

## Comparing the Preand Post-training Administration of Magnesium Oxide Nanoparticles on Passive Avoidance Memory in Adult Male Mice

Zeynab Sargholi nootarki<sup>1</sup>, Mahnaz Kesmati<sup>1\*</sup>, Mehdi Poormehdi Borujeni<sup>2</sup>

1- Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Khuzestan, Iran

2- Department of Health, Shahid Chamran University of Ahvaz, Khuzestan, Iran

Received: 4 Feb 2015, Accepted: 6 May 2015

### Abstract

**Background:** Failure to pass the blood-brain barrier is a serious challenge to the use of magnesium in the treatment of neurologic disorders. But, recently, applying magnesium oxide nanoparticles that is capable of crossing biological barriers has created new hopes. According to the reinforcing effects of magnesium oxide nanoparticles on memory and ambiguity in the best time of application and duration of its effects, the aim of the present study was to compare effects of pre-and post-training administration of different doses of magnesium oxide nanoparticles on long-term memory.

**Materials and Methods:** In this experimental study, fifty- six adult male NMRI mice in the control group and receiving magnesium oxide nanoparticles group at doses of 1, 2.5 and 5 mg/kg (I.P) before and after training were used. Long-term memory of mice in a week on days 1,3and7 days after training (shock) by using step-down device and passive avoidance learning method was assessed. Time latency in coming down the secure platform was considered as the memory assessment scale.

**Results:** The results showed that injection of nano-magnesium oxide in both the 2.5 and 5 mg/kg improved memory through increasing the latency in coming down the secure platform during a week ( $p<0.001$ ), without any changes in locomotor activity, whereas, it had no effect at 1 mg dose. Pre-training injection of magnesium oxide nanoparticles increased memory relatively, it wasn't statistically significant compared to the control group.

**Conclusion:** According to the above results, magnesium oxide nanoprticles improves long term memory, and it is possible when the training and the acquisition has occurred, otherwise it will not make a significant impact.

**Keywords:** Magnesium, Memory, Mouse, Nano Particles

\*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Email: m.kesmati@scu.ac.ir

## مقایسه تجویز پیش و پس از آموزش نانو ذرات اکسید منیزیم بر حافظه ی اجتنابی غیرفعال در موش سوری نر بالغ

زینب سرقلی نوترکی<sup>۱</sup>، مهناز کسمتی<sup>۲\*</sup>، مهدی پورمهدی بروجنی<sup>۳</sup>

۱- کارشناسی ارشد، گروه زیست شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، خوزستان، ایران

۲- استاد، گروه زیست شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، خوزستان، ایران

۳- دانشیار، گروه بهداشت، دانشگاه شهید چمران اهواز، خوزستان، ایران

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۴/۲/۱۶

### چکیده

**زمینه و هدف:** عدم عبور منیزیم از سد خونی- مغزی، چالشی جدی برای استفاده درمانی این عنصر در بیماری‌های نورولوژیک می‌باشد. اما اخیراً کاربرد نانوذرات اکسید منیزیم که قادر به عبور از سد های بیولوژیک است امیدهای تازه‌ای را ایجاد نموده است. با توجه به اثرات تقویت کننده نانو ذرات اکسید منیزیم بر حافظه و مشخص نبودن بهترین زمان کاربرد و مدت تاثیر آن، هدف از مطالعه حاضر، مقایسه اثرات تجویز پیش و پس از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم بر حافظه بلندمدت بوده است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، از ۵۶ سر موش سوری نر بالغ نژاد NMRI در گروه‌های کنترل و دریافت کننده نانو اکسید منیزیم در دوزهای ۱، ۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم (به صورت درون صفاقی) پیش و پس از آموزش استفاده شد. حافظه ی دراز مدت موش‌ها طی یک هفته در روزهای ۱، ۳ و ۷ روز پس از آموزش (دریافت شوک) به روش یادگیری اجتنابی غیرفعال و به کمک دستگاه استپ داون ارزیابی گردید. زمان تاخیر پایین آمدن از سکوی امن، معیار سنجش حافظه در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد که تزریق پس از آموزش نانو اکسید منیزیم در دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم، بدون تغییر در فعالیت حرکتی، با افزایش معنی دار در زمان تاخیر پایین آمدن از سکوی امن طی مدت یک هفته باعث بهبود حافظه شد ( $p < 0.001$ )، ولی در دوز ۱ میلی گرم بی تاثیر بود. تزریق پیش از آموزش نانو اکسید منیزیم منجر به افزایش نسبی حافظه گردید، اما نسبت به گروه کنترل معنی دار نبود.

**نتیجه گیری:** براساس نتایج فوق، مصرف نانوذرات اکسید منیزیم باعث بهبود حافظه دراز مدت شده و این امر زمانی امکان پذیر است که مرحله آموزش و اکتساب رخ داده باشد، در غیر این صورت تاثیر قابل ملاحظه‌ای ایجاد نمی‌نماید.

**واژگان کلیدی:** منیزیم، حافظه، موش سوری، نانوذرات

\*نویسنده مسئول: اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، گروه زیست شناسی

Email: m.kesmati@scu.ac.ir

## مقدمه

حافظه از عالی‌ترین سطوح عملکردی دستگاه عصبی مرکزی (۱) و به عنوان فرآیندی که شامل رمزگذاری، ذخیره سازی و بازیابی اطلاعات از دنیای پیرامون است تعریف می‌شود (۲). یکی از موارد مهم تاثیرگذار بر فرایند حافظه یون منیزیم می‌باشد که نقش بزرگی را در متابولیسم سلولی بازی می‌کند و برای عملکرد صحیح سیستم عصبی بسیار حیاتی و مهم است. اختلال و انحراف در هومئوستاز منیزیم منجر به اختلال در نظم بیوشیمیایی و کمک به اختلالات روانی و عصبی مانند افسردگی، پارکینسون، آلزایمر، گلوکوما و غیره می‌شود (۳). شواهد و مدارک اخیر حاکی است که منیزیم نقش مهمی در آزادسازی نوروترانسمیترها، قابلیت تحریک‌پذیری نورونی و انعطاف‌پذیری سیناپسی ایفا می‌کند (۴). مطالعات پیشین نشان می‌دهند که این یون یک تنظیم‌کننده مثبت انعطاف‌پذیری سیناپسی است، زیرا به طور عملی تعداد مکان‌های رهایش پیش سیناپسی را افزایش می‌دهد، در نتیجه انتقال سیناپسی زیاد می‌گردد و اعمال حافظه و یادگیری را بهبود می‌بخشد (۵). یکی از فعالیت‌های مهم این یون در مغز، ارتباط مستقیم با گیرنده‌هایی بنام NMDA (گیرنده‌های گلوتاماتی) است که در بیشتر پایانه‌های سیستم عصبی مرکزی قرار دارند (۶، ۷). این عنصر اثرات مختلفی در غلظت‌های گوناگون بر اعمال فکری و عصبی دارد و این کار را از طریق بسیاری از مکانیسم‌های بیوشیمیایی که به کمک گیرنده NMDA تنظیم می‌شوند انجام می‌دهد (۸). این گیرنده‌های گلوتاماتی نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی در فرآیندهای یادگیری و حافظه و مکانیسم تقویت طولانی مدت (LTP) دارند. یکی از ویژگی‌های مهم این گیرنده انسداد وابسته به ولتاژ آن از طریق یون‌های منیزیم است و این مسئله ارتباط خاصی با پدیده LTP دارد (۹). منیزیم به سختی قادر به عبور از سد خونی-مغزی است و حتی تزریق درون وریدی آن منجر به افزایش کمی در میزان این یون در مایع مغزی-نخاعی می‌شود. بنابراین برای مطالعه اثر منیزیم مغزی روی یادگیری و حافظه به شناخت

ترکیب مناسبی از آن نیاز داریم که میزان بارگیری این یون را به داخل مغز افزایش دهد (۵). امروزه فناوری نانو به عنوان یک رویکرد مهم علمی و صنعتی در دنیا مطرح است. خصوصیت مهم نانوداروها بالاتر بودن نسبت سطح به حجم آن‌ها در مقایسه با داروهای معمولی است که این افزایش باعث عبور راحت‌تر آن‌ها از سد خونی-مغزی، افزایش حلالیت و افزایش سرعت جذب و کارایی آن‌ها می‌شود (۴). در مطالعه اخیر عبدالله زاده و همکاران نشان داده شد که تجویز حاد پیش و پس از آموزش نانوذرات اکسید منیزیم موجب تقویت حافظه دراز مدت در موش‌های نر می‌شود و اثر قابل ملاحظه‌ای را در پیش‌گیری فراموشی ناشی از مرفین اعمال می‌کند. در این رابطه اظهار شده است که نانو ذرات اکسید منیزیم به علت عبور راحت‌تر از سد خونی-مغزی، اثرات مثبت خود را در یادگیری و حافظه اعمال می‌نماید و با سیستم اوپیوئیدی نیز تداخل اثر دارد (۱۰). در رابطه با مدت اثر و بهترین زمان تجویز نانو ذرات اکسید منیزیم بر حافظه، اطلاعات چندانی در دست نیست. از این رو، هدف از مطالعه حاضر، بررسی و مقایسه تجویز پیش و پس از آموزش نانوذرات اکسید منیزیم بر حافظه طولانی مدت در موش سوری نر بالغ می‌باشد.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، از موش‌های سوری نر بالغ نژاد NMRI (تهیه شده از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز) با دامنه‌ی وزنی ۲۵ تا ۳۵ گرم استفاده شد. در راستای انجام این تحقیق، کلیه اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مدنظر قرار گرفته شد. این حیوانات به صورت گروه‌های هفت تایی نگهداری گردیدند و برای سازگاری با محیط جدید حدود یک هفته قبل از شروع آزمایش، به حیوان‌خانه منتقل شدند. تمام حیوانات در شرایط مناسب (۱۲ ساعت تاریکی-روشنایی و دمای  $23 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد) در قفس مخصوص نگهداری شدند. حیوانات به جز زمان آزمایش به آب و غذای کافی دسترسی داشتند.

زمان تاخیر برای پایین آمدن از سکو تا زمانی که هر چهار دست و پا کف صفحه قرار بگیرند از طریق کرنومتر ثبت می‌شود. بعد از پایین آمدن روی کف صفحه، حیوان فوراً یک شوک الکتریکی را به مدت ۱۵ ثانیه دریافت می‌کند. قبل از پایان یافتن مدت شوک حیوان به سرعت از دستگاه خارج می‌شود و تزریقات مورد نظر انجام می‌گیرد (۱۱، ۱۲).

**آزمون:** مرحله آزمون به مدت ۲۴ ساعت پس از مرحله آموزش انجام شد که روش آن با روش مرحله آموزش یکسان بود، با این تفاوت که هیچ شوکی در این مرحله به حیوان داده نمی‌شد، بدین ترتیب دوباره هر حیوان به آرامی روی سکوی چوبی کف جعبه قرار داده می‌شد و تأخیر در پایین آمدن از سکو به عنوان معیار تثبیت حافظه یا بازسازی حافظه در نظر گرفته می‌شد. در این آزمایش‌ها سقف زمانی برای توقف موش بر روی سکو حداکثر ۳۰۰ ثانیه بود. بعد از هر آزمون دستگاه از طریق پنبه آغشته به سالیل تمیز می‌شد (۱۱). هنگامی که حیوانات به مرحله یادگیری برسند، می‌توان گفت تجویز دارو، یک درمان تسهیل شده است، یعنی زمانی که میزان تاخیر آن‌ها برای پایین آمدن از سکوی چوبی بین مرحله آموزش و آزمون افزایش یابد و علاوه بر این اندازه آزمون بالاتر از گروه کنترل رود، این افزایش به این معنی است که حیوان به درستی یاد گرفته است (۱۲). از آن جایی که هدف ما مطالعه حافظه طولانی مدت می‌باشد، علاوه بر انجام مرحله آزمون در ۲۴ ساعت بعد، این آزمون ۳ و ۷ روز پس از مرحله آموزش نیز انجام شد. در ادامه از دستگاه میدان باز جهت اطمینان از عدم تأثیر دارو بر فعالیت حرکتی استفاده گردید. از این دستگاه برای تعیین شاخص‌های مختلف فعالیت حرکتی در آزمایشات مختلف استفاده شده است. این دستگاه، جعبه‌ای از جنس پلکسی گلاس به طول و عرض و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر می‌باشد که بر روی یک صفحه چوبی قرار دارد. این صفحه چوبی با ۴ خط متقاطع به ۹ قسمت تقسیم شده است. روش کار این دستگاه به این صورت است که هرگاه سر و دو اندام جلویی حیوان از یکی از این خطوط عبور کرد، یک شماره برای حیوان در نظر گرفته

آزمایش‌های یادگیری و حافظه در دوره روشی و در محدوده ساعت ۸ تا ۱۴ انجام می‌شد و هر حیوان یک بار برای انجام آزمایش مورد استفاده قرار می‌گرفت. برای این منظور، از ۵۶ سرموش سوری که در ۸ گروه هفت تایی تقسیم‌بندی شده بودند استفاده شد. داروهای مورد استفاده قبل از انجام آزمایش‌ها آماده می‌شدند. نانو ذرات اکسید منیزیم در دوزهای ۱، ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (به صورت درون صفاقی) پیش و پس از آموزش استفاده شد که جهت راحتی تزریق و اثر بخشی بهتر به صورت درون صفاقی تزریق گردید. تمامی تزریقات به صورت درون صفاقی انجام گرفت، حافظه طولانی مدت موش‌ها طی یک هفته در روزهای ۱، ۳ و ۷ روز پس از آموزش (دریافت شوک) به روش یادگیری اجتنابی غیر فعال و به کمک دستگاه استپ داون ارزیابی گردید.

دستگاه استپ داون شامل یک جعبه از جنس پلکسی گلاس به ابعاد ۴۰×۳۰×۳۰ سانتی‌متر مکعب است و کف آن از میله‌های فولادی است که هر کدام از میله‌ها ۰/۳ سانتی‌متر قطر دارند و به فاصله ۱ سانتی‌متری از هم قرار می‌گیرند. یک سکوی چوبی به ابعاد ۴×۴×۴ سانتی‌متر مکعب در مرکز کف صفحه قرار داده می‌شود. شوک‌های الکتریکی با مشخصات فرکانس یک هرتز و ولتاژ ۵۰ ولت به مدت ۱۵ ثانیه به وسیله یک تحریک کننده (استیمولاتور) به میله‌های کف جعبه انتقال داده می‌شود که سبب انتقال شوک به دست و پای حیوان می‌گردد. وقتی حیوان بر روی سکو قرار می‌گیرد بر اساس یک تمایل ذاتی دوست دارد از سکو به پایین و بر روی کف میله‌ای برود، اما در صورتی که در این مکان به حیوان شوک وارد شده باشد بر خلاف میل ذاتی از پایین رفتن از روی سکو اجتناب می‌کند. به عبارت دیگر یک یادگیری اجتنابی مهارتی شکل می‌گیرد. زمان تاخیر پایین آمدن از سکوی امن معیار سنجش حافظه در نظر گرفته می‌شود (۱۳). این روش شامل دو مرحله آموزش و آزمون می‌باشد.

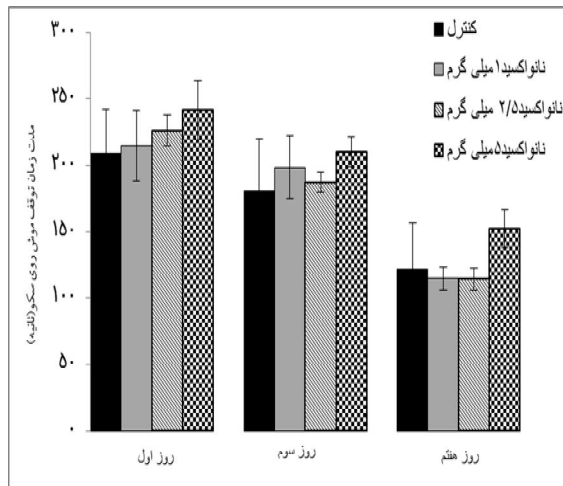
**آموزش:** در مرحله آموزش، حیوانات به آرامی روی سکوی چوبی وسط دستگاه قرار داده می‌شوند و مدت

گرفته شد. برای انجام محاسبات آماری و رسم نمودارها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد.

### یافته‌ها

نتایج آزمایش‌های مرحله اول

اثر تزریق قبل از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵، ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل: همان طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، حیواناتی که این مقادیر از نانو اکسید منیزیم را قبل از مرحله آموزش دریافت کردند تاثیر معنی داری در میزان حافظه شان نسبت به گروه کنترل از خود نشان ندادند و زمان توقف آنها روی سکوی دستگاه استپ داون نسبت به گروه کنترل تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشت، اما به طور نسبی توانستند تا حدودی حافظه را افزایش دهند.



نمودار ۱. اثر تزریق پیش از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل بر مدت زمان توقف موش سوری بر سکوی دستگاه (توقف موش بر سکوی دستگاه) در روز اول، سوم و هفتم پس از آموزش؛ هر ستون بیانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار مربوط به هفت موش سوری است. تفاوت معنی داری بین گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف نانو اکسید و گروه کنترل وجود ندارد، ولی به طور نسبی منجر به افزایش حافظه شده‌اند.

نتایج فعالیت حرکتی آزمایش‌های مرحله اول

نمودار ۲ اثر تزریق قبل از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵، ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) بر

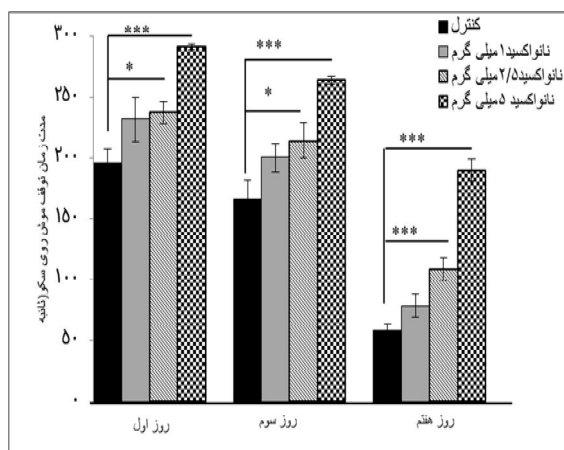
می‌شود. تعداد خطوط قطع شده در یک دوره زمانی معین نمودی از فعالیت حرکتی حیوان است. در هنگام انجام آزمایشات برای عادت کردن حیوان به محیط دستگاه، هر حیوان به مدت ۱۰ دقیقه در مرکز دستگاه به حال خود رها می‌گردد و بعد فعالیت حرکتی اندازه‌گیری می‌شود. آزمایش‌های انجام شده در این پژوهش عبارت‌اند از:

۱- آزمایش‌های مرحله اول: سه گروه از حیوانات، هر گروه یکی از مقادیر مختلف نانو ذرات اکسید منیزیم (۱، ۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را به صورت درون صفاقی دریافت کردند. این حیوانات نیم ساعت پس از دریافت دارو مرحله آموزش را گذراندند و ۱، ۳ و ۷ روز بعد از آموزش در همان ساعت مرحله آزمون را برای ارزیابی میزان حافظه بلندمدتشان طی کردند. برای این سه گروه، گروه کنترلی قرار داده شد که نیم ساعت قبل از آموزش، سالیان را به جای نانو اکسید منیزیم به صورت درون صفاقی دریافت کردند و سپس مرحله آموزش و آزمون را طبق روال گروه‌های قبلی گذراندند. هم چنین فعالیت حرکتی آنها در همان روزها ارزیابی شد.

۲- آزمایش‌های مرحله دوم: در این آزمایش سه گروه از حیوانات، هر گروه یکی از مقادیر مختلف نانو ذرات اکسید منیزیم (۱، ۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) را بلافاصله پس از مرحله آموزش به صورت درون صفاقی دریافت نمودند، کلیه این حیوانات ۱، ۳ و ۷ روز بعد از آموزش در همان ساعت مرحله آزمون را برای ارزیابی میزان حافظه بلندمدتشان گذراندند. برای این سه گروه، گروه کنترلی قرار داده شد که بلافاصله پس از آموزش، سالیان را به جای نانو اکسید منیزیم به صورت درون صفاقی دریافت کردند و سپس مرحله آزمون ۱، ۳ و ۷ روزه را طبق روال گروه‌های قبلی گذراندند. به علاوه، فعالیت حرکتی آنها نیز در همان روزها ارزیابی شد.

در کلیه آزمایش‌های انجام شده به منظور تعیین وجود اختلاف معنی دار بین گروه‌های آزمایشی، از آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی دانت C استفاده گردید و سطح معنی داری نیز کمتر از ۰/۰۵ در نظر

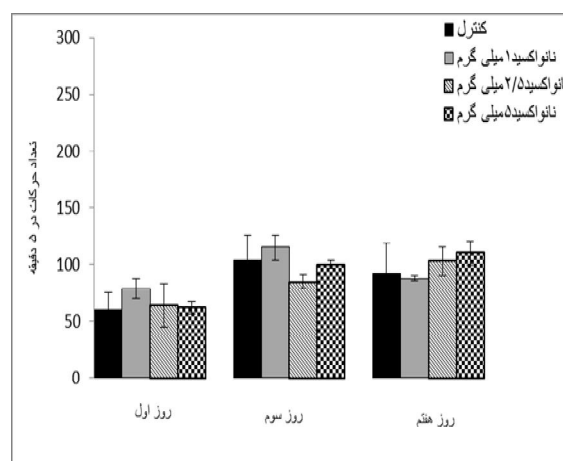
دریافت کرده‌اند در هر سه روز آزمون پس از آموزش در مقایسه با گروه کنترل مدت زمان بیشتری را روی سکوی دستگاه استپ داون مانده و دارای حافظه بهتری می‌باشند ( $p < 0/05$ ) و ( $p < 0/001$ ). هم‌چنین بررسی‌های آماری نشان داده است حیواناتی که دوز ۵ میلی‌گرم نانو اکسید را پس از مرحله آموزش دریافت کرده‌اند در مقایسه با گروه کنترل مدت زمان بیشتری را در هر سه روز آزمون روی سکوی دستگاه استپ داون مانده و دارای حافظه بهتری هستند ( $p < 0/001$ ).



نمودار ۳. اثر تزریق پس از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل بر مدت زمان توقف موش سوری بر سکو (در تست حافظه اجتنابی غیرفعال) طی روز اول، سوم و هفتم پس از آموزش، هر ستون بیان‌گر میانگین  $\pm$  انحراف معیار مربوط به هفت موش سوری است. تفاوت معنی‌داری بین گروه دریافت کننده نانو اکسید منیزیم (۲/۵ و ۵ میلی‌گرم) و گروه کنترل در هر سه روز آزمون وجود دارد ( $p < 0/05$ ) و ( $p < 0/001$ ).

نتایج فعالیت حرکتی آزمایش‌های مرحله دوم نمودار ۴ اثر تزریق قبل از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر فعالیت حرکتی موش‌ها در تست میدان باز را طی ۱، ۳ و ۷ روز پس از آموزش در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. بررسی آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی دانت C نشان داد که حیوانات دریافت کننده این مقادیر از نانو اکسید

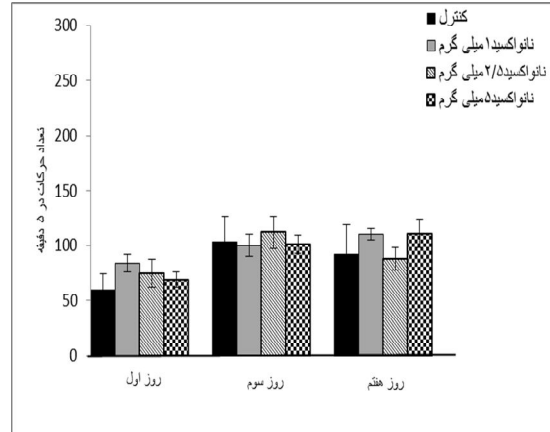
فعالیت حرکتی موش‌ها در تست میدان باز را طی ۱، ۳ و ۷ روز پس از آموزش در مقایسه با گروه کنترل نشان می‌دهد. بررسی آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی دانت C نشان داد که حیوانات دریافت کننده این مقادیر از نانو اکسید هیچ گونه تفاوت معنی‌داری را در مقایسه با گروه کنترل در تعداد حرکات نشان نمی‌دهند.



نمودار ۲. اثر تزریق قبل از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل بر فعالیت حرکتی موش سوری در تست میدان باز طی روز اول، سوم و هفتم پس از آموزش. هر ستون بیان‌گر میانگین  $\pm$  انحراف معیار در هر گروه با ۷ سر موش است. تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم و گروه کنترل در تعداد حرکات وجود ندارد.

نتایج آزمایش‌های مرحله دوم اثر تزریق پس از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵، ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل: همان‌طور که در نمودار ۳ نشان داده شده است، گروهی که دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانو اکسید منیزیم را پس از مرحله آموزش دریافت کردند تاثیر معنی‌داری در میزان حافظه شان نسبت به گروه کنترل از خود نشان ندادند و زمان توقف آن‌ها روی سکوی دستگاه استپ داون نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت. اما بررسی‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تکمیلی دانت C نشان داده است حیواناتی که دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانو اکسید را پس از مرحله آموزش

هیچ تفاوت معنی داری را در مقایسه با گروه کنترل در تعداد حرکات نشان نمی دهند.



نمودار ۴. اثر تزریق پس از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم (۱، ۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم) در مقایسه با گروه کنترل بر فعالیت حرکتی موش سوری در تست میدان باز طی روز اول، سوم و هفتم پس از آموزش. هر ستون، میانگین  $\pm$  انحراف معیار در هر گروه با ۷ سر موش را نشان می دهد. تفاوت معنی داری بین گروه های دریافت کننده مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم و گروه کنترل در تعداد حرکات وجود ندارد.

## بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که اثر نانو ذرات اکسید منیزیم بر حافظه به زمان تجویز آن بستگی دارد، چرا که تزریق پیش از آموزش آن تأثیر قابل ملاحظه ای بر فراخوانی و تثبیت حافظه نداشت، در حالی که مصرف پس از آموزش نانو اکسید منیزیم، متناسب با مقدار افزایش زمان تأخیر پایین آمدن از سکوی امن در دستگاه استپ داون موجب بهبود فراخوانی و تثبیت حافظه در مدل اجتنابی غیرفعال شد و این اثر بدون تأثیر بر میزان فعالیت حرکتی شکل گرفت. بر اساس نتایج هر دو گروه آزمایشات می توان گفت نانو اکسید منیزیم زمانی باعث تقویت فراخوانی و تثبیت حافظه می شود که مرحله آموزش و اکتساب رخ داده باشد، در غیر این صورت تأثیر قابل ملاحظه ای ایجاد نمی نماید.

این نتایج با مطالعات پیشین مبنی بر تأثیر ترکیبات منیزیم بر حافظه منطبق می باشد. در این مطالعات

آزمایشگاهی نشان داده شد که افزایش غلظت منیزیم مایع خارج سلولی می تواند انعطاف پذیری سیناپسی نورون های هیپوکمپ کشت شده را افزایش دهد و متعاقب آن آزمایشات نشان داد که در شرایط طبیعی در بدن افزایش منیزیم مغزی، تسهیل سیناپسی کوتاه مدت و تقویت بلندمدت را به خوبی حافظه فضایی افزایش می دهد (۴، ۵). منیزیم، بلوکه شدن وابسته به ولتاژ گیرنده های NMDA را تعدیل می کند و باز شدن آن ها در طول تشخیص و شناخت تصادفی که عملکردی حیاتی و مهم برای انعطاف پذیری سیناپسی است را کنترل می کند (۹). اخیراً مطالعات بر روی یک ترکیب جدید بنام منیزیم-ال-ترئونیت نشان داده است که زیست می تواند دست یابی منیزیم به بافت هدفش را به طور قابل توجهی افزایش دهد و ۷ تا ۱۵ درصد منیزیم مایع مغزی نخاعی را افزایش دهد. در سال ۲۰۱۰، اسلوتسکی و همکاران گزارش کردند که مزایای درمان با منیزیم-ال-ترئونیت روی عملکرد حافظه فضایی و شناختی اثر دارد. هم چنین بوماریا و همکاران دریافتند که افزایش منیزیم مغزی، انعطاف پذیری سیناپسی را در هیپوکمپ و در قشر جلوی مغز افزایش می دهد که این کار با فعال شدن گیرنده NMDA صورت می گیرد (۳). شواهد حاکی است که گیرنده های وابسته به ولتاژ NMDA در هیپوکامپ نقش مهمی در تنظیم شکل پذیری سیناپسی و فرآیندهای شناختی مثل یادگیری و حافظه ایفا می کنند (۱۳). منیزیم فعالیت این گیرنده ها را تعدیل و مدوله می کند و باز شدن آن ها را طی شناسایی تصادفی کنترل می کند که این عمل برای انعطاف پذیری سیناپسی حیاتی و مهم است (۳). فعال سازی نامناسب این گیرنده ها می تواند مانع از LTP گردد (۱۴). مکانیسم های زیربنایی تغییرات فیزیولوژیکی و شناختی ناشی از منیزیم در سیستم عصبی هنوز در حال بررسی است، اما شواهد موجود نشان می دهد که افزایش مزمن منیزیم خارج سلولی منجر به تنظیم جبرانی زیر واحد NR2B گیرنده های NMDA برای خنثی کردن یا متعادل کردن انسداد پایدار کانال های گیرنده NMDA می شود (۳). در مطالعات آزمایشگاهی نشان داده شده است که افزایش غلظت منیزیم

وسیله نویسندگان از حمایت‌های مادی و معنوی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه شهید چمران کمال تشکر را دارند.

#### منابع

1. Zakharenko SS, Patterson SL, Dragatsis I, Zeitlin SO, Siegelbaum SA, Kandel ER, et al. Presynaptic BDNF required for a presynaptic but not postsynaptic component of LTP at hippocampal CA1-CA3 synapses. *Neuron*. 2003; 39(6):975-90.
2. Michalak A, Kruk-Slomka M, Biala G. The molecular basis of memory: mechanisms, neurotransmitters and receptors involved in cognitive processes. Medical University in Lublin. 2011; 197-207.
3. Mickley GA, Hoxha N, Luchsinger JL, Rogers MM, Wiles NR. Chronic dietary magnesium-L-threonate speeds extinction and reduces spontaneous recovery of a conditioned taste aversion. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2013; 106:16-26.
4. Vink R, Nechifor M. Magnesium in the Central Nervous System: University of Adelaide Press; 2011.p.115-25.
5. Slutsky I, Abumaria N, Wu L-J, Huang C, Zhang L, Li B, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron*. 2010; 65(2):165-77.
6. VanDongen AM. Biology of the NMDA receptor: CRC Press; 2008.
7. Poleszak E, Szewczyk B, Kędzierska E, Właż P, Pilc A, Nowak G. Antidepressant and anxiolytic-like activity of magnesium in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2004; 78(1):7-12.
8. Vural H, Demirin H, Kara Y, Eren I, Delibas N. Alterations of plasma magnesium, copper, zinc, iron and selenium concentrations and some related erythrocyte antioxidant enzyme activities in patients with Alzheimer's disease. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2010; 24(3):169-73.
9. Bekkers JM, Stevens CF. NMDA receptors at excitatory synapses in the hippocampus: test of a theory of magnesium block. *Neuroscience letters*. 1993; 156(1):73-7.
10. Abdolazadeh -Dashty M, Kesmati M, Khaje-Poor L, Najafzadeh Varzi H. The

مابع خارج سلولی می‌تواند انعطاف‌پذیری سیناپسی را در نورون‌های ناحیه هیپوکامپ افزایش دهد. در آزمایشات درون تنی نشان داده شد که افزایش منیزیم مغزی، تسهیل سیناپسی کوتاه مدت و تقویت بلندمدت و همچنین حافظه فضایی را افزایش می‌دهد(۳). همچنین برخی مطالعات نشان می‌دهند که درمان با مکمل منیزیم در سطح مولکولی منجر به افزایش تعداد پروتئین‌های پیش سیناپسی (سیناپتوفیزین و سیناپتو بروین) در ناحیه CA1 و DG (که مناطقی از هیپوکامپ هستند) می‌شود که در فعالیت‌های حافظه‌ای دخیل می‌باشند(۵). در نهایت، افزایش سیناپتوفیزین و سیناپتوبروین (محتویات تکمه‌های پیش سیناپسی) منجر به بهبود عملکردهای حافظه می‌شوند، زیرا این پروتئین‌ها موجب اتصال وزیکول‌های حاوی نوروترانسمیتر با غشاء و رهاسازی نوروترانسمیتر و در نهایت برقراری سیناپس با نورون پس سیناپسی می‌شوند. زمانی که ایمپالس‌های الکتریکی به ناحیه تکمه‌های پیش سیناپسی می‌رسند، حضور وسیع کلسیم و منیزیم سبب رهاسازی نوروترانسمیترها برای انتقال ایمپالس به نورون بعدی می‌گردد(۱۵).

#### نتیجه گیری

از نتایج به دست آمده در تحقیق حاضر به نظر می‌رسد مصرف قبل از آموزش مقادیر مختلف نانو اکسید منیزیم نمی‌تواند حافظه اجتنابی غیر فعال بلند مدت را در دستگاه استپ داون به شکل قابل ملاحظه‌ای بهبود بخشد، ولی مصرف پس از آموزش همین مقادیر از نانو اکسید منیزیم منجر به بهبود حافظه اجتنابی غیرفعال می‌گردد. بنابر نتایج فوق، نانو اکسید منیزیم باعث تقویت فراخوانی و تثبیت حافظه شده و این امر زمانی امکان‌پذیر است که مرحله آموزش و اکتساب رخ داده باشد، در غیر این صورت تأثیر قابل ملاحظه‌ای ایجاد نمی‌نماید.

#### تشکر و قدردانی

این تحقیق بخشی از یک پروژه کارشناسی ارشد است که با حمایت مالی در سال ۹۳ انجام شده است. بدین



preventative role of mgo nanoparticles in amnesia induced by morphine in mouse. Iranian Veterinary Journal. 2014; 10(3): 55-64.[Persian]

11. Zarrindast M-R, Mollahasani F, Toosi V, Ahmad S. Involvement of cholinergic system in state-dependent learning induced by lithium in mice. Iranian Journal of Psychiatry. 2008; 3(3):83-9.

12. Quillfeldt JA. Behavioral methods to study learning and memory in rats. Animal models as tools in ethical biomedical research São Paulo, Universidade Federal de São Paulo. 2010:227-69.

13. Jafari-Sabet M, Zarrindast M-R, Rezayat M, Rezayof A, Djahanguiri B. The influence of

NMDA receptor agonist and antagonist on morphine state-dependent memory of passive avoidance in mice. Life sciences. 2005; 78(2):157-63.

14. Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, et al. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. Neuropharmacology. 2013; 64:13-26.

15. Reisinger C, Yelamanchili SV, Hinz B, Mitter D, Becher A, Bigalke H, et al. The synaptophysin/synaptobrevin complex dissociates independently of neuroexocytosis. Journal of neurochemistry. 2004; 90(1):1-8.