



МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ И СТАРЫХ САМЦОВ КРЫС ВИСТАР ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ ПОТРЕБЛЕНИИ ХЛОРИДА АЛЮМИНИЯ

Сентябрева А.В., Цветков И.С., Макарова О.В., Косырева А.М.

Российский национальный исследовательский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия,
e-mail: alexandraasentyabreva@gmail.com

Для цитирования:

Сентябрева А.В., Цветков И.С., Макарова О.В., Косырева А.М. Морфологическая характеристика внутренних органов половозрелых и старых самцов крыс Вистар при длительном потреблении хлорида алюминия. *Морфологические ведомости*. 2025;33(2):950. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33\(2\).950](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33(2).950)

Резюме. Одной из ключевых особенностей старения является формирование ассоциированного с возрастом секреторного фенотипа (senescence associated secretory phenotype или SASP). Он характеризуется возникновением персистирующего системного низкоуровневого про-воспалительного фона, или inflammaging - «инфламэйджинга», и сдвигом баланса секреции про- и противовоспалительных медиаторов в сторону про-воспалительных с образованием активных форм кислорода. Их избыток приводит к окислительному стрессу и является одним из факторов инициации и прогрессии ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера. Ее патогенез изучен недостаточно, в том числе в связи с отсутствием релевантных экспериментальных моделей. Ранее нами было показано, что длительное потребление хлорида алюминия (AlCl₃) инициирует молекулярно-биологические изменения, характерные для нейродегенеративных процессов, но только у старых животных. Однако, системные эффекты воздействия AlCl₃ на различные органы и системы в литературе описаны крайне скудно и без учета возрастных изменений. Цель работы – оценить морфологические изменения во внутренних органах у половозрелых и старых самцов крыс Вистар при потреблении AlCl₃ в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 60 суток. AlCl₃ в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 60 дней у половозрелых и старых крыс не приводит к патоморфологическим изменениям в печени, почках, тимусе и селезенке. У половозрелых крыс опытной групп наблюдали повышение относительного количества двуядерных гепатоцитов по сравнению с контрольными половозрелыми животными, тогда как у старых крыс, потреблявших AlCl₃, относительное количество не-эпителиальных клеток было выше, чем в группе сравнения. В обеих группах у старых животных наблюдали уменьшение объемных долей светлых центров лимфоидных узелков селезенки. Таким образом, потребление хлорида алюминия в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 60 суток не приводит к токсическому повреждению почек, печени и органов иммунной системы, поэтому разработанную модель можно использовать для изучения нейродегенеративных процессов.

Ключевые слова: внутренние органы, крысы Вистар, хлорид алюминия, патоморфология, старение

Статья поступила в редакцию 15 мая 2025
Статья принята к публикации 30 июня 2025

MATURE AND OLD MALE WISTAR RAT'S INTERNAL ORGANS MORPHOLOGY BY ALUMINUM CHLORIDE PROLONGED CONSUMPTION

Sentyabreva AV, Tsvetkov IS, Makarova OV, Kosyрева AM

Academician Petrovsky National Research Surgery Center for, Moscow, Russia, e-mail: alexandraasentyabreva@gmail.com

For the citation:

Sentyabreva AV, Tsvetkov IS, Makarova OV, Kosyрева AM. Mature and old male Wistar rats' internal organs morphology by aluminum chloride prolonged consumption. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter*. 2025;33(2):950. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33\(2\).950](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2025.33(2).950)

Summary. One of the key features of aging is the formation of the age-associated secretory phenotype i.e. SASP. It is characterized by the emergence of a persistent systemic low-level pro-inflammatory background, or inflammaging, and a shift in the balance of secretion of pro- and anti-inflammatory mediators towards pro-inflammatory ones with the formation of reactive oxygen species. Their excess leads to oxidative stress and is one of the factors in the initiation and progression of age-associated diseases, including Alzheimer's disease. Its pathogenesis has not been sufficiently studied, including due to the lack of relevant experimental models. Previously, we showed that long-term consumption of aluminum chloride (AlCl₃) initiates molecular biological changes characteristic of neurodegenerative processes, but only in old animals. However, the systemic effects of AlCl₃ on various organs and systems are extremely poorly described in the literature and without taking into account age-related changes. The aim of the work was to evaluate morphological changes in internal organs of mature and old male Wistar rats consuming AlCl₃ at a dose of 100 mg/kg/day for 60 days. AlCl₃ at a dose of 100 mg/kg/day for 60 days in mature and old rats does not lead to pathomorphological changes in the liver, kidneys, thymus and spleen. In the mature rats of the experimental group, an increase in the relative number of binuclear hepatocytes was observed compared to the control mature animals, while in old rats consuming AlCl₃, the relative number of non-epithelial cells was higher than in the comparison group. In both groups, a decrease in the volume fractions of light centers of the lymphoid nodules of the spleen was observed in old animals. Thus, consumption of aluminum chloride at a dose of 100 mg/kg/day for 60 days does not lead to toxic damage to the kidneys, liver and organs of the immune system, so the developed model can be used to study neurodegenerative processes.

Keywords: internal organs, Wistar rats, aluminum chloride, pathology, aging

Article received 15 May 2025
Article accepted 30 June 2025

Введение. Одной из ключевых особенностей старения у млекопитающих животных является формирование ассоциированного с возрастом секреторного фенотипа (senescence associated secretory phenotype или SASP). Он характеризуется так называемым inflammaging - «инфламэйджингом» - персистирующим состоянием системного низкоуровневого провоспалительного фона. В результате инфламэйджинга происходит сдвиг в сторону секреции про-воспалительных маркеров и генерация активных форм кислорода (далее - АФК) [1]. Избыток АФК приводит к окислительному стрессу, который является одним из факторов инициации и прогрессии ассоциированных с возрастом заболеваний, в том числе нейродегенеративных, таких как болезнь Альцгеймера (далее - «БА»). «БА» является глобальной проблемой здравоохранения, поскольку распространенность этой патологии сохраняет тенденции к росту, а доступные и эффективные методы ранней диагностики и лечения до сих пор не разработаны [2]. Патогенез «БА» изучен недостаточно, в том числе в связи с отсутствием релевантных экспериментальных моделей. Известно, что ионы алюминия имеют выраженные про-оксидантные свойства, их попадание в организм человека или животных стимулирует продукцию АФК. Соединения алюминия, в первую очередь оксигидроксид алюминия ($AlO(OH)$) и гидроксифосфат алюминия ($AlOHPO_4$) используются в вакцинах в качестве адьюванта для повышения их эффективности [3]. Ранее нами было показано, что длительное потребление хлорида алюминия в низкой дозе половозрелыми и старыми самцами крыс породы Вистар инициирует молекулярно-биологические изменения, характерные для повреждения клеток микроглии и нейродегенеративных процессов, только у старых животных [4]. Однако, системные эффекты воздействия такой дозы $AlCl_3$ в дозе 100 мг/кг/сутки на различные органы и системы, кроме органов нервной системы, в литературе описаны крайне скудно, и эти исследования были проведены только на половозрелом и пубертатном возрасте животных.

Цель исследования: оценить морфологические изменения в печени, почках, тимусе и селезенке у половозрелых и старых самцов крыс породы Вистар при длительном потреблении хлорида алюминия.

Материалы и методы исследования. Работа выполнена на половозрелых ($n=20$, возраст 4-6 месяцев, масса тела 420 ± 50 г) и старых ($n=20$, возраст 22-24 месяца, масса тела 480 ± 50 г) самцах крыс породы Вистар, полученных из питомника лабораторных животных «Пушино». При работе с экспериментальными животными руководствовались принципами Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов (ETS 123, Страсбург, 1986), и директивы Европейского парламента и Совета Европейского Союза (2010/63/EU, Страсбург, 2010). На проведение эксперимента было получено разрешение локальной биоэтической комиссии РНЦХ имени академика Б.В. Петровского (протокол № 8 от 29.09.2023). Животных содержали по 5 особей в клетке при естественном освещении, температуре $20-22^\circ C$, относительной влажности 55-65%, свободном доступе к воде и комбикорму марки ПК-120-1 (ООО «Лабораторснаб», сертификат соответствия № РОССТУ.п081.В00113, ГОСТ Р50258-92).

Опытные группы половозрелых ($n=10$, группа 2) и старых ($n=10$, группа 4) крыс получали водный раствор хлорида алюминия ($AlCl_3$) в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 60 суток, как описано ранее [4]. По полученным нами ранее данным, доза 100 мг/кг/сут вызывает развитие нейродегенеративных процессов у половозрелых и старых крыс [4]. Животные контрольных групп половозрелых ($n=10$, контрольная 1) и старых ($n=10$, контрольная 3) крыс потребляли питьевую воду ad libitum. На 61-е сутки животных выводили из эксперимента передозировкой (15 мг/кг) золетила (Vibrac Sante Animale, Франция). Фрагменты печени, почек, тимуса и селезенки фиксировали в жидкости Буэна в течение 24 часов, после чего помещали в этиловый спирт 70° . Биоматериал проводили по спиртам восходящей концентрации в аппарате для автоматизированной гистоло-

гической проводки Tissue-Tek VIP5Jr (Sakura, Япония), заливали в гистомикс и изготавливали гистологические срезы толщиной 5-7 мкм на микротоме Microm HM340E (Thermo Scientific, Германия). Срезы тимуса, селезенки, печени и почек окрашивали гематоксилином и эозином (BioVitrum, Россия). Гистологические срезы почки окрашивали с помощью реактива Шиффа (ШИК-реакция). На гистологических срезах тимуса определяли объемные доли коркового и мозгового вещества методом точечного счета по Г.Г. Автандилову. В селезенке проводили оценку объемных долей белой и красной пульпы, лимфоидных узелков и PALT-зоны, а также функциональных зон лимфоидных узелков (герминативный центр, маргинальная зона). В печени определяли относительное количество двуядерных гепатоцитов и не-эпителиальных клеточных элементов на 1000 клеток при увеличении $\times 1000$. Данные морфометрического исследования были статистически обработаны с помощью программного обеспечения GraphPad Prism 8.1. Оценку статистических различий между группами проводили с помощью множественных сравнений непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса (post-hoc Данна). При $p < 0,05$ различия между группами считали достоверными.

Результаты и обсуждение. Для оценки системной токсичности использованной дозы $AlCl_3$ проводили морфологические и морфометрические исследования печени и почек. В контрольных и опытных группах как у половозрелых, так и у старых животных дольковое и балочное строение печени было сохранено, гепатоциты с базофильной зернистостью цитоплазмы. В соединительной ткани по ходу триад выявлено небольшое количество гистиоцитов и лимфоцитов. По сравнению с контрольной группой половозрелых крыс в печени у старых животных контрольной группы относительное количество не-эпителиальных клеточных элементов не изменялось, тогда как число двуядерных гепатоцитов было статистически значимо больше (рис. 1-А, 1-В).

При потреблении $AlCl_3$ половозрелыми животными значимого изменения

числа не-эпителиальных клеток выявлено не было, тогда как по сравнению со старыми крысами контрольной группы у старых животных, потреблявших $AlCl_3$, наблюдали повышение относительного количества не-эпителиальных клеточных элементов (рис. 1-Б). При этом по сравнению с половозрелыми контрольными крысами у половозрелых животных опытной группы количество двуядерных гепатоцитов было выше, тогда как между группами старых животных различий по данному показателю выявлено не было (рис. 1-Г). Полученные данные суммированы в таблице 1.

При морфологическом исследовании почки ее структура сохранена во всех группах наблюдения. У половозрелых крыс контрольной группы капиллярные петли клубочков почки тонкие, извитые каналы с узким просветом, щеточная каемка эпителия извитых канальцев сохранена на всем протяжении, базальная пластинка тонкая, непрерывная. В отличие от животных контрольной группы у половозрелых крыс, потреблявших $AlCl_3$, часть извитых канальцев с расширенным просветом и очагово-прерывистой щеточной каемкой.

У старых крыс контрольной группы капиллярные петли клубочков незначительно утолщены, часть извитых канальцев с расширенным просветом и очагово-прерывистой щеточной каемкой, в просветах единичных канальцев зернистые массы, базальная пластинка извитых канальцев тонкая, непрерывная. Также как в контрольной группе у старых крыс, потреблявших $AlCl_3$, капиллярные петли клубочков незначительно утолщены, часть извитых канальцев с расширенным просветом и очагово-прерывистой щеточной каемкой, в просветах единичных канальцев зернистые массы, базальная пластинка извитых канальцев тонкая, непрерывная (рис. 2, А-Г). Прямые каналы и собирательные трубочки во всех группах наблюдений не изменены. Лоханки выстланы переходным эпителием. В собственной пластинке слизистой оболочки определяется небольшое количество лимфоцитов и гистиоцитов.

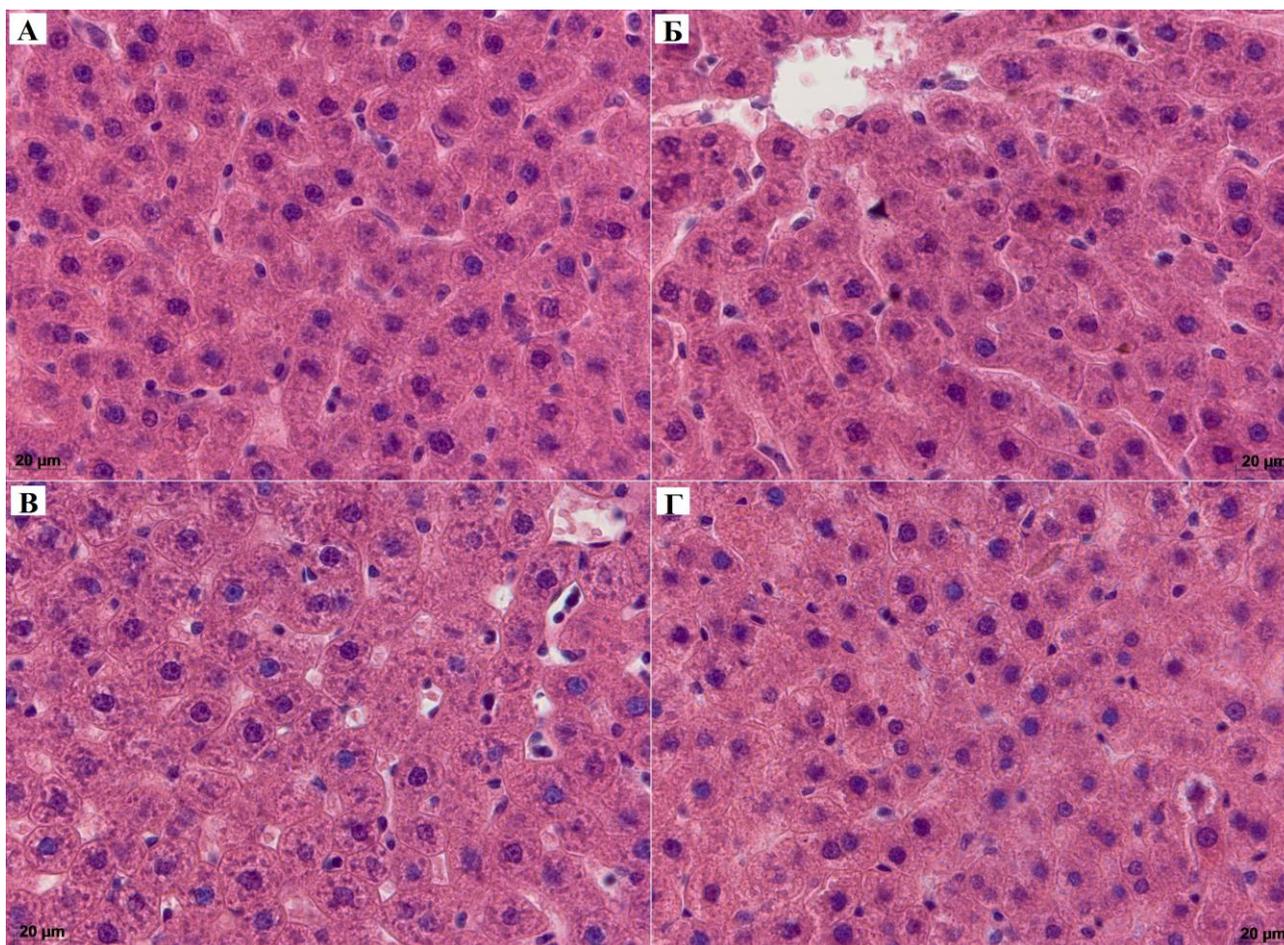


Рис. 1. Микрофото гистологических препаратов печени половозрелых и старых самцов крыс породы Вистар контрольных групп и при длительном потреблении хлорида алюминия. Обозначения: А - препарат половозрелой крысы контрольной группы; Б - половозрелой, потреблявшей $AlCl_3$; В - старой крысы контрольной группы; Г - старой крысы, потреблявшей $AlCl_3$. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: x640

Таблица 1

Особенности клеточного состава печени половозрелых и старых самцов крыс породы Вистар контрольных групп и при длительном потреблении хлорида алюминия (Me LQ(25%); UQ(75%))

Группы наблюдения		Не-эпителиальные клетки, %	Двухядерные гепатоциты в % от общего числа
Половозрелые животные	Контрольная 1 (n=9)	14,6 (14,1-14,9)	2,5 (2,1-3,2)
	Группа 2 $AlCl_3$ (n=10)	16,7 (14,8-17,8)	5,7 (5,3-6,5)
Старые животные	Контрольная 3 (n=9)	14,7 (13,0-16,4)	6,4 (6,1-7,1)
	Группа 4 $AlCl_3$ (n=9)	17,8 (16,0-20,0)	7,0 (5,7-8,1)
Статистическая значимость различий, p^*		0,81-3	0,051-3
		0,081-2	0,051-2
		0,053-4	0,63-4
		0,82-4	0,22-4

Примечание: p^* - при множественном сравнении непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса

Для оценки влияния хронического потребления алюминия на органы иммунной системы проводили морфологи-

ческое и морфометрическое исследование функциональных зон тимуса и селезенки.

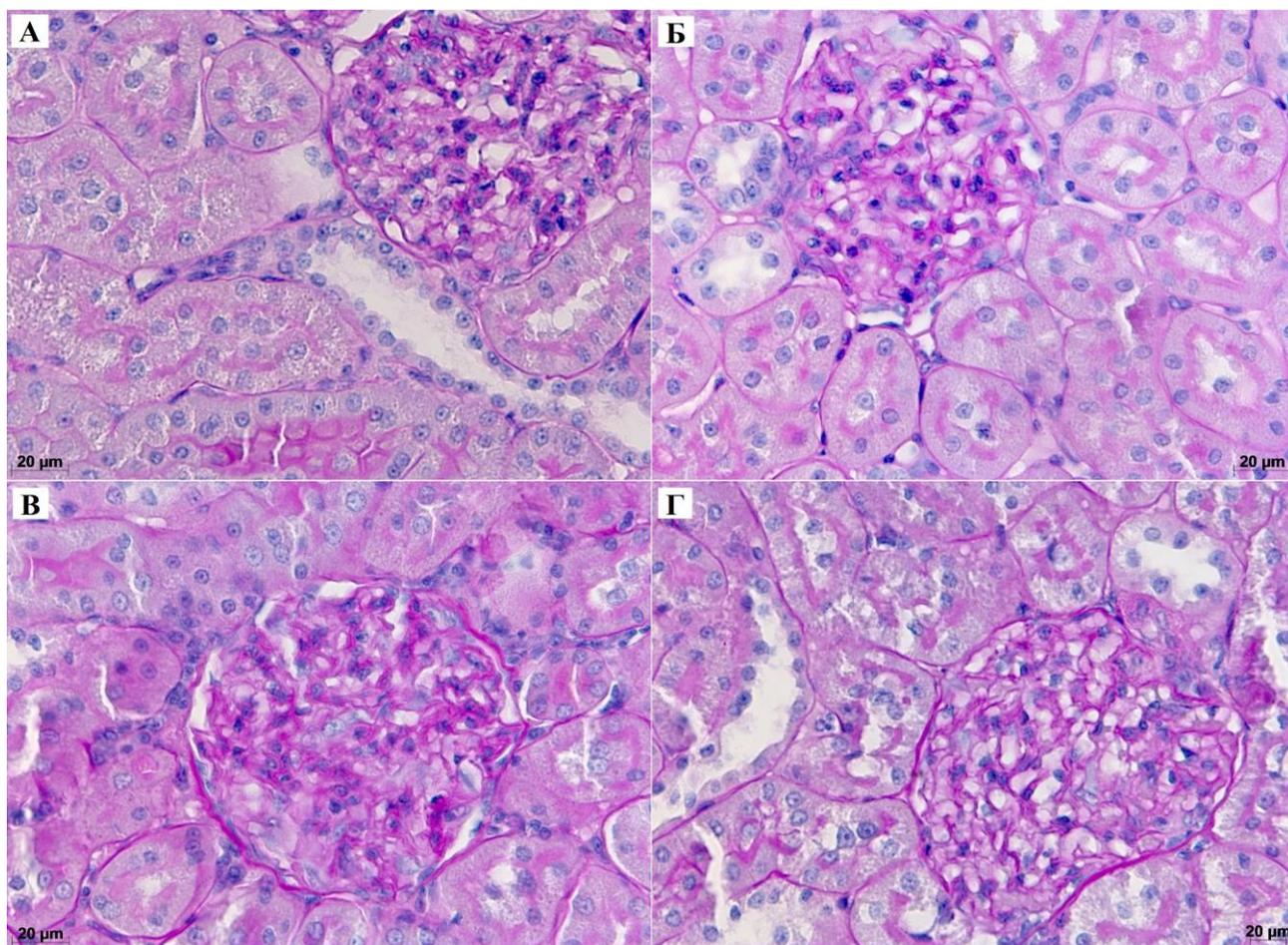


Рис. 2. Микрофото гистологических препаратов почек половозрелых и старых самцов крыс породы Вистар контрольных групп и при длительном потреблении хлорида алюминия. Обозначения: А - препарат половозрелой крысы контрольной группы; Б - половозрелой крысы, потреблявшей $AlCl_3$; В - старой крысы контрольной группы; Г - старой крысы, потреблявшей $AlCl_3$. Окр.: ШИК-реакция. Ув.: $\times 640$.

На гистологических препаратах тимуса всех исследованных групп объемная доля коркового вещества преобладала над мозговым и составляла от 55,7 до 64,6%. Границы между корковым и мозговым веществом тимуса были четкими (рис. 3, А-Г). В мозговом веществе наблюдали единичные тимические тельца, представленные скоплениями из 3-5 ретикуло-эпителиальных клеток. По данным морфометрического анализа показатели объемной доли коркового вещества тимуса между всеми исследованными группами не различались (таблица 2).

При гистологическом исследовании селезенки у половозрелых и старых животных контрольных и опытных групп микроскопическая структура органа была сохранена. По сравнению с половозрелы-

ми крысами контрольной группы у старых животных было выявлено статистически значимое уменьшение объемной доли светлых центров лимфоидных узелков. Объемные доли самих лимфоидных узелков и PALT-зоны (peripheral associated lymphoid tissue или периферическая лимфоидная ткань белой пульпы селезенки) не различались (рис. 4 А-Г). При потреблении $AlCl_3$ как у половозрелых, так и старых крыс объемные доли лимфоидных узелков и красной пульпы в селезенке не отличались от соответствующих контрольных групп. По сравнению с половозрелыми животными опытной группы у старых крыс, потреблявших $AlCl_3$, в селезенке было выявлено лишь снижение объемной доли светлых центров лимфоидных

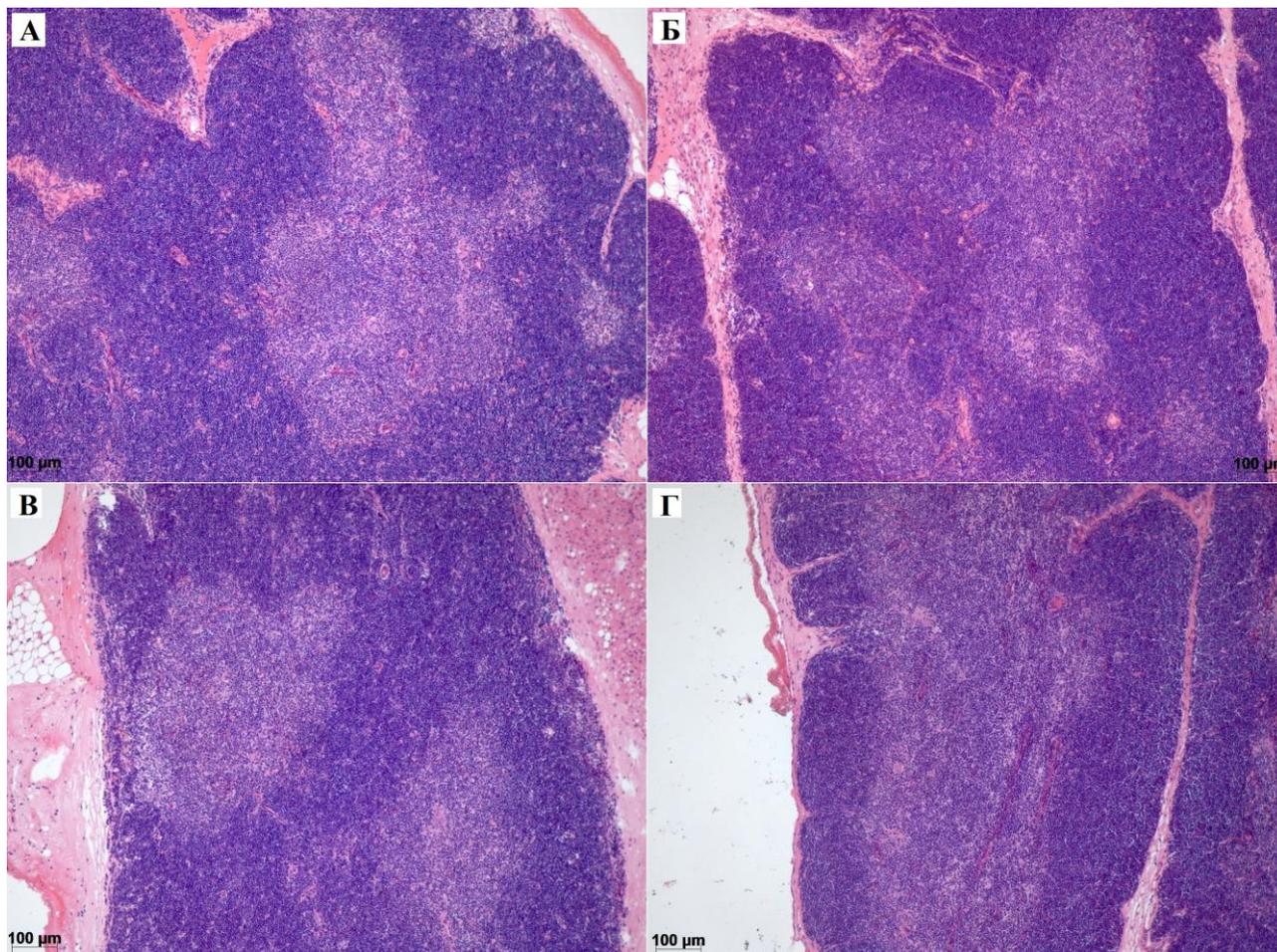


Рис. 3. Микрофото гистологических препаратов тимуса половозрелых и старых самцов крыс породы Вистар контрольных групп и при длительном потреблении хлорида алюминия. Обозначения: А – препарат половозрелой крысы контрольной группы; Б - половозрелой крысы, потреблявшей AlCl₃; В - старой крысы контрольной группы; Г - старой крысы, потреблявшей AlCl₃. Окр.: гематоксилином и эозином. Ув.: ×100

Таблица 2

Показатели объемных долей тканевых структур тимуса и селезенки половозрелых и старых самцов крыс породы Вистар контрольных групп и при длительном потреблении хлорида алюминия (Me LQ(25%); UQ(75%))

Группа наблюдения		Объемная доля коркового вещества тимуса в %	Объемные доли функциональных зон селезенки в %			Индекс БП/КП**	Объемные доли функциональных зон узелков селезенки в %	
			PALT-зона	Узелки	Белая пульпа		Светлые центры	Маргинальная зона
Половозрелые животные	Контрольная 1 (n=9)	60,8 (43,8-66,9)	16,0 (13,0-21,0)	13,8 (11,9-17,5)	33,5 (27,5-35,0)	0,49 (0,37-0,55)	13,9 (11,7-15,8)	49,3 (44,7-54,4)
	Группа 2 AlCl ₃ (n=10)	64,6 (61,9-66,7)	16,6 (13,3-19,4)	15,0 (11,5-18,7)	30,5 (24,9-33,9)	0,45 (0,33-0,53)	16,4 (11,1-18,2)	47,0 (45,3-54,0)
Старые животные	Контрольная 3 (n=9)	55,7 (45,4-63,3)	16,5 (14-17,8)	14,8 (13,3-16,8)	31,6 (28,3-33,0)	0,47 (0,4-0,52)	7,8 (3,7-8,6)	51,2 (48,7-55,3)
	Группа 4 AlCl ₃ (n=9)	57,2 (50,4-60,2)	14,6 (11,0-17,6)	18,3 (15,5-24,1)	34,8 (32,1-35,8)	0,54 (0,47-0,61)	8,2 (1,8-13,8)	50,0 (47,8-54,2)
Статистическая значимость различий, p*		0,9 ¹⁻³ 0,5 ¹⁻² 0,9 ³⁻⁴ 0,15 ²⁻⁴	0,9 ¹⁻³ 0,9 ¹⁻² 0,2 ³⁻⁴ 0,4 ²⁻⁴	0,9 ¹⁻³ 0,9 ¹⁻² 0,09 ³⁻⁴ 0,15 ²⁻⁴	0,9 ¹⁻³ 0,9 ¹⁻² 0,2 ³⁻⁴ 0,15 ²⁻⁴	0,7 ¹⁻³ 0,5 ¹⁻² 0,07 ³⁻⁴ 0,06 ²⁻⁴	0,05 ¹⁻³ 0,2 ¹⁻² 0,7 ³⁻⁴ 0,02 ²⁻⁴	0,2 ¹⁻³ 0,9 ¹⁻² 0,4 ³⁻⁴ 0,3 ²⁻⁴

Примечание: p* - при множественном сравнении непараметрическим критерием Краскела-Уоллиса; ** - индекс отношения объемных долей белой и красной пульпы

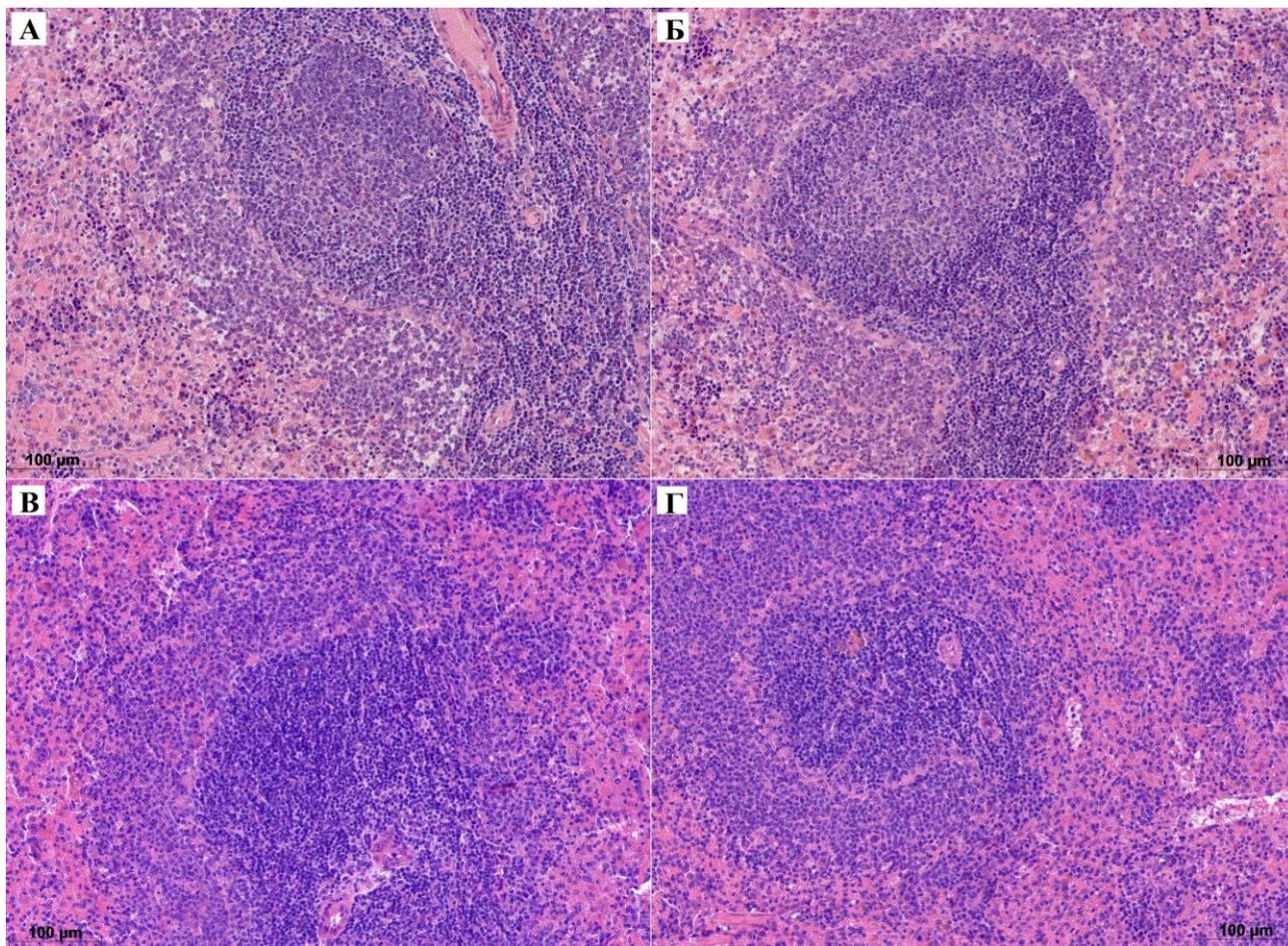


Рис. 4. Микрофото гистологических препаратов селезенки половозрелых и старых самцов крыс породы Вистар контрольных групп и при длительном потреблении хлорида алюминия. Обозначения: А – препарат половозрелой крысы контрольной группы; Б – половозрелой, потреблявшей $AlCl_3$; В - старой крысы контрольной группы; Г - старой крысы, потреблявшей $AlCl_3$. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.: $\times 200$

узелков по другим исследованным параметрам различий обнаружено не было (таблица 2).

Несмотря на широкое распространение в природе алюминий не является необходимым для выполнения каких-либо биологических функций. Вероятно, это одна из причин его крайне низкой биодоступности, которая составляет 0,1-0,4%. Для растворимой соли $AlCl_3$ биодоступность составляет в среднем 0,2% [5-6]. Тем не менее, абсорбция даже столь малого количества в течение длительного времени потенциально может приводить к хронической интоксикации и клинически выраженным нарушениям со стороны различных органов и систем.

Нами показано, что при длительном потреблении хлорида алюминия как у половозрелых, так и у старых крыс по-

роды Вистар токсических эффектов в почках, печени, тимусе и селезенке не выявляется. При оценке морфологических изменений в почках у старых крыс как контрольной, так и опытной группы, было отмечено разрушение апикальных частей эпителиоцитов в просветах некоторых извитых канальцев и утолщение базальных мембран капиллярных петель клубочков, тогда как у половозрелых животных изменений в почках на морфологическом уровне в ответ на длительное потребление хлорида алюминия выявлено не было.

До 95% алюминия от общего количества элемента, поступившего в организм, выводится преимущественно почками [6]. Ранее Gomez et al. оценивали относительный вес органов и накопление алюминия в различных тканях у самцов крыс породы Sprague-Dawley после 6,5 ме-

сцев потребления 100 мг/кг/сутки нитрата алюминия с питьевой водой. На момент начала эксперимента возраст крыс в опытных группах составлял 3 недели, 8 и 16 месяцев. По сравнению с крысами, начавшими потреблять алюминий в пубертатном и половозрелом периодах, у животных, введенных в эксперимент в возрасте 16 месяцев, содержание алюминия в тканях почки, печени и селезенке через 6,5 месяцев его потребления было значимо выше [7]. Кроме того, у старых животных наблюдали более интенсивную экскрецию алюминия с мочой через 3 месяца (160 мкг/сутки) и 6,5 месяцев его потребления (130 мкг/сутки) по сравнению с половозрелыми (75 мкг/сутки и 95 мкг/сутки, соответственно). Морфологическое исследование органов в данной работе не проводили, однако, интенсивная экскреция алюминия косвенно свидетельствует о сохранной функции почек.

При потреблении водного раствора больших доз $AlCl_3$ – 100, 300 и 900 мг/кг/сутки в течение 4 недель крысами породы Вистар обоего пола (возраст животных на момент начала эксперимента – 5 недель), только у самцов, получавших максимальную дозу 900 мг/кг/сутки, было зарегистрировано снижение массы почек [8]. При этом структурных изменений, а также содержания мочевины и креатинина в сыворотке крови по сравнению с контрольными группами ни в одной из опытных групп животных выявлено не было [8]. Однако, несмотря на меньшую продолжительность эксперимента (4 недели по сравнению с 8,5 неделями в нашем исследовании) отсутствие изменений на морфологическом и биохимическом уровнях при использовании более высоких доз позволяет предполагать, что более длительное воздействиекратно меньшей дозы также не приведет к токсическим эффектам. В то же время Kadhim et al. исследовали функциональное и гистологическое состояние почек самцов крыс породы Вистар после потребления $AlCl_3$ в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 60 суток (возраст животных на начало исследования составил 6-11 недель). По сравнению с контрольной группой у опытных животных в супернатанте, полученном после

гомогенизации фрагментов почек, было показано статистически значимое повышение содержания малонового альдегида (далее – MDA) – продукта перекисного окисления липидов, и снижение активности антиоксидантных ферментов каталазы (далее – CAT) и супероксиддисмутазы (далее – SOD), а также антиоксиданта глутатиона (далее – GSH) [9]. Однако, абсолютное количество MDA в опытной группе в среднем было выше на 47%, а содержание CAT, SOD было снижено на 20%, 13% и 25%, соответственно, что не является клинически значимым. При этом на гистологических препаратах почек были выявлены расширения просветов почечных канальцев с наличием в них белковых цилиндров, а также сморщивание клубочков, утолщение капсулы и перикапиллярный отек, что не соответствует нашим наблюдениям. Подобные различия в результатах могут быть обусловлены тем, что наше исследование было проведено на половозрелых животных в возрасте 4-6 месяцев. Более молодой возраст крыс (6-11 недель), использованных в работе Kadhim et al., также сопровождался неточным описанием формирования опытных групп в зависимости от веса и периода онтогенеза [10]. Это критически важно, поскольку интенсивность накопления и выведения алюминия различается у крыс в разные возрастные периоды [5]. Таким образом, выявленные нами слабо выраженные морфологические изменения в почках половозрелых животных опытной группы, вероятно, являются реактивными и потенциально обратимыми. У старых животных обеих групп описанные морфологические изменения в почках скорее являются возрастными и не связаны с токсичным действием $AlCl_3$.

Несмотря на то, что с желчью выводится не более 2% поступившего в организм алюминия, печень является органом-мишенью для его воздействия. Нами показано увеличение относительного количества двуядерных гепатоцитов у старых контрольных и половозрелых опытных крыс по сравнению с половозрелыми животными контрольной группы. Повышение относительного количества двуядерных или полиплоидных гепатоцитов с

возрастом наблюдается как у грызунов, так и у людей, и указывает на усиление синтетических процессов в печени, направленных на адаптацию, в том числе, к процессам старения и окислительного стресса [11]. В исследовании Lim et al. у самцов крыс породы Вистар, потреблявших $AlCl_3$ в дозе 100, 300 и 900 мг/кг/сутки в течение 4 недель, ни в одной из опытных групп не было выявлено изменений уровня активности ферментов печени, а также содержания общего билирубина и холестерина по сравнению с группой контроля [8]. В работе Kadhim et al., как в почках, так и в печени у крыс, потреблявших $AlCl_3$ в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 60 дней, наблюдали снижение CAT, SOD и GSH, что сопровождалось гиперплазией печени [9], что в данном случае скорее свидетельствовало о снижении функциональных возможностей печени. В нашей работе у половозрелых животных, потреблявших $AlCl_3$, отсутствие гиперплазии и повышение доли двуядерных гепатоцитов, предположительно, является признаком адаптации к про-оксидантному внешнему воздействию. Тогда как у старых животных, по-видимому, были истощены адаптационные возможности для значимого повышения количества двуядерных гепатоцитов. Увеличение числа не-эпителиальных клеточных элементов в печени, выявленное у старых крыс, потреблявших $AlCl_3$, вероятно, свидетельствует о реактивных процессах в печени, развившихся в ответ на хроническое поступление алюминия. Сделать такой вывод можно на основании того, что по сравнению с контрольной группой старых крыс относительное количество не-эпителиальных клеточных элементов в паренхиме печени опытных животных было выше всего на 3-7% несмотря на статистическую достоверность различий.

Несмотря на то, что соединения алюминия используются в качестве адъювантов вакцин для человека в течение многих десятилетий, механизм их действия не полностью изучен. Влияние физико-химических параметров как на антигены, так и на адъюванты алюминия и связанный с ними иммунный ответ были исследованы лишь недавно [3]. Предпола-

гается, что местное действие адъюванта алюминия стимулирует хемотаксис дендритных клеток к месту инъекции вакцины. За счет этого обеспечивается более эффективная презентация антигена Т-клеткам и стимуляция дифференцировки $CD4^+$ и $CD8^+$ Т-лимфоцитов [3, 6]. При этом по сравнению с возрастом животных и концентрациями алюминия, использованными в нашем эксперименте, только при длительном воздействии (120 суток) более высоких его доз (128 и 256 мг/кг/сутки) у более молодых крыс возраста 5 недель наблюдали уменьшение абсолютной и относительной массы тимуса, а также снижение относительного количества субпопуляций $CD3^+$ и $CD4^+$ Т-лимфоцитов при одновременном повышении доли $CD8^+$ Т-цитотоксических клеток [8, 12]. В нашей работе при морфологическом исследовании тимуса во всех контрольных и опытных группах патологических изменений, а также различий по показателям объемных долей коркового и мозгового вещества выявлено не было. Ранее нами было показано отсутствие статистически значимых различий относительного количества субпопуляций $CD3^+$ Т-лимфоцитов, $CD3^+CD4^+$ Т-хелперов и $CD3^+CD8^+$ Т-цитотоксических клеток в периферической крови у половозрелых и старых крыс контрольных и опытных групп [4], что согласуется с полученными результатами морфометрического исследования и свидетельствует об отсутствии какого-либо эффекта использованной дозы $AlCl_3$ на морфофункциональное состояние тимуса.

При гистологическом исследовании селезенки по сравнению с контрольной и опытной группами половозрелых животных у старых крыс было выявлено снижение объемной доли светлых центров лимфоидных узелков. Морфофункциональные изменения, указанные в литературе, посвященной оценке токсического воздействия алюминия на селезенку в наших экспериментах не выявлены. Снижение абсолютной и относительной массы селезенки, как и тимуса, описано только у более молодых крыс возраста 5 недель при длительном (120 суток) воздействии более высоких доз алюминия (128 и 256

мг/кг/сутки) по сравнению с использованными в нашей работе [12-13]. И это несмотря на то, что его содержание в селезенке крыс после длительного потребления было самым высоким после печени по сравнению с другими органами [6]. В предыдущих исследованиях нами было показано снижение относительного количества В-лимфоцитов в периферической крови у старых животных контрольной и опытной групп по сравнению с половозрелыми, при этом между собой группы старых крыс по данному показателю не отличались [4]. Также ранее Dowery et al. в своей работе описали угнетение В-лимфоцитопоеза в костном мозге и селезенке у людей и мышей при старении [14]. По-видимому, сужение светлых центров лимфоидных узелков вследствие снижения пролиферативной активности и депонирование В-лимфоцитов в селезенке у старых животных являются возрастной физиологической особенностью. Таким образом, длительное потребление $AlCl_3$ в дозе 100 мг/кг не вызывало изменений структурно-функциональных зон селезенки.

Заключение. В целом в настоящем исследовании, показано, что потребление $AlCl_3$ в дозе 100 мг/кг/сутки в течение 60

дней как у половозрелых, так и старых самцов крыс породы Вистар не приводит к развитию патологических изменений в печени и почках, а также органах иммунной системы – тимусе и селезенке. У половозрелых крыс опытной группы наблюдали повышение относительного количества двуядерных гепатоцитов по сравнению с контрольными половозрелыми животными, тогда как у старых крыс, потреблявших $AlCl_3$, относительное количество неэпителиальных клеток было выше по сравнению со старыми животными контрольной группы. В обеих группах старых животных наблюдали уменьшение объемных долей светлых центров лимфоидных узелков селезенки. Отсутствие токсических эффектов на печень и почки как органов-мишеней окислительного стресса, а также тимус и селезенку как органов иммунной системы, при выраженных морфофункциональных изменениях в органах нервной системы, описанных ранее, на данной модели у старых животных, свидетельствуют о релевантности хронического воздействия про-оксиданта $AlCl_3$ для *in vivo* моделирования и дальнейшего изучения механизмов инициации и прогрессии возраст-ассоциированных нейродегенеративных процессов.

Литература

References

1. Kosyрева AM, Sentyabreva AV, Tsvetkov IS et al. Alzheimer's Disease and Inflammaging. *Brain Sci.* 2022;12(9):1237. <https://doi.org/10.3390/brainsci12091237>
2. Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement J Alzheimers Assoc.* 2024;20(5):3708-3821. <https://doi.org/10.1002/alz.13809>
3. Hogenesch H. Mechanism of immunopotentiality and safety of aluminum adjuvants. *Front Immunol.* 2012;3:406. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00406>
4. Sentyabreva AV, Miroschnichenko EA, Melnikova EA et al. Morphofunctional Changes in Brain and Peripheral Blood in Adult and Aged Wistar Rats with $AlCl_3$ -Induced Neurodegeneration. *Biomedicine.* 2023;11(9):2336. <https://doi.org/10.3390/biomedicine11092336>
5. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E et al. Human Health Risk Assessment for Aluminium, Aluminium Oxide, and Aluminium Hydroxide. *J Toxicol Environ Health Part B.* 2007;10(sup1):1-269. <https://doi.org/10.1080/10937400701597766>
6. Willhite CC, Karyakina NA, Yokel RA et al. Systematic review of potential health risks posed by pharmaceutical, occupational and consumer exposures to metallic and nanoscale aluminum, aluminum oxides, aluminum hydroxide and its soluble salts. *Crit Rev Toxicol.* 2014;44(Suppl 4):1-80. <https://doi.org/10.3109/10408444.2014.934439>
7. Gómez M, Sánchez DJ, Llobet JM et al. The effect of age on aluminum retention in rats. *Toxicology.* 1997;116(1):1-8. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(96\)03512-3](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(96)03512-3)
8. Lim JO, Jung TY, Lee SJ et al. Evaluation of 28-day repeated oral dose toxicity of aluminum chloride in rats. *Drug Chem Toxicol.* 2022;45(3):1088-1097. <https://doi.org/10.1080/01480545.2020.1808670>
9. Kadhim A, Ben Slima A, Alneamah G et al. Assessment of Histopathological Alterations and Oxidative Stress in the Liver and Kidney of Male Rats following Exposure to Aluminum Chloride. *J Toxicol.* 2024;2024(1):3997463. <https://doi.org/10.1155/2024/3997463>
10. Sengupta P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Human's. *Int J Prev Med.* 2013;4(6):624-630
11. Addissouky TA. Polyploidy-mediated resilience in hepatic aging: molecular mechanisms and functional implication. *Egypt Liver J.* 2024;14(1):83. <https://doi.org/10.1186/s43066-024-00391-y>
12. Zhu Y, Hu C, Li X et al. Suppressing effects of aluminum trichloride on the T lymphocyte immune function of rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2012;50(3-4):532-535. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2011.12.007>
13. Zhu Y, Li X, Chen C et al. Effects of aluminum trichloride on the trace elements and cytokines in the spleen of rats. *Food Chem Toxicol Int J Publ Br Ind Biol Res Assoc.* 2012;50(8):2911-2915. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2012.05.041>
14. Dowery R, Benhamou D, Benchetrit E et al. Peripheral B cells repress B-cell regeneration in aging through a TNF- α /IGFBP-1/IGF-1 immune-endocrine axis. *Blood.* 2021;138(19):1817-1829. <https://doi.org/10.1182/blood.2021012428>

Авторы заявляют об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Сентябрева Александра Владиславовна, младший научный сотрудник лаборатории нейроморфологии, Национальный исследовательский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;
e-mail: alexandraasentyabreva@gmail.com

Цветков Иван Сергеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории иммуноморфологии воспаления, Национальный исследовательский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия; **e-mail: davedm66@gmail.com**

Макарова Ольга Васильевна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующая лабораторией иммуноморфологии воспаления, Национальный исследовательский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия;
e-mail: makarov.olga2013@yandex.ru

Косырева Анна Михайловна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, зав. лабораторией нейроморфологии, Национальный исследовательский центр хирургии имени академика Б.В. Петровского, Москва, Россия; **e-mail: kosyreva.a@list.ru**

The authors declare that they have no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Aleksandra V. Sentyabreva, Academician Petrovsky National Research Surgery Center, Laboratory of Neuromorphology Junior Researcher, Moscow, Russia;
e-mail: alexandraasentyabreva@gmail.com

Ivan S. Tsvetkov, Candidate of Biological Sciences, Academician Petrovsky National Research Surgery Center Laboratory of Inflammation Immunomorphology Senior Researcher, Moscow, Russia;
e-mail: davedm66@gmail.com

O'lga V. Makarova, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician Petrovsky National Research Surgery Center Chief Researcher and the Laboratory of Inflammation Immunomorphology Head, Moscow, Russia;
e-mail: makarov.olga2013@yandex.ru

Anna M. Kosyreva, Doctor of Biological Sciences, Academician Petrovsky National Research Surgery Center Leading Researcher and the Laboratory of Neuromorphology Head, Moscow, Russia;
e-mail: kosyreva.a@list.ru