

УДК 615.91: 616.61

DOI 10.29039/2413-1725-2023-9-2-195-205

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕФРОТОКСИЧНОСТИ ГИДРОКСИДА АЛЮМИНИЯ НА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ В ПОДОСТРОМ ЭКСПЕРИМЕНТЕ

*Смолянкин Д. А., Каримов Д. О., Байгильдин С. С., Хуснутдинова Н. Ю.,
Валова Я. В., Фазлыева А. С., Ахмадеев А. Р., Гизатуллина А. А., Репина Э. Ф.,
Якупова Т. Г., Рафикова Л. А.*

*ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», Уфа, Россия
E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru*

При воздействии повышенных концентраций алюминия на живые организмы, одним из основных органов-мишеней являются почки. В работе приведены результаты оценки биохимического профиля почек экспериментальных животных после интрагастрального введения гидроксида алюминия ($\text{Al}(\text{OH})_3$) в различных дозах (0,015 мг/кг, 0,15 мг/кг и 1,5 мг/кг) в течение 1 месяца. В сыворотке крови обнаружены дозозависимые изменения концентрации мочевой кислоты (МК) и креатинина, связанные с истощением антиоксидантной системы и нарушением выделительной функции почек. Разноплановое варьирование уровня содержания мочевины обусловлено сбоем метаболических процессов в организме подопытных крыс. Биохимические исследования маркеров нефротоксичности являются информативным методом для выявления ранних стадий патологических состояний. Необходимо проведение дальнейшего мониторинга повреждающих эффектов соединений Al.

Ключевые слова: гидроксид алюминия, нефротоксичность, экспериментальные животные, биохимические исследования, сыворотка крови, мочевая кислота, мочевина, креатинин.

ВВЕДЕНИЕ

Снижение качества жизни и здоровья населения непосредственно связано с антропогенным загрязнением окружающей среды различными химическими веществами [1]. В последние годы проблема, прежде всего, обусловлена высоким уровнем урбанизации и индустриализации в мировом сообществе [2–4]. Комплексы токсичных металлов, включая соединения алюминия, являются основными компонентами среди агентов-загрязнителей [5].

Алюминий (Al) представляет собой серебристо-белый, мягкий, ковкий, немагнитный и пластичный металл. Al составляет около 8 % земной коры, входит в состав более чем 270 различных минералов и является третьим по распространенности элементом после кислорода и кремния [6, 7]. Исходная алюминиевая руда, представляющая собой смесь гидратированного оксида алюминия ($\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$) и гидратированного оксида железа ($\text{Fe}_2\text{O}_3 \cdot x\text{H}_2\text{O}$), известна как боксит. Кроме того, криолит (Na_3AlF_6) является еще одним важным минералом в производстве металлического алюминия. Al и его сплавы широко используются в

промышленности и быту. Металл устойчив к коррозии, обладает небольшим удельным весом и плотностью, высокой электро- и теплопроводностью. По этой причине алюминий используется в аэрокосмической, электротехнической, транспортной, упаковочной и пищевой промышленности, строительстве, в широком диапазоне бытовой техники, машин и оборудования, а также изготовлении денежной валюты (монет) [8, 9]. Кроме того, Al широко применяется для очистки питьевой воды, металл входит в состав фунгицидов и зооцидов. Алюминийсодержащие отходы производств внедряют в животноводство как минеральные подкормки [10]. В фармацевтической отрасли, с учетом пандемических и эпидемических событий, происходящих в мире, соли Al, в частности, Al(OH)₃, находят активное применение в составе многих вакцин. Адьюванты на основе алюминия используются в иммунотерапии аллергических состояний. Почти 75 % всех вспомогательных медицинских средств включают соединения данного металла [11, 12].

Основным источником перорального поступления в организм алюминия является пища, на долю которой приходится примерно 95 % суточного потребления, питьевая вода составляет 1–2 %. Далее происходит всасывание через слизистую оболочку тонкого кишечника. Предполагается, что протекание процесса находится в зависимости от соединения, в состав которого входит металл, и пищи, находящейся в кишечнике или поступающей одновременно с ним [13, 14]. Затем алюминий поступает в кровоток. Следует отметить, что в норме концентрация Al в сыворотке крови почти равна уровню в цельной крови.

В настоящее время влияние алюминия на структурно-функциональные изменения внутренних органов недостаточно изучено. Al по содержанию в организме относится к примесным микроэлементам, при наибольшей его концентрации в сыворотке крови, печени, легких, костях, почках, структурах оболочек нервных клеток. Ранее металл считался инертным элементом, не представляющим опасности для человека, однако в последнее время появляется все больше сообщений о потенциальной токсичности соединений алюминия для живых организмов, что подчеркивает несомненную актуальность проблемы [15].

Токсическое действие алюминия связывают с его антагонизмом по отношению к кальцию, магнию, цинку, меди, а также способностью накапливаться в тканях животных благодаря легкой интеграции в структуру белков. Степень аккумуляции Al в живых организмах ограничена нерастворимостью части его природных соединений в воде [16]. Однако за счет того, что нерастворимые соединения алюминия солюбилизируются в кислой среде желудка позвоночных, содержание Al³⁺ в организме увеличивается. Повышенные концентрации алюминия способствуют развитию различных патологий, вызванных, главным образом, нарушением окислительно–восстановительного баланса в тканях [17, 18]. При воздействии избыточных концентраций алюминия на живые организмы, одним из основных органов–мишеней, как правило, являются почки.

Почки играют важную роль в предотвращении накопления Al, способствуя выведению ксенобиотика через мочевыделительную систему [19]. Высокие концентрации алюминия индуцируют накопление алюминия в почечной ткани, что

приводит к дегенерации нефронов, влияет на клеточный метаболизм и стимулирует окислительный стресс. Как следствие, происходит нарушение водного обмена, транспорта п-аминогиппуровой кислоты, реабсорбции фосфатов в почечных канальцах, в дальнейшем развивается нефротоксичность.

Настоящее исследование было проведено с целью оценки изменений функционального состояния почек экспериментальных животных путем измерения в сыворотке крови концентрации показателей биохимического профиля органа, мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина, после интрагастрального воздействия гидроксида алюминия (Al(OH)₃) в различных дозах в течение 1 месяца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на белых беспородных крысах (n=48) со средней массой тела 200 г, содержащихся в стандартных условиях экспериментальной клиники лабораторных животных ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», при искусственном освещении 12/12 ч. Животные получали сухой сбалансированный корм и воду в режиме *ad libitum*. Перед началом эксперимента, с помощью метода случайной выборки, крыс разделили на 4 группы по 12 животных (6 самцов и 6 самок) в каждой.

Известно, что действие химических соединений экзогенного происхождения на организм, в том числе токсичных металлов, тесно связано с всасываемостью в желудочно-кишечном тракте [20]. В связи с этим, крысам, ежедневно, 5 раз в неделю, в течение 1 месяца, вводили *per os* через специальный зонд, водный раствор гидроксида алюминия в трех рабочих дозах. В научном обзоре Krewski et al. [21], было обосновано среднесуточное потребление алюминия с питьевой водой для взрослого человека, которое составило, приблизительно, 2,3 мкг/кг (0,0023 мг/кг) массы тела / день. Для оценки токсикологического эффекта, мы увеличили, рекомендованную авторами, базовую величину в 10, 100 и 1000 раз, получив следующие экспериментальные дозы: 0,015 мг/кг, 0,15 мг/кг и 1,5 мг/кг, соответственно. Детали дизайна исследования представлены в таблице 1.

Таблица 1

Дизайн исследования

| Группа | Контрольное вещество, токсикант | Доза вводимого вещества, мг/кг |
|--------|---------------------------------|--------------------------------|
| К- | Дистиллированная вода | Эквиобъемно |
| 1. | Al(OH) ₃ | 0,015 |
| 2. | Al(OH) ₃ | 0,15 |
| 3. | Al(OH) ₃ | 1,5 |

Спустя 1 месяц, для забора крови, животные были выведены из эксперимента путем мгновенной декапитации. Следует добавить, что все рутинные манипуляции и проведение эвтаназии осуществляли, соблюдая правила, изложенные в «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Strasbourg, 1986). Далее, на

биохимическом анализаторе «Random Access A-25» («BioSystems S. A.», Испания) исследовали функциональное состояние почек, измеряя в сыворотке крови концентрации мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина с применением клинических тест - наборов и контрольных материалов производства ООО «Вектор-Бест» (РФ) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистический анализ проводили с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21 (IBM, USA). Для оценки значимости различий между группами использовали однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) и апостериорные критерии Тьюки и Тамхейна. Данные представлены как среднее арифметическое и стандартная ошибка. Критический уровень значимости (p) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Прежде всего, Al-опосредованная токсичность развивается в почках при длительном негативном воздействии высоких концентраций соединений металла, во время течения физиологического процесса экскреции в живом организме [22]. В таблице 2 показаны изменения уровня мочевой кислоты (МК), мочевины и креатинина, специфических биохимических маркеров, используемых при диагностике повреждения органа-мишени.

Таблица 2
Изменения биохимических показателей у экспериментальных животных в зависимости от дозы воздействия гидроксида алюминия

| Показатели | Группа животных | | | |
|---------------------|-----------------|------------|------------|------------|
| | К- | 1 | 2 | 3 |
| МК, мкмоль/л | 141,0±10,9 | 138,2±10,4 | 135,4±10,5 | 121,5±10,6 |
| Мочевина, ммоль/л | 6,5±0,2 | 6,1±0,2 | 6,6±0,2 | 5,8±0,2 |
| Креатинин, мкмоль/л | 40,5±3,9 | 42,9±4,3 | 43,8±4,3 | 47,0±4,1 |

Мочевая кислота (МК) является конечным продуктом метаболизма пуринов [23]. Концентрация МК во внеклеточной жидкости зависит от баланса между скоростью мочеобразования и выведения, так как в норме большая часть (примерно две трети) удаляется из организма в виде свободной соли с мочой [24, 25]. Согласно экспериментальным данным El-Sayed et al. [26], уровень мочевой кислоты может быть значительно снижен под воздействием токсичности соединений металлов. Действительно, при анализе средних значений содержания МК, выявлено дозозависимое уменьшение концентрации показателя в 1, 2 и 3 группах крыс, относительно контроля, на 2,0 %, 4,0 % и 13,8 % соответственно (рис. 1). Полученные результаты позволяют предположить, что снижение уровня изучаемого биохимического параметра связано с развитием дефектов почечных канальцев, сопровождающихся уменьшением реабсорбции мочевой кислоты.

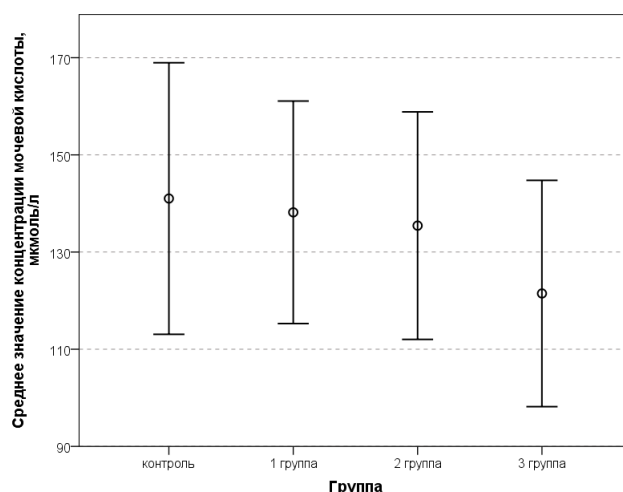


Рис. 1. Изменение концентрации мочевой кислоты (МК) в зависимости от дозы гидроксида алюминия.

Помимо мочевой кислоты, для комплексной оценки состояния функции почек подопытных крыс в подостром эксперименте, сроком 1 месяц, мы проанализировали содержание в сыворотке крови двух других небелковых азотистых метаболитов, мочевины и креатинина.

Результаты настоящего исследования показали, что *per os* воздействие $Al(OH)_3$ в дозах 0,015 мг/кг и 1,5 мг/кг на экспериментальных животных, приводило к значительному снижению концентрации мочевины по сравнению с группой отрицательного контроля (К-) на 6,2 % и 10,8 %, соответственно (рис. 2). По мнению El Fakahany et al. [27], низкий уровень мочевины может быть индуцирован нарушением синтетической функции печени ввиду негативного влияния ионов алюминия на гепатоциты. Сущность вышеизложенного сводится к тому, что мочевина, которая является конечным продуктом катаболизма белков, вырабатывается в печени, далее фильтруется, частично реабсорбируется почками и выводится с мочой. Следовательно, концентрация исследуемого биохимического параметра в сыворотке крови зависит не только от клубочковой фильтрации почек, но и от процессов метаболизма, происходящих в печени. На наш взгляд, выявленное снижение уровня мочевины можно объяснить нарушением синтеза белка вследствие гепатотоксичности гидроксида алюминия. В свою очередь, отмеченное повышение показателя на 1,5 % во 2 группе животных, при дозе 0,15 мг/кг, обусловлено метаболическими нарушениями функции почек, что подтверждено выводами Al-Qhtani et al. [28].

При исследовании содержания креатинина, наиболее чувствительного индикатора почечной недостаточности [29], получены следующие результаты (рис. 3). При анализе средних значений показателя было выявлено увеличение концентрации параметра во всех трех экспериментальных группах, напрямую обусловленное повышением дозы токсиканта, на 5,9 %, 8,2 % и 16,1 %, соответственно, по сравнению с контрольной группой. Считается, что при высоких

концентрациях алюминия, функция почечной фильтрации может быть снижена из-за образования нерастворимых комплексов. По нашему глубокому убеждению, продемонстрированное в работе изменение уровня креатинина в сыворотке крови крыс, связано с развитием нефротоксичности, вследствие существенного накопления металла в органе. Как утверждает Al Dera [30], Al играет значительную роль в патогенезе почечной дисфункции и многих других клинических расстройств выделительной системы.

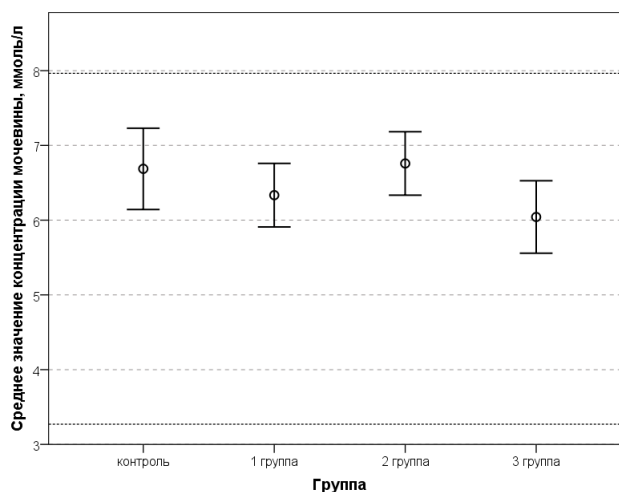


Рис. 2. Изменение концентрации мочевины в зависимости от дозы гидроксида алюминия.

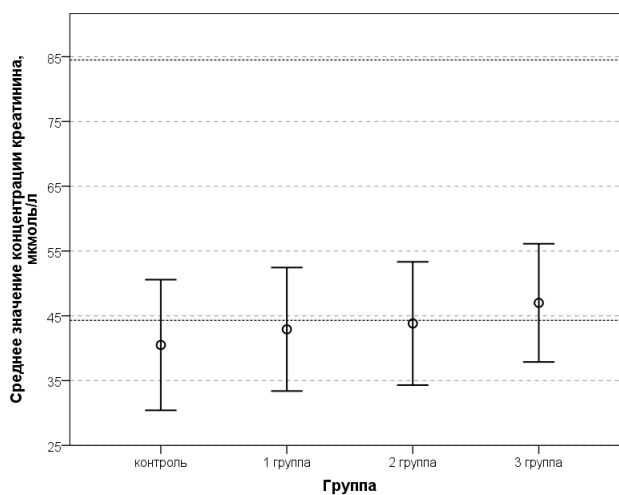


Рис. 3. Изменение концентрации креатинина в зависимости от дозы гидроксида алюминия.

Важно отметить, что механизм нефротоксичности алюминия до конца не изучен, однако предполагается, что образование свободных радикалов является ключевым фактором в развитии данного процесса [31]. Активные формы кислорода (АФК) повреждают практически все компоненты цитоскелета нефронов, включая мембранные фосфолипиды, и индуцируют ПОЛ [32]. Одновременно, токсические эффекты Al опосредованы негативным воздействием на клеточный метаболизм, нарушая, путем усиления окислительного стресса (ОС), проницаемость, текучесть и целостность структур проксимальных канальцев почек, что, в конечном итоге, приводит к критическим изменениям в органе-мишени и апоптозу [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. У животных экспериментальных групп, при пероральном введении гидроксида алюминия, обнаружены дозозависимые изменения концентрации в сыворотке крови двух основных параметров биохимического профиля почек, мочевой кислоты и креатинина, связанные, с истощением антиоксидантной системы организма и возможным нарушении выделительной и фильтрационной функции органа.
2. Al-опосредованное разноплановое варьирование уровня содержания третьего неотъемлемого маркера, мочевины, в подостром эксперименте, обусловлено сбоем метаболических процессов в организме подопытных крыс.
3. Доказано, что методы клинической лабораторной диагностики, в частности, биохимические исследования в сыворотке крови показателей нефротоксичности, оказались достаточно информативными для выявления ранних стадий патологических состояний, которые могут вызывать соединения алюминия, поэтому их можно рекомендовать для первичной оценки негативного влияния токсичного металла на живые организмы.
4. Необходимо проведение дальнейшего мониторинга потенциальной токсичности наиболее часто используемых солей Al и разработка экспресс-методов определения, с помощью маркеров, повреждающего действия поллютанта на биосистемы.

Список литературы

1. Vepriuk Y. M. Assessment of aluminum salts influence on indexes of ion regulative renal function in mature and immature rats against the background of the pineal gland hypofunction / Y. M. Vepriuk, R. Y. Bulyk, Y. V. Lomakina // Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. – 2016. – Vol. 2016, No 2. – P. 60–63.
2. Vepriuk Y. M. Indicators of renal functions under the conditions of aluminum chloride introduction in different age groups of animals / Y. M. Vepriuk, Y. V. Tovkach // Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald. – 2019. – Vol. 2019, No 3. – P. 20–23.
3. Velyka A. Ya. Features of the functional state of kidneys of rats under conditions of experimental nephropathy in the background of salt loading / A. Ya. Velyka, O. O. Perepelytsya // Current problems of modern medicine. – 2016. – Vol. 16, No 2. – P. 214–218.
4. Vepryuk Y. M. Physiological features of kidney functions in combined action of salts of aluminum and lead / Yu. M. Vepryuk, Yu. E. Horny // Clinical and Experimental Pathology. – 2013. – Vol. XII, No 2 (44). – P. 46–51.

5. Rahimzadeh M. R. Aluminum poisoning with emphasis on its mechanism and treatment of intoxication / M. R. Rahimzadeh, M. R. Rahimzadeh, S. Kazemi [et al.] // *Emergency medicine international*. – 2022. – Vol. 2022, Article ID 1480553. – P. 1–13.
6. Gupta N. Molecular basis of aluminium toxicity in plants: a review / N. Gupta, S. S. Gaurav, A. Kumar // *American Journal of Plant Sciences*. – 2013. – Vol. 4, No. 12. – P. 21–37.
7. Herndon J. M. Aluminum poisoning of humanity and Earth's biota by clandestine geoengineering activity: implications for India / J. M. Herndon // *Current Science*. – 2015. – Vol. 108, No 12. – P. 2173–2177.
8. Ng C. Reviews on aluminum alloy series and its applications / C. Ng, S. Yahaya, A. Majid // *Academia Journal of Scientific Research*. – 2017. – Vol. 5, No. 12. – P. 708–716.
9. Gándara M. F. Aluminium: the metal of choice / M. F. Gándara // *Mater Tehnol*. – 2013. – Vol. 47, No 3. – P. 261–265.
10. Бдюхина О. Е. Особенности распределения, накопления и выведения гидроксида алюминия / О. Е. Бдюхина // *Путь науки*. – 2014. – № 8. – С. 36–38.
11. Çiftçi H. Evaluation of The Effects of Pomegranate Juice on Hepato-Nephrotoxicity in Male Rats Exposed to Aluminum / H. Çiftçi, Ç. Er Çalışkan, F. Kar [et al.] // *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*. – 2022. – Vol. 25, No 2. – P. 215–222.
12. Hotez P. J. COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage / P. J. Hotez, D. B. Corry, U. Strych [et al.] // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – Vol. 20, No 1. – P. 399–400.
13. Buraimoh A. A. Effects of Aluminium Chloride on Anxiety-Related Behaviour / A. A. Buraimoh, S. A. Ojo, J. O. Hambolu [et al.] // *American Journal of Neuroscience*. – 2011. – Vol. 2, No 2. – P. 65–69.
14. Crisponia G. Chelating agents for human diseases related to aluminium overload / G. Crisponia, V. M. Nurchia, V. Bertolasib [et al.] // *Coordination Chemistry Reviews*. – 2012. – Vol. 256, No 1–2. – P. 89–104.
15. Мартынова М. О. Патоморфологическая характеристика внутренних органов при экспериментальной интоксикации хлоридом алюминия / М. О. Мартынова, К. М. Козырев, З. А. Цориева // *Фундаментальные исследования*. – 2015. – Т. 1, № 1. – С. 99–102.
16. Сухаренко Е. В. Молекулярные механизмы нейротоксичности ионов алюминия в головном мозге рыб различных пелагических зон / Е. В. Сухаренко, В. С. Недзвецкий // *Актуальные вопросы биологической физики и химии*. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 480–485.
17. Новицкий Р. А. Молекулярные биомаркеры эффектов ионов Al^{3+} на генерацию оксидативного стресса и клеточную реактивацию в организме *Lepomis gibbosus* (Pisces: Centrarchidae) / Р. А. Новицкий, Е. В. Сухаренко, В. С. Недзвецкий // *Гидробиол. журнал*. – 2013. – Т. 49, № 6. – С. 65–75.
18. Недзвецкий В. С. Биологическая и социальная значимость использования молекулярных компонентов с целью определения метаболических нарушений, вызванных ионами алюминия / В. С. Недзвецкий, Е. В. Сухаренко, О. П. Неруш // *Ученые записки Российского государственного социального университета*. – 2011. – № 4. – С. 192–196.
19. Mohamed Belal N. Effect of Melissa Officinalis L. on oxidative stress and biochemical parameters in aluminum toxicity in rats / N. Mohamed Belal // *النوعية التربوية بحوث مجلة*. – 2014. – Vol. 35, No 1. – P. 647–668.
20. Федонюк Л. Я. Структурно-функциональные, биохимические и иммунологические особенности тонкого кишечника под воздействием алюминий хлорида в эксперименте / Л. Я. Федонюк, Л. Т. Котляренко, Я. О. Мирославовна // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2018. – Т. 36, № 2. – С. 91–96.
21. Krewski D. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide / D. Krewski, R. A. Yokel, E. Nieboer [et al.] // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. – 2007. – Vol. 10, No S1. – P. 1–269.
22. Al Kahtani M. A. Curcumin Phytosome Ameliorates Aluminum Chloride-Induced Nephrotoxicity in Rats / M. A. Al Kahtani // *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*. – 2019. – Vol. 77, No 3. – P. 5143–5147.
23. Eneh F. U. Effect of african yam bean (*Sphenostylis stenocarpa*) on serum calcium, inorganic phosphate, uric acid, and alkaline phosphatase concentration of male albino rats / F. U. Eneh, N. O. Rita, S. A. Chukwumeka // *Journal of Agricultural Science*. – 2016. – Vol. 8, No 1. – P. 148–153.
24. Wu Y. Single-phase titania nanocrystallites and nanofibers from titanium tetrachloride in acetone and other ketones / Y. Wu, H. M. Liu, B. Q. Xu [et al.] // *Inorganic chemistry*. – 2007. – Vol. 46, No 12. – P. 5093–5099.

25. Ma Z. Montmorillonite adsorbs uric acid and increases the excretion of uric acid from the intestinal tract in mice / Z. Ma, L. H. Long, J. Liu [et al.] // Journal of Pharmacy and Pharmacology. – 2009. – Vol. 61, No 11. – P. 1499–1504.
26. El-Sayed A. Effect of zinc on hematology and biochemistry of Nile Tilapia / A. El-Sayed, M. Shokr // J. Chem. Pharmacol. Res. – 2015. – Vol. 7, No 3. – P. 1943–1950.
27. El Fakahany G. A. Alterations in Kidney of Albino Rat due to Acrylamide Exposure and the Possible Protective Role of l-arginine (Biochemical, Histological, Immunohistochemical and Molecular Study) / G. A. El Fakahany, S. A. E. A. Nassar, S. E. S. Elballat // Systematic Reviews in Pharmacy. – 2021. – Vol. 12, No 3. – P. 744–752.
28. Al-Qhtani S. A. The protective and therapeutic effect of resveratrol in improving renal and hepatic failure induced by aluminum chloride in experimental animals / S. A. Al-Qhtani, S. K. Farran // Journal of American Science. – 2017. – Vol. 13, No 10. – P. 26.
29. Hammoud G. M. Experimental evaluation of protective action of resveratrol against aluminium-induced toxicity in male rats / G. M. Hammoud, R. A. Shalaby // Int. J. Adv. Res. Biol. Sci. – 2019. – Vol. 6, No 1. – P. 11–24.
30. Al Dera H. S. Protective effect of resveratrol against aluminum chloride induced nephrotoxicity in rats / H. S. Al Dera // Saudi medical journal. – 2016. – Vol. 37, No 4. – P. 369.
31. Al-Kahtani M. Ameliorative effect of selenium nanoparticles against aluminum chloride-induced hepatorenal toxicity in rats / M. Al-Kahtani, K. Morsy // Environmental Science and Pollution Research. – 2019. – Vol. 26, No 31. – P. 32189–32197.
32. Al Olayan E. M. Protocatechuic acid mitigates cadmium-induced neurotoxicity in rats: role of oxidative stress, inflammation and apoptosis / E. M. Al Olayan, A. S. Aloufi, O. D. Al Amri [et al.] // Science of the Total Environment. – 2020. – Vol. 723. – P. 137969.
33. Abbasnezhad A. A review: Systematic research approach on toxicity model of liver and kidney in laboratory animals / A. Abbasnezhad, F. Salami, R. Mohebbati // Animal models and experimental medicine. – 2022. – Vol. 5, No 5. – P. 436–444.

A STUDY OF THE NEPHROTOXICITY OF ALUMINUM HYDROXIDE IN LABORATORY ANIMALS IN A SUBACUTE EXPERIMENT

*Smolyankin D. A., Karimov D. O., Baigildin S. S., Khusnutdinova N. Yu.,
Valova Ya. V., Fazlyeva A. S., Akhmadeev A. R., Gizatullina A. A., Repina E. F.,
Yakupova T. G., Rafikova L. A.*

*Ufa Research Institute of Occupational Medicine and Human Ecology, Ufa, Russia
E-mail: smolyankin.denis@yandex.ru*

The kidneys play an important role in preventing Al accumulation by promoting the excretion of the xenobiotic through the urinary system.

The purpose of the study was to evaluate changes in the functional state of the kidneys of experimental animals by measuring the concentration of indicators of the biochemical profile of the organ, uric acid (UA), urea and creatinine, in the blood serum after intragastric exposure to aluminum hydroxide (Al(OH)₃) in various doses for 1 month.

The work was performed on 48 white outbred rats with an average body weight of 200 g, kept under standard conditions of the experimental clinic of laboratory animals. After 1 month, for blood sampling and serum production, the animals were withdrawn from the experiment by instantaneous decapitation.

It was shown that intragastric administration of an aqueous solution of $\text{Al}(\text{OH})_3$ at doses of 0,015 mg/kg, 0,15 mg/kg and 1,5 mg/kg led to a decrease in the concentration of uric acid in groups 1, 2 and 3 of rats, relative to the control, by 2,0 %, 4,0 % and 13,8 %, respectively. It is assumed that low levels of the biochemical parameter are associated with the development of defects in the renal tubules, accompanied by a decrease in the reabsorption of uric acid.

A significant decrease in the concentration of urea was demonstrated compared with the negative control group (K-) by 6,2 % and 10,8 %, respectively, which can be explained by a violation of protein synthesis due to hepatotoxicity of aluminum hydroxide. The marked increase in the indicator by 1,5 % in the 2nd group of animals, at a dose of 0,15 mg/kg, was caused by metabolic disorders of the kidney function.

An increase in creatinine concentration was found in all three experimental groups, directly due to an increase in the dose of the toxicant, by 5,9 %, 8,2 % and 16,1 %, respectively, compared with the control group. A change in the level of a biochemical indicator in the blood serum of rats is associated with the development of nephrotoxicity, due to a significant accumulation of aluminum in the kidneys.

The data presented in this paper confirm some of the available information about the negative effect of aluminum on living organisms. Further monitoring of the potential toxicity of the most commonly used Al salts is needed.

Keywords: aluminum hydroxide, nephrotoxicity, experimental animals, biochemical studies, blood serum, uric acid, urea, creatinine.

References

1. Vepriuk Y. M., Bulyk R. Y., Lomakina Y. V. Assessment of aluminum salts influence on indexes of ion regulative renal function in mature and immature rats against the background of the pineal gland hypofunction, *Deutscher Wissenschaftsherald German Science Herald*, **2016** (2), 60 (2016).
2. Vepriuk Y. M., Tovkach Y. V. Indicators of renal functions under the conditions of aluminum chloride introduction in different age groups of animals, *Deutscher Wissenschaftsherald German Science Herald*, **2019** (3), 20 (2019).
3. Velyka A. Ya., Perepelytsya O. O. Features of the functional state of kidneys of rats under conditions of experimental nephropathy in the background of salt loading, *Current problems of modern medicine*, **16** (2), 214 (2016).
4. Vepryuk Yu. M., Horny Yu. E. Physiological features of kidney functions in combined action of salts of aluminum and lead, *Clinical and Experimental Pathology*, **XII** (2) (44), 46 (2013).
5. Rahimzadeh M. R., Rahimzadeh M. R., Kazemi S., Amiri R. J., Pirzadeh M., Moghadamnia A. A. Aluminum poisoning with emphasis on its mechanism and treatment of intoxication, *Emergency medicine international*, **2022**, 1 (2022).
6. Gupta N., Gaurav S. S., Kumar A. Molecular basis of aluminium toxicity in plants: a review, *American Journal of Plant Sciences*, **4** (12), 21 (2013).
7. Herndon J. M. Aluminum poisoning of humanity and Earth's biota by clandestine geoengineering activity: implications for India, *Current Science*, **108** (12), 2173 (2015).
8. Ng C., Yahaya S., Majid A. Reviews on aluminum alloy series and its applications, *Academia Journal of Scientific Research*, **5** (12), 708 (2017).
9. Gándara M. F. Aluminium: the metal of choice, *Mater Tehnol*, **47** (3), 261 (2013).
10. Bdyukhina O. Ye. [Peculiarities of distribution, accumulation and excretion of aluminum hydroxide], *Put' nauki*, **8**, 36 (2014). (in Russ.)
11. Çiftçi H., Çalışkan Ç. E., Kar F., Özkaya, A., Güçlü K. Evaluation of The Effects of Pomegranate Juice on Hepato-Nephrotoxicity in Male Rats Exposed to Aluminum, *Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tarım ve Doğa Dergisi*, **25** (2), 215 (2022).

12. Hotez P.J., Corry D.B., Strych U., Bottazzi M. E. COVID-19 vaccines: neutralizing antibodies and the alum advantage, *Nature Reviews Immunology*, **20** (1), 399 (2020).
13. Buraimoh A. A., Ojo S. A., Hambolu J. O., Adebisi S. S. Effects of Aluminium Chloride on Anxiety-Related Behaviour, *American Journal of Neuroscience*, **2** (2), 65 (2011).
14. Crisponi G., Nurchi V. M., Bertolasi V., Remelli M., Faa G. Chelating agents for human diseases related to aluminium overload, *Coordination Chemistry Reviews*, **256** (1-2), 89 (2012).
15. Martynova M. O., Kozyrev K. M., Tsoriyeva Z. A. [Pathomorphological characteristics of internal organs in experimental aluminum chloride intoxication], *Fundamental'nyye issledovaniya*, **1** (1), 99 (2015). (in Russ.)
16. Sukharenko Ye. V., Nedzvetskiy V. S. [Molecular mechanisms of neurotoxicity of aluminum ions in the brain of fish from different pelagic zones], *Aktual'nyye voprosy biologicheskoy fiziki i khimii*, **2** (1), 480 (2017). (in Russ.)
17. Novitskiy R. A., Sukharenko Ye. V., Nedzvetskiy V. S. [Molecular biomarkers of the effects of Al³⁺ ions on the generation of oxidative stress and cellular reactivation in the organism of *Lepomis gibbosus* (Pisces: Centrarchidae)], *Gidrobiol. zhurnal*, **49** (6), 65 (2013). (in Russ.)
18. Nedzvetskiy V. S., Sukharenko Ye. V., Nerush O. P. [Biological and social significance of the use of molecular components to determine metabolic disorders caused by aluminum ions], *Uchenyye zapiski Rossiyskogo gosudarstvennogo sotsial'nogo universiteta*, **4**, 192 (2011). (in Russ.)
19. Mohamed Belal N. Effect of Melissa Officinalis L. on oxidative stress and biochemical parameters in aluminum toxicity in rats, *النوعية التريبيية بحوث مجلة*, **35** (1), 647 (2014).
20. Fedonyuk L. Ya., Kotlyarenko L. T., Miroslavovna Ya. O. [Structural-functional, biochemical and immunological features of the small intestine under the influence of aluminum chloride in the experiment] *Vestnik SurGU. Meditsina*, **36** (2), 91 (2018). (in Russ.)
21. Krewski D., Yokel R. A., Nieboer E., Borchelt D., Cohen J., Harry J., Kacew S., Lindsay J., Mahfouz A.M., Rondeau V. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide, *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, **10** (S1), 1 (2007).
22. Al Kahtani M. A. Curcumin Phytosome Ameliorates Aluminum Chloride-Induced Nephrotoxicity in Rats, *The Egyptian Journal of Hospital Medicine*, **77** (3), 5143 (2019).
23. Eneh F.U., Rita N.O., Chukwuemeka S.A. Effect of african yam bean (*Sphenostylis stenocarpa*) on serum calcium, inorganic phosphate, uric acid, and alkaline phosphatase concentration of male albino rats, *Journal of Agricultural Science*, **8** (1), 148 (2016).
24. Wu Y., Liu H. M., Xu B. Q., Zhang Z. L. Su D. S. Single-phase titania nanocrystallites and nanofibers from titanium tetrachloride in acetone and other ketones, *Inorganic chemistry*, **46** (12), 5093 (2007).
25. Ma Z., Long L. H., Liu J., Cao Y. X. Montmorillonite adsorbs uric acid and increases the excretion of uric acid from the intestinal tract in mice, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, **61** (11), 1499 (2009).
26. El-Sayed A., Shokr M. Effect of zinc on hematology and biochemistry of Nile Tilapia, *J. Chem. Pharmacol. Res.*, **7** (3), 1943 (2015).
27. El Fakahany G. A., Nassar S. A. E. A., Elballat S. E. S. Alterations in Kidney of Albino Rat due to Acrylamide Exposure and the Possible Protective Role of l-arginine (Biochemical, Histological, Immunohistochemical and Molecular Study), *Systematic Reviews in Pharmacy*, **12** (3), 744 (2021).
28. Al-Qhtani S. A., Farran S. K. The protective and therapeutic effect of resveratrol in improving renal and hepatic failure induced by aluminum chloride in experimental animals, *Journal of American Science*, **13** (10), 26 (2017).
29. Hammoud G. M., Shalaby R. A. Experimental evaluation of protective action of resveratrol against aluminium-induced toxicity in male rats, *Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.*, **6** (1), 11 (2019).
30. Al Dera H.S. Protective effect of resveratrol against aluminum chloride induced nephrotoxicity in rats, *Saudi medical journal*, **37** (4), 369 (2016).
31. Al-Kahtani M., Morsy K. Ameliorative effect of selenium nanoparticles against aluminum chloride-induced hepatorenal toxicity in rats, *Environmental Science and Pollution Research*, **26** (31), 32189 (2019).
32. Al Olayan E.M., Aloufi A.S., Al Amri O.D., Ola H., Moneim A.E.A. Protocatechuic acid mitigates cadmium-induced neurotoxicity in rats: role of oxidative stress, inflammation and apoptosis, *Science of the Total Environment*, **723**, 137969 (2020).
33. Abbasnezhad A., Salami F., Mohebbati R. A review: Systematic research approach on toxicity model of liver and kidney in laboratory animals, *Animal models and experimental medicine*, **5** (5), 436 (2022).