

بروز ناهنجارهای عمده مادرزادی در جنین‌های موش

به دنبال تجویز کوتاه مدت کلرید آلومینیوم

دکتر ژایلا توایی زاده^۱، دکتر عباس‌علی کریم‌پور ملک‌شاه*^۲
دکتر مهرانگیز صدوقی^۳، سید سعید صادقی دارایی^۴

چکیده

مقدمه و هدف: آلومینیوم که سومین عنصر فراوان پوسته زمین است، ماده‌ای سمی برای بدن محسوب می‌شود. اثرات سمی آن بر بدن حیوانات آزمایشگاهی بالغ مورد مطالعه فراوان قرار گرفته است. اما مطالعات در خصوص اثرات این عنصر در تکوین جنین و سمیت آن برای جنین کافی نبوده و گزارشات موجود متناقض می‌باشند. در این تحقیق بروز ناهنجاری‌های مادرزادی خارجی در جنین‌های موش به دنبال قرار گرفتن در معرض کلرید آلومینیوم در یک دوره زمانی کوتاه، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: موش‌های سفید NMRI با وزن ۲۴ الی ۳۳ گرم مورد استفاده قرار گرفتند. روز مشاهده پلاک واژنی به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته شد و موش‌ها به طور تصادفی در ۶ گروه ۱۲ تایی جای داده شدند. در سه گروه اول به ترتیب روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم حاملگی یک دوز کلرید آلومینیوم به میزان ۱۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاتی تزریق شد. در سه گروه دیگر به عنوان گروه‌های شاهد در روزهای یاد شده مقدار ۰/۳ میلی‌لیتر سرم فیزیولوژیک تزریق شد. موش‌ها در روز پانزدهم کشته شده و جنین‌ها از رحم بیرون آورده شدند و پس از وزن کردن و اندازه‌گیری طول سری-دمی (CR) با استفاده از استریومیکروسکوپ وقوع ناهنجاری‌های ساختمانی خارجی مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها: میانگین وزن جنین‌ها در گروه‌های تجربی روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به طور معنی‌داری کمتر از گروه‌های شاهد بوده است ($P < 0/05$). اما طول CR تفاوتی را نشان نداد. فراوانی ناهنجاری‌های خارجی در گروه‌های تجربی یاد شده به ترتیب ۴۷/۰، ۳۷/۰ و ۳۳/۱ درصد و در گروه‌های شاهد به ترتیب ۹/۸، ۱۰/۲ و ۸/۷ درصد بوده است که اختلاف بین گروه‌های تجربی و شاهد معنی‌دار بوده است ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌های این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که کلرید آلومینیوم دارای اثر سمی و تراژونیک بر جنین‌های موش بوده و حتی در معرض قرار گرفتن جنین‌ها برای یک دوره کوتاه می‌تواند باعث بروز ناهنجاری‌های ساختمانی در آنها شود.

واژه‌های کلیدی: کلرید آلومینیوم، تراژون، ناهنجاری مادرزادی، جنین موش

۱ - متخصص آسیب‌شناسی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

*۲ - دکترای علوم تشریح، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نشانی: ساری، بلوار خزر، روبروی انبار برق، دانشکده پزشکی، گروه علوم تشریح

تلفن: ۰۱۷۱-۳۲۵۷۲۳۰، نمابر: ۳۲۶۱۲۴۴، پست الکترونیک: amlekshah@yahoo.com

۳ - دکترای زیست‌شناسی تکوینی، دانشیار دانشگاه آزاد اسلامی واحد شمال تهران

۴ - کارشناس ارشد جنین‌شناسی

مقدمه

آلومینیوم (AL) که سومین عنصر مهم تشکیل دهنده پوسته زمین است برای بدن انسان ماده‌ای سمی محسوب می‌شود (۱). بیشترین اثرات سمی این عنصر در سیستم عصبی بدن می‌باشد. این اثر از سال‌ها قبل مورد مطالعه قرار گرفته و اکنون آلومینیوم به عنوان یک نورو توکسین شناخته شده به حساب آمده و در ایجاد برخی بیماری‌ها و اختلالات سیستم عصبی مانند آلزایمر ، dialysis dementia ، amyotrophic lateral sclerosis ، Parkinsonism dementia می‌تواند دخالت داشته باشد (۵-۲). علاوه بر اثرات شناخته شده نورو توکسینی آلومینیوم ، اثرات سمی این عنصر بر برخی دیگر از اجزای بدن همانند دستگاه اسکلتی (۶) ، بافت مغز استخوان و سلول‌های خونی نیز گزارش شده است (۸-۶). با وجود سمیت شناخته شده آلومینیوم ، تا مدتی قبل توجه زیادی به اثرات سمی این عنصر نمی‌شد ؛ به دلیل این که سیستم گوارشی یک سد طبیعی برای ورود آلومینیوم محسوب شده و جذب آن از طریق خوراکی بسیار ناچیز می‌باشد (۹). اما مطالعات بیشتر نشان داد که لوله گوارش سد کاملی برای ورود آلومینیوم محسوب نشده و در صورت بالا بودن میزان آلومینیوم خوراکی جذب آن نیز قابل توجه خواهد بود. همچنین در برخی شرایط حتی در مقادیر کم نیز جذب عنصر مزبور از لوله گوارش صورت می‌پذیرد (۱).

آلودگی محیط زیست به ترکیبات مختلف آلومینیومی از طریق ذرات و فاضلاب خروجی از صنایع ، بسیاری از انسان‌ها را در معرض مقادیر بیش از حد طبیعی آلومینیوم قرار می‌دهد (۱۰). گرد و غبار و ذرات پخش شده از کارخانه‌های تولید سیمان حاوی ترکیبات سمی آلومینیوم‌دار بوده و کارکنان این صنایع و در صورت عدم رعایت استانداردها ، ساکنان مناطق اطراف در معرض آلودگی ناشی از آن قرار دارند (۱۱).

با وجود آن که اثرات سمی ترکیبات مختلف آلومینیومی بر ساختمان‌های بدن بالغین در مدل‌های حیوانی مورد مطالعه بسیار قرار گرفت ، مطالعات مربوط به اثرات ترا توژنیک آلومینیوم بر جنین پستانداران کافی نبوده و هنوز اطلاعات زیادی در این خصوص وجود ندارد (۱).

وجود آلومینیوم در ترکیبات آنتی‌اسیدی مورد استفاده در ناراحتی‌های گوارشی و شیوع بالای استفاده از این داروها در زنان حامله به دلیل بروز اختلالات گوارشی در جریان

حاملگی حتی بدون نسخه پزشک (۱۲و۱)، همچنین وجود ترکیبات آلومینیومی در افزودنی‌های خوراکی^۱ ، خمیردندان‌ها و برخی ترکیبات آرایشی، اهمیت افزایش دانستنی‌های ما در مورد اثرات سمی آلومینیوم بر جنین و فتوس را دوچندان می‌کند. ضمناً آن که باید توجه داشت بسیاری از ترکیبات سمی همانند ترکیبات آلومینیومی در غلظتی که برای افراد بزرگسال کاملاً قابل تحمل می‌باشند بر روی جنین اثرات سوء داشته باشند (۱). در گزارش‌های موجود گرچه بسیاری از محققان اثرات سمی آلومینیوم با غلظت‌های مختلف بر جنین و فتوس را مورد تایید قرار دادند (۱۵-۱۳) ، اما برخی دیگر از مطالعات نتوانستند چنین اثری را به اثبات برسانند (۱۶و۱۲).

در این تحقیق اثرات ترا توژنیک کلرید آلومینیوم بر ساختمان‌های ماکروسکوپیک خارجی جنین موش‌هایی که برای یک دوره کوتاه^۲ در معرض این ماده قرار گرفته‌اند ، در دانشگاه علوم پزشکی مازندران مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوان آزمایشگاهی

در این تحقیق از موش‌های سفید NMRI استفاده شده است. حیوانات از انستیتو پاستور تهیه شده و در شرایط مساعد با دمای حدود ۲۵ درجه سانتی‌گراد و دوره روشنایی- تاریکی ۱۲-۱۲ ساعت با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. برای آزمایش از موش‌های ماده با وزن ۲۴ الی ۳۳ گرم استفاده شد. موش‌های ماده در قفس‌هایی جداگانه با نسبت یک نر بالغ و دو ماده قرار داده شده و صبح روز بعد موش‌های ماده مورد بررسی پلاک واژنی قرار گرفتند. حیوانات با پلاک مثبت از بقیه جدا شده و روز دیده شدن پلاک به عنوان روز صفر حاملگی در نظر گرفته می‌شد.

ماده شیمیایی مورد استفاده

کلرید آلومینیوم از شرکت مرک تهیه و محلول آن با نسبت ۱۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر در سرم فیزیولوژیک آماده شد.

گروه‌های مورد تجربه

در این مطالعه هدف بررسی اثر کلرید آلومینیوم بر جنین‌های موش‌های حامله در شرایطی که دوره در معرض

¹ Food additives

² Short exposure

۱۳/۱۳ و ۱۳/۴ میلی متر بوده است که اختلاف معنی داری را نشان نداده است.

جدول ۱: میانگین وزن و طول CR جنین‌ها

در گروه‌های تجربی و شاهد

گروه	وزن (گرم) انحراف معیار ± میانگین	طول CR (میلی متر) انحراف معیار ± میانگین
روز دهم تجربی	۰/۲۸۳±۰/۰۳*	۱۲/۹±۰/۷
روز دهم شاهد	۰/۳۲۱±۰/۰۴	۱۳/۲±۰/۵
روز یازدهم تجربی	۰/۲۹۰±۰/۰۳	۱۳/۱±۰/۷
روز یازدهم شاهد	۰/۳۲۳±۰/۰۲	۱۳/۲±۰/۴
روز دوازدهم تجربی	۰/۳۰۳±۰/۰۲	۱۳/۲±۰/۹
روز دوازدهم شاهد	۰/۳۲۵±۰/۰۳	۱۳/۴±۰/۴

* تفاوت بین گروه‌های تجربی با گروه‌های شاهد مربوط به خود

معنی دار $P < 0.05$

فراوانی ناهنجاری‌های ماکروسکوپی خارجی بدن^۱ در جنین‌های گروه‌های تجربی در مقایسه با گروه‌های شاهد به طور قابل ملاحظه‌ای بیشتر بوده است ($P < 0.05$). این نسبت برای گروه‌های تجربی روزهای ۱۱، ۱۰ و ۱۲ به ترتیب ۴۷/۰، ۳۷/۰ و ۳۳/۱ درصد بوده است. در حالی که در گروه شاهد از ۷۱/۰، ۷۹ و ۶۹ جنین به دست آمده مربوط به روزهای ۱۰، ۱۱ و ۱۲ به ترتیب ۹/۸، ۱۰/۲ و ۸/۷ درصد ناهنجاری نشان دادند. انواع ناهنجاری‌ها و فراوانی آنها در گروه‌های مختلف تجربی در جدول ۲ آورده شده است.

در گروه‌های تجربی روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب ۲۱/۲، ۲۵/۵ و ۲۳/۳ درصد از جنین‌ها دچار آتروفی و جذب شده بودند. در حالی که در گروه‌های تجربی، جنین‌های آتروفی شده مشاهده نگردید. ناهنجاری‌های اسکلتی خارجی شامل ناهنجاری‌های اندام‌های فوقانی و تحتانی، ستون فقرات و جمجمه فراوان‌ترین اختلالی بود که در جنین‌های گروه تجربی مشاهده گردید.

بحث

یافته‌های این تحقیق نشان داد که کلرید آلومینیوم دارای اثرات سمی شدید بر جنین‌های موش بوده و باعث افزایش معنی دار آتروفی، اختلال رشد و مرگ جنین‌ها، کاهش وزن و افزایش بروز ناهنجاری‌های ساختمانی به خصوص در سیستم اسکلتی آنها می‌شود. در تحقیقات قبلی گزارشات متفاوتی در خصوص اثرات سمی آلومینیوم بر جنین وجود دارد. در حالی

قرار گرفتن حاد و کوتاه باشد، مدنظر بوده است. موش‌های حامله به طور تصادفی در ۶ گروه جای داده شدند (در هر گروه ۱۲ سر). در سه گروه اول که گروه‌های تجربی این مطالعه بودند به حیوانات در یک نوبت کلرید آلومینیوم به نسبت ۱۵۰ mg/kg AL (۳۰ mg/kg AL) و به روش داخل صفاقی (IP) تزریق شد. تزریق کلرید آلومینیوم در گروه اول در روز دهم، گروه دوم روز یازدهم و گروه سوم در روز دوازدهم حاملگی انجام پذیرفت. روزهای مزبور جزو مرحله اورگانوژنز دوره حیات داخل رحمی جنین‌های موش محسوب می‌شوند. گروه‌های ۵، ۴ و ۶ به ترتیب گروه‌های شاهد سه گروه اول بودند که در همان روز با همان حجم (حدود ۰/۳ ml) سرم فیزیولوژیک بدون کلرید آلومینیوم مورد تزریق قرار گرفتند. انتخاب دوز تزریق کلرید آلومینیوم با تعیین LD50 و نیز با ملاحظه مطالعات دیگر (۱۶) انجام گرفت. تمامی حیوانات در روز پانزدهم حاملگی با قطع نخاع گردنی کشته شده و جنین‌ها از رحم بیرون آورده شدند. وزن جنین‌ها با استفاده از ترازوی دقیق (سارتریوس دقت ۰/۰۰۰۱) و طول CR آنها با استفاده از خط کش فلزی قابل انعطاف (دقت ۰/۱ میلی متر) به دقت اندازه گیری شده و سپس ویژگی‌های ماکروسکوپیکی خارجی آنها با استفاده از استرئومیکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفت.

روش آماری

برای مقایسه میانگین وزن جنین‌ها و طول سری-دمی (CR) آنها از ANOVA و آزمون Tukey استفاده شده است. مقایسه نسبت ناهنجاری‌های مادرزادی بین گروه‌های مورد و شاهد با استفاده از آزمون کای اسکوار انجام شد. میزان معنی دار بودن در سطح $P < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین وزن جنین‌ها در گروه‌های شاهد روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم حاملگی به ترتیب ۰/۳۲۱، ۰/۳۲۳ و ۰/۳۲۵ گرم بوده است. در حالی که میانگین وزن جنین‌های گروه‌های تجربی روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب ۰/۲۸۳، ۰/۲۹۰ و ۰/۳۰۳ گرم بوده که به طور معنی داری کمتر از گروه‌های شاهد مربوط به خود می‌باشد ($P < 0.05$) (جدول ۱).

میانگین طول CR جنین‌ها در گروه‌های تجربی روزهای دهم، یازدهم و دوازدهم به ترتیب ۱۲/۹، ۱۳/۱ و ۱۳/۲ میلی متر و در گروه‌های شاهد همان روزها به ترتیب ۱۳/۲،

^۱ gross external malformations

گروه شاهد افزایش پیدا نکرد (۱۵). به نظر می‌رسد این تفاوت‌ها به دلیل تفاوت در نوع حیوان آزمایشگاهی، منشاء آلومینیوم، دوز مورد استفاده و تعداد دفعات تزریق باشد. مطالعه ما نشان داد که استفاده از کلرید آلومینیوم با دوز ۱۵۰ mg/kg با آن که توسط موش‌های بالغ کاملاً تحمل شد، اما برای جنین‌های آنها از سمیت بالایی برخوردار بود. به گونه‌ای که تزریق یک دوز آن در یکی از روزهای دهم، یازدهم و یا دوازدهم حاملگی باعث افزایش معنی‌دار بروز ناهنجاری‌های اعضای خارجی بدن آنها شد.

یکی از ضایعاتی که در جنین‌های گروه‌های دریافت کننده کلرید آلومینیوم مشاهده شد، خون‌ریزی‌های زیرپوستی بود. هیچ‌یک از مطالعات قبلی چنین ضایعه‌ای را گزارش نکردند. بروز این ضایعه در گروه‌های دریافت کننده کلرید آلومینیوم نشان می‌دهد که این ماده در دوز بالا می‌تواند باعث ضایعات عروقی شود. با وجود این مطالعات بیشتری برای اظهار نظر در خصوص چنین اثری از کلرید آلومینیوم لازم است.

یون آلومینیوم (AL³⁺) یک کاتیون سه ظرفیتی است و آنیون‌های فسفات موجود در ساختمان DNA، RNA و پروتئین‌های فسفریله اهداف مناسبی برای آن محسوب می‌شوند. یون آلومینیوم با اتصال به رشته‌های کروماتین، نسخه‌برداری DNA را کاهش داده و در نتیجه تقسیم سلولی را با اختلال مواجه می‌کند (۱۸). همچنین مطالعات نشان داد که یون آلومینیوم سنتز پروتئین را در سلول‌های عصبی مهار می‌کند (۱۹). ایجاد اختلال در فرایندهای تقسیم سلولی و ساخت پروتئین می‌تواند توجیه کننده اثرات سیتوتوکسیک ترکیبات آلومینیومی و در نتیجه تاثیر سوء آن در تکوین و نیز اندام‌زایی جنین باشد. در توجیه این اثرات احتمالات دیگری نیز قابل طرح می‌باشد. افزایش نفوذپذیری سدخونی- مغزی، تاثیر بر واکنش‌های فسفریلاسیون و دفسفریلاسیون، تغییر متابولیسم آهن، تولید رادیکال‌های آزاد و اختلال در سیستم انتقال پیام داخل سلولی از دیگر مکانیسم‌های احتمالی است که می‌تواند اثرات سیتوتوکسیک و تراژونیک یون آلومینیوم را توضیح دهد (۱۲).

بر اساس یافته‌های این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که کلرید آلومینیوم دارای اثر سمی و تراژونیک بر جنین‌های موش بوده و حتی در معرض قرار گرفتن جنین‌ها برای یک دوره کوتاه مدت می‌تواند باعث بروز ناهنجاری‌های ساختمانی در آنها شود.

که گولاب و همکاران (۱۹۸۷) گزارش کردند که تزریق لاکتات آلومینیوم به موش‌های حامله در روزهای مختلف حاملگی با دوز ۴۰-۱۵ mg/Al/kg تاثیر در وزن جنین‌ها نداشته و ناهنجاری‌های مادرزادی را نیز در آنها افزایش نداد (۱۶). پاترینیا و همکاران (۱۹۸۸) نشان دادند که نیترات آلومینیوم با دوز ۶۲-۱۳ mg/Al/kg باعث کاهش وزن جنین‌ها و افزایش ناهنجاری‌های ساختمان‌های خارجی و نیز سیستم اسکلتی جنین‌های موش‌های صحرایی (رت) شده است (۱۴).

جدول ۲: انواع ناهنجاری‌ها و فراوانی آنها در جمعیت جنین‌های موش‌های دریافت کننده کلرید آلومینیوم در روزهای دهم، یازدهم و

دوازدهم حاملگی

نوع ناهنجاری	روز دهم (n=91) تعداد (درصد)	روز یازدهم (n=94) تعداد (درصد)	روز دوازدهم (n=90) تعداد (درصد)
جنین‌های جذب شده	۲۵ (۲۵/۵)	۲۰ (۲۱/۲)	۲۱ (۲۳/۳)
سین‌داکتیلی	۱۰ (۱۰/۲)	۴ (۴/۲)	۵ (۵/۵)
سایر ناهنجاری‌های اندام‌ها	۱ (۱/۰)	۲ (۲/۱)	۱ (۱/۱)
آنانسفالی	۳ (۳/۱)	۲ (۲/۱)	۱ (۱/۱)
جنین‌های C شکل (کوتاهی و انحنا) بیش از حد ستون مهره‌ها	۳ (۳/۱)	۲ (۲/۱)	۰
خون‌ریزی زیر پوستی	۴ (۴/۱)	۵ (۵/۳)	۲ (۲/۲)
جمع	۴۶ (۴۷/۰)	۳۵ (۳۷/۰)	۳۰ (۳۳/۱)

در گزارش دیگری نیز تجویز کلرید آلومینیوم با دوز ۲۰۰-۱۰۰ mg/kg در موش‌های صحرایی حامله از روز ۱۴ الی ۱۸ حاملگی باعث اختلال رشد، افزایش آتروفی و مرگ جنین‌ها و نیز بروز ناهنجاری‌های اسکلتی در آنها شده است (۱۷).

کلومینا و همکاران (۱۹۹۸) تاثیر کلرید آلومینیوم بر جنین‌های موش‌های حامله را مورد بررسی قرار دادند. این محققان کلرید آلومینیوم را با دوز ۷۵ mg/kg و طی روزهای ۶ الی ۱۵ حاملگی به موش‌ها تزریق کرده و گزارش کردند که جنین‌های حیوانات مزبور دارای وزن کم‌تری بودند، اما ناهنجاری‌های ساختمان‌های خارجی بدن در آنها در مقایسه با

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از حمایت مالی توسط دانشگاه آزاد

منابع

- 1) Domingo JL. Reproductive and developmental toxicity of aluminium: a review. *Neurotoxicology and Teratology*, 1995; 17(4): 515-521.
- 2) Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med*. 1976; 294(4):184-8.
- 3) Bilkei - Gorzo A. Neurotoxic effect of enteral aluminium. *Food Chem Toxicol*. 1993; 31(5):357-61
- 4) Piccardo P, Yanagihara R, Garruto RM, Gibbs CJ Jr, Gajdusek DC. Histochemical and X-ray microanalytical localization of aluminum in amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia of Guam. *Acta Neuropathol (Berl)*. 1988;77(1):1-4.
- 5) Wurtman RJ. Alzheimer's disease. *Sci Am*. 1985; 252(1): 62-6, 71-4.
- 6) Mestaghanmi H, El-Amrani S, Saile R. Effects of aluminium chloride administration during gestation in rat. *STAL*, 2002; 27(1): 73-81.
- 7) Suwalsky M, Ungerer B, Villena F, Norris B, Cardenas H, Zatta P. Effects of AlCl₃ on toad skin, human erythrocytes, and model cell membranes. *Brain Res. Bull.*, 2001; 55(2): 203-10.
- 8) Roy AK, Talukder G, Sharma A. Effects of aluminium sulphate on human leukocyte chromosomes in vitro. *Mutation Research*. 1990; 244(2): 179-183.
- 9) Alfrey AC. Gastrointestinal absorption of aluminium. *Clin. Nephrol*, 1985; 24 Suppl 1: S84-7.
- 10) Kloppel H, Fliedner A, Kordel W. Behaviour and endotoxicology of aluminium in soil and water - review of the scientific literature. *Chemosphere*, 1997; 35(1-2): 353-363.
- 11) Fatima SK, Prabhavathi PA, Padmavathi P, Reddy PP. Analysis of chromosomal aberrations in men occupationally exposed to cement dust. *Mutation Research-Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis*. 2001; 490(2): 179-186.
- 12) Agrawal SK, Ayyash L, Gourley CS, Levy J, Faber K, Hughes CL, JR. Evaluation of the development neuroendocrine and reproductive toxicology of aluminium. *Fd Chem. Toxic*, 1996; 34(1): 49-53.
- 13) Wide M. Effect of short-term exposure to five industrial metals on the embryonic and fetal development of the mouse. *Environ. Res.*, 1984; 33(1): 47-53.
- 14) Paternain JL, Domingo JL, Llobet JM, Corbella J. Embryotoxic and teratogenic effects of aluminum nitrate in rats upon oral administration. *Teratology*. 1988; 38(3):253-7.
- 15) Colomina MT, Esparza JL, Corbella J, Domingo JL. The effect of maternal restraint on developmental toxicity of aluminium in mice. *Neurotoxicology and teratology*, 1998; 20(6): 651-656.
- 16) Golub MS, Gershwin ME, Donald JM, Negri S, Keen CL. Maternal and developmental toxicity of chronic aluminium exposure in mice. *Fundam. Appl. Toxicol*. 1987; 8(3): 346-57.
- 17) Benett RW, Persaud TV, Moore KL. Experimental studies on the effects of aluminum on pregnancy and fetal development. *Anat Anz*. 1975; 138(5):365-78.
- 18) Yomoto S, Nagain H, Matsuzaki H, Matsumura H, Tada W, Nagatsuma E, Kobayashi K. Aluminium incorporation into the brain of rat fetuses and sucklings. *Brain Research Bulletin* 2001; 55(2): 229-234.
- 19) Nicholls DM, Speares GM, Asina S, Miller AC. Brain mRNA from infants of aluminium-exposed lactating rabbits. *Int J Biochem Cell Biol*. 1995; 27(4):365-70.

اسلامی واحد شمال تهران در انجام این تحقیق، سپاسگزاری می‌نمایند.