

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Зиятдинова М.М., Даукаев Р.А., Хуснутдинова Н.Ю., Курилов М.В.

## Токсикокинетика алюминия в организме крыс

ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа

**Введение.** Алюминий — это один из наиболее распространённых элементов в природе, который потенциально токсичен для человека. Соединения алюминия широко используются в авиационной и пищевой промышленности, металлургии, электротехнике, медицине. Алюминий обладает способностью к накоплению в организме человека, что создаёт риск для развития тяжёлых заболеваний.

**Материал и методы.** Моделирование острой интоксикации гидроксидом алюминия производили на белых беспородных крысах с массой тела 170–220 г, которые были разделены на 8 групп (интактная и 7 опытных). Атомно-абсорбционным методом определены концентрации алюминия, кальция, магния и железа в органах лабораторных животных (почки, печень, кровь и мозг) через 1; 2; 4; 6; 24; 48 и 96 ч после интоксикации.

**Результаты.** Накопление алюминия наблюдали в большей степени в печени, почках, крови, в меньшей степени — в мозге. Алюминий оказывает влияние на гомеостаз эссенциальных элементов. Так, например, в эксперименте наблюдали снижение содержания кальция и магния в органах лабораторных животных. На уровень железа загрузка не оказывает сильного влияния. В конце эксперимента концентрация алюминия в печени, крови и головном мозге крыс остаётся выше, чем в контрольной группе.

**Заключение.** Алюминий способен накапливаться в жизненно важных органах и оказывать влияние на гомеостаз эссенциальных элементов организма. Циркуляция алюминия в биосредах живого организма, как и многие процессы, идёт волнообразно, и он может длительное время кумулироваться и диффундировать в различных органах.

**Ключевые слова:** алюминий; острая интоксикация; кальций; магний; железо.

**Для цитирования:** Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Каримов Д.О., Зиятдинова М.М., Даукаев Р.А., Хуснутдинова Н.Ю., Курилов М.В. Токсикокинетика алюминия в организме крыс. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (9): 1007-1010. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1007-1010>

**Для корреспонденции:** Усманова Эльза Наилевна, мл. науч. сотр. химико-аналитического отдела ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека», 450106, Уфа. E-mail: elza90@inbox.ru

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Работа выполнена в рамках отраслевой научно-исследовательской программы Роспотребнадзора на 2016–2020 гг. «Гигиеническое научное обоснование минимизации рисков здоровью населения России», п. 3.4. «Изучение воздействия тяжёлых металлов на живые системы и разработка новых методов их детоксикации» (регистрационный номер НИОКТР АААА-А16-116022610048-5).

**Участие авторов:** концепция и дизайн исследования — Усманова Э.Н., Каримов Д.О.; сбор и обработка материала — Усманова Э.Н., Фазлыева А.С., Зиятдинова М.М., Хуснутдинова Н.Ю.; статистическая обработка — Усманова Э.Н., Курилов М.В., написание текста — Усманова Э.Н.; редактирование — Каримов Д.О., Даукаев Р.А.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Поступила 30.06.2020

Принята к печати 18.09.2020

Опубликована 20.10.2020

Elza N. Usmanova, Anna S. Fazlyeva, Denis O. Karimov, Munira M. Ziatdinova, Rustem A. Daukaev, Nadezhda Yu. Khusnutdinova, Mihail V. Kurilov

## Toxicokinetics of aluminum in rats

Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russia Federation

**Introduction.** Aluminum is one of the most common elements in nature that is potentially toxic to humans. Aluminum compounds are widely used in the aviation and food industries, metallurgy, electrical engineering, and medicine. Aluminum is capable of accumulating in the human body, which creates a risk for the development of severe diseases.

**Material and methods.** Acute intoxication of aluminum hydroxide was simulated on white outbred rats weighing 170–220 g, divided into 8 groups (intact and 7 experimental). By the atomic absorption method, the concentrations of aluminum, calcium, magnesium, and iron in the organs of laboratory animals (kidneys, liver, blood, and brain) were determined 1, 2, 4, 6, 24, 48, and 96 hours after intoxication.

**Results.** The accumulation of aluminum was observed to a greater extent in the liver, kidneys, blood, to a lesser extent in the brain. Aluminum affects the homeostasis of essential elements, for example, in the experiment, a decrease in the content of calcium and magnesium in the organs of laboratory animals is observed. The seed level does not have a strong effect on the level of iron. At the end of the experiment, the concentration of aluminum in the liver, blood, and brain of rats remains higher than in the control group.

**Conclusion.** Aluminum is capable of accumulating in vital organs and affecting the homeostasis of the essential elements of the body. The circulation of aluminum in the biological media of a living organism, like many processes, is undulating, and it can accumulate and diffuse for a long time in various organs of experimental animals.

**Key words:** aluminum; acute intoxication; calcium; magnesium; iron.

**For citation:** Usmanova E.N., Fazlyeva A.S., Karimov D.O., Ziatdinova M.M., Daukaev R.A., Khusnutdinova N.Yu., Kurilov M.V. Toxicokinetics of aluminum in rats. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)*. 2020; 99 (9): 1007-1010. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2020-99-9-1007-1010> (In Russ.)

**For correspondence:** Elza N. Usmanova, MD, junior researcher of the Chemical analysis Department of Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, 450106, Russia Federation. E-mail: elza90@inbox.ru

**Information about the authors:**

Usmanova E.N., <https://orcid.org/0000-0002-5455-6472>; Fazlyeva A.S., <https://orcid.org/0000-0002-0037-6791>; Karimov D.O., <http://orcid.org/0000-0003-0039-6757>

Ziatdinova M.M., <https://orcid.org/0000-0002-1848-7959>; Daukaev R.A., <http://orcid.org/0000-0002-0421-4802>; Khusnutdinova N.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5596-8180>  
Kurilov M.V., <https://orcid.org/0000-0002-2818-1558>

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgment.** The work was carried out within the framework of the Federal Service for Oversight of Consumer Protection and Welfare industry research program for 2016-2020. "Hygienic scientific justification for minimizing risks to the health of the Russian population", item 3.4. "Study of the effects of heavy metals on living systems and development of new methods for their detoxification" (registration number of research and development technological work АААА-А16-116022610048-5).

**Contribution:** the concept and design of the study – Usmanova E.N., Karimov D.O.; the collection and processing of material – Usmanova E.N., Fazlyeva A.S., Ziatdinova M.M., Khusnutdinova N.Yu.; statistical processing – Usmanova E.N., Kurilov M.V.; writing text – Usmanova E.N.; editing – Karimov D.O., Daukaev R.A.; approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all co-authors.

Received: June 30, 2020  
Accepted: September 18, 2020  
Published: October 20, 2020

## Введение

Алюминий – это один из наиболее распространённых элементов в природе, который потенциально токсичен для человека. Соединения алюминия широко используются в авиационной и пищевой промышленности, металлургии, электротехнике, медицине и в ряде других областей [1]. Основными источниками поступления алюминия в организм человека являются пищевые продукты и вода [2, 3]. Важно подчеркнуть, что под влиянием кислотных дождей увеличивается растворимость алюминия в почве, и происходит выщелачивание подвижных форм металла, что приводит к более высокому содержанию алюминия в продуктах растительного происхождения [4]. Дополнительное загрязнение пищевых продуктов алюминием происходит через изделия, контактирующие с ними при переработке, упаковке и хранении. Использование соединений алюминия в качестве пищевых добавок также способствует загрязнению продуктов массового потребления алюминием [5–7].

Алюминий обладает способностью к накоплению в организме человека, что создаёт риск для развития тяжёлых заболеваний. Особенно склонны к негативному воздействию алюминия дети и пожилые люди [8]. Токсичность алюминия во многом связана с его антагонизмом по отношению к кальцию, магнию, железу, фосфору, цинку и меди, а также способностью влиять на функции паразитовидных желёз, легко образовывать соединения с белками, накапливаться в почках, костной и нервной тканях [1, 9, 10]. Алюминий связывается с белками плазмы, наиболее важными из которых являются альбумин и трансферрин, может вызывать анемию, попадая в пути распределения и метаболизма железа [11]. Также установлено, что алюминий является нейротоксичным элементом [12].

Исходя из этого, цель исследования состояла в оценке содержания и динамики изменения концентрации алюминия в органах (печень, почки, мозг и кровь) лабораторных животных, а также его влияния на эссенциальные элементы (кальций, магний, железо) в ходе острой интоксикации гидроксидом алюминия.

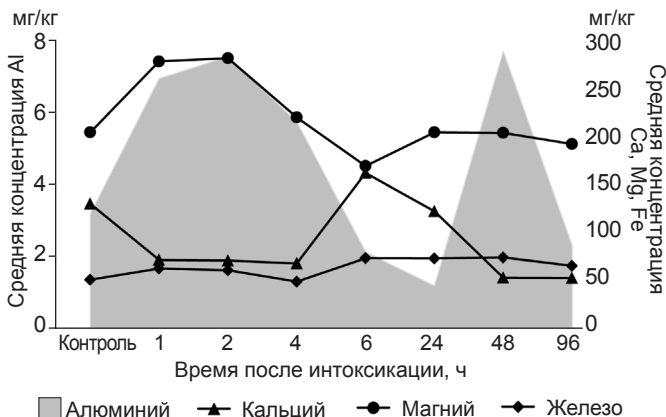


Рис. 1. Средняя концентрация алюминия и его антагонистов в почках лабораторных животных, мг/кг.

## Материал и методы

На базе ФБУН «Уфимский НИИ медицины труда и экологии человека» проведён эксперимент на клинически здоровых беспородных белых крысах с массой тела 170–220 г, разделённых на одну контрольную и 7 опытных групп. Контрольной группе ( $n = 10$ ) однократно перорально вводили дистиллированную воду, опытным группам ( $n = 7$ ) вводили гидроксид алюминия (100 мг/кг в пересчёте на алюминий). Расчёт дозы гидроксида алюминия проводили для каждой крысы индивидуально с учётом массы тела. Животных выводили из эксперимента через 1; 2; 4; 6; 24; 48 и 96 ч методом декапитации. Для оценки содержания алюминия, кальция, магния и железа были взяты пробы крови и органов (печень, почки, мозг). Минерализацию органов для подготовки пробы проводили с применением системы микроволнового разложения Speedwave Xpert (Berghof, Германия). Количественное содержание алюминия осуществляли с помощью метода атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией на приборе VARIAN AA240Z (Австралия), а содержание кальция, магния и железа определяли методом атомно-абсорбционной спектрометрии с пламенной атомизацией на приборе VARIAN AA240F (Австралия).

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 21. Проверка распределений на нормальность осуществлялась с применением критерия Колмогорова–Смирнова. 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 [13].

## Результаты

При острой интоксикации гидроксидом алюминия выявлены статистически значимые различия в динамике накопления алюминия в почках лабораторных животных ( $F = 39,22$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 1). У животных опытных групп через 2 ч средняя концентрация алюминия в почках увеличилась в 2,4 раза относительно контрольной группы и составила  $7,64 \pm 0,34$  мг/кг ( $p = 0,003$ ). В течение следующих 4–24 ч эксперимента наблюдали снижение уровня алюминия в почках. В опытной группе через 48 ч происходит подъём уровня алюминия до предельного значения в эксперименте –  $7,78 \pm 0,62$  мг/кг ( $p = 0,001$ ). При этом стоит заметить, что через 96 ч происходит понижение уровня алюминия в почках лабораторных животных до уровня контрольных животных –  $2,33 \pm 0,26$  мг/кг ( $p = 0,001$ ). Дополнительно проведён анализ концентраций антагонистов алюминия – кальция, магния и железа в почках. Уровень содержания кальция в почках на протяжении эксперимента был противоположен динамике накопления алюминия. Содержание магния и железа в течение 1–2 ч увеличивалось, потом происходило снижение концентрации, и в конце эксперимента содержание элементов достигало уровня контрольных животных.

Были отмечены статистически значимые различия при определении средней концентрации алюминия в печени лабораторных животных ( $F = 13,27$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 2).

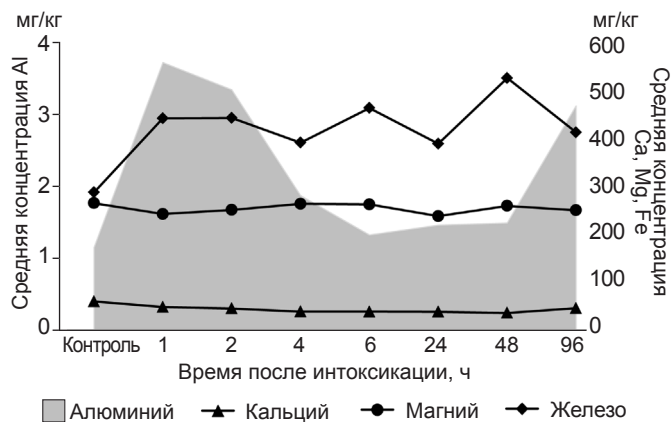


Рис. 2. Средняя концентрация алюминия и его антагонистов в печени лабораторных животных, мг/кг.

При пероральном введении гидроксида алюминия в дозе 100 мг/кг максимальная концентрация алюминия в печени отмечалась через 1 ч –  $3,76 \pm 0,18$  мг/кг, что в 3,3 раза больше, чем в группе контроля ( $p = 0,0001$ ). В последующем наблюдали понижение средней концентрации алюминия в печени (до 48 ч), через 96 ч содержание алюминия в печени составило  $3,15 \pm 0,47$  мг/кг. Интоксикация алюминием оказывает влияние на содержание железа в печени. Практически сразу происходит его увеличение в 1,5 раза, и эта тенденция соблюдается до конца эксперимента. Уровень кальция и магния в печени лабораторных животных понижается на протяжении всего эксперимента.

Анализ концентрации алюминия в головном мозге в зависимости от времени после интоксикации выявил статистически значимые различия ( $F = 7,02$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 3). В контрольной группе содержание алюминия составило  $1,47 \pm 0,14$  мг/кг. Максимальное значение зафиксировано через 96 ч после начала эксперимента –  $9,48 \pm 3,04$  мг/кг. Однако сравнение разных промежутков времени после интоксикации по уровню накопления алюминия не выявило статистической значимости. Изучая уровень содержания кальция в головном мозге, авторы наблюдали скачкообразное понижение и повышение содержания данного металла на всём протяжении эксперимента. Концентрация магния в головном мозге увеличивается в 1,1 раза спустя 1 ч и затем постепенно уменьшается до показателей контрольной группы  $162 \pm 2$  мг/кг. Уровень железа в головном мозге остаётся практически неизменным.

Количественная оценка концентрации алюминия в крови в зависимости от времени после интоксикации выявила статистически значимые различия ( $F = 13,43$ ;  $p < 0,0001$ ) (рис. 4). В опытной группе через 6 ч происходит увеличение концентрации алюминия в 3,3 раза до  $9,66 \pm 1,72$  мг/кг, затем его уровень в группах 24–48 ч снижается до уровня контрольных животных –  $2,97 \pm 0,31$  мг/кг. Однако через 96 ч содержание алюминия вновь увеличивается –  $8,66 \pm 1,45$  мг/кг. Но при множественных сравнениях различия не достигли уровня значимости ни по одному из изученных показателей. Содержание кальция в крови уже через 1 ч имеет тенденцию на увеличение и достигает своего максимума через 24 ч –  $71,2 \pm 2,8$  мг/кг, но через 96 ч концентрация резко уменьшается –  $30,7 \pm 2,2$  мг/кг. При анализе содержания магния наблюдали обратную картину. Содержание железа в крови в эксперименте увеличивалось.

Алюминий оказывает прямое или косвенное влияние на гомеостаз эссенциальных элементов. Так, средняя прямая корреляционная связь обнаружена между содержанием алюминия и магния в почках ( $r = 0,585$ ;  $p = 0,01$ ), что может служить доказательством антагонизма этих элементов.

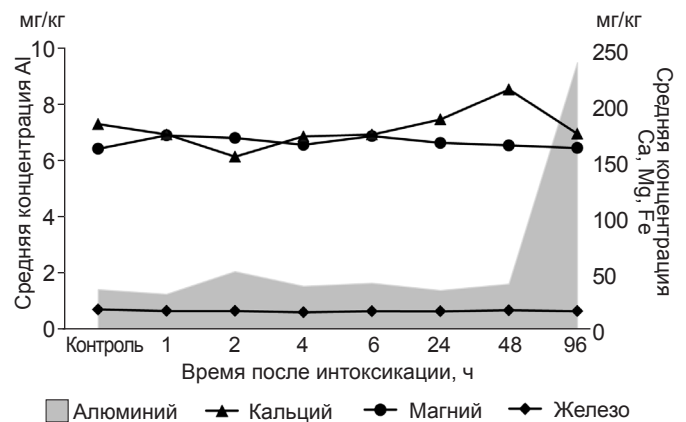


Рис. 3. Средняя концентрация алюминия и его антагонистов в головном мозге лабораторных животных, мг/кг.

Обратная средняя корреляционная связь выявлена между содержанием алюминия и кальция в почках ( $r = -0,499$ ;  $p = 0,01$ ). Авторы предполагают, что это связано с тем, что алюминий влияет на функции паращитовидных желёз, продуцирующих основной гормон, регулирующий баланс кальция в организме [1]. Также обратная средняя корреляционная зависимость выявлена между содержанием кальция и магния в крови ( $r = -0,623$ ;  $p = 0,01$ ), скорее всего повышенное содержание кальция препятствует усвоению магния.

## Обсуждение

Физиологическая роль алюминия в организме человека изучена недостаточно. Однако известно, что алюминий действует на нервную систему: накапливается в нервной ткани, приводя к тяжёлым расстройствам центральной нервной системы. Алюминий является генотоксичным, поскольку вследствие высокого аффинитета к фосфатным группам ДНК легко с ней связывается [14].

Важнейшей особенностью обмена химических элементов в организме является их взаимодействие друг с другом. Это взаимодействие проявляется как в виде синергических или антагонистических эффектов, так и способностью взаимно активизировать либо тормозить абсорбцию друг друга в пищеварительном тракте [1]. Известно, что алюминий, нарушая гомеостаз таких эссенциальных элементов, как кальций, магний и железо, может вызвать развитие окислительного стресса в клетках мозга [15–17].

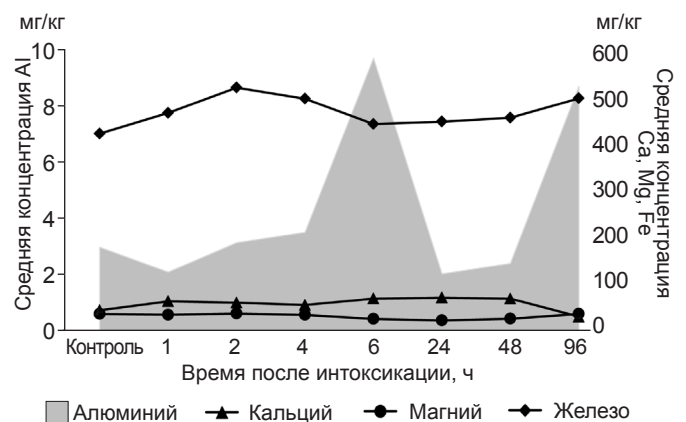


Рис. 4. Средняя концентрация алюминия и его антагонистов в крови лабораторных животных, мг/кг.



Сравнительная характеристика результатов исследования показывает, что при острой интоксикации гидроксидом алюминия снижается содержание кальция во всех органах. Так, в почках содержание кальция уменьшилось в 2,5 раза, а в крови – в 1,5 раза. Это свидетельствует о развитии в организме метаболической катастрофы, так как даже при значительном обеднении депо кальция в органах и тканях нормальная его концентрация в крови сохраняется за счёт влияния гомеостатических регулирующих механизмов, обеспечивающих стабильность внутренней среды [18].

Следует выделить, что острая интоксикация гидроксидом алюминия также оказывает влияние на магний, его концентрация во всех органах незначительно снижается. Нарушение баланса гомеостаза магния или хронического дефицита магния может привести к чрезмерному образованию свободных радикалов, полученных из кислорода [19].

Что касается уровня железа, то затравка гидроксидом алюминия не оказывает сильного влияния. Уровень железа в органах либо остаётся неизменным, либо идёт на увеличение, что в свою очередь не соответствует литературным данным.

Авторами установлено, что через 96 ч после острой пероральной интоксикации концентрация алюминия в печени, крови и головном мозге остаётся выше, чем показатели в контрольной группе.

Содержание и накопление алюминия наблюдали в большей степени в печени, почках, крови, в меньшей степени – в мозге.

Средняя концентрация алюминия в крови снизилась через 24 ч после интоксикации. Авторы предполагают, что это связано с развитием функции почек, которая выводит алюминий из крови.

Содержание алюминия в головном мозге на протяжении эксперимента остаётся неизменным (рост начинается через 96 ч, но различия не достигают уровня статистической значимости). Возможно, это объясняется тем, что абсорбция алюминия в мозгу ограничена его переносом через гематоэнцефалический барьер [20]. На содержание эссенциальных элементов в головном мозге острая интоксикация гидроксидом алюминия не оказывает влияния.

## Заключение

Алюминий способен накапливаться в жизненно важных органах и оказывать влияние на гомеостаз эссенциальных элементов организма. Циркуляция алюминия в биосредах живого организма, как и многие процессы, идёт волнообразно, и он может длительное время кумулироваться и диффундировать в различных органах экспериментальных животных.

## Литература

(п.п. 2, 3, 5, 8–12, 15–17, 19, 20 см. References)

1. Скальный А.В., Рудаков И.А. *Биоэлементы в медицине*. М.: МИР; 2004.
4. Авцын А.П., Рудаков И.А. *Микроэлементозы человека*. М.: Медицина; 1991.
6. Хотимченко С.А., Бессонов В.В., Багрянцева О.В., Гмошинский И.В. Безопасность пищевой продукции: новые проблемы и пути решения. *Медицина труда и экология человека*. 2015; (4): 7–14.
7. Багрянцева О.В., Шатров Г.Н., Хотимченко С.А., Бессонов В.В., Арнаутв О.В. Алюминий: оценка риска для здоровья потребителей при поступлении с пищевыми продуктами. *Анализ риска здоровью*. 2012; (1): 59–68. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.1.07>
13. Реброва О.Ю. *Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA*. М.: МедиаСфера; 2006.
14. Курец Н.И. Роль дисбаланса химических элементов в формировании хронической патологии у детей. *Санитарный врач*. 2009; (7): 17–28.
18. Гресь Н.А., Гузик Е.О. Гигиенические аспекты формирования элементоза избытка алюминия у человека. *Микроэлементы в медицине*. 2015; 16(2): 28–36.
1. Skal'nyy A.V., Rudakov I.A. *Bioelements in Medicine [Bioelementy v meditsine]*. Moscow: MIR; 2004. (in Russian)
2. Voegman R.J., Bates L.A. Neurotoxicity of aluminium. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1984; 62(8): 1010–14. <https://doi.org/10.1139/y84-170>
3. Fekete V., Deconinck E., Bolle F., Van Loco J. Modelling aluminum leaching into food from different foodware materials with multi-level factorial design of experiments. *Food Addit. Contam. Part. A Chem. Anal. Control Expo. Risk Assess.* 2012; 29(8): 1322–33. <https://doi.org/10.1080/19440049.2012.688068>
4. Avtsyn A.P., Rudakov I.A. *Human Trace Elements [Mikroelementozy cheloveka]*. Moscow: Meditsina; 1991. (in Russian)
5. Stahl T., Falk S., Rohrbeck A., Georgii S., Herzog C., Wiegand A., et al. 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. *Environ. Sci. Eur.* 2017; 29(1): 19. <https://doi.org/10.1186/s12302-017-0116-y>
6. Khotimchenko S.A., Bessonov V.V., Bagryantseva O.V., Gmoshinskiy I.V. Safety of food products: new problems and ways of solution. *Meditsina truda i ekologiya cheloveka*. 2015; (4): 7–14. (in Russian)
7. Bagryantseva O.V., Shatrov G.N., Khotimchenko S.A., Bessonov V.V., Arnautov O.V. Aluminium: food-related health risk assessment of the consumers. *Analiz riska zdorov'yu*. 2012; (1): 59–68. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2016.1.07> (in Russian)
8. Martinez C.S., Alterman C.D., Pecanha F.M., Vassallo D.V., Mello-Carpes P.B., Miguel M., et al. Aluminum exposure at human dietary levels for 60 days reaches a threshold sufficient to promote memory impairment in rats. *Neurotox. Res.* 2017; 31(1): 20–30. <https://doi.org/10.1007/s12640-016-9656-y>
9. Exley C. The coordination chemistry of aluminium in neurodegenerative disease. *Coord. Chem. Rev.* 2012; 256(19-20): 2142–6.
10. Konishi Y., Yagyu K., Kinebuchi H., Saito N., Yamaguchi T., Ohtsuki Y. Chronic effect of aluminium ingestion on bone in calcium-deficient rats. *Pharmacol. Toxicol.* 1996; 78(6): 429–34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1996.tb00231.x>
11. Trapp G.A. Plasma aluminum is bound to transferrin. *Life Sci.* 1983; 33(4): 311–6. [https://doi.org/10.1016/s0024-3205\(83\)80002-2](https://doi.org/10.1016/s0024-3205(83)80002-2)
12. Yokel R.A. The toxicology of aluminum in the brain: a review. *Neurotoxicology*. 2000; 21(5): 813–28.
13. Rebrova O.Yu. *Statistical Analysis of Medical Data. Application of Software Package STATISTICA [Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera; 2006. (in Russian)
14. Kurets N.I. A role of chemical elements disbalance in children's chronic pathology formation. *Sanitarnyy vrach*. 2009; (7): 17–28. (in Russian)
15. Prousek J. Fenton chemistry in biology and medicine. *Pure Appl. Chem.* 2007; 79(12): 2325–38.
16. Kim Y., Olivi L., Cheong J.H., Maertens A., Bressler J.P. Aluminum stimulates uptake of non-transferrin bound iron and transferrin bound iron in human glial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2007; 220(3): 349–56. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.02.001>
17. Mousavi S., Mojtahedzadeh M., Abdollahi M. Management of hyperoxia-induced lung injury; a systematic review. *Int. J. Pharmacol.* 2010; 6(4): 397–408.
18. Gres' N.A., Guzik E.O. Hygienic aspects of aluminum overdose forming among humans. *Mikroelementy v meditsine*. 2015; 16(2): 28–36. (in Russian)
19. Barbaggio M., Dominguez L.J. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease. *World J. Diabetes.* 2014; 5(6): 889–93. <https://doi.org/10.4239/wjd.v5i6.889>
20. Drobyshev E.J., Solovyev N.D., Gorokhovskiy B.M., Kashuro V.A. Accumulation patterns of sub-chronic aluminum toxicity model after gastrointestinal administration in rats. *Biol. Trace Elem. Res.* 2018; 185(2): 384–94.

## References