

Könyvtárként az NLM hozzáférést biztosít a tudományos irodalomhoz. Az NLM-adatbázisba való felvétel nem jelenti a tartalomnak az NLM vagy a National Institutes of Health általi jóváhagyását vagy egyetértését.

További információ: [PMC Jogi nyilatkozat](#) | [PMC szerzői jogi megjegyzés](#)



[Adv Neurotoxicol.](#) Szerzői kézirat; elérhető a PMC 2021 július 13-án.

PMCID: PMC8276946

Megjelent végleges szerkesztett formában:

NIHMSID: NIHMS1695419

[Adv Neurotoxicol. 2021; 5: 1–34.](#)

PMID: [34263089](#)

Közzétéve online: 2021. február 11. doi: [10.1016/bs.ant.2020.12.001](#)

Az alumínium neurotoxicitás molekuláris mechanizmusai: Frissítés a káros hatásokról és a terápiás stratégiákról

[Anatolij V. Skalny](#), ^{#a} [Michael Aschner](#), ^b [Yueming Jiang](#), ^{c,d} [Yordanka G. Gluhcheva](#), ^e [Yousef Tizabi](#), ^f [Ryszard Lobinski](#), ^g és [Alexey A. Tinkov](#) ^{#a,*}

1. Bemutakozás

Az alumínium (Al) a földkéregben a legelterjedtebb fém, az oxigén és a szilícium után a harmadik legelterjedtebb kémiai elem. Az Al-ipar intenzív fejlesztése ([Brough és Jouhara, 2020](#)) a fém széles körű felhasználása miatt a környezeti Al-szintek jelentős növekedését eredményezte ([Crisponi et al., 2012](#)).

Az emberi Al-expozíció forrásai közé tartozhat az étrend ([Tietz et al., 2019](#)), amely a teljes test Al 95%-áért felelős ([Goullé és Grangeot-Keros, 2020](#)), az ivóvíz ([Krupińska, 2020](#)), a levegő ([Exley, 2013](#)), valamint a kozmetikumok ([Crisponi et al., 2012](#), [2013](#)) és a gyógyhatású gyógyszerek, nevezetesen a savlekötők ([Klotz et al., 2017](#)). Az Al-feldolgozó iparban való részvétel a foglalkozási Al-expozíciót is eredményezheti ([Skalny et al., 2018](#)). Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy a vakcinázás az Al-expozíció forrásának tekinthető a jelenleg széles körben használt alumínium adjuvánsok jelenléte miatt ([Goullé és Grangeot-Keros, 2020](#)).

Mivel nem esszenciális elem, az Al az emberre mérgezőnek bizonyult ([Exley, 2013](#)), ami káros egészségügyi hatásokat ([Crisponi et al., 2011](#)) eredményez, beleértve a csontpatológiát ([Klein, 2019](#)) és a mellrákot ([Darbre et al., 2013](#)). Adataink az elhízás ([Tinkov és mtsai, 2019](#)), a metabolikus szindróma laboratóriumi markerei és az Al expozíciós markerek ([Skalnaya et al., 2018](#)) közötti összefüggést is bizonyították. Az Al-expozíció káros hatásaira vonatkozó meglévő adatok azonban korlátozottak ([Krewski et al., 2007](#)).

A legújabb vizsgálatok kimutatták, hogy az agy az Al-toxicitás célpontjának tekinthető ([Exley, 2014](#)), ami neurodegeneratív ([Exley, 2013](#) ; [Shaw és mtsai, 2014](#)) és idegrendszeri fejlődési rendellenességeket ([Blaylock, 2012](#)) eredményez . Exley és a társszerzők legújabb részletes tanulmányai rávilágítottak az agyi Al-felhalmozódás és a neurológiai rendellenességek, köztük az Alzheimer-kór, a sclerosis multiplex és az autizmus spektrum zavar közötti összefüggésre ([Exley és Clarkson, 2020](#) ; [Mirza és mtsai, 2017](#) ; [Mold és mtsai, 2018](#)) . A kötőjeles technikákat alkalmazó speciációs elemzés kimutatta, hogy az Al-expozíció specifikus bioligand választ indukál az Al-expozíciónak kitett neuronális sejtekben ([Połec-Pawlak et al., 2004](#)). Az Al neurotoxicitás sajátos mechanizmusai és az Al-asszociált neurológiai rendellenességekben betöltött szerepük azonban továbbra is vitatható ([Morris et al., 2017](#)). Ez a fejezet frissítést ad az Al neurotoxicitás sajátos mechanizmusairól, amelyek a terápiás stratégiák kidolgozásának célpontjaként használhatók.

Általában az Al-expozíció neurotoxikus hatását a közös toxikus tulajdonságai közvetítik, beleértve a prooxidáns, proinflammatorikus, proapoptotikus aktivitást, amelyekről beszámoltak számos sejtvonalra és szövetre, valamint specifikusabb „neurotróp” hatásokra, nevezetesen a neurotranszmitterek metabolizmusára és a neuronokra. citoszkeleton.

2. Oxidatív stressz

Az oxidatív stressz a mitokondriális diszfunkcióval együtt (lásd a következő részt) szerepet játszik az Al számos káros hatásának kialakulásában, beleértve a neurotoxicitást ([Kumar és Gill, 2014](#)). Az agyi lipid-peroxidáció megfigyelt növekedése Al-expozíció alatt ([Ghorbel és mtsai, 2016](#) ; [Nehru és Anand, 2005](#) ; [Yuan és mtsai, 2012](#)) kimutatták, hogy az antioxidáns enzimek, nevezetesen a szuperoxid-diszmutáz ([Nehru](#)) aktivitásának jelentős csökkenésével jár. és [Anand, 2005](#)), kataláz ([Nehru és Anand, 2005](#)), glutation-peroxidáz ([Sánchez-Iglesias et al., 2009](#)), glutation-reduktáz ([Nehru és Bhalla, 2006](#)), valamint glutation-S-transzferáz ([Bhallalla-Dwanha](#)), [2009](#)). A glutation rendszer megváltozását az agyi és kisagyi össz-, redukált és oxidált glutationszint Al-indukálta csökkenése is jellemzi ([Anand és Nehru, 2006](#)). A glutationnal ellentétben a tioredoxin rendszernek az Al-indukált redox perturbációkban való részvételére vonatkozó adatok nem elegendőek, bár a közelmúltban végzett tanulmányok a mitokondriális tioredoxin szignifikáns csökkenését mutatták ki alumínium-klorohidráttal kezelt SH-SY5Y neuroblasztóma sejtekben ([Tsialtas et al., 2020](#)).

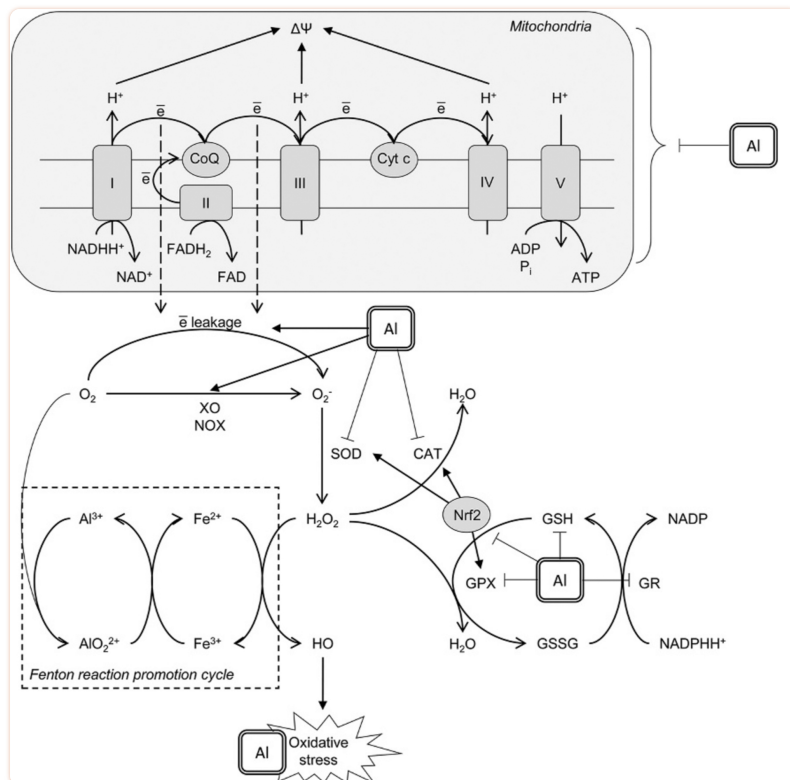
Kimutatták, hogy az Al-expozíció csökkenti a mitokondriális Mn-SOD aktivitást is, így hozzájárul a mitokondriális diszfunkcióhoz ([Kumar et al., 2009a , b](#)). Ugyanakkor bizonyos vizsgálatok kimutatták az Al-indukált SOD-aktivitás és génexpresszió növekedését ([Ali et al., 2014](#)), ami szintén hozzájárulhat az oxidatív stresszhez a hidrogén-peroxid túltermelése révén, különösen alacsony kataláz és GPx aktivitás mellett. Az Al antioxidáns rendszerre kifejtett gátló hatását valószínűleg az Al-indukált Nrf2/Keap1 jelátviteli útvonal leszabályozása közvetíti ([Yu et al., 2019a , b](#)), míg ennek a gátló hatásnak a megakadályozása javította a fém prooxidáns aktivitását ([Wang et al., 2017](#)).

Az antioxidáns rendszer gátlásával párhuzamosan az Al szerepét az agyi oxidatív stressz kialakulásában közvetítheti a prooxidáns rendszerekre gyakorolt hatása. Különösen kimutatták, hogy az Al-expozíció növeli az indukálható ([Bondy és mtsai, 1998](#)) és az endoteliális NOS agyi szintjét ([Mokhmer és mtsai, 2020](#)) az agyi NO-szintek egyidejű emelkedésével ([Al-Olayan és mtsai, 2015](#)) . . A NOS inhibitor N -nitro- L -arginin-metil-észter (L-NAME) alkalmazása jelentő-

sen csökkentette az Al-indukált oxidatív károsodást az agyban, ami azt jelzi, hogy a NOS-indukció kritikus szerepet játszik az Al prooxidáns aktivitásában ([Stevanović et al., 2009](#)). Kimutatták, hogy a vaszkuláris reaktivitás Al-indukált megváltozása összefüggésbe hozható az aktivált NADPH-oxidázból származó fokozott szuperoxid-termeléssel ([Schmidt és mtsaj, 2016](#)), a NAD(P)H oxidáz 1 és 2 mRNS expressziójának felpörgetése következtében ([Martinez et al., 2017](#)). Az Al stimuláló hatását a szuperoxid anion másik enzimes forrásában, a xantin-oxidázban figyelték meg a májban ([Moumen és mtsaj, 2001](#)), valamint az agy különböző régióiban ([Sushma et al., 2006](#)).

Az enzimes prooxidánsok mellett az Al képes volt a vas prooxidáns hatásának potenciózására neuronális kultúrákban ([Xie et al., 1996](#)). Ez a hatás az alumínium hatásának kitett PC12 sejtekben a ferroptózis felé való eltolódás hátterében is állhat ([Cheng et al., 2020](#)). Figyelemre méltó az is, hogy az Al és a 6-hidroxiopamin együttes expozíciója fokozta a 6-hidroxiopamin autooxidáció által kiváltott oxidatív stresszt agyi mitokondriális preparátumokban ([Sánchez-Iglesias és mtsaj, 2009](#)). Ezenkívül az Al közvetlenül részt vesz a nagy reakcióképességű Al-szuperoxid félig redukált gyökös ionok képződésében ($AlO_2^{2+\bullet}$) ([Exley, 2012](#)).

Összességében a reaktív oxigénfajták fokozott termelése az enzimikus és nem enzimikus prooxidáns rendszerek aktiválódása és a sejtek csökkent antioxidáns kapacitása miatt. [1. ábra](#)) Al-indukálta oxidatív stresszt eredményez, amely befolyásolja a neuronális fehérjék szerkezetét és redox-érzékeny útvonalakat indukál.



1. ábra

Az alumínium (Al^{3+}) prooxidáns hatásának háttérében álló mechanizmusok. Kimutatták, hogy az Al^{3+} befolyásolja a mitokondriális elektrontranszport láncot, így növeli az elektronszivárgást az I. és III. komplexumból, majd szuperoxid anion gyök képződését ($\text{O}_2^{\bullet-}$). A szuperoxid termeléshez hozzájáruló másik mechanizmus a xantin-oxidáz (XO) és a NADPH-oxidáz (NOX) aktivitásának Al-függő növekedése. Az Al^{3+} kation közvetlenül részt vesz a nagyon reaktív Al-szuperoxid félig redukált gyökös ion képződésében ($\text{AlO}_2^{2+\bullet}$) amelyről kimutatták, hogy elősegíti a Fe^{2+} prooxidáns aktivitását a Fenton-reakcióban hidroxilgyök (HO^{\bullet}) keletkezésével. Az Al prooxidáns aktivitását az enzimatisz antioxiidánsok, köztük a szuperoxid-diszmutáz (SOD), a kataláz (CAT), a glutation-peroxidáz (GPX) és a glutation-reduktáz (GR) gátló hatása is súlyosbítja. Ez utóbbi csökkent glutation (GSH) kimerülést eredményez. Ezenkívül kimutatták, hogy az Al csökkenti a nukleáris faktor eritroid 2-vel kapcsolatos 2-es faktort (Nrf2), amely az antioxiidáns rendszer kulcsfontosságú szabályozója. Összességében ezek a mechanizmusok oxidatív stressz kialakulását eredményezik, a lipidek, fehérjék és nukleinsavak fokozott oxidatív módosulásával, amelyet agyi/neuronális sejtvonalakban figyeltek meg Al-expozíció mellett.

3. Mitokondriális diszfunkció

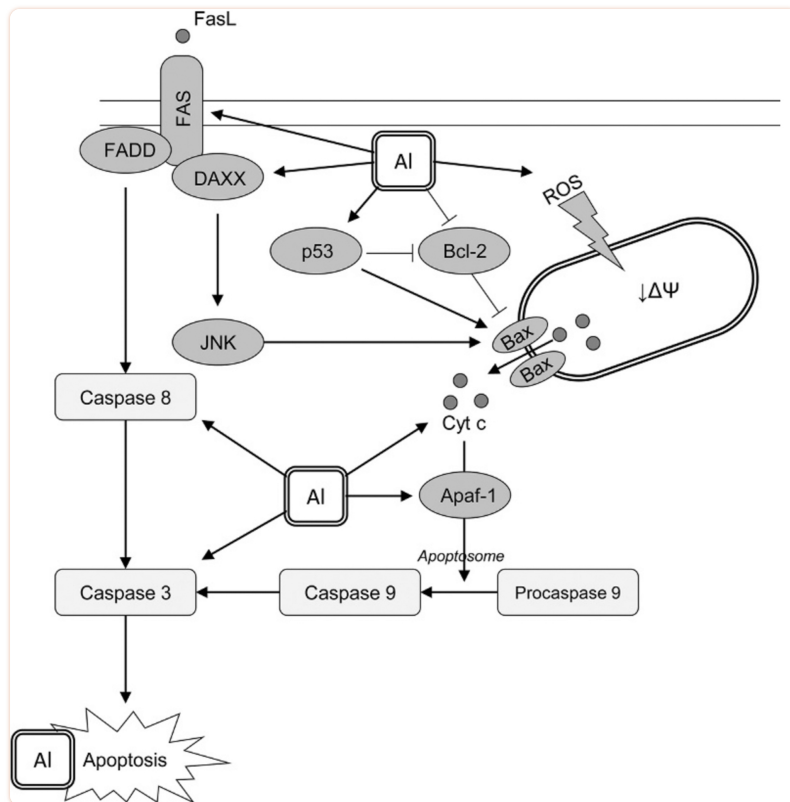
A mitokondriális diszfunkció az egyik első kóros válasz az Al-expozícióra a sejtben, ami megváltozott energiametabolizmust, oxidatív stresszt és apoptózist eredményez. Különösen kimutatták, hogy az Al csökkenti a mitokondriális elektrontranszport láncot az I-es komplex (NADH-dehidrogenáz), a II-es komplex (szukcinát-dehidrogenáz) és a komplex IV-es (citokróm-oxidáz) gátlásán keresztül patkánykéregben és középgagyban, valamint a kisagyban ([Sood et al., 2011](#)). A citokróm-oxidáz aktivitás csökkenését az Arrhenius-enzim diagramjának Al-indukálta jelentős változásai is kísérték ([Dua és Gill, 2004](#)). Azt találták, hogy a Complex III aktivitását jelentősen gátolják az Al nanorészecskék, amelyek a mitokondriális membránpotenciál éles csökkenését és a citokróm c szivárgást is indukálták izolált agyi mitokondriumokban ([Arab-Nozari et al., 2019](#)). Az Al-kezelt patkányokból származó elektrontranszport lánc komplexek csökkent aktivitását

különösen a citokrómok cyt a, cyt b és cyt c csökkenése kísérte, valamint megváltozott a mitokondriális ultrastruktúra a hippocampusban és a striatumban ([Kumar et al., 2008](#)). A Complex V (ATP-szintáz) az elektrontranszport lánc többi fragmentumával együtt szintén leszabályozott az Al expozíció hatására ([Sharma et al., 2013a , b](#)). Ennek megfelelően az Al-expozíciónak kitett neuronok mitokondriális ultrastruktúrájának elemzése mitokondriális duzzanatot, kavitációt, megváltozott belső mitokondriális membránt és cristae szerkezetet ([Niu és mtsai, 2005](#)), valamint a cristae elvesztését, a kromatin kondenzációját és a mitokondriumok számának csökkenését tárta fel ([Sharma et al., 2013a , b](#)). Ez utóbbi a mitokondriális biogenezis Al-indukálta csökkenését jelzi a peroxiszóma proliferátor által aktivált receptor gamma-koaktivátor 1 α (PGC-1 α) és a downstream gének, köztük a Nrf1, Nrf2 és a mitokondriális transzkripció faktor A (Tfam) (Sharma) leszabályozása révén ([et al., 2013a , b](#)). Összességében ezek az Al-indukálta változások a mitokondriális transzmembrán potenciál megváltozását és az oxidatív foszforiláció károsodását eredményezik, ami hozzájárulhat a reaktív oxigénfajták fokozottabb képződéséhez ([Iglesias-González et al., 2017](#)). Egy másik tanulmány eredményei azonban azt mutatják, hogy az oxidatív stressz megelőzi az Al-expozíciónak kitett futóegér agyában a mitokondriális diszfunkciót ([Vučetić-Arsić et al., 2013](#)).

4. Apoptózis

Az apoptózis indukálása az Al-expozíciónak kitett sejtekben a közvetlen Al-indukált sejtkárosodás egyik mechanizmusa. Pontosabban, az Al képes volt apoptózist indukálni neuronális (SH-SY5Y), glia (U373MG) és retina háms sejtekben (RPE D407) ([Toimela és Tähti, 2004](#)). Az együtt tenyésztett neuronok és asztrociták Al-nak való kitétele jelentős fémfelhalmozódást eredményezett mindkét sejtvonalon, míg az Al-indukált apoptózist csak az asztrocitákban tárták fel ([Suárez-Fernández és mtsai, 1999](#)). Ezzel egyetértésben számos *in vivo* vizsgálatban fokozott neuronális apoptózist figyeltek meg ([Çabuş et al., 2015](#) ; [Keshava et al., 2019](#)).

Amint azt korábban említettük, a mitokondriális diszfunkció citokróm c szivárgást okoz, amely megköti az Apaf-1-et, majd az Al-indukálta apoptotikus neuronhalál hátterében apoptoszóma és prokaspáz 9 aktiváció jön létre ([Savory et al., 2003](#)), ami az apoptózis mitokondriális útját jelzi ([2. ábra](#)). Egy másik tanulmány kimutatta, hogy az AlCl₃ prooxidáns hatása a kaszpáz-3 és a Bax agyi szintjének szignifikáns növekedésével járt együtt, míg az antiapoptotikus Bcl2-t az Al-kezelés csökkentette ([Mesole et al., 2020](#)). A kortikális és hippocampális proapoptotikus p53, p21, Bax, kaszpáz 3 és pJNK szintje megemelkedett az orális Al-kezelés hatására, valamint a Fas-szintek kétszeres-háromszoros növekedése, ami a Fas/FasL által közvetített apoptózis részvételét jelzi (Keshava et al., 2019). [A Fas/FasL apoptotikus útvonal szerepét az Al-indukált kaszpáz-8 \(Qin et al., 2020\)](#) és a DAXX up-reguláció ([Kumar et al., 2009a , b](#) ; [Lukiw et al., 2020](#)) megfigyelése is megerősítette ([2005](#)), amely köztudottan p53-független ([Wasylishen et al., 2018](#)). A p53-asszociált proapoptotikus jelátvitel Al-expozíció alatti korábban kimutatott növekedésével együtt ([Johnson és mtsai, 2005](#)) ezek az eredmények azt mutatják, hogy az Al-indukált apoptózis p53-függő és -független útvonalakat is magában foglalhat.



2. ábra

Az alumínium által kiváltott neuronális apoptózis javasolt modellje. Kimutatták, hogy az Al különböző útvonalakon keresztül apoptózist indukál az idegsejtekben. A mitokondriális útvonal közvetlenül kapcsolódik az Al-indukált mitokondriális diszfunkcióhoz és az ezt követő Bax-közvetített citokróm c felszabaduláshoz. Ez utóbbit a p53, illetve a Bcl-2 expresszió pozitív és negatív szabályozása is stimulálja. Kimutatták, hogy az Al növeli a citokróm c Apaf-1-hez való kötődésének sebességét, majd ezt követően apoptoszóma és kaszpáz 9 aktiválódását, majd a kaszpáz 3 hasítását és az apoptózist elősegítő aktiválást. Az Al proapoptotikus hatás másik útja a Fas/FasL jelátvitel, a kaszpáz 3 aktiválásával a kaszpáz 8 stimulációját követően. Ezenkívül a DAXX Al³⁺ által indukált felszabályozása JNK jelátvitelt eredményez, amely szintén stimuláló hatással van a Baxra. Az Al³⁺ prooxidáns aktivitása is várhatóan a fém proapoptotikus hatásának háttérében áll a biomolekulák és különösen a nukleinsavak fokozott oxidatív módosulása révén.

A necrostatin 1 és a Z-VAD-FMK, egy pán-kaspáz inhibitor alkalmazása bebizonyította, hogy az Al-indukált neuronális sejthalál magában foglalhatja mind a nekrozis, mind az apoptózis aktiválódását ([Hao et al., 2019](#)). Ez a megfigyelés megfelel a nekroptózis javasolt szerepének az Al neurotoxicitásban ([Zhang, 2018b](#)). Ez utóbbit figyelték meg nagy dózisok (450 mg/kg AlCl₃) mellett, míg az alacsonyabb dózisok nagyobb valószínűséggel indukáltak apoptózist az IL-1 β /JNK jelátviteli útvonalon keresztül ([Zhang et al., 2020](#)). Egy másik tanulmány azt is kimutatta, hogy az Al-indukált apoptózis és nekrozis eltérően érintette az ERK, illetve a p38 MAPK/ERK jelátviteli útvonalakat az SH-SY5Y sejtekben ([Jia et al., 2014](#)).

Mivel az Al képes apoptózist indukálni az agysejtekben, egyértelműen modulálja a sejtciklust az agysejtekben. Reichert [et al. \(2019\)](#) kimutatták, hogy az Al³⁺ gátolta a neurális progenitor sejtek proliferációját az idegi differenciálódás során, és apoptózist indukált a sejtciklus modulációjával együtt a szub-G1 fázis növelésével és a G2/M fázis csökkentésével ([Reichert et al., 2019](#)).

Ugyanakkor a tenyésztett asztrocitákban az Al-indukált apoptózis az S fázisból a G2/M fázisba való eltolódással járt ([Guo és Liang, 2001](#)). Az Al expozíció növeli a ciklin-dependens kináz 5 (Cdk5) neuronális expresszióját is ([Bihaqi et al., 2009](#)), ami alapvető szerepet játszik a neuronális differenciálódás szabályozásában ([Cicero és Herrup, 2005](#)). Számos tanulmány igazolta, hogy a ciklin D1 expresszió szignifikáns növekedése Al-expozíciónak kitett patkánygyanban ([Kumar et al., 2009a , b](#)). Ezzel szemben a PC12 sejtek Al nanorészecskének való expozíciója szignifikánsan növelte a p21-et és csökkentette a ciklin D1 expresszióját, ami végül a G1 sejtciklus leállítását eredményezte ([Liu et al., 2020](#)).

5. Neuroinflammáció és mikroglia aktiváció

A meglévő adatok bizonyítják az Al proinflammatorikus hatásait ([Lukiw et al., 2005](#)). Pontosabban, az Al-expozícióról kimutatták, hogy növeli az IL-1b, IL-6, TNF-a és MIP-1a gyulladást elősegítő citokinek expresszióját, míg az agyi eredetű neurotróf faktor (BDNF) expressziója jelentősen csökkent ([Cao et al., 2016](#)). Kasbe és mtsai, 2015 ; [Prema et al., 2017](#)). A proinflammatorikus citokinek fokozott expressziója összefüggésbe hozható a nukleáris faktor-kappa béta (NF-κB) expressziójának fokozásával ([Sood és mtsai, 2012](#) ; [Zhao és mtsai, 2020](#)), amely a gyulladás kulcsfontosságú szabályozója ([Shih et al., 2015](#)). Különösen az Al-nak szubkután exponált egerek agyában figyelték meg az NF-κB inhibitor gén jelentős leszabályozását ([Li et al., 2017](#)). Figyelemre méltó az is, hogy az Al és a higany (szulfátként) együttes expozíciója jelentősen fokozta ezen fémek neurotoxikus hatását önmagában az NF-κB indukció és az azt követő proinflammatorikus jelátvitel révén, amint azt a humán neuronális és gliasejtek együttes tenyésztésében megfigyelték ([Alexandrov et al., 2018](#)). Ezért az NF-κB az Al-indukált neurogyulladás és az amiloidogenezis közötti kapcsolatnak tekinthető ([Alawdi et al., 2017](#)). Az 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridinnel (MPTP), egy dopaminerg neurotoxikussal együtt az Al-expozíció képes az AP-1 hippocampális expresszióját indukálni ([Li et al., 2007](#)), egy másik redox-érzékeny A gyulladással válasz szabályozásában szerepet játszó transzkripció faktor.

Kimutatták, hogy az Al-hidroxid proinflammatorikus hatása összefügg a gyulladással és az ezt követő IL-1β mikroglia általi szekrécióval ([Gustin et al., 2015](#)). Egy másik tanulmányban kapott eredmények azt mutatták, hogy az apurin/apirimidin endonukleáz 1 az Al neuroinflammáció negatív szabályozójának is tekinthető ([Zaky et al., 2013](#)). Figyelemre méltó az is, hogy az emelkedett proinflammatorikus citokin (IL-6, TNF-a) és mikroRNS (miRNS-9, miRNS-125b és miRNS-146a) szintekkel jellemezhető szisztémás gyulladás indukálása szintén hozzájárulhat az Al-indukált gyulladással neurodegenerációhoz ([Pogue et al., 2017](#)).

A proinflammatorikus citokinek túltermelése mellett az Al-expozícióról is kimutatták, hogy mind a COX-1, mind a COX-2 aktivitást növeli a kéregben és/vagy a hippocampusban ([Syed et al., 2015](#)). Egyetértve az Al-indukált COX-downstream jelátvitel, amely magában foglalja a megnövekedett prosztaglandin szintáz és receptor expressziót, valamint a prosztaglandin szintet a hippocampusban ([Wang et al., 2015](#)). Figyelemre méltó az is, hogy a szintetikus prosztaglandin E1 (PGE1) analóg, a misoprostol alkalmazása javította az Al-indukált memória- és tanulási zavarokat a PGES-PGE2-EP jelátviteli útvonal modulálásával és a PGE2, mPGES-1, EP2 és EP4 expressziójának csökkentésével. ([Guo et al., 2016](#)). COX-gátló ibuprofénnel kezelt AlCl₃-nak kitett egerek azt is kimutatták, hogy az Al-toxicitás a hippocampális neuronális pentraxin 1 (NP1) túlzott expressziójával függ össze ([Jamil et al., 2016](#)), amelyet az Aβ-indukált neuritvesztés egyik kulcstényezőjének tartanak. szinaptikus diszfunkció ([Abad et al., 2006](#)).

Az Al-indukált (mikro)gliózist a neuroinflammáció kulcsfontosságú összetevőjének tekintik ([Blaylock, 2012](#)). Különösen az Al-expozíció mutatott ki oxidatív stressz-függő gliaktivációt patkánygyanban ([Akinrinade et al., 2015a, b](#)), különösen a striatumban és a thalamusban ([Platt és mtsai, 2001](#)). A nanoméretű szilícium-dioxidról kimutatták, hogy gliaktivációt indukál a patkány agykéregben és a hippocampusban, amit az ED1-, GFAP- és nesztin-pozitív sejtek számának növekedésével értékelték ([Li et al., 2009](#)). Ezenkívül [Campbell és mtsai. \(2002\)](#) kimutatták, hogy az Al-szulfátról kimutatták, hogy az LPS-hez hasonló hatással fokozza a glioblasztóma sejtek proliferációját ([Campbell et al., 2002](#)). Azt is kimutatták, hogy a gliasejtek szignifikánsan több Al-t és vasat halmoznak fel, bár kevésbé érzékenyek a fémek által kiváltott oxidatív stresszre, mint az idegsejtek ([Oshiro et al., 2000](#)). Ezek az eredmények megfelelnek annak a közelmúltbeli megfigyelésnek is, amely szerint megnövekedett Al-lerakódás a mikrogliaokban, valamint más gyulladásosejtekben agyi amiloid angiopátiában szenvedő betegeknél ([Mold et al., 2019](#)).

6. Endoplazmás retikulum stressz (ERS) és megváltozott Ca^{2+} homeosztázis

Kimutatták, hogy az Al-glicinát expozíció csökkenti a BiP/Grp78 molekuláris chaperon, valamint bizonyos Ca-kezelő fehérjék (pl. calnexin, calreticulin, stanniocalcin 2) mRNS expresszióját, így gátolja az adaptív választ és hajlamosítja az asztrocitákat az ERS-re (Aremu [.et al., 2011](#)). Kimutatták, hogy az Al-indukált ERS, amelyet a CHOP és a kaszpáz 12 expressziójának növekedése jellemez, p53-független sejthalált indukál SH-SY5Y neuroblasztóma sejtekben, az oxidatív stressz kialakulásával és az A β 1-40 felhalmozódásával együtt ([Rizvi et al., 2014](#)). Hasonlóan, a fokozott GADD153 transzlokációval jellemezhető ERS kialakulását NF- κ B indukció és Bcl-2 down-reguláció kísérte ([Ghribi et al., 2001](#)). Egy későbbi tanulmány az ERS-útvonalhoz kapcsolódó fehérjék, köztük a PERK, EIF2 α és CHOP felszabályozását is kimutatta, mint az Al-indukált neurotoxikus hatás egyik összetevőjét ([Bharathi et al., 2019](#)). Feltételezik, hogy a PERK-EIF2 α jelátvitel Al-függő indukciója az ezt követő kibontott fehérjeválaszsal gyulladást indukálhat humán neuroblasztóma SH-SY5Y sejtekben ([Rizvi et al., 2016](#)).

Tekintettel az ER Ca^{2+} kezelésben betöltött szerepére, a megváltozott intracelluláris Ca szint is ER diszfunkcióra utalhat ([Rizvi et al., 2014](#)). A megváltozott Ca^{2+} homeosztázis szerepét az Al neurotoxicitás mechanizmusaként [Julka és Gill \(1996\)](#) javasolta. Kimutatták, hogy a krónikus Al-expozíció a Ca^{2+} -ATPáz aktivitás csökkentésén keresztül növeli a szinaptoszómális Ca szintet ([Kaur és Gill, 2005](#)). A mitokondriumok megnövekedett Ca^{2+} -felszabadulásával együtt ezek a változások az intracelluláris Ca^{2+} -szint növekedését eredményezik ([Gandolfi et al., 1998](#)). Emellett kimutatták, hogy az Al-A β konjugátum befolyásolja a neuronális Ca^{2+} homeosztázist ([Drago et al., 2008](#)). Al-expozíciónak kitett SH-SY5Y sejtekben 35 129 gén microarray elemzése kimutatta, hogy a Ca^{2+} homeosztázis megváltozása a neuronális és/vagy szinaptikus diszfunkciót közvetítő kulcsmechanizmus ([Gatta et al., 2011](#)). Így az Al az intracelluláris Ca^{2+} -koncentráció növelésében betöltött szerepe miatt excitotoxikusnak tekinthető ([Exley, 2013](#)).

7. Csökkent szinaptikus plaszticitás és neurotrofin termelés

Ismeretes, hogy a szinaptikus plaszticitás és transzmisszió károsodása áll az Al többszörös káros neurológiai hatásának hátterében ([Zhang, 2018a](#)), amelyek mind a preszinaptikus, mind a posztzinaptikus mechanizmusokat érintik ([Chen et al., 2002](#)). Ennek megfelelően a laboratóriumi vizsgálatok kimutatták az Al szignifikáns negatív hatását a szinaptikus plaszticitásra ([Wang és mtsai, 2002](#)), ami erősen függ az ontogenetikai periódustól, a legszembetűnőbb ha-

tást felnőttkorban figyelték meg ([Wang et al., 2002b](#)). Az Al-expozíció a mező gerjesztő poszt-szinaptikus potenciálok jelentős csökkenését eredményezte nagyfrekvenciás stimuláció után, ami szinaptikus diszfunkcióra utal ([Qin et al., 2020](#)). A szinapszis ultrastruktúrájának Al-indukált megváltozását a posztszinaptikus sűrűség csökkenése, a szinaptikus hasadék szélessége, a lapos szinapszisok nagy gyakorisága és a perforált szinapszisok számának csökkenése jellemzi ([Jing et al., 2004](#)). A szinaptoszómák megnövekedett merevsége Al-expozíció alatt a membrán folyékonyságának és a membrán lipidösszetételének redoxfüggő modulációja miatt ([Ahmed és mtsai, 2020a](#)) csökkentheti a szinaptikus vezikulák szinaptikus hasadékba való felszabadulását ([Ahmed et al., 2020b](#)). Azt is kimutatták, hogy az Al gátolja a szinaptikus (Na⁺/K⁺)ATPáz aktivitást, és hozzájárul a szinaptikus diszfunkcióhoz ([Silva és Gonçalves, 2003](#)). Az al-maltol expozíció a szinaptikus szerkezet jelentős megváltozását eredményezte, amelyet az axonágak és a dendrittüskék számának csökkenése jellemez, valamint az idegsejtek sorvadása, ami a PKC és az NMDAR alegységek mGluR fel- és leszabályozásával jár együtt (Pan et al. , [2020b](#)). Egy másik tanulmány a PI3K-Akt-mTOR útvonal Al-indukálta modulációját javasolta, ami a szinaptikus plaszticitás megváltozását eredményezheti ([Li et al., 2020a , b](#)).

Az Al-expozíciónak a szinaptikus plaszticitásra és a neuritok növekedésére gyakorolt káros hatásait a neurotróf faktorok termelésének negatív szabályozása közvetítheti. Az Al-maltol az ideg-növekedési faktor (NGF) és a BDNF expressziójának jelentős csökkenését idézte elő agysejtenyészetekben ([Johnson és Sharma, 2003](#)). A szinaptikus hosszú távú potenciózás csökkenése Al-expozíciónak kitett patkányokban a BDNF expresszió jelentős csökkenésével járt a hiszton H3K9 demetiláció (H3K9me2) demetiláz és a növényi homeodomain ujjfehérje 8 (PHF8) modulációja révén ([Li et al., 2020a , b](#)). Más epigenetikai mechanizmusok, amelyek a H3K4me3-at, H3K27me3-at és H3K9me2-t érintik, szintén a megváltozott BDNF és a korai növekedési válasz fehérje 1 (EGR1) háttérben állhatnak foglalkozási Al-expozíció esetén ([Pan et al., 2020a](#)). Ennek megfelelően a szinaptikus plaszticitásban köztudottan jelentős szerepet játszó aktivitással szabályozott citoszkeleton-asszociált fehérje (ARC) gén hippocampális expressziójáról is csökkent a méhen belüli Al-expozíciót követően ([Inohana et al., 2018](#)). Kimutatták, hogy a mögöttes mechanizmus a BDNF-indukálta Arc expresszió csökkenését foglalja magában az ERK jelátvitel megváltoztatása révén ([Chen et al., 2011](#)). Az Al expozíció hatására megváltozott szinaptikus plaszticitásban szerepet játszó egyéb mechanizmusok közé tartozhat a SIRT1, TORC1 és pCREB szintek deregulációja ([Yan és mtsai, 2017](#)) és a cAMP-PKA-CREB útvonal ([Zhang és mtsai, 2014](#)).

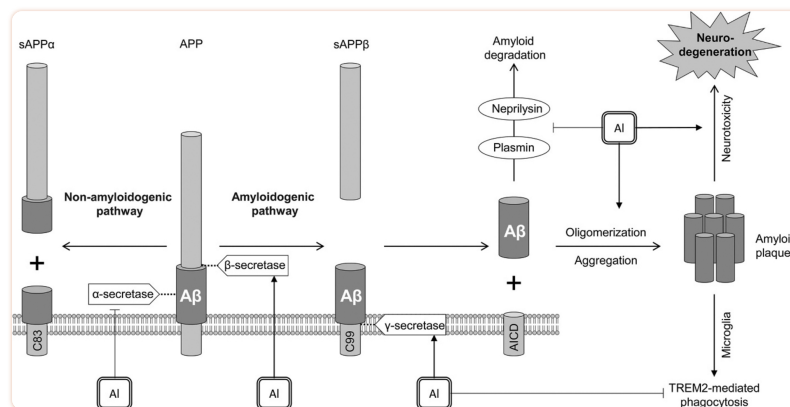
8. Cytoskeletális patológia

Különösen a citoszkeletonot és a mikrotubulusokat tekintették az Al-toxicitás lehetséges célpontjainak ([Walton, 2014](#)), ami megváltozott axontranszportot és perikariális aggregációt eredményezett ([Kushkuley et al., 2010](#)). Különösen az Al-expozíció eredményezte a citoszkeletális fehérjék jelentős aggregációját és szétesését az agykéregben, a corpus striatumban és a hippocampusban ([Kaur et al., 2006](#)). Hosszabb expozíció után az Al-ban gazdag piramissejteket a mikrotubulusok kimerülése jellemzi neuritkárosodással és a szinapszissűrűség elvesztésével ([Walton, 2009](#)). Az Al különösen képes gátolni a neurofilamentumok axonális citoszkeletonhoz való összeépülését, a neurofilamentumok transzlokációját és lebomlását az axonális neuritokban ([Shea et al., 1997](#)). Általában ezek a megfigyelések megerősítik a gerincvelői motoros neuronok neurofilamentum- és tubulingénjeinek éles csökkenésére vonatkozó korábbi adatokat ([Muma és mtsai, 1988](#)), ami hozzájárul a neurofibrilláris degenerációhoz ([Katsetos és mtsai,](#)

1990). Egy nemrégiben készült tanulmány kimutatta, hogy az Al(III) sokkal hatékonyabban befolyásolja a mikrotubulusok összeállítását, mint a vas (Sevtsov et al., 2016). A citoskeleton Al-indukált változásai az amiloid β és az α -synuklein felhalmozódását is befolyásolhatják.

8.1. amiloid b

Az amiloidképződés és -felhalmozódás modulációját tekintik az Al-indukált neurodegeneráció lehetséges útjának Alzheimer-kórban (Exley, 2005) 3. ábra). Általában ez a javaslat az Al és az amiloid lerakódások együttállásának megfigyelésén alapul neurodegeneratív betegségekben (Mirza et al., 2017; Mold et al., 2019).



3. ábra

Az Al szerepe az amiloid β képződésében. Az Al-expozíció elősegíti az amiloidogén útvonalat a β - (BACE1) és a γ -szekretáz (presenilin-1) aktiválása révén, valamint az α -szekretáz gátlása miatt a nem-amiloidogén útvonal szabályozását. Az amiloid oligomerizáció és aggregáció elősegítése mellett az Al³⁺ gátolja a neprilizint és plazmint is, amelyekről ismert, hogy részt vesznek az amiloid lebontásában. Ezenkívül kimutatták, hogy az Al-expozíció károsítja az amiloid fehérjék TREM2 által közvetített fagocitózisát a mikroglia által. Összességében az Al-expozíció ezen hatásai amiloid plakkok felhalmozódását és az Alzheimer-kórhoz hasonló neurodegenerációt eredményeznek.

Kimutatták, hogy az al-maltolát expozíció növeli az A β 1–42 expressziót patkány agyban az APP, β - (BACE1) és γ -szekretáz (presenilin-1) mRNS transzkripciójának és fehérjeexpressziójának fokozása révén a patkány agy régióiban (Liang et al., 2013; Thenmozhi et al., 2015). Ezek a változások az α -szekretáz fehérjék (ADAM9, ADAM10, ADAM17) jelentős csökkenésével is összefüggenek (Wang et al., 2014). A sejtvonalakon végzett in vitro vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az Al jelentős hatással van az amiloidogén útvonal fehérjére. Kimutatták, hogy az Al-expozíció növeli a BACE1 (Li és mtsai, 2012) és a BACE2 szintet (Castorina et al., 2010), bár hosszú távú expozíció esetén mindkét enzimexpresszió szignifikáns csökkenése volt megfigyelhető (Castorina et al., 2010). Bizonyos tanulmányok azt is bizonyítják, hogy az A β termelés növekedésével együtt az Al-expozíció negatívan befolyásolhatja annak lebomlását a neprilizin expressziójának csökkentésével (Luo et al., 2009). A plazmin kaszkád Al általi gátlása (Korchazhkina et al., 2002) szintén felelős lehet mind az APP α -hasításért, mind az A β lebomlásért (Zhao és Pei, 2008). Az Al képes az A β 42 peptidek mikroglia fagocitózisának gátlására is (Zhao és mtsai, 2014) a TREM2 szabályozása miatt (Alexandrov és mtsai, 2013).

Az Al-expozíció alatti amiloid β oligomerizáció elősegítése szintén döntő szerepet játszhat az Al-asszociált Alzheimer-kórban. Úttörő tanulmányok [Exley et al. \(1993\)](#) és [Kawahara et al. \(1994\)](#) közvetlen kölcsönhatást mutattak ki az Al és az amiloid β között az utóbbi növekvő aggregációjával. Későbbi vizsgálatok feltárták az Al-amiloid β kölcsönhatás sajátos jellemzőit és a fehérjeszerkezetre gyakorolt hatásait ([Narayan és mtsai, 2013](#); [Turner és mtsai, 2019](#)). Különösen az Al(III) képes β -lemez képződést és ezt követő A β 40 aggregációt indukálni ([Zhang et al., 2019](#)). Hasonló hatást figyeltek meg az A β 42 esetében, ahol az Al(III) és a Fe(II)/Fe(III) az A β 42 aggregáció aktívabb promoterei, mint a Cu(II) és a Zn(II) ([House et al., 2004](#)).

Az A β termelés és aggregáció modulálása mellett kimutatták, hogy az Al részt vesz a tau hiperfoszforiláció indukciójában is ([El-Sebae et al., 1993](#)). Ennek megfelelően a D-galaktóz és Al-klorid kezeléssel kimutatták, hogy növeli a foszforilált tau lerakódást az agyi régiókban ([Chiroma et al., 2018](#)). Az Al-oxid nanorészecskék közvetlenül lépnek kölcsönhatásba a tau fehérje hidrofíli maradványokkal, ami citotoxicitást eredményez az SH-SY5Y sejtekben ([Kermani et al., 2018](#)). Az Al és a D-galaktóz neurotoxikus hatása a GSK-3 β aktivitástól is függ ([Chiroma et al., 2019](#)), amelyről ismert, hogy jelentős szerepet játszik a tau hiperfoszforilációjában az AD és agyi ischaemiában ([Culbreth és Aschner, 2018](#)). A GSK-3 β aktivitás csökkentése viszont szerepet játszhat az A β termelés és a tau foszforiláció csökkentésében az Al-expozíciónak kitett PC12 sejtekben ([Huang et al., 2017](#)).

Bizonyos negatív eredmények azonban arra utalnak, hogy az A β PP és A β PP/tau transzgenikus egerekben nincs Al(III) hatása az amiloid β és tau felhalmozódására ([Akiyama et al., 2012](#)). Bár némileg ellentmondanak más tanulmányoknak, ezek a megfigyelések az Al neurotoxicitás összetett mechanizmusaira utalhatnak, amelyek sokféle mechanizmust érintenek.

8.2. α -szinuklein

Az Al-expozíció és a PD közötti korábban kimutatott összefüggést legalább részben az Al(III) és az α -szinuklein közötti kölcsönhatás közvetítheti. Különösen az Al-kezelés bizonyítottan hatékonyabban növeli az α -szinuklein fibrillumok képződését, mint a Cu(II), Fe(III), Co(III) és Mn(III) ([Uversky és mtsai, 2001](#)). Ennek megfelelően a PC12 sejtekben az α -szinuklein expressziójának leállításával javítja az Al-maltolát toxicitást, ami az α -szinuklein alapvető szerepére utal az Al neurotoxicitásban ([Saberzadeh et al., 2016](#)). Emellett kimutatták, hogy az Al(III) szinergetikus hatást fejt ki a tau oligomer képződésére a GSK-3 β -val, valamint elősegíti az α -szinukleinnel történő tau koaggregációt ([Nübling et al., 2012](#)).

9. Megváltozott neurotranszmitter anyagcsere

Az Al-expozíció káros neurológiai hatásait legalább részben az Al interferenciája a neurotranszmitterek metabolizmusával és jelátvitelével közvetíti. Bár a konkrét mechanizmusok még nem ismertek, a meglévő adatok egyértelműen bizonyítják, hogy az Al expozíció jelentős hatással van a glutamaterg, gabaerg, kolinerg, szerotoninerg és dopaminerg neurotranszmisszióra ([Gonçalves és Silva, 2007](#)).

9.1. Glutamergikus-gabaerg rendszerek

A jelenlegi tanulmányok többsége az Al glutamáterg mechanizmusokra gyakorolt hatásának vizsgálatára irányult. Kimutatták, hogy az Al-expozíció csökkenti az NMDA, AMPA és a glutamát által közvetített áramokat a hippocampalis neuronokban ([Platt és mtsai, 1994](#)). Kimutatták, hogy az Al-expozíció csökkenti a GluR-1 és GluR-2 AMPA receptor alegységek hippocampális expresszióját ([Song et al., 2013](#) , [2014](#)), amit legalább részben az Akt/GSK-3 β útvonal modulációja közvetít ([Zhang et al., 2016a](#) , [b](#) , [c](#)). Dózisfüggő hippocampalis NMDA receptor (NMDAR) expressziót figyeltek meg orálisan exponált patkányokban ([Jin és mtsai, 2010](#)), amelyekben az NMDAR 1A és NMDAR 2A/B alegységei érintettek ([Yuan et al., 2011](#)). A megváltozott NMDAR expresszió a csökkent PLC expresszióval is összefüggésben volt ([Jin et al., 2010](#)). Azt is kimutatták, hogy az Al súlyosbítja a neuroblaszt-differenciálódás és az NMDAR jelátvitel cukorbetegséggel összefüggő megváltozását ([Nam et al., 2019](#)). Ugyanakkor az NMDAR antagonisták alkalmazása részben megfordította az Al káros hatásait primer idegtenyészetekben, ami az Al toxicitás excitotoxikus komponensére utal ([Atterwill et al., 1996](#)). Azt is javasolják, hogy az Al-expozíció megváltoztathatja az asztrociták azon képességét, hogy megvédjék a neuronokat a magas glutamátszintek excitotoxikus hatásától ([Sass és mtsai, 1993](#)).

Az Al a glutamin-szintetáz növekedésével ([Struys-Ponsar et al., 2002](#)) és az asztrociták glutamináz aktivitásának csökkenésével ([Zielke és mtsai, 1993](#)) a hippocampalis és a corticalis glutaminszint növekedését is indukálta, míg a glutamát felhalmozódása csökkent ([Struys-Ponsar et al., 2000](#)). A HT-29 sejtek bevonásával végzett metabolikus vizsgálat az intracelluláris glutamátszintek Al-indukálta szignifikáns csökkenését is kimutatta ([Yu et al., 2019a](#) , [b](#)). Egyetértve, a glutamát-NO-cGMP útvonal downregulációját figyelték meg az Al-kezelés alatt álló neuronokban mind *in vitro* , mind *in vivo* ([Canales et al., 2001](#)).

Ugyanakkor az ip Al beadása a glutamátszint szignifikáns növekedését eredményezte a thalamusban, a hippocampusban és a kisagyban, a glutamát alfa-dekarboxiláz aktivitásának emelkedésével együtt, míg a GABA transzamináz csökkenését tapasztalták ([Nayak és Chatterjee, 2001](#)). Kimutatták, hogy az alumínium kétfázisú hatást fejt ki a GABA által kiváltott áramokra az alacsonyabb szinteken megfigyelt potencírozás (<100 μ M) és a nagyobb koncentrációnál (\geq 300 μ M) csökkenés révén ([Trombley, 1998](#)). Az Al GABA transzportra gyakorolt moduláló hatása a Ca²⁺/calmodulin/calcineurin útvonalon keresztül közvetíthető ([Cordeiro et al., 2003](#)).

9.2. Kolinerg rendszer

A kolinerg rendszer rendkívül sérülékenynek bizonyult az Al-expozíció hatására ([Yellamma et al., 2010](#)). Kimutatták, hogy az Al-expozíció csökkenti az agyi acetilkolinészteráz (AChE) aktivitását ([Sharma és mtsai, 2013a](#) , [b](#)) kétfázisú válaszreakcióval, amelyet az enzimaktivitás növekedése jellemez rövidebb expozíciós periódusok esetén, amelyet egy későbbi depresszió követ ([Kumar, 1998](#)). A perinatális Al-expozíció az utód kisagyi AChE aktivitásának jelentős csökkenését eredményezte ([Ghorbel et al., 2016](#)). A kolin-acetil-transzferáz expressziója és az azt követő acetilkolin-szintézis szintén csökkent az Al-expozíció hatására, még a szubsztrát elérhetősége ellenére is ([Farhat et al., 2017](#)). Ugyanakkor bizonyos vizsgálatok az agy AChE aktivitásának Al-indukálta növekedését tárták fel ([Khan et al., 2013](#)). [Hu et al.](#) , teljes sejt patch clamp technikát alkalmazva izolált patkány trigeminus ganglion neuronokon . (2007) megfigyelték, hogy az Al³⁺ koncentrációfüggő módon potencírozza a nikotin által kiváltott befelé irányuló áramokat. A szerzők arra a következtetésre jutottak, hogy az Al által indukált nAChR fokozott működése állhat az Al által kiváltott neurológiai elváltozás hátterében ([Hu et al., 2007](#)).

[Ezen túlmenően az Al-expozíció az M1 muszkarin acetilkolin receptorok \(M1AChR\) \(Harkany és mtsai, 1996\)](#)), valamint a nikotinos acetilkolin receptor ($\alpha 7$, $\alpha 4$ és $\beta 2$ nAChR) génexpressziójának csökkenésével is összefügg ([Farhat et al., 2019](#)). Fontos, hogy a nikotinreceptor génexpressziójának ez a csökkenése súlyos neurodegenerációval és csökkent hippocampus-függő tanulással jár egerekben ([Farhat et al., 2019](#)).

A kolinerg diszfunkció a kolin szinaptikus felvételének Al-függő oxidatív stressz által kiváltott növekedéséből is előfordulhat ([Amador és mtsai, 2001](#)). Ennek megfelelően a NOS-gátlók alkalmazása kimutatta, hogy az Al-expozíció alatti megváltozott kolinerg neurotranszmissziót legalább részben az NO-termelés zavarai közvetítik ([Stevanović et al., 2010](#)).

9.3. Dopaminerg rendszer

A dopaminerg neurotranszmissziót szignifikánsan gátolja az Al-expozíció ([Laabbar et al., 2019](#)). Ennek megfelelően az agyi dopaminszint szignifikánsan csökkent az Al-expozíciónak kitett állatokban ([Bhalla et al., 2010a](#) , [b](#) ; [Singla és Dhawan, 2017](#)). A striatális szinaptoszómákban a dopaminszintézist is csökkent Al-expozíció alatt ([Pavandi et al., 2014](#)). Ezen túlmenően, az Al csökkentette a dopamin D1-szerű és D2-szerű receptorok expresszióját elsősorban az agykéregben és a rostralis striatumban ([Kim et al., 2007](#)). Az Al és a dopaminerg rendszer ezen kölcsönhatásai ellenére egy 36 éves multicentrikus vizsgálat eredményei arra utalnak, hogy az alumínium fő toxicitása az Alzheimer-kórhoz, a Down-szindrómához és a dialízises demencia szindrómához kapcsolódik, de nem a Parkinson-kórhoz vagy más neurológiai rendellenességekhez ([Lukiw et al., 2019](#))

9.4. Szerotoninerg rendszer

Egyes tanulmányok kimutatták, hogy az Al-expozíció eltérően befolyásolhatja a szerotoninszintet ([Kumar, 2002](#) ; [Ravi és mtsai, 2000](#) ; [Said és Abd Rabo, 2017](#)) és az 5-HT_{2C} receptor reaktivitását ([Brus és mtsai, 1997](#)) az agyi régiókban. Kimutatták, hogy az Al-expozíció csökkenti a keringő szerotoninszintet is ([Zhang et al., 2016a](#) , [b](#) , [c](#)). Érdekes azonban, hogy egy friss tanulmány arra a következtetésre jut, hogy az Al-indukált depresszív viselkedés patkányokban a hippocampus IL-1 β /JNK jelátviteli útvonalának aktiválódásának köszönhető, ami neuronhalált eredményez ebben a régióban ([Zhang et al., 2020](#)).

10. Kezelési stratégiák

Az Al neurotoxikus szerként feltárt nagy potenciálja, valamint a neurodegeneratív és idegfejlődési rendellenességek kialakulásában betöltött szerepe miatt számos tanulmány célozta a lehetséges védekezési stratégiák vizsgálatát. Az oxidatív stressz, a mitokondriális diszfunkció, a gyulladás, az apoptózis és az endoplazmatikus retikulum stressz Al neurotoxicitásban betöltött szerepe miatt a védőanyagok többsége várhatóan antioxidáns és gyulladásgátló aktivitáson keresztül közvetíti hatását. Azonban más specifikusabb mechanizmusok is közvetítik a neuroprotektív hatásokat. A meglévő védőszerek mechanikailag a következő csoportokba oszthatók: i. kelátképzők; ii. nyomelemek; (iii) aminosavak; (iv) polifenolok; (v) polifenolban gazdag fitoextraktumok; (vi) gyógyszerek és egyéb szerek.

10.1. Kelátképző terápia

Az Al toxicitás kezelésében a kelátképző terápia célja a fémek biológiai hozzáférhetőségének csökkentése és a szervezetből való kiválasztódásának elősegítése, ezáltal megelőzve toxikus hatásait. A korábbi vizsgálatok többsége az Al hatékony kelátképzését bizonyítja vaskelátképző dezferrioxamin vagy deferoxamin (DFO) alkalmazásával ([Kumar és Gill, 2014](#)). A DFO-ról különösen kimutatták, hogy megakadályozza az agyfehérjék Al-indukálta oxidatív károsodását ([Sivakumar et al., 2012](#)). Az etilén-diamin-tetraecetsav (EDTA) ([Fulgenzi et al., 2015](#)) és az *N* (2-hidroxi-etil)-etilén-diamin-triecetsav (HEDTA) ([Shrivastava, 2012](#)) szintén hatékonyan bizonyult az Al neurotoxicitás csökkentésében. Ugyanakkor nagy szükség van más meglévő Al-kelátképző szerek ([Crisponi et al., 2012](#)) hatékonyságának összehasonlító elemzésére az Al neurotoxicitás kezelésében.

10.2. Nélkülözhetetlen nyomelemek

A meglévő adatok azt mutatják, hogy a szilícium (Si), a szelén (Se) és a cink (Zn) neuroprotektív hatással bírhat az Al-toxicitás ellen.

Epidemiológiai vizsgálatok kimutatták, hogy a megnövekedett szilíciumbevitel megakadályozhatja az Al káros neurológiai hatásait ([Davenward et al., 2013](#) ; [Nielsen, 2014](#)) az Al-iont alkotó alumínium-szilikáttal való közvetlen kölcsönhatás révén, így csökkentve az Al biohasznosulását és toxicitását ([Domingo et al., 2011](#)). Különösen kimutatták, hogy a megnövekedett Si-bevitel csökkenti az agy Al-felhalmozódását egerekben ([Granero és mtsai, 2004](#)).

Mivel a szelenoproteinek szerkezeti összetevője, beleértve a glutation-peroxidázt, a szelén védőhatásait az Al neurotoxicitásával szemben antioxidáns aktivitása közvetítheti. Különösen a szelén kezelés szignifikánsan visszafordította a kataláz és a glutation-reduktáz aktivitás Al-indukált gátlását, valamint a GSH-szintek csökkentését. Ezeket a hatásokat az agyi morfológia, az izomerő, a mozgás és az acetilkolinészteráz aktivitás javulása is kísérte ([Lakshmi et al., 2015](#)). Ezenkívül kimutatták, hogy a Se neuroprotektív hatásai Al-expozíció alatt a gyulladásos válasz csökkenésével és az NO jelátvitel javulásával járnak ([Cao et al., 2018](#)).

A cinkről kimutatták, hogy javítja az Al-expozíció káros hatásait az agy morfológiájára és redox állapotára, a dopamin- és szerotoninszintre, valamint az acetilkolinészteráz aktivitásra ([Lu et al., 2013](#)). Különösen a cink növelte szignifikánsan a teljes és csökkentette a glutation szintet, valamint javította az antioxidáns enzimek aktivitását és a metallothionein szintet, az Al-indukált neurodegeneráció visszafordításával együtt ([Singla és Dhawan, 2014](#)). A redox állapot javulása a redox-érzékeny transzkripció faktor NF- κ B alacsonyabb expressziójával is összefüggésbe hozható ([Singla és Dhawan, 2013](#)). A szerzők a Zn antiapoptotikus hatását is kimutatták Al-expozíciónak kitett állatokban a proapoptotikus fehérje expresszió csökkentésén keresztül, beleértve a Bax, Apaf-1, a 3., 6, 7, 8, 9 kaszpázokat és az agyi Bcl2 szintek javulását ([Singla és Dhawan, 2015](#)).

Bizonyos egyéb nyomelemek hatékonyan bizonyultak az Al neurotoxicitás ellen. Konkrétan, a lítiumkezelés javította az Al káros hatásait az agy ultrastruktúrájára ([Bhalla és mtsai, 2010a](#)), az acetilkolinészterázra és a monoamin-oxidáz aktivitásra, valamint az agy dopamin- és szerotoninszintjére ([Bhalla és mtsai, 2010b](#)). Egy másik tanulmány kimutatta a bórsav megelőző hatását az idegsejtek ultrastruktúrájára Al-expozíció mellett ([Colak et al., 2011](#)).

10.3. polifenolok

A polifenolok antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatással rendelkező fitokemikáliák széles csoportját képviselik, így potenciális szerekként használják az Al neurotoxicitás kezelésében. Különösen kimutatták, hogy a kvercetin növeli az agyi antioxidáns enzim génexpresszióját ([Ali és mtsai, 2014](#)), és javítja az agy mitokondriális biogenezisét és működését Al-expozíciónak kitett állatokban ([Sharma és mtsai, 2015](#)). A redox státusz javulásával párhuzamosan a mangiferin ([Kasbe és mtsai, 2015](#)) és a heszperidin ([Jangra és mtsai, 2015](#)) enyhítette az Al-indukált ideggyulladást, míg a fisetin antiapoptotikus hatással és csökkentette az A β aggregációt ([Prakash és Sudhandiran, 2015](#)). A naringenin ([Haider et al., 2020](#)) és a kurkumin ([Kakkar és Kaur, 2011](#)) képesek voltak az Al által érintett acetilkolinészteráz aktivitás helyreállítására.

Szignifikáns neuroprotektív hatást figyeltek meg az Al-toxicitás mellett a fenolsavak esetében. Különösen kimutatták, hogy a klorogénsav javítja a redox állapotot és az antioxidáns enzimaktivitást az Nrf2-ARE jelátviteli útvonal felpörgetése révén az Al-expozíciónak kitett hippocampalis neuronokban ([Wang és mtsai, 2018](#)). [Az Al-kezelés agyi AChE aktivitásra gyakorolt káros hatásait a kávéssav \(Khan és mtsai, 2013\)](#) és a sziringénsav ([Zhao et al., 2020](#)) enyhítette, míg az utóbbi a neurogyulladást is csökkentette.

A fitokemikáliák antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatása mellett a neuroprotektív hatás legalább részben a fémionokkal való közvetlen kölcsönhatásnak tulajdonítható. Különösen kimutatták, hogy a polifenolok megköthetik az Al(III)-t, így csökkentve annak biológiai hozzáférhetőségét ([Zhang et al., 2016a, b, c](#)). Az Al-kezelés szerepe a neurotoxicitás kezelésében egyértelműen igazolódott a klorogénsav esetében, ahol növelte a fémek kiválasztását és csökkentette a hippocampusban való felhalmozódását ([Wang et al., 2018](#)).

10.4. Fitokémiai anyagokban gazdag növények és fitoextraktumok

Egyes fitokemikáliák (polifenolok) Al neurotoxicitással szembeni egyértelműen kimutatott védőhatása miatt a polifenolokban gazdag növényi kivonatok potenciális hatékonyságát is vizsgáltuk. Konkrétan neuroprotektív, antioxidáns és gyulladáscsökkentő hatást mutattak ki a zöld ([Jelenković et al., 2014](#)) és a fekete tea ([Mathiyazahan et al., 2015](#)), az Allium cepa ([Singh és Goel, 2015](#)), a szőlő ([Lakshmi et al., 2014](#)), Ginkgo biloba ([Verma et al., 2020](#)) és sáfrány ([Linardaki et al., 2013](#)), hogy csak néhányat említsünk. Az egyre több bizonyíték bizonyítja az etnobotanikai fajok hasznosságát. Azonban további vizsgálatok szükségesek a fitoextraktumok neuroprotektív hatásához hozzájáruló speciális mechanizmusok és hatóanyagok jellemzéséhez Al-expozíció esetén.

10.5. Egyéb ügynökök

Számos, eltérő hatásmechanizmusú szerről is kimutatták, hogy hatékonyak az Al-neurotoxicitás ellen, beleértve a melatonint ([Sadek et al., 2019](#)), a gyulladáscsökkentő szereket (pl. ibuprofen) ([Jamil et al., 2016](#)), a liponsavat (2016). [Al-Otaibi és mtsai, 2018](#)), N -acetilcisztein ([Prakash és Kumar, 2009](#)), stb. A kombinált terápia is perspektivikus megközelítésnek tekinthető, mivel eltérő biológiai hatásmechanizmusú szerek ([Kumar és Gill, 2014](#)).

11. Következtetés

Az egyre növekvő mennyiségű adat azt mutatja, hogy az Al-expozíció és neurotoxicitása a neurodegeneratív és idegrendszeri fejlődési rendellenességek széles spektrumában hozzájárulhat. Kimutatták, hogy az Al(III) neurotoxicitás mögött meghúzódó mechanizmusok közé tartozik az oxidatív és endoplazmatikus retikulum stressz, a mitokondriális diszfunkció, a gyulladás, a sejt-halál, az A β -val és az α -synukleinnel való kölcsönhatás, a citoskeletális rendellenességek, valamint a szinaptikus plaszticitás és a jelátvitel megváltozása a neurotranszmitter rendszerek. E mechanizmusok különböző szakaszokban történő megcélzása előnyös lehet az Al neurotoxicitás és a kapcsolódó betegségek kezelésében. Vannak azonban bizonyos ellentmondások az Al-expozíció in vivo és in vitro mechanizmusait és általános hatásait illetően. Ez utóbbi legalább részben az analitikai módszertan eltéréseiből adódhat, míg a precíz és validált módszerek kidolgozása, beleértve a speciációs analízist és a képalkotó technikákat, jelentősen hozzájárulna az Al biológiai hatásainak megértéséhez. További vizsgálatokra van szükség az Al-neurotoxicitás bensőséges mechanizmusainak, valamint a neurológiai rendellenességekhez való különös hozzájárulásának kiemelésére a hatékony terápiás stratégiák későbbi kidolgozása érdekében.

Köszönetnyilvánítás

A tanulmány az orosz Tudományos és Felsőoktatási Minisztérium támogatásával készült, a 0856-2020-0008 számú projekt. Az MA részben az Országos Környezet-egészségügyi Tudományok Intézete (NIEHS) R01ES07331 és R01ES10563 támogatásaiból támogatott.

Hivatkozások

1. Abad MA, Enguita M, DeGregorio-Rocasolano N, Ferrer I, Trullas R, 2006. A neuronális pentraxin 1 hozzájárul az amiloid- β által kiváltott neuronális károsodáshoz, és túlzottan expresszálódik a disztrófiás neuritokban az Alzheimer-kórban . *J. Neurosci* 26 (49), 12735–12747. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ahmed GA, Khalil SK, Abbas L, Sherif HH, Abdel-Rahman EA, Sabre SH, Ali SS, 2020a. ATR-IR és EPR spektroszkópia a kortikális szinaptoszómák alumíniumstressz által kiváltott változásainak kimutatására . *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc* 228 , 117535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ahmed GAR, Khalil SK, El Hotaby W, Abbas L, Farrag ARH, Aal WEA, Hassan MH, 2020b. ATR-IR és EPR spektroszkópia izolált kérgi szinaptoszómák membrán-restaurációjának nyomon követésére alumínium-indukált Alzheimer-kórban – Mint patkány modell . *Chem. Phys. Lipids* 231 , 104931. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Akinrinade ID, Memudu AE, Ogundele OM, 2015a. A fluor és az alumínium megzavarja az idegsejtek morfológiáját, a transzportfunkciókat, a kolinészterázot, a lizoszómális és a sejtciklus aktivitását . *Kórélettan* . 22. (2), 105–115. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Akinrinade ID, Memudu AE, Ogundele OM, Ajetunmobi OI, 2015b. A glia aktiváció és az oxidatív stressz kialakulásának kölcsönhatása fluorid és alumínium expozícióban . *Kórélettan* . 22. (1), 39–48. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Akiyama H, Hosokawa M, Kametani F, Kondo H, Chiba M, Fukushima M, Tabira T, 2012. Az alumínium vagy cink hosszú távú orális bevitel nem gyorsítja fel az Alzheimer patológiát A β PP és A β PP/tau transzgenikus egerekben . *Neuropatológia* . 32 (4), 390–3 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Alawdi SH, El-Denshary ES, Safar MM, Eidi H, David MO, Abdel-Wahhab MA, 2017. A nanogyémánt neuroprotektív hatása Alzheimer-kór patkánymodelljében: kulcsfontosságú szerep az NF- κ B és STAT3 jelátvitel modulálásában . *Mol. Neurobiol* 54 (3), 1906–1918. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Alexandrov PN, Zhao Y, Jones BM, Bhattacharjee S, Lukiw WJ, 2013. A TREM2 fagocitózis-esszenciális fehérje expresszióját egy alumínium-indukált miRNS-34a csökkenti egy egér mikroglia sejtvonalonban . *J. Inorg. Biochem.* 128 , 267-269. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Alexandrov PN, Pogue AI, Lukiw WJ, 2018. Szinergizmus alumínium és higany neurotoxicitásában . *IFNM* . 5 (3). 10.15761/IFNM.1000214. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Ali HA, Afifi M, Abdelazim AM, Mosleh YY, 2014. A kvercetin és az omega 3 javítja az alumínium-klorid által kiváltott oxidatív stresszt az agyban . *J. Mol. Neurosci* 53 (4), 654–660. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Al-Olayan EM, El-Khadragy MF, Abdel Moneim AE, 2015. A melatonin védő tulajdonságai az alumínium által kiváltott idegsejt-károsodás ellen. *Int. J. Exp. Pathol* 96 (3), 196–202. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Al-Otaibi SS, Arafah MM, Sharma B, Alhomida AS, Siddiqi NJ, 2018. A kvercetin és az α -liponsav szinergikus hatása az alumínium-klorid által kiváltott neurotoxicitásra patkányokban . *J. Toxicol* 2018 , 2817036. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Amador FC, Santos MS, Oliveira CR, 2001. Lipid-peroxidáció és alumínium hatása a kolinerg rendszerre az idegvégződésekben . *Neurotox. Res* 3 (3), 223–233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Anand P, Nehru B, 2006. Változások a glutation rendszerben felnőtt és kölyökpatkányok agyában krónikus alumínium expozíciót követően . *indiai J. Occup. Environ. Med* 10 (3), 128. [[Google Scholar](#)]
15. Arab-Nozari M, Zamani E, Latifi A, Shaki F, 2019. Az alumínium nanorészecskék mitokondriális toxicitása az ionos formájához képest izolált patkánygyi mitokondriumokon . *Bratisl. Lek. Listy* 120 (7), 516–522. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Aremu DA, Ezomo OF, Meshitsuka S, 2011. Génexpresszió alumínium által érintett primer tenyésztett asztrocitákban: a fehérje hajtogatásában részt vevő chaperonok megváltozása . *Environ. Egészség Előz. Med* 16 (1), 16–24. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Atterwill CK, Johnston HB, Thomas SM, 1996. Az alumínium által kiváltott metabolikus változások megfordítása primer patkány közepagi idegtenyészetekben az NMDA antagonistá MK-801 által . *Toxicol. In Vitro* 10 (5), 631–635. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Bhalla P, Dhawan DK, 2009. A lítium védő szerepe az alumínium által kiváltott oxidatív stressz és a szövettani változások enyhítésében a patkánygyban . *Sejt. Mol. Neurobiol* 29 (4), 513-521. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Bhalla P, Singla N, Dhawan DK, 2010a. A lítium potenciálja az alumínium által kiváltott citotoxikus hatások csökkentésében patkánygyban . *Biofémek* . 23. (2), 197–206. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Bhalla P, Garg ML, Dhawan DK, 2010b. A lítium védő szerepe az alumínium által kiváltott neurotoxicitás során . *Neurochem. Int* 56 (2), 256–262. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Bharathi MD, Justin-Thenmozhi A, Manivasagam T, Inkább MA, Babu CS, Essa MM, Guillemain GJ, 2019. Az alumínium-maltolát által kiváltott gyulladás és az endoplazmatikus retikulum stressz által közvetített apoptózisának javítása az emblica officinalis tannoid elveivel neuronális celluláris modellben . *Neurotox. Res* 35 (2), 318–330. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Bihagi SW, Sharma M, Singh AP, Tiwari M, 2009. A Convolvulus pluricaulis neuroprotektív szerepe az alumínium által kiváltott neurotoxicitáson patkánygyban . *J. Ethnopharmacol* 124 (3), 409–415. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Blaylock RL, 2012. Alumínium által kiváltott immunexcitotoxicitás idegrendszeri fejlődési és neurodegeneratív rendellenességekben . *Curr. Inorg. Chem* 2 (1), 46-53. [[Google ösztöndíjas](#)]
24. Bondy SC, Liu D, Guo-Ross S, 1998. Az alumíniumkezelés nitrogén-monoxid-szintázt indukál a patkányagyban . *Neurochem. Int* 33 (1), 51–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Brough D, Jouhara H, 2020. Az alumíniumipar: áttekintés a legmodernebb technológiákról, a környezeti hatásokról és a hulladékó hasznosításának lehetőségeiről . *Int. J. Thermofl* , 100007. [[Google Scholar](#)]
26. Brus R, Szkilnik R, Popieluch I, Kostrzewa RM, Mengel K, 1997. Az alumínium expozíció hatása a központi szerotonin és muszkarin receptorok reaktivására patkányokban . *Med. Sci. Monit* 3 (5), BR631–BR636. [[Google ösztöndíjas](#)]
27. Çabus N, Oğuz EO, Tufan AÇ, Adıgüzel E, 2015. Az alumínium-szulfát toxikus hatásainak szövettani vizsgálata patkány hippocampuson . *Biotech. Histochem* 90 (2), 132–139. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Campbell A, Yang EY, Tsai-Turton M, Bondy SC, 2002. Az alumínium gyulladást elősegítő hatásai humán glioblasztóma sejtekben . *Brain Res* . 933 (1), 60–65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Canales JJ, Corbalán R, Montoliu C, Llansola M, Monfort P, Erceg S, Felipo V, 2001. Az alumínium rontja a glutamát-nitrogén-monoxid-cGMP útvonalat tenyésztett neuronokban és patkányagyban in vivo: molekuláris mechanizmusok és következmények a neuropatológiára . *J. Inorg. Biochem* 87 (1–2), 63–69. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Cao Z, Yang X, Zhang H, Wang H, Huang W, Xu F, Li Y, 2016. Az alumínium-klorid ideggyulladást, a neuronális dendritikus gerinc elvesztését és kognitív károsodást okoz a fejlődő patkányokban . *Kemoszféra* . 151 , 289–295. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Cao C, Li X, Qin L, Luo J, Zhang M, Ou Z, Wang K, 2018. A High Selenium Yeast enyhíti az alumínium által kiváltott agyi gyulladást az oxidatív stressz fokozásával és az NO termelés blokkolásával . *Biofémek* . 31 (5), 835–843. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Castorina A, Tiralongo A, Giunta S, Carnazza ML, Scapagnini G, D'Agata V, 2010. Az alumínium-klorid korai hatásai a béta-szekretáz mRNS expressziójára a β -amiloid toxicitás neuronális modelljében . *Cell Biol. Toxicol* 26 (4), 367–377. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Chen J, Wang M, Ruan D, She J, 2002. A korai krónikus alumínium expozíció in vivo rontja a patkány gyrus fogfoganak hosszú távú potenciózását és depresszióját . *Idegtudomány* . 112 (4), 879–887. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Chen TJ, Cheng HM, Wang DC, Hung HS, 2011. A nem halálos alumínium-maltolát az SH-SY5Y neuroblasztóma sejtekben az ERK jelátvitel megszakításával csökkentheti az agyból származó neurotróf faktor által kiváltott ívkifejezést . *Toxicol. Lett* 200 (1–2), 67–76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Cheng L, Liang R, Li Z, Ren J, Yang S, Bai J, Niu Q, Yu H, Zhang H, Xia N, Liu H, 2020. Az alumínium-maltolát ferroptózist vált ki az idegsejtekben: hatásmechanizmus . *Toxicol. Mech. Módszerek* , 1–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Chiroma SM, Moklas MAM, Taib CNM, Baharuldin MTH, Amon Z, 2018. D-galaktóz és alumínium-klorid által indukált patkánymodell kognitív károsodásokkal . *Biomed. Pharmacother* 103 , 1602–1608. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Chiroma SM, Baharuldin MTH, Mat Taib CN, Amom Z, Jagadeesan S, Ilham Adenan M, Moklas MAM, 2019. A Centella asiatica megvédi a d-galaktóz/ $AlCl_3$ által közvetített Alzheimer-kórszerű patkányokat a PP2A/GSK-3 β jelátviteli útvonalán keresztül a Hippocampusban . *Int. J. Mol. Sci* 20 (8), 1871. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Cicero S, Herrup K, 2005. A ciklinfüggő kináz 5 nélkülözhetetlen a neuronális sejtciklus leállításához és differenciálódásához . *J. Neurosci* 25 (42), 9658–9668. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Colak S, Geyikoğlu F, Keles ON, Türkez H, Topal A, Unal B, 2011. The neuroprotective role of boric acid on alumínium chloride-induced neurotoxicity . *Toxicol. Ind. Health* 27 (8), 700–710. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Cordeiro JM, Silva VS, Oliveira CR, Goncalves PP, 2003. A Ca²⁺ moduláló hatás alumínium által kiváltott károsodása a GABA transzportra az agykéreg idegvégződéseiben . *J. Inorg. Biochem* 97 (1), 132-142. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Crisponi G, Nurchi VM, Faa G, Remelli M, 2011. Az alumínium túlterheléssel kapcsolatos emberi betegségek . *Monatsh. Chem* 142 (4), 331. [[Google Scholar](#)]
42. Crisponi G, Nurchi VM, Bertolasi V, Remelli M, Faa G, 2012. Kelátképző szerek az alumínium túlterheléssel kapcsolatos emberi betegségekhez . *Coord. Chem. Rev* 256 (1–2), 89–104. [[Google ösztöndíjas](#)]
43. Crisponi G, Fanni D, Gerosa C, Nemolato S, Nurchi VM, Crespo-Alonso M, Faa G, 2013. Az alumínium expozíció jelentése az emberi egészségre és az alumíniummal kapcsolatos betegségekre . *Biomol. Concepts* 4 (1), 77–87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Culbreth M, Aschner M, 2018. GSK-3 β , kétélű kard az Nrf2 szabályozásban: neurológiai diszfunkció és betegség következményei . *F1000Research* 7 , 1043. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Darbre PD, Mannello F, Exley C, 2013. Alumínium és mellrák: expozíciós források, szöveti mérések és toxikológiai hatások mechanizmusai az emlőbiológiában . *J. Inorg. Biochem* 128 , 257-261. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Davenward S, Bentham P, Wright J, Crome P, Job D, Polwart A, Exley C, 2013. Szilíciumban gazdag ásványvíz, mint az „alumínium hipotézis” non-invazív tesztje Alzheimer-kórban . *J. Alzheimers Dis* 33 (2), 423-430. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Domingo JL, Gómez M, Colomina MT, 2011. Orális szilícium-kiegészítés: hatékony terápia az alumínium szájon át történő felszívódásának és visszatartásának megelőzésére emlősöknél . *Nutr. Rev* 69 (1), 41–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Drago D, Cavaliere A, Mascetra N, Ciavardelli D, Di Ilio C, Zatta P, Sensi SL, 2008. Az alumínium modulálja a β Amiloid1–42 hatásait a neuronális kalcium homeosztázisra és a mitokondriumok működésére, és megváltozik az Alzheimer-kór hármasszgenikus egérmodelljében betegség . *Rejuvenation Res* . 11 (5), 861–871. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Dua R, Gill KD, 2004. Az alumínium-foszfid expozíció hatása a citokróm-oxidáz és a mitokondriális energia metabolismus kinetikai tulajdonságaira patkányokban . *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj* 1674 (1), 4–11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. El-Sebae AH, Abdel-Ghanv ME, Shalloway D., Zeid MA, Blancato J, Saleh MA, 1993. Alumínium kölcsönhatása az emberi agy tau protein foszforilációjával különböző kinázok által . *J. Environ. Sci. Egészségügyi B* 28 (6), 763–777. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Exley C, 2005. Az alumínium-amiloid kaskád hipotézis és az Alzheimer-kór. In: *Alzheimer-kór* . Springer, Boston, MA, 225–234. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Exley C, 2012. Az alumínium koordinációs kémiája neurodegeneratív betegségekben . *Coord. Chem. Rev* 256 (19–20), 2142–2146. [[Google ösztöndíjas](#)]
53. Exley C, 2013. Emberi expozíció alumíniumnak . *Environ. Sci. Process Impacts* 15 (10), 1807–1816. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

54. Exley C, 2014. Mi a kockázata az alumíniumnak, mint idegméregnek? *Expert Rev. Neurother* 14 (6), 589–591. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Exley C, Clarkson E, 2020. Alumínium emberi agyszövetben neurodegeneratív betegségben nem szenvedő donoroktól: összehasonlítás az Alzheimer-kórral, a sclerosis multiplexrel és az autizmussal . *Sci. Rep* 10 (1), 1–7. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Exley C, Price NC, Kelly SM, Birchall JD, 1993. A β -amiloid kölcsönhatása alumíniummal in vitro . *FEBS Lett.* 324 (3), 293–295. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Farhat SM, Mahboob A, Iqbal G, Ahmed T, 2017. Alumínium által kiváltott kolinerg hiányok különböző agyi részekben és hatásai a szociabilitásra és a kognitív funkciókra egérben . *Biol. Nyomelem. Res* 177 (1), 115–121. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Farhat SM, Mahboob A, Ahmed T, 2019. Az alumínium orális expozíciója csökkent nikotin-acetilcolin-receptor génextpresszióhoz, súlyos neurodegenerációhoz és károsodott hippocampus-függő tanuláshoz vezet egerekben . *Drug Chem. Toxicol.* , 1–9. 10.1080/01480545.2019.1587452. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Fulgenzi A, De Giuseppe R, Bamonti F, Vietti D, Ferrero ME, 2015. A kelátképző terápia hatékonysága az alumíniummérgezés eltávolítására . *J. Inorg. Biochem* 152 , 214–218. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Gandolfi L, Stella MP, Zambenedetti P, Zatta P, 1998. Az alumínium megváltoztatja az intracelluláris kalcium homeosztázist in vitro . *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis* 1406 (3), 315–320. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Gatta V, Drago D, Fincati K, Valenti MT, Dalle Carbonare L, Sensi SL, Zatta P, 2011. Alumíniumnak, β 1-42-amiloidnak vagy β 1-42-amiloid alumíniumkomplexnek kitett humán neuroblasztóma sejtek mikroarray elemzése . *PLoS one* . 6 (1), e15965. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Ghorbel I, Amara IB, Ktari N, Elwej A, Boudawara O, Boudawara T, Zeghal N, 2016. Az alumínium és az akrilamid megzavarja a kisagy redoxállapotait, a kolinerg funkciót és a membránhoz kötött ATPáz felnőtt patkányokban és utódaikban . *Biol. Nyomelem. Res* 174 (2), 335–346. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Ghribi O, Herman MM, DeWitt DA, Forbes MS, Savory J, 2001. Az A β (1–42) és az alumínium stresszt indukál az endoplazmatikus retikulumban nyúl hippocampuszában, beleértve a gadd 153 és az NF- κ B nukleáris transzlokációját . *Mol. Brain Res* 96 (1–2), 30–38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Gonçalves PP, Silva VS, 2007. A neurotranszmissziós károsodás kíséri az alumínium neurotoxicitását? *J. Inorg. Biochem* 101 (9), 1291–1338. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Goullé JP, Grangeot-Keros L, 2020. Alumínium és vakcinák: a tudás jelenlegi állása . *Med. Mal. Infect* 50 (1), 16–21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Granero S, Vicente M, Aguilar V, Martínez-Para MC, Domingo JL, 2004. A sör, mint étkezési szilíciumforrás hatása az alumínium abszorpciójára és visszatartására egerekben . *Nyomelem. Electroly* 21 (1), 28–32. [[Google ösztöndíjas](#)]
67. Guo GW, Liang YX, 2001. Alumínium által kiváltott apoptózis tenyésztett asztrocitákban és hatása a kalcium-homeosztázisra . *Brain Res.* 888 (2), 221–226. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Guo Y, Lei W, Wang J, Hu X, Wei Y, Ji C, Yang J, 2016. Misoprostol reverse hippocampus neuron cyclooxygenase-2 downstream signaling egyensúlyhiány alumínium túlterheléses patkányokban . *Curr. Alzheimer Res* 13 (9), 1006–1016. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Gustin A, Kirchmeyer M, Koncina E, Felten P, Losciuto S, Heurtaux T, Dostert C, 2015. Az NLRP3 inflammasoma expresszálódik és funkcionál egéregyi mikrogliaiban, de nem az asztrocitákban . *PLoS one* . 10 (6), e0130624. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

70. Haider S, Liaquat L, Ahmad S, Batool Z, Siddiqui RA, Tabassum S, Naz N, 2020. A naringenin megvédi az AlCl₃/D-galaktóz által kiváltott neurotoxicitást az AD patkánymodelljében az acetilkolinészteráz szintjének csillapításával és az oxidatív stressz gátlásával. *Plos egyet.* 15 (1), e0227631. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Hao YX, Li MQ, Zhang JS, Zhang QL, Jiao X, Ji XL, Niu Q, 2019. Alumínium által kiváltott „vegyes” sejtthalál egerek agyszövetében és lehetséges beavatkozás. *Neurotox. Res.* 1–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Harkány T, Lengyel Z, Kasa P, Gulya K, 1996. A krónikus alumíniumkezelés eredményeként alumíniumlerakódások keletkeznek, és az M1 muszkarin receptorokra is hatással van patkány agyában. *Neurobiológia.* 4 (1–2), 35–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. House E, Collingwood J, Khan A, Korchazkina O, Berthon G, Exley C, 2004. Az alumínium, a vas, a cink és a réz olyan módon befolyásolják az A β 42 amiloid fibrillumainak in vitro képződését, aminek következményei lehetnek a fémkelátképző terápiában Alzheimer kór. *J. Alzheimers Dis* 6 (3), 291–301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Hu WP, Li XM, Chen JG, Li ZW, 2007. A nikotinos acetilkolin receptor potenciózása alumíniummal emlős neuronokban. *Idegtudomány.* 149. (1), 1–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Huang W, Cheng P, Yu K, Han Y, Song M, Li Y, 2017. A hiperforin gyengíti az alumínium által kiváltott A β -termelést és a Tau-foszforylációt az Akt/GSK-3 β jelátviteli útvonal szabályozásán keresztül a PC12 sejtekben. *Biomed. Pharmacother* 96 , 1–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Iglesias-González J, Sánchez-Iglesias S, Beiras-Iglesias A, Méndez-Álvarez E, Soto-Otero R, 2017. Effects of alumínium on patkány agy mitokondriumok bioenergetikája: in vitro és in vivo vizsgálat. *Mol. Neurobiol* 54 (1), 563–570. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Inohana M, Eguchi A, Nakamura M, Nagahara R, Onda N, Nakajima K, Shibutani M, 2018. Az alumínium-klorid fejlődési expozíciója visszafordíthatatlanul befolyásolja a születés utáni hippocampalis neurogenézist, több funkciót is magában foglalva egerekben. *Toxicol. Sci* 164 (1), 264–277. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Jamil A, Mahboob A, Ahmed T, 2016. Az ibuprofen a neuronális pentraxinok expresszióját célozza meg, és javítja a kognitív funkciókat az AlCl₃ által kiváltott neurotoxicitás egérmodelljében. *Exp. Ott. Med* 11 (2), 601–606. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Jangra A, Kasbe P, Pandey SN, Dwivedi S, Gurjar SS, Kwatra M, Sarma N, 2015. A heszperidin és a szilibinin javítja az alumínium által kiváltott neurotoxicitást: az antioxidánsok és a gyulladáscitokinek szintjének modulálása egerek hippocampusában. *Biol. Nyomelem. Res* 168 (2), 462–471. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Jelenković A, Jovanović MD, Stevanović I, Petronijević N, Bokonjić D, Živković J, Igić R, 2014. Influence of the green tea leaf extract on neurotoxicity of alumínium chloride in rats. *Fitother. Res* 28 (1), 82–87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Jia X, Zhang Q, Niu Q, 2014. MAPK jelátviteli útvonalak, amelyek részt vesznek az alumínium által kiváltott apoptózisban és nekroptózisban SH-SY5Y sejtekben. *J. Hygiene Res* 43 (6), 917–922. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Jin CH, Wu SW, Zhou P, Liu QF, Lu XB, Shi LD, Cai Y, 2010. Az alumínium hatása a Ca²⁺ koncentrációra és a foszfolipáz C és az NMDA receptor α gének expressziójára elválasztási patkányok hippocampusában, valamint azok idegi viselkedés szubkrónikus expozíció révén. *Áll. J. Industr. Higiéniai foglalkozás. Dis* 28 (9), 648–651. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Jing Y, Wang Z, Song Y, 2004. A szinaptikus ultrastruktúra alumínium által kiváltott változásainak kvantitatív vizsgálata patkányokban. *Szinapszis.* 52 (4), 292–298. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Johnson VJ, Sharma RP, 2003. Az alumínium megzavarja a gyulladást elősegítő citokin/neurotropin egyensúlyt az elsődleges agyi rotáció által közvetített aggregátumtenyészetekben: lehetséges szerepe a neurodegenerációban. *Neurotoxikológia.* 24. (2), 261–268. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

85. Johnson VJ, Kim SH, Sharma RP, 2005. Az alumínium-maltolát apoptózist és nekrozist indukál neuro-2a sejtekben: a p53 jelátvitel lehetséges szerepe . *Toxicol. Sci* 83 (2), 329–339. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Julka D, Gill KD, 1996. Megváltozott kalcium-homeosztázis: az alumínium által kiváltott neurotoxicitás lehetséges mechanizmusa . *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis* 1315 (1), 47–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Kakkar V, Kaur IP, 2011. A kurkuminnal töltött szilárd lipid nanorészecskék potenciáljának értékelése alumínium által kiváltott viselkedési, biokémiai és hisztopatológiai változásokban egéragyban . *Food Chem. Toxicol* 49 (11), 2906–2913. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Kasbe P, Jangra A, Lahkar M, 2015. A mangiferin javítja az alumínium-klorid által kiváltott kognitív diszfunkciót a hippocampalis oxido-nitrozatív stressz, a gyulladásos citokinek és az acetilkolinészteráz szintjének enyhítésével . *J. Trace Elem. Med. Biol* 31 , 107-112. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
89. Katsetos CD, Savory J, Herman MM, Carpenter RM, Frankfurter A, Hewitt CD, Wills MR, 1990. Neuronális citoskeletális elváltozások a központi idegrendszerben intravénás és intravénás alumínium-maltollal nyulakban . *Neuropathol. Appl. Neurobiol* 16 (6), 511-528. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Kaur A, Gill KD, 2005. A neuronális kalcium homeosztázis megzavarása krónikus alumínium toxicitás után patkányokban . *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 96 (2), 118–122. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Kaur A, Joshi K, Minz RW, Gill KD, 2006. Neurofilament foszforiláció és megszakítás: a krónikus alumínium toxicitás lehetséges mechanizmusa Wistar patkányokban . *Toxicológia* . 219 (1–3), 1–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Kawahara M, Muramoto K, Kobayashi K, Mori H, Kuroda Y, 1994. Az alumínium elősegíti az Alzheimer-kóros amiloid β -protein aggregációját in vitro . *Biochem. Biophys. Res. Commun* 198 (2), 531–535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Kermani ZR, Haghighi SS, Hajhosseinali S, Fashami AZ, Akbaritouch T, Akhtari K, Falahati M, 2018. Az alumínium-oxid nanorészecskék szerkezeti változásokat indukálnak a tau-ban és a neuroblasztóma sejtvonal citotoxicitását . *Int. J. Biol. Macromol* , 1140–1148. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Keshava R, Vazhayil V, Mitra R, Bhagavatula ID, Gope R, 2019. Az AlCl₃ Fas/Fas-L által közvetített sejthalált okoz az egéragy kéregében és hippocampuszában . *Int. J. Biosci* 12 (3), 21–35. [[Google ösztöndíjas](#)]
95. Khan KA, Kumar N, Nayak PG, Nampoothiri M, Shenoy RR, Krishnadas N, Mudgal J, 2013. A kávésav hatása az alumínium-klorid által kiváltott demenciára patkányokban . *J. Pharm. Pharmacol* 65 (12), 1745–1752. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Kim S, Nam J, Kim K, 2007. Az alumínium expozíció csökkenti a dopamin D1 és D2 receptor expresszióját az egér agyában . *Zümmögés. Exp. Toxicol* 26 (9), 741–746. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Klein GL, 2019. Alumínium toxicitása a csontokra: multiszisztémás hatás? *Osteoporosis Sarcopenia* . 5. (1), 2–5. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Klotz K, Weistenhöfer W, Neff F, Hartwig A, van Thriel C, Drexler H, 2017. Az alumínium expozíció egészségügyi hatásai . *német orvosi iroda Int* 114 (39), 653. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Korb E, Finkbeiner S, 2011. Ív a szinaptikus plaszticitásban: a géntől a viselkedésig . *Trends Neurosci* . 34 (11), 591–598. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Korchazhkina OV, Ashcroft AE, Kiss T, Exley C, 2002. Az A β 25-35 lebontását a szerin proteáz plazmin által az alumínium gátolja . *J. Alzheimers Dis* 4 (5), 357-367. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, Rondeau V, 2007. Az alumínium, az alumínium-oxid és az alumínium-hidroxid emberi egészségi kockázatának értékelése . *J. Toxicol. Environ. Egészségügyi B Krit. Rev* 10 (S1), 1–269. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

102. Krupińska I, 2020. Az alumínium ivóvízkezelési maradékai és toxikus hatása az emberi egészségre . *Molekulák* . 25 (3), 641. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Kumar S, 1998. Az alumínium kétfázisú hatása patkánygy kolinerg enzimére . *Neurosci. Lett* 248 (2), 121–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Kumar S, 2002. Alumínium által kiváltott változások a patkány agy szerotonin rendszerében . *Élelmiszer- és kémiai toxikológia* 40 (12), 1875–1880. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Kumar V, Gill KD, 2014. Oxidatív stressz és mitokondriális diszfunkció az alumínium neurotoxicitásában és annak enyhítésében: áttekintés . *Neurotoxikológia* . 41 , 154–166. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Kumar V, Bal A, Gill KD, 2008. A mitokondriális energia-anyagcsere károsodása a patkánygy különböző régióiban krónikus alumíniumexpozíció követően . *Brain Res* . 1232 , 94–103. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Kumar V, Bal A, Gill KD, 2009a. A mitokondriális szuperoxid-diszmutáz érzékenysége az alumínium által kiváltott oxidatív károsodásra . *Toxikológia* . 255 (3), 117–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Kumar V, Bal A, Gill KD, 2009b. Alumínium által kiváltott oxidatív DNS-károsodás felismerése és sejtciklus-zavar a patkánygy különböző régióiban . *Toxikológia* . 264 (3), 137–144. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Kushkuley J, Metkar S, Chan WK, Lee S, Shea TB, 2010. Az alumínium neurofilamentum aggregációt vált ki a foszforilált c-terminális oldalkarok keresztídjának stabilizálásával . *Brain Res* . 1322 , 118–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Laabbar W, Elgot A, Elhiba O, Gamrani H, 2019. A kurkumin megakadályozza a közepagy dopaminerg beidegzését és a patkánygy krónikus alumíniumexpozíciójából eredő mozgásszervi teljesítménybeli hiányosságokat . *J. Chem. Neuroanat* 100 , 101654. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Lakshmi BVS, Sudhakar M, Anisha M, 2014. A Vitis vinifera hidroalkoholos kivonatának neuroprotektív szerepe az alumínium által kiváltott oxidatív stressz ellen patkánygyban . *Neurotoxikológia* . 41 , 73–79. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Lakshmi BVS, Sudhakar M, Prakash KS, 2015. A szelén védő hatása az alumínium-klorid által kiváltott Alzheimer-kór ellen: viselkedési és biokémiai változások patkánygyban . *Biol. Nyomelem. Res* 165 (1), 67–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Li H, Campbell A, Ali SF, Cong P, Bondy SC, 2007. Az alacsony szintű alumíniumnak való krónikus expozíció megváltoztatja az agysejtek jelátvitelét az akut MPTP beadására adott válaszként . *Toxicol. Ind. Health* 23 (9), 515–524. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Li XB, Zheng H, Zhang ZR, Li M, Huang ZY, Schluesener HJ, Xu SQ, 2009. Alumínium-oxid nanorészecskék perifériás beadásával indukált gliaaktiváció patkánygyban . *Nanomedicina* . 5 (4), 473–479. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Li WQ, Ge CC, Jia ZJ, Liang RF, Niu Q, 2012. Az alumínium hatása a BACE1 fehérjék és gének expressziójára PC12 sejtekben . *J. Occup. Environ* (4), 3. [[Google Scholar](#)]
116. Li D, Tomljenovic L, Li Y, Shaw CA, 2017. Az alumínium szubkután injekciói a vakcina adjuváns szintjén aktiválják a veleszületett immungéneket az egér agyában, amelyek homológok az autizmus biomarkereivel . *J. Inorg. Biochem* 177 , 39–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Li H, Xue X, Li Z, Pan B, Hao Y, Niu Q, 2020a. Alumínium által kiváltott szinaptikus plaszticitás sérülése a PHF8-H3K9me2-BDNF jelátviteli útvonalon keresztül . *Kemoszféra* . 244 , 125445. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Li H, Xue X, Li L, Li Y, Wang Y, Huang T, Niu Q, 2020b. Alumínium által kiváltott szinaptikus plaszticitás károsodása a PI3K-Akt-mTOR jelátviteli útvonalon keresztül . *Neurotox. Res* 37 (4), 996–1008. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

119. Liang RF, LI WQ, Hong WANG, Wang JX, Qiao NIU, 2013. A szubkrónikus alumínium-maltolát expozíció hatása az amiloid prekursor fehérje katabolizmusára patkányokban . *Biomed. Environ. Sci* 26 (6), 445–452. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Linardaki ZI, Orkoula MG, Kokkosis AG, Lamari FN, Margarity M, 2013. Investigation of the neuroprotective action of saffron (*Crocus sativus* L.) in aluminum-exposed adult mice through behavioral and neurobiochemical assessment. *Food Chem. Toxicol* 52, 163–170. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Liu H, Zhang W, Fang Y, Yang H, Tian L, Li K, Xi Z, 2020. Neurotoxicity of aluminum oxide nanoparticles and their mechanistic role in dopaminergic neuron injury involving p53-related pathways. *J. Hazard. Mater* 392, 122312. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Lu H, Hu J, Li J, Pang W, Hu Y, Yang H, Jiang Y, 2013. Optimal dose of zinc supplementation for preventing aluminum-induced neurotoxicity in rats. *Neural Regen. Res* 8 (29), 2754. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Lukiw WJ, Percy ME, Kruck TP, 2005. Nanomolar aluminum induces pro-inflammatory and pro-apoptotic gene expression in human brain cells in primary culture. *J. Inorg. Biochem* 99 (9), 1895–1898. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Lukiw WJ, Kruck TPA, Percy ME, 2019. Aluminum in neurological disease—a 36 year multicenter study. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism* 8 (6), 457. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Luo Y, Niu F, Sun Z, Cao W, Zhang X, Guan D, Xu Y, 2009. Altered expression of A β metabolism-associated molecules from d-galactose/AlCl₃ induced mouse brain. *Mech. Ageing Dev* 130 (4), 248–252. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Martinez CS, Piagette JT, Escobar AG, Martín Á, Palacios R, Peçanha FM, Salaiques M, 2017. Aluminum exposure at human dietary levels promotes vascular dysfunction and increases blood pressure in rats: a concerted action of NAD (P) H oxidase and COX-2. *Toxicology*. 390, 10–21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Mathiyazahan DB, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, 2015. A fekete tea kivonat védő hatása az alumínium-klorid által kiváltott Alzheimer-kór ellen patkányokban: viselkedési, biokémiai és molekuláris megközelítés . *J. Funct. Foods* 16 , 423–435. [[Google ösztöndíjas](#)]
128. Mesole SB, Alfred OO, Yusuf UA, Lukubi L, Ndhlovu D, 2020. Neuronsejtek apoptotikus indukálása alumínium-kloriddal és az eugenol neuroprotektív hatása Wistar patkányokban . *oxid. Med. Cell Longev* 2020 . [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Mirza A, King A, Troakes C, Exley C, 2017. Alumínium agyszövetben családi Alzheimer-kórban . *J. Trace Elem. Med. Biol* 40 , 30-36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Mokhmer SA, El-Tahawy NFG, Rifaai RA, Sabre EA, Abd El-Aleem SA, 2020. A krónikus alumínium-klorid adagolás hatásának összehasonlító vizsgálata az endoteliális nitrogén-monoxid-szintáz expressziójára patkánygyanban . *Indian J. Public Health* 11 (2), 1723–1728. [[Google ösztöndíjas](#)]
131. Mold M, Umar D, King A, Exley C, 2018. Alumínium az agyszövetben autizmusban . *J. Trace Elem. Med. Biol* 46 , 76-82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Mold M, Cottle J, King A, Exley C, 2019. Intracelluláris alumínium gyulladáso és gliasejtekben agyi amiloid angiopátiában: esetjelentés . *Int. J. Environ. Res* 16 (8), 1459. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Morris G, Puri BK, Frye RE, 2017. A környezeti alumínium feltételezett szerepe a krónikus neuropatológia kialakulásában felnőtteknél és gyermekeknél. Mennyire erősek a bizonyítékok, és mik lehetnek az érintett mechanizmusok? *Metabol. Brain dis* 32 (5), 1335–1355. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Moumen R, Ait-Oukhatar N, Bureau F, Fleury C, Bouglé D, Arhan P, Viader F, 2001. Az alumínium növeli a xantin-oxidáz aktivitását és megzavarja az antioxidáns állapotot a patkányban . *J. Trace Elem. Med. Biol* 15 (2-3), 89-93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

135. Muma NA, Troncoso JC, Hoffman PN, Koo EH, Price DL, 1988. Alumínium neurotoxicitás: citoszkeletális gének megváltozott expressziója . *Mol. Brain Res* 3 (2), 115–121. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Nam SM, Yoo DY, Kwon HJ, Kim JW, Jung HY, Kim DW, Yoon YS, 2019. Az alumíniumnak való hosszú távú expozíció hatásai a hippocampusban a 2-es típusú cukorbetegség modellpatkányokban . *Toxicol. Res* 8 (2), 206–215. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Narayan P, Krishnarjuna B, Vishwanathan V, Jagadeesh Kumar D, Babu S, Ramanathan KV, Raghothama S, 2013. Az alumínium kötődik a hisztidinhez? A β 12 amiloid és a β 16 amiloid fragmensek NMR vizsgálata . *Chem. Biol. Drug Des* 82 (1), 48–59. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Nayak P, Chatterjee AK, 2001. Az alumínium expozíció hatása az agy glutamát- és GABA-rendszereire: kísérleti vizsgálat patkányokon . *Food Chem. Toxicol* 39 (12), 1285–1289. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Nehru B, Anand P, 2005. Oxidatív károsodás krónikus alumínium expozíciót követően felnőtt és kölyökpatkányok agyában . *J. Trace Elem. Med. Biol* 19 (2–3), 203–208. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Nehru B, Bhalla P, 2006. A redox állapot alumínium által kiváltott változásának megfordítása a patkánygy különböző régióiban centrofenoxin beadásával . *Mol. Cell Biochem* 290 (1–2), 185–191. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Nielsen FH, 2014. Frissítés a szilícium lehetséges táplálkozási fontosságáról . *J. Trace Elem. Med. Biol* 28 (4), 379–382. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Niu PY, Niu Q, Zhang QL, Wang LP, He SC, Wu TC, Boscolo P, 2005. Az alumínium in vitro károsítja a patkány idegsejtek mitokondriumait . *Int. J. Immunopathol. Pharmacol* 18 (4), 683–689. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Nübling G, Bader B, Levin J, Hildebrandt J, Kretschmar H, Giese A, 2012. A foszforiláció és a fémionok szinergikus hatása a tau oligomer képződésére és az α -synucleinnel való koaggregációra egyetlen molekula szinten . *Mol. Neurodegener* 7 (1), 1–13. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Oshiro S, Kawahara M, Kuroda Y, Zhang C, Cai Y, Kitajima S, Shirao M, 2000. A gliasejtek nagyobb mértékben járulnak hozzá a vas és alumínium felhalmozódásához, de jobban ellenállnak az oxidatív stressznek, mint az idegsejtek . *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis* 1502 (3), 405–414. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Pan B, Zhou Y, Li H, Li Y, Xue X, Liang L, Niu Q, 2020a. Kapcsolat a foglalkozási alumíniumexpozíció és a hisztion lizin metilációval történő módosulása között . *J. Trace Elem. Med. Biol* 61 , 126551. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Pan B, Li Y, Zhang J, Zhou Y, Li L, Xue X, Niu Q, 2020b. Az mGluR 1 szerepe a maltol alumínium által kiváltott szinaptikus plaszticitás károsodásában patkányokban . *Environ. Toxicol. Pharmacol* 78 , 103406. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Pavandi M, Messripour M, Moshtaghi AA, 2014. Az alumínium és a réz hatása a dopamin szintézisére patkánygy striatális szinaptoszómáiban . *Bika. Env. Pharmacol. Life Sci* 3 , 12–16. [[Google ösztöndíjas](#)]
148. Platt B, Haas H, Büsselberg D, 1994. Az alumínium csökkenti a patkány hippocampalis neuronjainak glutamát által aktivált áramait . *Neuroreport* . 5 (17), 2329–2332. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Platt B, Fiddler G, Riedel G, Henderson Z, 2001. Alumínium toxicitás patkánygyban: hisztokémiai és immuncitokémiai bizonyítékok . *Brain Res.* 55. *bull.* (2), 257–267. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Pogue AI, Jaber V, Zhao Y, Lukiw WJ, 2017. Szisztémás gyulladás C57BL/6J egerekben, akik diétás alumínium-szulfátot kapnak; a proinflammatorikus citokinek, az IL-6 és a TNF α , a C-reaktív fehérje (CRP) és a miRNS-146a fokozása a vérsérumban . *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism* 7 (6), 403. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

151. Połec-Pawlak K, Zambenedetti P, Szpunar J, Łobiński R, Zatta P, 2004. Az alumínium kötődés vizsgálata Al (III)-val kezelt neuroblasztóma sejtekben . *J. Anal. Nál nél. Spectrom* 19 (1), 41–45. [[Google ösztöndíjas](#)]
152. Prakash A, Kumar A, 2009. Az N-acetil-cisztein hatása az alumínium által kiváltott kognitív diszfunkció és oxidatív károsodás ellen patkányokban . *Basic Clin. Pharmacol* 105 (2), 98–104. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Prakash D, Sudhandiran G, 2015. Az étrendi flavonoid fisetin szabályozza az alumínium-klorid által kiváltott neuronális apoptózist az egéragy kéregében és hippocampuszában . *J. Nutr. Biochem* 26 (12), 1527–1539. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Prema A, Justin Thenmozhi A, Manivasagam T, Mohamed Essa M, Guillemain GJ, 2017. A görögszéna magpor gyengítette az alumínium-klorid által kiváltott tau-patológiát, oxidatív stresszt és gyulladást Alzheimer-kór patkánymodelljében . *J. Alzheimers Dis* 60 (s1), S209-S220. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Qin X, Li L, Nie X, Niu Q, 2020. A krónikus alumínium-laktát expozíció hatása a neuronális apoptózisra és a hippocampalis szinaptikus plaszticitásra patkányokban . *Biol. Nyomelem. Res* 197 (2), 571–579. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Ravi SM, Prabhu BM, Raju TR, Bindu PN, 2000. A születés utáni alumínium expozíció hosszú távú hatásai az acetilkolinészteráz aktivitásra és a biogén amin neurotranszmitterekre patkány agyban . *Indian J. Physiol. Pharmacol* 44 (4), 473–478. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Reichert KP, Schetinger MRC, Pillat MM, Bottari NB, Palma TV, Gutierrez JM, Morsch VM, 2019. Az alumínium befolyásolja az embrionális idegi progenitorsejtek idegi fenotípusának meghatározását . *Boltív. Toxicol* 93 (9), 2515–2524. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Rizvi SHM, Parveen A, Verma AK, Ahmad I, Arshad M, Mahdi AA, 2014. Alumínium által indukált endoplazmatikus retikulum stressz által közvetített sejthalál az SH-SY5Y neuroblasztóma sejtvonalban független a p53-tól . *PLoS One* . 9 (5), e98409. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Rizvi SHM, Parveen A, Ahmad I, Ahmad I, Verma AK, Arshad M, Mahdi AA, 2016. Az alumínium aktiválja a PERK-eIF2 α jelátviteli és gyulladáshoz vezető fehérvérsejt humán neuroblasztóma SH-SY5Y sejtekben . *Biol. Nyomelem. Res* 172 (1), 108–119. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Saberzadeh J, Arabsolghar R, Takhsid MA, 2016. Az alfa szinuklein fehérje részt vesz az alumínium által kiváltott sejthalálban és az oxidatív stresszben PC12 sejtekben . *Brain Res* . 1635 , 153–160. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Sadek KM, Lebda MA, Abouzed TK, 2019. A melatonin lehetséges neuroprotektív hatásai az alumínium-klorid által kiváltott neurotoxicitásban az antioxidáns útvonalon és az Nrf2 jelátvitelen keresztül, a fémkeláción kívül . *Environ. Sci. Szennyez. Res* 26 (9), 9174–9183. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Said MM, Abd Rabo MM, 2017. Az eugenol neuroprotektív hatásai az alumínium által kiváltott toxicitás ellen patkányokban . *Arh. Hig. Rada Toksikol* 68 (1), 27–37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Sánchez-Iglesias S, Méndez-Álvarez E, Iglesias-González J, Muñoz-Patiño A, Sánchez-Sellero I, Labandeira-García JL, Soto-Otero R, 2009. Az agy oxidatív stressze és az alumínium szelektív viselkedése patkányok meghatározott területein agy: lehetséges hatások a Parkinson-kór 6-OHDA-indukálta modelljében . *J. Neurochem* 109 (3), 879-888. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Sass JB, Ang LC, Juurlink BHJ, 1993. Az alumínium előkezelés rontja az asztrociták azon képességét, hogy megvédjék a neuronokat a glutamát által közvetített toxicitástól . *Brain Res* . 621 (2), 207–214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Savory J, Herman MM, Ghribi O, 2003. Az alumínium által kiváltott apoptózis hátterében álló intracelluláris mechanizmusok nyúlgyban . *J. Inorg. Biochem* 97 (1), 151-154. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

166. Schmidt PM, Escobar AG, Torres JGD, Martinez CS, Rizzetti DA, Kunz SN, Wiggers GA, 2016. Az alumínium expozíció egy órán keresztül csökkenti a vaszkuláris reaktivitást a konduktancia- és rezisztencia artériákban patkányokban . *Toxicol. Appl. Pharmacol* 313 , 109-118. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Sharma DR, Wani WY, Sunkaria A, Kandimalla RJ, Verma D, Cameotra SS, Gill KD, 2013a. A kvercetin véd a krónikus alumínium által kiváltott oxidatív stressztől és az ebből eredő biokémiai, kolinerg és neuroviselkedési károsodásoktól patkányokban . *Neurotox. Res* 23 (4), 336–357. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Sharma DR, Sunkaria A, Wani WY, Sharma RK, Kandimalla RJ, Bal A, Gill KD, 2013b. Az alumínium által kiváltott oxidatív stressz csökkenti a mitokondriális biogenezist a PGC-1 α expressziójának modulálásával . *Toxicol. Appl. Pharmacol* 273 (2), 365–380. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Sharma DR, Sunkaria A, Wani WY, Sharma RK, Verma D, Priyanka K, Gill KD, 2015. A kvercetin védelmet nyújt az alumínium által kiváltott oxidatív stressz ellen, és a PGC-1 α jelátviteli útvonal aktiválásával elősegíti a mitokondriális biogenezist . *Neurotoxikológia* . 51 , 116–137. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW, Davidson RM, 2014. Alumínium által kiváltott entrópia biológiai rendszerekben: implikációk neurológiai betegségekre . *J. Toxicol* 2014 , 491316. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Shea TB, Wheeler E, Jung C, 1997. Az alumínium gátolja a neurofilamentumok összeépülését, a citoskeletális beépülést és az axonális transzportot . *J. Mol. Neurosci* 32 (1–3), 17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Shevtsov PN, Shevtsova EF, Burbaeva GS, 2016. Alumínium-, vas- és cinkionok hatása az agyi mikrotubulus-fehérjékből származó mikrotubulusok összeállítására . *Exp. Biol. Med* 161 (4), 451–455. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Shih RH, Wang CY, Yang CM, 2015. NF-kappaB jelátviteli útvonalak neurológiai gyulladásban: mini áttekintés . *Frontiers in Molecular Neuroscience* 8 , 77. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Shrivastava S, 2012. A HEDTA és a szelén kombinált hatása az alumínium által kiváltott oxidatív stressz ellen patkányokban . *J. Trace Elem. Med. Biol* 26 (2–3), 210–214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Silva VS, Gonçalves PP, 2003. Az alumínium gátló hatása a patkány agykéreg szinaptoszómáinak (Na⁺/K⁺) ATPáz aktivitására . *J. Inorg. Biochem* 97 (1), 143-150. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Singh T, Goel RK, 2015. Az *Allium cepa* L. neuroprotektív hatása alumínium-klorid által kiváltott neurotoxicitásban . *Neurotoxikológia* . 49 , 1–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Singla N, Dhawan DK, 2013. Cink, neuroprotektív szer az alumínium által kiváltott oxidatív DNS-sérülés ellen . *Mol. Neurobiol* 48 (1), 1-12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Singla N, Dhawan DK, 2014. A cink modulálja az alumínium által kiváltott oxidatív stresszt és a sejtkárosodást patkányokban . *Metallomika* . 6 (10), 1941–1950. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Singla N, Dhawan DK, 2015. A cink le szabályozza az Apaf-1-függő Bax/Bcl-2 által közvetített kaspázok aktiválását az alumínium által kiváltott neurotoxicitás során . *Biofémek* . 28. (1), 61–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Singla N, Dhawan DK, 2017. A cink javítja a kognitív és neuronális diszfunkciót az alumínium által kiváltott neurodegeneráció során . *Mol. Neurobiol* 54 (1), 406–422. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Sivakumar S, Sivasubramanian J, Raja B, 2012. A defferrioxamin alumínium által kiváltott szerkezeti, metabolikus változásai és védő hatásai egerek agyszövetében: FTIR vizsgálat . *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc* 99 , 252–258. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

182. Skalnaya MG, Skalny AV, Grabeklis AR, Serebryansky EP, Demidov VA, Tinkov AA, 2018. Haj nyomelemek túlsúlyos és elhízott felnőtteknél metabolikus paraméterekkel összefüggésben . *Biol. Nyomelem. Res* 186 (1), 12–20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Skalny AV, Kaminskaya GA, Krekesheva TI, Abikenova SK, Skalnaya MG, Bykov AT, Tinkov AA, 2018. Assessment of hair metal level in alumínium plant working using scalp hair ICP-DRC-MS analysis . *J. Trace Elem. Med. Biol* 50 , 658-663. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Song J, Liu Y, Wang LP, Niu Q, 2013. A szubkrónikus alumínium expozíció hatása a tanulásra és a memóriára, valamint az AMPA receptor expressziójára patkányokban . *J. Environ. Elfoglalni. Med* 30 , 5–9. [[Google ösztöndíjas](#)]
185. Song J, Ying L, Zhang HF, Zhang QL, Niu Q, 2014. Az alumínium expozíció hatása a hosszú távú potenciózásra és az AMPA receptor alegységekre patkányokban in vivo . *Biomed. Environ. Sci* 27 (2), 77–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Sood PK, Nahar U, Nehru B, 2011. A kurkumin csillapítja az alumínium által kiváltott oxidatív stresszt és a mitokondriális diszfunkciót patkányokban . *Neurotox. Res* 20 (4), 351. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Sood PK, Nahar U, Nehru B, 2012. Stresszfehérjék és gliasejtek funkciói krónikus alumíniumexpozíció során: kurkumin védő szerepe . *Neurochem. Res* 37 (3), 639–646. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Stevanović ID, Jovanović MD, Jelenković A, Ninković M, Đukić M, Stojanović I, Čolić M, 2009. A nitrogén-monoxid szintáz gátlásának hatása az alumínium által kiváltott toxicitásra patkány agyban . *Gen. Physiol. Biophys* 28 , 235–242. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Stevanović ID, Jovanović MD, Čolić M, Jelenković A, Bokonjić D, Ninković M, 2010. A nitrogén-monoxid-szintáz inhibitorok védik a kolinerg neuronokat az AlCl₃ excitotoxicitás ellen a patkányokban . *Brain Res. Bull* 81 (6), 641–646. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Struys-Ponsar C, Guillard O, de Aguilar PVDB, 2000. Az alumínium expozíció hatása a glutamát metabolizmusára: a toxicitás lehetséges magyarázata . *Exp. Neurol* 163 (1), 157–164. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Struys-Ponsar C, Guillard O, de Aguilar PVDB, 2002. Effects of Aluminium on Glutamate Metabolism, in: *Trace Elements in Man and Animals* 10 . Springer, Boston, MA, 425–428. [[Google ösztöndíjas](#)]
192. [PMC ingyenes cikk] [[PubMed](#)] [[Kereszthivatkozás](#)] Suarez-Fernandez MB, Soldado AB, Sanz-Medel A, Vega JA, Novelli A, Fernandez-Sanchez MT . *Brain Res* . 835 (2), 125–136. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Sushma NJ, Sivaiah U, Suraj NJ, Rao KJ, 2006. Alumínium-acetát indukált oxidatív stresszt albínó egerek agyában . *J. Pharmacol. Toxicol* 1 , 579–584. [[Google ösztöndíjas](#)]
194. Syed H, Ikram MF, Yaqinuddin A, Ahmed T, 2015. A ciklooxygenáz I és II inhibitorok egyértelműen fokozzák a hippocampus- és kéregfüggő kognitív funkciókat egerekben . *Mol. Med. Rep* 12 (5), 7649–7656. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Thenmozhi AJ, Raja TRW, Janakiraman U, Manivasagam T, 2015. A heszperidin neuroprotektív hatása az alumínium-klorid által kiváltott Alzheimer-kórra Wistar patkányokban . *Neurochem. Res* 40 (4), 767–776. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Tietz T, Lenzner A, Kolbaum AE, Zellmer S, Riebeling C, Gürtler R, Merkel S, 2019. Összesített alumínium expozíció: kockázatértékelés a lakosság számára . *Boltív. Toxicol* 93 (12), 3503–3521. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Tinkov AA, Skalnaya MG, Aaseth J, Ajsuvakova OP, Aschner M, Skalny AV, 2019. Az alumíniumszint a hajban és a vizeletben túlsúllyal és elhízással társul egy nem foglalkozási expozíciónak kitett populációban . *J. Trace Elem. Med. Biol* 56 , 139-145. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

198. Toimela T, Tähti H, 2004. Alumínium, higanyhigany és metilhigany által kiváltott mitokondriális életképesség és apoptózis idegi eredetű sejtvonalakban . *Boltív. Toxicol* 78 (10), 565–574. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Trombley PQ, 1998. GABAA receptorok szelektív modulálása alumíniummal] . *Neurophysiol.* 80 (2), 755–761. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Tsialtas I, Gorgogietas VA, Michalopoulou M, Komninou A, Liakou E, Georgantopoulos A, Psarra AMG, 2020. Az alumínium neurotoxikus hatásai az ösztrogénreceptorok jelátvitelével kapcsolatos interferenciával járnak . *Neurotoxikológia.* 77 , 114–126. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Turner M, Mutter ST, Kennedy-Britten OD, Platts JA, 2019. Az alumínium amiloid- β -hoz való kötődésének molekuláris dinamikai szimulációja és hatása a peptid szerkezetére . *PloS one.* 14 (6), e0217992. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Uversky VN, Li J, Fink AL, 2001. Az emberi α -synuclein fém által kiváltott szerkezeti átalakulásai, aggregációja és fibrillációja lehetséges molekuláris kapcsolat a Parkinson-kór és a nehézfém-expozíció között . *J. Biol. Chem.* 276 (47), 44284–44296. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Verma S, Sharma S, Ranawat P, Nehru B, 2020. A ginkgo biloba moduláló hatásai az amiloid aggregáció ellen hősokkfehérjék indukciója révén az alumínium által kiváltott neurotoxicitásban . *Neurochem. Res* 45 (2), 465–490. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Vučetić-Arsić S, Radonjić NV, Jovanović M, Selaković V, Nikolić T, Velimirović M, Petronijević ND, 2013. Oxidative stress megelőzi a mitochondrial dysfunction in gerbil brain after alumínium ingestion . *Environ. Toxicol. Pharmacol* 36 (3), 1242–1252. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
205. Walton JR, 2009. Az alumíniumban gazdag sejtekből álló agyi elváltozások, amelyekben nincsenek mikrotubulusok, összefüggésbe hozhatók az Alzheimer-kór kognitív hiányával . *Neurotoxikológia.* 30. (6), 1059–1069. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Walton JR, 2014. A krónikus alumíniumbevitel Alzheimer-kórt okoz: Sir Austin Bradford Hill oksági kritériumainak alkalmazása . *J. Alzheimers Dis* 40 (4), 765-838. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
207. Wang M, Ruan DY, Chen JT, Xu YZ, 2002. Az E-vitamin hatásának hiánya az alumínium által kiváltott szinaptikus plaszticitás hiányára patkány fogazatban in vivo . *Food Chem. Toxicol* 40 (4), 471–478. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Wang M, Chen JT, Ruan DY, Xu YZ, 2002b. Az alumínium expozíció fejlődési időszakának hatása a szinaptikus plaszticitásra felnőtt patkány gyrus fogazatában in vivo . *Idegtudomány.* 113 (2), 411–419. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Wang L, Hu J, Zhao Y, Lu X, Zhang Q, Niu Q, 2014. Az alumínium hatása a β -amiloidra (1–42) és a szekretázokra (APP-hasító enzimekre) patkányagyban . *Neurochem. Res* 39 (7), 1338–1345. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
210. Wang H, Ye M, Yu L, Wang J, Guo Y, Lei W, Yang J, 2015. Hippokampusz neuronális ciklooxygenáz-2 downstream jelátviteli egyensúlyhiánya krónikus alumínium-glükonát beadás patkánymodelljében . *Behav. Brain Funct* 11 (1), 8. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Wang X, Fan X, Yuan S, Jiao W, Liu B, Cao J, Jiang W, 2017. A klorogénsav kelátképző és antioxidáns hatások révén véd az alumínium által kiváltott citotoxicitás ellen az elsődleges hippocampális idegsejtekben . *Élelmiszer funkció.* 8 (8), 2924–2934. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Wang X, Xi Y, Zeng X, Zhao H, Cao J, Jiang W, 2018. A klorogénsav hatása az alumínium neurotoxicitása ellen ICR egerekben kelátképző és antioxidáns hatások révén . *J. Funct. Foods* 40 , 365–376. [[Google ösztöndíjas](#)]
213. Wasylishen AR, Estrella JS, Pant V, Chau GP, Lozano G, 2018. A Daxx-funkciók in vivo p53-függetlenek . *Mol. Cancer Res* 16 (10), 1523–1529. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

214. Xie CX, Mattson MP, Lovell MA, Yokel RA, 1996. Az intraneuronális alumínium fokozza a vas által kiváltott oxidatív stresszt tenyésztett patkány hippocampális neuronokban . *Brain Res* . 743 (1–2), 271–277. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Yan D, Jin C, Cao Y, Wang L, Lu X, Yang J, Cai Y, 2017. Az alumínium hatása a hosszú távú memóriára patkányokban és a SIRT 1-re, amely a CREB-függő gén transzkripcióját közvetíti hippocampusban . *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 121 (4), 342–352. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Yellamma K, Saraswathamma S, Kumari BN, 2010. Kolinerg rendszer alumínium toxicitás alatt patkánygyban . *Toxicol. Int* 17 (2), 106. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Yu H, Zhang J, Ji Q, Yu K, Wang P, Song M, Li Y, 2019a. A melatonin enyhíti az alumínium-klorid által kiváltott immunotoxicitást azáltal, hogy gátolja az oxidatív stresszt és az apoptózist, amely az Nrf2 jelátviteli útvonal aktiválásához kapcsolódik . *Ecotox. Environ. Széf* 173 , 131–141. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Yu L, Wu J, Zhai Q, Tian F, Zhao J, Zhang H, Chen W, 2019b. A metabolikus elemzés feltárja az alumínium citotoxicitás mechanizmusát a HT-29 sejtekben . *PeerJ* . 7 , e7524. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Yuan CY, Hsu GSW, Lee YJ, 2011. Az alumínium megváltoztatja az NMDA receptor 1A és 2A/B expresszióját patkányok újszülött hippocampális neuronjain . *J. Biomed. Sci* 18 (1), 81. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Yuan CY, Lee YJ, Hsu GSW, 2012. Az alumínium túlterhelés növeli az oxidatív stresszt újszülött patkányok négy funkcionális agyterületén . *J. Biomed. Sci* 19 (1), 1–9. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
221. Zaky A, Mohammad B, Moftah M, Kandeel KM, Bassiouny AR, 2013. Az apurin/apirimidin endonukleáz 1 az alumínium által kiváltott ideggyulladás kulcsfontosságú modulátora . *BMC Neurosci* . 14. (1), 1–12. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
222. Zhang H, 2018a. Alumínium által kiváltott elektrofiziológiai eltérések, szinaptikus plaszticitás károsodása és a kapcsolódó mechanizmus. In: *Neurotoxicity of Aluminium* . Springer, Singapore, 161–172. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Zhang Q, 2018b. Alumínium által kiváltott idegi sejthalál. In: *Neurotoxicity of Aluminium* . Springer, Singapore, 129–160. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
224. Zhang L, Jin C, Lu X, Yang J, Wu S, Liu Q, Du Y, 2014. Az alumínium-klorid rontja a hosszú távú memóriát és leszabályozza a cAMP-PKA-CREB jelátvitelt patkányokban . *Toxikológia* . 323 , 95–108. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
225. Zhang L, Liu R, Gung BW, Tindall S, Gonzalez JM, Halvorson JJ, Hagerman AE, 2016a. Polifenol-alumínium komplex képződés: a növények alumíniumtoleranciájának következményei . *J. Agric. Food Chem* 64 (15), 3025–3033. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
226. Zhang H, Yang X, Qin X, Niu Q, 2016b. A kaszpáz-3 az Akt/GSK-3 β útvonalon keresztül patkányokban az alumínium által kiváltott hosszú távú potenciációs károsodásban játszik szerepet . *Neurotox. Res* 29 (4), 484–494. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
227. Zhang Y, Pi Z, Song F, Liu Z, 2016c. A ginzzenozidok gyengítik a d-galaktóz és az AlCl₃ által kiváltott térbeli memóriazavart azáltal, hogy helyreállítják a neurotranszmitter rendszerek diszfunkcióját az Alzheimer-kór patkánymodelljében . *J. Ethnopharmacol* 194 , 188–195. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
228. Zhang Q, Zhang F, Ni Y, Kokot S, 2019. Az alumínium hatása az amiloid-béta aggregációra az Alzheimer-kór összefüggésében . *Arab. J. Chem* 12 (8), 2897–2904. [[Google ösztöndíjas](#)]
229. Zhang H, Wei M, Lu X, Sun Q, Wang C, Zhang J, Fan H, 2020. Az alumínium-triklorid az IL-1 β /JNK jelátviteli útvonal aktiválása révén patkányokban a hippocampális idegsejtek pusztulását és ezt követő depresszióhoz hasonló viselkedést okozott . *Sci. Total Environ* , 136942. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

230. Zhao J, Pei G, 2008. Plazmin előidézése a β -amiloid clearance érdekében . *Cell Res* . 18. (8), 803–804. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Zhao Y, Hill JM, Bhattacharjee S, Percy ME, Pogue AI, Lukiw WJ, 2014. Alumínium által kiváltott amiloidogenezis és az amiloid peptidek központi idegrendszerből való kiürülésének károsodása Alzheimer-kórban . *Elülső. Neurol* 5 , 167. [[PMC ingyenes cikk](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Zhao Y, Dang M, Zhang W, Lei Y, Ramesh T, Veeraraghavan VP, Hou X, 2020. A Syringinsav neuroprotektív hatásai az alumínium-klorid által indukált oxidatív stressz által közvetített neuroinflammációban Alzheimer-kór patkánymodelljében . *J. Funct. Foods* 71 , 104009. [[Google Scholar](#)]
233. Zielke HR, Jackson MJ, Tildon JT, Max SR, 1993. A glutamáterg mechanizmus alumínium toxicitásra asztrocitákban . *Mol. Chem. Neuropathol* 19 (3), 219–233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

As a library, NLM provides access to scientific literature. Inclusion in an NLM database does not imply endorsement of, or agreement with, the contents by NLM or the National Institutes of Health.

Learn more: [PMC Disclaimer](#) | [PMC Copyright Notice](#)



[Adv Neurotoxicol.](#) Author manuscript; available in PMC 2021 Jul 13.

PMCID: PMC8276946

Published in final edited form as:

NIHMSID: NIHMS1695419

[Adv Neurotoxicol.](#) 2021; 5: 1–34.

PMID: [34263089](#)

Published online 2021 Feb 11. doi: [10.1016/bs.ant.2020.12.001](#)

Molecular mechanisms of aluminum neurotoxicity: Update on adverse effects and therapeutic strategies

[Anatoly V. Skalny](#),^{#a} [Michael Aschner](#),^b [Yueming Jiang](#),^{c,d} [Yordanka G. Gluhcheva](#),^e [Yousef Tizabi](#),^f [Ryszard Lobinski](#),^g and [Alexey A. Tinkov](#)^{#a,*}

1. Introduction

Aluminum (Al) is considered as the most abundant metal in the Earth's crust, being the third most abundant chemical element after oxygen and silicon. Intensive development of the Al industry ([Brough and Jouhara, 2020](#)) due to a wide use of the metal has resulted in a significant increase in environmental Al levels ([Crisponi et al., 2012](#)).

The sources of human Al exposure may include diet ([Tietz et al., 2019](#)), being responsible for 95% of total body Al ([Goullé and Grangeot-Keros, 2020](#)), drinking water ([Krupińska, 2020](#)), air ([Exley, 2013](#)), as well as cosmetics ([Crisponi et al., 2012, 2013](#)) and medicinal drugs, namely antacids ([Klotz et al., 2017](#)). Involvement in Al processing industry may also result in occupational Al exposure ([Skalny et al., 2018](#)). Earlier studies demonstrated that vaccination could be considered as a source of Al exposure due to the presence of aluminium adjuvants that are currently not widely used thus reducing the risk of vaccine-associated Al exposure ([Goullé and Grangeot-Keros, 2020](#)).

Being a non-essential element, Al was shown to be toxic for humans ([Exley, 2013](#)), resulting in adverse health effects ([Crisponi et al., 2011](#)) including bone pathology ([Klein, 2019](#)) and breast cancer ([Darbre et al., 2013](#)). Our data also demonstrated the association between obesity ([Tinkov et al., 2019](#)), laboratory markers of metabolic syndrome and Al exposure markers ([Skalnaya et al., 2018](#)). However, the existing data on adverse effects of Al exposure are limited ([Krewski et al., 2007](#)).

Recent studies have demonstrated that the brain may be considered as the target for Al toxicity ([Exley, 2014](#)), resulting in neurodegenerative ([Exley, 2013](#); [Shaw et al., 2014](#)) and neurodevelopmental disorders ([Blaylock, 2012](#)). Recent detailed studies by Exley and the coauthors have highlighted the association between brain Al accumulation and neurological disorders including Alzheimer's disease, multiple sclerosis and autism spectrum disorder ([Exley and Clarkson, 2020](#); [Mirza et al., 2017](#); [Mold et al., 2018](#)). Speciation analysis using hyphenated techniques demonstrated that Al exposure induces a specific bioligand response in Al-exposed neuronal cells ([Połeć-Pawlak et al., 2004](#)). However, the particular mechanisms of Al neurotoxicity and their role in Al-associated neurological disorders are still debatable ([Morris et al., 2017](#)). This chapter will provide an update on the particular mechanisms of Al neurotoxicity that may be used as targets for development of therapeutic strategies.

Generally, the neurotoxic effect of Al exposure is mediated by its common toxic properties including prooxidant, proinflammatory, proapoptotic activity that are reported for a variety of cell lines and tissues, as well as more specific "neurotropic" effects namely interference with neurotransmitter metabolism and neuronal cytoskeleton.

2. Oxidative stress

Oxidative stress along with mitochondrial dysfunction (see next section) are involved in development of a variety of adverse effects of Al including neurotoxicity ([Kumar and Gill, 2014](#)). The observed increase in brain lipid peroxidation under Al exposure ([Ghorbel et al., 2016](#); [Nehru and Anand, 2005](#); [Yuan et al., 2012](#)) was shown to be associated with a significant reduction in antioxidant enzyme activity, namely superoxide dismutase ([Nehru and Anand, 2005](#)), catalase ([Nehru and Anand, 2005](#)), glutathione peroxidase ([Sánchez-Iglesias et al., 2009](#)), glutathione reductase ([Nehru and Bhalla, 2006](#)), as well as glutathione-S-transferase ([Bhalla and Dhawan, 2009](#)). Alteration of glutathione system is also characterized by Al-induced decline in cerebral and cerebellar total, reduced, and oxidized glutathione levels ([Anand and Nehru, 2006](#)). In contrast to glutathione, data on involvement of thioredoxin system to Al-induced redox perturbations are insufficient, although recent study revealed a significant decrease in mitochondrial thioredoxin in aluminum chlorohydrate treated SH-SY5Y neuroblastoma cells ([Tsialtas et al., 2020](#)).

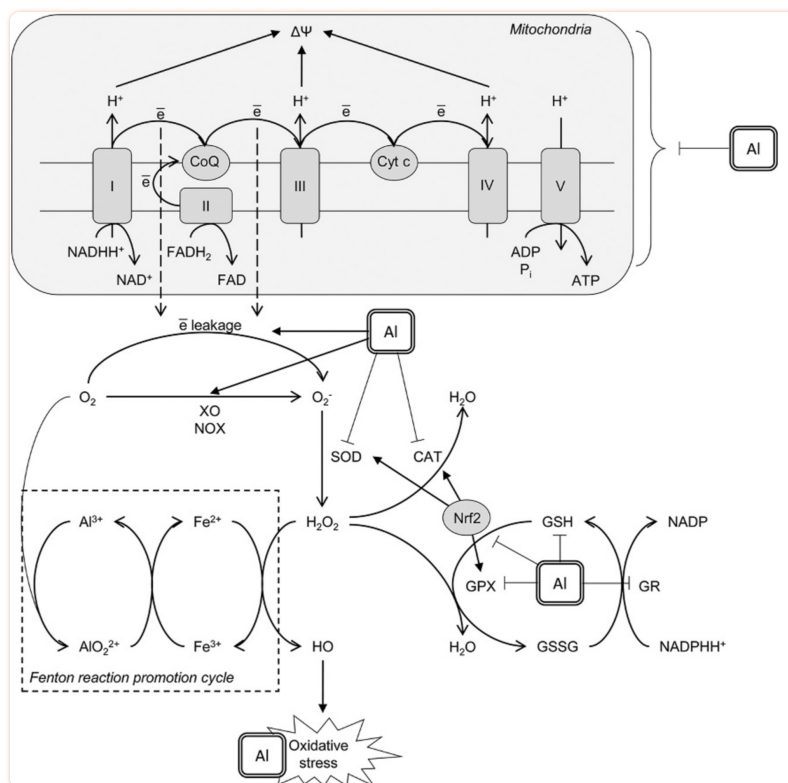
Al exposure was also shown to reduce mitochondrial Mn-SOD activity thus contributing to mitochondrial dysfunction ([Kumar et al., 2009a,b](#)). At the same time, certain studies demonstrated Al-induced increase in SOD activity and gene expression ([Ali et al., 2014](#)) that may also contribute to oxidative stress through overproduction of hydrogen peroxide, especially at low catalase and GPx activity. Inhibitory effect of Al on antioxidant system are likely mediated by Al-induced down-regulation of Nrf2/Keap1 signaling pathway ([Yu et al., 2019a,b](#)), whereas prevention of this inhibitory effect ameliorated prooxidant activity of the metal ([Wang et al., 2017](#)).

In parallel with inhibition of antioxidant system, the role of Al in development of cerebral oxidative stress may be mediated by its impact on prooxidant systems. Particularly, exposure to Al was shown to increase cerebral level of inducible ([Bondy et al., 1998](#)) and endothelial NOS ([Mokhmer et al., 2020](#)) with a concomitant elevation of brain NO levels ([Al-Olayan et al., 2015](#)). The use of the NOS inhibitor *N*-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) significantly reduced Al-induced oxidative damage in brain, indicating a critical role of NOS induction in the

prooxidant activity of Al ([Stevanović et al., 2009](#)). Al-induced alteration of vascular reactivity was shown to be associated with increased superoxide production from activated NADPH-oxidase ([Schmidt et al., 2016](#)) due to up-regulation of NAD(P)H oxidase 1 and 2 mRNA expression ([Martinez et al., 2017](#)). Stimulatory effect of Al was observed in another enzymatic source of superoxide anion, xanthine oxidase, in liver ([Moumen et al., 2001](#)) as well as various brain regions ([Sushma et al., 2006](#)).

In addition to enzymatic prooxidants, Al was capable of potentiating prooxidant effect of iron in neuronal cultures ([Xie et al., 1996](#)). This effect may also underlie a shift to ferroptosis in PC12 cells exposed to aluminium ([Cheng et al., 2020](#)). It is also notable that co-exposure to Al and 6-hydroxydopamine enhanced 6-hydroxydopamine autooxidation-induced oxidative stress in brain mitochondrial preparations ([Sánchez-Iglesias et al., 2009](#)). Moreover, Al is directly involved in the formation of highly reactive Al superoxide semi-reduced radical ion ($\text{AlO}_2^{2+\bullet}$) ([Exley, 2012](#)).

Taken together, increased production of reactive oxygen species due to activation of enzymatic and non-enzymatic prooxidant systems and reduced antioxidant capacity of the cells ([Fig. 1](#)) result in Al-induced oxidative stress affecting neuronal protein structure and inducing redox-sensitive pathways.



[Fig. 1](#)

Mechanisms underlying prooxidant effect of aluminium (Al^{3+}). Al^{3+} was shown to affect mitochondrial electron transport chain thus increasing electron leakage from Complex I and III with subsequent formation of superoxide anion radical ($\text{O}_2^{\bullet-}$). Another mechanism contributing to superoxide production involves Al-dependent increase in xanthine oxidase (XO) and NADPH-oxidase (NOX) activity. Al^{3+} cation is directly involved in the formation of highly reactive Al superoxide semi-reduced radical ion ($\text{AlO}_2^{\bullet+}$) that was shown to promote prooxidant activity of Fe^{2+} in Fenton reaction with generation of hydroxyl radical (HO^{\bullet}).

Prooxidant activity of Al is also aggravated by its inhibitory effect on enzymatic antioxidants including superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), and glutathione reductase (GR). The latter results in reduced glutathione (GSH) depletion. Moreover, Al was shown to down-regulate nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2), being the key regulator of the antioxidant system. Taken together, these mechanisms result in development of oxidative stress with increased oxidative modification of lipids, proteins and nucleic acids observed in brain/neuronal cell lines under Al exposure.

3. Mitochondrial dysfunction

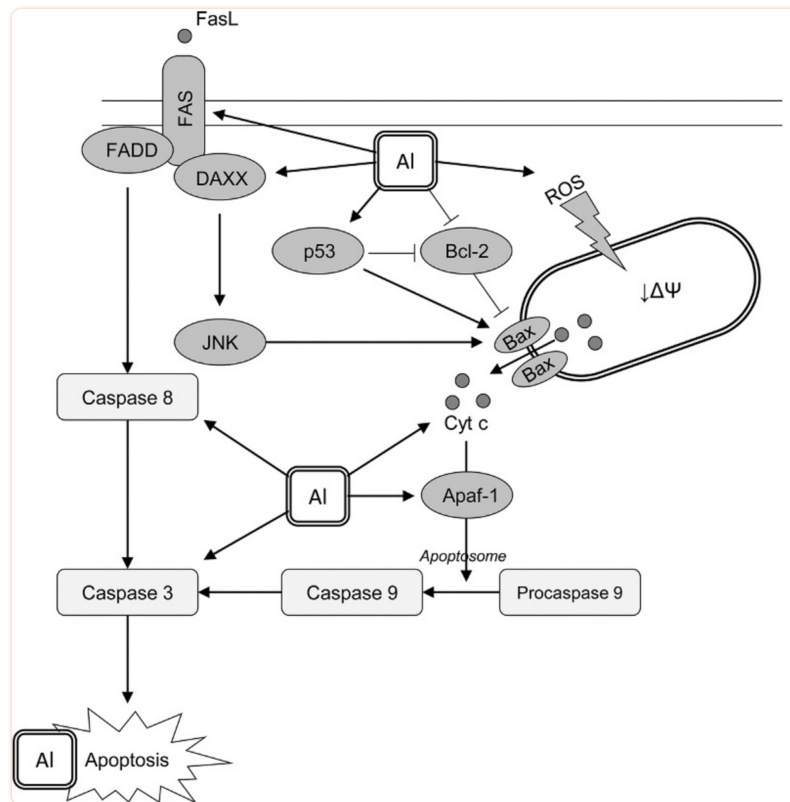
Mitochondrial dysfunction is considered as one of the first pathological responses to Al exposure in the cell, resulting in altered energy metabolism, oxidative stress, and apoptosis. Particularly, Al was shown to decrease mitochondrial electron transport chain through inhibition of complex I (NADH dehydrogenase), complex II (succinate dehydrogenase), and complex IV (cytochrome oxidase) in rat cortex and midbrain, as well as cerebellum ([Sood et al., 2011](#)). A reduction in cytochrome oxidase activity was also accompanied by significant Al-induced changes in enzyme Arrhenius plot ([Dua and Gill, 2004](#)). Complex III activity was found to be significantly inhibited by Al nanoparticles that also induced a sharp decrease in mitochondrial membrane potential and cytochrome c leakage in isolated brain mitochondria ([Arab-Nozari et al., 2019](#)). Reduced activity of electron transport chain complexes from Al-

treated rats was accompanied by reduction in particular cytochromes cyt a, cyt b, and cyt c, as well as altered mitochondrial ultrastructure in hippocampus and striatum ([Kumar et al., 2008](#)). Complex V (ATP-synthase) was also down-regulated along with other fragments of electron transport chain upon Al exposure ([Sharma et al., 2013a,b](#)). Correspondingly, analysis of mitochondrial ultrastructure in Al-exposed neurons revealed mitochondrial swelling, cavitation, altered inner mitochondrial membrane and cristae structure ([Niu et al., 2005](#)), as well as loss of cristae, chromatin condensation and decreased number of mitochondria ([Sharma et al., 2013a,b](#)). The latter is indicative of Al-induced decrease in mitochondrial biogenesis through down-regulation of peroxisome proliferator activated receptor gamma co-activator 1 α (PGC-1 α) and the downstream genes including Nrf1, Nrf2, and mitochondrial transcription factor A (Tfam) ([Sharma et al., 2013a,b](#)). Taken together, these Al-induced changes result in alteration of mitochondrial transmembrane potential and impaired oxidative phosphorylation that may contribute to increased generation of reactive oxygen species ([Iglesias-González et al., 2017](#)). However, results from another study indicate that oxidative stress precedes mitochondrial dysfunction in brain of Al-exposed gerbils ([Vučetić-Arsić et al., 2013](#)).

4. Apoptosis

Induction of apoptosis in Al-exposed cells represents one of the mechanisms of direct Al-induced cell damage. Specifically, Al was capable of inducing apoptosis in neuronal (SH-SY5Y), glial (U373MG), and retinal epithelial cells (RPE D407) ([Toimela and Tähti, 2004](#)). Exposure of co-cultured neurons and astrocytes to Al resulted in significant metal accumulation on both cell lines, whereas Al-induced apoptosis was revealed only in astrocytes ([Suárez-Fernández et al., 1999](#)). In agreement, intensified neuronal apoptosis was observed in a number of *in vivo* studies ([Çabuş et al., 2015](#); [Keshava et al., 2019](#)).

As stated earlier, mitochondrial dysfunction causes cytochrome c leakage that binds Apaf-1 with subsequent formation of apoptosome and procaspase 9 activation underlying Al-induced apoptotic neuronal death ([Savory et al., 2003](#)), thus indicative of mitochondrial pathway of apoptosis ([Fig. 2](#)). Another study demonstrated that prooxidant effect of AlCl₃ was associated with a significant increase in cerebral levels of caspase-3 and Bax, whereas antiapoptotic Bcl2 was found to be down-regulated by Al treatment ([Mesole et al., 2020](#)). Cortical and hippocampal proapoptotic p53, p21, Bax, caspase 3, and pJNK levels were increased in response to oral Al treatment along with a two- to threefold increase in Fas levels, being indicative of involvement of Fas/FasL-mediated apoptosis ([Keshava et al., 2019](#)). The role of Fas/FasL apoptotic pathway has also been confirmed by the observation of Al-induced caspase-8 ([Qin et al., 2020](#)) and DAXX up-regulation ([Kumar et al., 2009a,b](#); [Lukiw et al., 2005](#)), which is known to be p53-independent ([Wasylishen et al., 2018](#)). Taken together with the earlier demonstrated increase in p53-associated proapoptotic signaling under Al exposure ([Johnson et al., 2005](#)), these findings indicate that Al-induced apoptosis may involve both p53-dependent and -independent pathways.



[Fig. 2](#)

The proposed model of aluminium-induced neuronal apoptosis. Al was shown to induce apoptosis in neuronal cells through distinct pathways. Mitochondrial pathway is directly related to Al-induced mitochondrial dysfunction and subsequent Bax-mediated cytochrome c release. The latter is also stimulated due to positive and negative regulation of p53 and Bcl-2 expression, respectively. Al was shown to increase the rate of cytochrome c binding to Apaf-1 with subsequent formation of apoptosome and caspase 9 activation with subsequent caspase 3 cleavage and activation promoting apoptosis. Another pathway of Al proapoptotic effect involves Fas/FasL signaling with activation of caspase 3 following caspase 8 stimulation. In addition, Al³⁺-induced up-regulation of DAXX results in JNK signaling that also possesses a stimulatory effect on Bax. Prooxidant activity of Al³⁺ is also expected to underlie proapoptotic effect of the metal through increased oxidative modification of biomolecules and particularly nucleic acids.

The use of necrostatin 1 and Z-VAD-FMK, a pan-caspase inhibitor, demonstrated that Al-induced neuronal cell death may involve activation of both necrosis and apoptosis ([Hao et al., 2019](#)). This observation corresponds to the proposed role of necroptosis in Al neurotoxicity ([Zhang, 2018b](#)). The latter was observed at high doses (450mg/kg AlCl₃), whereas lower doses more likely induced apoptosis through IL-1β/JNK signaling pathway ([Zhang et al., 2020](#)). Another study also demonstrated that Al-induced apoptosis and necrosis differentially involved ERK and p38 MAPK/ERK signaling pathways in SH-SY5Y cells, respectively ([Jia et al., 2014](#)).

As Al is capable of inducing apoptosis in brain cells, it clearly modulates cell cycle in brain cells. A recent study by [Reichert et al. \(2019\)](#) demonstrated that Al³⁺ inhibited proliferation of neural progenitor cells during neural differentiation and induced apoptosis along with modulation of cell cycle by increasing sub-G1 phase and reducing G2/M phase ([Reichert et al., 2019](#)). At the same time, in cultured astrocytes Al-induced apoptosis was associated with a shift from S phase

to G2/M phase ([Guo and Liang, 2001](#)). Al exposure also increases neuronal expression of cyclin-dependent kinase 5 (Cdk5) ([Bihaqi et al., 2009](#)), playing an essential role in regulation of neuronal differentiation ([Cicero and Herrup, 2005](#)). Several studies demonstrated that a significant increase in cyclin D1 expression in Al-exposed rat brains ([Kumar et al., 2009a,b](#)). In contrast, exposure of PC12 cells to Al nanoparticle significantly increased p21 and decreased cyclin D1 expression ultimately resulting in G1 cell cycle arrest ([Liu et al., 2020](#)).

5. Neuroinflammation and microglial activation

Existing data demonstrate proinflammatory effects of Al ([Lukiw et al., 2005](#)). Specifically, Al exposure was shown to increase expression of pro-inflammatory cytokines IL-1b, IL-6, TNF-a, and MIP-1a whereas expression of brain derived neurotrophic factor (BDNF) was significantly reduced ([Cao et al., 2016](#); [Kasbe et al., 2015](#); [Prema et al., 2017](#)). Increased expression of proinflammatory cytokines may be associated with up-regulation of nuclear factor-kappa beta (NF-κB) expression ([Sood et al., 2012](#); [Zhao et al., 2020](#)), being the key regulator of inflammation ([Shih et al., 2015](#)). Particularly, a significant down-regulation of NF-κB inhibitor gene was observed in brains of mice subcutaneously exposed to Al ([Li et al., 2017](#)). It is also notable that co-exposure of Al and mercury (as sulfates) significantly potentiated neurotoxic effect of each of these metals alone via NF-κB induction and subsequent proinflammatory signaling, as noted in human neuronal and glial cells co-culture ([Alexandrov et al., 2018](#)). Therefore, NF-κB may be considered as a link between Al-induced neuroinflammation and amyloidogenesis ([Alawdi et al., 2017](#)). Together with 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6 tetrahydropyridine (MPTP), a dopaminergic neurotoxicant, Al exposure is capable of inducing hippocampal expression of AP-1 ([Li et al., 2007](#)), another redox sensitive transcription factor involved in regulation of inflammatory response.

Proinflammatory effect of Al hydroxide was shown to be associated with inflammasome activation and subsequent IL-1β secretion by microglia ([Gustin et al., 2015](#)). The results obtained in another study demonstrated that apurinic/aprimidinic endonuclease 1 may be also considered as negative regulator of Al neuroinflammation ([Zaky et al., 2013](#)). It is also notable that induction of systemic inflammation characterized by elevated proinflammatory cytokine (IL-6, TNF-a) and microRNA (miRNA-9, miRNA-125b and miRNA-146a) levels may also contribute to Al-induced inflammatory neurodegeneration ([Pogue et al., 2017](#)).

In addition to overproduction of proinflammatory cytokines, Al exposure was also shown to increase both COX-1 and COX-2 activity in cortex and/or hippocampus ([Syed et al., 2015](#)). In agreement, Al-induced COX-downstream signaling involving increased prostaglandin synthase and receptor expression, as well as prostaglandin levels in hippocampus ([Wang et al., 2015](#)). It is also notable that the use of synthetic prostaglandin E1 (PGE1) analogue, misoprostol, ameliorated Al-induced memory and learning dysfunction through modulation of PGES-PGE2-EP signaling pathway and decreasing PGE2, mPGES-1, EP2, and EP4 expression ([Guo et al., 2016](#)). AlCl₃-exposed mice treated with COX inhibitor ibuprofen also demonstrated that Al toxicity is associated with hippocampal overexpression of neuronal pentraxin 1 (NP1) ([Jamil et al., 2016](#)) that is considered one of the key factors of Aβ-induced neurite loss and synaptic dysfunction ([Abad et al., 2006](#)).

Al-induced (micro)gliosis is considered as the key component of neuroinflammation ([Blaylock, 2012](#)). Particularly, exposure to Al was shown to induce oxidative stress-dependent glial activation in rat brain ([Akinrinade et al., 2015a,b](#)), being especially observed in striatum and thalamus ([Platt et al., 2001](#)). Nanoscaled silica was also shown to induce glial activation in rat brain cortex and hippocampus as assessed by increased number of ED1, GFAP, and nestin-positive cells ([Li et al., 2009](#)). Moreover, [Campbell et al. \(2002\)](#) demonstrated that Al sulfate was shown to increase proliferation of glioblastoma cells with the effect comparable to that for LPS ([Campbell et al., 2002](#)). It was also demonstrated that glial cells accumulate significantly more Al and iron, although being less sensitive to metal-induced oxidative stress when compared to neurons ([Oshiro et al., 2000](#)). These findings also correspond to a recent observation of increased Al deposition in microglia, as well as other inflammatory cells in a patient with cerebral amyloid angiopathy ([Mold et al., 2019](#)).

6. Endoplasmic reticulum stress (ERS) and altered Ca²⁺ homeostasis

It has been demonstrated that Al glycinate exposure down-regulates mRNA expression of molecular chaperone BiP/Grp78, as well as certain Ca-handling proteins (e.g., calnexin, calreticulin, stanniocalcin 2), thus inhibiting adaptive response and predisposing astrocytes to ERS ([Aremu et al., 2011](#)). Al-induced ERS characterized by an increase in CHOP and caspase 12 expression was shown to induce p53-independent cell death in SH-SY5Y neuroblastoma cells along with development of oxidative stress and A β 1-40 accumulation ([Rizvi et al., 2014](#)). Similarly, development of ERS characterized by increased GADD153 translocation was accompanied by NF- κ B induction and Bcl-2 down-regulation ([Ghribi et al., 2001](#)). A later study also demonstrated up-regulation of ERS pathway-associated proteins including PERK, EIF2 α , and CHOP as a component of Al-induced neurotoxic effect ([Bharathi et al., 2019](#)). It is proposed that Al-dependent induction of PERK-EIF2 α signaling with subsequent unfolded protein response may induce inflammation in human neuroblastoma SH-SY5Y cells ([Rizvi et al., 2016](#)).

Given the role of ER in Ca²⁺ handling, altered intracellular Ca levels may be also indicative of ER dysfunction ([Rizvi et al., 2014](#)). The role of altered Ca²⁺ homeostasis as the mechanism of Al neurotoxicity was proposed by [Julka and Gill \(1996\)](#). Chronic Al exposure was shown to increase synaptosomal Ca levels through reduction of Ca²⁺-ATPase activity ([Kaur and Gill, 2005](#)). Taken together with increased Ca²⁺ release from mitochondria these changes result in increased intracellular Ca²⁺ levels ([Gandolfi et al., 1998](#)). In addition, Al-A β conjugate was shown to affect neuronal Ca²⁺ homeostasis ([Drago et al., 2008](#)). Microarray analysis of 35,129 genes in Al-exposed SH-SY5Y cells demonstrated that alteration of Ca²⁺ homeostasis is the key mechanism mediating neuronal and/or synaptic dysfunction ([Gatta et al., 2011](#)). Thus, due to its role in increasing intracellular Ca²⁺ concentrations, Al can be considered excitotoxic ([Exley, 2013](#)).

7. Reduced synaptic plasticity and neurotrophin production

Impairment of synaptic plasticity and transmission is known to underlie multiple adverse neurological effects of Al ([Zhang, 2018a](#)) affecting both presynaptic and postsynaptic mechanisms ([Chen et al., 2002](#)). Correspondingly, laboratory studies demonstrated a significant negative effect of Al on synaptic plasticity ([Wang et al., 2002](#)), being strongly dependent on the ontogenetic period with the most prominent effect observed in adulthood ([Wang et al., 2002b](#)). Al exposure resulted in a significant decrease of field excitatory postsynaptic potentials after

high-frequency stimulation, being indicative of synaptic dysfunction ([Qin et al., 2020](#)). Al-induced alteration of synapse ultrastructure are characterized by decreased postsynaptic density thickness, increased synaptic cleft width, high frequency of flat synapses, and reduced number of perforated synapse ([Jing et al., 2004](#)). Increased rigidity of synaptosomes under Al exposure due to redox-dependent modulation of membrane fluidity and membrane lipid composition ([Ahmed et al., 2020a](#)) may reduce the release of synaptic vesicles into synaptic cleft ([Ahmed et al., 2020b](#)). Al was also shown to inhibit synaptic (Na⁺/K⁺)ATPase activity and contributing to synaptic dysfunction ([Silva and Gonçalves, 2003](#)). Al-maltol exposure resulted in a significant alteration of synaptic structure characterized by decreased number of axon branches and dendritic spines along with neuronal atrophy, being associated with mGluR up-regulation and down-regulation of PKC and the NMDAR subunits ([Pan et al., 2020b](#)). Another study proposed Al-induced modulation of the PI3K-Akt-mTOR pathway, could result in alterations in synaptic plasticity ([Li et al., 2020a,b](#)).

Adverse effects of Al exposure on synaptic plasticity and neurite growth may be mediated by negative regulation of neurotrophic factor production. Al-maltol induced a significant decrease in nerve growth factor (NGF) and BDNF expression in brain cell cultures ([Johnson and Sharma, 2003](#)). The decrease in synaptic long-term potentiation in Al-exposed rats was associated with a significant reduction of BDNF expression through modulation of Histone H3K9 demethylation (H3K9me2) demethylase and plant homeodomain finger protein 8 (PHF8) ([Li et al., 2020a,b](#)). Other epigenetic mechanisms involving H3K4me3, H3K27me3 and H3K9me2 may also underlie altered BDNF and early growth response protein 1 (EGR1) under occupational Al exposure ([Pan et al., 2020a](#)). Correspondingly, hippocampal expression of activity-regulated cytoskeleton-associated protein (ARC) gene, known to play a significant role in synaptic plasticity ([Korb and Finkbeiner, 2011](#)), was also found to be reduced following in utero Al exposure ([Inohana et al., 2018](#)). The underlying mechanism was shown to involve a decrease in BDNF-induced Arc expression through alteration of ERK signaling ([Chen et al., 2011](#)). Other mechanisms involved in altered synaptic plasticity upon Al exposure may include deregulation of SIRT1, TORC1 and pCREB levels ([Yan et al., 2017](#)) and cAMP-PKA-CREB pathway ([Zhang et al., 2014](#)).

8. Cytoskeletal pathology

Cytoskeleton and microtubules in particular were considered as the potential targets for Al toxicity ([Walton, 2014](#)), resulting in altered axonal transport and perikaryal aggregation ([Kushkuley et al., 2010](#)). Particularly, Al exposure resulted in a significant aggregation and disruption of cytoskeletal proteins in cerebral cortex, corpus striatum and hippocampus ([Kaur et al., 2006](#)). After prolonged exposure Al -rich pyramidal cells are characterized by microtubule depletion with neurite damage and loss of synapse density ([Walton, 2009](#)). Particularly, Al is capable of inhibiting neurofilament assembly to axonal cytoskeleton, translocation and degradation of neurofilaments in axonal neurites ([Shea et al., 1997](#)). Generally, these observations corroborate earlier data on sharp reduction in neurofilament and tubulin genes in spinal cord motor neurons ([Muma et al., 1988](#)) contributing to neurofibrillary degeneration ([Katsetos et al., 1990](#)). A recent study demonstrated that Al(III) affects microtubule assembly far more effectively than iron ([Shevtsov et al., 2016](#)). Al-induced alterations in cytoskeleton may also involve modulatory effects on amyloid β and α -synuclein accumulation.

8.1. Amyloid β

Modulation of amyloid generation and accumulation is considered as the potential pathway of Al-induced neurodegeneration in Alzheimer's disease (Exley, 2005) (Fig. 3). Generally, this suggestion is based on the observation of cooccurrence between Al and amyloid deposits in neurodegenerative diseases (Mirza et al., 2017; Mold et al., 2019).

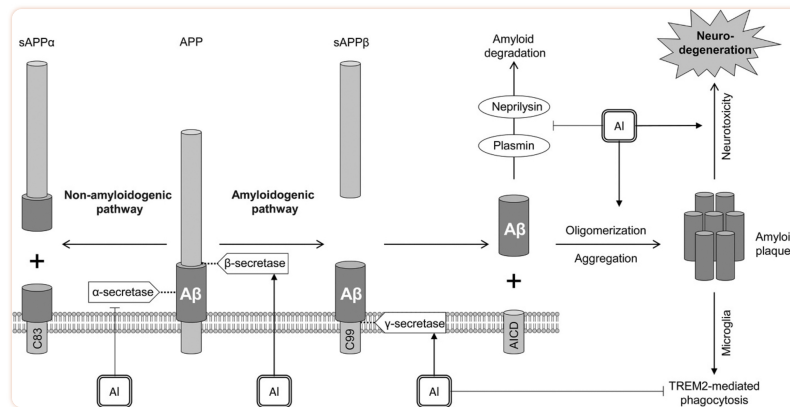


Fig. 3

The role of Al in amyloid β generation. Al exposure promotes amyloidogenic pathway through activation of β - (BACE1) and γ -secretase (presenilin-1), as well as down-regulating non-amyloidogenic pathway due to inhibition of α -secretase. Along with promotion of amyloid oligomerization and aggregation, Al^{3+} also inhibits neprilysin and plasmin that are known to be involved in amyloid degradation. In addition, Al exposure was shown to impair TREM2-mediated phagocytosis of amyloid proteins by microglia. Taken together, these effects of Al exposure result in accumulation of amyloid plaques and Alzheimer disease-like neurodegeneration.

Al-maltolate exposure was shown to increase $\text{A}\beta_{1-42}$ expression in rat brain through up-regulation of APP, β - (BACE1), and γ -secretase (presenilin-1) mRNA transcription and protein expression in rat brain regions (Liang et al., 2013; Thenmozhi et al., 2015). These changes are also associated with a significant decrease of α -secretase proteins (ADAM9, ADAM10, ADAM17) (Wang et al., 2014). In vitro studies in cell lines also demonstrate a significant impact of Al on proteins of amyloidogenic pathway. Al exposure was shown to increase BACE1 (Li et al., 2012) and BACE2 levels (Castorina et al., 2010), although a significant decrease in both enzyme expression could be observed at long-term exposure (Castorina et al., 2010). Certain studies also demonstrate that along with increasing $\text{A}\beta$ production, Al exposure may negatively affect its degradation by decreasing neprilysin expression (Luo et al., 2009). Inhibition of plasmin cascade by Al (Korchazhkina et al., 2002) may be also responsible for both APP α -cleavage and $\text{A}\beta$ degradation (Zhao and Pei, 2008). Al is also capable of inhibiting microglial phagocytosis of $\text{A}\beta_{42}$ peptides (Zhao et al., 2014) due to TREM2 down-regulation (Alexandrov et al., 2013).

Promotion of amyloid β oligomerization under Al exposure may also play a crucial role in Al-associated Alzheimer's disease. Pioneer studies by Exley et al. (1993) and Kawahara et al. (1994) demonstrated direct interaction between Al and amyloid β with increasing aggregation

of the latter. Later studies have unraveled the particular features of Al-amyloid β interaction and its effects on the protein structure ([Narayan et al., 2013](#); [Turner et al., 2019](#)). Particularly, Al(III) is capable of inducing β -sheet formation and subsequent aggregation of A β 40 ([Zhang et al., 2019](#)). Similar effect was observed for A β 42 with Al(III) and Fe(II)/Fe(III) being more active promoters of A β 42 aggregation than Cu(II) and Zn(II) ([House et al., 2004](#)).

In addition to modulation of A β production and aggregation, Al was also shown to be involved in induction of tau hyperphosphorylation ([El-Sebae et al., 1993](#)). Correspondingly, D-galactose and Al chloride treatment were shown to increase phosphorylated tau deposition in brain regions ([Chiroma et al., 2018](#)). Al oxide nanoparticles directly interact with the hydrophilic residues of tau protein resulting in cytotoxicity in SH-SY5Y cells ([Kermani et al., 2018](#)). Neurotoxic effect of Al and D-galactose were also shown to be dependent on GSK-3 β activity ([Chiroma et al., 2019](#)), that is known to play a significant role in tau hyperphosphorylation in AD and cerebral ischemia ([Culbreth and Aschner, 2018](#)). In turn, reducing GSK-3 β activity may be involved in decreasing A β production and tau phosphorylation in Al-exposed PC12 cells ([Huang et al., 2017](#)).

However, certain negative findings indicate a lack of Al(III) impact on amyloid β and tau accumulation in A β PP and A β PP/tau transgenic mice ([Akiyama et al., 2012](#)). Although being somewhat contradictory to other studies, these observations may be indicative of complex mechanisms of Al neurotoxicity involving a wide variety of mechanisms.

8.2. α -Synuclein

The earlier demonstrated association between Al exposure and PD may be at least partially mediated by the interplay between Al(III) and α -synuclein. Particularly, Al treatment was shown to increase α -synuclein fibril formation more effectively than Cu(II), Fe(III), Co(III), and Mn(III) ([Uversky et al., 2001](#)). Correspondingly, knockdown of α -synuclein expression in PC12 cells was shown to ameliorate Al-maltolate toxicity, being indicative of the essential role of α -synuclein in Al neurotoxicity ([Saberzadeh et al., 2016](#)). In addition, Al(III) was shown to possess synergistic effect on tau oligomer formation with GSK-3 β , as well as to promote tau coaggregation with α -synuclein ([Nübling et al., 2012](#)).

9. Altered neurotransmitter metabolism

Adverse neurological effects of Al exposure are at least partially mediated by interference of Al with neurotransmitter metabolism and signal transduction. Although the particular mechanisms are still unknown, the existing data clearly demonstrate that Al exposure has a significant impact on glutamatergic, gabaergic, cholinergic, serotonergic and dopaminergic neurotransmission ([Gonçalves and Silva, 2007](#)).

9.1. Glutamatergic-gabaergic systems

The majority of the existing studies were devoted to investigation of the impact of Al on glutamatergic mechanisms. Al exposure was shown to reduce NMDA, AMPA, and glutamate-mediated currents in hippocampal neurons ([Platt et al., 1994](#)). Al exposure was shown to reduce hippocampal expression of AMPA receptor subunits GluR-1 and GluR-2 ([Song et al.,](#)

[2013, 2014](#)) that may be at least partially mediated by modulation of Akt/GSK-3 β Pathway ([Zhang et al., 2016a,b,c](#)). A dose-dependent hippocampal NMDA receptor (NMDAR) expression was observed in orally exposed rats ([Jin et al., 2010](#)) with NMDAR 1A and NMDAR 2A/B subunits affected ([Yuan et al., 2011](#)). Altered NMDAR expression was also associated with reduced PLC expression ([Jin et al., 2010](#)). Al was also shown to aggravate diabetes-associated alteration of neuroblast differentiation and NMDAR signaling ([Nam et al., 2019](#)). At the same time, the use of NMDAR antagonist partially reversed adverse effects of Al in primary neural cultures, indicative of excitotoxic component in Al toxicity ([Atterwill et al., 1996](#)). It is also proposed that Al exposure may alter ability of astrocytes to protect neurons from excitotoxic effect of high glutamate levels ([Sass et al., 1993](#)).

Al also induced an increase in hippocampal and cortical glutamine levels through increase in glutamine-synthetase ([Struys-Ponsar et al., 2002](#)) and reduced glutaminase activity in astrocytes ([Zielke et al., 1993](#)), whereas glutamate accumulation was reduced ([Struys-Ponsar et al., 2000](#)). Metabolomic study involving HT-29 cells also revealed a significant Al-induced decrease in intracellular glutamate levels ([Yu et al., 2019a,b](#)). In agreement, down-regulation of glutamate-NO-cGMP pathway in neurons under Al treatment was observed both *in vitro* and *in vivo* ([Canales et al., 2001](#)).

At the same time, i.p. Al administration resulted in a significant increase in glutamate levels in thalamus, hippocampus, and cerebellum along with elevation of glutamate alpha-decarboxylase activity, whereas GABA transaminase was found to be reduced ([Nayak and Chatterjee, 2001](#)). Aluminum was shown to have a biphasic effect on GABA-evoked currents by potentiation observed at lower levels (<100 μ M) and reduction at higher concentration (\geq 300 μ M) ([Trombley, 1998](#)). Modulatory effect of Al on GABA transport may be mediated through Ca²⁺/calmodulin/calcineurin pathway ([Cordeiro et al., 2003](#)).

9.2. Cholinergic system

Cholinergic system was shown to be highly vulnerable in response to Al exposure ([Yellamma et al., 2010](#)). Al exposure was shown to reduce cerebral acetylcholinesterase (AChE) activity ([Sharma et al., 2013a,b](#)) with a biphasic response characterized by an increase in enzyme activity at shorter periods of exposure following by a subsequent depression ([Kumar, 1998](#)). Perinatal Al exposure resulted in a significant decrease in cerebellar AChE activity in the offspring ([Ghorbel et al., 2016](#)). Expression of choline acetyltransferase and the subsequent acetylcholine synthesis was also found to be reduced in response to Al exposure even despite substrate availability ([Farhat et al., 2017](#)). At the same time, certain studies revealed an Al-induced increase in brain AChE activity ([Khan et al., 2013](#)). Applying whole-cell patch clamp technique to isolated rat trigeminal ganglion neurons, [Hu et al. \(2007\)](#) observed that Al³⁺ potentiated nicotine-evoked inward currents in a concentration-dependent manner. The authors concluded that the enhanced function of nAChR induced by Al might underlie the neurological alteration induced by Al ([Hu et al., 2007](#)).

Moreover, Al exposure is also known to be associated with reduced binding activity of M1 muscarinic acetylcholine receptors (M1AChR) ([Harkany et al., 1996](#)) as well as nicotinic acetylcholine receptor (α 7, α 4 and β 2 nAChR) gene expression ([Farhat et al., 2019](#)).

Importantly, this reduction in nicotinic receptor gene expression is associated with severe neurodegeneration and impaired hippocampus dependent learning in mice ([Farhat et al., 2019](#)).

Cholinergic dysfunction may also occur from Al-dependent oxidative stress-induced increase in choline synaptic uptake ([Amador et al., 2001](#)). Correspondingly, the use of NOS inhibitors demonstrated that altered cholinergic neurotransmission under Al exposure may be at least partially mediated by disturbances in NO generation ([Stevanović et al., 2010](#)).

9.3. Dopaminergic system

Dopaminergic neurotransmission was found to be significantly inhibited by Al exposure ([Laabbar et al., 2019](#)). Correspondingly, cerebral dopamine levels were found to be significantly reduced in Al-exposed animals ([Bhalla et al., 2010a,b](#); [Singla and Dhawan, 2017](#)). Dopamine synthesis in striatal synaptosomes was also found to be reduced under Al exposure ([Pavandi et al., 2014](#)). In addition, Al reduced dopamine D1-like and D2-like receptor expression predominantly in brain cortex and rostral striatum ([Kim et al., 2007](#)). Despite these interactions of Al with the dopaminergic system, results of a 36-year multicenter study suggest that aluminum's main toxicity is associated with Alzheimer's disease, Down's syndrome and dialysis dementia syndrome, but not Parkinson's disease or other neurological disorders ([Lukiw et al., 2019](#)).

9.4. Serotonergic system

Certain studies demonstrated that Al exposure may differentially affect serotonin levels ([Kumar, 2002](#); [Ravi et al., 2000](#); [Said and Abd Rabo, 2017](#)) and 5-HT_{2C} receptor reactivity ([Brus et al., 1997](#)) in brain regions. Exposure to Al was also shown to reduce circulating serotonin levels ([Zhang et al., 2016a,b,c](#)). Interestingly, however, a recent study concludes that Al-induced depressive-like behavior in rats is due to activation of hippocampal IL-1 β /JNK signaling pathway, resulting in neuronal death in this region ([Zhang et al., 2020](#)).

10. Treatment strategies

Due to the revealed high potential of Al as neurotoxic agent as well as its role in development of neurodegenerative and neurodevelopmental disorders, multiple studies aimed at investigation of the potential protective strategies. Due to the role of oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, apoptosis and endoplasmic reticulum stress in Al neurotoxicity, the majority of protective substances are expected to mediate their effect through antioxidant and anti-inflammatory activity. However, other more specific mechanisms may also mediate neuroprotective effects. The existing protective agents may be mechanistically divided into the following groups: (i) chelators; (ii) trace elements; (iii) amino acids; (iv) polyphenols; (v) polyphenol-rich phytoextracts; (vi) drugs and other agents.

10.1. Chelation therapy

Chelation therapy in treatment of Al toxicity aims to reduce metal bioavailability and facilitates its excretion from the organism, thus preventing its toxic effects. The majority of prior studies demonstrate effective chelation of Al using iron chelator desferrioxamine or deferoxamine (DFO) ([Kumar and Gill, 2014](#)). Particularly, DFO was shown to prevent Al-induced oxidative damage to brain proteins ([Sivakumar et al., 2012](#)). Ethylene diamine tetraacetic acid (EDTA) ([Fulgenzi et al., 2015](#)) and *N*(2-hydroxyethyl) ethylenediamine triacetic acid (HEDTA) ([Shrivastava, 2012](#)) were also shown to be effective in reducing Al neurotoxicity. At the same time, comparative analysis of efficiency of other existing Al-chelating agents ([Crisponi et al., 2012](#)) in treatment of Al neurotoxicity is highly required.

10.2. Essential trace elements

The existing data demonstrate that silicon (Si), selenium (Se), and zinc (Zn) may possess neuroprotective effect against Al toxicity.

Epidemiological studies demonstrated that increased silicon intake may prevent adverse neurological effects of Al ([Davenward et al., 2013](#); [Nielsen, 2014](#)) through its direct interaction with Al ion forming aluminosilicate thus reducing Al bioavailability and toxicity ([Domingo et al., 2011](#)). Particularly, increased Si intake was shown to reduce brain Al accumulation in mice ([Granero et al., 2004](#)).

Being a structural component of selenoproteins including glutathione peroxidase, protective effects of Se against Al neurotoxicity may be mediated by its antioxidant activity. Particularly, Se treatment significantly reversed Al-induced inhibition of catalase and glutathione reductase activity, as well as reduction of GSH levels. These effects were also accompanied by improved brain morphology, muscle strength, locomotion, and acetylcholinesterase activity ([Lakshmi et al., 2015](#)). In addition, neuroprotective effects of Se under Al exposure were shown to involve decreased inflammatory response and improvement of NO signaling ([Cao et al., 2018](#)).

Zinc was shown to ameliorate adverse effects of Al exposure on brain morphology and redox status, dopamine and serotonin levels, as well as acetylcholinesterase activity ([Lu et al., 2013](#)). Particularly, zinc significantly increased total and reduced glutathione levels, as well as improved activity of antioxidant enzymes and metallothionein levels along with reversal of Al-induced neurodegeneration ([Singla and Dhawan, 2014](#)). Improved redox status was also associated with lower expression of redox-sensitive transcription factor NF- κ B ([Singla and Dhawan, 2013](#)). The authors also demonstrated antiapoptotic effect of Zn in Al-exposed animals through reduction of proapoptotic protein expression including Bax, Apaf-1, caspases 3, 6, 7, 8, 9 and improvement of cerebral Bcl2 levels ([Singla and Dhawan, 2015](#)).

Certain other trace elements were shown to be effective against Al neurotoxicity. Specifically, lithium treatment ameliorated adverse effects of Al on brain ultrastructure ([Bhalla et al., 2010a](#)), acetylcholinesterase and monoamine oxidase activity, as well as brain dopamine and serotonin levels ([Bhalla et al., 2010b](#)). Another study demonstrated preventive effects of boric acid on neuronal ultrastructure under Al exposure ([Colak et al., 2011](#)).

10.3. Polyphenols

Polyphenols represent a wide group of phytochemicals possessing antioxidant and anti-inflammatory effects thus being used as the potential agents in treatment of Al neurotoxicity. Particularly, quercetin was shown to increase cerebral antioxidant enzyme gene expression ([Ali et al., 2014](#)) and improve brain mitochondrial biogenesis and function in Al-exposed animals ([Sharma et al., 2015](#)). In parallel with improvement of redox status mangiferin ([Kasbe et al., 2015](#)) and hesperidin ([Jangra et al., 2015](#)) ameliorated Al-induced neuroinflammation, whereas fisetin possessed antiapoptotic effect and reduced A β aggregation ([Prakash and Sudhandiran, 2015](#)). Naringenin ([Haider et al., 2020](#)) and curcumin ([Kakkar and Kaur, 2011](#)) were capable of restoration of acetylcholinesterase activity affected by Al.

Significant neuroprotective effect under Al toxicity was observed for phenolic acids. Particularly, chlorogenic acid was shown to improve redox status and antioxidant enzyme activity through up-regulation of Nrf2-ARE signaling pathway in Al-exposed hippocampal neurons ([Wang et al., 2018](#)). Adverse effects of Al treatment on cerebral AChE activity were ameliorated by caffeic ([Khan et al., 2013](#)) and syringic ([Zhao et al., 2020](#)) acids, whereas the latter also reduced neuroinflammation.

Along with antioxidant and anti-inflammatory effect of the phytochemicals, neuroprotective activity may be at least partially attributed to direct interaction with metal ion. Particularly, it has been demonstrated that polyphenols may bind Al(III) thus reducing its bioavailability ([Zhang et al., 2016a,b,c](#)). The role of Al chelation in treatment of neurotoxicity was clearly demonstrated for chlorogenic acid where it increased metal excretion and reduced its accumulation in hippocampus ([Wang et al., 2018](#)).

10.4. Phytochemical-rich plants and phytoextracts

Due to clearly demonstrated protective effect of particular phytochemicals (polyphenols) against Al neurotoxicity, the potential efficiency of polyphenol-rich plant extracts was also investigated. Specifically, neuroprotective, antioxidant, and anti-inflammatory effects were demonstrated for green ([Jelenković et al., 2014](#)) and black tea ([Mathiyazahan et al., 2015](#)), *Allium cepa* ([Singh and Goel, 2015](#)), grape ([Lakshmi et al., 2014](#)), *Ginkgo biloba* ([Verma et al., 2020](#)), and saffron ([Linardaki et al., 2013](#)) to name a few. The growing body of evidence demonstrate the usefulness of ethnobotanical species. However, further studies are required to characterize the particular mechanisms and active agents contributing to neuroprotective effect of phytoextracts under Al exposure.

10.5. Other agents

A variety of agents with different mechanism of action were also shown to be effective against Al neurotoxicity including melatonin ([Sadek et al., 2019](#)), anti-inflammatory drugs (e.g., ibuprofen) ([Jamil et al., 2016](#)), lipoic acid ([Al-Otaibi et al., 2018](#)), *N*-acetylcysteine ([Prakash and Kumar, 2009](#)), etc. Combined therapy may be also considered as a perspective approach due to the use of agents with different mechanism of biological activity ([Kumar and Gill, 2014](#)).

11. Conclusion

The growing body of data demonstrate the potential role of Al exposure and its neurotoxicity as contributors to a wide spectrum of neurodegenerative and neurodevelopmental disorders. The underlying mechanisms of Al(III) neurotoxicity were shown to involve oxidative and endoplasmic reticulum stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, cell death, interaction with A β and α -synuclein, cytoskeletal abnormalities as well as alteration of synaptic plasticity and signal transduction through interference with neurotransmitter systems. Targeting these mechanisms at different stages may be beneficial for treatment of Al neurotoxicity and associated diseases. However, certain contradictions regarding the mechanisms and the overall effects of Al exposure in vivo and in vitro exist. The latter may at least partially arise from the difference in analytical methodology, whereas development of precise and validated methods including speciation analysis and imaging techniques would significantly contribute to understanding of biological effects of Al. Further studies are required to highlight the intimate mechanisms involved in Al neurotoxicity, as well as its particular contribution to neurological disorders for subsequent development of effective therapeutic strategies.

Acknowledgments

The study was performed with the support of the Russian Ministry of Science and Higher Education, Project No. 0856-2020-0008. M.A. was supported in part by grants from the National Institute of Environmental Health Sciences (NIEHS) R01ES07331 and R01ES10563.

References

1. Abad MA, Enguita M, DeGregorio-Rocasolano N, Ferrer I, Trullas R, 2006. Neuronal pentraxin 1 contributes to the neuronal damage evoked by amyloid- β and is overexpressed in dystrophic neurites in Alzheimer's brain. *J. Neurosci* 26 (49), 12735–12747. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Ahmed GA, Khalil SK, Abbas L, Sherif HH, Abdel-Rahman EA, Saber SH, Ali SS, 2020a. ATR-IR and EPR spectroscopy for detecting the alterations in cortical synaptosomes induced by aluminium stress. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc* 228, 117535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Ahmed GAR, Khalil SK, El Hotaby W, Abbas L, Farrag ARH, Aal WEA, Hassan MH, 2020b. ATR-IR and EPR spectroscopy for following the membrane restoration of isolated cortical synaptosomes in aluminium-induced Alzheimer's disease-Like rat model. *Chem. Phys. Lipids* 231, 104931. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Akinrinade ID, Memudu AE, Ogundele OM, 2015a. Fluoride and aluminium disturb neuronal morphology, transport functions, cholinesterase, lysosomal and cell cycle activities. *Pathophysiology*. 22 (2), 105–115. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Akinrinade ID, Memudu AE, Ogundele OM, Ajetunmobi OI, 2015b. Interplay of glia activation and oxidative stress formation in fluoride and aluminium exposure. *Pathophysiology*. 22 (1), 39–48. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Akiyama H, Hosokawa M, Kametani F, Kondo H, Chiba M, Fukushima M, Tabira T, 2012. Long-term oral intake of aluminium or zinc does not accelerate Alzheimer pathology in A β PP and A β PP/tau transgenic mice. *Neuropathology*. 32 (4), 390–397. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Alawdi SH, El-Denshary ES, Safar MM, Eidi H, David MO, Abdel-Wahhab MA, 2017. Neuroprotective effect of nanodiamond in Alzheimer's disease rat model: a pivotal role for modulating NF- κ B and STAT3 signaling. *Mol. Neurobiol* 54 (3), 1906–1918. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Alexandrov PN, Zhao Y, Jones BM, Bhattacharjee S, Lukiw WJ, 2013. Expression of the phagocytosis-essential protein TREM2 is down-regulated by an aluminum-induced miRNA-34a in a murine microglial cell line. *J. Inorg. Biochem* 128, 267–269. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Alexandrov PN, Pogue AI, Lukiw WJ, 2018. Synergism in aluminum and mercury neurotoxicity. *IFNM*. 5 (3). 10.15761/IFNM.1000214. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Ali HA, Afifi M, Abdelazim AM, Mosleh YY, 2014. Quercetin and omega 3 ameliorate oxidative stress induced by aluminium chloride in the brain. *J. Mol. Neurosci* 53 (4), 654–660. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Al-Olayan EM, El-Khadragy MF, Abdel Moneim AE, 2015. The protective properties of melatonin against aluminium-induced neuronal injury. *Int. J. Exp. Pathol* 96 (3), 196–202. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
12. Al-Otaibi SS, Arafah MM, Sharma B, Alhomida AS, Siddiqi NJ, 2018. Synergistic effect of Quercetin and α -Lipoic acid on aluminium chloride induced neurotoxicity in rats. *J. Toxicol* 2018, 2817036. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Amador FC, Santos MS, Oliveira CR, 2001. Lipid peroxidation and aluminium effects on the cholinergic system in nerve terminals. *Neurotox. Res* 3 (3), 223–233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Anand P, Nehru B, 2006. Alterations in glutathione system in adult and pup rat brains following chronic aluminum exposure. *Indian J. Occup. Environ. Med* 10 (3), 128. [[Google Scholar](#)]
15. Arab-Nozari M, Zamani E, Latifi A, Shaki F, 2019. Mitochondrial toxicity of aluminium nanoparticles in comparison to its ionic form on isolated rat brain mitochondria. *Bratisl. Lek. Listy* 120 (7), 516–522. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Aremu DA, Ezomo OF, Meshitsuka S, 2011. Gene expression in primary cultured astrocytes affected by aluminum: alteration of chaperons involved in protein folding. *Environ. Health Prev. Med* 16 (1), 16–24. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Atterwill CK, Johnston HB, Thomas SM, 1996. Reversal of aluminium-induced metabolic changes in primary rat midbrain neural cultures by the NMDA antagonist MK-801. *Toxicol. In Vitro* 10 (5), 631–635. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Bhalla P, Dhawan DK, 2009. Protective role of lithium in ameliorating the aluminium-induced oxidative stress and histological changes in rat brain. *Cell. Mol. Neurobiol* 29 (4), 513–521. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Bhalla P, Singla N, Dhawan DK, 2010a. Potential of lithium to reduce aluminium-induced cytotoxic effects in rat brain. *Biometals*. 23 (2), 197–206. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. Bhalla P, Garg ML, Dhawan DK, 2010b. Protective role of lithium during aluminium-induced neurotoxicity. *Neurochem. Int* 56 (2), 256–262. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Bharathi MD, Justin-Thenmozhi A, Manivasagam T, Rather MA, Babu CS, Essa MM, Guillemin GJ, 2019. Amelioration of aluminum maltolate-induced inflammation and endoplasmic reticulum stress-mediated apoptosis by tannoid principles of emblica officinalis in neuronal cellular model. *Neurotox. Res* 35 (2), 318–330. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
22. Bihagi SW, Sharma M, Singh AP, Tiwari M, 2009. Neuroprotective role of *Convolvulus pluricaulis* on aluminium induced neurotoxicity in rat brain. *J. Ethnopharmacol* 124 (3), 409–415. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Blaylock RL, 2012. Aluminum induced immunoexcitotoxicity in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders. *Curr. Inorg. Chem* 2 (1), 46–53. [[Google Scholar](#)]
24. Bondy SC, Liu D, Guo-Ross S, 1998. Aluminum treatment induces nitric oxide synthase in the rat brain. *Neurochem. Int* 33 (1), 51–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

25. Brough D, Jouhara H, 2020. The aluminium industry: a review on state-of-the-art technologies, environmental impacts and possibilities for waste heat recovery. *Int. J. Thermofl.* 100007. [[Google Scholar](#)]
26. Brus R, Szkilnik R, Popieluch I, Kostrzewa RM, Mengel K, 1997. Effect of aluminium exposure on central serotonin and muscarine receptors reactivity in rats. *Med. Sci. Monit* 3 (5), BR631–BR636. [[Google Scholar](#)]
27. Çabus N, Oğuz EO, Tufan AÇ, Adıgüzel E, 2015. A histological study of toxic effects of aluminium sulfate on rat hippocampus. *Biotech. Histochem* 90 (2), 132–139. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Campbell A, Yang EY, Tsai-Turton M, Bondy SC, 2002. Pro-inflammatory effects of aluminum in human glioblastoma cells. *Brain Res.* 933 (1), 60–65. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Canales JJ, Corbalán R, Montoliu C, Llansola M, Monfort P, Erceg S, Felipo V, 2001. Aluminium impairs the glutamate-nitric oxide-cGMP pathway in cultured neurons and in rat brain in vivo: molecular mechanisms and implications for neuropathology. *J. Inorg. Biochem* 87 (1–2), 63–69. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Cao Z, Yang X, Zhang H, Wang H, Huang W, Xu F, Li Y, 2016. Aluminum chloride induces neuroinflammation, loss of neuronal dendritic spine and cognition impairment in developing rat. *Chemosphere.* 151, 289–295. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Cao C, Li X, Qin L, Luo J, Zhang M, Ou Z, Wang K, 2018. High Selenium Yeast mitigates aluminum-induced cerebral inflammation by increasing oxidative stress and blocking NO production. *Biomaterials.* 31 (5), 835–843. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Castorina A, Tiralongo A, Giunta S, Carnazza ML, Scapagnini G, D'Agata V, 2010. Early effects of aluminum chloride on beta-secretase mRNA expression in a neuronal model of β -amyloid toxicity. *Cell Biol. Toxicol* 26 (4), 367–377. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Chen J, Wang M, Ruan D, She J, 2002. Early chronic aluminium exposure impairs long-term potentiation and depression to the rat dentate gyrus in vivo. *Neuroscience.* 112 (4), 879–887. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Chen TJ, Cheng HM, Wang DC, Hung HS, 2011. Nonlethal aluminum maltolate can reduce brain-derived neurotrophic factor-induced Arc expression through interrupting the ERK signaling in SH-SY5Y neuroblastoma cells. *Toxicol. Lett* 200 (1–2), 67–76. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Cheng L, Liang R, Li Z, Ren J, Yang S, Bai J, Niu Q, Yu H, Zhang H, Xia N, Liu H, 2020. Aluminum maltolate triggers ferroptosis in neurons: mechanism of action. *Toxicol. Mech. Methods*, 1–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Chiroma SM, Moklas MAM, Taib CNM, Baharuldin MTH, Amon Z, 2018. D-galactose and aluminium chloride induced rat model with cognitive impairments. *Biomed. Pharmacother* 103, 1602–1608. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
37. Chiroma SM, Baharuldin MTH, Mat Taib CN, Amom Z, Jagadeesan S, Ilham Adenan M, Moklas MAM, 2019. Centella asiatica protects d-galactose/ $AlCl_3$ mediated Alzheimer's disease-like rats via PP2A/GSK-3 β signaling pathway in their Hippocampus. *Int. J. Mol. Sci* 20 (8), 1871. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
38. Cicero S, Herrup K, 2005. Cyclin-dependent kinase 5 is essential for neuronal cell cycle arrest and differentiation. *J. Neurosci* 25 (42), 9658–9668. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
39. Colak S, Geyikoğlu F, Keles ON, Türkez H, Topal A, Unal B, 2011. The neuroprotective role of boric acid on aluminum chloride-induced neurotoxicity. *Toxicol. Ind. Health* 27 (8), 700–710. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
40. Cordeiro JM, Silva VS, Oliveira CR, Goncalves PP, 2003. Aluminium-induced impairment of Ca^{2+} modulatory action on GABA transport in brain cortex nerve terminals. *J. Inorg. Biochem* 97 (1), 132–142. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
41. Crisponi G, Nurchi VM, Faa G, Remelli M, 2011. Human diseases related to aluminium overload. *Monatsh. Chem* 142 (4), 331. [[Google Scholar](#)]

42. Crisponi G, Nurchi VM, Bertolasi V, Remelli M, Faa G, 2012. Chelating agents for human diseases related to aluminium overload. *Coord. Chem. Rev* 256 (1–2), 89–104. [[Google Scholar](#)]
43. Crisponi G, Fanni D, Gerosa C, Nemolato S, Nurchi VM, Crespo-Alonso M, Faa G, 2013. The meaning of aluminium exposure on human health and aluminium-related diseases. *Biomol. Concepts* 4 (1), 77–87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Culbreth M, Aschner M, 2018. GSK-3 β , a double-edged sword in Nrf2 regulation: implications for neurological dysfunction and disease. *F1000Research* 7, 1043. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
45. Darbre PD, Mannello F, Exley C, 2013. Aluminium and breast cancer: sources of exposure, tissue measurements and mechanisms of toxicological actions on breast biology. *J. Inorg. Biochem* 128, 257–261. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Davenward S, Bentham P, Wright J, Crome P, Job D, Polwart A, Exley C, 2013. Silicon-rich mineral water as a non-invasive test of the ‘aluminum hypothesis’ in Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis* 33 (2), 423–430. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Domingo JL, Gómez M, Colomina MT, 2011. Oral silicon supplementation: an effective therapy for preventing oral aluminum absorption and retention in mammals. *Nutr. Rev* 69 (1), 41–51. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Drago D, Cavaliere A, Mascetra N, Ciavardelli D, Di Ilio C, Zatta P, Sensi SL, 2008. Aluminum modulates effects of β Amyloid1–42 on neuronal calcium homeostasis and mitochondria functioning and is altered in a triple transgenic mouse model of Alzheimer’s disease. *Rejuvenation Res.* 11 (5), 861–871. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Dua R, Gill KD, 2004. Effect of aluminium phosphide exposure on kinetic properties of cytochrome oxidase and mitochondrial energy metabolism in rat brain. *Biochim. Biophys. Acta Gen. Subj* 1674 (1), 4–11. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. El-Sebae AH, Abdel-Ghanv ME, Shalloway D, Zeid MA, Blancato J, Saleh MA, 1993. Aluminum interaction with human brain tau protein phosphorylation by various kinases. *J. Environ. Sci. Health B* 28 (6), 763–777. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Exley C, 2005. The aluminium-amyloid cascade hypothesis and Alzheimer’s disease. In: *Alzheimer’s Disease*. Springer, Boston, MA, pp. 225–234. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Exley C, 2012. The coordination chemistry of aluminium in neurodegenerative disease. *Coord. Chem. Rev* 256 (19–20), 2142–2146. [[Google Scholar](#)]
53. Exley C, 2013. Human exposure to aluminium. *Environ. Sci. Process Impacts* 15 (10), 1807–1816. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Exley C, 2014. What is the risk of aluminium as a neurotoxin? *Expert Rev. Neurother* 14 (6), 589–591. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Exley C, Clarkson E, 2020. Aluminium in human brain tissue from donors without neurodegenerative disease: a comparison with Alzheimer’s disease, multiple sclerosis and autism. *Sci. Rep* 10 (1), 1–7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Exley C, Price NC, Kelly SM, Birchall JD, 1993. An interaction of β -amyloid with aluminium in vitro. *FEBS Lett.* 324 (3), 293–295. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Farhat SM, Mahboob A, Iqbal G, Ahmed T, 2017. Aluminum-induced cholinergic deficits in different brain parts and its implications on sociability and cognitive functions in mouse. *Biol. Trace Elem. Res* 177 (1), 115–121. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

58. Farhat SM, Mahboob A, Ahmed T, 2019. Oral exposure to aluminum leads to reduced nicotinic acetylcholine receptor gene expression, severe neurodegeneration and impaired hippocampus dependent learning in mice. *Drug Chem. Toxicol*, 1–9. 10.1080/01480545.2019.1587452. [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Fulgenzi A, De Giuseppe R, Bamonti F, Vietti D, Ferrero ME, 2015. Efficacy of chelation therapy to remove aluminum intoxication. *J. Inorg. Biochem* 152, 214–218. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Gandolfi L, Stella MP, Zambenedetti P, Zatta P, 1998. Aluminum alters intracellular calcium homeostasis in vitro. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis* 1406 (3), 315–320. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Gatta V, Drago D, Fincati K, Valenti MT, Dalle Carbonare L, Sensi SL, Zatta P, 2011. Microarray analysis on human neuroblastoma cells exposed to aluminum, β 1–42-amyloid or the β 1–42-amyloid aluminum complex. *PLoS one*. 6 (1), e15965. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Ghorbel I, Amara IB, Ktari N, Elwej A, Boudawara O, Boudawara T, Zeghal N, 2016. Aluminium and acrylamide disrupt cerebellum redox states, cholinergic function and membrane-bound ATPase in adult rats and their offspring. *Biol. Trace Elem. Res* 174 (2), 335–346. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Ghribi O, Herman MM, DeWitt DA, Forbes MS, Savory J, 2001. A β (1–42) and aluminum induce stress in the endoplasmic reticulum in rabbit hippocampus, involving nuclear translocation of gadd 153 and NF- κ B. *Mol. Brain Res* 96 (1–2), 30–38. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Gonçalves PP, Silva VS, 2007. Does neurotransmission impairment accompany aluminium neurotoxicity? *J. Inorg. Biochem* 101 (9), 1291–1338. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Goullé JP, Grangeot-Keros L, 2020. Aluminum and vaccines: current state of knowledge. *Med. Mal. Infect* 50 (1), 16–21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Granero S, Vicente M, Aguilar V, Martínez-Para MC, Domingo JL, 2004. Effects of beer as a source of dietary silicon on aluminum absorption and retention in mice. *Trace Elem. Electroly* 21 (1), 28–32. [[Google Scholar](#)]
67. Guo GW, Liang YX, 2001. Aluminum-induced apoptosis in cultured astrocytes and its effect on calcium homeostasis. *Brain Res*. 888 (2), 221–226. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Guo Y, Lei W, Wang J, Hu X, Wei Y, Ji C, Yang J, 2016. Misoprostol reverse hippocampal neuron cyclooxygenase-2 downstream signaling imbalance in aluminum-overload rats. *Curr. Alzheimer Res* 13 (9), 1006–1016. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Gustin A, Kirchmeyer M, Koncina E, Felten P, Losciuto S, Heurtaux T, Dostert C, 2015. NLRP3 inflammasome is expressed and functional in mouse brain microglia but not in astrocytes. *PLoS one*. 10 (6), e0130624. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Haider S, Liaquat L, Ahmad S, Batool Z, Siddiqui RA, Tabassum S, Naz N, 2020. Naringenin protects AlCl₃/D-galactose induced neurotoxicity in rat model of AD via attenuation of acetylcholinesterase levels and inhibition of oxidative stress. *PLoS one*. 15 (1), e0227631. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
71. Hao YX, Li MQ, Zhang JS, Zhang QL, Jiao X, Ji XL, Niu Q, 2019. Aluminum-induced “mixed” cell death in mice cerebral tissue and potential intervention. *Neurotox. Res*, 1–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Harkany T, Lengyel Z, Kasa P, Gulya K, 1996. Chronic aluminum treatment results in aluminum deposits and affects M1 muscarinic receptors in rat brain. *Neurobiology*. 4 (1–2), 35–43. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. House E, Collingwood J, Khan A, Korchazkina O, Berthon G, Exley C, 2004. Aluminium, iron, zinc and copper influence the in vitro formation of amyloid fibrils of A β 42 in a manner which may have consequences for metal chelation therapy in Alzheimer’s disease. *J. Alzheimers Dis* 6 (3), 291–301. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

74. Hu WP, Li XM, Chen JG, Li ZW, 2007. Potentiation of the nicotinic acetylcholine receptor by aluminum in mammalian neurons. *Neuroscience*. 149 (1), 1–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Huang W, Cheng P, Yu K, Han Y, Song M, Li Y, 2017. Hyperforin attenuates aluminum-induced A β production and Tau phosphorylation via regulating Akt/GSK-3 β signaling pathway in PC12 cells. *Biomed. Pharmacother* 96, 1–6. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Iglesias-González J, Sánchez-Iglesias S, Beiras-Iglesias A, Méndez-Álvarez E, Soto-Otero R, 2017. Effects of aluminium on rat brain mitochondria bioenergetics: an in vitro and in vivo study. *Mol. Neurobiol* 54 (1), 563–570. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Inohana M, Eguchi A, Nakamura M, Nagahara R, Onda N, Nakajima K, Shibutani M, 2018. Developmental exposure to aluminum chloride irreversibly affects postnatal hippocampal neurogenesis involving multiple functions in mice. *Toxicol. Sci* 164 (1), 264–277. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Jamil A, Mahboob A, Ahmed T, 2016. Ibuprofen targets neuronal pentraxins expression and improves cognitive function in mouse model of AlCl₃-induced neurotoxicity. *Exp. Ther. Med* 11 (2), 601–606. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Jangra A, Kasbe P, Pandey SN, Dwivedi S, Gurjar SS, Kwatra M, Sarma N, 2015. Hesperidin and silibinin ameliorate aluminum-induced neurotoxicity: modulation of antioxidants and inflammatory cytokines level in mice hippocampus. *Biol. Trace Elem. Res* 168 (2), 462–471. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Jelenković A, Jovanović MD, Stevanović I, Petronijević N, Bokonjić D, Živković J, Igić R, 2014. Influence of the green tea leaf extract on neurotoxicity of aluminium chloride in rats. *Phytother. Res* 28 (1), 82–87. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Jia X, Zhang Q, Niu Q, 2014. MAPK signaling pathways involved in aluminum-induced apoptosis and necroptosis in SH-SY5Y cells. *J. Hygiene Res* 43 (6), 917–922. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Jin CH, Wu SW, Zhou P, Liu QF, Lu XB, Shi LD, Cai Y, 2010. Effect of aluminum on Ca²⁺ concentration and expression of phospholipase C and NMDA receptor α genes in hippocampus of weaning rats as well as their neural behavior through subchronic exposure. *Chin. J. Industr. Hygiene Occup. Dis* 28 (9), 648–651. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Jing Y, Wang Z, Song Y, 2004. Quantitative study of aluminum-induced changes in synaptic ultrastructure in rats. *Synapse*. 52 (4), 292–298. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Johnson VJ, Sharma RP, 2003. Aluminum disrupts the pro-inflammatory cytokine/neurotrophin balance in primary brain rotation-mediated aggregate cultures: possible role in neurodegeneration. *Neurotoxicology*. 24 (2), 261–268. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Johnson VJ, Kim SH, Sharma RP, 2005. Aluminum-maltolate induces apoptosis and necrosis in neuro-2a cells: potential role for p53 signaling. *Toxicol. Sci* 83 (2), 329–339. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Julka D, Gill KD, 1996. Altered calcium homeostasis: a possible mechanism of aluminium-induced neurotoxicity. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis* 1315 (1), 47–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Kakkar V, Kaur IP, 2011. Evaluating potential of curcumin loaded solid lipid nanoparticles in aluminium induced behavioural, biochemical and histopathological alterations in mice brain. *Food Chem. Toxicol* 49 (11), 2906–2913. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. Kasbe P, Jangra A, Lahkar M, 2015. Mangiferin ameliorates aluminium chloride-induced cognitive dysfunction via alleviation of hippocampal oxido-nitrosative stress, proinflammatory cytokines and acetylcholinesterase level. *J. Trace Elem. Med. Biol* 31, 107–112. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

89. Katsetos CD, Savory J, Herman MM, Carpenter RM, Frankfurter A, Hewitt CD, Wills MR, 1990. Neuronal cytoskeletal lesions induced in the CNS by intraventricular and intravenous aluminium maltol in rabbits. *Neuropathol. Appl. Neurobiol* 16 (6), 511–528. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
90. Kaur A, Gill KD, 2005. Disruption of neuronal calcium homeostasis after chronic aluminium toxicity in rats. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 96 (2), 118–122. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Kaur A, Joshi K, Minz RW, Gill KD, 2006. Neurofilament phosphorylation and disruption: a possible mechanism of chronic aluminium toxicity in Wistar rats. *Toxicology*. 219 (1–3), 1–10. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Kawahara M, Muramoto K, Kobayashi K, Mori H, Kuroda Y, 1994. Aluminum promotes the aggregation of Alzheimer's Amyloid β -Protein in vitro. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 198 (2), 531–535. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Kermani ZR, Haghighi SS, Hajhosseinali S, Fashami AZ, Akbaritouch T, Akhtari K, Falahati M, 2018. Aluminium oxide nanoparticles induce structural changes in tau and cytotoxicity of the neuroblastoma cell line. *Int. J. Biol. Macromol*, 1140–1148. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
94. Keshava R, Vazhayil V, Mitra R, Bhagavatula ID, Gope R, 2019. AlCl₃ causes Fas/Fas-L mediated cell death in the cortex and hippocampus of mouse brain. *Int. J. Biosci* 12 (3), 21–35. [[Google Scholar](#)]
95. Khan KA, Kumar N, Nayak PG, Nampoothiri M, Shenoy RR, Krishnadas N, Mudgal J, 2013. Impact of caffeic acid on aluminium chloride-induced dementia in rats. *J. Pharm. Pharmacol* 65 (12), 1745–1752. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
96. Kim S, Nam J, Kim K, 2007. Aluminum exposure decreases dopamine D1 and D2 receptor expression in mouse brain. *Hum. Exp. Toxicol* 26 (9), 741–746. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
97. Klein GL, 2019. Aluminum toxicity to bone: a multisystem effect? *Osteoporosis Sarcopenia*. 5 (1), 2–5. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Klotz K, Weistenhöfer W, Neff F, Hartwig A, van Thriel C, Drexler H, 2017. The health effects of aluminum exposure. *Dtsch. Arztebl. Int* 114 (39), 653. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Korb E, Finkbeiner S, 2011. Arc in synaptic plasticity: from gene to behavior. *Trends Neurosci*. 34 (11), 591–598. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Korchazhkina OV, Ashcroft AE, Kiss T, Exley C, 2002. The degradation of A β 25–35 by the serine protease plasmin is inhibited by aluminium. *J. Alzheimers Dis* 4 (5), 357–367. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, Rondeau V, 2007. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev* 10 (S1), 1–269. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Krupińska I, 2020. Aluminium drinking water treatment residuals and their toxic impact on human health. *Molecules*. 25 (3), 641. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Kumar S, 1998. Biphasic effect of aluminium on cholinergic enzyme of rat brain. *Neurosci. Lett* 248 (2), 121–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Kumar S, 2002. Aluminium-induced changes in the rat brain serotonin system. *Food and chemical toxicology* 40 (12), 1875–1880. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
105. Kumar V, Gill KD, 2014. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in aluminium neurotoxicity and its amelioration: a review. *Neurotoxicology*. 41, 154–166. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Kumar V, Bal A, Gill KD, 2008. Impairment of mitochondrial energy metabolism in different regions of rat brain following chronic exposure to aluminium. *Brain Res*. 1232, 94–103. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

107. Kumar V, Bal A, Gill KD, 2009a. Susceptibility of mitochondrial superoxide dismutase to aluminium induced oxidative damage. *Toxicology*. 255 (3), 117–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Kumar V, Bal A, Gill KD, 2009b. Aluminium-induced oxidative DNA damage recognition and cell-cycle disruption in different regions of rat brain. *Toxicology*. 264 (3), 137–144. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Kushkuley J, Metkar S, Chan WK, Lee S, Shea TB, 2010. Aluminum induces neurofilament aggregation by stabilizing cross-bridging of phosphorylated c-terminal sidearms. *Brain Res*. 1322, 118–123. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Laabbar W, Elgot A, Elhiba O, Gamrani H, 2019. Curcumin prevents the midbrain dopaminergic innervations and locomotor performance deficiencies resulting from chronic aluminum exposure in rat. *J. Chem. Neuroanat* 100, 101654. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Lakshmi BVS, Sudhakar M, Anisha M, 2014. Neuroprotective role of hydroalcoholic extract of *Vitis vinifera* against aluminium-induced oxidative stress in rat brain. *Neurotoxicology*. 41, 73–79. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Lakshmi BVS, Sudhakar M, Prakash KS, 2015. Protective effect of selenium against aluminum chloride-induced Alzheimer's disease: behavioral and biochemical alterations in rats. *Biol. Trace Elem. Res* 165 (1), 67–74. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Li H, Campbell A, Ali SF, Cong P, Bondy SC, 2007. Chronic exposure to low levels of aluminum alters cerebral cell signaling in response to acute MPTP administration. *Toxicol. Ind. Health* 23 (9), 515–524. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Li XB, Zheng H, Zhang ZR, Li M, Huang ZY, Schluesener HJ, Xu SQ, 2009. Glia activation induced by peripheral administration of aluminum oxide nanoparticles in rat brains. *Nanomedicine*. 5 (4), 473–479. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Li WQ, Ge CC, Jia ZJ, Liang RF, Niu Q, 2012. Effects of aluminum on the expression of BACE1 proteins and genes in PC12 cells. *J. Occup. Environ* (4), 3. [[Google Scholar](#)]
116. Li D, Tomljenovic L, Li Y, Shaw CA, 2017. Subcutaneous injections of aluminum at vaccine adjuvant levels activate innate immune genes in mouse brain that are homologous with biomarkers of autism. *J. Inorg. Biochem* 177, 39–54. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Li H, Xue X, Li Z, Pan B, Hao Y, Niu Q, 2020a. Aluminium-induced synaptic plasticity injury via the PHF8–H3K9me2–BDNF signalling pathway. *Chemosphere*. 244, 125445. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Li H, Xue X, Li L, Li Y, Wang Y, Huang T, Niu Q, 2020b. Aluminum-induced synaptic plasticity impairment via PI3K–Akt–mTOR signaling pathway. *Neurotox. Res* 37 (4), 996–1008. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
119. Liang RF, LI WQ, Hong WANG, Wang JX, Qiao NIU, 2013. Impact of sub-chronic aluminium-maltolate exposure on catabolism of amyloid precursor protein in rats. *Biomed. Environ. Sci* 26 (6), 445–452. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Linardaki ZI, Orkoula MG, Kokkosis AG, Lamari FN, Margarit M, 2013. Investigation of the neuroprotective action of saffron (*Crocus sativus* L.) in aluminum-exposed adult mice through behavioral and neurobiochemical assessment. *Food Chem. Toxicol* 52, 163–170. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Liu H, Zhang W, Fang Y, Yang H, Tian L, Li K, Xi Z, 2020. Neurotoxicity of aluminum oxide nanoparticles and their mechanistic role in dopaminergic neuron injury involving p53-related pathways. *J. Hazard. Mater* 392, 122312. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Lu H, Hu J, Li J, Pang W, Hu Y, Yang H, Jiang Y, 2013. Optimal dose of zinc supplementation for preventing aluminum-induced neurotoxicity in rats. *Neural Regen. Res* 8 (29), 2754. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Lukiw WJ, Percy ME, Kruck TP, 2005. Nanomolar aluminum induces pro-inflammatory and pro-apoptotic gene expression in human brain cells in primary culture. *J. Inorg. Biochem* 99 (9), 1895–1898. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

124. Lukiw WJ, Kruck TPA, Percy ME, 2019. Aluminum in neurological disease—a 36 year multicenter study. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism* 8 (6), 457. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
125. Luo Y, Niu F, Sun Z, Cao W, Zhang X, Guan D, Xu Y, 2009. Altered expression of A β metabolism-associated molecules from d-galactose/AlCl₃ induced mouse brain. *Mech. Ageing Dev* 130 (4), 248–252. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
126. Martinez CS, Piagette JT, Escobar AG, Martín Á, Palacios R, Peçanha FM, Salaires M, 2017. Aluminum exposure at human dietary levels promotes vascular dysfunction and increases blood pressure in rats: a concerted action of NAD (P) H oxidase and COX-2. *Toxicology*. 390, 10–21. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
127. Mathiyazahan DB, Thenmozhi AJ, Manivasagam T, 2015. Protective effect of black tea extract against aluminium chloride-induced Alzheimer's disease in rats: a behavioural, biochemical and molecular approach. *J. Funct. Foods* 16, 423–435. [[Google Scholar](#)]
128. Mesole SB, Alfred OO, Yusuf UA, Lukubi L, Ndhlovu D, 2020. Apoptotic inducement of neuronal cells by aluminium chloride and the neuroprotective effect of eugenol in wistar rats. *Oxid. Med. Cell Longev* 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
129. Mirza A, King A, Troakes C, Exley C, 2017. Aluminium in brain tissue in familial Alzheimer's disease. *J. Trace Elem. Med. Biol* 40, 30–36. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Mokhemer SA, El-Tahawy NFG, Rifaai RA, Saber EA, Abd El-Aleem SA, 2020. Comparative study of the effect of chronic aluminium chloride administration on the expression of endothelial nitric oxide synthase in rat brain. *Indian J. Public Health* 11 (2), 1723–1728. [[Google Scholar](#)]
131. Mold M, Umar D, King A, Exley C, 2018. Aluminium in brain tissue in autism. *J. Trace Elem. Med. Biol* 46, 76–82. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Mold M, Cottle J, King A, Exley C, 2019. Intracellular aluminium in inflammatory and glial cells in cerebral amyloid angiopathy: a case report. *Int. J. Environ. Res* 16 (8), 1459. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Morris G, Puri BK, Frye RE, 2017. The putative role of environmental aluminium in the development of chronic neuropathology in adults and children. How strong is the evidence and what could be the mechanisms involved? *Metabol. Brain dis* 32 (5), 1335–1355. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
134. Moumen R, Ait-Oukhatar N, Bureau F, Fleury C, Bouglé D, Arhan P, Viader F, 2001. Aluminium increases xanthine oxidase activity and disturbs antioxidant status in the rat. *J. Trace Elem. Med. Biol* 15 (2–3), 89–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Muma NA, Troncoso JC, Hoffman PN, Koo EH, Price DL, 1988. Aluminum neurotoxicity: altered expression of cytoskeletal genes. *Mol. Brain Res* 3 (2), 115–121. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Nam SM, Yoo DY, Kwon HJ, Kim JW, Jung HY, Kim DW, Yoon YS, 2019. Effects of long-term exposure to aluminum in the hippocampus in the type 2 diabetes model rats. *Toxicol. Res* 8 (2), 206–215. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. Narayan P, Krishnarjuna B, Vishwanathan V, Jagadeesh Kumar D, Babu S, Ramanathan KV, Raghothama S, 2013. Does aluminium bind to histidine? An NMR investigation of amyloid β 12 and amyloid β 16 fragments. *Chem. Biol. Drug Des* 82 (1), 48–59. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
138. Nayak P, Chatterjee AK, 2001. Effects of aluminium exposure on brain glutamate and GABA systems: an experimental study in rats. *Food Chem. Toxicol* 39 (12), 1285–1289. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
139. Nehru B, Anand P, 2005. Oxidative damage following chronic aluminium exposure in adult and pup rat brains. *J. Trace Elem. Med. Biol* 19 (2–3), 203–208. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

140. Nehru B, Bhalla P, 2006. Reversal of an aluminium induced alteration in redox status in different regions of rat brain by administration of centrophenoxine. *Mol. Cell Biochem* 290 (1–2), 185–191. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
141. Nielsen FH, 2014. Update on the possible nutritional importance of silicon. *J. Trace Elem. Med. Biol* 28 (4), 379–382. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Niu PY, Niu Q, Zhang QL, Wang LP, He SC, Wu TC, Boscolo P, 2005. Aluminum impairs rat neural cell mitochondria in vitro. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol* 18 (4), 683–689. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
143. Nübling G, Bader B, Levin J, Hildebrandt J, Kretschmar H, Giese A, 2012. Synergistic influence of phosphorylation and metal ions on tau oligomer formation and coaggregation with α -synuclein at the single molecule level. *Mol. Neurodegener* 7 (1), 1–13. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Oshiro S, Kawahara M, Kuroda Y, Zhang C, Cai Y, Kitajima S, Shirao M, 2000. Glial cells contribute more to iron and aluminum accumulation but are more resistant to oxidative stress than neuronal cells. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis* 1502 (3), 405–414. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Pan B, Zhou Y, Li H, Li Y, Xue X, Liang L, Niu Q, 2020a. Relationship between occupational aluminium exposure and histone lysine modification through methylation. *J. Trace Elem. Med. Biol* 61, 126551. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Pan B, Li Y, Zhang J, Zhou Y, Li L, Xue X, Niu Q, 2020b. Role of mGluR 1 in synaptic plasticity impairment induced by maltol aluminium in rats. *Environ. Toxicol. Pharmacol* 78, 103406. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Pavandi M, Messripour M, Moshtaghi AA, 2014. Effect of aluminium and copper on dopamine synthesis in striatal synaptosomes of Rat's brain. *Bull. Env. Pharmacol. Life Sci* 3, 12–16. [[Google Scholar](#)]
148. Platt B, Haas H, Büsselberg D, 1994. Aluminium reduces glutamate-activated currents of rat hippocampal neurones. *Neuroreport*. 5 (17), 2329–2332. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Platt B, Fiddler G, Riedel G, Henderson Z, 2001. Aluminium toxicity in the rat brain: histochemical and immunocytochemical evidence. *Brain Res. Bull* 55 (2), 257–267. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Pogue AI, Jaber V, Zhao Y, Lukiw WJ, 2017. Systemic inflammation in C57BL/6J mice receiving dietary aluminum sulfate; up-regulation of the pro-inflammatory cytokines IL-6 and TNF α , C-reactive protein (CRP) and miRNA-146a in blood serum. *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism* 7 (6), 403. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Połęcz-Pawlak K, Zambenedetti P, Szpunar J, Łobiński R, Zatta P, 2004. Investigation of the aluminium binding in Al (III)-treated neuroblastoma cells. *J. Anal. At. Spectrom* 19 (1), 41–45. [[Google Scholar](#)]
152. Prakash A, Kumar A, 2009. Effect of N-acetyl cysteine against aluminium-induced cognitive dysfunction and oxidative damage in rats. *Basic Clin. Pharmacol* 105 (2), 98–104. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Prakash D, Sudhandiran G, 2015. Dietary flavonoid fisetin regulates aluminium chloride-induced neuronal apoptosis in cortex and hippocampus of mice brain. *J. Nutr. Biochem* 26 (12), 1527–1539. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Prema A, Justin Thenmozhi A, Manivasagam T, Mohamed Essa M, Guillemin GJ, 2017. Fenugreek seed powder attenuated aluminum chloride-induced tau pathology, oxidative stress, and inflammation in a rat model of Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis* 60 (s1), S209–S220. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Qin X, Li L, Nie X, Niu Q, 2020. Effects of chronic aluminum lactate exposure on neuronal apoptosis and hippocampal synaptic plasticity in rats. *Biol. Trace Elem. Res* 197 (2), 571–579. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Ravi SM, Prabhu BM, Raju TR, Bindu PN, 2000. Long-term effects of postnatal aluminium exposure on acetylcholinesterase activity and biogenic amine neurotransmitters in rat brain. *Indian J. Physiol. Pharmacol* 44 (4), 473–478. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

157. Reichert KP, Schetinger MRC, Pillat MM, Bottari NB, Palma TV, Gutierrez JM, Morsch VM, 2019. Aluminum affects neural phenotype determination of embryonic neural progenitor cells. *Arch. Toxicol* 93 (9), 2515–2524. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Rizvi SHM, Parveen A, Verma AK, Ahmad I, Arshad M, Mahdi AA, 2014. Aluminium induced endoplasmic reticulum stress mediated cell death in SH-SY5Y neuroblastoma cell line is independent of p53. *PLoS One*. 9 (5), e98409. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
159. Rizvi SHM, Parveen A, Ahmad I, Ahmad I, Verma AK, Arshad M, Mahdi AA, 2016. Aluminum activates PERK-eIF2 α signaling and inflammatory proteins in human neuroblastoma SH-SY5Y cells. *Biol. Trace Elem. Res* 172 (1), 108–119. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Saberzadeh J, Arabsolghar R, Takhshid MA, 2016. Alpha synuclein protein is involved in Aluminum-induced cell death and oxidative stress in PC12 cells. *Brain Res*. 1635, 153–160. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Sadek KM, Lebda MA, Abouzed TK, 2019. The possible neuroprotective effects of melatonin in aluminum chloride-induced neurotoxicity via antioxidant pathway and Nrf2 signaling apart from metal chelation. *Environ. Sci. Pollut. Res* 26 (9), 9174–9183. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Said MM, Abd Rabo MM, 2017. Neuroprotective effects of eugenol against aluminium-induced toxicity in the rat brain. *Arh. Hig. Rada Toksikol* 68 (1), 27–37. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
163. Sánchez-Iglesias S, Méndez-Álvarez E, Iglesias-González J, Muñoz-Patiño A, Sánchez-Sellero I, Labandeira-García JL, Soto-Otero R, 2009. Brain oxidative stress and selective behaviour of aluminium in specific areas of rat brain: potential effects in a 6-OHDA-induced model of Parkinson's disease. *J. Neurochem* 109 (3), 879–888. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Sass JB, Ang LC, Juurlink BHJ, 1993. Aluminum pretreatment impairs the ability of astrocytes to protect neurons from glutamate mediated toxicity. *Brain Res*. 621 (2), 207–214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Savory J, Herman MM, Ghribi O, 2003. Intracellular mechanisms underlying aluminum-induced apoptosis in rabbit brain. *J. Inorg. Biochem* 97 (1), 151–154. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Schmidt PM, Escobar AG, Torres JGD, Martinez CS, Rizzetti DA, Kunz SN, Wiggers GA, 2016. Aluminum exposure for one hour decreases vascular reactivity in conductance and resistance arteries in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 313, 109–118. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Sharma DR, Wani WY, Sunkaria A, Kandimalla RJ, Verma D, Cameotra SS, Gill KD, 2013a. Quercetin protects against chronic aluminum-induced oxidative stress and ensuing biochemical, cholinergic, and neurobehavioral impairments in rats. *Neurotox. Res* 23 (4), 336–357. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
168. Sharma DR, Sunkaria A, Wani WY, Sharma RK, Kandimalla RJ, Bal A, Gill KD, 2013b. Aluminium induced oxidative stress results in decreased mitochondrial biogenesis via modulation of PGC-1 α expression. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 273 (2), 365–380. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Sharma DR, Sunkaria A, Wani WY, Sharma RK, Verma D, Priyanka K, Gill KD, 2015. Quercetin protects against aluminium induced oxidative stress and promotes mitochondrial biogenesis via activation of the PGC-1 α signaling pathway. *Neurotoxicology*. 51, 116–137. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
170. Shaw CA, Seneff S, Kette SD, Tomljenovic L, Oller JW, Davidson RM, 2014. Aluminum-induced entropy in biological systems: implications for neurological disease. *J. Toxicol* 2014, 491316. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Shea TB, Wheeler E, Jung C, 1997. Aluminum inhibits neurofilament assembly, cytoskeletal incorporation, and axonal transport. *J. Mol. Neurosci* 32 (1–3), 17. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

172. Shevtsov PN, Shevtsova EF, Burbaeva GS, 2016. Effect of aluminum, iron, and zinc ions on the assembly of microtubules from brain microtubule proteins. *Exp. Biol. Med* 161 (4), 451–455. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Shih RH, Wang CY, Yang CM, 2015. NF-kappaB signaling pathways in neurological inflammation: a mini review. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 8, 77. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
174. Shrivastava S, 2012. Combined effect of HEDTA and selenium against aluminum induced oxidative stress in rat brain. *J. Trace Elem. Med. Biol* 26 (2–3), 210–214. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Silva VS, Gonçalves PP, 2003. The inhibitory effect of aluminium on the (Na⁺/K⁺) ATPase activity of rat brain cortex synaptosomes. *J. Inorg. Biochem* 97 (1), 143–150. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Singh T, Goel RK, 2015. Neuroprotective effect of *Allium cepa* L. in aluminium chloride induced neurotoxicity. *Neurotoxicology*. 49, 1–7. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Singla N, Dhawan DK, 2013. Zinc, a neuroprotective agent against aluminum-induced oxidative DNA injury. *Mol. Neurobiol* 48 (1), 1–12. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Singla N, Dhawan DK, 2014. Zinc modulates aluminium-induced oxidative stress and cellular injury in rat brain. *Metallomics*. 6 (10), 1941–1950. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
179. Singla N, Dhawan DK, 2015. Zinc down regulates Apaf-1-dependent Bax/Bcl-2 mediated caspases activation during aluminium induced neurotoxicity. *Biometals*. 28 (1), 61–73. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Singla N, Dhawan DK, 2017. Zinc improves cognitive and neuronal dysfunction during aluminium-induced neurodegeneration. *Mol. Neurobiol* 54 (1), 406–422. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Sivakumar S, Sivasubramanian J, Raja B, 2012. Aluminium induced structural, metabolic alterations and protective effects of desferrioxamine in the brain tissue of mice: an FTIR study. *Spectrochim. Acta A Mol. Biomol. Spectrosc* 99, 252–258. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Skalnaya MG, Skalny AV, Grabeklis AR, Serebryansky EP, Demidov VA, Tinkov AA, 2018. Hair trace elements in overweight and obese adults in association with metabolic parameters. *Biol. Trace Elem. Res* 186 (1), 12–20. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Skalny AV, Kaminskaya GA, Krekesheva TI, Abikenova SK, Skalnaya MG, Bykov AT, Tinkov AA, 2018. Assessment of hair metal levels in aluminium plant workers using scalp hair ICP-DRC-MS analysis. *J. Trace Elem. Med. Biol* 50, 658–663. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Song J, Liu Y, Wang LP, Niu Q, 2013. Effects of subchronic aluminum exposure on learning and memory and the expression of AMPA receptor in rats. *J. Environ. Occup. Med* 30, 5–9. [[Google Scholar](#)]
185. Song J, Ying L, Zhang HF, Zhang QL, Niu Q, 2014. Effects of exposure to aluminum on long-term potentiation and AMPA receptor subunits in rats in vivo. *Biomed. Environ. Sci* 27 (2), 77–84. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Sood PK, Nahar U, Nehru B, 2011. Curcumin attenuates aluminum-induced oxidative stress and mitochondrial dysfunction in rat brain. *Neurotox. Res* 20 (4), 351. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Sood PK, Nahar U, Nehru B, 2012. Stress proteins and glial cell functions during chronic aluminium exposures: protective role of curcumin. *Neurochem. Res* 37 (3), 639–646. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Stevanović ID, Jovanović MD, Jelenković A, Ninković M, Đukić M, Stojanović I, Čolić M, 2009. The effect of inhibition of nitric oxide synthase on aluminium-induced toxicity in the rat brain. *Gen. Physiol. Biophys* 28, 235–242. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

189. Stevanović ID, Jovanović MD, Čolić M, Jelenković A, Bokonjić D, Ninković M, 2010. Nitric oxide synthase inhibitors protect cholinergic neurons against AlCl₃ excitotoxicity in the rat brain. *Brain Res. Bull* 81 (6), 641–646. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Struys-Ponsar C, Guillard O, de Aguilar PVDB, 2000. Effects of aluminum exposure on glutamate metabolism: a possible explanation for its toxicity. *Exp. Neurol* 163 (1), 157–164. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Struys-Ponsar C, Guillard O, de Aguilar PVDB, 2002. Effects of Aluminum on Glutamate Metabolism, in: *Trace Elements in Man and Animals* 10. Springer, Boston, MA, pp. 425–428. [[Google Scholar](#)]
192. Suárez-Fernández MB, Soldado AB, Sanz-Medel A, Vega JA, Novelli A, Fernández-Sánchez MT, 1999. Aluminum-induced degeneration of astrocytes occurs via apoptosis and results in neuronal death. *Brain Res.* 835 (2), 125–136. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Sushma NJ, Sivaiah U, Suraj NJ, Rao KJ, 2006. Aluminium acetate induced oxidative stress in brain of albino mice. *J. Pharmacol. Toxicol* 1, 579–584. [[Google Scholar](#)]
194. Syed H, Ikram MF, Yaqinuddin A, Ahmed T, 2015. Cyclooxygenase I and II inhibitors distinctly enhance hippocampal- and cortex-dependent cognitive functions in mice. *Mol. Med. Rep* 12 (5), 7649–7656. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Thenmozhi AJ, Raja TRW, Janakiraman U, Manivasagam T, 2015. Neuroprotective effect of hesperidin on aluminium chloride induced Alzheimer's disease in Wistar rats. *Neurochem. Res* 40 (4), 767–776. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Tietz T, Lenzner A, Kolbaum AE, Zellmer S, Riebeling C, Gürtler R, Merkel S, 2019. Aggregated aluminium exposure: risk assessment for the general population. *Arch. Toxicol* 93 (12), 3503–3521. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
197. Tinkov AA, Skalnaya MG, Aaseth J, Ajsuvakova OP, Aschner M, Skalny AV, 2019. Aluminium levels in hair and urine are associated with overweight and obesity in a non-occupationally exposed population. *J. Trace Elem. Med. Biol* 56, 139–145. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
198. Toimela T, Tähti H, 2004. Mitochondrial viability and apoptosis induced by aluminum, mercuric mercury and methylmercury in cell lines of neural origin. *Arch. Toxicol* 78 (10), 565–574. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
199. Trombley PQ, 1998. Selective modulation of GABAA receptors by aluminum]. *Neurophysiol.* 80 (2), 755–761. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
200. Tsialtas I, Gorgogietas VA, Michalopoulou M, Komninou A, Liakou E, Georgantopoulos A, Psarra AMG, 2020. Neurotoxic effects of aluminum are associated with its interference with estrogen receptors signaling. *Neurotoxicology.* 77, 114–126. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
201. Turner M, Mutter ST, Kennedy-Britten OD, Platts JA, 2019. Molecular dynamics simulation of aluminium binding to amyloid- β and its effect on peptide structure. *PLoS one.* 14 (6), e0217992. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
202. Uversky VN, Li J, Fink AL, 2001. Metal-triggered structural transformations, aggregation, and fibrillation of human α -synuclein a possible molecular link between parkinson's disease and heavy metal exposure. *J. Biol. Chem* 276 (47), 44284–44296. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
203. Verma S, Sharma S, Ranawat P, Nehru B, 2020. Modulatory effects of ginkgo biloba against amyloid aggregation through induction of heat shock proteins in aluminium induced neurotoxicity. *Neurochem. Res* 45 (2), 465–490. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
204. Vučetić-Arsić S, Radonjić NV, Jovanović M, Selaković V, Nikolić T, Velimirović M, Petronijević ND, 2013. Oxidative stress precedes mitochondrial dysfunction in gerbil brain after aluminum ingestion. *Environ. Toxicol. Pharmacol* 36 (3), 1242–1252. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

205. Walton JR, 2009. Brain lesions comprised of aluminum-rich cells that lack microtubules may be associated with the cognitive deficit of Alzheimer's disease. *Neurotoxicology*. 30 (6), 1059–1069. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
206. Walton JR, 2014. Chronic aluminum intake causes Alzheimer's disease: applying Sir Austin Bradford Hill's causality criteria. *J. Alzheimers Dis* 40 (4), 765–838. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
207. Wang M, Ruan DY, Chen JT, Xu YZ, 2002. Lack of effects of vitamin E on aluminium-induced deficit of synaptic plasticity in rat dentate gyrus in vivo. *Food Chem. Toxicol* 40 (4), 471–478. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Wang M, Chen JT, Ruan DY, Xu YZ, 2002b. The influence of developmental period of aluminum exposure on synaptic plasticity in the adult rat dentate gyrus in vivo. *Neuroscience*. 113 (2), 411–419. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Wang L, Hu J, Zhao Y, Lu X, Zhang Q, Niu Q, 2014. Effects of aluminium on β -amyloid (1–42) and secretases (APP-cleaving enzymes) in rat brain. *Neurochem. Res* 39 (7), 1338–1345. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
210. Wang H, Ye M, Yu L, Wang J, Guo Y, Lei W, Yang J, 2015. Hippocampal neuronal cyclooxygenase-2 downstream signaling imbalance in a rat model of chronic aluminium gluconate administration. *Behav. Brain Funct* 11 (1), 8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Wang X, Fan X, Yuan S, Jiao W, Liu B, Cao J, Jiang W, 2017. Chlorogenic acid protects against aluminium-induced cytotoxicity through chelation and antioxidant actions in primary hippocampal neuronal cells. *Food Funct*. 8 (8), 2924–2934. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Wang X, Xi Y, Zeng X, Zhao H, Cao J, Jiang W, 2018. Effects of chlorogenic acid against aluminium neurotoxicity in ICR mice through chelation and antioxidant actions. *J. Funct. Foods* 40, 365–376. [[Google Scholar](#)]
213. Wasylishen AR, Estrella JS, Pant V, Chau GP, Lozano G, 2018. Daxx functions are p53-Independent in vivo. *Mol. Cancer Res* 16 (10), 1523–1529. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Xie CX, Mattson MP, Lovell MA, Yokel RA, 1996. Intraneuronal aluminum potentiates iron-induced oxidative stress in cultured rat hippocampal neurons. *Brain Res*. 743 (1–2), 271–277. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Yan D, Jin C, Cao Y, Wang L, Lu X, Yang J, Cai Y, 2017. Effects of aluminium on long-term memory in rats and on SIRT 1 mediating the transcription of CREB-dependent gene in hippocampus. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol* 121 (4), 342–352. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
216. Yellamma K, Saraswathamma S, Kumari BN, 2010. Cholinergic system under aluminium toxicity in rat brain. *Toxicol. Int* 17 (2), 106. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
217. Yu H, Zhang J, Ji Q, Yu K, Wang P, Song M, Li Y, 2019a. Melatonin alleviates aluminium chloride-induced immunotoxicity by inhibiting oxidative stress and apoptosis associated with the activation of Nrf2 signaling pathway. *Ecotox. Environ. Safe* 173, 131–141. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
218. Yu L, Wu J, Zhai Q, Tian F, Zhao J, Zhang H, Chen W, 2019b. Metabolomic analysis reveals the mechanism of aluminum cytotoxicity in HT-29 cells. *PeerJ*. 7, e7524. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
219. Yuan CY, Hsu GSW, Lee YJ, 2011. Aluminum alters NMDA receptor 1A and 2A/B expression on neonatal hippocampal neurons in rats. *J. Biomed. Sci* 18 (1), 81. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
220. Yuan CY, Lee YJ, Hsu GSW, 2012. Aluminum overload increases oxidative stress in four functional brain areas of neonatal rats. *J. Biomed. Sci* 19 (1), 1–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
221. Zaky A, Mohammad B, Moftah M, Kandeel KM, Bassiouny AR, 2013. Apurinic/aprimidinic endonuclease 1 is a key modulator of aluminum-induced neuroinflammation. *BMC Neurosci*. 14 (1), 1–12. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

222. Zhang H, 2018a. Aluminum-induced electrophysiological variation, synaptic plasticity impairment, and related mechanism. In: *Neurotoxicity of Aluminum*. Springer, Singapore, pp. 161–172. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
223. Zhang Q, 2018b. Aluminum-induced neural cell death. In: *Neurotoxicity of Aluminum*. Springer, Singapore, pp. 129–160. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
224. Zhang L, Jin C, Lu X, Yang J, Wu S, Liu Q, Du Y, 2014. Aluminium chloride impairs long-term memory and downregulates cAMP-PKA-CREB signalling in rats. *Toxicology*. 323, 95–108. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
225. Zhang L, Liu R, Gung BW, Tindall S, Gonzalez JM, Halvorson JJ, Hagerman AE, 2016a. Polyphenol–aluminum complex formation: implications for aluminum tolerance in plants. *J. Agric. Food Chem* 64 (15), 3025–3033. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
226. Zhang H, Yang X, Qin X, Niu Q, 2016b. Caspase-3 is involved in aluminum-induced impairment of long-term potentiation in rats through the Akt/GSK-3 β pathway. *Neurotox. Res* 29 (4), 484–494. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
227. Zhang Y, Pi Z, Song F, Liu Z, 2016c. Ginsenosides attenuate d-galactose-and AlCl₃-induced spatial memory impairment by restoring the dysfunction of the neurotransmitter systems in the rat model of Alzheimer's disease. *J. Ethnopharmacol* 194, 188–195. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
228. Zhang Q, Zhang F, Ni Y, Kokot S, 2019. Effects of aluminum on amyloid-beta aggregation in the context of Alzheimer's disease. *Arab. J. Chem* 12 (8), 2897–2904. [[Google Scholar](#)]
229. Zhang H, Wei M, Lu X, Sun Q, Wang C, Zhang J, Fan H, 2020. Aluminum trichloride caused hippocampal neural cells death and subsequent depression-like behavior in rats via the activation of IL-1 β /JNK signaling pathway. *Sci. Total Environ*, 136942. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
230. Zhao J, Pei G, 2008. Evoking plasmin for β -amyloid clearance. *Cell Res*. 18 (8), 803–804. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
231. Zhao Y, Hill JM, Bhattacharjee S, Percy ME, Pogue AI, Lukiw WJ, 2014. Aluminum-induced amyloidogenesis and impairment in the clearance of amyloid peptides from the central nervous system in Alzheimer's disease. *Front. Neurol* 5, 167. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
232. Zhao Y, Dang M, Zhang W, Lei Y, Ramesh T, Veeraraghavan VP, Hou X, 2020. Neuroprotective effects of Syringic acid against aluminium chloride induced oxidative stress mediated neuroinflammation in rat model of Alzheimer's disease. *J. Funct. Foods* 71, 104009. [[Google Scholar](#)]
233. Zielke HR, Jackson MJ, Tildon JT, Max SR, 1993. A glutamatergic mechanism for aluminum toxicity in astrocytes. *Mol. Chem. Neuropathol* 19 (3), 219–233. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]