دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تربت جام
مجله تحقیق و توسعه سلامت
دوره ۱، شماره ۱، آبان ۱۴۰۲

تخریب عصبی و اختلالات شناختی ناشی از مواجهه شغلی با نانو ذرات آلومینیوم

مجتبی احسانی فر[۱] (PhD)

نامه به سردبیر

چکیده

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می دهد که مواجهه طولانی مدت با نانو ذرات آلومینیوم (Al) در محیط های شغلی منجر به اختلال شناختی و سمیت عصبی می شود. آلومینیوم یک نوروتوکسین نسبتاً گسترده مربوط به اختلالات حرکتی و شناختی است و با بیماری های عصبی مرتبط است. آلومینیوم از سال ها قبل در اتیولوژی بیماری آلزایمر در به اصطلاح فرضیه Al in AD دخیل بوده است. اخیراً بیشتر مطالعات به توصیف چگونگی نقش آن در شروع، ماهیت تهاجمی و پیشرفت آلزایمر پرداخته اند. سمیت آلومینیوم مربوط به فعالیت پرواکسیدانی آن است که از طریق تشکیل کاتیون رادیکال سوپراکسید آلومینیوم عمل می کند. در حال حاضر، در حالی که نقش آلومینیوم در آلزایمر واضح تر می شود، مکانیسم سمیت غالب هنوز درک نشده است. در این مطالعه، به بررسی تأثیر تاو فسفریله و اختلال شناختی را در اثر مواجهه با ذرات آلومینیوم بسیار ریز پرداخته شد.

واژگان کلیدی: آلومینیوم؛ تاو فسفریله؛ تخریب عصبی؛ اختلال شناختی

نویسنده مسئول: مجتبی احسانی فر، استادیار گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده علوم پزشکی تربت جام
تلفن تماس: ۰۹۱۳۱۰۲۰۲۹۹ **E-mail:** *Ehsanifar@gmail.com*
۱. استادیار گروه مهندسی بهداشت محیط، دانشکده علوم پزشکی تربت جام

دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۲۰ **اصلاح:** ۱۴۰۱/۰۷/۱۰ **پذیرش:** ۱۴۰۱/۰۷/۲۸

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.1.12]

مقدمه

اختلالات سیستم عصبی مرکزی[1] (CNS) و عوارض عصبی رفتاری ناشی از استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی به دنبال قرارگرفتن در معرض نانوذرات آلودگی هوای محیط در مطالعات قبلی ما مورد بررسی قرار گرفته است (۲-۱). از جمله این تغییرات عصبی رفتاری می‌توان به اضطراب و افسردگی، اختلالات حافظه و یادگیری به دنبال مواجهه با ذرات معلق آلودگی هوا (PM) اشاره کرد (۴-۳). آلومینیوم یک فلز نسبتاً فراوان در پوسته زمین است و به طور گسترده در صنایع مدرن استفاده می‌شود و به عنوان یک عامل عصبی سمی که اثرات مضری بر عملکرد شناختی دارد محسوب میگردد (۵). آلومینیوم موجود در محیط از طریق دستگاه تنفسی و دستگاه گوارش وارد بدن انسان می‌شود. در محل کار، کارگران عمدتاً با استنشاق ذرات بسیار ریز آلومینیوم، در معرض مواجهه با آن قرار می‌گیرند به طوری که فرآهمی زیستی[2] آن از طریق مواجهه با هوای استنشاقی، تقریباً ۵ تا ۲۰ برابر بیشتر از جذب آلومینیوم موجود در آب آشامیدنی است (۶). پس از استنشاق ذرات بسیار ریز آلومینیوم در محل کار، آلومینیم از ریه ها وارد جریان خون می شود، در استخوان ها و مغز توزیع می‌شود و از طریق ادرار دفع می‌شود (۷). مواجهه با ذرات ریز آلومینیوم ممکن است انواع مختلفی از اثرات نامطلوب بر سلامت انسان مانند بیماری‌های عصبی (بیماری اختلال شناختی خفیف[3] و آلزایمر) ایجاد کند (۸). قرارگرفتن در معرض آلومینیوم شغلی اثرات نامطلوبی بر عملکرد شناختی کارگران، مانند فرآیند شناختی، حافظه، تمرکز، عملکرد اجرایی و سایر حوزه‌های شناختی دارد (۹). در مطالعه‌ای در سال ۱۹۷۵ پروتئینی شناسایی شد که عضوی از خانواده پروتئین‌های مرتبط با میکروتوبول[4] است و نقش عمده‌ای در آسیب‌شناسی اختلالات شناختی و حافظه در بیماری‌های تخریب‌کننده عصب[5] دارد (۱۰). پروتئین‌های تاو[6]، یک پروتئین همراه با ریزلوله، بسیار محلول می باشند. در انسان‌ها، این پروتئین‌ها در مقایسه با سلول‌های غیر نورونی، به مقدار بسیار زیاد در نورون‌ها یافت می‌شود. یکی از عملکردهای اصلی تاو، تثبیت و پایداری ریزلوله‌های آکسونی می باشد. این پروتئین‌ها، بیشتر در بخش‌های انتهائی آکسون، در جائی که پایداری ریزلوله‌ها و همچنین انعطاف‌پذیری بیشتری نیاز هست، یافت می‌شوند. پروتئین تاو در دندریت‌ها حضور ندارد (۱۱). پروتئین تاو در نورون‌های دستگاه عصبی مرکزی به فراوانی و در آستروسیت‌ها و الیگودندرسیت‌ها به میزان کمتری یافت می‌شوند. پروتئین‌های تاوی که کارکرد خود را در تثبیت کردن ریزلوله‌ها از دست داده‌اند عامل اصلی بیماری‌های مرتبط به زوال عقل مانند آلزایمر و پارکینسون هستند. در بیماری آلزایمر، تاو غیرطبیعی از ریزلوله‌ها جدا شده و باعث از هم پاشیدن ریزلوله‌ها می‌شود. فرافسفرگیری پروتئین‌های تاو باعث خودسامانی و در نهایت ایجاد کلافه‌های عصبی رشته‌ای می‌شود. به وجود آمدن این کلافه‌ها در داخل نورون، جابجایی و ترابری سلول را از کار می‌اندازد و باعث مرگ سلول می‌شود. که این امر موجب گسست و قطع ارتباط نورون‌ها در قسمت‌های خاص مغز شده و در نهایت منجر به اختلال حافظه می‌گردد. تاو هیپرفسفریله جزء اصلی گره‌های نوروفیبریلاری[7] (NFT) است (۱۲و۱۱). NFTها که عمدتاً پروتئین‌های تاو هیپرفسفریله شده هستند، یک ویژگی پاتولوژیک آلزایمر محسوب می‌شوند. مطالعات بیشتر روابط قوی‌تری را بین NFTها و عملکرد شناختی نشان داده‌اند. تغییرات در تاو فسفریله در بسیاری از مطالعات بیماری‌های عصبی مشاهده شده است. تاو فسفریله شده (P-tau)، به ویژه تاو p-181 و تاو p-231 نشانه‌های زوال شناختی و سیر تهاجمی بیماری هستند (۱۲). مطالعات نشان داده است که آلومینیوم باعث تجمع تاو و القای دژنراسیون نوروفیبریلاری می‌شود و به عنوان یک کوفاکتور در تشکیل NFTها از طریق تعامل با تاوPHF عمل می‌کند (۱۳). همچنین مواجهه با ذرات آلومینیوم در محل کار می‌تواند باعث تغییراتی در تاو فسفریله شود. در واقع، قرارگرفتن در معرض ذرات ریز آلومینیوم باعث اختلالات شناختی و تغییر بیان تاو فسفریله

[1] - Central Nervous System (CNS)
[2] - Bioavailability
[3] - Mild Cognitive Impairment (MCI)
[4] - Microtubule-related Proteins
[5] - Neurodegenerative Disease
[6] - Tau Proteins
[7] - Neurofibrillary Tangles (NFT)

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.1.12]

در کارگران شده است. لذا تاو فسفریله می‌تواند یک نشانگر زیستی بالقوه در روند اختلالات شناختی و مواجهه با آلومینیوم شغلی باشد (۱۴). در این مطالعه رابطه بین اثر تاو فسفریله و اختلال شناختی در اثر مواجهه با ذرات بسیار ریز آلومینیوم مورد بررسی قرار می گیرد.

۱. قرارگرفتن در معرض نانو ذرات آلومینیوم و اختلالات شناختی

قرارگرفتن در معرض بیش از حد آلومینیوم می‌تواند به راحتی در محل کار رخ دهد. ارزیابی غلظت آلومینیوم در محیط آسان نیست، زیرا مقادیر غلظت آلومینیوم در نمونه‌های هوا ممکن است متفاوت باشد، بنابراین نظارت بیولوژیکی قابل اعتمادتر است (۱۵). غلظت آلومینیوم ادرار می‌تواند منعکس کننده مواجهه اخیر با آلومینیوم (۱۶) باشد، در حالی که غلظت آلومینیوم پلاسما منعکس کننده بار آلومینیوم بدن است و ادامه مواجهه، آن را افزایش می‌دهد (۱۷). یافته‌ها نشان می‌دهد که آلومینیوم پلاسما تنها پس از حذف مواجهه به آرامی سقوط می‌کند و به نظر می‌رسد که غلظت آلومینیوم پلاسما، منعکس کننده مواجهه فعلی و مواجهه در ماه‌های قبل می‌باشد (۱۸). در یک مطالعه در جمعیت کارگران بازنشسته، سطح سرمی آلومینیوم در مقایسه با گروه کنترل حتی ۱۰ سال پس از پایان مواجهه ۲ برابر بیشتر بود (۱۷). صرف نظر از اینکه کارگر بازنشسته یا کارمند در مواجهه شغلی با آلومینیوم بوده است، غلظت آلومینیوم پلاسما به عنوان شاخص بار بدن قابل پایش می باشد. به نظر می‌رسد مواجهه شغلی با آلومینیوم در صنایع مختلف اثرات مختلفی بر عملکرد شناختی کارگران دارد. گزارش‌های اپیدمیولوژیک متعدد عملکرد ضعیفی را در تست‌های شناختی در جمعیت‌های مختلف شغلی در معرض آلومینیوم مانند جوشکاران آلومینیوم (۱۹) کارگران ذوب و ریخته گری و کارگران آلومینیوم‌سازی (۸) نشان داده‌اند. نتایج مطالعات بر روی اثرات مواجهه کارگران با آلومینیم بر عملکرد حرکتی و شناخت، نشان داد که غلظت‌های آلومینیوم در ادرار کمتر از ۱۳۵ میکروگرم در لیتر، بر عملکرد شناختی افراد تأثیر دارد (۱۶). یک بررسی رابطه منفی بین آزمون وضعیت ذهنی و نمرات آزمون ترسیم ساعت با سطح سرمی آلومینیوم را نشان می‌دهد (۱۷). همچنین گزارش شده است که در جوشکارهای آلومینیوم، زمان واکنش ممکن است اولین شاخص برای تغییرات عصبی احتمالی باشد (۱۹).

۲. قرارگرفتن در معرض آلومینیوم شغلی و تاو فسفریله تغییر یافته

مکانیسم قرارگرفتن در معرض آلومینیوم شغلی که باعث اختلال شناختی می‌شود هنوز ناشناخته است. یک مطالعه نشان داد که تاو پلاسما به شدت با عملکرد شناختی مرتبط است (۲۰). پروتئین تاو یک پروتئین مرتبط با میکروتوبول است، مهمترین عملکردهای فیزیولوژیکی شناخته شده این پروتئین شامل تحریک پلیمریزاسیون توبولین، تثبیت میکروتوبول و انتقال اندامک‌های درون سلولی توسط میکروتوبول‌ها است. هنگامی که پروتئین تاو هیپرفسفریله می‌شود، عملکرد خود را در سنتز و تثبیت میکروتوبول‌ها از دست می‌دهد و منجر به افزایش سمیت سلولی و آسیب عصبی می شود (۲۱). یافته‌های یک مطالعه نشان می‌دهد که اختلالات شناختی، ناشی از تجمع تاو فسفریله در هیپوکامپ است (۲۲). اخیراً، شواهد فزاینده‌ای نشان می‌دهد که پروتئین تاو در مایع مغزی نخاعی (CSF) با عملکرد شناختی در بیماران مبتلا به آلزایمر و MCI (۲۳)، به ویژه تاو P-181 و P-231 مرتبط است که به طور خاص با عملکرد شناختی در بیماری آلزایمر اولیه مرتبط هستند (۲۴). گزارش شده است که آلومینیوم در هیپرفسفوریلاسیون تاو نقش دارد و باعث تجمع پروتئین تاو هیپرفسفریله می‌شود (۲۵). همچنین آلومینیوم می‌تواند هیپرفسفوریلاسیون تاو را در نواحی مغز موش‌های مرتبط با حافظه و یادگیری القا کند (۲۶). در مطالعه دیگری، سلول‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ در انسان‌های مسن مورد بررسی قرارگرفت و با شواهد موجود ترکیب شد تا نقش آلومینیوم در تشکیل و رشد NFTs در نورون‌های انسان‌های مبتلا به AD مشخص شود (۲۷). مطالعات اخیر بینش جدیدی در مورد سمیت عصبی پاتولوژیک آلومینیوم، از جمله استرس اکسیداتیو و اختلالات میتوکندریایی، آپوپتوز، هیپرفسفوریلاسیون تاو (۲۶)، تغییرات سطح انتقال دهنده عصبی مغز جوندگان و تداخل متابولیسم $Ca2^{+}$ ارائه کرده است (۲۸). تعداد گره‌های نوروفیبریلاری به شدت با هر دو عملکرد شناختی مرتبط است

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]
[DOI: 10.61186/jhrd.1.1.12]

(۲۹). مطالعات اخیر به یک اجماع کلی رسیده‌اند که تاو نشانگر گره خوردگی‌های نوروفیبریلاری است (۳۰).

گزارش‌های منتشر شده همچنین قرارگرفتن در معرض آلومینیوم را با فسفوریلاسیون تاو مرتبط کرده‌اند (۲۶). بنابراین، آلومینیوم می‌تواند باعث فسفوریلاسیون غیرطبیعی تاو شود و منجر به اختلال عملکرد شناختی شود. یک رابطه منفی بین t-tau پلاسما و حجم آمیگدال، حجم هیپوکامپ، حجم ماده خاکستری کل، اقدامات شناختی حافظه منطقی، تولید مثل بصری و روانی کلامی در اوایل AD یا MCI وجود دارد (۳۱). به‌طور مشابه، هر دو t-tau و Aβ42 پیش‌بینی‌کننده‌های بالقوه برای نظارت بر کاهش پیشرونده شناختی در مرحله MCI AD در نظر گرفته می‌شوند (۳۲). بنابراین، اختلال شناختی مرتبط با قرارگرفتن در معرض آلومینیم ممکن است به مکانیسم‌های تاو هیپرفسفریله ناشی از آلومینیوم مرتبط باشد.

نتیجه گیری

قرارگرفتن در معرض ذرات ریز آلومینیوم می‌تواند باعث ایجاد اختلالات شناختی و تاو هیپرفسفریله شود. به دنبال مواجهه طولانی مدت با آلومینیوم شغلی، تاوP-231 ممکن است باعث اختلال شناختی شود. درواقع تاو پلاسما ممکن است به عنوان پنجره‌ای عمل کند که قرارگرفتن در معرض آلومینیوم شغلی ناشی از زوال شناختی را نشان می‌دهد. در مطالعات آتی، اندازه‌گیری‌های نمونه پلاسمایی چند نقطه‌ای می‌تواند برای ارزیابی سطح تاو فسفریله در مواجهه‌های طولانی مدت با آلومینیوم مفید واقع شود.

تعارض منافع: تعارض منافع وجود ندارد.

References

1. Ehsanifar, M., Z. Yavari, and M. Rafati, *Exposure to urban air pollution particulate matter: neurobehavioral alteration and hippocampal inflammation.* Environmental Science and Pollution Research, 2022: p. 1-11.
2. Ehsanifar, M., et al., *Learning and memory disorders related to hippocampal inflammation following exposure to air pollution.* Journal of Environmental Health Science and Engineering, 2021.
3. Ehsanifar, M., et al., *Hippocampal inflammation and oxidative stress following exposure to Diesel exhaust nanoparticles in male and female mice.* Neurochemistry International, 2021: p. 104989.
4. Ehsanifar, M., et al., *Prenatal exposure to diesel exhaust particles causes anxiety, spatial memory disorders with alters expression of hippocampal pro-inflammatory cytokines and NMDA receptor subunits in adult male mice offspring.* Ecotoxicology and Environmental Safety, 2019. 176: p. 34-41.
5. Niu, Q., *Overview of the relationship between aluminum exposure and health of human being.* Neurotoxicity of Aluminum, 2018: p. 1-31.
6. Krewski, D., et al., *Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide.* Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 2007. 10(S1): p. 1-269.
7. Riihimäki, V. and A. Aitio, *Occupational exposure to aluminum and its biomonitoring in perspective.* Critical reviews in toxicology, 2012. 42(10): p. 827-853.
8. Yang, X., et al., *The relationship between cognitive impairment and global DNA methylation decrease among aluminum potroom workers.* Journal of occupational and environmental medicine, 2015. 57(7): p. 713-717.
9. Wang, S., et al., *The relationship between plasma Al levels and multi-domain cognitive performance among in-service aluminum-exposed workers at the SH aluminum factory in China: a cross-sectional study.* Neurotoxicology, 2020. 76: p. 144-152.
10. Wang, J.-Z. and Z.-H. Wang, *Senescence may mediate conversion of tau phosphorylation-induced apoptotic escape to neurodegeneration.* Experimental gerontology, 2015. 68: p. 82-86.
11. Grundke-Iqbal, I., et al., *Abnormal phosphorylation of the microtubule-associated protein tau (tau) in Alzheimer cytoskeletal pathology.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1986. 83(13): p. 4913-4917.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.1.12]

12. Gunnarsson, M.D., et al., *High tau levels in cerebrospinal fluid predict rapid decline and increased dementia mortality in Alzheimer's disease.* Dementia and geriatric cognitive disorders, 2014. 37(3-4): p. 196-206.
13. Ehsanifar, M., Z. Montazeri, and M. Rafati, *Alzheimer's Disease-Like Neuropathology Following Exposure to Ambient Noise.* 2021.
14. Lu, X., et al., Cognitive disorders and tau-protein expression among retired aluminum smelting workers. Journal of occupational and environmental medicine, 2014. 56(2): p. 155-160.
15. Sjögren, B., et al., *Effects on the nervous system among welders exposed to aluminum and manganese.* Occupational and environmental medicine, 1996. 53(1): p. 32-40.
16. Meyer-Baron, M., et al., *Occupational aluminum exposure: evidence in support of its neurobehavioral impact.* Neurotoxicology, 2007. 28(6): p. 1068-1078.
17. Polizzi, S., et al., *Neurotoxic effects of aluminum among foundry workers and Alzheimer's disease.* Neurotoxicology, 2002. 23(6): p. 761-774.
18. Bergdahl, I.A. and S. Skerfving, *Biomonitoring of lead exposure—alternatives to blood.* Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2008. 71(18): p. 1235-1243.
19. Buchta, M., et al., *Longitudinal study examining the neurotoxicity of occupational exposure to aluminium-containing welding fumes.* International archives of occupational and environmental health, 2003. 76(7): p. 539-548.
20. Dage, J.L., et al., *Levels of tau protein in plasma are associated with neurodegeneration and cognitive function in a population-based elderly cohort.* Alzheimer's & Dementia, 2016. 12(12): p. 1226-1234.
21. Reddy, P.H., *Abnormal tau, mitochondrial dysfunction, impaired axonal transport of mitochondria, and synaptic deprivation in Alzheimer's disease.* Brain research, 2011. 1415: p. 136-148.
22. Kandimalla, R., et al., *Hippocampal phosphorylated tau induced cognitive decline, dendritic spine loss and mitochondrial abnormalities in a mouse model of Alzheimer's disease.* Human molecular genetics, 2018. 27(1): p. 30-40.
23. Nathan, P.J., et al., *Association between CSF biomarkers, hippocampal volume and cognitive function in patients with amnestic mild cognitive impairment (MCI).* Neurobiology of Aging, 2017. 53: p. 1-10.
24. Seppälä, T.T., et al., *Longitudinal changes of CSF biomarkers in Alzheimer's disease.* Journal of Alzheimer's Disease, 2011. 25(4): p. 583-594.
25. Crapper, D., S. Krishnan, and A. Dalton, *Brain aluminum distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration.* Science, 1973. 180(4085): p. 511-513.
26. Zhao, H.-h., et al., *Involvement of GSK3 and PP2A in ginsenoside Rb1's attenuation of aluminum-induced tau hyperphosphorylation.* Behavioural brain research, 2013. 241: p. 228-234.
27. Walton, J., *Evidence for participation of aluminum in neurofibrillary tangle formation and growth in Alzheimer's disease.* Journal of Alzheimer's Disease, 2010. 22(1): p. 65-72.
28. Walton, J., *Aluminum disruption of calcium homeostasis and signal transduction resembles change that occurs in aging and Alzheimer's disease.* Journal of Alzheimer's Disease, 2012. 29(2): p. 255-273.
29. Giannakopoulos, P., et al., *Tangle and neuron numbers, but not amyloid load, predict cognitive status in Alzheimer's disease.* Neurology, 2003. 60(9): p. 1495-1500.
30. Fagan, A.M. and R.J. Perrin, *Upcoming candidate cerebrospinal fluid biomarkers of Alzheimer's disease.* Biomarkers in medicine, 2012. 6(4): p. 455-476.
31. Chiu, M.J., et al., *Plasma tau as a window to the brain—negative associations with brain volume and memory function in mild cognitive impairment and early alzheimer's disease.* Human brain mapping, 2014. 35(7): p. 3132-3142.
32. Chen, T.-B., et al., *Plasma Aβ42 and total tau predict cognitive decline in amnestic mild cognitive impairment.* Scientific Reports, 2019. 9(1): p. 1-10.

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.1.12]

Torbat Jam University of Medical Sciences
Health Research and Development Journal
Vol. 1, No. 1, October 2023

Neurodegeneration and Cognition Disorders Due to Aluminum Nanoparticle Occupational Exposure

Mojtaba Ehsanifar[1]**(PhD)*

1. *Assistant Professor of Environmental Health Engineering, Department of Environmental Health Engineering, Torbat Jam Faculty of Medical Sciences, Torbat Jam Iran*

Letter to Editor

Abstract

Epidemiological studies show that long-term exposure to aluminum (Al) nanoparticles in occupational environments leads to cognitive impairment and neurotoxicity. Al is a relatively widespread neurotoxin associated with motor and cognitive disorders and associated with neurological diseases. For many years, Al has been implicated in the etiology of Alzheimer's disease (AD) in the so-called "Al in AD hypothesis". Recently, most studies have described how it plays a role in the onset, aggressive nature, and progression of AD. The toxicity of Al is related to its pro-oxidant activity, which acts through the formation of Al superoxide radical cation. At present, while the role of Al in AD is becoming clearer, the underlying mechanism of toxicity is still not understood. In this study, we investigate the effect of phosphorylated tau and cognitive impairment due to exposure to very fine aluminum particles.

Keywords: Aluminum, Phosphorylated tau, Neurodegeneration, Cognitive function.

***Corresponding author:** *Mojtaba Ehsanifar* **E-mail address:** *Ehsanifar@gmail.com*

Received: 11.09.2023 **Revised**: 02.10.2023 **Accepted**: 2.07.2023

[Downloaded from jhrd.trjums.ac.ir on 2025-12-16]

[DOI: 10.61186/jhrd.1.1.12]