

## مقایسه اثر تجویز پیش از آموزش نانو اکسید روی و اکسید روی معمولی بر حافظه دراز مدت در موش سوری نر بالغ

نرگس عیسی پره<sup>1</sup>(BSc)، مهناز کسمتی<sup>1\*</sup>(PhD)، طیبه محمدی<sup>1</sup>(PhD)

1- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران

دریافت: 94/4/9، اصلاح: 94/5/7، پذیرش: 94/7/6

### خلاصه

**سابقه و هدف:** نانو ذرات اکسید روی یکی از پرکاربردترین نانو ذراتی است که در حوزه صنعت، پزشکی، داروسازی، بهداشتی آرایشی و تغذیه استفاده زیادی دارد. برخی مطالعات مطالعات اثر تخریبی نانو ذرات اکسید روی بر سیستم عصبی و برخی اثرتقویتی این ماده را در فعالیت سلولهای عصبی مرتبط با حافظه نشان داده اند. لذا این مطالعه به منظور مقایسه اثر نانو اکسید روی با اکسید روی معمولی بر حافظه دراز مدت در موش سوری انجام شد.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، تعداد 49 سر موش سوری نر بالغ نژاد NMRI با میانگین وزنی  $25 \pm 5$  گرم به صورت تصادفی در هفت گروه 7 تایی دسته بندی شدند. یک گروه کنترل، 3 گروه درمانی با دوزهای 1، 2/5 و 5 میلی گرم/کیلوگرم نانو اکسید روی و 3 گروه درمانی با دوزهای 1، 2/5 و 5 میلی گرم بر کیلوگرم اکسید روی معمولی به صورت تزریق داخل صفاقی و قبل از آموزش (شوک الکتریکی) دریافت نمودند. در همه گروه‌ها با استفاده از دستگاه Step-Down، حافظه اجتنابی غیر فعال در موش‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. زمان تاخیر پایین آمدن از سکوی امن به عنوان شاخص حافظه در روز 1، 3 و 7 پس از آموزش ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** تزریق قبل از آموزش مقدار  $2/5 \text{ mg/kg}$  نانو اکسید روی و اکسید روی معمولی، بدون تاثیر بر فعالیت حرکتی بود. اما باعث کاهش معنی دار زمان تاخیر پایین آمدن از سکو در روزهای 1، 3 و 7 (اکسید روی به ترتیب  $58 \pm 17$ ،  $45 \pm 13$ ،  $39 \pm 14$ ) و نانو اکسید روی ( $93 \pm 18$ ،  $62 \pm 12$ ،  $14 \pm 3$ ) گردید ( $p < 0/01$ ). در حالیکه مقدار 5 میلی گرم، اثر ضعیفتر و کوتاه مدت تری اعمال نمود (اکسید روی  $130 \pm 38$ ،  $49 \pm 19$ ،  $68 \pm 10$ ) و نانو اکسید روی ( $132 \pm 46$ ،  $41 \pm 13$ ،  $58 \pm 24$ ) و مقدار 1 میلی گرم بی تاثیر بود.

**نتیجه گیری:** با توجه به نتایج فوق به نظر می رسد تضعیف حافظه دراز مدت توسط اکسید روی تحت تاثیر سایز ذرات آن قرار نمی گیرد.

**واژه‌های کلیدی:** حافظه، نانو ذرات، اکسید روی.

### مقدمه

اکسید روی توده‌ای با فرمول ZnO یک ترکیب معدنی است که به عنوان مکمل شناخته شده است. اثر سمی کمتر در استفاده طولانی مدت از اکسید روی نسبت به سایر ترکیبات روی مانند سولفات و بی کربنات باعث شده شرکت‌های تولید کننده مواد غذایی آن را به عنوان یک مکمل مناسب انتخاب کنند (1). در سالهای اخیر استفاده از مواد در مقیاس نانو به سرعت توسعه یافته و عناصر اکسید شده مانند اکسید روی به صورت نانو ذره تولید و در موارد گوناگون استفاده می‌گردند. استفاده وسیع از این نانو ذرات سبب شده تا به سرعت وارد محیط زیست و زندگی انسان گردند (2). نانو ذرات اکسید روی یکی از پرکاربردترین نانو ذراتی است که در حوزه صنعت، پزشکی، داروسازی، بهداشتی آرایشی و تغذیه استفاده زیادی دارد (3). نانو ذرات به علت سایز کوچکتر نسبت به نوع معمولی خود توانایی بیشتری برای عبور از سد های بیولوژیکی دارند و به راحتی وارد مغز می شوند (4 و 5). اما برخی مطالعات سمیت حاد نانو ذره اکسید روی و اکسید روی معمولی را کاملاً شبیه به یکدیگر نشان داده اند (6). کمبود شدید روی در موشهای بزرگسال آسیبهایی مشابه آسیبهای ناشی از ضایعات هیپوکامپ ایجاد می‌کند. بنابراین

کمبود روی بر عملکرد هیپوکامپ تاثیر گذار است به گونه‌ای که آسیبهای حافظه به طور گسترده همراه با کمبودهای روی می‌باشند (7). همچنین نشان داده شده که موش های جوان و پیر مبتلا به کمبود روی، نسبت به گروه کنترل عملکرد کمتری را در ماز T نشان می‌دهند و حافظه فضایی کارکردی در موش‌های جوان تر، نسبت به گروه مسن تر بسیار شدیدتر تحت تاثیر قرار گرفته و تاخیر قابل ملاحظه در تکامل حافظه بلند مدت خود دارند (8). مکمل‌های حاوی روی اثر منفی بر عملکرد شناختی نوزادان دارد (9) و این در حالی است که فقدان روی در موش های جوان اثر منفی بر حافظه کوتاه مدت در ماز آبی دارد (8). موش هایی که دارای روی کافی هستند زمان طولانی تری را در خانه تاریک سپری می‌کنند و فعالیت بیشتری را نشان می‌دهند (10). علی‌رغم همه اثرات مفیدی که روی دارد امروزه بیشتر به عوارض جانبی روی توجه می‌شود که احتمالاً ناشی از غلظت بالای روی می باشد (11). برخی مطالعات حاکی از اثرات زیانبار نانو ذرات اکسید روی بر بدن می باشند (12-14). نانو ذرات اکسید روی منجر به سمیت سلولی از طریق تولید گونه‌های اکسیژن فعال، آسیب اکسیدانی، تحریک التهاب و مرگ

این مقاله حاصل پایان نامه نرگس عیسی پره دانشجوی کارشناسی ارشد رشته فیزیولوژی جانوری دانشگاه شهید چمران اهواز می باشد.

\* مسئول مقاله: دکتر مهناز کسمتی

آدرس: اهواز، دانشگاه شهید چمران، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی. تلفن: 061-33331045

E-mail: m.kesmati@scu.ac.ir

اعمال نشد. در صورتیکه موش برای مدت زمان 5 دقیقه در طی تست روی سکو می ماند حداکثر نمره 300 ثانیه به آن داده می شد. مجدداً در روزهای سوم و هفتم آزمون بعد از آموزش (دریافت شوک الکتریکی) مانند آزمون روز یک، زمان تاخیر پایین آمدن از سکو جهت ارزیابی حافظه، تست گردید. همچنین جهت انجام تست فعالیت حرکتی از دستگاه Open-Field استفاده شد. تست فعالیت حرکتی به منظور بررسی تاثیر احتمالی اکسید روی بر این پارامتر می باشد که خود می تواند در ارزیابی حافظه خلل ایجاد کند. این دستگاه شامل یک جعبه مستطیلی بر روی یک صفحه چوبی است که این صفحه چوبی با چهار خط مقطع به 9 خانه تقسیم شده است. هرگاه سر و دو اندام جلویی حیوان از یکی از این خطوط عبور کرد یک شماره برای حیوان در نظر گرفته می شود. تعداد خطوط قطع شده در دوره زمانی 5 دقیقه فعالیت حرکتی حیوان را بدست می دهد. برای تجزیه و تحلیل داده ها از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون Tukey و از نرم افزار InStat نسخه 3 و برای رسم نمودارها از نرم افزار Excel نسخه 2013 استفاده شد و  $p < 0/05$  معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته ها

**الف- بررسی اثر مقادیر مختلف اکسیدروی معمولی و نانو اکسید روی بر حافظه:** تفاوت معنی داری در شاخص زمان تاخیر بین گروه های دریافت کننده دوز 1 میلی گرم/کیلوگرم اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی با همدیگر در زمانهای مختلف و با گروه کنترل در آزمون یک روز، سه روز و هفت روز بعد از آموزش مشاهده نشد. در حالیکه بین گروه دریافت کننده دوز 2/5 اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی و کنترل تفاوت های معنی داری در شاخص زمان تاخیر در آزمون 1، 3 و 7 روز بعد آموزش نشان داد ( $p < 0/05$  و  $p < 0/01$ ) ولی بین اثرات اکسید روی معمولی و نانو اکسید در زمانهای مختلف اختلاف معنی داری مشاهده نشد. همچنین بین گروه دریافت کننده دوز 5 میلی گرم/کیلوگرم هر دو اکسید روی نسبت به کنترل در آزمون 3 روزه اختلاف مشاهده شد ( $p < 0/05$ ) و ( $p < 0/01$ ) و در روز های 1 و 7 تمایل به کاهش را نشان داد. بین اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی در زمانهای مختلف تفاوتی وجود ندارد. همچنین نتایج حاصل از مقایسه مقادیر 2/5 و 5 میلی گرم هر دو اکسید روی نشان داد که در روزهای 1 و 7 اختلاف معنی داری وجود دارد ( $p < 0/05$ ). پس اکسید روی در هر دو مقیاس معمولی و نانو در دوز 5 میلی گرم/کیلوگرم نیز باعث اختلال حافظه می شود اما این اثرات نسبت به دوز 2/5 کمتر است (نمودار 1).

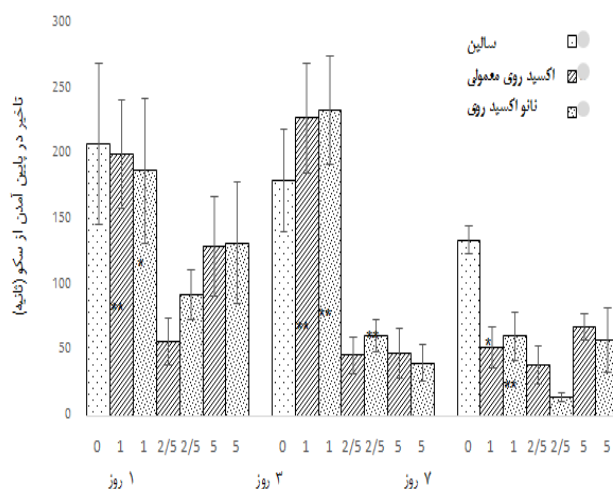
**ب- بررسی اثر مقادیر مختلف اکسیدروی معمولی و نانو اکسید روی بر فعالیت حرکتی:** در دوز 1 میلی گرم اکسید و نانو اکسید روی (تزریق قبل آموزش) تست فعالیت حرکتی انجام نشد. طبق مطالعاتی که در گذشته انجام شده، مقادیر 5 و 10 میلی گرم اکسید و نانو اکسید روی و حتی مقدار 25 میلی گرم نانو اکسید روی بر فعالیت حرکتی تاثیری نداشته (16 و 12)، ولی جهت تایید مطالعات قبلی برای مقادیر 2/5 و 5 میلی گرم اکسید و نانو اکسید روی (تزریق قبل آموزش) فعالیت حرکتی با استفاده از دستگاه open-field انجام گردید. در بررسی آماری بین گروه های دریافت کننده مقدار 2/5 و 5 میلی گرم/کیلوگرم اکسید و نانو اکسیدروی و گروه شاهد تفاوت معنی داری مشاهده نشد که بیانگر عدم تاثیر داروها بر فعالیت حرکتی است (نمودار 2).

سلولی می شوند (15). قرار گرفتن در معرض بخار روی ممکن است اثرات منفی بر حافظه و شناخت داشته باشد که این اثرات به نظر می رسد وابسته به سن و جنس باشد (16). چند مطالعه اثرات منفی نانو اکسید روی بر حافظه و یادگیری در موش های ویستار را نشان دادند (17 و 18). با توجه به اثرات متناقض نانو اکسید روی در آزمایشات رفتاری و آزمایشگاهی مربوط به فرآیندهای شناختی مرتبط با حافظه و یادگیری با عنایت به این موضوع که بررسی اثرات آنها بر سیستم عصبی مرکزی بسیار محدود، متناقض و بحث انگیز باقی مانده است، شناسایی مکانیسم اثر مثبت و یا منفی این مواد بر یکی از عملکردهای مهم مغز مانند حافظه می تواند آگاهی محققین، داروسازان و صنعتگرانی که بنا به دلایلی از نانو ذراتی مانند اکسید روی استفاده می کنند، افزایش داده تا ضمن استفاده از آن، رویکردهای پیشگیری کننده را در برابر عوارض ناخواسته آن را ترسیم نمایند. بنابراین این مطالعه به منظور مقایسه اثر نانو اکسید روی با اکسید روی معمولی بر حافظه دراز مدت در موش سوری انجام شد.

### مواد و روشها

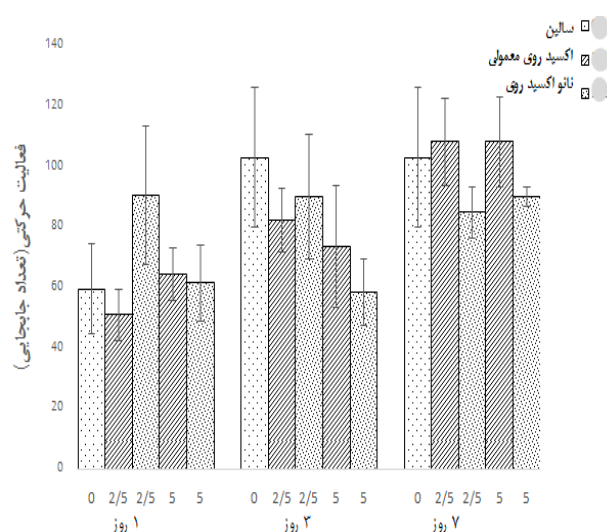
در این مطالعه تجربی از 49 سر موش سوری نر بالغ نژاد NMRI با وزن تقریبی،  $25 \pm 5$  گرم (از خانه حیوانات دانشکده دامپزشکی دانشگاه شهید چمران اهواز) استفاده شد. حیوانات در گروه های 7 تایی در قفس های پلاستیکی گلاس در شرایط آزمایشگاهی با دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی گراد مجهز به سیستم تنظیم نور 12 ساعت روشنایی و 12 ساعت تاریکی همراه با تهویه مناسب نگهداری شدند. نانو اکسید روی با اندازه کوچکتر از 70 نانومتر (شرکت لولیتک آلمان) به میزان مورد نیاز روزانه قبل از شروع آزمایش در سالیان 0/9% حل و به مدت 22 دقیقه توسط دستگاه حمام اولترا سونیک 2600 S (شرکت پارس نهند ایران)، پراکنده شده و قبل از هر بار تزریق ترکیب مجدداً به مدت 1 دقیقه توسط دستگاه شیکر پراکنده گردید. اکسید روی معمولی (شرکت مرک آلمان) نیز به میزان مورد نیاز قبل از شروع آزمایش توسط دستگاه شیکر به مدت 5 دقیقه در سالیان 0/9% پراکنده شد. 3 گروه از موشها مقادیر 1، 2/5 و 5 میلیگرم بر کیلوگرم نانو اکسید روی و 3 گروه دیگر اکسید روی معمولی و گروه کنترل، سالیان 0/9% را به صورت تزریق حاد و داخل صفاقی دریافت کردند. 30 دقیقه بعد از تزریق داروها تست رفتاری از طریق دستگاه Step-Down (مدل ST-5500، شرکت برج صنعت تهران) انجام شد. این دستگاه جهت ارزیابی رفتار اجتنابی غیر فعال در موش ها استفاده می شود. ابعاد جعبه  $30 \times 30 \times 40$  سانتی متر بوده و سه دیواره از جنس پلکسی گلاس با رنگ تیره و دیواره جلویی از جنس پلکسی گلاس شفاف است که رفتار حیوان در آن قابل مشاهده است. جعبه دارای کف میله ای از جنس استیل زنگ نزن است و یک سکوی چوبی (با ابعاد  $4 \times 4 \times 4$  سانتی متر) در مرکز کف میله ای قرار می گیرد. در زمان آموزش موش را روی سکوی چوبی قرار داده و زمان تاخیر پایین آمدن از سکوی چوبی ثبت گردید. موش بلافاصله پس از پایین آمدن از سکوی چوبی، شوک الکتریکی 15 ولت را برای مدت 15 ثانیه از طریق کف میله ای دریافت کرده (آموزش) و سپس موش به قفس برگردانده شد. موشی که آموزش دیده (شوک الکتریکی)، روز بعد یعنی روز آزمون (زمان به یاد آوردن پس از 24 ساعت) مجدداً روی سکوی چوبی درون دستگاه قرار داده شد و زمان تاخیر پایین آمدن از سکو ثبت گردید. البته در روز آزمون شوک الکتریکی

همکاران نیز گزارش کردند که قرار گرفتن طولانی مدت در معرض نانو اکسید روی ممکن است هومئوستاز روی در سیناپس‌ها را در هم شکسته و منجر به افزایش LTP و در مقابل تضعیف دراز مدت ناکافی شود و عدم تعادل بین این دو مکانیسم فرآیند اکتساب را به تاخیر انداخته و احتمالاً باعث تضعیف حافظه می شود (17). در بخش دیگر این مطالعه نشان داده شد که تفاوت معنی‌داری بین اثرات هر دو اکسید روی در دوزهای مشابه وجود ندارد و این در حالی است که مشخص شده نانو ذرات اکسید روی برای ورود به داخل سلولها یا مستقیماً از غشا سلول و یا از خلال کانال‌ها و پروتئین‌های غشا و برخی نیز به واسطه آندوسیتوز وارد سلول می‌شوند (19). برخی مطالعات نشان داده اند سمیت حاد نانوذره اکسید روی، اکسید روی توده‌ای و  $Zn^{2+}$  کاملاً شبیه به یکدیگر است (6). به این ترتیب به نظر می‌رسد یون‌های  $Zn^{2+}$  رها شده از اکسید و نانو اکسید روی با ورود به سلول‌ها هومئوستاز را در سیناپس‌ها به هم زده و ممکن است از طریق فرآیندهای درون سلولی باعث افزایش بیش از حد LTP و در مقابل LTD (Long Term Depression) ناکافی شود (17) که نتیجه آن نقصان حافظه می باشد. از طرف دیگر ازدیاد روی می‌تواند باعث مهار بیش از حد گیرنده‌های NMDA در هیپوکامپ شود. یون‌های آزاد  $Zn^{2+}$  به طور عمده در وزیکول‌های سیناپسی زیر مجموعه خاصی از نورون‌های گلوتاماترژیک منتشر در مغز، مخصوصاً در سلول‌های گرانولی ناحیه دنداندار هیپوکامپ وجود دارد (20 و 21). فیبرهای خزه‌ای حاوی روی در وزیکول‌های پیش‌سیناپسی هستند و 45 درصد مسیر شافر-کولترال نیز حاوی  $Zn^{2+}$  هستند و ممکن است به عنوان یک نوروترانسمیتر آندوژن به کار گرفته شود و اثرات مهاری بر گیرنده‌های NMDA ایجاد کند. القای LTP در مسیر شافر-کولترال وابسته به فعالیت این گیرنده‌ها است (21 و 22). نخستین نقش  $Zn^{2+}$  کاهش دادن جریان گیرنده NMDA است. اثرات مهاری عنصر روی بر گیرنده NMDA به دلیل نقش مهم این گیرنده‌ها در انتقال و پلاستیسیته سیناپسی بسیار مورد توجه است (23). این گیرنده‌ها کانال‌های دریچه‌دار گلوتامات هستند که مسئول بخش تحریکی جریان‌های پس‌سیناپسی در سیناپس‌های مرکزی هستند (23). گیرنده‌های NMDA متنوع هستند و انواعی از آنها نسبت به یون روی به عنوان یک بلاکر درون‌زا حساسیت نشان می‌دهند (20). بخش خارج سلولی هر زیر واحد گیرنده NMDA لیگاند‌های فعال آلوستریکی مثل  $Zn^{2+}$  را متصل می‌کند، دو نوع جایگاه متصل شونده به  $Zn^{2+}$  در زیر واحدهای جداگانه وجود دارد که گیرنده NMDA را از طریق مکانیسم‌های متفاوتی مهار می‌کنند (23). احتمال می‌رود تزریق قبل از آموزش اکسید و نانو اکسید روی باعث ازدیاد  $Zn^{2+}$  در سیناپس‌های مسیر گلوتاماترژیک شده و مهار بیش از حد گیرنده‌های NMDA رخ دهد که در نهایت باعث کاهش بروز LTP و کاهش اکتساب و یادگیری شود. همچنین مهار LTP توسط روی ممکن است با بلوک کانال‌های کلسیمی ترمینال‌های عصبی توجیه شود که باعث کاهش دامنه EPSP (Excitatory Post Synaptic Potential) می‌شود (22). در این پژوهش دوز 5 میلی گرم هر دو اکسید روی اختلال نسبی در حافظه طولانی مدت 1 و 7 روز ایجاد نمود اما در کل اثر کمتری نسبت به دوز 2/5 میلی گرم نشان داد. به نظر می‌رسد در دوز 5 میلی گرم تعداد نانو ذرات بیشتر است، تحرک و جنب و جوش نانو ذرات بالاتر و امکان برخورد آنها در سوسپانسیون بیشتر است و این امر می‌تواند باعث اتصال ذرات به یکدیگر شود (24 و 25). از طرفی برخی مطالعات نشان داده اند با گذشت زمان نانوذرات



نمودار 1. اثر اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی (2/5 و 5 میلی

گرم/کیلوگرم) بر حافظه اجتنابی غیر فعال (در طول یک هفته) با استفاده از دستگاه Step-down. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  SEM است.  $p < 0/01$  و  $p < 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل



نمودار 2. اثر اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی (2/5 و 5 میلی

گرم/کیلوگرم) بر فعالیت حرکتی (در طول یک هفته) با استفاده از دستگاه Open-field. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  SEM است

## بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه نشان داده شد دوزهای 2/5 و 5 میلی گرم/کیلوگرم اکسید روی در دو اندازه معمولی و نانو منجر به کاهش یادگیری و حافظه در موش سوری نر گردید. بخشی از این نتایج که مربوط به اثر نانو اکسید روی بر حافظه می باشد با نتایج ValipourChahardahcharic و همکاران همخوانی دارد. در مطالعه مذکور نشان داده شد که تجویز حاد نانو اکسید روی باعث تضعیف فرآیند حافظه در رت‌های ویتار می شود اما آنها نشان دادند که این اثر تضعیف کننده مربوط به خاصیت استرس اکسیداتیو این نانو ذره نمی باشد (18). Han و

می باشد. با توجه به نقش گیرنده های گلوتاماترژیک مانند NMDA بر شناخت و یادگیری و ارتباط آن با یون روی پیشنهاد می شود که اثر آگونیست ها و آنتاگونیست های این گیرنده در کنار اثرات اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی بر رفتار های شناختی مورد بررسی قرار گیرد. با توجه به نتایج فوق به نظر می رسد تضعیف حافظه دراز مدت توسط اکسید روی تحت تاثیر سایز ذرات آن قرار نمی گیرد.

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه شهید چمران اهواز جهت حمایت های مالی و معنوی از این تحقیق، تقدیر و تشکر می گردد.

تمایل بیشتری برای تجمع پذیری پیدا می کنند (24). فرضیه دیگر در مورد اثر کمتر در دوز بالاتر این است که احتمالاً جذب  $Zn^{2+}$  به سلول ها توسط گیرنده های خاصی مثل پروتئین های متصل شونده به فلزات کنترل می شود (26) و احتمالاً مقدار یون های  $Zn^{2+}$  تولید شده از اکسید و نانو اکسید روی در دوز 2/5 برای اثر بر این گیرنده ها کافی بوده و در نتیجه با افزایش غلظت به علت اشباع این گیرنده ها جذب  $Zn^{2+}$  به داخل سلول ها افزایش نمی یابد بلکه در یک مقدار معین ثابت می ماند. Izumi و همکارانش نشان دادند روی در غلظت های میکرومولار کم، هیچ تاثیری بر LTP در برش های ناحیه CA1 هیپوکامپ ندارد ولی در غلظت های میکرومولار بالا، باعث تضعیف LTP می شود (27). در مطالعه ما نیز تزریق حاد قبل از آموزش اکسید و نانو اکسید روی در دوز 1 میلی گرم /کیلوگرم تغییری در فرآیند یادگیری ایجاد نکرد که مویدی بر نتایج فوق

## Comparison of the Effects of Pre-training Administration of Zinc Oxide and Zinc Oxide Nanoparticles on Long-term Memory of Adult Male Mice

N. Eisapare (BSc)<sup>1</sup>, M.Kasmati (PhD)<sup>\*1</sup>, T. Mohammadi (PhD)<sup>1</sup>

1.Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Medical Sciences, I.R. Iran

J Babol Univ Med Sci; 18(1); Jan 2016; PP:37-43

Received: Jun 30<sup>th</sup> 2015, Revised: Jul 29<sup>th</sup> 2015, Accepted: Sep 28<sup>th</sup> 2015.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Zinc oxide nanoparticles are one of the most widely used nanoparticles in fields of industry, medicine, pharmaceutical sciences, cosmetics, and nutrition. Multiple studies have demonstrated the negative effects of zinc oxide nanoparticles on the nervous system, while others have revealed their enhancing effects on the activity of nerve cells, involved in memory processes. The aim of this study was to compare the effects of zinc oxide nanoparticles and zinc oxide on long-term memory of mice.

**METHODS:** In this experimental study, 49 NMRI adult male mice, with the mean weight of 25±5 g, were randomly divided into seven groups, each consisting of seven mice: control group, three treatment groups receiving zinc oxide nanoparticles (1, 2.5, and 5 mg/kg of zinc oxide nanoparticles, respectively), and three treatment groups receiving zinc oxide (1, 2.5, and 5 mg/kg of zinc oxide, respectively). Intraperitoneal injections were performed before training (electric shock). Passive avoidance memory of mice was evaluated, using the Step-Down device. The latency time to descend the platform was regarded as an indicator of memory on days 1, 3, and 7 following training.

**FINDINGS:** Pre-training administration of zinc oxide nanoparticles and zinc oxide at a dose of 2.5 mg/kg yielded no effects on the motor activity of mice. However, a significant decline was reported in the latency time to descend the platform on days 1, 3, and 7 following training (58±17, 45±13, and 39±14 in the zinc oxide group and 93±18, 62±12, and 14±3 in the nano zinc oxide group, respectively) (p<0.01); however, the dosage of 5 mg/kg had less significant short-term effects (130±38, 49±14, and 68±10 in the zinc oxide group and 132±46, 41±13, and 58±24 in the nano zinc oxide group, respectively). Also, the dosage of 1 mg/kg was almost ineffective.

**CONCLUSION:** The results showed that weakened long-term memory, caused by zinc oxide administration, is not influenced by the size of particles.

**KEY WORDS:** *Memory, Nanoparticles, Zinc oxide.*

### Please cite this article as follows:

Eisapare N, Kasmati M, Mohammadi T. Comparison of the Effects of Pre-training Administration of Zinc Oxide and Zinc Oxide Nanoparticles on Long-term Memory of Adult Male Mice. J Babol Univ Med Sci. 2016;18(1):37-43.

\*Corresponding Author: M.Kasmati (PhD)

Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Medical Sciences, I.R.Iran

Tel: +98 61 33331045

Email: m.kesmati@scu.ac.ir

## References

1. Kesmati M, Torabi M, Ghandizadeh-Dezfuli M. Nanoparticles of zinc oxide reduces acute somatic pain in adult female wistar rats. *Zahedan J Res Med Sci*. 2014;16(2):24-8.[In Persian]
2. Handy RD, Von Der Kammer F, Lead JR, Hasselov M, Owen R, Crane M. The eco toxicity and chemistry of manufactured nanoparticles. *Ecotoxicology*. 2008;17(4):287-314.
3. Emamifar A, Kadivar M, Shahedi M, Soleimani-Zad S. Evaluation of nanocomposite packaging containing Ag and ZnO on shelf life of fresh orange juice. *Innov Food Sci Emerg Technol*. 2010;11(4):742-8.
4. Schrand AM, Rahman MF, Hussain SM, Schlager JJ, Smith DA, Syed AF. Metal-based nanoparticles and their toxicity assessment, *WIREs Nanomed Nanobiotechnol*. 2010;2(5):544-68.
5. Win Shwe TT, Fujimaki H. Nanoparticles and neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 2011;12(9):6267-80.
6. Xiong D, Fang T, Yu L, Sima X, Zhu W. Effects of nano-scale TiO<sub>2</sub>, ZnO and their bulk counterparts on zebrafish: Acute toxicity, oxidative stress and oxidative damage. *Sci Total Environ*. 2011;409(8):1444-52.
7. Golub MS, Keen CL, Gershwin ME, Hendrickx AG. Developmental zinc deficiency and behavior. *J Nutr*. 1995;125(8 Suppl):2263-71.
8. Smith M, Harris P. The effects of severe zinc deficiency on the spatial working memory of young and adult female rats laurende vito and Leanne nassar. *Colgate University Journal of the Sciences*, 2000; 155-162.
9. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJ, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. *Lancet*. 2002; 360(9329):290-4..
10. Ebuehi OAT, Akande GA. Effect of zinc deficiency on memory, oxidative stress and blood chemistry in rats. *Int J Bio Chem Sci*. 2009;3(3):513-23.
11. Bardosono S, Dewi L.E, Sukmaniah S, Permadhi I. D, Eka A, Lestarina L. Effect of a sixmonth iron-zinc fortified milk supplementation on nutritional status, physical capacity and speed learning process in Indonesian underweight schoolchildren: randomized, placebo-controlled, *Medical J. Indonesia*, 2009; 18: 191-200.
12. Gojova A, Guo B, Kota RS, Rutledge JC, Kennedy IM, Barakat AI. Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115(3):403-9.
13. Brunner TJ, Wick P, Manser P, Spohn P, Grass RN, Limbach LK, et al. In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environ Sci Technol*. 2006;40(14):4374-81.
14. Reddy KM, Feris K, Bell J, Wingett DG, Hanley C, Punnoose A. Selective toxicity of zinc oxide nanoparticles to prokaryotic and eukaryotic systems. *Appl Phys Lett* 2007; 90(213902): 213902-1–213902-3.
15. Deng X, Luan Q, Chen W, Wang Y, Wu M, Zhang H et al. Nanosized zinc oxide particles induce neural stem cell apoptosis. *Nanotechnology* 2009; 20(11): pp. 7.
16. Eizadi-Mood N, Pourabdian S, Fallah M. Effects of chronic Zinc Fume exposure on memory and cognition. *Iran J Toxicol*. 2010;3(3):317-23.
17. Han D, Tian Y, Zhang T, Ren G, Yang Zh. Nano-zinc oxide damages spatial cognition capability via over-enhanced long-term potentiation in hippocampus of Wistar rats. *Int J Nanomedicine*. 2011;6:1453-61.
18. Valipour S, Hoseini SE, Vahdati A, Kesmati M. The effects of acute administration of zinc oxide nanoparticles on long term memory in the presence and absence of vitamin C in adult male rat. *Adv Environ Biol*. 2014;8(13): 260-6.
19. Chang YN, Zhang M, Xia L, Zhang J, Xing G. The toxic effects and mechanisms of CuO and ZnO nanoparticles. *Materials*. 2012;5(12):2850-71.
20. Takeda A, Fuke S, Ando M, Oku N. Positive modulation of long-term potentiation at hippocampal CA1 synapses by low micromolar concentrations of Zinc. *Neuroscience*. 2009;158(2): 585-91.

- 21.Talaei Zavareh SA, Hamidi G, Salami M. Long Term Potentiation as a Mechanism for Learning and Memory. *Yakhteh Med J*.2009;11(2):88-105.[In Persian].Available from:[http://www.sid.ir/fa/VEWSSID/J\\_pdf/54213884202.pdf](http://www.sid.ir/fa/VEWSSID/J_pdf/54213884202.pdf)
- 22.Turner YT, Soliman RIM. Effects of zinc on spatial reference memory and brain dopamine (D1) receptor binding kinetics in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2000;24(7):1203-17.
- 23.Amico-Ruvio S, Murthy ES, Smith PT, Popescu KG. Zinc Effects on NMDA receptor gating kinetics. *Biophys J*. 2011;100(8):1910-18.
- 24.Adams L, Lyon D, Alvarez P. Comparative eco-toxicity of nanoscale TiO<sub>2</sub>, SiO<sub>2</sub>, and ZnO water suspensions. *Water Res*. 2006; 40(19):3527-32.
- 25.Singh R, Pantarotto D, Lacerda L, Pastorin G, Klumpp C, Prato M, et al. Tissue bio-distribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers. *Proc Natl AcadSci USA*. 2006; 103(9):3357-62.
- 26.Baek M, Chung HE, Yu J, Lee JA, Kim TH, Oh JM, et al. Pharmacokinetics, tissue distribution and excretion of zinc oxide nanoparticles. *Int J Nanomedicine*. 2012; 7:3081-97.
- 27.Izumi Y, Auberson YP, Zorumski CF. Zinc modulates bidirectional hippocampal plasticity by effects on NMDA receptors. *Neurosci*. 2006; 26(27):7181-8.