

مقاله پژوهشی

اثر تجویز درون صفاقی نانوذرات اکسید روی بر مدل افسردگی پس از زایمان در موش‌های سوری ماده بالغ

سحر فدایی^۱، سعید ولی پور چهارده چریک^{۲*}، حسین سازگار^۱

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران

۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۶/۰۹/۲۶

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۳/۰۸

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی پس از زایمان شرایط مضر است که بر مادران و نوزادان آنان تأثیر منفی می‌گذارد. تمایل به استفاده از داروهای ضدافسردگی، با توجه به عوارض جانبی آن‌ها به‌ویژه در مادران شیرده کاهش یافته است. با توجه به نقش روی در خلق‌وخو، پژوهش حاضر باهدف تعیین اثربخشی نانوذره اکسید روی بر افسردگی پس از زایمان در موش‌های سوری ماده طراحی و اجرا شده است.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق تجربی موش‌های سوری ماده بالغ نژاد NMARI (۲۵-۳۰ gr) به ۶ گروه (۸=n: ۱) کنترل (۲) گروه افسرده، ۳، ۴ و ۵) گروه‌های افسرده درمان شده با یک دوز از نانوذره اکسید روی شامل (۵ mg/kg، ۱۰ و ۲۰) و ۶) گروه‌های افسرده درمان شده به مدت ۸ روز با دوز ۵ mg/kg نانوذره اکسید روی تقسیم شدند. ابتدا حیوانات موردنظر با دریافت ۵ mg/kg از پروژسترون به مدت ۵ روز به‌صورت داخل صفاقی افسرده شدند. گروه کنترل هیچ‌گونه دارو یا حلالی را دریافت نکرد. ارزیابی میزان افسردگی در روز هشتم پس از شروع تجویز پروژسترون، با تست شنای اجباری انجام شد.

نتایج: نانوذره اکسیدروی در دوزهای ۲۰ mg/kg ($P<0/05$) و ۱۰ mg/kg ($P<0/01$) و همچنین در دوز ۵ mg/kg به مدت ۸ روز ($P<0/01$)، باعث کاهش معنی‌دار در زمان بی‌حرکتی در موش‌های سوری افسرده شد.

نتیجه‌گیری: تجویز پروژسترون سبب القای افسردگی و بنابراین افزایش مدت بی‌حرکتی در موش‌های سوری شد. نانوذره اکسیدروی سبب کاهش علائم افسردگی پس از زایمان در آزمون شنای اجباری گردید. این یافته‌ها می‌توانند استفاده از نانوذره اکسید روی جهت کم کردن علائم افسردگی پس از زایمان را موردتوجه قرار دهند.

کلمات کلیدی: افسردگی پس از زایمان، نانوذره اکسید روی، پروژسترون، موش سوری

مقدمه

افسردگی پس از زایمان می‌تواند تأثیر عمیقی بر رابطه مادر و نوزاد و همچنین پویایی دیگر اعضای خانواده داشته باشد. برنامه‌ها و اقدامات درمانی محدودی جهت پیشگیری و کاهش مشکلات خلقی پس از زایمان پیشنهاد و استفاده شده است (۲). یکی از این اقدامات، استفاده از دارودرمانی است. در چند دهه اخیر، داده‌های مبنی بر بی‌خطر بودن داروهای ضدافسردگی ارائه شده است (۳) ولی خطرات این داروها در حین و قبل از بارداری نامشخص است (۴). به‌خصوص اینکه پیامدهای

افسردگی یک بیماری رایج، ناتوان‌کننده و خطرناک است که زندگی شخص و رفتار او را متأثر نموده و بسیاری از مردم را در اقصی نقاط دنیا تحت تأثیر قرار می‌دهد. دوری گزیدن از خانواده و دوستان، نداشتن انگیزه، اختلالات میل جنسی، اختلال خواب، خلق افسرده و عدم احساس لذت، از علائم کلیدی افسردگی می‌باشند (۱).

*نویسنده مسئول: سعید ولی پور چهارده چریک، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، واحد ایذه، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران
E-mail: valipoursaeed@gmail.com

در نظر گرفتن خواص فیزیکی منحصربه‌فرد آن‌ها هستند (۲۱). هم‌چنین نشان داده شده است که نانو ذرات روی عملکرد سلول‌ها یا بافت‌های مختلف را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۲)، اما در مورد تأثیر آن‌ها بر دستگاه عصبی مرکزی (CNS) و بیماری‌های مرتبط با CNS اطلاعات کمی وجود دارد. مشخص شده است که تجویز حاد نانو اکسید روی اثر ضد اضطرابی قابل توجهی را نسبت به نوع معمولی آن در مدل‌های حیوانی دارد (۲۳). علاوه بر این، مصرف مزمن نانو اکسید روی نسبت به نوع معمولی، اثر ضد دردی قابل ملاحظه‌ای را در حضور و غیاب فعالیت ورزشی هوازی در موش‌های نر اعمال کرده است (۲۴). هم‌چنین نانو اکسید روی تحریک‌پذیری نورون را افزایش داده و آزادسازی نوروترانسمیتر را میانجیگری و حتی پلاستیسیته سیناپسی را تنظیم می‌کند (۲۵). این داده‌ها می‌توانند جهت‌های مفیدی برای شناخت داروی جدید و تحقیقات بالینی ارائه کند. لذا به‌کارگیری نانوذره اکسید روی به‌عنوان دارو در این تحقیق تجربی مورد توجه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی از موش‌های سوری ماده بالغ نژاد NMARI با محدوده‌ی وزنی ۲۵-۳۰ گرم استفاده شد که از مرکز تکثیر حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تهیه گردیدند. حیوانات در شرایط استاندارد $22 \pm 2^\circ\text{C}$ درجه سانتی‌گراد و سیکل ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شده و دسترسی کافی به غذا و آب داشتند و درون قفس‌های استاندارد به‌صورت گروه‌های ۸ تایی نگهداری شدند. مسائل اخلاقی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی برابر با دستورالعمل‌های موجود در معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه آزاد اسلامی رعایت گردید. حیوانات جهت آزمایش به‌طور تصادفی در ۶ گروه ۸ تایی ($n=8$) به‌صورت زیر تقسیم‌بندی شدند:

کنترل، گروه افسرده (دریافت‌کننده ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروژسترون)، سه گروه‌های افسرده درمان شده با مقادیر ۵، ۱۰ و ۲۰ (میلی‌گرم بر کیلوگرم) نانوذره اکسید روی بر اساس تحقیقات انجام‌شده و برای مشخص کردن مقدار مؤثر دارو (۲۳) و یک گروه افسرده درمان شده با ۵ (میلی‌گرم بر کیلوگرم) نانوذره اکسید روی به مدت ۸ روز (دریافت‌کننده مزمن کم اثرترین مقدار به‌کاررفته از نانوذره اکسیدروی). گروه کنترل هیچ دارویی را دریافت نکرد. نانوذره اکسید روی با ابعاد ۱۰ الی ۳۰

طولانی‌مدت این داروها بر اختلالات رفتاری، ناشناخته است (۵)؛ لذا به‌کارگیری مواد دارویی جایگزین مؤثر با عوارض و خطرات کمتر همواره موردنظر بوده است.

روی یک عنصر کمیاب است که برای فعالیت طبیعی مغز یک یون سیگنالی دهی ضروری به شمار می‌رود. از طرف دیگر تعدادی از مطالعات نیز نشان داده‌اند که عناصر کمیاب مثل روی (Zn) از طریق مسیرهای نوروترانسمیتری اثرات خود را اعمال می‌کنند (۶). مسیرهای نوروترانسمیتری زیادی در ارتباط با اثرات ضدافسردگی عناصر کمیاب دخالت دارند که از این میان می‌توان به درگیری رسپتورهای گلوتاماتی، رسپتورهای آدنوزینی، نیتریک اکساید، مسیر سرتونینرژیک، نورآدرنرژیک، دوپامینرژیک و مونوآمینرژیک اشاره کرد (۶ و ۷). از طرفی گیرنده‌های NMDA گلوتامات در افراد افسرده ممکن است بیش‌ازحد حساس باشند که به اختلال در نظم گلوتامات در افسردگی مربوط است (۸) و مشخص شده است که تجویز حاد روی موجب مهار رسپتورهای NMDA می‌شود (۹). هم‌چنین در پلاسمای بیماران افسرده میزان نیترات که محصول نهایی متابولیسم نیتریک اکساید است، بیش از افراد سالم است و میزان تولید نیتریک اکساید در این بیماران بالا می‌رود و مشخص شده است که مهارکننده‌های نیتریک اکساید سنتاز اثرات ضدافسردگی دارند (۱۰) و تجویز حاد روی سبب مهار سنتز نیتریک اکساید سنتاز نیز می‌شود (۹). مطالعات دیگر نیز نشان داده‌اند که عنصر کمیاب مانند روی می‌تواند از طریق سیستم نیتروژیک در بهبود علائم افسردگی پس از زایمان مؤثر باشند (۱۱). اثر تغییرات هموستازی عنصر روی در مغز بر پاتوفیزیولوژی و درمان افسردگی، توسط دیگر مطالعات مشخص شده است (۱۲). این یافته‌ها به نقش روی و هم‌چنین مکانیسم‌هایی که روی می‌تواند از آن طریق در بهبود افسردگی مؤثر باشد، اشاره دارند.

مواد در اندازه نانو به‌طور گسترده در بسیاری از زمینه‌ها مانند پزشکی، بیوتکنولوژی، تکنولوژی انرژی و محیطی استفاده می‌شوند (۱۳-۱۵). از آنجاکه نانوذرات می‌توانند از طریق غشاهای بیولوژیکی عبور کنند، اثرات سمی بالقوه و عواقب پاتولوژیک (آسیب‌شناختی) قابل‌توجه بر انسان دارند (۱۶-۱۹). از طرفی، آن‌ها دارای کاربرد بیولوژیکی بالقوه از جمله علوم زیستی و نانوپزشکی هستند (۲۰). نانوذرات اکسید روی (Nano ZnO)، شایع‌ترین نانومواد مورد استفاده در محصولات مصرفی به‌ویژه با

است (۳۰). آزمون شنای اجباری به این صورت است که سیلندر شیشه‌ای بی‌رنگ به‌اندازه‌ی 10×25 سانتی‌متر (ارتفاع و قطر داخلی) با آب ۲۳ درجه سانتی‌گراد تا ارتفاع ۱۹ سانتی‌متر پر شد. موش‌ها به‌صورت انفرادی در این سیلندر سرباز به‌آرامی قرار گرفتند و به هر کدام ۶ دقیقه فرصت شنا کردن داده شد. ۲ دقیقه اول برای تطابق حیوان با شرایط محیط است و مدت‌زمان بی‌حرکتی در چهار دقیقه آخر این تست ثبت گردید. بی‌حرکتی یعنی زمانی که هر موش تلاش خود را برای شنا کردن متوقف کرده و بدون حرکت، به‌صورت شناور در آب باقی می‌ماند و تنها سرش را بالای آب نگه می‌دارد (۳۱).

آنالیز آماری

داده‌های حاصل با نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۱ تحلیل شدند. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و آزمون تعقیبی LSD تحلیل شدند. هم‌چنین نتایج به‌دست‌آمده به همراه محاسبات آماری مربوطه به‌صورت خطای معیار میانگین $\pm$ میانگین (SEM $\pm$ Mean) گزارش شدند. در تمام موارد اختلاف بین گروه‌ها با $P < 0.05$ معنی‌دار محسوب شد.

نتایج

گروه افسرده (دریافت‌کننده پروژسترون) افزایش معنی‌دار ($P < 0.01$) را در مدت‌زمان بی‌حرکتی نسبت به گروه کنترل نشان داد. گروه‌های افسرده دریافت‌کننده دوزهای ۱۰ میلی‌گرم

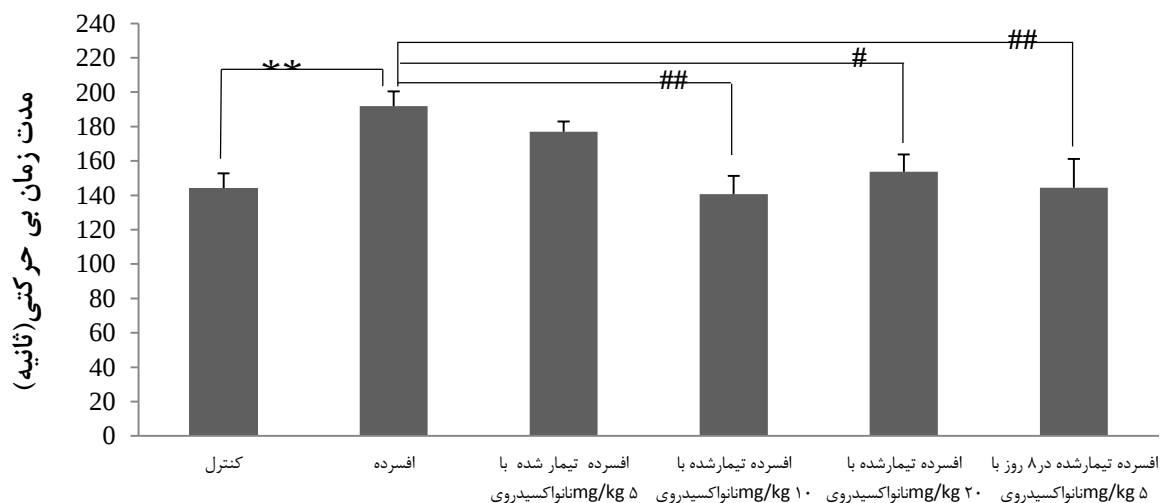
نانومتر ساخت (US Research Nanomaterials) کشور آمریکا به‌عنوان دارو، به میزان موردنیاز توسط حمام اولتراسونیک به مدت ۱۵ دقیقه در سالین نرمال پراکنده شد و قبل از هر بار تزریق مجدداً به مدت ۱ دقیقه توسط دستگاه شیکر نیز پراکنده گردید (۲۶). سپس داروی آماده‌شده نیم ساعت قبل از ارزیابی افسردگی، در روز هشتم فقط یک‌بار (۲۷) برای سه گروه درمان شده و برای گروه درمان شده آخر به مدت ۸ روز (هم‌زمان با شروع دریافت پروژسترون یعنی ۵ روز و در ادامه تا روز انجام آزمون شنای اجباری)، به‌منظور ارزیابی اثر پیشگیری‌کنندگی نانوذره اکسیدروی به‌صورت مزمن تجویز شد. همه تزریق‌ها به‌صورت داخل صفاقی انجام شد.

ایجاد مدل افسردگی پس از زایمان و آزمون شنای

اجباری Forced Swimming Test (FST)

مدل افسردگی پس از زایمان با توجه به پروتکل‌های Beckley و Finn انجام شد. ایجاد مدل افسردگی پس از زایمان با تزریق درون صفاقی هورمون پروژسترون (ساخت شرکت ایران هورمون) به میزان ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، روزانه یک‌بار به مدت پنج روز و قطع آن به مدت ۳ روز در موش سوری بالغ ماده مدل‌سازی گردید (۲۸).

آزمون شنای اجباری، یکی از پرکاربردترین تست‌های ارزیابی افسردگی در جوندگان است (۲۹) و قابلیت اطمینان این روش برای ارزیابی داروهای ضدافسردگی توسط مطالعات تأیید شده



گروه‌ها

نمودار ۱. مقایسه مدت‌زمان بی‌حرکتی در گروه‌های کنترل، افسرده (دریافت‌کننده پروژسترون) و گروه‌های افسرده دریافت‌کننده دوزهای مختلف از نانوذره اکسید روی ($P < 0.01$) افزایش معنی‌دار نسبت به گروه کنترل، $P < 0.01$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه افسرده و $P < 0.05$ کاهش معنی‌دار نسبت به گروه افسرده (علامت * بیانگر اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل و علامت # بیانگر اختلاف معنی‌دار با گروه افسرده یا پروژسترون)

افسردگی در موش‌ها عمل کند. با این حال مصرف مکمل روی می‌تواند در درمان این اختلالات، مؤثر باشد (۳۸). در برخی مطالعات مشخص شده است افرادی که از افسردگی ماژور رنج می‌برند، به‌طور قابل توجهی سطح روی سرم کمتری نسبت به گروه شاهد غیر افسرده داشتند. درحالی‌که بیماران مبتلا به افسردگی مینور سطح روی متوسط را نشان دادند (۳۹). این نتایج نشان دهنده این است که سطح روی می‌تواند با برخی از اختلالات عصبی مانند تغییر خلق و خوی مرتبط بوده و تغییر در مقدار آن به‌ویژه در سیستم عصبی می‌تواند با اختلالاتی مانند افسردگی در ارتباط باشد. همچنین مشاهده شده است که در اواخر دوره قبل از زایمان و اوایل دوره پس از زایمان غلظت روی سرم پایین می‌رود که یک ماه پس از زایمان، مجدداً افزایش می‌یابد و افزایش غلظت روی در یک نقطه زمانی بعد از زایمان با کاهش نشانه‌های افسردگی همراه بوده است که این می‌تواند نشان دهنده یک رابطه بین روی سرم و علائم افسردگی در دوران پس از زایمان باشد (۴۰). مطالعات انجام‌شده نشان داده‌اند، روی در وزیکول‌ها یا ریزکیسه‌های سیناپسی موجود در یک زیرگروه از نورون‌های گلوتامات‌زا در مغز حاضر است. این شکل از روی ممکن است پاسخ‌ها را در گیرنده‌ها برای تعدادی از انتقال‌دهنده‌های عصبی مختلف، هم تحریکی و هم مهار، از جمله گیرنده‌های N-متیل-D-آسپاراتات (NMDA) و γ -آمینوبوتیریک اسید (GABA_A) دخیل در افسردگی و اضطراب تنظیم کند. به دلیل اهمیت متابولیسم روی در مغز، کمبود روی با اختلال عصبی و پاتولوژی مغز انسان همراه شده است (۴۱). محققان زیادی اقدام به شناسایی مکانیسم‌هایی کرده‌اند که در آن‌ها روی ممکن است در اختلالات روانی از جمله افسردگی نقش داشته باشد. یک مسیر پیشنهادی برای تشخیص افسردگی از طریق اثرات روی بر پاسخ‌های انتقال‌دهنده عصبی در گیرنده‌های NMDA است (۳۲، ۳۵ و ۴۱). مطالعات نشان داده‌اند که گیرنده‌های NMDA گلوتامات در افراد افسرده ممکن است بیش‌ازحد حساس باشند که به اختلال در نظم گلوتامات در افسردگی مربوط است (۸). روی یک مهارکننده بسیار قوی برای گیرنده‌های NMDA است که با مطالعات اخیر مشخص شد که می‌تواند باعث اثر شبه ضدافسردگی در حیوانات شود و ممکن است اثر دیگر داروهای ضدافسردگی مانند ایمی‌پرامین را افزایش دهد (۱۲، ۳۲ و ۴۲). علاوه بر این، مشاهده شده است، درمان مزمن با ایمی‌پرامین، توانایی یون روی در مهار مجموعه گیرنده

بر کیلوگرم ($P < 0.01$) و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ($P < 0.05$) از نانوذره اکسید روی کاهش معنی‌دار را در مدت‌زمان بی‌حرکی نسبت به گروه افسرده (درمان‌نشده) نشان دادند. درحالی‌که گروه افسرده دریافت‌کننده ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانوذره اکسید روی تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروه افسرده (درمان‌نشده) نشان نداد. همچنین گروه افسرده دریافت‌کننده ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از نانوذره اکسید روی به صورت مزمن (۸ روز دریافت نانوذره اکسیدروی) کاهش معنی‌دار ($P < 0.01$) را در مدت‌زمان بی‌حرکی نسبت به گروه افسرده درمان نشده نشان داد. گروه‌های افسرده دریافت‌کننده دوزهای مختلف از نانوذره اکسید روی تفاوت معنی‌دار را در مدت‌زمان بی‌حرکی نسبت به گروه کنترل نشان ندادند. اگرچه گروه افسرده دریافت‌کننده دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از نانوذره اکسید روی، هنوز مدت‌زمان بی‌حرکی بالاتری را نسبت به گروه کنترل نشان داد اما این تفاوت معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

بحث

نتایج حاصل از این تحقیق نشان دادند تجویز پروژسترون و سپس قطع آن، همان‌گونه که انتظار می‌رفت، می‌تواند حالت افسردگی را در مدل موردنظر ایجاد کند و تجویز درون صفاقی دوزهای به‌کاررفته نانوذره اکسید روی به‌صورت حاد (وابسته به دوز) و همچنین تجویز مزمن کمترین دوز به‌کاررفته از آن، می‌تواند مدت‌زمان بی‌حرکتی در موش‌های سوری ماده افسرده درمان شده را در مقایسه با گروه افسرده درمان نشده، به‌طور معنی‌دار کاهش دهد.

برخی مطالعات نشان داده‌اند که روی دارای فعالیت ضد افسردگی در مدل‌های حیوانی است (۳۲ و ۳۳). همچنین مشخص شده است که دوزهای بسیار کم و غیر مؤثر روی تجویز شده همراه با دوزهای پایین و غیر مؤثر عامل ضدافسردگی (ایمی‌پرامین یا سیتالوپرام)، دارای اثرات شبه ضدافسردگی در آزمون شنای اجباری موش سوری و موش صحرائی است (۳۲ و ۳۴). علاوه بر این، افزایش اثربخشی عامل ضدافسردگی توسط روی، در درمان افسردگی انسان مشخص شده است (۳۵). هم‌چنین این نشان داده شده است که مصرف روی علاوه بر اثربخشی داروهای ضدافسردگی در بیماران (۳۶)، سطح روی در سیناپس‌ها در هیپوکامپ آنان را هم بهبود می‌بخشد (۳۷)؛ بنابراین، کمبود روی ممکن است نقش مهمی در ایجاد اختلالات رفتاری داشته باشد و نیز ممکن است به‌عنوان یک مدل فرضی

تغییرات رفتاری ناشی از تجویز این نانوذره بوده و نحوه دقیق تأثیر آن نیازمند بررسی بیشتر است. هم‌چنین باوجود توانایی نانوذرات اکسید روی در عبور از غشاهای بیولوژیک، لازم است حضور این نانوذرات در شیر مادر و هم‌چنین تأثیر آن در نوزاد، در مدل‌های حیوانی بررسی شود. با توجه به نقش‌های متعدد روی در دستگاه عصبی مرکزی و به‌ویژه دخالت آن در خلق‌و‌خو، اندازه‌گیری مقدار روی در بخش‌های مختلف مغز و خون، هم‌چنین به‌کارگیری آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های مرتبط با افسردگی در تیمار با نانوذره اکسید روی، برای بررسی دقیق‌تر نقش این نانوذره در درمان افسردگی در مطالعات آتی پیشنهاد می‌شود.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق تجربی نشان دادند که نانوذرات اکسید روی بر مدت‌زمان بی‌حرکی ناشی از افسردگی پس از زایمان اثر داشت و با توجه به دوزهای به‌کاررفته در این تحقیق، این نانوذره توانست علائم افسردگی پس از زایمان را بهبود بخشد. این نتایج می‌توانند رویکرد جدیدی را در استفاده از این ترکیب پیشنهاد دهند.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از نتایج پایان‌نامه کارشناسی ارشد با کد تصویب ۱۳۳۳۰۵۰۹۹۵۱۰۰۱ مورخ ۱۳۹۴/۱۱/۳۰ است. لازم به ذکر است هزینه اجرای این پژوهش توسط دانشجو تأمین شد. هم‌چنین از معاونت پژوهش و فن‌آوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد ایزده که مکان و شرایط مناسب برای انجام این کار پژوهشی را فراهم نمودند، قدردانی به عمل می‌آید.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافی را اعلام نکرده‌اند.

NMDA در قشر مخ موش‌های خانگی را افزایش می‌دهد (۴۳). بررسی این نتایج نشان‌دهنده اهمیت گیرنده NMDA در تنظیم رفتار و خلق‌و‌خو است و هم‌چنین به یکی از مکانیسم‌های مهم اثر ضدافسردگی روی اشاره دارد.

هم‌چنین مطالعات نشان داده‌اند نانو ذرات روی در نورون‌های هرمی CA3 هیپوکامپ موش صحرایی جداشده سبب افزایش دامنه جریان I_{Na} و I_K و تغییر قابلیت تحریک‌پذیری عصبی احتمالاً از طریق تنظیم انتشار انتقال‌دهنده عصبی می‌شود. نانوذرات روی ممکن است هومئوستاز یونی و تبعات فیزیولوژیکی سلول‌های عصبی را نیز تنظیم کند (۴۴). در یک مطالعه که با بررسی‌های رفتاری و الکتروفیزیولوژی صورت گرفت نشان داده شد که نانو ذرات اکسیدروی سبب بهبود در نقص رفتاری و شناختی در یک مدل افسردگی در موش سوری می‌شود (۲۵). از آنجا که نانوذرات می‌توانند از طریق غشاهای بیولوژیکی عبور کنند، می‌توانند اثرات سمی بالقوه و عواقب پاتولوژیک (آسیب‌شناختی) قابل توجه بر انسان داشته باشند (۴۵ و ۴۶). به نظر می‌رسد این خصوصیات دوگانه، به‌اندازه ذرات و مقدار و نحوه تجویز آن‌ها مربوط باشد. در یک مطالعه مشخص شده است که نانوذرات اکسید روی می‌توانند اختلال رفتاری و شناختی در موش‌های سوری با رفتارهای شبه افسردگی را بهبود بخشند که این احتمالاً از طریق تنظیم افزایشی در پلاستیسیته سیناپسی نورون و هم‌چنین در عملکردها در ناحیه‌ای از مسیر پرفورنت به شکنج دندانه‌ای باشد (۲۵). به‌کارگیری موادی مانند اکسید روی در اندازه نانو با توجه به خصوصیات بالقوه آن ازجمله نفوذپذیری و واکنش‌پذیری بیشتر (۴۵ و ۴۶)، ممکن است فرصت‌های جدیدی مانند تأثیرگذاری بیشتر، مدت‌زمان و مقدار مصرف کمتر را فراهم کنند که در صورت تأیید این اثر نانوذره اکسید روی، می‌تواند چشم‌انداز جدیدی در استفاده از آن به وجود آورد. باید توجه داشت که نتایج حاصل از این مطالعه تجربی، مربوط به

References

1. Bhutani MK, Bishnoi M, Kulkarni SK. Anti-depressant like effect of curcumin and its combination with piperine in unpredictable chronic stress-induced behavioral, biochemical and neurochemical changes. *Pharmacol biochem behave*. 2009; 92 (1): 39-43.

2. Howard LM, Hoffbrand S, Henshaw C, Boath L, Bradley E. Antidepressant prevention of postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 2 (1): 1-14.

3. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *Jama* 1999; 282 (13): 1264-9.
4. Cohen L, Nonacs R, Viguera A, Reminick A. Diagnosis and treatment of depression during pregnancy. *CNS spectrums*. 2004; 9 (3): 209-16.
5. Bonari L, Bennett H, Einarson A, Koren G. Risks of untreated depression during pregnancy. *Can Fam Physician*. 2004; 50 (1): 37-9.
6. Szewczyk B, Poleszak E, Wlaź P, Wróbel A, Blicharska E, Cichy A, et al The involvement of serotonergic system in the antidepressant effect of zinc in the forced swim test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33 (2): 323-9.
7. Rosa AO, Lin J, Calixto JB, Santos AR, Rodrigues AL. Involvement of NMDA receptors and L-arginine-nitric oxide pathway in the antidepressant-like effects of zinc in mice. *Behav Brain Res*. 2003; 144 (1-2): 87-93.
8. Berk M, Plein H, Ferreira D. Platelet glutamate receptor super sensitivity in major depressive disorder. *Clin Neuropharmacol*. 2001; 24(3): 129-32.
9. Lobato KR, Binfaré RW, Budni J, Rosa AO, Santos AR, Rodrigues AL. Involvement of the adenosine A1 and A2A receptors in the antidepressant-like effect of zinc in the forced swimming test. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008; 32(4): 994-9.
10. Ghasemi M, Montaser-Kouhsari L, Shafaroodi H, Nezami BG, Ebrahimi F, Dehpour AR. NMDA receptor/nitric system blockage augments antidepressant-like effects of paroxetine in the mouse forced swimming test. *Psychopharmacol*. 2009; 206(2): 325-33.
11. Nikseresht S, Etebary S, Sadeghipour Roodsari HR, Zarrindast MR, Karimian SM, Nabavi Zadeh F. The role of nitric system in antidepressant effects of acute administration of zinc, magnesium and thiamine on progesterone induced postpartum depression in mice. *Tehran Univ Med J*. 2010; 68(5): 261-267.
12. Cieślak K, Klenk-Majewska B, Danilczuk Z, Wróbel A, Łupina T, Ossowska G. Influence of zinc supplementation on imipramine effect in a chronic unpredictable stress (CUS) model in rats. *Pharmacol Rep*. 2007; 59 (1): 46-52.
13. Silva GA. Neuroscience nanotechnology: progress, opportunities and challenges. *Nat Rev Neurosci*. 2006; 7(1): 65-74.
14. Zhao J, Xu L, Zhang T, Ren G, Yang Z. Influences of nanoparticle zinc oxide on acutely isolated rat hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Neurotoxicol*. 2009; 30(2): 220-30.
15. Ellis-Behnke RG, Liang YX, You SW, Tay DK, Zhang S, So KF, et al. Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103(13): 5054-9.
16. Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. Toxic potential of materials at the nano level. *Science* 2006; 311(5761): 622-7.
17. Brooking J, Davis SS, Illum L. Transport of nanoparticles across the rat nasal mucosa. *J Drug Target*. 2001; 9(4): 267-79.
18. Fernandes C, Soni U, Patravale V. Nano-interventions for neurodegenerative disorders. *Pharmacol Res*. 2010; 62(2):166-78.
19. Yang Z, Liu ZW, Allaker RP, Reip P, Oxford J, Ahmad Z, et al. A review of nanoparticle functionality and toxicity on the central nervous system. *J R Soc Interface*. 2010; 7(4): 411-22.
20. Groneberg DA, Giersig M, Welte T, Pison U. Nanoparticle-based diagnosis and therapy. *Curr Drug Targets*. 2006; 7(6): 643-8.
21. Wang ZL. Splendid one-dimensional nanostructures of zinc oxide: a new nanomaterial family for nanotechnology. *ACS Nano*. 2008; 2 (10): 1987-92.
22. Osmond MJ, McCall MJ. Zinc oxide nanoparticles in modern sunscreens: an analysis of potential exposure and hazard. *Nanotoxicology*. 2010; 4 (1): 15-41.
23. Torabi M, Kesmati M, Eshagh Harooni H, Najafzadeh Varzi H. Effect of nano and conventional ZnO on anxiety-like behaviour in male rats. *IJP*. 2013; 45 (5): 508-12.
24. 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.
25. Xie Y, Wang Y, Zhang T, Ren G, Yang Z. Effects of nanoparticle zinc oxide on spatial cognition and synaptic plasticity in mice with depressive-like behaviors. *J Biomed Sci*. 2012; 19 (1): 14.
26. Kesmati M, Torabi M, Malekshahi Nia H, Teymuri Zamaneh H. Effect of chronic administration of zinc supplements (ZnO and nano ZnO) with and without aerobic exercise on nociception in male rats. *Physiol. and Pharm*. 2013; 16 (4): 415-22.
27. Nikseresht S, Etebary S, Sadeghipour Roodsari HR, Zarrindast MR, Karimian SM, Nabavi Zadeh F. The role of nitric system in antidepressant effects of acute administration of zinc, magnesium and thiamine on progesterone induced postpartum depression in mice. *Tehran Univ Med J*. 2010; 68(5): 261-267.
28. Beckley EH, Finn DA. Inhibition of progesterone metabolism mimics the effect of progesterone withdrawal on forced swim test immobility. *Pharmacol Biochem Behav*. 2007; 87 (4): 412-9.
29. Porsolt RD, Bertin A, Jalfre M. Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. 1977; 229(2): 327-36.
30. Petit-Demouliere B, Chenu F, Bourin M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. *Psychopharmacol*. 2005; 177(3): 245-55.



31. Dennis CL, Chung-Lee L. Postpartum depression help-seeking barriers and maternal treatment preferences: a qualitative systematic review. *Birth*. 2006; 33 (4): 323-31.
32. Krocza B, Branski P, Paluch A, Pilc A, Nowak G. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test. *Brain Res Bull*. 2001; 55(2): 297-300.
33. Nowak G, Szewczyk B, Wieronska JM, Branski P, Palucha A, Pilc A, et al. Antidepressant-like effects of acute and chronic treatment with zinc in forced swim test and olfactory bulbectomy model in rats. *Brain Res Bull*. 2003; 61(2): 159-64.
34. Szewczyk B, Branski P, Wieronska JM, Palucha A, Pilc A, Nowak G. Interaction of zinc with antidepressants in the mouse forced swimming test. *Pol J Pharmacol*. 2002; 54(6): 681-5.
35. Nowak G, Siwek M, Dudek D, Zieba A, Pilc A. Effect of zinc supplementation on antidepressant therapy in unipolar depression: A preliminary placebo-controlled study. *Pol J Pharmacol*. 2003; 55(5): 1143-7.
36. Tassabehji NM, Corniola RS, Alshingiti A, Levenson CW. Zinc deficiency induces depression-like symptoms in adult rats. *Physiol Behav*. 2008; 95(3): 365-9.
37. Nowak G, Szewczyk B, Pilc A. Zinc and depression: an update. *Pharmacol Rep*. 2005; 57 (6): 713-8.
38. Whittle N, Lubec G, Singewald N. Zinc deficiency induces enhanced depression-like behaviour and altered limbic activation reversed by antidepressant treatment in mice. *Amino Acids*. 2009; 36(1): 147-58.
39. Maes M, D'Haese PC, Scharpe S, D'Hondt: Hypozincemia in depression. *J Affect Disord*. 1994; 31(2): 135-40.
40. Wjcik J, Dudek D, Schlegel-Zawadzka M, Grabowska M, Marcinek A, Florek E, et al. Antepartum/postpartum depressive symptoms and serum zinc and magnesium levels. *Pharmacol Rep*. 2006; 58(4): 571-6.
41. Cuajungco MP, Lees GJ. Zinc metabolism in the brain: relevance to human neurodegenerative disorders. *Neurobiol Dis*. 1997; 4(3-4): 137-69.
42. Nowak G, Kubera M, Maes M. Neuroimmunological aspects of alterations on zinc homeostasis in the pathophysiology and treatment of depression. *Acta Neuropsychiatr*. 2000; 12(2): 49-53.
43. Szewczyk B, Kata R, Nowak G. Rise in zinc affinity for the NMDA receptor evoked by chronic imipramine is species specific. *Pol J Pharmacol*. 2001; 53(6): 641-5.
44. Zhao J, Xu L, Zhang T, Ren G, Yang Z. Influences of nanoparticle zinc oxide on acutely isolated rat hippocampal CA3 pyramidal neurons. *Neurotoxicol*. 2009; 30 (2): 220-30.
45. Nel A, Xia T, Mädler L, Li N. Toxic potential of materials at the nano level. *Science*. 2006; 311 (5761): 622-7.
46. Yang Z, Liu ZW, Allaker RP, Reip P, Oxford J, Ahmad Z, et al. A review of nanoparticle functionality and toxicity on the central nervous system. *J R Soc Interface*. 2010; 7 (4): 411-22.



Original Article

Investigating the Effect of Intraperitoneal Administration of Zinc Oxide Nanoparticles on the Model of Postpartum Depression in Adult Female Mice

Fadaei S¹, Valipour-Chahardahcharic S^{2*}, Sazegar H¹

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahre Kord Branch, Islamic Azad University, Shahre Kord, Iran

2. Department of Biology, Faculty of Sciences, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, Iran

Received: 29 May 2017

Accepted: 17 Dec 2017

Abstract

Background & Objective: Postpartum depression appears to be a harmful condition affecting mothers and their babies negatively. Regarding their side effects, the tendency to use antidepressants has especially fallen in nursing mothers. Considering the effect of zinc on mood, this study was conducted to determine the efficacy of zinc oxide nanoparticles on postpartum depression in female mice.

Material & Methods: In this experimental study, the adult female mice of NMARI breed (25-30gr) were divided into six groups respectively (n=8): 1) Control 2) Depressed group 3, 4, 5) Depressed groups treated with a dose of zinc oxide nanoparticles including (5, 10 and 20 mg/kg) 6) Depressed groups treated for 8 days with a dose of 5 mg/kg zinc oxide nanoparticles.

First, the studied animals were depressed by intraperitoneal injection of 5mg/kg progesterone for 5 days. The control group received no drug or solvent. The assessment of depression rate on the eighth day after the start of administration of progesterone was conducted by forced swim test.

Results: The zinc oxide nanoparticles at doses 10 mg/kg ($P < 0.01$) and 20 mg/kg ($P < 0.05$) and also at 5 mg/kg dose for 8 days ($P < 0.01$) led to a significant decrease in immobilization time in depressed mice.

Conclusion: Administration of progesterone induces depression, and thus, increases the period of immobilization of mice. The zinc oxide nanoparticles reduced the symptom of postpartum depression in forced swim test. The findings can be used to show the effects of zinc oxide nanoparticles in the reduction of postpartum depression.

Keywords: Postpartum depression, Zinc oxide nanoparticles, Progesterone, Mice

*Corresponding Author: Saeid valipour chahardahcharic, Department of Biology, Faculty of Sciences, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, Iran
E-mail: valipoursaeed@gmail.com