

АНОТАЦІЯ

Проведено комплексне дослідження стегнових кісток, поперекових хребців та нижньої щелепи щурів лінії Wistar в умовах $AlCl_3$ -індукованого токсикозу та із застосуванням «Мінерол» для визначення можливого профілактичного ефекту препарату. Оцінювали інтенсивність атрофії нижньої щелепи, рівень алюмінію та кальцію в стегнових кістках, масу, об'єм, щільність кісток, вміст мінерально-органічного комплексу у стегнових кістках і поперекових хребцях, активність кісткових ферментів еластази, лужної та кислої фосфатази.

Введення шурам хлориду алюмінію призвело до його накопичення у стегнових кістках, зниження вмісту кальцію, підвищення атрофії альвеолярного відростку щелеп, зменшенню щільності стегнових кісток та збільшенню щільності поперекових хребців, продемонстровано різноспрямовані зміни вмісту мінерально-органічного комплексу кісткової тканини стегнових кісток та поперекових хребців. Під впливом алюмінію у кістковій тканині щелеп знижувалась активність лужної фосфатази та підвищувалась активність кислої фосфатази та еластази. Введення Мінеролу шурам на тлі інтоксикації знижувало вміст алюмінію та не впливало на рівень кальцію в стегнових кістках, зменшувало її щільність, підвищувало ступень атрофії альвеолярного відростку щелеп, попереджувало зниження лужної фосфатази та не впливало на активність кислої фосфатази та еластази в кістковій тканині щелеп тварин.

Дипломну роботу викладено на 68 сторінках, вона містить 6 таблиць та 13 рисунків. Наведено посилання на 89 джерел літератури (8 кирилицею та 81 латиницею).

Ключові слова: *алюмінієва токсичність, шури, кістки, сорбент Мінерол*

A comprehensive study of the femurs, lumbar vertebrae and mandibles of Wistar rats under conditions of $AlCl_3$ -induced toxicity and with the use of “Minerol” was conducted to determine the possible prophylactic effect of the supplement. The intensity of atrophy of the mandible, the level of aluminium and calcium in the femurs, the mass, volume and density of bones, the content of the mineral-organic complex in the femurs and lumbar vertebrae, the activity of bone enzymes elastase, alkaline and acid phosphatase were evaluated.

Administration of aluminium chloride led to its accumulation in the femurs, a decrease in calcium content, an increase in atrophy of the alveolar process of the jaws, a decrease in the density of the femurs and an increase in the density of the lumbar vertebrae, multidirectional changes in the content of the mineral-organic complex of the bone tissue of the jaws. Administration of Minerol amidst intoxication reduced the aluminium content and did not affect the level of calcium in femurs, reduced their density, increased the degree of atrophy of the alveolar process of the jaws, prevented the decrease of alkaline phosphatase and did not affect the activity of acid phosphatase and elastase in the bone tissue of the jaws of animals.

The thesis is expounded on 68 pages, comprising 6 tables and 13 figures. 89 references (8 Cyrillic and 81 Latin) have been provided.

Keywords: *aluminium toxicity, rats, bones, prevention*

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	7
1.1. Біодоступність алюмінію.....	7
1.2. Експосом та допустимі рівні алюмінію.....	8
1.3. Механізми токсичності препаратів алюмінію.....	11
1.3.1. Транспорт алюмінію через шкіру.....	12
1.3.2. Транспорт алюмінію через дихальну систему.....	13
1.3.3. Транспорт алюмінію через слизову оболонку кишечника.....	14
1.4. Токсичний вплив сполук алюмінію.....	14
1.4.1. Гостра токсичність.....	14
1.4.2. Хронічна дія алюмінію.....	15
1.4.3. Нейротоксичність алюмінію.....	16
1.4.4. Алюміній та захворювання опорно-рухового апарату.....	17
1.5. Методи профілактики алюмінієвої інтоксикації.....	19
2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	23
2.1. Умови проведення дослідження.....	23
2.2. Методика визначення щільності кісткової тканини.....	24
2.3. Визначення вмісту мінерального та органічного компонентів кісткової тканини.....	25
2.4. Оцінка атрофії альвеолярної кістки.....	26
2.5. Визначення вмісту алюмінію в стегнових кістках.....	27
2.6. Методика підготовки гомогенатів кісткової тканини щелепи.....	27
2.7. Методика визначення активності еластази.....	27
2.8. Методика визначення активності кислотої та лужної фосфатази.....	28
2.9. Методика визначення кальцію.....	29
2.10. Статистичний аналіз.....	30
3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.....	32
УЗАГАЛЬНЕННЯ.....	45
ВИСНОВКИ.....	48
СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ.....	49
ДОДАТКИ.....	62

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ ТА АБРЕВІАТУР

ААС – атомно-абсорбційний спектральний аналіз

ВМК-АІ⁰ – високомолекулярні комплекси

КФ – кисла фосфатаза

ЛФ – лужна фосфатаза

МК – мінеральний компонент

МОК – мінерально-органічний комплекс

НМК-АІ⁰ – низькомолекулярні комплекси

ОК – органічний компонент

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ВСТУП

Алюміній і його сплави широко поширені. Фюзеляжі літаків, алюмінієва фольга, лінії електропередач – лише три з багатьох і різноманітних застосувань цього металу. Сплави критично важливі при будівництві літальних апаратів та інших видів транспортних засобів. Алюмінієві покриття використовуються в дзеркалах телескопів, декоративному папері, упаковках та іграшках. Приблизно 5 % виробленої енергії використовується у алюмінієвій промисловості. Широкий спектр контактів з алюмінієм в сучасності призводить до його накопичення в тканинах людини і прояву токсичної дії. Інтотоксикація солями алюмінію викликає розвиток низки захворювань: епілепсії, склерозу, легеневої патології, аутистичних розладів, деменції (хвороба Альцгеймера, паркінсонізм) тощо [Willhite et al., 2014; Klotz et al., 2017].

Дослідження та розробка ефективних протекторів від негативного впливу алюмінію зокрема на кістковий метаболізм, враховуючи його неминучий контакт з організмом людини, є однією із найактуальніших задач. Тривала інтотоксикація сполуками алюмінію викликає за неозначеними механізмами низку патологічних станів через генотоксичність, прозапальний ефект, індукований окислювальний стрес, імунологічні зміни, трансформацію пептидів, дисфункцію ферментів, метаболічну дисрегуляцію, амілоїдогенез, руйнування мембранних структур, ериптоз, апоптоз остеобластів, некроз, дисплазію тощо [Макаренко та ін., 2021; Exley et al., 2015].

Оскільки тривала дія препаратів алюмінію, особливо його солей, викликає підвищення його вмісту в кістковій тканині та призводить до захворювань опорно-рухового апарату, запропоновано рішення, яке дозволить запобігти токсичній дії алюмінію на організм людини.

У перспективі планується підвищити ефективність використання сорбентів і джерел мінеральних речовин, зокрема препарату «Мінерол», який гіпотетично здатний зв'язувати алюмінію та виводити його з організму [Борисенко та ін., 2013]. Таке завдання потребує алгоритмів поглибленого до-

слідження їхньої ефективності з використанням належних тваринних моделей та складних методологічно-технічних розробок.

Тому метою роботи являлося дослідження можливої профілактичної дії препарату Мінерол на кісткову систему лабораторних щурів в умовах тривалої інтоксикації хлоридом алюмінію.

Для досягнення поставленої мети вирішувалися наступні завдання:

1. З'ясувати зміни рівнів алюмінію та кальцію в кістковій тканині щурів на тлі $AlCl_3$ -індукованого токсикозу та при застосуванні Мінеролу.
2. Оцінити морфометричні показники стегнової кістки, поперекових хребців та альвеолярного відростку щелепи щурів при інтоксикації алюмінієм та після застосування Мінеролу.
3. Визначити інтенсивність процесів остеогенезу та резорбції кісткової тканини альвеолярного відростку щурів за активністю кісткових ферментів на тлі інтоксикації алюмінієм та введення Мінеролу.

Об'єкт дослідження – інтоксикація алюмінієм, стан кісткової системи.

Предмет дослідження – морфометричні показники кісток щурів, біохімічні маркери остеогенезу та резорбції кісткової тканини щурів.

Щиро вдячний співробітникам відділу біохімії ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН» за допомогу в виконанні біохімічних досліджень.

УЗАГАЛЬНЕННЯ

Алюміній зустрічається в різних сферах життя сучасної людини, що призводить до контакту окремих органів і тканин організму з цим елементом. Основним джерелом надходження алюмінію в організм є харчова промисловість, де алюміній зустрічається в пакувальних та антикорозійних матеріалах, посуді, у вигляді харчових добавок. Велика кількість медичних препаратів (вакцини, сорбенти та ін.) містить солі алюмінію. Крім того, існує тісний контакт з глиноземним пилом, випарами та димом, при виробництві паперу, чорнил, лакофарбових матеріалів, скла, фумігаторів, пестицидів тощо [Exley, 2013,2015]. Такий широкий спектр контактів з алюмінієм в сучасний час призводить до його накопичення в тканинах людини і прояву токсичної дії. Інтотоксикація солями алюмінію викликає розвиток низки захворювань: епілепсії, склерозу, легеневої патології, аутистичних розладів, деменції (хвороба Альцгеймера, паркінсонізм) тощо [Klotz et al., 2017].

Відомо, що інтотоксикація алюмінієм позначається і на кістковому метаболізмі – майже половина введеного в організм алюмінію накопичується в кістках, а його вміст у кістковій тканині збільшується з віком. Таке накопичення алюмінію викликає остеомалюцію, розвиток остеопорозу, що пов'язані з порушенням ремоделювання кісткової тканини [Макаренко та ін., 2015; Fanti et al., 1992; Malluche, 2002].

Вищевикладене свідчить про актуальність дослідження ефективних засобів і методів протекції від негативного впливу алюмінію на організм, зокрема на кістковий метаболізм. Одним із шляхів захисту кісткової системи від токсичної дії алюмінію може бути використання сорбентів, саме Мінеролу. Тому метою нашої роботи було дослідження можливої профілактичної дії препарату Мінерол на кісткову систему лабораторних щурів в умовах тривалої інтотоксикації хлоридом алюмінію.

Експериментальне дослідження профілактичної дії зазначеного препарату було проведено на 24 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar,

згрупованих по 8 особин у відповідні групи – інтактні, модель інтоксикації та тварини з застосуванням Мінеролу на тлі інтоксикації. Введення хлориду алюмінію *per os* щурам проводили щоденно зранку по 0,5 мл 12 %-го розчину. Щурам через 2 години після введення розчину алюмінію вводили Мінерол. Тривалість експерименту становила 8 тижнів. Для подальших процедур використовували ретельно очищені від м'язової тканини щелепи, стегнові кістки та поперекові хребці.

Для досягнення мети був розроблений алгоритм дослідження, який включав наступне: оцінку інтенсивності атрофії нижньої щелепи, визначення зміни рівнів алюмінію та кальцію в стегнових кістках, маси, об'єму, щільності кісток, розрахунок вмісту мінерально-органічного комплексу у стегнових кістках і поперекових хребцях, оцінку активності кісткових ферментів еластази, лужної та кислої фосфатази, а також непараметричну статистичну обробку результатів.

Проведеними дослідженнями встановлено негативний вплив алюмінію хлориду у вказаній дозі на стан кісток лабораторних щурів: підвищення вмісту алюмінію та одночасне зниження рівня кальцію в стегнових кістках, незначне зниження щільності стегнових кісток та незначне збільшення щільності поперекових хребців, різноспрямований перерозподіл компонентів мінерально-органічного комплексу кісткової тканини досліджуваних кісток – у стегнових кістках встановлено його зменшення за рахунок як мінеральної, так і органічної складової, що уточнює зниження щільності стегнової кістки, збільшення мінерально-органічного комплексу в поперекових хребцях за рахунок значного збільшення органічної фракції, за рахунок чого підвищується щільність хребців, значно посилювалась атрофія альвеолярного відростка нижньої щелепи, зниження активності лужної фосфатази (активності остеобластів) в кістковій тканині щелеп, підвищення активності кислої фосфатази та еластази (активності остеокластів) у кістковій тканині альвеолярного відростка щелеп.

Отримані результати дослідження свідчать про неоднакову сприйнятливість різних кісток щурів до токсичної дії хлориду алюмінію, що в основному пояснюється різним типом кісткової тканини в досліджуваних кістках – компактною в стегнових і трабекулярною у поперекових хребцях. Значне посилення атрофії, і, як наслідок, резорбції альвеолярної кістки щелеп, ймовірно, пов'язане з посиленням місцевої дії розчину хлориду алюмінію при всмоктуванні через слизову оболонку ротової порожнини на нижній щелепі, а також при значному навантаженні на щелепи гризунів.

Застосування Мінеролу щурам в умовах тривалої інтоксикації $AlCl_3$ призводило до зниження вмісту алюмінію в стегнових кістках, що однозначно свідчить про його властивості як ефективного сорбенту, але не впливало на усталювання чи підвищення рівня кальцію до значень у тварин контрольної групи, а натомість, посилювало зниження його рівня.

При цьому застосування Мінеролу кілька погіршувало всі визначені параметри: щільність, вміст мінерально-органічного комплексу та мінеральної частки кісткової тканини стегнової кістки та поперекових хребців, а також підвищило ступень атрофії альвеолярного відростка щелеп тварин. Іншими словами, згідно з отриманими результатами, даний препарат значно посилював негативну дію хлориду алюмінію на скелет щурів. Цей факт потребує додаткових досліджень.

Незважаючи на відсутність вираженого позитивного ефекту Мінеролу на стан кісток щурів, застосування препарату призводило до корекції активності кісткової лужної фосфатази – маркера функції остеобластів - і не впливало на активність кислої фосфатази та еластази.

Отримані неоднозначні результати дозволяють продовжити дослідження сорбційних властивостей Мінеролу в умовах інтоксикації $AlCl_3$ в інших дозах та в поєднанні з кальцієвими, фосфорними та білковими препаратами.

ВИСНОВКИ

1. Інтотоксикація хлоридом алюмінію у щурів призводила до збільшення в 2,5 рази алюмінію та зменшення на 12,7 % вмісту кальцію в кістковій тканині стегнових кісток.
2. В альвеолярній кістці щурів інтоксикація алюмінієм призвела до збільшення її на 17,1 %, зниження активності лужної фосфатази на 36,8 % і підвищення активності кислої фосфатази на 76,1 % й активності еластази на 29,7 %.
3. Введення хлориду алюмінію щурам сприяло незначному зниженню щільності стегнової кістки та збільшенню щільності поперекових хребців. У стегнових кістках встановлено зменшення як мінеральної, так і органічної частки кісткової тканини, а в поперекових хребцях – підвищення за рахунок збільшення органічної частки.
4. Профілактичне введення Мінеролу щурам на тлі алюмінієвої інтоксикації призвело до зниження вмісту алюмінію на 20,7 % та не відновлювало зрушений рівень кальцію в стегнових кістках щурів.
5. Застосування Мінеролу призвело до зниження щільності, вмісту мінерально-органічного компоненту і мінеральної частки кісткової тканини стегнової кістки та поперекових хребців, а також підвищувало ступінь атрофії альвеолярного відростка щелепи щурів, призвело до відновлення активності кісткової лужної фосфатази, та не вплинуло на активність кислої фосфатази та еластази.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Борисенко Л. Формула здоров'я / Л. Борисенко, Е. Стародубцев // «Sra Minerol Club». Електр. Дан. – Режим доступу: <https://www.korrrat.com.ua/minerol.pdf> (дата звернення : 26.09.2021). – Загол. з екрана.
2. Горячковский А. М. Клиническая биохимия / А. М. Горячковский. – Одеса : Астропринт, 1998. – 608 с.
3. Експериментальні методи дослідження стимуляції остеогенезу. Метод. рекомендації / О. П. Левицький, О. А. Макаренко, О. В. Деньга, О. І. Сукманський, Р. П. Подорожна, Л. М. Россаханова, І. В. Ходаков, Ю. В. Зеленіна. – Київ : «Авіценна», 2005. – 50 с.
4. Макаренко О. А. Біохімічні механізми остеотропної дії флавоноїдів : автореф. дис. ... докт. біол. наук. : спец. 03.00.04 «Біохімія» / О. А. Макаренко. – Одеса, 2011. – 40 с.
5. Методи дослідження стану кишечника та кісток у лабораторних щурів. Довідник / О. А. Макаренко, Л. М. Хромагіна, І. В. Ходаков [та ін.] – Одеса: видавець С. Л. Назарчук, 2022. – 81 с.
6. Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах // МОНмолодьспорт України; Наказ, Порядок від 01.03.2012 № 249. – Електр. дан. – Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0416-12#Text> (дата звернення : 09.01.2022). – Загол. з екрана.
7. Ходаков І. В. Спосіб визначення щільності кісток лабораторних тварин / І. В. Ходаков // Досягнення біології та медицини. – 2004. – № 2 (4). – С. 38–41.
8. Юнкеров В. И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. – СПб.: ВМедА, 2002. – 266 с.
9. Abdel Moneim A. E. Pomegranate peel attenuates aluminum-induced hepatorenal toxicity / A. E. Abdel Moneim , S. O. Mohamed, M. M. Sahar, M. El-

- D. Kamal // *Toxicology Mechanisms and Methods*. – V. 23, Iss 8. P. 624–633. <https://doi.org/10.3109/15376516.2013.823634>.
10. Alfrey A. C. Bone pyrophosphate in uremia and its association with extraosseous calcification / A. C. Alfrey, C. Solomons // *Journal of Clinical Investigation*. – 1976. – V. 57. – P. 700–705.
 11. Alfrey A. C. Syndrome of dyspraxia and multifocal seizures associated with chronic hemodialysis / A. C. Alfrey, J. M. Mishell, J. Burks, S. R. Contiguglia, H. Rudolph, E. Lewin, J. H. Holmes // *Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs*. – 1972. V. 18. – P. 257-261.
 12. Altmann P. Disturbance of cerebral function by aluminium in haemodialysis patients without overt aluminium toxicity / P. Altmann, U. Dhanesha, C. Hamon, J. Cunningham, J. Blair, F. Marsh. // *Lancet*. – 1989. – V. 2. – P. 7-12.
 13. Altmann P. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelford water incident / P. Altmann, J. Cunningham, U. Dhanesha, M. Ballard, J. Thompson, F Marsh // *British Medical Journal*. – 1999. – V. 319, №. 7213. – P. 807-811.
 14. Balasubramanyam A. N. Evaluation of genotoxic effects of oral exposure to aluminum oxide nanomaterials in rat bone marrow / A. N. Balasubramanyam, M. M Sailaja, M. F. Rahman, S. Misra, M. H. Saber, G. Paramjit // *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. – 2009. – V. 676, №. 1-2. – P. 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2009.03.004>.
 15. Bauer D. F. Constructing confidence sets using rank statistics / D. F. Bauer // *Journal of the American Statistical Association*. – 1972. V. 67. – P. 687-690. doi: 10.1080/01621459.1972.10481279.
 16. Beardmore J. Towards a model of non-equilibrium binding of metal ions in biological systems / J. Beardmore, C. Exley // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2009. – V. 103, №. 2. – P. 205-209. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2008.10.003>.

17. Bolla K. I. Neurocognitive effects of aluminum / K. I. Bolla, G. Briefel, D. Spector, B. S. Schwartz, L. Wieler, J. Herron, L. Gimenez // *Archives of neurology*. – 1992. – V. 49. – P. 1021-1026. <https://doi.org/10.1001/archneur.1992.00530340037015>.
18. Brunton L. L. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 13th Edition / L. L. Brunton, R. Hilal-Dandan, B. C. Knollmann. – McGraw-Hill Education / Medical, 2017. – 1440 p.
19. Burr D. B. The contribution of the organic matrix to bone's material properties / D. B. Burr // *Bone*. – 2002. – V. 31, Iss. 1. – P. 8-11. DOI: 10.1016/s8756-3282(02)00815-3.
20. Büsselberg D. Calcium channels as target sites of heavy metals / D. Büsselberg // *Proceedings of the VII International Congress of Toxicology : (December 1, 1995)*. – V. 82-83. – P. 255-261. [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(95\)03559-1](https://doi.org/10.1016/0378-4274(95)03559-1).
21. Campbell A. Chronic exposure to aluminum in drinking water increases inflammatory parameters selectively in the brain / A. Campbell, A. Becaria, D. K. Lahiri, K. Sharman, S. C. Bondy // *Journal of Neuroscience Research*. – 2004. – V. 75. – P. 565-572.
22. Cao Z. Aluminum inhibits osteoblastic differentiation through inactivation of Wnt/ β -catenin signaling pathway in rat osteoblasts / Z. Cao, Y. Fu, X. Sun, Q. Zhang, F. Xu, Y. Li // *Environmental Toxicology and Pharmacology*. – 2016. – V. 42. – P. 198-204.
23. Chappard D. Aluminum and bone: review of new clinical circumstances associated with Al(3+) deposition in the calcified matrix of bone / D. Chappard, P. Bizot, G. Mabilieu, L. Hubert // *Morphologie*. – 2016. – V. 100, iss. 329. – P. 95-105.
24. Closset M. Effects of aluminium contamination on the nervous system of freshwater aquatic vertebrates: a review / M. Closset, Cailliau K., S. Slaby, M. Marin // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – V. 23, № 1. – P. 31. <https://doi.org/10.3390/ijms23010031>.

25. Darbre P. D. Aluminium and breast cancer: sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology / P. D. Darbre, F. Mannello, C. Exley // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2013. – V. 128. – P. 257-261. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2013.07.005>.
26. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. – 26.06.2019. – OJ L 276. – *Електр. Дан.* – Режим доступу: <http://data.europa.eu/eli/dir/2010/63/2019-06-26> (дата звернення : 24.11.2021). – Загол. з екрана.
27. Dobbs M. R. *Clinical neurotoxicology: syndromes, substances, environments* / M. R. Dobbs. – Philadelphia, PA : Saunders/Elsevier, 2009. – 691 p.
28. Dolara P. Occurrence, exposure, effects, recommended intake and possible dietary use of selected trace compounds (aluminium, bismuth, cobalt, gold, lithium, nickel, silver) / P. Dolara // *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. – 2014. – V. 65, №. 8. – P. 911-24. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.937801>.
29. Elmore A. R. Cosmetic ingredient review expert panel. Final report on the safety assessment of aluminum silicate, calcium silicate, magnesium aluminum silicate, magnesium silicate, magnesium trisilicate, sodium magnesium silicate, zirconium silicate, attapulgit, bentonite, Fuller's earth, hectorite, kaolin, lithium magnesium silicate, lithium magnesium sodium silicate, montmorillonite, pyrophyllite, and zeolite / A. R. Elmore // *International Journal of Toxicology*. – 2003. – V. 22, suppl. 1. – P. 37-102. <https://doi.org/10.1177/1091581803022S115>
30. Evaluation of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA): aluminium // World Health Organization. – *Електр. дан.* – Режим доступу: https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44788/1/WHO_TRS_966_eng.pdf#page=18 (дата звернення: 02.04.2022). – Загол. з екрана.

31. Exley C. Aluminium and iron, but neither copper nor zinc, are key to the precipitation of beta-sheets of A β ₄₂ in senile plaque cores in Alzheimer's disease / C. Exley // *Journal of Alzheimers Disease*. – 2006. – V. 10, iss. 2-3. – P. 173-177. doi: 10.3233/jad-2006-102-305. PMID: 17119286.
32. Exley C. An aluminium adjuvant in a vaccine is an acute exposure to aluminium / C. Exley // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2020. – V. 57. – P. 57-59. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.09.010>.
33. Exley C. Human exposure to aluminium / C. Exley // *Environmental Sciences: Processes & Impacts*. – 2013. – V. 15, № 10. – P. 1807-1816. <https://doi.org/10.1039/C3EM00374D>.
34. Exley C. The binding, transport and fate of aluminium in biological cells / C. Exley, M. J. Mold // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2015. – V. 30. – P. 90-95. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.11.002>.
35. Exley C. The pro-oxidant activity of aluminium / C. Exley // *Free Radical Biology & Medicine*. – 2004. – V. 36. – P. 380-387.
36. Fanti P. Dose-dependent effects of aluminum on osteocalcin synthesis in osteoblast like ROS 17/2 cells in culture / P. Fanti, M. S. Kindy, S. Mohapatra, J. Klein, G. Columbo, H. H. Malluche // *American Journal of Physiology*. – 1992. – V. 263. – P. 1113-1118.
37. Flaten T. P. Status and future concerns of clinical and environmental aluminum toxicology / Flaten T. P., Alfrey A. C., Birchall J. D., Savory J., Yokel R. A. // *Journal of Toxicology and Environmental Health*. – 1996. – V. 48, iss. 6. – P. 527-541. doi: 10.1080/009841096161050.
38. Frank M. Effects of osteoporosis on bone morphometry and material properties of individual human trabeculae in the femoral head / M. Frank, A. G. Reisinger, D. H. Pahr, P. J. Thurner // *JBMR Plus : наук. электрон. журн.* – 2021. – Vol. 5, Iss. 6. Режим доступа: <https://doi.org/10.1002/jbm4.10503> (дата обращения: 27.05.2022). - Загол. з экрана.
39. Guillard O. An analytical procedure for the determination of aluminum used in antiperspirants on human skin in FranzTM diffusion cell / O. Guillard, B. Fauc-

- onneau, F. Favreau, A. Marraud, A. Pineau // *Toxicology Mechanisms and Methods*. – 2022. – Vol. 22, № 3. – P. 205-210. <https://doi.org/10.3109/15376516.2011.610386>.
40. Haram E. M. Urinary excretion of aluminium after ingestion of sucralfate and an aluminium-containing antacid in man / E. M. Haram, R. Weberg, A. Berstad // *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. – 1987. – Vol. 22, Iss. 615. – Режим доступа: <https://doi.org/10.3109/00365528708991908> (дата звернення: 25.07.2022). – Загол. з екрана.
41. Hofstetter J. R. Aluminum-induced decreases in choline acetyltransferase, tyrosine hydroxylase, and glutamate decarboxylase in selected regions of rabbit brain // J. R. Hofstetter, I. Vincent, O Bugiani, B. Ghetti, J. A. Richter // *Neurochemical Pathology*. – 1987. – Vol. 6, Iss. 3. – P. 177-193. doi: 10.1007/BF02834199.
42. Igbokwe I. O. Aluminium toxicosis: a review of toxic actions and effects / I. O. Igbokwe, E. Igwenagu, N. A. Igbokwe // *Interdisciplinary Toxicology*. – 2019. - Vol. 12, №. 2. - P. 45-70. <https://doi.org/10.2478/intox-2019-0007>.
43. Issa A. M. Evaluation of the effects of aluminum phosphate and calcium phosphate nanoparticles as adjuvants in vaccinated mice / A. M. Issa, M. S. Salim, H. Zidan, A. F. Mohamed, A. H. Farrag // *International Journal of Chemical Engineering and Applications*. – 2014. – Vol. 5. – P. 367-373. DOI: 10.7763/IJCEA.2014.V5.411
44. Jaishankar M. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals / M. Jaishankar, T Tenzin, A. Naresh, M. B. Blessy, N. B Krishnamurthy // *Interdisciplinary Toxicology*. – 2014. – Vol. 7, № 2. – P. 60-72. <https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009>.
45. Jansson E. T. Aluminum exposure and Alzheimer's disease / E. T. Jansson // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2001. – Vol. 3, iss. 6. – P. 541-549. doi:10.3233/jad-2001-3604
46. Johnson N. M. "Acid Rain", Dissolved Aluminum and Chemical Weathering at the Hubbard Brook Experimental Forest, New Hampshire. Johnson N. M.,

- C. T. Driscoll, J. S. Eaton, G. E. Likens, W. H. McDowell // *Geochimica et Cosmochimica Acta*. – 1981. – Vol. 45, no. 9. – P. 1421-1437. [https://doi.org/10.1016/0016-7037\(81\)90276-3](https://doi.org/10.1016/0016-7037(81)90276-3).
47. Kawahara M. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases / M. Kawahara // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2005. – Vol. 8, № 2. – P. 171-182. <https://doi.org/10.3233/JAD-2005-8210>.
48. Kharrazi H. Association between enzymatic and non-enzymatic antioxidant defense mechanism with apolipoprotein E genotypes in Alzheimer disease / H. Kharrazi, V.-R. Asad, R. Zohreh, T. Haidar, A. Mahdi, P. Tayebbeh // *Clinical Biochemistry*. – 2008. – Vol. 41, № 12. – P. 932-936. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.05.001>.
49. Klotz K. The health effects of aluminum exposure / K. Klotz, W. Weistenhöfer, F. Neff, A. Hartwig, C. van Thriel, H. Drexler // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2017. – Vol. 114, iss. 39. – P. 653-659. doi: 10.3238/arztebl.2017.0653.
50. Kumar V. Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects / V. Kumar, K. D. Gill // *Archives of Toxicol*. – 2009. – Vol. 83, iss. 11. – P. 965-978. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0455-6>
51. Lau K. H. W. Aluminum stimulates the proliferation and differentiation of osteoblasts in vitro by a mechanism that is different from fluoride / K. H. W. Lau, A. Yoo, S. P. Wang // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 1991. – Vol. 105, iss. 2. - P. 93-105. <https://doi.org/10.1007/bf00227749>
52. Li P. Effects of aluminum exposure on bone stimulatory growth factors in rats / P. Li, W. Luo, H. Zhang, X. Zheng, C. Liu, H. Ouyang // *Biological Trace Element Research*. – 2016. – Vol. 172, iss. 1. – P. 166-171. <https://doi.org/10.1007/s12011-015-0569-z>
53. Li X. Aluminum Induces Osteoblast Apoptosis Through the Oxidative Stress-Mediated JNK Signaling Pathway / X. Li, H. Yanfei, G. Yuan, Z. Liang, B. Chongsheng, L. Yanfei // *Biological Trace Element Research*. – 2012. – Vol. 150. – P. 502-508. <https://doi.org/10.1007/s12011-012-9523-5>.

54. Liaquat L. Acute aluminum chloride toxicity revisited: study on DNA damage and histopathological, biochemical and neurochemical alterations in rat brain / L. Liaquat, S. Sadir, Z. Batool, S. Tabassum, S. Shahzad, A. Afzal, S. Haider // *Life Sciences*. – 2019. – Vol. 217. – P. 202-211. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.12.009>
55. Lione A. Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications / A. Lione // *Pharmacological Therapy*. – 1985. – Vol. 29, iss. 2. – P. 255-285. doi: 10.1016/0163-7258(85)90032-4.
56. Mailloux R. J. Aluminum toxicity elicits a dysfunctional TCA cycle and succinate accumulation in hepatocytes / R. J. Mailloux, R. Hamel, V. D. J. Appanna // *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. – 2006. – Vol. 20. – P. 198-208. <https://doi.org/10.1002/jbt.20137>
57. Makarenko O. A. Efficacy of using a complex of minerals and vitamins for prevention of complications in bone tissue and the digestive tract in rats with hypothyroidism / O. A. Makarenko, O. V. Zaderei, H. V. Maikova // *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. – 2021. – Vol. 12, iss. 3. – P. 438-444. doi:10.15421/022160
58. Malluche H. H. Aluminium and bone disease in chronic renal failure / H. H. Malluche // *Nephrology Dialysis Transplantation*. – 2002. – Vol. 17, № suppl. 2. – P. 21-24. https://doi.org/10.1093/ndt/17.suppl_2.21.
59. Maltseva A. Cancer risk among workers of a secondary aluminium smelter / A. Maltseva, C. Serra, M Kogevinas // *Occupational Medicine (London)*. – 2016. – Vol. 66, iss. 5. – P. 412-414. doi: 10.1093/occmed/kqw054.
60. Mann H. B. On a Test of Whether one of Two Random Variables in Stochastically Larger than the Other / H. B. Mann, D. R. Whitney // *Annals of Mathematical Statistics*. – 1947. – Vol. 18, iss. 1. – P. 50-60. doi: 10.1214/aoms/1177730491.
61. Masson J.-D. Adjuvants aluminiques des vaccins : analyse critique des études toxicocinétiques de référence / J.-D. Masson, G. Crépeaux, F.-J. Authier, C. Ex-

- ley, R. K. Gherardi // *Annales Pharmaceutiques Françaises*. – 2017. – Vol. 75, no. 4. – P. 245-256. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2017.04.004>.
62. Maya S. Multifaceted Effects of Aluminium in Neurodegenerative Diseases: A Review / S. Maya, T. Prakash, K. D. Madhu, D. Goli // *Biomedicine & Pharmacotherapy*. – 2016. – Vol. 83. – P. 746-754. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.035>.
63. Minshall C. Aluminium in Human Sweat / C. Minshall, J. Nadal, C. Exley // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2018. – Vol. 28, no. 1. – P. 87-88. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.10.002>.
64. Mold M. J. Aluminum and Neurofibrillary Tangle Co-Localization in Familial Alzheimer's Disease and Related Neurological Disorders / M. J. Mold, A. O'Farrell, B. Morris, C. Exley // *Journal of Alzheimer's Disease*. – 2020. – Vol. 78, no. 1. – P. 139-149. <https://doi.org/10.3233/JAD-200838>.
65. Muhammad S. I. Bone mass density estimation: Archimede's principle versus automatic X-ray histogram and edge detection technique in ovariectomized rats treated with germinated brown rice bioactives / S. I. Muhammad, I. Maznah, R. B. Mahmud, M. F. Esmaille, A. B. Zuki // *Clinical Interventions in Aging*. – 2013. – Vol. 8. – P. 1421-1431. doi: 10.2147/CIA.S49704.
66. Mujika J. I. Aluminum's preferential binding site in proteins: sidechain of amino acids versus backbone interactions / J. I. Mujika, G. D. Torre, E. Formoso, R. Grande-Aztatzi, S. J. Grabowski, C. Exley, X. Lopex // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2017. – Vol. 181. – P. 111-116. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2017.10.014>
67. Nehru B. Aluminium-Induced Imbalance in Oxidant and Antioxidant Determinants in Brain Regions of Female Rats: Protection by Centrophenoxine / B. Nehru, P. Bhalla // *Toxicology Mechanisms and Methods*. – 2006. – Vol. 16, no. 1. – P. 21-25. <https://doi.org/10.1080/15376520500195541>.
68. *Nonparametric Statistical Methods* / M. Hollander, D. A. Wolfe. – New York : John Wiley & Sons, 1973. – 528 p.

69. Ohsaka, Y. Rat white adipocytes activate p85/p110 P13K and induce PM GLUT4 response to adrenoceptor agonists or aluminum fluoride / Y. Ohsaka, Y. Nomura // *Physiology International*. – 2016. – Vol. 103, iss. 1. – P. 35-48. <https://doi.org/10.1556/036.103.2016.1.4>
70. Pauluhn J. Retrospective analysis of 4-week inhalation studies in rats with focus on fate and pulmonary toxicity of two nanosized aluminum oxyhydroxides (boehmite) and pigment-grade iron oxide (magnetite): The key metric of dose is particle mass and not particle surface area / J. Pauluhn // *Toxicology*. – 2009. – Vol. 259, iss. 3. – P. 140-148. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2009.02.012>
71. Percy M. E. Towards the Prevention of Potential Aluminum Toxic Effects and an Effective Treatment for Alzheimer's Disease / M. E. Percy, T. P. A. Kruck, A. I. Pogue, W. J. Lukiw // *Journal of Inorganic Biochemistry*. – 2011. – Vol. 105, no. 11. – P. 1505-1512. <https://doi.org/10.1016/j.jinorgbio.2011.08.001>.
72. Pivnick E. K. Rickets secondary to phosphate depletion: a sequela of antacid use in infancy / E. K. Pivnick, N. C. Kerr, R. A. Kaufman, D. P. Jones, R. W. Chesney // *Clinical Pediatrics*. – 1995. – Vol. 34. – P. 73-78.
73. Platt B. Aluminium Toxicity in the Rat Brain: Histochemical and Immunocytochemical Evidence / B. Platt, G. Fiddler, G. Riedel, Z. Henderson // *Brain Research Bulletin*. – 2011. – Vol. 55, no. 2. – P. 257-267. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00511-1](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00511-1).
74. Rovelli E. Correlation between serum aluminum concentration and signs of encephalopathy in a large population of patients dialyzed with aluminum-free fluids / E. Rovelli, L. Luciani, C. Pagani, C. Albonico, N. Colleoni, G. D'Amico // *Clinical Nephrology*. – 1988. – Vol. 29. – P. 294-298.
75. Scientific opinion of the panel on food additives, flavourings, processing aids and food contact materials on a request from European commission on Safety of aluminium from dietary intake // *The EFSA Journal*. – 2008. – Vol. 6, iss. 7 – P. 1-34. – Електр. дан. – Режим доступу: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.754> (дата звернення: 24.07.2022). – Загол. з екрана.

76. Smeyers-Verbeke J. Determination of aluminum in bone by atomic absorption spectroscopy / J. Smeyers-Verbeke, D. Verbeelen / *Clinical Chemistry*. – 1985. – Vol. 31, No. 7, iss. 1. – P. 1172-1174. doi.org/10.1093/clinchem/31.7.1172
77. Smolková P. Occupational pulmonary aluminosis: A case Report / P. Smolková, M. Nakládalová, T. Tichý, M. Hampalová, V. Kolek // *Industrial Health*. – 2014. – Vol. 52, no. 2. – P. 147-151. https://doi.org/10.2486/indhealth.2012-0154.
78. Stahl T. Migration of aluminum from food contact materials to food – a health risk for consumers? Part I of III: exposure to aluminum, release of aluminum, tolerable weekly intake (TWI), toxicological effects of aluminum, study design, and methods / T. Stahl., S. Falk., A. Rohrbeck., S. Georgii., A. Wiegand., S. Hotz, B. Boschek, H. Zorn, H. Brunn // *Environmental Sciences Europe : наук. электрон. журн.* – 2017. – Vol. 29, no. 1. – Режим доступа: https://doi.org/10.1186/s12302-017-0116-у (дата звернення: 12.11.2022). – Загол. з екрану.
79. Strunecka A. Immunoexcitotoxicity as the central mechanism of etiopathology and treatment of autism spectrum disorders: A possible role of fluoride and aluminum / A. Strunecka, R. L. Blaylock, J. Patocka, O. Strunecky // *Surgical Neurology International*. – 2018. – Vol. 9, no. 98. https://doi.org/10.4103/sni.sni_407_17.
80. Sun X. Aluminum chloride inhibits osteoblast mineralization via TGF- β 1/Smad signaling pathway / X. Sun, Z. Cao, Q. Zhang, L. Han, Y. Li // *Chemico-Biological Interactions*. – 2016. – Vol. 244. – P. 9-15.
81. Tenan M. R. Aluminum enters mammalian cells and destabilizes chromosome structure and number / M. R. Tenan, A. Nicolle, D. Moralli, E. Verbouwe, J. D. Jankowska, M.-A. Durin, C. M. Green, S. J. Mandriota, A.-P. Sappino // *International Journal of Molecular Sciences : наук. електрон. журн.* – 2021. – Vol. 22, no. 17. – Режим доступа: https://doi.org/10.3390/ijms22179515 (дата звернення: 12.11.2022). - Загол. з екрану.
82. Tomljenovic L. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe / L. Tomljenovic, C. A. Shaw // *Current Medical Chemistry*. – 2011. – Vol. 18. – P. 2630-2637.

83. Tüzmen M. N. Effects of curcumin and tannic acid on the aluminum- and lead-induced oxidative neurotoxicity and alterations in NMDA receptors / M. N. Tüzmen, N. C. Yücel, T. Kalburcu, N. Demiryas // *Toxicology Mechanisms and Methods*. – 2015. – Vol. 25, no. 2. – P. 120-127. <https://doi.org/10.3109/15376516.2014.997947>.
84. Virk S. A. Brief report: Meta-analysis of antacid use and Alzheimer's disease / S. A. Virk, G. D. Eslick // *Epidemiology*. – 2015. – Vol. 26, no. 5. – P. 769-773. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000326>.
85. Visser L. The use of p-nitrophenyl N-tert-butyloxycarbonyl-L-alaninate as substrate for elastase / L. Visser, E. R. Blout // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 1972. – Vol. 268, no. 1. – P. 257-260. doi: 10.1016/0005-2744(72)90223-9.
86. Willhite C. C. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts / C. C. Willhite, N. A. Karyakina, R. A. Yokel, N. Yenugadhati, T. M. Wisniewski, I. M. F. Arnold, F. Momoli, D. Krewski // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2014. – V. 44, sup. 4. – P. 1-80. DOI: 10.3109/10408444.2014.934439.
87. Willhite C. C. Total allowable concentrations of monomeric inorganic aluminum and hydrated aluminum silicates in drinking water / C. C. Willhite, G. L. Ball, C. J. McLellan // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2012. – V. 42, Iss. 5. – P. 358-442. DOI: 10.3109/10408444.2012.674101.
88. Woodson G. C. An interesting case of osteomalacia due to antacid use associated with stainable bone aluminum in a patient with normal renal function / G. C. Woodson // *Bone*. – 1998. – Vol. 22. – P. 695-698.
89. Yang X. Bone impairment caused AlCl₃ is associated with activation of JNK apoptotic pathway mediated by oxidative stress / X. Yang, K. Yu, H. Wang, H. Zhang, C. Bai, M. Song, Y. Han, B. Shao, Y. Li, X. Li // *Food Chemical Toxicology*. – 2018. – Vol. 116, p. B. – P. 307-314.