

## اثر تزریق آلومینیوم داخل هسته کمانی بر تعداد اسپرم، وزن مجاری دفران و اپیدیدیم در موش صحرائی نر

دکتر محمدرضا شهرکی<sup>۱</sup>، دکتر صالح زاهدی اصل<sup>۲</sup> و دکتر علیرضا سرکاسی<sup>۳</sup>

### خلاصه

آلومینیوم یک مهارگر کانال‌های کلسیم حساس به ولتاژ است که می‌تواند از منابع مختلف وارد بدن شود. این عنصر مخل اعمال بیولوژیکی یون کلسیم است و روندهای بیولوژیک وابسته به این یون را تغییر می‌دهد. چون ترشح GnRH و روند اسپرما توژنز وابسته به یون کلسیم است، این بررسی برای تعیین اثر آلومینیوم بر تعداد اسپرم، وزن مجاری دفران و اپیدیدیم در موش صحرائی نر انجام شد. پژوهش بر روی ۴۹ سر موش‌های صحرائی نر انجام شد که پس از کانول‌گذاری دوطرفه در هسته کمانی به چهار گروه تقسیم شدند. گروه شاهد و سه گروه آزمایش که گروه اول روزانه ۱۰۰ نانولیتزر مایع مغزی-نخاعی مصنوعی (ACSF) حاوی ۰/۱۵ پیکومول آلومینیوم (به صورت کلرور آلومینیوم) را در هر سمت هسته کمانی خود به مدت ۲۰ روز دریافت نمودند. دو گروه دیگر حیوانات ۱۰۰ نانولیتزر ACSF را با pH ۷/۲ و ۳/۴ در هسته کمانی خود دریافت نمودند. گروه شاهد بعد از کانول‌گذاری هیچ ماده‌ای دریافت نکرد. پس از این مدت حیوانات با تیوپنتال سدیم (نسدونال) بیهوش شدند و مجاری دفران و اپیدیدیم از بدن آنها خارج و وزن گردید. این دو ارگان در سرم فیزیولوژی قرار گرفتند و پس از خرد کردن و رقیق‌سازی مناسب، شمارش اسپرم با لام هموسیستمتر انجام شد و تعداد اسپرم در گرم بافت این مجاری محاسبه گردید. نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که تعداد اسپرم در گرم بافت مجاری دفران و اپیدیدیم گروه شاهد ۶۷/۲±۳/۷ و ۱۰۷/۹±۳/۱ میلیون و در گروه آزمایش اول به ترتیب ۴۵/۰±۲/۹ و ۶۷/۳±۴/۹ میلیون بود. وزن این مجاری در گروه شاهد به ترتیب ۱۱۷/۵±۲/۵ و ۵۱۵±۱۶/۳ میلی‌گرم و در گروه آزمایش اول ۱۰۳/۵±۵/۱ و ۴۶۲/۳±۱۹/۲ میلی‌گرم بود. میزان تستوسترون گروه شاهد و گروه آزمایش اول به ترتیب ۲/۱۱±۰/۴ و ۰/۸±۰/۲۸ ng/ml بود. این نتایج نشان می‌دهد که مقادیر فاکتورهای تولید مثل در گروه آزمایش کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد پیدا کرده است (P<۰/۰۵). تفاوت معنی‌داری بین مقادیر متغیرها بین گروه شاهد و دو گروه آزمایش دیگر مشاهده نگردید. این بررسی نشان داد که تزریق کلرور آلومینیوم در هسته کمانی موش‌های صحرائی نر موجب کاهش تعداد اسپرم در بافت مجاری دفران، اپیدیدیم و کاهش میزان تستوسترون سرم و وزن این ارگان‌ها می‌شود.

واژه‌های کلیدی: آلومینیوم، هسته کمانی، دفران، اپیدیدیم، شمارش اسپرم، تستوسترون

۱- استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی زاهدان ۲- استاد فیزیولوژی ۳- استادیار فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات

بهداشتی - درمانی اهواز

## مقدمه

آلومینیوم فلزی است که در صنایع هواپیماسازی، تهیه ظروف آشپزخانه و ترکیبی از آن به فرمول شیمیایی  $Al(OH)_3$  جهت زلال نمودن آب آشامیدنی مورد استفاده قرار می‌گیرد تا ضمن رسوب نمودن، املاح موجود در آب را ته‌نشین نماید (۱). این عنصر از طریق داروها، پوست صدمه دیده و دستگاه تنفس به ویژه در کارگران صنایع و معادن آلومینیوم جذب و وارد بدن می‌شود (۸، ۱۵، ۲۳). در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که دیالیز می‌شوند، این عنصر همراه مایع دیالیز وارد بدن می‌شود (۴). رسوب آن در بافت‌های افراد مبتلا به کم خونی بیشتر از افراد سالم است (۱۹). تزریق درون صفاقی کلرور آلومینیوم به موش صحرایی، کلیرانس کراتینین را تغییر داده و غلظت ادراری یون‌های دو ظرفیتی کلسیم و منیزیم را کم می‌کند (۵، ۱۴). افزایش سطح سرمی این عنصر موجب اختلال در کار آنزیم‌هایی می‌گردد که یک عنصر فلزی به عنوان کوآنزیم در ساختمان خود دارند (۱۲). آلومینیوم انتقال پیام از غشاء سلول را نیز دچار اختلال می‌کند (۱۱). مسمومیت با این یون موجب کم خونی، اختلالاتی در یادگیری و حافظه می‌شود و یکی از کاندیدهای عامل ایجاد کننده بیماری فراموشی دوران پیری (Alzheimer disease) است (۱۰، ۱۶، ۱۸، ۲۵). آلومینیوم بر سیستم نورواندوکرین اثر می‌کند (۲). این عنصر موجب تأخیر بلوغ جنسی در موش صحرایی می‌شود (۷). در کارگران معادن آلومینیوم که سطح سرمی این عنصر بالاست، میزان هورمون‌های TSH و پرولاکتین کاهش می‌یابد (۳).

بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه که دیالیز می‌شوند و سطح آلومینیوم سرم آنها بالاست، قدرت باروری کمتری دارند (۲۴). بدین ترتیب احتمال دارد که اختلال در ترشح گونادوتروپین‌ها در این بیماران به دلیل غلظت بالای آلومینیوم سرم این افراد باشد (۲۴). کلسیم در آزاد شدن ماده میانجی سیناپسی از انتهای آکسون‌ها نقش اساسی ایفا می‌کند (۶). آلومینیوم از راه‌های مختلف از جمله کانال‌های حساس به ولتاژ (Voltage Sensitive Calcium Channel) VSCC و لیگاندی (Ligand Gated Calcium Channel) LGCC کلسیم وارد سلول‌های بدن می‌شود (۱۳). آلومینیوم قادر است کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ را مهار نماید (۹، ۱۷). تجربیات نشان داده است که کانال‌های کلسیمی حساس به ولتاژ در رهايش هورمون آزاد کننده گونادوتروپین‌ها (GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone) از انتهای آکسون نورون‌های سازنده آن که بیشتر در هسته کمانی

(Arcuate Nucleus) هیپوتالاموس قرار دارند، دخالت دارند (۲۲). در سلول‌های گونادوتروپ دو نوع کانال کلسیم حساس به ولتاژ L و T وجود دارند (۲۱). چون قدرت باروری در افراد مبتلا به نارسایی مزمن کلیه کم و به دلیل وجود آلومینیوم در مایع دیالیزی، سطح آلومینیوم سرم آنها بالاست، این بررسی جهت نشان دادن اثر تزریق تجربی آلومینیوم در هسته کمانی و اثر آن بر دستگاه تناسلی (مجاری اپیدیدیم، دفران و تعداد اسپرم این ارگان‌ها) انجام شد.

## روش کار

موش‌های صحرایی نر آلبینو (Ratus Ratus) ۵-۷ ماهه در محدوده وزنی ۲۳۵ الی ۳۴۷ گرم انتخاب و در شرایط دوازده ساعت روشنایی و دوازده ساعت تاریکی با دمای ۲۵-۳۰ درجه سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از غذا محروم و پس از وزن شدن با ترازوی دیجیتال (BA, 400, S, Sartorius آلمان، وزن اولیه)، با تزریق درون صفاقی کتامین (Gedeon Richter Chemical Works (LTB مجارستان) به مقدار ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن بی‌هوش شدند. حیوان در دستگاه استروتاکیسک قرار گرفت و با در نظر گرفتن شاخص برگما از سطح استخوان و با استفاده از اطلس Plegrino و با مشخصات:

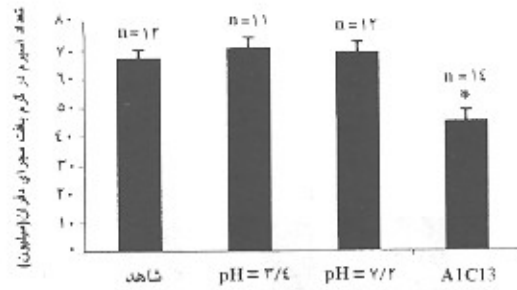
(Dorsal Ventral) DV = ۱mm

(Medial Lateral) ML =  $\pm 0.4$ mm

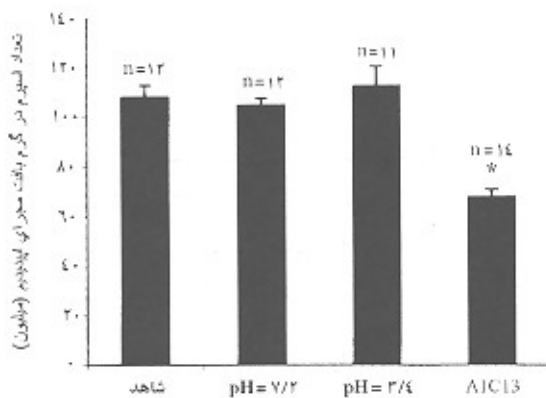
(Anterior Posterior) AP =  $\pm 1$ mm

عمل کانول‌گذاری به صورت دو طرفه انجام گرفت. جنس کانول راهنما از استیل زنگ‌نزن و سر سوزن شماره ۱/۲-۲۰ با قطر خارجی ۰/۹ میلی‌متر بود. کانول راهنما از طریق کاشتن دو عدد پیچ مناسب و با استفاده از سیمان دندانپزشکی در سطح استخوان به مجسمه محکم شد. دوران بهبودی بعد از عمل جراحی بین ۱۰-۷ روز بود (۲۰). پس از این مدت، هیچ گونه تزریقی به یک گروه از حیوانات انجام نشد (شم کنترل، ۱۲=تعداد). گروه دوم (۱۴=تعداد) ۱۰۰ نانولیترا مایع مغزی نخاعی مصنوعی (Artificial Cerebro Spinal Fluid) ACSF که حاوی ۰/۱۵ پیکومول آلومینیوم به صورت کلرور آلومینیوم بود، در هسته کمانی هر سمت به مدت ۲۰ روز (برای پوشش دادن حداقل یک دوره اسپرما توژنز) دریافت نمودند (۲۰). تزریق به صورت روزانه و بین ساعات ۱۱-۸ صبح انجام شد.

برای کنترل اثر حجم، گروه سوم (۱۱=تعداد) در این مدت در هسته کمانی هر طرف ۱۰۰ نانولیترا ACSF با pH=۷/۲ دریافت



نمودار ۱: تعداد اسپرم در گرم بافت مجرای دفران گروه شاهد و گروه‌های آزمایش که به مدت ۲۰ روز در هسته کماتی خود مورد تزریق ۲۰۰ نانولیتزر مایع مغزی - نخاعی مصنوعی با pH ۷/۲ و ۳/۴ و با حاوی کلرور آلومینیوم قرار گرفتند.  $P < 0/05$ \*



نمودار ۲: تعداد اسپرم در گرم بافت مجرای اپیدیدیم گروه شاهد و گروه‌های آزمایش که به مدت ۲۰ روز در هسته کماتی خود مورد تزریق ۲۰۰ نانولیتزر مایع مغزی - نخاعی مصنوعی با pH ۷/۲ و ۳/۴ و با حاوی کلرور آلومینیوم قرار گرفتند.  $P < 0/05$ \*

وزن مجرای دفران گروه شاهد  $117/5 \pm 2/8$  میلی‌گرم و در گروه آزمایش که ACSF حاوی AICI3 را در هسته کماتی دریافت نمودند،  $103/5 \pm 5/01$  میلی‌گرم بود که نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ). وزن این اندام در گروه‌های آزمایش که ACSF با pH ۷/۲ و ۳/۴ در هسته کماتی دریافت نمودند، تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان نداد (نمودار ۳). وزن مجرای اپیدیدیم در گروه شاهد  $515/4 \pm 16/3$  میلی‌گرم و در گروه آزمایشی که ACSF حاوی AICI3 را دریافت نمودند،  $462/3 \pm 19/2$  میلی‌گرم بود که نسبت

نمودند. برای کنترل اثر pH، گروه چهارم (۱۲=تعداد) برای مدت ۲۰ روز مورد تزریق ۱۰۰ نانولیتزر ACSF با pH=3/4 در هسته کماتی هر سمت قرار گرفتند. پس از این مدت حیوانات با تیوپتال سدیم (سندونال، Sepia) عمیقاً بیهوش و با برشی مناسب در ناحیه اینگوینال، مجاری دفران، اپیدیدیم راست و چپ خارج شد و وزن گردید. این دو ارگان در سرم فیزیولوژی قرار گرفت و پس از خرد کردن و رقیق سازی مناسب، شمارش اسپرم با لام هموسیستمتر انجام شد (۱۸). خون‌گیری از عروق گردن حیوان برای اندازه‌گیری هورمون تستوسترون انجام و پس از جدا نمودن سرم، این هورمون با تکنیک رادیو ایمنونواسی اندازه‌گیری شد. برای کسب اطمینان از محل تزریق، پس از خروج ارگان‌های مورد مطالعه از بدن حیوان، به کانول حجمه ۵۰ نانولیتزر رنگ تیونین تزریق و سر حیوان جدا می‌شد. پس از حذف استخوان‌های حجمه، مغز به داخل فرمالین ۱۰ درصد منتقل می‌شد تا برای برش برداری آماده‌گردد. سپس محل تزریق با اطلس مقایسه شد. اگر جایگاه تزریق با اطلس مغایر بود، نتایج مربوط به این حیوان حذف می‌شد.

نتایج به صورت  $\text{mean} \pm \text{SE}$  بیان شده است و جهت محاسبات آماری از دو نوع آزمون آنالیز واریانس و student t-test استفاده گردید و مقادیر  $P < 0/05$  معنی‌دار تلقی شد.

## نتایج

نتایج این بررسی نشان داد که تعداد اسپرماتوزوئید در گرم بافت مجرای دفران در گروه کنترل  $67/3 \pm 3/7$  میلیون و در گروه آزمایشی که ACSF حاوی AICI3 با غلظت ۰/۱۵ پیکومول آلومینیوم به فرم کلرور را در هسته کماتی دریافت نمودند،  $45/00 \pm 2/9$  میلیون بود که نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ). تعداد اسپرماتوزوئید در گرم بافت مجرای دفران گروه‌های آزمایشی که ACSF با pH=7/2 و ACSF با pH=3/4 را در هسته کماتی دریافت نمودند، تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان نداد (نمودار ۱).

تعداد اسپرماتوزوئید در گرم بافت مجرای اپیدیدیم گروه شاهد،  $107/9 \pm 3/1$  میلیون و در گروه آزمایشی که ACSF حاوی AICI3 را به صورت کلرور در هسته کماتی دریافت نمودند،  $67/3 \pm 4/9$  میلیون بود که نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ). تعداد اسپرماتوزوئید در گرم بافت مجرای اپیدیدیم گروه‌های آزمایشی که ACSF با pH=7/2 و ACSF با pH=3/4 در هسته کماتی دریافت نمودند، تفاوت معنی‌داری با گروه شاهد نشان نداد (نمودار ۲).

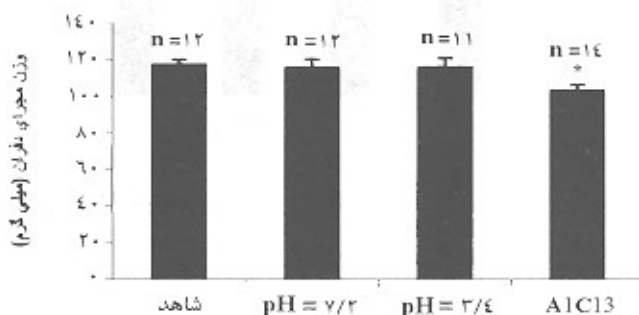
## بحث

نتایج این بررسی نشان می‌دهد که تعداد اسپرماتوزوئید در گرم بافت مجاری دفران و اپیدیدیم، وزن مجاری دفران و اپیدیدیم بیضه در گروه آزمایش که ACSF حاوی کلرور آلومینیوم به مدت ۲۰ روز در هسته کمانی خود، روزانه دریافت نمودند، نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری دارد. اما مقایسه این فاکتورها در گروه‌های آزمایش که در این مدت ACSF با pH=۷/۲ و ACSF با pH=۳/۴ را در هسته کمانی دریافت نمودند، نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. Domingo و همکاران در سال ۱۹۸۷ اثر تجویز خوراکی آلومینیوم بر تولید مثل موش صحرایی را بررسی نمودند (۷) که با نتایج حاصل از این بررسی هم‌خوانی ندارد. احتمالاً به این دلیل که ترکیب مورد استفاده آنها نیترات آلومینیوم از طریق آب آشامیدنی بوده است، اما ترکیب به کار گرفته شده در این بررسی کلرور آلومینیوم از طریق تزریق مرکزی انجام شده است. بررسی‌های انجام شده نشان داد که اثر تزریق آلومینیوم در هسته کمانی بر روی این فاکتورها تاکنون گزارش نشده است. اما تجویز عناصر سنگین، از جمله آلومینیوم در سایر نقاط سیستم عصبی کمابیش مطالعه شده است. کاربرد آلومینیوم و سرب در محیط کشت سیناپتوزوم‌های حاوی استیل کولین، مانع رهایش این ماده میانجی شده است (۹). تزریق کلرور آلومینیوم در هیپوکامپ موش‌های صحرایی نر موجب کاهش یادگیری آنها نسبت به گروه شاهد شده است (۶). علت این کاهش را دخالت آلومینیوم در رهایش گلوتامات و میانجی‌های نورونی دیگر دخیل در روند یادگیری عنوان نموده‌اند (۶). پس با توجه به وجود کانال‌های حساس به ولتاژ کلسیم موجود در نورون‌های هسته کمانی و دخالت کلسیم سنتز و رهایش هورمون آزاد کننده گونادوتروپین‌ها و اثر آلومینیوم به عنوان مهارگر این کانال‌ها در سایر مناطق مغز (۶)، کاهش معنی‌دار این فاکتورها را این گونه می‌توان توجیه کرد:

- ۱- تزریق آلومینیوم در هسته کمانی، احتمالاً موجب مهار کانال‌های حساس به ولتاژ کلسیم موجود در نورون‌های سازنده هورمون GnRH شده است و میزان سنتز این هورمون را کاهش داده است. شاید آلومینیوم از این طریق یا دخالت در روند پیدایش تغییرات خود به خودی پتانسیل‌های غشاء این نورون‌ها که وابسته به کلسیم است، در ترشح GnRH ایجاد اختلال نموده است (امکان اندازه‌گیری این هورمون وجود نداشت).

- ۲- آلومینیوم احتمالاً با ورود به داخل این سلول‌ها توانسته است بر مولکول DNA اثر نموده و از طریق مهار روند نسخه‌برداری، سنتز این هورمون را در این مرحله و یا ترجمان

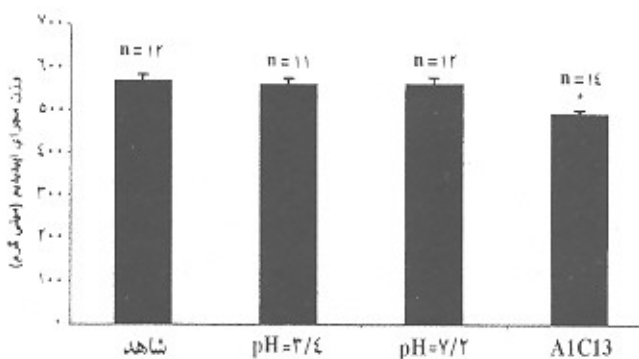
به گروه شاهد کاهش معنی‌داری نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ). وزن مجرای اپیدیدیم گروه‌های آزمایش که ACSF با pH=۷/۲ و ACSF با pH=۳/۴ دریافت نمودند، تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان نداد (نمودار ۴).



نمودار ۳: وزن مجرای دفران گروه شاهد و گروه‌های آزمایش که به مدت ۲۰ روز در هسته کمانی خود مورد تزریق ۲۰۰ نانولیتتر مایع مغزی نخاعی مصنوعی با pH ۷/۲، ۳/۴ و یا حاوی کلرور آلومینیوم قرار گرفتند.  $P < 0/05$

میزان هورمون تستوسترون در گروه شاهد  $2/11 \pm 0/47$  ng/ml و در گروه آزمایش که ACSF حاوی AIC13 در هسته کمانی دریافت نموده بود،  $0/8 \pm 0/28$  ng/ml بود که نسبت به گروه شاهد کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد ( $P < 0/05$ ).

مقایسه ارگان‌های تناسلی (مجاری دفران و اپیدیدیم) راست و چپ گروه‌های مورد بررسی تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.



نمودار ۴: وزن مجرای اپیدیدیم گروه شاهد و گروه‌های آزمایش که به مدت ۲۰ روز در هسته کمانی خود مورد تزریق ۲۰۰ نانولیتتر مایع مغزی نخاعی مصنوعی با pH ۷/۲، ۳/۴ و یا حاوی کلرور آلومینیوم قرار گرفتند.  $P < 0/05$

گرم بافت مجاری دفران، اپیدیدیم و کاهش میزان تستوسترون سرم و کاهش وزن این ارگان‌ها می‌شود. با توجه به نتایج حاصل از این بررسی پیشنهاد می‌شود جهت کاهش یا حذف اثر سمیت آلومینیوم بر شاخص‌های باروری در بیماران مبتلا به نارسایی مزمن کلیه از ترکیباتی جهت خستی نمودن اثر این یون استفاده شود و یا به گونه‌ای مایع دیالیز را تغییر داد تا فاقد آلومینیوم و یا میزان کمتر این یون باشد.

m-RNA در سطح ریبوزوم را دچار اختلال نموده و از این طریق موجب کاهش این هورمون شود که خود نیاز به بررسی بیشتر دارد. کاهش احتمالی میزان سنتز این هورمون از طریق کاهش احتمالی گونادوتروپین‌ها موجب تغییرات ذکر شده در حیوانات مورد مطالعه گردیده است، که مکانیسم دقیق آن نیاز به مطالعه بیشتر دارد. این بررسی نشان داد که تزریق آلومینیوم به صورت کلرور در هسته کمائی موش‌های صحرایی نر موجب کاهش تعداد اسپرم در

## Summary

The Effect of Aluminium Chloride Injection in Arcuate Nucleus on Sperm Count and the Weight of Vas Deferens and Epididymis in Rat

MR. Shahraki, PhD<sup>1</sup>, S. Zahedi Asl, PhD<sup>2</sup>; and AR. Sarkaki, PhD.<sup>3</sup>

1. Assistant Professor of Physiology, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran

2. Professor of Physiology, 3. Assistant Professor of Physiology, Ahwas University of Medical Sciences and Health Services, Ahwaz, Iran

*Aluminium is a blocker of voltage sensitive calcium channels which entered the body from different sources. This ion interferes with biological function of  $Ca^{++}$  ion. Because GnRH synthesis, secretion and spermatogenesis are dependent on calcium ion, this study was performed to investigate the effect of aluminium on vas deferens and epididymis sperm count and weight of these organs in male rats. The study was performed on four groups of rats ( $n=49$ ), in whom the arcuate nucleus was bilaterally cannulated by stereotaxic surgery. Test group received 100 nl ACSF containing 0.15 pmol aluminium in each side of the arcuate nucleus for 20 days. Two groups of animals were received the same volume of ACSF with pH=7.2 and 3.4. The sham control group did not receive any agent after cannulation. At the end of experiment, animals were anesthetized with nesdonal (sodium thiopental) and then vas deferens and epididymis were removed and weighted. These organs were cut and diluted with normal saline. Sperms were counted by hemocytometer and calculated per gram of tissue. Results showed that sperm count per gram of tissue in vas deferens and epididymis control group were  $107.9 \pm 3.1$ ,  $76.2 \pm 3.7$  million and in test group  $45.0 \pm 2.9$ ,  $67.3 \pm 4.9$  million respectively ( $P < 0.05$ ). The weight of these organs in  $AlCl_3$  group were  $103.5 \pm 5.01$  and  $462.3 \pm 19.2$  mg, and in control group were  $117.5 \pm 2.5$  and  $515 \pm 16.3$  mg respectively. The value of testosterone in control and test groups were  $2.11 \pm 0.4$  and  $0.8 \pm 0.28$  ng/ml ( $P < 0.05$ ). Overall the results indicate that injection of aluminium in male rat arcuate nucleus, can decrease sperm count in vas deferens and epididymis. In addition the weight of these organs and serum testosterone were also decreased.*

Journal of Kerman University of Medical Sciences, 2000; 7(3): 115-121

**Key Words:** Aluminium, Arcuate nucleus, Deferens, Epididymis, Sperm count, Testosterone

## منابع

1. واسر، جی: شیمی عمومی توصیفی. مترجم: غیائی، مهران؛ جلد دوم، انتشارات دانشگاه صنعتی اصفهان، ۱۳۶۸، ص ۵۷۲-۵۶۷.
2. Agarwal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J and Faber K. Evaluation of developmental neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Fd Chem toxicol* 1995; 34(1): 49-53.
3. Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, et al. Behavior of biological indicators of internal dose and some neuro-endocrine test in aluminium workers. *Med Lav* 1989; 80(4): 290-300.
4. Altman P, Plowman D, Marsh F and Cunningham J. Aluminium chelaton therapy in dialysis patients: Evidence for inhibition of hemoglobin synthesis by low levels of Aluminium. *Lancet* 1988; 1(8593): 1012-1015.
5. Busselberg D, Platt B, Michael D, Carpenter DO and Hass HL. Mammalian voltage-activated calcium channel currents are blocked by Pb<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> and AL<sup>3+</sup>. *J Neurophysiol* 1994; 71(4): 1491-1497.
6. Carlos A and et al. Mechanism of aluminium induced microcytosis. Lessons from accidental aluminium intoxication. *Kid Inter* 1995; 47: 164-168.
7. Domingo JL, Paternain JL, Liobet JM and Corbella J. The effects of aluminium ingestion on reproduction and postnatal survival in rats. *Life Sci* 1987; 41(9): 1127-1131.
8. Domingo JL, Gomez M, Sanchez DJ, Llobet JM and Corbella J. Effect of various dietary constituents on gastrointestinal absorption of aluminium from drinking water and diet. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1993; 79(3): 377-380.
9. Golub MS, Keen CL and Greshwin ME. Neurodevelopmental effect of aluminium in mice. *Neurotoxicol Teratol* 1992; 14(3): 177-182.
10. Greger JL, Chang MM and Macneil GG. Tissue turnover of aluminium and Ga-67: Effect of iron status. *Proc Soc Exp Biol Med* 1994; 207(1): 89-96.
11. Haug A, Shi B and Vitorello V. Aluminium interaction with phosphoinositide-associated signal transduction. *Arch Toxicol* 1994; 68(1): 1-7.
12. Jones DL and Kochian LV. Aluminium interaction with plasma membrane lipids and enzyme metal binding sites and its potential role in Al cytotoxicity. *FEBS Lett* 1997; 400(1): 51-57.
13. Koenig ML and Jope RS. Aluminium inhibits the fast phase of Voltage-Dependent Calcium influx into synaptosome. *J Neurochem* 1987; 49(1): 316-320.
14. Liu GX and Nordberg GF. Nephrotoxicities of aluminium and/or cadmium-metallothionein in rats: Creatinine excretion and metabolism of selected essential metals. *Pharmacol Toxicol* 1995; 77(2): 155-160.
15. Liukkonen Lilja H and Piepponen S. Leaching of aluminium from aluminium dishes and packages. *Food Addit Contam* 1992; 9(3): 213-223.
16. Mills LR, Niesen CE, So AP, Carlen PL, Spigelman I and Jones OT. N-type Ca<sup>2+</sup> channels are located on somata, dendrites and a subpopulation of dendritic spines on live Hippocampal pyramidal neurons. *J Neurosci* 1994; 14(11 pt 2): 6815-6824.
17. Miyake A. Role of Calcium ion in reproductive physiology. *Nippon Sanka Fujinka Zasshi* 1992; 44(8): 976-981.
18. Pant N, Stivastava SC, Prasad AK, Shankar R and Srivastava SP. Effects of carbonyl on the rat's male reproductive system. *Vet Hum Toxicol* 1995; 37(5): 421-425.
19. Rosenlof K, Fyhrquist F and Tenhunen

- R. Erythropoietin, Aluminium and anemia in patients on hemodialysis. *Lancet* 1990; 335(8684): 247-249.
20. Solomon PR, Koota D and Pendlebury WW. Disrupted retention of the classically conditioned nictitating membrane response in the aluminium-intoxicated rabbit using electrical stimulation of the brain as a conditioned stimulus. *Neurobiology Aging* 1990; 11(5): 523-528.
21. Stutzin A, Stojikovic SS, Catt KJ and Rojas E. Characteristics of two types of calcium channels in rat pituitary gonadotrophs. *Am J Physiol* 1989; 257(5 pt 1): c865-c874.
22. Tse A, Tse FW, Almers W and Hille B. Rhythmic exocytosis stimulated by GnRH-induced calcium oscillations in rat gonadotrophs. *Science* 1993; 260(5104): 82-84.
23. Whitehead MW, Farrar G, Christie GL, Blair JA, Thompson RP and Powell JJ. Mechanisms of aluminium absorption in rats. *J Clin Nutr* 1997; 65(5): 1446-1452.
24. Yamamoto Y, Sofikitis N and Miyagawa I. Effects of chronic renal failure on hypothalamo-pituitary-testicular axis function and fertility in rats. *Int J Urol* 1996; 3(6): 484-490.
25. Yokel RA, Allen DD and Meyer JJ. Studies of aluminium neurobehavioral toxicity in the intact mammel. *Cell and Mol Neurobiol* 1994; 14(6): 791-808.