li J, Li X, Chen X, Mei Y, Yang Y, An L. Aluminium oxide nanoparticles compromise spatial memory performance and proBDNF-mediated neuronal function in the hippocampus of rats. *Part Fibre Toxicol*. 2022;10(1):34. DOI: 10.1186/s12989-022-00477-8.
48. Tietz T, Lenzner A, Kolbaum AE. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. *Arch Toxicol*. 2019;93(12):3503-21. DOI: 10.1007/s00204-019-02599-z.
49. Usman IM, Adebisi SS, Musa SA, Iliya IA, Ochieng JJ, Ivang AE, Peter AB, Okesina AA. Neurobehavioral and Immunohistochemical Studies of the Cerebral Cortex Following Treatment with Ethyl Acetate Leaf Fraction of *Tamarindus indica* During Prenatal Aluminum Chloride Exposure in Wistar Rats. *J. Exp. Pharmacol*. 2022;20(14):275-89. DOI: 10.2147/JEP.S369631.
50. Wang B, Wu C, Cui L, Wang H, Liu Y, Cui W. Dietary aluminium intake disrupts the overall structure of gut microbiota in Wistar rats. *Food Sci. Nutr*. 2022;10(11):3574-84. DOI: 10.1002/fsn3.2955.
51. Wang L. Entry and deposit of aluminum in the brain. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2018;1091:39-51. DOI: 10.1007/978-981-13-1370-7_3.
52. Willhite CC, Karyakina NA, Nordheim E, Arnold I, Armstrong V, Momoli F, Shilnikova NS, Yenugadhathi N, Krewski D. The REACH registration process: A case study of metallic aluminium, aluminium oxide and aluminium hydroxide. *NeuroToxicology*. 2021;83:166-78.
53. Zhang H, Wang P, Yu W, Yu K, Cao Z, Xu F, Yang X, Song M, Li Y. Aluminum trichloride-induced hippocampal inflammatory lesions are associated with IL-1 β -activated IL-1 signaling pathway in developing rats. *Chemosphere*. 2018;1:170-8
54. Zhang H, Wei M, Lu X, Sun Q, Wang C, Zhang J, Fan H. Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1 β /JNK signaling pathway. *Science of The Total Environment*. 2020;715:136942.

Библиографическая ссылка:

Скупневский С.В., Иванов Д.В. Воздействие алюминия и его соединений на функции органов и тканей человека (обзорная статья) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2023. №1. Публикация 3-7. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-7.pdf> (дата обращения: 07.02.2023). DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7. EDN VGRXRM*

Bibliographic reference:

Skupnevskiy SV, Ivanov DV. Vozdejstvie aljuminija i ego soedinenij na funkicii organov i tkanej cheloveka (obzornaja stat'ja) [The effect of aluminum and its compounds on the functions of human organs and tissues (review article)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2023 [cited 2023 Feb 07];1 [about 15 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-7.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-7. EDN VGRXRM

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/e2023-1.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY