

К.І. Богуцька, Ю.І. Прилуцький, Д.М. Ноздренко

Використання алюмінію та його сполук у біомедичних дослідженнях

Враховуючи нанорозмірність функціональних компонентів живих клітин, застосування нанотехнологій у біомедичних дослідженнях наразі актуальне завдання. Одним з таких напрямків є використання наночастинок алюмінію для молекулярної діагностики, адресної доставки лікарських засобів, розробки нових фармпрепаратів. Розглянуто дію хлориду алюмінію на регуляторні механізми скорочення гладеньких і скелетних м'язів, а також вплив іонів алюмінію на АТФазну активність і суперпреципітацію актоміозину різних типів м'язів.

Ключові слова: алюміній, скорочення, м'язи.

ВСТУП

Відомо, що алюміній та його сполуки виявляють токсичну дію на живі організми завдяки їх надходженню та акумуляції в органах і тканинах, що супроводжується порушенням нормальних обмінних процесів і розвитком патології [17, 22, 23, 31]. Джерелом надходження алюмінію до організму можуть бути його комплекси з поліфенолами рослинного походження, питна вода, їжа, різні косметичні засоби, фармацевтичні препарати (адсорбівні, антацидні, захисні та знеболювальні) та вакцини. Так, алюміній входить до складу медичних препаратів, зокрема алмагелю, фосфалюгелю, смекти, маалоксу, гасталу, гастралюгелю, алюгастрину, антациду, алюмагу, які мають антацидну активність (знижують кислотність шлункового соку) та обволікаючий ефект, сприяючи захисту слизової оболонки шлунка. Наприклад, силікат алюмінію (біла глина, каолін) і палений галун застосовують зовнішньо, як правило, у вигляді присипок, мазей і паст у лікуванні шкірних захворювань. Гідроксид алюмінію застосовують внутрішньо як антацидний

засіб за виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, гострих і хронічних гіперацидних гастритах і харчових отруєннях. У складі вакцин алюміній, у вигляді фосфату або гідроксиду, використовують як ад'ювант, що сприяє підсиленню та подовженню імунної відповіді на введення антигенів [6, 34].

Для деяких регіонів України комбінована дія на організм малих доз опромінення та інтоксикації алюмінієм є актуальною проблемою [28]. Значна увага, наприклад, приділяється дослідженню впливу на організм людини і тварин фосфіду алюмінію, який широко використовують у складі пестицидів, зокрема інсектицидів і родентицидів (зооцидів), що може призводити до отруєння організму загалом [12, 26].

Нині важливим залишається вивчення молекулярних механізмів впливу алюмінію на центральну нервову, кісткову, скоротливу та серцево-судинну системи організму людини. В літературі описано деякі патології, викликані дією алюмінію [16, 22, 23]: легеневий алюміноз, алюмінієва діалізна енцефалопатія, алюмінієва остеодистрофія, його нако-

© К.І. Богуцька, Ю.І. Прилуцький, Д.М. Ноздренко

пичення в центральній нервовій системі та відкладання при хворобі Альцгеймера тощо. Також до патології, зумовленої підвищеним вмістом алюмінію в організмі людини, відносять накопичення його в серці, внаслідок чого порушується ритмічна діяльність [19]. Останніми роками можна прослідкувати зв'язок між зростанням кількості злоякісних новоутворень та виробництвом і застосуванням алюмінію: жодна речовина чи хімічний елемент не дає таких статистично достовірних даних, як алюміній та його похідні. Так, значно збільшилася захворюваність на рак легенів – у золі однієї сигарки вміст алюмінію сягає 100 мг, а у димі – близько 1 мг. Тому наразі його розглядають як універсальний канцероген. Механізм виникнення лімфо- та ретикулосарком пов'язують з блокуванням паратгормону, завдяки накопиченню алюмінію у клітинах парацитоподібної залози, що призводить до втрати кальцію і початку остеомаляції. Взагалі, з віком у курців, працівників асбесто-цементних та алюмінієвих заводів алюміній накопичується у слизовій оболонці шлунка, легенях, печінці, нирках та інших органах, що також може призвести до розвитку злоякісних пухлин. Високі концентрації цього металу можуть затримуватись у кістках і м'язах у вигляді нерозчинних фосфатів. Його відкладення може стати причиною хронічних болей у м'язах (міалгій), які важко піддаються лікуванню і, можливо, є одним з факторів у розвитку розсіяного склерозу. Що стосується впливу іонів алюмінію на механізми м'язового скорочення, то з аналізу літературних даних можна зробити припущення, що його дія може бути спрямована як на нервово-м'язову передачу, так і безпосередньо на скоротливий апарат м'язів.

Використання наночастинок алюмінію у біомедицині. Нині інтенсивно розвивається новий напрямок біомедичного використання наночастинок металів, зокрема і алюмінію, які характеризуються унікальними фізико-хімічними та фармакологічними властивостями, відмінними від звичайних сполук цих ме-

талів [1, 17]. Так, у травматології та ортопедії застосовують розроблені сполуки Al-C-O, які мають алюмінієву матрицю з рівномірно розподіленими у ній наночастинками Al_4C_3 і Al_2O_3 . Передбачається, що завдяки високій чистоті матеріалу та інертності до кісткових і м'язових тканин оксиду і карбиду алюмінію, цей матеріал є прийнятним для зовнішнього і внутрішнього остеосинтезу [30].

Нанодротинки Al_2O_3 , нанесені на поверхню медичних імплантатів, сприяють адгезії остеобластів та підвищують їх біосумісність з тканинами людини. Нанорозмірні мембрани з анодованого оксиду алюмінію можуть бути заселені живими клітинами з обох боків. При цьому прямого контакту між клітинами не відбувається, однак вони обмінюються молекулами, розмір яких корелює з розміром пор у мембрані. Застосування таких мембран у медицині для вирощування шарів клітин дуже зручне, оскільки вони є світлопроникними і можуть бути досліджені із застосуванням оптичного мікроскопа. Наразі ці нанорозмірні мембрани успішно застосовують для вирощування клітин шкіри. Живу тканину з мембрани легко видаляють і переносять безпосередньо на рану. Можна також не відділяти клітини від мембрани, а розміщувати імплантат мембраною назовні. Алюмінієва підкладка не заважає обміну речовин між повітрям і тканиною, проте захищає рану від проникнення мікроорганізмів [24].

Також відомо, що деякі фоточутливі сполуки алюмінію можуть пригнічувати розмноження штамів деяких мікроорганізмів [7]. Частинки Al_2O_3 розміром 30–103 нм здатні послаблювати синтез мРНК, викликати проліферацію клітин і порушення функцій мітохондрій [2].

Таргентна доставка лікарських засобів – один з напрямків застосування наночастинок гідроксиду алюмінію [17, 35]. Досліджено емнісні характеристики наносфер $-AlO(OH)$, що утворюються змішуванням двох рідинних фаз (води і жиру) з формуванням міцел. Основним у формуванні наносфер є ядро, на

якому надалі наростає оболонка преципітату наноелементів, переважно алюмінію. Надалі ядерна основа вилучається, утворюються порожнисті сфери діаметром 30 нм і завтовшки 5–6 нм. У разі наповнення таких сфер діючою речовиною (лікарськими засобами) подальше їх звільнення відбувається зі зміною осмотичного тиску. Дослідження методом фотолюмінесценції показали, що такі сфери – стійкий засіб транспорту діючої речовини, що витримує центрифугування. Така речовина вивільнюється у разі впливу на міцелу органічних кислот [5]. На основі сполук nanoалюмінію створено каркасні таблетки з пролонгованою дією, що забезпечують точне, тривале та контрольоване дозування хімічних реагентів і каталізаторів для доставки в організм. Неорганічний нанопористий адсорбент Neusilin US2 (Fuji Chemical Industries Co. Ltd.) – це сполука оксидів алюмінію та магнію; порошок нетоксичний і складається з високопористих сферичних елементів із середнім розміром 110 нм і площею поверхні 370–420 м². Такий матеріал можна спресовувати у формі таблеток [29].

Наночастинки алюмінію мають властивість візуально, кількісно й якісно виступати як біомаркери за допомогою концентрування та посилення сигналу від них. Вони захищають біомолекули від деградації [10]. Підтверджено, що магнітні наночастинки, вкриті «липкими» фрагментами (антитілами, ділянками ДНК), отримують сигнал від незначної кількості біомолекул, який можна реєструвати для діагностики захворювання. На одну наночастинку можна «посадити» кілька таких фрагментів, що дає змогу одночасно виявляти декілька захворювань [18].

Контрастні речовини у медицині застосовують для візуалізації таких органів, які при звичайному рентгенологічному дослідженні не дають достатньої щільності тіні і тому погано диференціюються від органів і тканин, що їх оточують. Наночастинки алюмінію, міді, заліза, які залучаються в обмінні процеси організму, посилюють ефективність кон-

трастних речовин. Завдяки своїм розмірам, формі, площі поверхні та її стабільності такі наночастинки можуть накопичувати контраст саме там, де це необхідно для діагностики патологічного процесу. Їх можна візуалізувати за допомогою різних методів: магнітного резонансу, ультразвуку, флюоресценції, комп'ютерної та ядерної томографії [35].

Проте використання наночастинок алюмінію у біомедичних цілях можливе лише за умов всебічного дослідження токсикологічних аспектів їх впливу на організм людини і тварин. Особливо це стосується вмісту сполук алюмінію у питній воді та зростання споживання харчових продуктів, які забруднені цим металом [11, 13, 36]. Нині існують дані, інколи навіть протилежні, щодо токсичності наночастинок сполук алюмінію для клітин різних біооб'єктів [14, 18, 27, 32, 33, 37, 38].

Розчинні у воді сполуки алюмінію всмоктуються на рівні дванадцятипалої кишки та шлунка і, зв'язуючись з білками, через 24 год після прийому їжі потрапляють у кров. До 40–50 % введеного алюмінію затримується в організмі упродовж близько 300 діб. При прийомі всередину токсичний вплив на людину деяких сполук цього металу спостерігається за таких доз: ацетат алюмінію – 0,2–0,4 мкг/кг, гідроксид алюмінію – 3,7–7,3 мг/кг, алюмокалієві галуни – 2,9 мг/кг. Для людини летальною вважається доза 1,3–6,2 г/добу.

Модульовальна дія хлориду алюмінію на регуляторні механізми скорочення гладеньких м'язів. Вивчали дію розчину хлориду алюмінію на регуляторні процеси скорочення гладеньких м'язів саесум та вивільнення Ca²⁺ з ріанодинчутливого депо саркоплазматичного ретикулума гладеньком'язових клітин [8, 9, 20]. Встановлено, що хлорид алюмінію підсилює порівняно з контролем фазний компонент гіперкалієвої (60 ммоль/л) контрактури гладеньком'язових смужок. За концентрації цієї речовини 10⁻⁵ моль/л показник скорочення перевищував контроль більше ніж у 1,5 раза, а за концентрації 10⁻⁶ – більше ніж удвічі. Відмивання нормальним розчином Кребса

м'язових препаратів відновлювало фазний компонент скорочення гладеньком'язових смужок, викликаного гіперкалієвим розчином. Отримані результати свідчать про модулювальну дію хлориду алюмінію на потенціалкерований вхід іонів кальцію з позаклітинного середовища до цитоплазми міоцитів.

Дію розчину хлориду алюмінію на гладенькі м'язи саесум суттєво, як було встановлено у дослідях, модулюють флавоноїди, зокрема кверцетин. Під його впливом ефекти іонів алюмінію на гіперкалієву контрактуру проявлялися вже за концентрації 10^{-11} моль/л. За цих умов сила фазного компонента скорочення, викликаного гіперкалієвим розчином Кребса, порівняно з контролем збільшувалась більше ніж у 2,5 раза. Спостерігали збільшення кофеїнвикликаних скорочень гладеньком'язових смужок. Зростання концентрації комплексу до 10^{-7} моль/л викликало пригнічення сили кофеїнової контрактури. Відмивання м'язових препаратів нормальним розчином Кребса повністю не відновлювало як фазний компонент гіперкалієвої контрактури, так і силу кофеїнового скорочення [9, 20]. Ці результати свідчать про здатність хлориду алюмінію у комплексі з кверцетином проникати в міоцити і модулювати механізми вивільнення іонів кальцію з внутрішньоклітинних депо.

Вплив хлориду алюмінію на динамічні показники скорочення скелетних м'язів. Вивчали дію хлориду алюмінію у діапазоні концентрацій 10^{-2} – 10^{-6} моль/л для встановлення значення доз, які викликають зміни динамічних показників скорочення [15]. Доведено, що розчини хлориду алюмінію за концентрацій, нижчих від 10^{-4} моль/л не впливали на функціонування скелетно-м'язових препаратів. Внаслідок дії на м'язові волокна розчинів хлориду алюмінію сила та довжина м'язових волокон у досліджуваному діапазоні концентрацій поступово зменшувались, однак у концентраціях 10^{-2} , 10^{-3} і 10^{-4} моль/л спостерігали нелінійний характер цих характеристичних кривих. Зміни силової відповіді та амплітуди довжини м'язового скорочення

за дії хлориду алюмінію дають можливість стверджувати про вибіркового характер його впливу на скоротливі елементи. Припускається, що використання $AlCl_3$ викликає оборотні реакції в ланцюзі генерації сили актоміозинним комплексом.

Оскільки, як зазначалось вище, комбінації флавоноїдів з металами характеризуються кращою проникністю через мембрани, були проведені дослідження їх впливу на скорочення скелетних м'язів. Зокрема, встановлено, що суміш розчинів 10^{-5} моль/л кверцетину та 10^{-6} моль/л $AlCl_3$ викликала помітне зменшення сили та довжини м'язового скорочення [15]. При дослідженні впливу суміші 10^{-3} моль/л рутину та 10^{-4} моль/л $AlCl_3$ виявлено поступове зменшення сили та зміни довжини м'язового скорочення, а для суміші розчину 10^{-3} моль/л рутину та 10^{-3} моль/л $AlCl_3$ встановлено суттєве зменшення змін м'язового скорочення.

Отже, комплекси іонів алюмінію з флавоноїдами характеризуються значною синергетичною інгібуючою дією щодо динаміки м'язового скорочення.

Вплив іонів алюмінію на АТФазну активність і суперпреципітацію (СПП) актоміозину серцевого, гладеньких і скелетних м'язів. Встановлено [3, 4, 21], що іони алюмінію за певних концентрацій значною мірою пригнічують перебіг АТФазної реакції міозину серцевого м'яза. Для АТФазної реакції міозину гладеньких м'язів виявлено подвійний ефект, а саме активацію і гальмування [2].

СПП пов'язана з функціонуванням актоміозинової АТФази. Враховуючи, що гідроліз АТФ здійснюється міозином, можна очікувати, що структурні перебудови, які спостерігаються в період утворення інтермедіатів міозину, будуть проявлятися і при СПП актоміозину.

Вивчали кінетичні криві реакції СПП актоміозину серцевого м'яза за наявності різних концентрацій іонів алюмінію [3, 4]. Так, при додаванні до реакційної суміші АТФ реєстрували реакцію СПП, яка характеризувалася поступовим зростанням оптичної

щільності актоміозину з подальшим виходом на плато. Додавання 10^{-5} моль/л $AlCl_3$ не призводило до помітної зміни швидкості та ступеня СПП, яка спостерігалася при додаванні до актоміозину лише АТФ. При підвищенні концентрації іонів алюмінію до $5 \cdot 10^{-4}$ моль/л перебіг реакції СПП змінювався: на кривих СПП актоміозину з'являлася рефрактерна фаза (це досить сповільнена фаза незначного зростання оптичної щільності актоміозину без помітних преципітуючих структур), яка переходила у швидку фазу зростання оптичної щільності. Остання в свою чергу завершувалася виходом кінетичних кривих реакції СПП на плато. За концентрації іонів алюмінію 10^{-3} моль/л реакція СПП пригнічувалася повністю.

При взаємодії іонів алюмінію з актоміозиним скелетних м'язів також відслідковувалася певна залежність показників СПП від концентрації згаданих катіонів [3, 21]. При додаванні до актоміозину АТФ реакція СПП проходила порівняно швидко. У тому разі, коли реакційна суміш містила 10^{-4} моль/л іонів алюмінію, спостерігалася значне зростання ступеня СПП і зменшення швидкості її реакції. Преципітат, що утворювався під час реакції, був нестійким і здатним до зсідання. Подальше підвищення концентрації іонів алюмінію до $8 \cdot 10^{-4}$ моль/л супроводжувалося значним зниженням швидкості реакції СПП актоміозину та утворенням стійкого до зсідання преципітату. За більш високих концентрацій іонів алюмінію швидкість реакції СПП знову збільшувалася, але її ступінь значно зменшувався. При взаємодії актоміозину з Al^{3+} у концентрації $2 \cdot 10^{-3}$ моль/л і більше реакція СПП повністю пригнічувалася, на користь чого свідчив той факт, що оптична щільність актоміозину впродовж досліду залишалася на вихідному рівні.

Отже, СПП актоміозину серцевого м'яза була більш сповільненого характеру порівняно зі скелетними м'язами. Разом з тим характер впливу іонів алюмінію на СПП актоміозину серцевого м'яза подібний до того,

який проявлявся у разі актоміозину скелетних м'язів, а саме: за певних значень концентрацій іони алюмінію сповільнювали реакцію СПП актоміозину та зменшували її ступінь, а за більш високих концентрацій вона пригнічувалася. Таким чином, іони алюмінію можуть суттєво впливати на скоротливий комплекс білків скелетних і серцевого м'язів.

Отже, літературні дані доводять, що малі концентрації алюмінію та його сполук можуть бути біомаркерами, контейнерами для транспортування ліків, компонентами нових фармпрепаратів. Вони здатні значною мірою впливати на скорочення м'язів, зокрема пригнічувати реакцію СПП актоміозину серцевого та скелетних м'язів, а також активувати/інгібувати АТФазну реакцію міозину різних типів м'язів. Ці ефекти мають важливе значення у подальших дослідженнях впливу алюмінію та його сполук на функціональний стан тих чи інших органів і тканин організму для корекції викликаних ними патологій.

**Е.И. Богуцкая, Ю.И. Прилуцкий,
Д.Н. Ноздренко**

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АЛЮМИНИЯ И ЕГО СОЕДИНЕНИЙ В БИМЕДИЦИНСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Учитывая наноразмерность функциональных компонентов живых клеток, применение нанотехнологий в биомедицине сейчас актуальная задача. Одним из таких направлений является использование наночастиц алюминия для молекулярной диагностики, адресной доставки лекарственных средств, разработки новых фармпрепаратов. Рассмотрено действие хлорида алюминия на регуляторные механизмы сокращения гладких и скелетных мышц, а также влияние ионов алюминия на АТФазную активность и суперпреципитацию актомиозина различных типов мышц.

Ключевые слова: алюминий, сокращение, мышцы.

K.I. Bogutska, Yu.I. Prylutsky, D.M. Nozdrenko

THE USE OF ALUMINUM AND ITS COMPOUNDS IN THE BIOMEDICAL PURPOSES

Taking into consideration the nanodimension of functional components of living cells, the application of nanotechnology

in the biomedical purposes is currently an urgent task. One of these directions is the use of aluminum nanoparticles for molecular diagnostics, targeted delivery of drugs, the development of new pharmaceuticals. The action of aluminum chloride on the regulatory mechanisms of smooth and skeletal muscle contraction and also the effect of aluminum ions on the ATPase activity and superprecipitation of actomyosin of different types of muscles is discussed.

Key words: aluminum, contraction, muscles.

Taras Shevchenko National University, Kyiv

REFERENCES

- Andrusishina I.N. Metal nanoparticles: ways of receiving, physical and chemical properties, methods of research and toxicity assessment. *Modern Problems Toxicol* 2011; **3**: 5-14.
- Bogutska K. Comparative studies of modulating ion aluminum ATP-ase activity of cardiac myosin and smooth muscle. *Bulletin of Kiev National Taras Shevchenko University. Biology* 2012; **60**: 25-7.
- Bogutska K.I., Danilova V.M., Minchenko P.G., Sheremet L.P., Miroshnichenko M.S. Influence of aluminium ions on superprecipitation of the cardiac and skeletal muscle actomyosin. *Biopolymers and cell* 2003; **19**(4): 362-6.
- Bogutska K.I., Prylutskyy Yu.I., Sklyarov Yu.P. The influence of aluminum ions on actomyosin superprecipitation and myosin ATPase activity in cardiac muscle. *Ukrainica Bioorganica Acta* 2011; **9**(2): 41-5.
- Buchold D.H., Feldmann C. Nanoscale gamma-AIO(OH) hollow spheres: synthesis and container-type functionality. *Nano Lett* 2007 Nov; **7**(11): 3489-92.
- Clapp T., Siebert P., Chen D., Jones Braun L. Vaccines with aluminum-containing adjuvants: optimizing vaccine efficacy and thermal stability. *J Pharm Sci* 2011 Feb; **100**(2): 388-401.
- Dastjerdi R., Montazer M. A review on the application of inorganic nano-structured materials in the modification of textiles: focus on anti-microbial properties. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2010 Aug 1; **79**(1): 5-18.
- Davidovskaya T.L., Bogutska K.I. Modulatory effect of aluminum ions on smooth muscle contraction. *Neurophysiology* 2003; **35**(3/4): 342.
- Davidovskaya T.L., Bogutska K.I., Minchenko P.G., Miroshnichenko N.S. Modulatory effect of aluminium and its complex with quercetin of muscle contractile regulatory mechanisms. *Biopolymers and cell* 1998; **14**(6): 534-9.
- Geho D.H., Lahar N., Ferrari M., Petricoin E.F., Liotta L.A. Opportunities for nanotechnology-based innovation in tissue proteomics. *Biomed Microdevices* 2004 Sep; **6**(3): 231-9.
- Gura K.M. Aluminum contamination in products used in parenteral nutrition: has anything changed? *Nutrition* 2010 Jun; **26**(6): 585-94.
- Gurjar M., Baronia A.K., Azim A., Sharma K. Managing aluminum phosphide poisonings. *J Emerg Trauma Shock* 2011 Jul; **4**(3): 378-84.
- Hernández-Sánchez A., Tejada-González P., Arteta-Jiménez M. Aluminium in parenteral nutrition: a systematic review. *Eur J Clin Nutr* 2013 Mar; **67**(3): 230-8.
- Kim I.S., Baek M., Choi S.J. Comparative cytotoxicity of Al₂O₃, CeO₂, TiO₂ and ZnO nanoparticles to human lung cells. *J Nanosci Nanotechnol* 2010 May; **10**(5): 3453-8.
- Kotsan I.Ya., Miroshnichenko M.S., Makarchuk M.Yu., Nozdrenko D.M., Melnichuk O.M. Influence of aluminium compounds on the muscle fiber contraction. «*Biomaterials-2008*». *Conf materials* 2008: 101-106.
- Kumar V., Gill K.D. Aluminium neurotoxicity: neurobehavioural and oxidative aspects. *Arch Toxicol* 2009 Nov; **83**(11): 965-78.
- Loomba L., Scarabelli T. Metallic nanoparticles and their medicinal potential. Part II: aluminosilicates, nanobiomagnets, quantum dots and cochleates. *Ther Deliv* 2013 Sep; **4**(9): 1179-96.
- Medina C., Santos-Martinez M.J., Radomski A., Corrigan O.I., Radomski M.W. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance. *Br J Pharm* 2007 Mar; **150**(5): 552-8.
- Mehrpour O., Jafarzadeh M., Abdollahi M. A systematic review of aluminium phosphide poisoning. *Arh Hig Rada Toksikol* 2012 Mar; **63**(1): 61-73.
- Miroshnichenko M.S., Davidovskaya T.L., Nuryshchenko N.E., Bogutska K.I. Influence of aluminium compounds on the smooth muscles functioning and skeletal muscle contractile proteins. «*Biomaterials-2008*». *Conf materials* 2008: 97-101.
- Miroshnichenko M.S., Minchenko P.G., Shuba M.F. Aluminium impact on actomyosin precipitation. *DAN of Ukr* 1993; **6**: 78-81.
- Nayak P. Aluminium: impacts and disease. *Environ Res* 2002 Jun; **89**(2): 101-15.
- Peto M.V. Aluminium and iron in humans: bioaccumulation, pathology and removal. *Rejuvenation Res* 2010 Oct; **13**(5): 589-98.
- Poinern G.E.J., Ali N., Fawcett D. Progress in nano-engineered anodic aluminum oxide membrane development. *Materials* 2011; **4**(3): 487-526.
- Prabhakar P.V., Reddy U.A., Singh S.P., Balasubramanyam A., Rahman M.F., Indu Kumari S. et al. Oxidative stress induced by aluminum oxide nanomaterials after acute oral treatment in Wistar rats. *J Appl Toxicol* 2012 Jun; **32**(6): 436-45.
- Proudfoot A. Aluminium and zinc phosphide poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2009 Feb; **47**(2): 89-100.
- Radziun E., Dudkiewicz Wilczyńska J., Książek I., Nowak K., Anuszczyńska E.L., Kunicki A. et al. Assessment of the cytotoxicity of aluminium oxide nanoparticles on selected mammalian cells. *Toxicol In Vitro* 2011 Dec; **25**(8): 1694-700.
- Rudenko S.S., Ozerova I.O., Ribitzka M.M., Voloshchuk K.O. The influence of aluminum intoxication and γ -irradiation on the state of body's antioxidant system and the possibility of its managing. *Ukr Biokhim Zh* 1998; **70**(2): 84-8.

29. Ruhland T., Nielsen S.D., Holm P., Christensen C.H. Nanoporous magnesium aluminometasilicate tablets for precise, controlled, and continuous dosing of chemical reagents and catalysts: applications in parallel solution-phase synthesis. *J Comb Chem* 2007 Mar-Apr; **9**(2): 301-5.
30. Shalunov E.P., Matrosov A.L., Shvedov M.A. Granulated aluminum nanocomposition materials in extreme conditions of operation. II Russ Conf Nanomatter «NANO 2007»; 2007: 406-7.
31. Skalniy A.V., Rudakov I.A. Bioelements in medicine. Moscow: «Onix 21 Century», 2004: 272 p.
32. Stanley J.K., Coleman J.G., Weiss C.A., Steevens J.A. Sediment toxicity and bioaccumulation of nano and micron-sized aluminum oxide. *Environ Toxicol Chem* 2010 Feb; **29**(2): 422-9.
33. Sun J., Wang S., Zhao D., Hun F.H., Weng L., Liu H. Cytotoxicity, permeability, and inflammation of metal oxide nanoparticles in human cardiac microvascular endothelial cells: cytotoxicity, permeability, and inflammation of metal oxide nanoparticles. *Cell Biol Toxicol* 2011 Oct; **27**(5): 333-42.
34. Tomljenovic L., Shaw C.A. Aluminum vaccine adjuvants: are they safe? *Curr Med Chem* 2011; **18**(17): 2630-7.
35. Wickline S.A., Lanza G.M. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. *Circulation* 2003 Mar 4; **107**(8): 1092-5.
36. Willhite C.C., Ball G.L., McLellan C.J. Total allowable concentrations of monomeric inorganic aluminum and hydrated aluminum silicates in drinking water. *Crit Rev Toxicol* 2012 May; **42**(5): 358-442.
37. Yamamoto Y., Katoh Y., Sato T. Determination of aluminum in various biological materials using instrumental neutron activation analysis. *Leg Med (Tokyo)* 2009 Apr; **11** Suppl 1: S440-2.
38. Zhang X.Q., Yin L.H., Tang M., Pu Y.P. ZnO, TiO₂, SiO₂ and Al₂O₃ nanoparticles-induced toxic effects on human fetal lung fibroblasts. *Biomed Environ Sci* 2011 Dec; **24**(6): 661-9.

Київ. нац. ун-т ім. Тараса Шевченка
E-mail: biophys@univ.kiev.ua

Матеріал надійшов
до редакції 10.04.2013