

МЕХАНИЗМЫ МИТОХОНДРИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ НЕЙРОНОВ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ МЫШЬЯКА И АЛЮМИНИЯ (ОБЗОР)

ФЛЮРИК С.В., ДРЕМЗА И.К.

Гродненский государственный медицинский университет, г. Гродно, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2022. – Том 21, №2. – С. 7-14.

THE MECHANISMS OF MITOCHONDRIAL NEURON DYSFUNCTION UNDER THE INFLUENCE OF ARSENIC AND ALUMINIUM (REVIEW)

FLIURYK S.V., DREMZA I.K.

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2022;21(2):7-14.

Резюме.

Воздействие нейротропных химических веществ (алюминий, мышьяк и др.) в результате загрязнения объектов окружающей среды может вызывать нарушение биоэнергетики нервных клеток. Цель исследования – анализ и обобщение данных литературы о механизмах воздействия мышьяка и алюминия на структуру и функции митохондрий нейронов. Источники данных: литературные источники, отражающие механизмы воздействия данных нейротоксикантов на митохондрии нейронов.

Методы. Основой данного исследования стал обзор литературы по данной теме.

Результаты. Воздействие соединений мышьяка на нервные клетки вызывает митохондриальную дисфункцию за счет активации окислительного стресса, повышения внутриклеточного уровня Ca^{2+} , снижения митохондриального мембранного потенциала и уровня кальпаина 1, а соединения алюминия увеличивают образование активных форм кислорода (АФК) и нарушают активность цитохром-с-оксидазы и энергообразующей функции митохондрий в различных типах нейронов. Дисфункция митохондрий, вызванная воздействием этих металлов, сопровождается снижением ресинтеза АТФ и активацией окислительного стресса, что в свою очередь еще больше снижает энергообразование в митохондриях по механизму порочного круга «CIRCULUS VITIOSUS»

Заключение. Представленная информация углубляет знания о механизмах нарушений биоэнергетики нейронов при воздействии соединений мышьяка и алюминия, что является основой для дальнейших исследований с целью разработки эффективных методов профилактики и терапии при острых и хронических отравлениях соединениями мышьяка и алюминия и внедрения полученных результатов в практическое здравоохранение.

Ключевые слова: митохондрии, биоэнергетика нейронов, нервная система, нейротоксичность мышьяка и алюминия, электронтранспортная цепь, митохондрии.

Abstract.

Exposure to neurotropic chemicals (aluminum, arsenic, etc.) as a result of pollution of environmental objects can cause disruption of the bioenergetics of nerve cells.

Objectives. To analyze and summarize the literature data on the mechanisms of the effects of arsenic and aluminum on the structure and functions of neuronal mitochondria. Sources of data: literature sources reflecting the mechanisms of the influence of these neurotoxicants on neuronal mitochondria.

Methods. The basis of this study was the review of literature on this topic.

Results. The influence of arsenic compounds on nerve cells causes mitochondrial dysfunction due to the activation of oxidative stress, an increase in the intracellular level of Ca^{2+} , a decrease in the mitochondrial membrane potential and the level of calpain 1, but aluminum compounds increase the formation of reactive oxygen species (ROS) and disrupt the activity of cytochrome c-oxidase and the energy-producing function of mitochondria in various types of neurons. Mitochondrial dysfunction, caused when exposed to these metals is accompanied by the decrease in ROS resynthesis and

the activation of oxidative stress, which in its turn decreases energy generation in mitochondria still to a greater extent according to the mechanism of a vicious circle («CIRCULUS VITIOSUS»).

Conclusions. The presented information deepens our knowledge about the mechanisms of neuronal bioenergetics disorders under the influence of arsenic and aluminum compounds, which is the basis for further research in order to develop effective methods of prevention, detoxification and antioxidant therapy for acute and chronic arsenic and aluminum poisoning and to implement the results obtained in practical healthcare.

Key words: mitochondria, neuronal bioenergetics, nervous system, arsenic and aluminum neurotoxicity, electron transport chain, mitochondria.

Нарушение структурно-функциональных свойств митохондрий нейронов при токсическом воздействии химических веществ (солей тяжелых металлов и др.) сопровождается развитием энергодефицита и гибелью нейронов по некротическому, апоптотическому либо аутофагическому механизму и в дальнейшем приводит к нейродегенерации, что требует разработки эффективных мер профилактики и лечения.

Материал и методы

Критерии приемлемости: исследование проводилось на основании сбора литературы. Рассматривались англо- и русскоязычные журнальные публикации, соответствующие заявленной тематике.

Источники информации. В качестве источников информации использовались базы данных ресурсов PubMed, ЭБС «Лань» системы автоматизации библиотек «Ирбис» с датами охвата с 01.01.2016 по 31.12.2021 гг.

Поиск. Электронный поиск в указанных базах данных осуществлялся с использованием ключевых слов, представляющих из себя название того или иного процесса, происходящего в митохондриях. Задавался временной промежуток поиска (с 2016 по 2021 гг.), после чего давалась команда поиска.

Отбор данных. Извлечение данных осуществлялось на основании соответствия описываемых в статьях исследований с интересующей авторов тематикой: особенностями действия алюминия и мышьяка на биоэнергетику нейроцитов. Всего было извлечено 23 статьи. Иные публикации, представленные системами в результате поиска, исключались ввиду несоответствия интересующей тематике.

Элементы данных: нервная система, мышьяк, алюминий, митохондрии, нейроны.

Результаты и обсуждение

Митохондрии играют ключевую роль в физиологических и патологических процессах в клетке, включая энергетический обмен, кальциевый гомеостаз, биосинтез липидов и апоптоз [1]. Основной функцией митохондрий является синтез АТФ, что достигается путем сопряжения окисления и фосфорилирования. Окисление энергетических субстратов осуществляется в матрице митохондрий и сопряжено с образованием НАДН⁺, который, в свою очередь, передает электроны и протоны в электрон-транспортную цепь (ЭТЦ), локализованную во внутренней мембране митохондрий. ЭТЦ состоит из четырех основных металл-содержащих белковых комплексов переносчиков электронов и протонов (I-IV). Электроны переносятся продольно мембране от I к IV комплексу и затем на молекулярный кислород, а протоны перемещаются в поперечном направлении в межмембранное пространство, что приводит к формированию протонного градиента, энергия которого используется в АТФ-синтазном комплексе (комплекс V) для ресинтеза АТФ.

В процессе функционирования ЭТЦ митохондрий за счет так называемой «утечки» электронов на молекулярный кислород образуется побочный продукт – супероксид-анион радикал (O₂^{•-}), который нестабилен и с участием митохондриальных супероксиддисмутаз (СОД) быстро превращается в пероксид водорода (H₂O₂), который, в свою очередь, в цитоплазме клетки трансформируется в другие активные формы кислорода (АФК). Чрезмерное образование АФК в митохондриях может вызвать окислительный стресс, окислительные повреждения комплексов ЭТЦ, мембран митохондрий, а также клеточных белков, липидов и ДНК. Важным механизмом нейрональных нарушений при интоксикации мышьяком и алюминием является

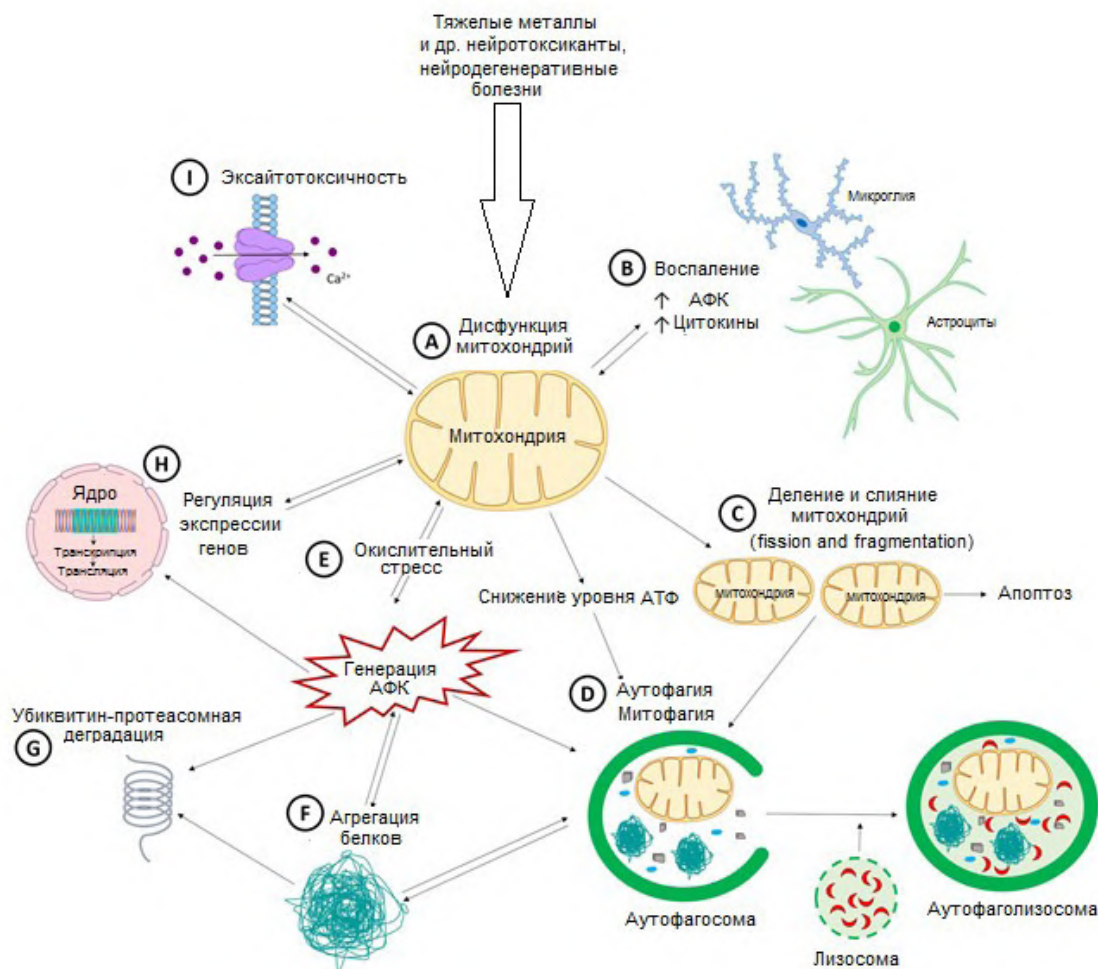


Рисунок 1 – Общие патогенетические механизмы митохондрио-зависимой нейротоксичности.

(А) Митохондриальная дисфункция – общий механизм, индуцированный многими токсикантами окружающей среды и нейродегенеративными болезнями, что приводит к каскаду взаимосвязанных клеточных дисфункций; (В) Воспалению, при котором микроглия и, в меньшей степени, астроциты высвобождают нейротоксические факторы, такие как цитокины, интерлейкины и АФК, что приводит к повреждению нейронов; (С) Ускорению деления и фрагментации митохондрий, что может инициировать высвобождение цитохрома С и апоптотическую гибель клеток; (D) Активации аутофагии и убиквитин-протеасомной деградации поврежденных белков и клеточных органелл вследствие снижения уровня АТФ, поскольку эти механизмы являются АТФ-зависимыми и чувствительными к АФК; (Е) Генерации АФК, что приводит к образованию токсичных олигомеров и белковых агрегатов (F), нарушает функцию убиквитин-протеасомной системы (G) и вызывает повреждение как ядерной, так и митохондриальной ДНК. Повреждение ДНК (H) приводит к изменению ядерной функции, нестабильности генома и митохондриальной дисфункции, поскольку ядерная ДНК кодирует многочисленные митохондриальные белки.

повреждение ядерной и незащищенной гистонами митохондриальной ДНК (рис. 1). Ранее было показано, что внутриклеточное накопление алюминия быстро приводит к дозозависимому увеличению разрывов двойных цепей ДНК, изменению числа хромосом (анеуплоидии) и остановке клеточного цикла в фазе G2/M [2], что, в конечном итоге, и будет определять дальнейшую судьбу нейрона: его выживание либо гибель по

некротическому, апоптотическому или аутофагическому механизму.

Мозг человека в состоянии покоя использует около 20% энергии АТФ, производимой митохондриями организма, в то время как на его долю приходится лишь около 2% массы тела. Основное количество производимой мозгом энергии тратится на поддержание мембранного потенциала нейронов. Важной функцией митохондрий яв-

ляется депонирование ионов кальция, которые в нейронах опосредуют динамику высвобождения нейромедиаторов.

Известно, что митохондриальная дисфункция нейронов мозга является одной из причин ряда нейродегенеративных болезней: Альцгеймера, Паркинсона, Гентингтона, аутизма, и бокового амиотрофического склероза и других форм нейродегенерации [3].

Организм человека может периодически подвергаться токсическому воздействию различных химических элементов, включая ионы тяжелых металлов, таких как мышьяк (As), алюминий (Al), кадмий (Cd), свинец (Pb), медь (Cu), марганец (Mn) и др. Являясь естественными компонентами земной коры, они попадают в биосферу в результате разнообразной деятельности человека. Основными путями их попадания в организм человека являются желудочно-кишечный тракт, легкие и кожа. Нейроны головного мозга способны эффективно устранять негативные эффекты низких концентраций этих веществ путем активации антиоксидантных ферментов, системы глутатиона, механизмов репарации ДНК, биогенеза митохондрий и митофагии в случае необратимого повреждения отдельных митохондрий.

Одним из наиболее важных механизмов нейротоксичности тяжелых металлов является их взаимодействие с сульфгидрильными группами белков, что вызывает инактивацию жизненно важных для клетки макромолекул (структурных белков, ферментов), истощение запасов восстановленного глутатиона, активацию окислительного стресса, повреждение мембранных липидов и ДНК [2, 4]. С другой стороны, строго специфичных механизмов защиты нейронов от повреждающего действия конкретных металлов не установлено. Тем не менее, их длительное поступление в организм в субтоксических дозах может привести к накоплению в ткани головного мозга до какого-то критического уровня, способного привести к окислительному стрессу и нарушению ресинтеза АТФ в митохондриях (рис. 1). При этом гибель нейронов может идти путем апоптоза и/или некроза, включая и механизм аутофагии, который еще окончательно не выяснен.

Метаболизм нейротоксичных металлов в мозге и их роль в этиологии различных видов нейродегенерации в последнее время активно исследуются, о чем свидетельствует большое количество работ, посвященных этой проблеме. Однако эффекты различных металлов и конкрет-

ные механизмы их повреждающего действия на митохондриальные процессы в нейронах окончательно не выяснены. В данном обзоре проанализированы последние данные о механизмах митохондриальной дисфункции при нейротоксичности, вызванной воздействием мышьяка и алюминия.

Мышьяк (As) – широко распространенный токсичный металлоид, который представляет опасность примерно для 200 миллионов человек в более чем 24 странах мира. Известными источниками загрязнения окружающей среды мышьяком являются электростанции, использующие бурый уголь, медеплавильные заводы. As также используется при производстве полупроводников, стекла, красителей, инсектицидов, фунгицидов и др. Загрязнение окружающей среды достигло даже нетронутых мест. Ранее было обнаружено, что в образцах снега с Эвереста уровни As и Cd превышали нормы для питьевой воды, а все образцы почвы были сильно загрязнены мышьяком. Мышьяк может поступать в кровь через кожу, желудочно-кишечный тракт и легкие при дыхании. В организме животных и человека As может накапливаться в различных органах, включая почки, легкие, печень и селезенку [5]. По данным ВОЗ, в организм человека с суточным рационом поступает в среднем 0,05-0,45 мг мышьяка. Допустимая суточная доза As 0,05 мг/кг массы тела. В зависимости от дозы мышьяк может вызывать острое или хроническое отравление; разовая доза As в количестве 30 мг смертельна для человека. Особенно опасно его накопление в различных областях мозга [6].

Исследования *in vivo* показали, что чрезмерное воздействие соединений мышьяка вызывает усиление апоптоза нейронов, приводя к нарушению развития нервной системы в онтогенезе и когнитивных функций у взрослых крыс [7]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что у взрослых и пожилых людей, проживающих в сельской местности, при содержании в питьевой воде As в количестве 3-15 мкг/л нарушаются показатели когнитивных функций и памяти, что указывает на его нейротоксичность и является фактором риска болезни Альцгеймера [8]. Однако механизмы As-нейротоксичности до конца не выяснены. На сегодняшний день ее связывают с перепроизводством нейронами амилоида A β , воспалительными реакциями [9], дефицитом тиамина, окислительным стрессом, нарушением образования нейротрансмиттеров [10],

нарушением экспрессии белков цитоскелета, митохондриальной дисфункцией и нарушением активности холинэстеразы. Митохондриальная дисфункция среди этих патогенетических факторов As-нейротоксичности играет ключевую роль (рис. 1). В экспериментах *in vitro* многочисленные исследования показали, что мышьяк может оказывать неблагоприятное воздействие на функции митохондрий. Известно, что обработка культуры клеток A172 триоксидом мышьяка (As_2O_3 , 50 мкМ в течение 8 часов) приводила к образованию агрегатов белков и митохондрий (рис. 1). Впоследствии другие исследователи также показали, что обработка арсенитом натрия ($NaAsO_2$) или As_2O_3 вызывала митохондриальную дисфункцию вследствие повышения внутриклеточного уровня Ca^{2+} , снижения митохондриального мембранного потенциала и уровней кальпаина 1 в культуре клеток N2A, клетках SHSY-5Y, в первичных астроцитах и нейронах крыс. Кроме того, исследования *in vivo* также подтвердили критическую роль окислительного стресса и митохондриальной дисфункции при индуцированной мышьяком нейротоксичности.

Хорошо известно, что митохондрия является основным источником и главной мишенью АФК [11]. Окислительный стресс, индуцированный соединениями As, тесно связан с дисфункцией митохондрий. Так, увеличение уровней АФК и усиление перекисного окисления липидов после воздействия $NaAsO_2$ в течение 28 дней сопровождалось снижением активности митохондриальных ферментов – марганец-зависимой супероксиддисмутазы (MnSOD) и каталазы в митохондриальной фракции разных областей мозга (включая стриатум, гиппокамп и лобную кору) крыс. Кроме того, в митохондриальной фракции головного мозга крыс при субтоксическом воздействии As снижались активности MnSOD, каталазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и глутатионтрансферазы. Более того, различные исследователи показали, что As напрямую нарушает тканевое дыхание посредством окислительного стресса. Так, индуцированный соединениями As окислительный стресс ингибировал активность I, II и IV комплексов в митохондриях мозга крыс. Кроме того, хроническое воздействие низких уровней As снижало экспрессию генов митохондриальных комплексов II, IV и V в мозге мышей. Таким образом, мышьяк уменьшал активность митохондриального дыхания и фосфорилирования в митохондриях

головного мозга, что, в конечном итоге, приводило к снижению продукции АТФ.

Таким образом, проанализированные источники литературы показали, что в индуцированной As-нейродегенерации ключевую роль играют механизмы окислительного стресса, приводящие к нарушению энергообразующей функции митохондрий. Многочисленные исследования показали, что наиболее важным механизмом As-нейротоксичности в ЦНС является митохондриальная дисфункция (рис. 1). Она включает нарушение гомеостаза Ca^{2+} , снижение мембранного потенциала, проницаемости митохондриальных мембран и митохондриального дыхания [12], что, в конечном итоге, приводит к повреждению и гибели нейронов по митохондриально-зависимым путям (рис. 1).

Алюминий (Al) является повсеместно распространенным на Земле металлом. Он может легко всасываться при контакте с кожей, вдыхании и проглатывании. Значительная часть алюминия поступает в организм человека с продуктами питания (22 мг), из которых всасывается 1 мг. Сульфат алюминия широко используется для очистки воды, в пищевой и фармацевтической промышленности, в медицине и других отраслях производства, что создает условия для его попадания в организм человека. Многочисленные исследования показывают, что Al может накапливаться в различных органах млекопитающих, включая кости, почки, легкие, печень, селезенку и головной мозг [13]. Растущее количество источников литературы также свидетельствует о том, что накопление Al в различных областях мозга может вызывать симптомы нейротоксичности и ухудшение способности к обучению [13]. Исследования на грызунах показали, что хроническое воздействие Al приводит к накоплению Al в гиппокампе и вызывает поведенческие нарушения [14]. В других исследованиях было показано, что Al вызывает дегенерацию нейрофибрилл. Эпидемиологические исследования показали, что Al рассматривается как потенциальный фактор риска развития нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. [15].

Некоторые исследователи высказали предположение, что в Al-токсических эффектах, включая и нейротоксичность, митохондриальная дисфункция может играть решающую роль [16]. После добавления Al к глиальным клеткам в течение 24 часов возрастало образование АФК, снижа-

лись митохондриальная дыхательная активность и запасы восстановленного глутатиона. Также воздействие Al увеличивало образование АФК и нарушало активность цитохром-с-оксидазы и энергообразующей функции митохондрий в различных типах нейронов, включая линию PC12 [17], клетки нейробластомы SH-SY5Y [18], а также мозжечковых гранулярных клеток крыс [19].

Митохондриальная дисфункция при воздействии алюминия наблюдалась также и в исследованиях *in vivo*. Острое воздействие 50 мкМ мальтоната алюминия посредством интрацеребральной инъекции вызывало высвобождение из митохондрий цитохрома с (cyt-c), что сопровождалось снижением уровня антиапоптотических белков семейства Bcl-2 и активацией проапоптотических белков: Bax, p53, эффекторной каспазы-3, а также фрагментацией ДНК в митохондриях мозга кролика. Воздействие Al в субтоксических дозах в течение 12 недель приводило к повышенному образованию АФК и снижению синтеза АТФ и уровня цитохромов в мозге крыс, что предполагало нарушение функции митохондрий (рис. 1). Кроме того, воздействие Al снижает активность MnSOD и аконитазы в различных областях мозга крыс. Результаты электронной микроскопии показали, что воздействие алюминия вызывает набухание митохондрий и их вакуолизацию, что приводило к увеличению их диаметра в нейронах гиппокампа мышей и крыс [16]. Наконец, воздействие Al повышало активность связанных с аутофагией белков LC3-II и Beclin-1 и, в то же время, подавляло экспрессию белка p62, что предполагало наличие связи между нарушением обучения и памяти и митофагией [16].

В последнее время окислительный стресс и митохондриальные нарушения рассматриваются в качестве основных мишеней нейротоксичности, вызванной алюминием. Так, использование антиоксиданта кверцетина предотвращало вызванное Al набухание митохондрий и конденсацию хроматина в гиппокампе крыс [20]. Нарингин также оказывал защитное действие на нарушение памяти у крыс при субтоксическом воздействии алюминия, предотвращая активацию митохондриального окислительного повреждения в головном мозге [21]. Позже было показано, что центелла азиатская, обладающая антиоксидантными свойствами, подавляет индуцированный алюминием окислительный стресс, повышает активность митохондриальных ферментов в гиппокампе и коре головного мозга, улучшает память [22].

Кроме того, было показано, что и другие природные антиоксиданты, такие как кроцин, куркумин и полифенолы, обладают нейропротекторным действием при Al-нейротоксичности [23]. Эти исследования показывают, что ингибирование окислительного стресса и предотвращение митохондриальной дисфункции может быть главной терапевтической стратегией при вызванном Al повреждении нейронов.

Митохондриальная дисфункция сопровождается повышением уровня внутриклеточного Ca^{2+} (I) за счет выхода из поврежденных митохондрий в цитозоль, тем самым увеличивая клеточную эксайтотоксичность. Чрезмерная активация возбуждающих рецепторов приводит, в свою очередь, к поступлению в клетку экзогенного Ca^{2+} и эксайтотоксичности, индуцируя митохондриальную деполяризацию и выход Ca^{2+} из митохондрий по механизму порочного круга.

Как показывают литературные источники, все эти механизмы, потенцируя друг друга, достигают кульминации и приводят к нейродегенерации.

Заключение

Анализ и обобщение современных литературных данных о механизмах нейротоксичности соединений алюминия и мышьяка, которые могут накапливаться в организме вследствие загрязнения окружающей среды, показывают, что ведущим механизмом их повреждающего действия является нарушение энергообразующей функции митохондрий нейронов, что, в свою очередь, предполагает разработку эффективных митохондриотропных средств для профилактики и терапии этих нарушений. В частности, в качестве таких средств могут быть использованы антиоксиданты растительного происхождения, доноры SH-групп, «хелаторы» (унитиол, липоевая кислота) и другие перспективные, в том числе адресные митохондриопротекторные препараты или их комплексы.

Литература

1. Smith, E. F. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis / E. F. Smith, P. J. Shaw, K. J. De Vos // *Neurosci. Lett.* – 2019 Sep. – Vol. 710. – 132933.
2. Aluminum Enters Mammalian Cells and Destabilizes Chromosome Structure and Number / M. R. Tenan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021 Sep. – Vol. 22, N 17. – 9515.
3. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in

- autism spectrum disorder / G. Bjorklund [et al.] // Environ. Res. – 2018 Oct. – Vol. 166. – P. 234–250.
4. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic / M. Balali-Mood [et al.] // Front Pharmacol. – 2021 Apr. – Vol. 12. – 643972.
 5. Kuivenhoven, M. Arsenic Toxicity / M. Kuivenhoven, K. Mason // StatPearls [Electronic resource]. – Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2022. – Mode of access:
 6. Mochizuki, H. Arsenic Neurotoxicity in Humans / H. Mochizuki // Int. J. Mol. Sci. – 2019 Jul. – Vol. 20, N 14. – 3418.
 7. Chandravanshi, L. P. Arsenic-Induced Neurotoxicity by Dysfunctioning Cholinergic and Dopaminergic System in Brain of Developing Rats / L. P. Chandravanshi, R. Gupta, R. K. Shukla // Biol. Trace Elem. Res. – 2019 May. – Vol. 189, N 1. – P. 118–133.
 8. Arsenic Exposure Contributes to the Bioenergetic Damage in an Alzheimer's Disease Model / S. A. Nino [et al.] // ACS Chem. Neurosci. – 2019 Jan. – Vol. 10, N 1. – P. 323–336.
 9. Escudero-Lourdes, C. Toxicity mechanisms of arsenic that are shared with neurodegenerative diseases and cognitive impairment: Role of oxidative stress and inflammatory responses / C. Escudero-Lourdes // Neurotoxicology. – 2016 Mar. – Vol. 53. – P. 223–235.
 10. Arsenic affects inflammatory cytokine expression in Gallus gallus brain tissues / X. Sun [et al.] // BMC Vet. Res. – 2017 Jun. – Vol. 13, N 1. – P. 157.
 11. Improvement of obesity-associated disorders by a small-molecule drug targeting mitochondria of adipose tissue macrophages / Y. Wang [et al.] // Nat. Commun. – 2021. – Vol. 12. – P. 102.
 12. Arsenic trioxide and copper sulfate induced apoptosis and autophagy associated with oxidative stress and perturbation of mitochondrial dynamics in the thymus of Gallus gallus / J. Liu [et al.] // Chemosphere. – 2019 Mar. – Vol. 219. – P. 227–235.
 13. Aluminum chloride-induced amyloid beta accumulation and endoplasmic reticulum stress in rat brain are averted by melatonin / K. Promyo [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2020 Dec. – Vol. 146. – 111829.
 14. Neurotoxicity of aluminum oxide nanoparticles and their mechanistic role in dopaminergic neuron injury involving p53-related pathways / H. Liu [et al.] // J. Hazard. Mater. – 2020 Jun. – Vol. 392. – 122312.
 15. Aluminum in Neurological and Neurodegenerative Disease / D. R. C. McLachlan [et al.] // Mol. Neurobiol. – 2019 Feb. – Vol. 56, N 2. – P. 1531–1538.
 16. Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle-Induced Impairment of Learning and Memory in Mice / T. Huang [et al.] // Neurotox. Res. – 2020 Apr. – Vol. 39, N 2. – P. 378–391.
 17. Rahmani, S. The Hydroalcoholic Extract of Saffron Protects PC12 Cells against Aluminum-Induced Cell Death and Oxidative Stress in Vitro / S. Rahmani, J. Saberzadeh, M. A. Takshid // Iran. J. Med. Sci. – 2020 Jan. – Vol. 45, N 1. – P. 59–66.
 18. Neurotoxic effects of aluminum are associated with its interference with estrogen receptors signaling / I. Tsialtas [et al.] // Neuro Toxicol. – 2020 Mar. – Vol. 77. – P. 114–126.
 19. Mitochondrial Ferritin Deletion Exacerbates beta-Amyloid-Induced Neurotoxicity in Mice / P. Wang [et al.] // Oxid. Med. Cell. Longev. – 2017. – Vol. 2017. – 1020357.
 20. Quercetin attenuates neuronal death against aluminum-induced neurodegeneration in the rat hippocampus / D. R. Sharma [et al.] // Neuroscience. – 2016 Jun. – Vol. 324. – P. 163–176.
 21. Prakash, A. Naringin protects memory impairment and mitochondrial oxidative damage against aluminum-induced neurotoxicity in rats / A. Prakash, B. Shur, A. Kumar // Int. J. Neurosci. – 2013 Sep. – Vol. 123, N 9. – P. 636–645.
 22. Prakash, A. Effect of Centella asiatica against aluminum-induced neurotoxicity in rats: Possible relevance to its anti-oxidant and anti-apoptosis mechanism / A. Prakash, A. Kumar // Neurol. Sci. – 2013 Aug. – Vol. 34, N 8. – P. 1403–1409.
 23. Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer's disease / C. Wang [et al.] // Int. J. Mol. Med. – 2019 Feb. – Vol. 43, N 2. – P. 956–966.

Поступила 31.01.2022 г.

Принята в печать 21.04.2022 г.

References

1. Smith EF, Shaw PJ, De Vos KJ. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. Neurosci Lett. 2019 Sep;710:132933. doi: 10.1016/j.neulet.2017.06.052
2. Tenan MR, Nicolle A, Moralli D, Verbouwe E, Jankowska JD, Durin MA, et al. Aluminum Enters Mammalian Cells and Destabilizes Chromosome Structure and Number. Int J Mol Sci. 2021 Sep;22(17):9515. doi: 10.3390/ijms22179515
3. Bjørklund G, Skalny AV, Rahman MM, Dadar M, Yassa HA, Aaseth J, et al. Toxic metal(loid)-based pollutants and their possible role in autism spectrum disorder. Environ Res. 2018 Oct;166:234-250. doi: 10.1016/j.envres.2018.05.020
4. Balali-Mood M, Naseri K, Tahergorabi Z, Khazdair MR, Sadeghi M. Toxic Mechanisms of Five Heavy Metals: Mercury, Lead, Chromium, Cadmium, and Arsenic. Front Pharmacol. 2021 Apr;12:643972. doi: 10.3389/fphar.2021.643972
5. Kuivenhoven M, Mason K. Arsenic Toxicity. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.statpearls.com/>. [Accessed 06th Apr 2022].
6. Mochizuki H. Arsenic Neurotoxicity in Humans. Int J Mol Sci. 2019 Jul;20(14):3418. doi: 10.3390/ijms20143418
7. Chandravanshi LP, Gupta R, Shukla RK. Arsenic-Induced Neurotoxicity by Dysfunctioning Cholinergic and Dopaminergic System in Brain of Developing Rats. Biol Trace Elem Res. 2019 May;189(1):118-133. doi: 10.1007/s12011-018-1452-5
8. Niño SA, Morales-Martínez A, Chi-Ahumada Erika, Carrizales L, Salgado-Delgado R, Pérez-Severiano F, et al. Arsenic Exposure Contributes to the Bioenergetic Damage in an Alzheimer's Disease Model. ACS Chem Neurosci. 2019 Jan;10(1):323-336. doi: 10.1021/acchemneuro.8b00278
9. Escudero-Lourdes C. Toxicity mechanisms of arsenic that are shared with neurodegenerative diseases and cognitive

- impairment: Role of oxidative stress and inflammatory responses. *Neurotoxicology*. 2016 Mar;53:223-235. doi: 10.1016/j.neuro.2016.02.002
10. Sun X, He Y, Guo Y, Li S, Zhao H, Wang Y, et al. Arsenic affects inflammatory cytokine expression in Gallus gallus brain tissues. *BMC Vet Res*. 2017 Jun;13(1):157. doi: 10.1186/s12917-017-1066-8
 11. Wang Yi, Tang B, Long L, Luo P, Xiang W, Li X, et al. Improvement of obesity-associated disorders by a small-molecule drug targeting mitochondria of adipose tissue macrophages. *Nat Commun*. 2021;12:102. doi: 10.1038/s41467-020-20315-9
 12. Liu J, Zhao H, Wang Y, Shao Y, Zong H, Zeng X, et al. Arsenic trioxide and copper sulfate induced apoptosis and autophagy associated with oxidative stress and perturbation of mitochondrial dynamics in the thymus of Gallus gallus. *Chemosphere*. 2019 Mar;219:227-235. doi: 10.1016/j.chemosphere.2018.11.188
 13. Promyo K, Iqbal F, Chaidee N, Chetsawang B. Aluminum chloride-induced amyloid beta accumulation and endoplasmic reticulum stress in rat brain are averted by melatonin. *Food Chem Toxicol*. 2020 Dec;146:111829. doi: 10.1016/j.fct.2020.111829
 14. Liu H, Zhang W, Fang Y, Yang H, Tian L, Li K, et al. Neurotoxicity of aluminum oxide nanoparticles and their mechanistic role in dopaminergic neuron injury involving p53-related pathways. *J Hazard Mater*. 2020 Jun;392:122312. doi: 10.1016/j.jhazmat.2020.122312
 15. McLachlan DRC, Bergeron C, Alexandrov PN, Walsh WJ, Pogue AI, Percy ME, et al. Aluminum in Neurological and Neurodegenerative Disease. *Mol Neurobiol*. 2019 Feb;56(2):1531-1538. doi: 10.1007/s12035-018-1441-x
 16. Huang T, Guo W, Wang Y, Chang L, Shang N, Chen J, et al. Involvement of Mitophagy in Aluminum Oxide Nanoparticle-Induced Impairment of Learning and Memory in Mice. *Neurotox Res*. 2021 Apr;39(2):378-391. doi: 10.1007/s12640-020-00283-0
 17. Rahmani S, Saberzadeh J, Takhshid MA. The Hydroalcoholic Extract of Saffron Protects PC12 Cells against Aluminum-Induced Cell Death and Oxidative Stress in Vitro. *Iran J Med Sci*. 2020 Jan;45(1):59-66. doi: 10.30476/ijms.2019.44971
 18. Tsialtas I, Gorgogietas VA, Michalopoulou M, Komninou A, Liakou E, Georgantopoulos A, et al. Neurotoxic effects of aluminum are associated with its interference with estrogen receptors signaling. *Neurotoxicology*. 2020 Mar;77:114-126. doi: 10.1016/j.neuro.2020.01.004
 19. Wang P, Wu Q, Wu W, Li H, Guo Y, Yu P, et al. Mitochondrial Ferritin Deletion Exacerbates beta-Amyloid-Induced Neurotoxicity in Mice. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:1020357. doi: 10.1155/2017/1020357
 20. Sharma DR, Wani WY, Sunkaria A, Kandimalla RJ, Sharma RK, Verma D, et al. Quercetin attenuates neuronal death against aluminum-induced neurodegeneration in the rat hippocampus. *Neuroscience*. 2016 Jun;324:163-76. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.02.055
 21. Prakash A, Shur B, Kumar A. Naringin protects memory impairment and mitochondrial oxidative damage against aluminum-induced neurotoxicity in rats. *Int J Neurosci*. 2013 Sep;123(9):636-45. doi: 10.3109/00207454.2013.785542
 22. Prakash A, Kumar A. Effect of Centella asiatica against aluminum-induced neurotoxicity in rats: Possible relevance to its anti-oxidant and anti-apoptosis mechanism. *Neurol Sci*. 2013 Aug;34(8):1403-9. doi: 10.1007/s10072-012-1252-1
 23. Wang C, Cai X, Hu W, Li Z, Kong F, Chen X, et al. Investigation of the neuroprotective effects of crocin via antioxidant activities in HT22 cells and in mice with Alzheimer's disease. *Int J Mol Med*. 2019 Feb;43(2):956-966. doi: 10.3892/ijmm.2018.4032

Submitted 31.01.2022

Accepted 21.04.2022

Сведения об авторах:

Флюрик С.В. – преподаватель кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет;

Дремза И.К. – к.б.н., доцент кафедры патологической физиологии им. Д.А. Маслакова, Гродненский государственный медицинский университет.

Information about authors:

Fliuryk S.V. – lecturer of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University;

Dremza I.K. – Candidate of Biological Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov, Grodno State Medical University.

Адрес для корреспонденции: Республика Беларусь, 230009, г. Гродно, ул. Горького, 80, Гродненский государственный медицинский университет, кафедра патологической физиологии им. Д.А. Маслакова. E-mail: sflurik@gmail.com – Флюрик Сергей Владимирович.

Correspondence address: Republic of Belarus, 230009, Grodno, 80 Gorky str., Grodno State Medical University, Chair of Pathological Physiology named after D.A. Maslakov. E-mail: sflurik@gmail.com – Siarhei V. Fliuryk.