

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2021

Иваненко Н.Б.<sup>1</sup>, Ганеев А.А.<sup>1</sup>, Зубакина Е.А.<sup>1</sup>, Безручко М.М.<sup>1</sup>, Губаль А.Р.<sup>2</sup>, Чучина В.А.<sup>2</sup>, Литвинцев Б.С.<sup>1</sup>

## Современные представления о возможном участии алюминия в этиологии болезни Альцгеймера

<sup>1</sup>ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский Государственный Университет», Институт химии, г. Санкт-Петербург, 199034, Российская Федерация

**Цель исследования** — изучить возможность использования содержания алюминия, как маркера нейродегенеративных заболеваний.

**Материал и методы.** Для достижения поставленной цели был проведён анализ литературных источников из различных баз данных, в частности Scopus и PubMed.

**Результаты.** Проведённый анализ показывает, что к настоящему времени накоплены серьёзные доказательства того, что определённые нейродегенеративные заболевания связаны с хроническим воздействием низких доз Al: в частности болезнь Альцгеймера (БА); болезнь двигательных нейронов или боковой амиотрофический склероз (БАС); рассеянный склероз (РС) и ряд других.

**Заключение.** Таким образом, можно предположить, что измерение содержания Al в плазме крови, позволит выделить группу высокого риска возникновения БА, что позволит начать профилактическое лечение на наиболее ранней стадии заболевания. Возможности существующих методов анализа ICP-MS и GFASS позволяют решить эту задачу.

**Ключевые слова:** алюминий; нейродегенеративные заболевания; болезнь Альцгеймера; GFAAS; ICP-MS; диагностика; скрининг; биомониторинг.

**Для цитирования:** Иваненко Н.Б., Ганеев А.А., Зубакина Е.А., Безручко М.М., Губаль А.Р., Чучина В.А., Литвинцев Б.С. Современные представления о возможном участии алюминия в этиологии болезни Альцгеймера. *Токсикологический вестник*. 2021; 29(3): 10-15. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-10-15>

**Для корреспонденции:** Иваненко Наталья Борисовна, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУ НКЦТ им. академика С.Н. Голикова ФМБА России, 192019, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация. E-mail: nbivanenko@mail.ru

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

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

Поступила в редакцию 08 апреля 2021 / Принята в печать 22.05.2021

Ivanenko N.B.<sup>1</sup>, Ganeev A.A.<sup>1</sup>, Zubakina E.A.<sup>1</sup>, Bezruchko M.M.<sup>1</sup>, Gubal A.R.<sup>2</sup>, Chuchina V.A.<sup>2</sup>, Litvintsev B.S.<sup>1</sup>

## Current views on the possible involvement of aluminum in the etiology of Alzheimer's disease

<sup>1</sup>Golikov Research Center of Toxicology of the Federal Medical and Biological Agency, 192019, Saint Petersburg, Russian Federation

<sup>2</sup>Saint Petersburg State University, Institute of Chemistry, 199034, Saint Petersburg, Russian Federation

**The aim of the study** was to investigate the possibility of using a concentration of aluminum as a marker of neurodegenerative diseases.

**Material and methods.** To achieve this goal, there was carried out an analysis of literary origins from various databases, in particular Scopus and PubMed.

**Results.** The analysis shows that by now there has been accumulated strong evidence that certain neurodegenerative diseases are associated with chronic exposure to low-dose of aluminum: in particular, Alzheimer's disease (AD); motor neuron disease or amyotrophic lateral sclerosis (ALS); multiple sclerosis (MS) and a number of others.

**Conclusion.** Thus, it can be assumed that the measurement of the concentration of Al in the blood plasma will make it possible to identify a group people with of high risk of AD, which will allow starting preventive

treatment at the earliest stage of the disease. The capabilities of the existing methods of analysis: atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization (GFAAS) and inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) enable to solve this problem.

**Keywords:** aluminum; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; GFAAS; ICP-MS; diagnostics; screening; biomonitoring.

**For citation:** Ivanenko N.B., Ganeev A.A., Zubakina E.A., Bezruchko M.M., Gubal A.R., Chuchina V.A., Litvintsev B.S. Current views on the possible involvement of aluminum in the etiology of Alzheimer's disease. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2021; 29(3): 10-15. DOI: <https://doi.org/10.36946/0869-7922-2021-29-3-10-15> (In Russian)

**For correspondence:** Natalya B. Ivanenko, PhD in Chemistry Sciences, Leading Researcher at the Laboratory of Toxicological Chemistry of Inorganic Compounds of the Golikov Research Center of Toxicology of the FMBA of Russian Federation, 192019, Saint-Petersburg, Russian Federation. E-mail: nbivanenko@mail.ru

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received: April 08, 2021 / Accepted: May 22, 2021

Несмотря на многочисленные дискуссии, к настоящему времени накоплены серьёзные доказательства того, что определённые нейродегенеративные заболевания связаны с хроническим воздействием низких доз алюминия (Al): в частности, болезнь Альцгеймера (БА); болезнь двигательных нейронов или боковой амиотрофической склероз (БАС); рассеянный склероз (РС), и другие демиелинизирующие заболевания нервной системы; некоторые случаи течения болезни Паркинсона, в частности те, которые проявляются деменцией.

БА — это заболевание, при котором пациент постепенно утрачивает все формы памяти, кроме моторной. БА была неизвестна в XIX веке, хотя деменции, связанные с сифилисом и злоупотреблением алкоголем, были весьма распространены. Резкий рост распространённости болезни в течение XX и начала XXI веков привел к появлению огромного количества людей с БА, что не может быть объяснено только увеличением частоты генетических мутаций или старением популяции.

В настоящей работе для диагностических целей предпринята попытка использовать связь между содержанием Al в организме человека и БА. В принципе, измеряя содержание Al в плазме крови можно выделить группу людей с высоким риском развития БА, что позволит начать профилактическое лечение на наиболее ранней стадии заболевания и создать условия, в которых поступление Al в организм человека будет существенно уменьшено.

Возможная связь между Al и болезнью Альцгеймера, которая была впервые зарегистрирована в 1906 г., обсуждается уже в течение нескольких десятилетий [1–6]. Признанными в настоящее время патоло-

гическими признаками БА являются доказанные отложения внеклеточных сенильных бляшек, внутриклеточные нейрофибрилярные клубки (NFT) и избирательная потеря синапсов и нейронов в областях гиппокампа и коры головного мозга. Главным компонентом NFT является фосфорилированный тау-белок. Сенильные бляшки, в основном, состоят из  $\beta$ -амилоидного белка (A $\beta$ P) [7]. Гипотеза о том, что патогенез БА вызывается Al из окружающей среды, имеет название «алюминиевая гипотеза». Она была предложена в 1960-х гг. на основе результатов различных нейротоксикологических, аналитических и эпидемиологических исследований [8–10]. Впрочем, эта гипотеза была предметом споров и критики в течение нескольких десятилетий. Но в этот же период был достигнут большой прогресс в исследовании БА. В частности, многочисленные исследования подтверждают идею, названную «гипотеза амилоидного каскада», а именно, что конформационные изменения A $\beta$ P и его нейротоксичность играют центральную роль в патогенезе БА [11, 12].

Al<sup>3+</sup> и ряд других ионов металлов, включая Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup> и Fe<sup>3+</sup> влияют на олигомеризацию и конформационные изменения A $\beta$ P в качестве кросс-линкеров. Кроме того, появляется все больше доказательств участия этих элементов в возникновении БА [13–15]. Al связывается с различными металлсвязывающими белками и влияет на гомеостаз других металлов. Bush и др. продемонстрировали, что Zn<sup>2+</sup> и Cu<sup>2+</sup> вызывают олигомеризацию A $\beta$ P [16, 17]. Однако роль Zn<sup>2+</sup> в возникновении БА сложна и не совсем ясна. По мнению Lovell, цинк оказывает защитное действие против A $\beta$ P-индуцированной нейротоксичности [18]. В работе [19] пока-

зано, что  $Zn^{2+}$  блокирует  $A\beta P$ -каналы, которые образуются на мембранах и тем самым подавляет нейротоксичность  $A\beta P$ .

В ранних работах не было зарегистрировано заметного различия между концентрациями алюминия в сенильных бляшках и NFT для больных БА и контрольной группы [20, 21]. Как было показано в более поздних работах, это отсутствие различия концентраций связано с загрязнением пробы алюминием и высокими пределами обнаружения используемых методов [22, 23]. При использовании высокочувствительного метода — энергодисперсионной рентгеновской спектроскопии в сочетании с просвечивающей электронной микроскопией (ТЕМ EDX) — было показано, что у больных БА  $Al$  присутствовал в ядрах сенильных бляшек в весьма высокой концентрации — 35–50 ppm [24].

$Al$  имеет только одну степень окисления,  $Al^{3+}$ , который имеет сродство к отрицательно заряженным кислород-донорным лигандам. Кроме того,  $Al^{3+}$  имеет очень низкую скорость лигандного обмена по сравнению с другими металлами. Например, скорость лигандного обмена  $Mg^{2+}$  в  $10^5$  раз выше, чем у  $Al^{3+}$ , и, следовательно,  $Al^{3+}$  ингибирует ферменты с кофакторами  $Mg^{2+}$ .  $Al^{3+}$  также ингибирует биологические процессы, включающие быстрый обмен  $Ca^{2+}$ . Скорость лигандного обмена для  $Al^{3+}$  в  $10^8$  раз меньше, чем для  $Ca^{2+}$ . Эти свойства делают  $Al^{3+}$  неактивным в ферментативных реакциях и увеличивают его период полувыведения из организма человека. Неорганические и органические фосфаты, карбоксилат и депротонированный гидроксил группы образуют прочные связи с  $Al^{3+}$ . Благодаря этим свойствам,  $Al^{3+}$  легко связывается с фосфатными группами ДНК и РНК, которые влияют на топологию ДНК и экспрессию различных генов, необходимых для ряда функций мозга. В работах [25, 26] было показано, что  $Al^{3+}$  даже на наномолярных уровнях влияет на экспрессию нейрональных генов.

Отметим, что поглощение металлов в желудочно-кишечном тракте зависит от различных факторов, включая, возраст, pH, содержимое желудка и др. [27]. Масс-спектральные исследования, проведенные с помощью изотопной метки  $^{26}Al$  показали, что небольшое, но весьма заметное количество  $Al$  преодолевает барьер кровь—мозг, попадает в мозг и накапливается в нем [28, 29]. Следовательно,  $Al$  может вызывать серьезные

проблемы со здоровьем у определённых групп населения, в том числе у младенцев, пожилых и людей с почечной недостаточностью [30]. В 1989 г. совместный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) рекомендовал еженедельно потреблять  $Al$  не более 7,0 мг/кг массы тела. Однако эта норма была существенно уменьшена в 2007 г. до 1,0 мг/кг массы тела, что связано с возможным воздействием  $Al$  на репродуктивную и нервную системы. Впрочем, нейротоксичность алюминия является сложным и комплексным фактором, поэтому необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

У большинства людей основные пути поступления алюминия включают пероральное употребление обработанных пищевых продуктов и напитков, которые содержат  $Al$  в виде добавок.

К настоящему времени опубликовано множество работ, свидетельствующих о заметном влиянии даже сравнительно немного повышенных содержаний  $Al$  в питьевой воде — 0,1–0,2 ppm [31–33] на вероятность возникновения БА. Отметим, что через пищу в организм человека поступает 95%  $Al$  а через питьевую воду только 1–2% его ежедневного потребления. Однако имеющиеся ограниченные данные [34] свидетельствуют, что биодоступность перорального алюминия (часть  $Al$ , которая попадает в кровь) из пищи (~ 0,1%) меньше, чем из воды (~ 0,3%). Но, даже с учетом последнего фактора, большая часть  $Al$  поступает в кровь не из воды, а из пищи. Поэтому, по-видимому, нужна более корректная оценка относительной эффективности механизмов и форм поступления  $Al$  в кровь.

В Кэмелфорде (Корнуолл, Великобритания) в 1988 г. в результате аварии произошло загрязнение питьевой воды алюминием и 20 000 человек получили высокую дозу алюминия вместе с водой. 10-летнее исследование [35] показало, что у этой группы людей проявились различные симптомы, связанные с церебральными нарушениями, такими как потеря внимания и ухудшение памяти. В работе Martyn et al. была обнаружена высокая заболеваемость БА в областях с высоким уровнем  $Al$  в питьевой воде в Англии, Уэльс [10]. В большом количестве исследований были представлены доказательства о связи между БА и  $Al$  в питьевой воде после первоначального сообщения на эту

тему [36]. Впрочем, до сих пор большинство крупных городских предприятий водоснабжения используют квасцы для очистки питьевой воды. Квасцовая фильтрация делает воду кристально чистой, но удваивает риск возникновения БА [36].

Еще один важный канал поступления — пыль и аэрозоли, содержащие алюминий. Значимость этого канала особенно велика для работников, занятых в алюминиевой промышленности — производстве алюминия, сварке и др. По меньшей мере в 29 докладах из восьми промышленно развитых стран описывается повреждение периферической нервной системы, нарушение когнитивной функции и моторного контроля вследствие производственного воздействия  $Al^{3+}$  через пыль, аэрозоли или контакт с кожей.

Одним из примеров воздействия  $Al^{3+}$  является использование порошка Макинтайра (15% мелко измельченный элементарный алюминий и 85% оксид алюминия) для связывания кремниевой пыли в лёгких с образованием алюмосиликатов и защиты шахтеров от силикоза. Впоследствии была проверена так называемая нулевая гипотеза о том, что нет никаких когнитивных различий между шахтёрами и теми, кто не подвергается воздействию порошка Макинтайра. Шахтеры, работавшие на никелевых и медных шахтах, являлись контрольной группой. У 13% из подвергшихся воздействию порошка Макинтайра выявлялись когнитивные нарушения по сравнению с 5% из контрольной группы. Важно отметить, что те, кто подвергался воздействию порошка Макинтайра в течение 10–20 лет, имели в 3,1 раза больше шансов обнаружить симптомы деменции, а те, кто подвергался воздействию в течение 20 лет или более, имели в 4,5 раза больше шансов продемонстрировать этот эффект, чем контрольные. Кроме того, среди подвергшихся воздействию порошка Макинтайра зарегистрирован существенно более высокий процент шахтеров с болезнью Альцгеймера и Паркинсона, чем в контрольной группе [37].

Современному человеку приходится часто контактировать с  $Al^{3+}$ , поскольку алюминий используется весьма широко:  $Al$  является компонентом фосфатных связующих, аспиринов, противодиарейных средств, противомикробных препаратов, ирригантов для предотвращения кровоизлияния в мочевого пузырь; порошков и кремов от опрелостей ног спортсменов и

аноректального зуда, зубных паст, зубных цементов, кровоостанавливающих карандашей, косметики и солнцезащитных средств. Алюминий также используется в виде сплава для некоторых протезов бедра, плеча и колена [37]. Еще одним возможным каналом поступления  $Al$  в организм человека является диализ. Уже много лет назад показано, что существует связь между диализом и различными формами деменции [38, 39]. В работе [39] измерено содержание  $Al$  в крови после диализа. Содержание  $Al$  в этом случае достигает 200 ppb, что значительно выше среднего обычного содержания  $Al$  [40].

В работе [40] показано, что обычное содержание  $Al$  в мозге не превышает 0,2 ppb, для лиц, страдающих БА — находится в диапазоне 3–11 ppb, а в случае энцефалопатии, связанной с  $Al$  — 23 ppb. Высокое содержание  $Al$  в тканях мозга больных БА (порядка 10 ppb для сухого вещества) было зарегистрировано в работе [41] (с помощью метода GFAAS), в то время как содержание  $Al$  у здоровых было значительно ниже и находилось в диапазоне 0,1–2 ppb.

Как видно из сказанного выше, источников поступления алюминия в организм человека много, причём их количество быстро увеличивается. В связи с этим для оценки риска возникновения БА нужно контролировать  $Al$  не только в окружающей среде, а и в организме, то есть в биожидкостях (крови и моче) человека.

Многолетнее исследование содержания алюминия в биосредах дуговых сварщиков показало наличие высокого уровня содержания  $Al$  ( $> 100$  ppb) в моче через 5 лет после прекращения сварочных работ [42, 43]. В аналогичном исследовании, которое проводилось в течение 1 года, в моче работников алюминиевых заводов регистрировалась высокая концентрация алюминия — от 15 до 29 ppb [44], в то время как нормальные содержания алюминия составляют  $< 1$  ppb и  $< 3$  ppb в плазме и моче, соответственно [45]. Как видно из результатов работ [42, 43], накопленный  $Al$  выводится из организма сравнительно долго. В работе [45] измерена динамика уменьшения концентрации  $Al$  в плазме и моче пациентки после окончания использования ею  $Al$ -содержащего антиперспиранта. Из приведённых в этой работе зависимостей следует, что время выведения  $Al$  составляет 6 мес, причём начальные содержания  $Al$  и в плазме, и в моче были

весьма велики – порядка 100 ppb.

В работе [46] исследовалось распределение алюминия в крови и органах (в частности в мозге) крыс при вводе  $AlCl_3$  в течение 3 мес. В этой работе показано, что содержание Al в мозге крыс прямо пропорционально содержанию Al в их крови. В связи с этим транспортировка Al в мозг, по-видимому, в основном связана с постоянным переходом  $Al^{3+}$  через гематоэнцефалический барьер из крови в мозг [46, 47].

Для эффективной оценки риска возникновения БА определение содержания Al в биосредах (крови, плазме и моче) является предпочтительным по сравнению с контролем содержания Al в окружающей среде, поскольку чрезвычайно трудно найти все источники поступления Al в организм человека. Причем наиболее информативным является определение содержания Al в крови и плазме, поскольку его содержание в этих биосредах существенно превышает содержание в моче [44, 45].

Основными методами определения Al в крови и плазме являются: атомно-абсорбционная спектрометрия с электротермической атомизацией (GFAAS) и масс-спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой (ICP-MS).

В работе [48] алюминий, наряду с другими элементами, определялся в образцах цельной крови, плазмы, мочи и волос человека методом ICP-MS. Использовался масс-спектрометр Thermo Elemental X7CCT без динамической реакционной ячейки. При определении алюминия в крови и плазме были получены довольно высокие и, что весьма странно, одинаковые пределы обнаружения для крови и плазмы  $LoD = 8$  ppb. Дело в том, что единственный изотоп алюминия –  $^{27}Al^+$  интерферирует с двухзарядным изотопом железа –  $^{54}Fe^{2+}$ . Если содержание железа в пробе не очень высоко, интенсивность  $^{54}Fe^{2+}$  также невелика и не влияет на определение Al. Но если в плазме содержание железа не превышает 1,5 ppm, то в крови его содержание значительно выше – 309–521 ppm [49], а при такой концентрации интенсивность  $^{54}Fe^{2+}$  значительно превышает интенсивность  $^{27}Al^+$  не только для обычных, но и для сравнительно высоких содержаний алюминия в крови. В плазме, из-за отсутствия эритроцитов содержание железа значительно меньше и, в результате, его влияние на определение Al практически не сказывается.

В ICP-MS, используемой для определения Al в работе [48], отсутствовала динамическая реакционная ячейка, позволяющая устранить значительную часть интерференций определяемых элементов с молекулярными ионами. Однако в данном случае она бесполезна, поскольку практически не влияет на отношение интенсивностей  $^{54}Fe^{2+} / ^{27}Al^+$ . И действительно, при использовании реакционной ячейки, пределы обнаружения также высоки – 5 ppb [50]. Возможным решением является применение масс-спектрометра высокого разрешения, который работает с его максимально возможным разрешением – 10 000. Но за высокое разрешение придется жертвовать некоторым увеличением предела обнаружения до 1 мкг/л ppb [51]. А при таких пределах использование метода ICP-MS для определения Al в крови с целью обозначить круг лиц с его повышенным содержанием становится проблематичным. С нашей точки зрения, в связи с вышесказанным, при определении Al наиболее информативной биосубстанцией является плазма, поскольку содержание Al в ней слабо отличается от содержания Al в крови, а содержание мешающего его определению железа значительно ниже. Это позволяет достичь низких пределов обнаружения Al в плазме с помощью ICP-MS – порядка 0,1 ppb, что достаточно для проведения исследований, посвящённых выявлению связи содержания Al в плазме и БА.

Метод GFASS также позволяет достичь довольно низких пределов обнаружения алюминия в плазме – 0,4 ppb [52], а в цельной крови без пробоподготовки – 3 ppb [53], что выгодно отличает этот метод от ICP-MS. Однако пределы обнаружения и производительность этого метода несколько уступают ICP-MS.

## Заключение

К настоящему времени установлена связь между содержанием Al в мозге человека и риском возникновения болезни Альцгеймера и ряда других деменций.

Таким образом, можно предположить, что измерение содержания Al в плазме крови, позволит выделить группу высокого риска возникновения БА, что позволит начать профилактическое лечение на наиболее ранней стадии заболевания.

Возможности существующих методов анализа ICP-MS и GFASS позволяют решить эту задачу.

## ЛИТЕРАТУРА (пп.1–48, 50–52 см. в References)

49. Скальный А.В. *Химические элементы в физиологии и экологии человека*. М.: Мир; 2004.  
53. Иваненко Н.Б., Иваненко А.А., Соловьев Н.Д., Наволоцкий Д.В., Павлова О.В., Ганеев А.А. Определение Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se и Ti в

цельной крови без предварительного разложения методом атомно-абсорбционной спектрометрии. *Биомедицинская химия*. 2014; 60 (3): 378-88.

## REFERENCES

- Campbell A. The potential role of aluminium in Alzheimer's disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2002; 17 (2):17-20.
- McLachlan D.R. Aluminium and the risk for Alzheimer's disease. *Environmetrics*. 1995; 6 (3): 233-75.
- Zatta P., Kiss T., Suwalsky M., Berthon G. Aluminium (III) as a promoter of cellular oxidation. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002; 228 (2): 271-84.
- Suwalsky M., Norris B., Kiss T., Zatta P. Effects of Al(III) speciation on cell membranes and molecular models. *Coordination Chemistry Reviews*. 2002; 228 (2): 285-95.
- Kawahara M. Effects of aluminum on the nervous system and its possible link with neurodegenerative diseases. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2005; 8 (2): 171-82.
- Zatta P., Lucchini R., van Rensburg S.J., Taylor A. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Research Bulletin*. 2003; 62: 15-28.
- Selkoe D.J. The molecular pathology of Alzheimer's disease. *Neuron*. 1991; 6 (4): 487-98.
- Klatzo I., Wisniewski H., Streicher E. Experimental production of neurofibrillary degeneration I. Light microscopic observation. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 1965; 24: 187-99.
- Crapper D.R., Krishnan S.S., Dalton A. J. Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science*. 1973; 180 (4085): 511-3.
- Martyn C.N., Osmond C., Edwardson J.A., Barker D.J.P., Harris E.C., Lacey R.F. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *The Lancet*. 1989; 1 (8629): 59-62.
- Hardy J., Selkoe D.J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science*. 2002; 297 (5580): 353-6.
- Wirhth O., Multhaup G., Bayer T.A. A modified  $\beta$ -amyloid hypothesis: intraneuronal accumulation of the  $\beta$ -amyloid peptide – the first step of a fatal cascade. *Journal of Neurochemistry*. 2004; 91(3): 513-20.
- Sensi S.L., Paoletti P., Bush A.J., Sekler I. Zinc in the physiology and pathology of the CNS. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009; 10(11): 780-91.
- Zatta P., Drago D., Bolognin S., Sensi S. L. Alzheimer's disease, metal ions and metal homeostatic therapy. *Trends in Pharmacological Sciences*. 2009; 30 (7): 346-55.
- Hung Y.H., Bush A.J., Cherny R.A. Copper in the brain and Alzheimer's disease. *Journal of Biological Inorganic Chemistry*. 2010; 15 (1): 61-76.
- Bush A.J., Pettingell W.H., Multhaup G., et al. Rapid induction of Alzheimer A $\beta$  amyloid formation by zinc. *Science*. 1994; 265 (5177): 1464-7.
- Atwood C.S., Moir R.D., Huang X., et al. Dramatic aggregation of Alzheimer A $\beta$  by Cu(II) is induced by conditions representing physiological acidosis. *Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273 (21): 12817-26.
- Lovell M.A., Xie C., Markesbery W.R. Protection against amyloid beta peptide toxicity by zinc. *Brain Research*. 1999; 823 (1-2): 88-95.
- Kawahara M., Arispe N., Kuroda Y., Rojas E. Alzheimer's disease amyloid  $\beta$ -protein forms Zn<sup>2+</sup>-sensitive, cation-selective channels across excised membrane patches from hypothalamic neurons. *Biophysical Journal*. 1997; 73 (1): 67-75.
- Bjertness E., Candy J.M., Torvik A. et al. Content of brain aluminum is not elevated in Alzheimer disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*. 1996; 10 (3): 171-4.
- Landsberg J. P., McDonald B., Watt F. Absence of aluminum in neuritic plaque cores in Alzheimer's disease. *Nature*. 1992; 360 (6399): 65-68.
- Bouras C., Giannakopoulos P., Good P. F., Hsu A., Hof P. R., Perl D. P. A laser microprobe mass analysis of brain aluminum and iron in dementia pugilistica: comparison with Alzheimer's disease. *European Neurology*. 1997; 38 (1): 53-8.
- Candy J. M., McArthur F. K., Oakley A. E. et al. Aluminium accumulation in relation to senile plaque and neurofibrillary tangle formation in the brains of patients with renal failure. *Journal of the Neurological Sciences*. 1992; 107 (2): 210-28.
- Yumoto S., Kakimi S., Ohsaki A., Ishikawa A. Demonstration of aluminum in amyloid fibers in the cores of senile plaques in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2009; 103 (11): 1579-84.
- Parhad I.M., Krekoski C.A., Mathew A., Tran P. M. Neuronal gene expression in aluminum myelopathy. *Cellular and Molecular Neurobiology*. 1989; 9 (1): 123-38.
- Lukiw W.J., LeBlanc H.J., Carver L.A., McLachlan D.R. C., Bazan N.G. Run-on gene transcription in human neocortical nuclei: inhibition by nanomolar aluminum and implications for neurodegenerative disease. *Journal of Molecular Neuroscience*. 1998; 11 (1): 67-78.
- Kawahara M., Konoha K., Nagata T., Sadakane Y. Aluminum and human health: its intake, bioavailability and neurotoxicity. *Biomedical Research on Trace Elements*. 2007; 18: 111-20.
- Yumoto S., Nagai H., Kobayashi K., Tamate A., Kakimi S., Matsuzaki H. Al incorporation into the brain of suckling rats through maternal milk. *Journal of Inorganic Biochemistry*. 2003; 97 (1): 155-60.
- Priest N.D. The biological behaviour and bioavailability of aluminium in man, with special reference to studies employing aluminium-26 as a tracer: review and study update. *Journal of Environmental Monitoring*. 2004; 6 (5): 375-403.
- Kawahara M. Aluminum and human health: possible link with neurodegenerative disorders. In: S. Huang Ed. *Metals and Neurodegeneration. Research Signpost*. 2010.
- Rondeau V., Jacqmin-Gadda H., Commenges D., et al. Re: aluminum in drinking water and cognitive decline in elderly subjects: the PAQUID cohort [letter]. *Am J Epidemiol*. 2001; 154(3): 288-90.
- Gauthier E., Fortier I., Courchesne F., et al. Aluminum forms in drinking water and risk of Alzheimer's disease. *Environ Res*. 2000; 84(3): 234-46.
- Rondeau V., Jacqmin-Gadda H., Commenges D., Helmer C., Dartigues J.F. Aluminum and Silica in Drinking Water and the Risk of Alzheimer's Disease or Cognitive Decline: Findings From 15-Year Follow-up of the PAQUID Cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169 (4): 489-96.
- Yokel R.A., Florence R.L. Aluminum bioavailability from the approved food additive leavening agent acidic sodium aluminum phosphate, incorporated into a baked good, is lower than from water. *Toxicology*. 2006; 227(1-2):86-93.
- Altmann P., Cunningham J., Dhanesha U., Ballard M., Thompson J., Marsh F. Disturbance of cerebral function in people exposed to drinking water contaminated with aluminium sulphate: retrospective study of the Camelfordwater incident. *British Medical Journal*. 1999; 319 (7213): 807-11.
- Flaten T.P. Aluminium as a risk factor in Alzheimer's disease, with emphasis on drinking water. *Brain Research Bulletin*. 2001; 55 (2): 187-96.
- Darbre P.D. Aluminium and the human breast. *Morphologie*. 2016; 100 (329): 65-74.
- Russo, L.S., Beale, G., Sandroni, S., Ballinger, W.E. Aluminum intoxication in undialysed adults with chronic renal failure. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1992; 155: 697-700.
- Altmann P., Al-Salih F., Butter K., Cutler P., Blair J., Leeming R., Cunningham J., Marsh F. Serum aluminum levels and erythrocyte dihydropteridine reductase activity in patients on hemodialysis. *N. Engl. J. Med*. 1987; 317: 80-4.
- Exley C., Esiri M.M. Severe cerebral conophilic angiopathy coincident with increased brain aluminium in a resident of Camelford, Cornwall, UK. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 877-9.
- Mirza A., King A., Troakes C., Exley C. Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2017; 40: 30-6.
- Sjogren B., Elinder C.G., Lidums V., Chang G. Uptake and urinary excretion of aluminum among welders. *Int Arch Occup Environ Health*. 1988; 60 (2): 77-9.
- Sjogren B., Lidums V., Hakansson M., Hedstrom L. Exposure and urinary excretion of aluminum during welding. *Scand J Work Environ Health*. 1985; 11 (1): 39-43.
- Godderis L., Vanderheyden W., Van Geel J., Moens G., Masschelein R., Veulemans H. Exposure and inhalation risk assessment in an aluminium cast-house. *J Environ Monit*. 2005; 7 (12): 1359-63.
- Guillard O., Fauconneau B., Olichon D., Dedieu G., Deloncle R. Hyperaluminemia in a woman using an aluminium-containing antiperspirant for 4 years. *Am J Med*. 2004; 117 (12): 956-9.
- 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. *Biological Trace Element Research*. 2018; 185: 384-94.
- Michalke B., Willkommen D., Drobyshev E., Solovyev N. The importance of speciation analysis in neurodegeneration research. *TrAC-Trends Analytical Chemistry*. 2018; 104: 160-70.
- Gouille J.-P., Mahieu L., Castermant J., Neveu N., Bonneau L., Laine G., Bouige D., Lacroix F.C. Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Science International*. 2005; 153: 39-44.
- Skal'nyy A.V. *Chemical elements in human physiology and ecology [Himicheskie elementy v fiziologii i ekologii cheloveka]*. Moscow: Mir; 2004. (in Russian)
- D'Illo S., Violante N., Di Gregorio M., Senofonte O., Petrucci F. Simultaneous quantification of 17 trace elements in blood by dynamic reaction cell inductively coupled plasma mass spectrometry (DRC-ICP-MS) equipped with a high-efficiency sample introduction system. *Anal. Chim. Acta*. 2006; 579: 202-8.
- Bocca B., Forte G., Petrucci F., Senofonte O., Violante N., Alimonti A. Development of methods for the quantification of essential and toxic elements in human biomonitoring. *Ann Ist Super Sanità*. 2005; 41 (2): 165-70.
- Magalhães C.G., Alves Lelis K.L., Aparecida Rocha C., Borba da Silva J.B. Direct determination of aluminium in serum and urine by electrothermal atomic absorption spectrometry using ruthenium as permanent modifier. *Anal. Chim. Acta*. 2002; 464 (2): 323-30.
- Ivanenko N.B., Ivanenko A.A., Solovyev N.D., Navolotskiy D.V., Pavlova O.V., Ganeev A.A. Determination of Al, Be, Cd, Co, Cr, Mn, Ni, Pb, Se and Ti in whole blood by atomic absorption spectrometry without preliminary sample digestion. *Biomedical chemistry*. 2014; 60 (3): 378-88 (in Russian)

## ОБ АВТОРАХ:

**Иваненко Наталья Борисовна (Ivanenko Natalya Borisovna)**, кандидат химических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: [nbivanenko@mail.ru](mailto:nbivanenko@mail.ru)

**Ганеев Александр Ахатович (Ganeev Aleksandr Akhatovich)**, доктор физико-математических наук, профессор, заведующий химико-аналитическим отделом ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: [ganeev@lumex.ru](mailto:ganeev@lumex.ru)

**Зубакина Екатерина Александровна (Zubakina Ekaterina Aleksandrovna)**, кандидат химических наук, младший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: [mihailova\\_katya@inbox.ru](mailto:mihailova_katya@inbox.ru)

**Безручко Марина Митрофановна (Bezruchko Marina Mitrofanovna)**, кандидат химических наук, старший научный сотрудник лаборатории токсикологической химии неорганических соединений ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: [bezruchko@mail.ru](mailto:bezruchko@mail.ru)

**Губаль Анна Романовна (Gubal Anna Romanovna)**, кандидат химических наук, младший научный сотрудник кафедры аналитической химии института химии СПбГУ. E-mail: [a.r.gubal@mail.ru](mailto:a.r.gubal@mail.ru)

**Чучина Виктория Александровна (Chuchina Viktoriya Aleksandrovna)**, аспирант кафедры аналитической химии института химии СПбГУ. E-mail: [vikky95bodnar@gmail.com](mailto:vikky95bodnar@gmail.com)

**Литвинцев Богдан Сергеевич (Litvintsev Bogdan Sergeevich)**, доктор медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части клинико-диагностической поликлиники ФГБУН ИТ ФМБА России. E-mail: [litvintsevs@yandex.ru](mailto:litvintsevs@yandex.ru)