Archive of SID

اثر آلومینیوم اضافی رژیم غذایی بر روی انقباض آئورت جداً شده موش صحرایی

صالح زاهدی اصل[1]، منصور ملکوتی[2]

خلاصه

سابقه و هدف: اثرات سمی آلومینیوم در سالهای اخیر مورد توجه بیشتری قرار گرفته است. با توجه به اینکه پیشنهاد شده که آلومینیوم روی کانالهای کلسیم و سیستم اینوزیتول تری فسفات اثر مهاری دارد و از سوی دیگر از آنجایی که فعالیت عضله صاف در بیشتر موارد تحت تاثیر این دو سیستم است در این مطالعه اثر تجویز آلومینیوم در رژیم غذایی روی فعالیت انقباضی آئورت جدا شده موش صحرایی مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش ها: آلومینیوم به مقدار ۱۶۲۰ میلیگرم بازای هر کیلوگرم غذا به غذای مصرفی اضافه و حیوان ها به مدت ۴۰ روز از این رژیم استفاده کردند. حیوان های گروه کنترل از همان رژیم غذایی، بدون آلومینیوم اضافی استفاده کردند و پس از ۴۰ روز، در روز آزمایش حیوان ها بی هوش و نمونه خون برای اندازه گیری آلومینیوم تهیه شد، سپس قسمتی از آئورت سینه ای جدا و فعالیت آن پس از اضافه کردن غلظت های مختلف از کلرور پتاسیم و فنیل افرین در حمام بافت و با استفاده از یک ترانسدیوسر ایزومتریک ثبت گردید.آلومینیوم با استفاده از دستگاه جذب اتمی بدون شعله اندازه گیری شد.

یافته ها: نتایج نشان می دهد که فعالیت انقباضی آئورت حیوانی که تحت تاثیر آلومینیوم زیاد قرار گرفته بود در جوابگویی به فنیل افرین تفاوتی با گروه کنترل نداشته، در حالی که انقباض آئورت این حیوان ها برای غلظت های ۲۰ و ۵۰ میلی مول کلرور پتاسیم به ترتیب ۰/۲ ±۲/۵ و ۰/۳ ± ۳/۱ گرم بازای میلیمتر مربع بافت، است، به طور معنی داری از مقادیر بدست آمده برای گروه کنترل ۰/۳ ±۱/۶و ۰/۱ ±۲ بیشتر بود. غلظت آلومینیوم در سرم دو گروه تفاوت معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: با توجه به نتایج این بررسی می توان نتیجه گیری کرد که قرار گرفتن در معرض آلومینیوم در موش ها اگرچه منجر به افزایش معنی دار در غلظت آن در سرم نشده ولی سبب تغییر در واکنش انقباضی عضله دیواره آئورت گردیده است. این یافته توجه به اثر غیر طبیعی آلومینیوم روی سیستم عروقی را در افرادی که برای مدت طولانی در معرض آلومینیوم قرار می گیرند جلب می کند.

واژه های کلیدی: انقباض آئورت، آلومینیوم، کلرور پتاسیم، فنیل افرین

۱- استاد و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی اهواز
۲- استادیار و عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی همدان

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

آلومینیوم عنصری است که به وفور در طبیعت یافت می شود و در حدود ۸٪ از پوسته زمین را تشکیل می دهد [۱۲]. به نظر می رسد که آلومینیوم نقش فیزلوژیکی برای بدن نداشته باشد[۳۱]. جذب آن از روده باریک بسیار کم [۲۰] و مقادیر آن در پلاسما پایین است [۱۳].در سالهای اخیر اثرات سمی این عنصر بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. ارتباط مسمومیت با آلومینیوم در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیوی یا بیماری آلزایمر [۴] اوستئومالاسی [۲۶] و کم خونی [۳،۲۱] در سالهای اخیر پیشنهاد شده است. در مطالعات اخیر که در محیط آزمایشگاه صورت گرفته، اثر مهاری آلومینیوم روی فعالیت کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ بعضی سلولها مشخص شده است [۶،۷،۱۹]. تداخل کلسیم با کانالهای کلسیمی لیگاندی ومتابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتول نیز پیشنهاد شده است. نشان داده شده که آلومینیوم افزایش کلسیم داخل سلولی ناشی از کرباکول را در سلولهای نوروبلاستوما مهار می کند [۳۰]. اختلال در متابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتول به وسیله آلومینیوم، در برش های قشر مغز وهیپوکامپ [۲۲]، بافت میوکارد [۲۳] وکبد موش [۱۶] مشخص شده است. با توجه به این که انقباض عضله صاف وابسته به کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ [۱۸،۲۵] و یا متابولیسم فسفاتیدیل اینوزیتول [۲۷] است. در پژوهش حاضر اثر مصرف دراز مدت آلومینیوم در موش صحرایی بر روی فعالیت انقباضی آئورت جدا شده در پاسخ به محرکهایی از قبیل کلرورپتاسیم و فنیل افرین بررسی شده است.

مواد و روش ها

این پژوهش روی ۲۰ سر موش صحرایی نر با وزن ۶/۱±۲۶۸ گرم صورت گرفت. حیوان ها از انستیتو رازی حصارک تهیه و در شرایط استاندارد ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای محیط ۲ ± ۲۲ نگهداری شدند . حیوان ها به غذا و آب دسترسی آزاد داشتند.

حیوان ها به دو گروه، کنترل و آزمایش تقسیم شدند. گروه کنترل از رژیم غذایی معمولی بدون آلومینیوم اضافی استفاده کردند. حیوان های گروه آزمایش به مدت ۴۰ روز از رژیم غذایی استفاده کردند که حاوی ۱۶۲۰ میلی گرم آلومینیوم بازای هر کیلوگرم غذا بود که بصورت هیدروکسید آلومینیوم به غذا اضافه شد[۱۴،۲۴]. برای بررسی فعالیت انقباضی آئورت از قسمت آئورت سینه ای حیوان ها استفاده شد [۱۱]. پس از بی هوش کردن حیوان ها با ۵۰ میلیگرم بازای کیلوگرم وزن بدن تیوپنتال سدیم (Pharmacia) شکم حیوان باز و از راه آئورت شکمی نمونه خون برای اندازه گیری آلومینیوم تهیه شد. آئورت سینه ای از پائین قوس آئورت تا پرده دیافراگم جدا و در محلول کربس با دمای ۱۰ درجه سانتی گراد قرار گرفت. قطعه ای از آئورت بطول ۴-۵ میلیمتر از آئورت جدا و پس از زدودن اندوتلیوم با استفاده ازیک میله فلزی نازک، این قطعه در حالی که قسمت پائین آن در پائین حمام بافت ثابت می شد به یک ترانسدیوسر ایزومتریک (Harvard Dynamometer, UK) وصل شد. نتایج فعالیت انقباضی بافت بوسیله یک دستگاه ثبات قلمی (Harvard UK) ثبت و بعداً مورد تجزیه قرار گرفت. حمام حاوی کربس ۳۷ درجه، دارای کلرور سدیم (۱۱۰) کلرور پتاسیم (۴/۷) کلرور کلسیم (۲/۵) فسفات منو پتاسیم (۱/۲) فسفات منیزیم (۱/۲) بیکربنات سدیم (۲۵) و گلوکز-د (۱۱/۵) میلی مول بود. این محلول در تما م مدت با استفاده از گاز مخلوط O2 و CO2 (۹۵ و ۵ درصد به ترتیب) گاز دار شد [۲۸]. پس از اتصال بافت به ترانسدیوسر، تانسیونی معادل ۲ گرم به آن اعمال و در حالی که هر ۲۰ دقیقه یکبار محلول کربس داخل حمام بافت عوض شد مدت ۹۰ دقیقه فرصت بهبودی به بافت داده شد [۲،۲۸] پس از بهبودی بافت، کلرور پتاسیم با غلظت های ۱۰،۲۰،۳۰،۴۰،۵۰، و ۶۰ میلی مول و فنیل افرین با

www.SID.ir

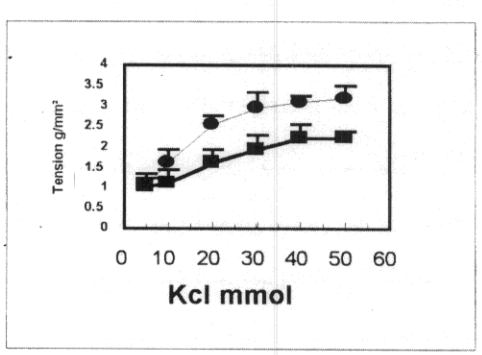
Archive of SID

غلظت های 10^{-14} تا 10^{-4} به محیط حمام اضافه گردید. پس از پایان آزمایش قطعه های آئورت از حمام خارج و پس از زدودن آب آن با استفاده از کاغذ صافی طول و وزن بافت تعیین و مساحت آن طبق فرمول($\frac{\text{وزن(میلی‌گرم)}}{\text{طول(میلی لیتر)}\times \text{دانسیته}}$ = mm^2)تعیین و تانسیون بازای میلیمتر مربع محاسبه شد [۲۸] اندازه گیری آلومینیوم روی سرم های تهیه شده از نمونه های خون که در لوله هایی که قبلا با اسید نیتریک ۰/۱ در صد شسته شده بودند، با استفاده ازدستگاه جذب اتمی بدون شعله (AAS, 5EA, Carl Zeiss) انجام شد.

مقایسه آماری یافته ها با استفاده از student t-test صورت گرفت و مقادیر با $P<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

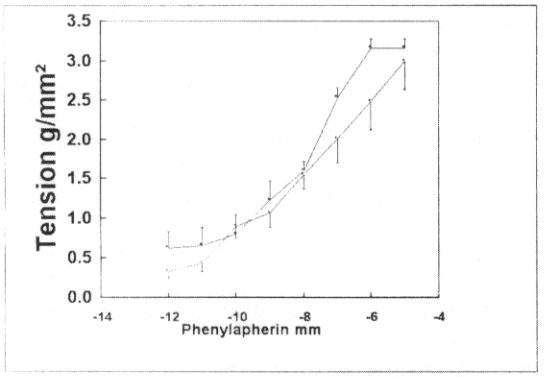
نتایج

نتایج این بررسی مشخص می کند که پاسخ انقباضی عضله صاف آئورت جدا شده به کلرور پتاسیم در گروهی که آلومینیوم در رژیم غذایی خود دریافت کرده بودند، بیشتر از گروه کنترل بود. به طوری که پاسخ انقباضی در غلظت های ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ میلی مول کلرور پتاسیم در گروه آزمایش به طور معنی دار بیشتر از گروه کنترل بود ($P<0/05$). به طور مثال، تانسیون ایجاد شده برای بافت جدا شده از گروه آزمایش برای غلظت های ۲۰ و ۵۰ میلی مول کلرور پتاسیم به ترتیب ۰/۲±۲/۵ و ۰/۳±۳/۱ گرم بازای میلیمتر مربع بافت بوده که از مقادیر به دست آمده برای گروه کنترل ۰/۳±۱/۶ و ۰/۱±۲ به طور معنی دار بیشتر بود. ($P<0/05$) (نمودار ۱).



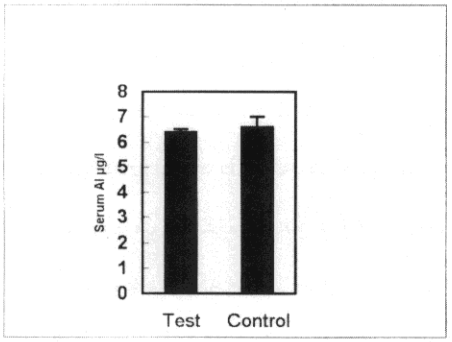
نمودار ۱. مقایسه فعالیت انقباضی آئورت جدا شده موش صحرایی در گروه آزمایش (○) و گروه کنترل (■).
*** اختلاف معنی دار گروه کنترل با گروه آزمایش با $P<0/05$**

فعالیت انقباضی آئورت در مجاورت غلظت های مختلف از فنیل افرین برای گروه های آزمایش و گروه کنترل تفاوت معنی داری نداشت. تانسیون ایجاد شده برای غلظت 10^{-8} مول فنیل افرین برای گروه های آزمایش و کنترل به ترتیب ۰/۱±۱/۶ و ۰/۱±۱/۵ گرم بازای میلیمتر مربع بود که این اختلاف معنی دار نیست (نمودار ۲).



نمودار۲. مقایسه فعالیت انقباضی آئورت جدا شده موش صحرایی در گروه آزمایش (●) با گروه کنترل (■).

اندازه گیری غلظت آلومینیوم نشان می دهد که مقدار آن در سرم گروه کنترل (۶/۶±۴) تفاوت معنی دار با گروه آزمایش(۱/۱ ±۶/۳ میکرو گرم در لیتر) ندارد (نمودار ۳).



نمودار۳. مقایسه مقدار آلومینیوم در سرم موش های گروه کنترل و موش هایی که به رژیم غذایی آنها آلومینیوم اضافه شده بود (گروه آزمایش).

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

نتایج این بررسی نشان داد که واکنش آئورت جدا شده موش هایی که از غذای آلومینیوم دار استفاده کرده بودند به کلرور پتاسیم بیشتر از آئورت حیوان هایی است که دارای رژیم غذایی معمولی بوده اند. واکنش آئورت مربوط به انقباض عضله صاف دیواره عروق می باشد. حضور کلرور پتاسیم در محیط سبب دپولاریزه شدن غشا عضله صاف و بدنبال آن باز شدن کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ، افزایش غلظت کلسیم داخل سلول و در نتیجه انقباض عضله صاف می شود [۲۹]. بر مبنای مطالعات انجام شده قبلی، وجود آلومینیوم سبب مهار کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ می شود [۶،۷،۱۹] بنابرین انتظار می رفت که در مطالعه حاضر واکنش آئورت حیوان های گروه آزمایش به کلرور پتاسیم در مقایسه با گروه کنترل کمتر باشد در حالی که نتیجه معکوس بدست آمد. اضافه کردن آلومینیوم در in vitro سبب کاهش فعالیت انقباضی روده باریک خرگوش [۸] و نیز آئورت جدا شده موش صحرایی [۱۵] می شود اما بررسی که اثر مصرف دراز مدت آلومینیوم را به این صورت بررسی کرده باشد انجام نشده است تا نتایج این بررسی با آن مقایسه گردد. وجود آلومینیوم در رژیم غذایی می تواند به طور نامحسوس (آن گونه که اندازه گیری آلومینیوم سرم نشان می دهد) غلظت آلومینیوم را در پلاسما افزایش دهد و احتمال دارد که این افزایش در دراز مدت به طریق فیدبکی و یا مستقیما سبب افزایش تعداد کانالهای کلسیمی وابسته به ولتاژ بشود. شواهدی وجود دارد که تعداد کانالها ی یونی در غشا ثابت نیست و می تواند تغییر بکند [۱۸]. از طرف دیگر امکان این نیز وجود دارد که جریان یونی از کانالها نیز زیاد شده باشد[۱۸] نشان دادن این اثرات و این که آلومینیوم چگونه می تواند این اثرات را اعمال کند احتیاج به مطالعه دیگری دارد.

در این بررسی واکنش آئورت حیوان هایی که از رژیم غذایی آلومینیوم استفاده کرده بودند به فنیل افرین در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معنی دار نداشت. بررسی های قبلی نشان داده است که حضور آلومینیوم در محیط (in vitro) توان انقباضی عضله صاف دیواره آئورت را در واکنش به فنیل افرین کم می کند[۱۵] و مکانیسم اثر به مداخله این عنصر با سیستم اینوزیتول تری فسفات نسبت داده شده است[۱۵]. اما این اولین بررسی است که این واکنش را در آئورت موش هایی که به صورت دراز مدت در معرض آلومینیوم قرار گرفته اند مورد بررسی قرار داده است. اثرانقباضی فنیل افرین روی عضله صاف بستر عروقی از طریق پروتئین G و سیستم اینوزیتول تری فسفات است [۲۷]. بررسی ها نشان داده است که آلومینیوم این سیستم را در بافت هایی نظیر بافت میوکارد [۲۳] و کبد موش [۱۶] مهار می کند. بنابر این انتظار می رفت که در این بر رسی نیز واکنش آئورت حیوان هایی که در معرض آلومینیوم زیاد قرار داشته اند کمتر از حیوان های گروه کنترل باشد. البته بایستی توجه داشت که مکانیسم دقیق اثر آلومینیوم در ایجاد اختلال در سیستم اینوزیتول تری فسفات روشن نیست [۲۷] اما اگر این اثر از طریق تجمع آلومینیوم در داخل سلولها صورت گیرد لازم است که مقدار آلومینیوم بافت ها از دو گروه حیوان با هم مقایسه شوند که در این بررسی انجام نشده است. مطالعات دیگر نشان داده اند که تجمع آلومینیوم در بافت های مختلف با هم تفاوت دارد[۹].

هم چنین در بخش دیگر این پژوهش مقایسه غلظت آلومینیوم سرم حیوان های گروه آزمایش و کنترل تفاوت معنی داری را نشان نداد. غلظت آلومینیوم اندازه گیری شده با غلظت های گزارش شده در مقالات دیگر برای موش صحرایی تناسب دارد [۱۶،۱۷]. با توجه به کینتیک آلومینیوم در انسان و بعضی از دیگر پستانداران [۹] عدم افزایش آلومینیوم در سرم موش هایی که در غذای خود آلومینیوم اضافی داشته اند شاید دور از انتظار نباشد. افزایش ورود آلومینیوم به بدن در افرادی که کلیه طبیعی

www.SID.ir

Archive of SID

ندارند و دیالیز می شوند سبب افزایش غلظت این عنصر در سرم می شود [۳،۴،۲۱،۲۶] اما در صورتی که کلیه طبیعی عمل کند علی رغم دریافت آلومینیوم بیشتر از مقدار طبیعی غلظت آن در سرم خیلی افزایش پیدا نمی کند [۵]. آزمایشی که در آن روش تجویز آلومینیوم شبیه بررسی حاضر باشدگزارش نشده است تا نتایج این مطالعه با آن مقایسه شود ولی نشان داده شده است که تجویز آلومینیوم به صورت داخل صفاقی می تواند سبب افزایش غلظت آلومینیوم پلاسما بشود [۱۶]. در بررسی مورد نظر [۱۶] اشاره ای به فاصله زمانی تجویز آلومینیوم و تهیه نمونه برای اندازه گیری نشده است.در بر رسی فعلی آلومینیوم به رژیم غذایی اضافه شده است وبنابرین ورود آن به بدن به تدریج صورت می گرفت و ثانیاً مقدار جذب آلومینیوم از یک رژیم غذایی معمولی کمتر از یک در صد گزارش شده است [۲۰]که با توجه به ورود تدریجی آن به بدن و جذب ناچیز آن از راه دستگاه گوارش و دفع آن از طریق کلیه و کبد [۹] انتظار افزایش قابل توجه غلظت آلومینیوم در پلاسما نمی رود.بایستی اضافه کرد که در این بررسی فاصله بین آخرین وعده غذایی ونمونه برداری از خون ۴-۳ ساعت بوده است این مدت زمان به نظرمی رسد برای کلیرنس آلومینیوم از خون کافی باشد.

با توجه به نتایج این بررسی می توان نتیجه گیری کرد که قرار گرفتن در معرض آلومینیوم در موش ها، اگر چه منجر به افزایش معنی دار در غلظت آن در سرم نشده است اما سبب تغییر در واکنش عضله دیواره بستر عروقی می شود که این یافته توجه به اثرات سمی این عنصرروی سیستم عروقی را در افرادی که برای مدت طولانی در معرض آلومینیوم قرار می گیرند جلب می کند.

تشکر و قدردانی

هزینه انجام این بررسی توسط دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اهوازتامین شده است بدین وسیله از مسئولان ذیربط تشکر به عمل می آید.

منابع:

[1] Abebe W, Edwards JD and Agawal DK. G-protein in rat blood vessels. Assesment of functional involvement. Gen Pharmacol. 1995; 26(1) : 75-83.

[2] Abebe W, Harris KH, and Macload KM. Enhanced contractile responses of arteries from diabetic rats to α-1 adernoreceptor stimulation in the absence and presence of extracellular calcium. J Cardiovas Pharmacol. 1990; 16(2): 239-248.

[3] Abreo K, Brown ST and Sella M. Correction of microcytosis following elimination of an occult source of aluminium contamination of dialysate. Am J Kid Dis. 1989; 13(6): 465- 468 .

[4] Alfrey AC, Legendre GR and Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminium intoxication. N Eng J Med. 1976; 294(4): 184-188.

[5] Allain P, Muras Y, Krari N, Duchier J, Courtnot A and Larcheveqe J. Plasma and urine aluminium concentrations in healthy subjects after administration of Sucralfate. Br J Clin Pharmacol. 1990; 29(4): 391-395.

[6] Busselberg D, Platt MD, and Carpenter DO. Mammalian voltage activated calcium Channel currents are blocked by Pb^{2+} Zn^{2+} and Al^{3+}. J Neurophysiol.1994; 7(4) : 1491-1497.

[7] Busselberg D, Platt MD and Carpenter DO. Voltage gated calcium channel currents of rat

www.SID.ir

Archive of SID

dorsal root ganglion (DRG) cells are blocked by Al^{3+}. Brain Res. 1993; 622(1-2): 163-168.

[8] Eftekhar A. The effect of aluminium on isolated rabbit intestine contractility. M Sc. Thesis, Ahwaz University of Medical Sciences.1999;pp: 37-44.

[9] Exley C, Burgess , Day JP, Jeffery EH, Melthil S and Yokel RA. Aluminium toxicokinetics. J Toxicol Environment H. 1996; 48(6): 596-584.

[10] Haug A, Shi B. and Vitorello. Aluminium interaction with phosphoinositide-asssociated signal transduction. Arch Toxico. 1994; 68(1): 1-7.

[11] Huang Y. and Ho IHM. Seprate activation of intracellular Ca^{+2} release, voltag- dependent and receptor-oprated Ca^{+2} channels in the rat aorta. Chinese J Physiol. 1996; 39(1) : 1-8.

[12] Klein GL: The aluminium content of parental solutions: current studies. Nutr Rev. 1991; 49(3): B 74-79.

[13] Lin JL, Lim PS and Leu ML: Relationship of body iron status and serum aluminium in chronic renal insufficiency patients not taking any aluminium-containing drugs. Am J Nephrol.1995; 15(2): 118-122

[14] Malakooti M. Study on the orally induced aluminium overload on pituitary hormones. M Sc.thesis, Ahwaz University of Medical Sciences. 1993;pp:49-72.

[15] Mashhoodi T. The effect of aluminium on isolated rat aorta contractility. MSc. Thesis, Ahwaz University of Medical Sciences. 1999; pp:70-100.

[16] Moshtaghie AA, Taher M, Fazilati M and Amozadeh H. Aluminium toxicity and changes in serum parameters related to liver function in rats. Clin Chem Enz Comms. 1996: 7:187-192.

[17] Moshtaghie AA, Rahimi S and Messripour M. Changes in catecholamine levels of cerebellum, mid brain and brain cortex in aluminium intoxicated rats. Indian J Pharmacol. 1996; 28: 224-228.

[18] Neveu D, A vingard FJ, Fernandez A, Richard S and Nargeot J. Differential ß adernergic regulation and phenotype modulation of voltage-gated calcium currents in rat aortic myocytes. J Physiol. 1994; 479(2): 171-182.

[19] Platt B and Busselberg D Actions of aluminium on voltage activated calcium channel currents. Cell Molecul Neurobiol. 1994; 14 (6): 819-829.

[20] Powell JJ and Thompson RPH. The chemistry of aluminium in the gastrointestinal lumen and its uptake & absorption. Proc Nutr Soc. 1993; 52(1): 241-253

[21] Rosenlof K, Fyhrquist F and Tenhunen R. Erythropoietin, aluminiumand anemia in patients on haemodialysis. Lancet 1990; 335(8684): 247-249.

[22] Shafer TJ, Mundy WR and Tilson HA. Aluminium decreases muscarinic, adernergic and metabotropc receptor-stimulated phosphpinositid hydrolysis in hippocampal and cortical slices from rat brain. Brain Res. 1993;629(1): 133-140.

[23] Shafer TJ and Mundy WR. Effect of aluminium on neuronal signal transduction, mechnisms underlying distribution of phosphoinositide hydrolysis. Gen Pharmacol. 1995; 26(5) . 884-895.

[24] Shahraki, MR. The effect of peripheral and central aluminium administration on the male rats reproduction factors. Ph.D. Thesis, Ahwaz university of Medical Scinces, 1999; pp: 34-49.

[25] Thurzova M, Kventansky R and Krizanova O. Modulation of the L-type Ca channels by insulin treatment in rat aorta. Gen Physiol Biophys. 1995; 14(3): 217-224.

www.SID.ir

Archive of SID

[26] Ward MK, Feest TG, Ellis HA, Parkinson IS, Kerr DNS, Herrington J and Goode GL. Osteomalacic dialysis osteodystrophy. Evidence for a waterborne etiologic agent, probably aluminium. Lancet 1978; 8069 : 841-845.

[27] Weber LP, Chow WL, Moshenk J, belsher S and Macleod KM. Pharmacological investigation of signaling mechanisms contributing to phasic and tonic components of the contractile response of rat arteries to noradernaline. Can J Physiol Pharmacol. 1995; 73(5): 594-601.

[28] Weber LP, Chow Wl, Abebe W and Macload K. Enhanced contractile response of arteries from streptosotocin induced diabetic rats to sodium fluride. B J Pharmacol. 1996; 128(1): 115-122.

[29] West JB: Physiological basis of medical practice, 12th edition, William & Wilkins, New York 1990; pp: 82, 121-122.

[30] Wood PC, Wojcikiewics RJH, Burgess J, Castleden CM and Nahorski SR. Aluminium inhibits muscarinic agonist induced inositol 1,4,5 triphosphat production and calcium mobilization in permeabilized SH-SY5Y human neuroblastoma cells.J Neurochem.1994; 62(6): 2219-2223.

[31] Yokel RA, Allen DD, and Mayer JJ. Studies of aluminium neurobehavioral toxicity in the intact mammal. Cell Molecul Neurobiol. 1994; 14(6): 791-808.

www.SID.ir