

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

چکیده

نام خانوادگی : عیسی پره	نام: نرگس	شماره دانشجویی: ۹۱۲۵۳۰۴
عنوان پایان نامه : اثر تجویز حاد و مزمن اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی غیرفعال موش سوری نر بالغ: ارزیابی رفتاری و بافتی		
اساتیدراهنما: دکتر مهناز کسمتی ، دکتر طیبه محمدی		
استاد/ اساتید مشاور: -		
درجه تحصیلی: کارشناسی ارشد	رشته: زیست شناسی	گرایش: فیزیولوژی جانوری
دانشگاه: شهید چمران اهواز	دانشکده: علوم پایه	گروه: زیست شناسی
تاریخ فارغ التحصیلی :		تعداد صفحه:
کلید واژه ها : اکسید روی، حافظه ، نانوذرات، موش سوری		
<p>این مطالعه به منظور روشن نمودن اثر تجویز حاد و مزمن اکسید روی در مقیاس نانو و معمولی بر حافظه اجتنابی غیرفعال و تاثیر آن بر بافت هیپوکامپ مغز در موش کوچک آزمایشگاهی طراحی شده است.</p> <p>در این پژوهش از موش سوری نر بالغ نژاد ان ماری با وزن 25 ± 5 گرم در گروه‌های کنترل، دریافت کننده مقادیر متفاوت اکسید و نانو اکسید روی (۵ mg/kg, IP ، ۲/۵ ، ۱)، به صورت تزریق حاد قبل و بعد از آموزش و گروه‌های دریافت کننده داروهای مذکور (۵ mg/kg, IP ، ۱) بصورت تجویز مزمن قبل از آموزش در تست حافظه اجتنابی غیرفعال استفاده شد. برای ارزیابی حافظه از دستگاه استپ داون استفاده شد و حافظه در گروه‌های تزریق حاد، ۱ ، ۳ و ۷ روز پس از آموزش مورد ارزیابی قرار گرفت و در گروه‌های تزریق مزمن ۱ روز پس از آموزش حافظه اجتنابی آنها ارزیابی و سپس مغز آنها جهت بررسی بافتی خارج شد. نتایج نشان داد که تجویز حاد قبل از آموزش اکسید و نانو اکسید روی در مقادیر ۲/۵ و ۵ میلی گرم/کیلوگرم موجب نقصان قابل ملاحظه حافظه در موش‌ها شد، در حالی که تزریق بعد آموزش مقدار ۵ میلی گرم/کیلوگرم نانو اکسید روی باعث بهبود حافظه گردید. تزریق مزمن هر دو مقدار اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی غیرفعال بی تاثیر بود در حالی که از نظر بافتی نانو اکسید روی در مقدار ۱ میلی گرم/کیلوگرم باعث نکروزه شدن سلول‌ها در نواحی مختلف هیپوکامپ شد اکسید روی معمولی در همین مقدار و نیز اکسید و نانو اکسید روی در مقدار ۵ میلی گرم/کیلوگرم اثر تخریبی کمتری بر بافت هیپوکامپ ایجاد نمود. با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد تجویز حاد اکسید روی در مقیاس نانو و معمولی دارای تفاوت اثر بر فاز اکتساب و فراخوانی حافظه بوده و نقش تقویتی و تضعیفی این ترکیبات وابسته به زمان تزریق می‌باشد و در تجویز مزمن نکروزه شدن بخشی از نورون‌های هیپوکامپ برای اختلال در عملکرد حافظه و یادگیری کافی نبوده است.</p>		

Abstract

Surname: Issapare	Name : Narges
Title : Effect of acute and chronic administration of conventional and nanoparticle zinc oxide on passive avoidance memory in adult mice: behavioral and histological evaluation	
Supervisor/s: Dr. Mahnaz Kesmati, Dr. Tayebah Mohammadi	
Advisor/s:	
Degree: MSc	
University: Shahid Chamran University	
Faculty: Science	Department : Biology
Keywords : Zinc Oxide, Memory, Nano particles, Mouse	
<p>Abstract: This study is designed to clarify the effects of acute and chronic administration of nano zinc oxide (ZnO) and conventional form on passive avoidance memory and their effects on hippocampal tissue of brain in mice.</p> <p>In this study, NMRI adult male mice weighing 25 ± 5 g in groups of control, recipient of different doses of nano and conventional ZnO (1, 2.5, 5 mg/kg IP) as an acute injection before and after training and receiving groups of chronic administration of these components (1, 5 mg/kg IP) pre-training on passive avoidance memory test were used. For evaluation passive avoidance memory a step down device was used. Memory retrieval were evaluated in an acute injection groups at 1, 3 and 7 day post of training while in chronic injection groups 1 day post training of passive avoidance task and their brains were removed for histological evaluation.</p> <p>The results showed that nano and conventional ZnO in doses of 2.5 and 5 mg/kg pre-training induces significant impairment of memory, while the post-training injections of 5 mg/kg nano ZnO improved memory retrieval. Chronic administration of both ZnO had no effect on passive avoidance memory while in the histologically, nano ZnO in dose of 1 mg/kg resulted in necrosis of cells in different regions of the hippocampus. Both of ZnO in dose of 5 mg/kg created less damaging effect on hippocampal tissue.</p> <p>With the results obtained, it seems acute administration of ZnO in two scales have different effect on acquisition and retrieval phases and improvement and weaken of these compounds is time dependent of injection. In chronic injection, the number of necrotic cells in hippocampus was not sufficient for learning and memory dysfunction.</p>	

فهرست

صفحه	عنوان
	فصل اول
۱.....	مقدمه.....
	فصل دوم: کلیات و مروری بر مطالعات دیگران
۷.....	۱-۲- یادگیری و حافظه.....
۷.....	۱-۱-۲- معرفی.....
۸.....	۲-۱-۲- انواع یادگیری.....
۸.....	۱-۲-۱-۲- یادگیری ارتباطی.....
۹.....	۲-۲-۱-۲- یادگیری غیر ارتباطی.....
۱۰.....	۳-۲-۱-۲- یادگیری پیچیده.....
۱۱.....	۳-۱-۲- انواع حافظه.....
۱۱.....	۱-۳-۱-۲- حافظه خودآگاه (اخباری و ساده).....
۱۱.....	۱-۱-۳-۱-۲- حافظه اپیزودیک.....
۱۲.....	۲-۱-۳-۱-۲- حافظه معنایی.....
۱۲.....	۲-۳-۱-۲- حافظه ناخودآگاه (ابزاری یا پیچیده).....
۱۳.....	۱-۲-۳-۱-۲- حافظه کوتاه مدت (S.T.M).....
۱۴.....	۲-۲-۳-۱-۲- حافظه دراز مدت (L.T.M).....
۱۴.....	۳-۲-۳-۱-۲- حافظه فعال.....

۱۵	مراحل حافظه.....	۴-۱-۲
۱۵	رمز گردانی.....	۲-۱-۴-۱
۱۵	ذخیره سازی.....	۲-۴-۱-۲
۱۶	بازیابی.....	۲-۴-۱-۳
۱۶	مکانیسم LTP در حافظه و یادگیری.....	۲-۱-۵
۱۸	نواحی مربوط به حافظه و یادگیری.....	۲-۱-۶
۱۹	تشکیلات هیپوکامپ.....	۲-۱-۶-۱
۲۲	قشر انتورینال (EC).....	۲-۱-۶-۲
۲۲	ساییکولوم.....	۲-۱-۶-۳
۲۳	آمیگدال.....	۲-۱-۶-۴
۲۳	مروری بر نانو تکنولوژی.....	۲-۲
۲۴	نانو اکسید روی.....	۲-۲-۱
۲۶	خواص روی در ارگانسیم ها.....	۲-۲-۲

فصل سوم: مواد و روش ها

۳۱	مواد مورد استفاده.....	۳-۱-۱
۳۱	وسایل و دستگاه های مورد استفاده.....	۳-۲-۱
۳۲	حیوانات مورد استفاده و شرایط نگهداری.....	۳-۳-۱
۳۳	مقادیر داروها و نحوه آماده سازی آنها.....	۳-۴-۱
۳۳	روش اجرا.....	۳-۵-۱
۳۳	گروه بندی حیوانات.....	۳-۵-۱-۱
۳۴	روش انجام آزمایش.....	۳-۵-۲
۳۵	دستگاه Step-Down.....	۳-۵-۳
۳۵	مراحل آموزش و آزمون در Step-Down.....	۳-۵-۳-۱
۳۶	فعالیت حرکتی.....	۳-۵-۴
۳۶	جمع آوری نمونه مغز و ارزیابی هیستولوژیکی هیپوکامپ و هیستومتریکی هیپوکامپ.....	۳-۶-۱
۳۹	آنالیز آماری داده ها.....	۳-۷-۱

- ۴-۲-۱- ارزیابی اثرات بافتی تزریق مزمن (یکماه) پیش از آموزش ۱ mg/kg و ۵ اکسید و نانوآکسید روی بر بافت هیپوکامپ..... ۵۸
- ۴-۲-۲- اثرات هیستومتریکی تزریق مزمن (یکماه) پیش از آموزش مقدار ۱ mg/kg اکسید روی معمولی و نانوآکسید روی بر ساختار بافت هیپوکامپ..... ۵۸

فصل پنجم: بحث و نتیجه گیری

- ۵-۱- بخش رفتاری: اثر نانوآکسید روی و مقایسه آن با اکسید روی معمولی بر حافظه بلند مدت احترازی غیرفعال..... ۷۱
- ۵-۱-۱- اثر تزریق پیش از آموزش مقادیر ۱، ۲/۵ و ۵ میلی گرم اکسید و نانوآکسید روی بر حافظه احترازی غیرفعال..... ۷۲
- ۵-۱-۲- اثر تزریق پس از آموزش مقادیر ۱، ۲/۵ و ۵ میلی گرم اکسید و نانوآکسید روی بر حافظه احترازی غیرفعال..... ۷۵
- ۵-۱-۳- اثر تزریق مزمن (یکماه) پیش از آموزش مقادیر ۱ و ۵ میلی گرم اکسید و نانوآکسید روی بر حافظه احترازی غیرفعال و بررسی بافتی ناحیه هیپوکامپ..... ۸۰
- ۵-۲- نتیجه گیری کلی..... ۸۵
- ۵-۳- پیشنهادات..... ۸۶
- منابع..... ۸۷

فهرست شکل ها و نمودار ها

عنوان	صفحه
تصویر ۱-۲- نواحی مختلف هیپوکامپ.....	۲۰
تصویر ۲-۲ . مدل ساختار شش ضلعی ورت زیت ZnO.....	۲۴
تصویر ۱-۳، ترازوی دیجیتال حساس جهت وزن کردن داروها.....	۳۷
تصویر ۲-۳، دستگاه حمام اولتراسونیک.....	۳۷
تصویر ۳-۳، دستگاه Step-down.....	۳۷
تصویر ۴-۳، دستگاه شیکر.....	۳۷
تصویر ۵-۳، دستگاه open-field.....	۳۸
تصویر ۶-۳، سیستم عکس برداری از مقاطع بافتی.....	۳۸
تصویر ۷-۳، تزریق داخل صفاقی.....	۳۸
تصویر ۸-۳، بافت مغز.....	۳۸
تصویر ۱-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ دوز ۱ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۰
تصویر ۲-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA2 هیپوکامپ دوز ۱ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۱
تصویر ۳-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA3 هیپوکامپ دوز ۱ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۲
تصویر ۴-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA4 هیپوکامپ دوز ۱ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۳
تصویر ۵-۴- هیستولوژی لایه گرانولی ناحیه DG هیپوکامپ دوز ۱ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۴
تصویر ۶-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA1 هیپوکامپ دوز ۵ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۵
تصویر ۷-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA2 هیپوکامپ دوز ۵ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۶
تصویر ۸-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA3 هیپوکامپ دوز ۵ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۷
تصویر ۹-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه CA4 هیپوکامپ دوز ۵ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۸
تصویر ۱۰-۴- هیستولوژی لایه پیرامیدال ناحیه DG هیپوکامپ دوز ۵ mg/kg به مدت یکماه.....	۶۹

- نمودار ۴-۱- اثر تزریق پیش از آموزش مقدار ۱ mg/kg اکسید و نانو اکسیدروی بر حافظه اجتنابی
 غیر فعال..... ۴۲
- نمودار ۴-۲- اثر تزریق پیش از آموزش مقدار ۲/۵ mg/kg اکسید و نانو اکسیدروی بر حافظه اجتنابی غیر
 فعال..... ۴۴
- نمودار ۴-۳- اثر تزریق مقدار ۲/۵ mg/kg اکسید و نانو اکسیدروی بر فعالیت حرکتی..... ۴۵
- نمودار ۴-۴- اثر تزریق پیش از آموزش مقدار ۵ mg/kg اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی
 غیر فعال..... ۴۷
- نمودار ۴-۵- اثر تزریق مقدار ۵ mg/kg اکسید و نانو اکسیدروی بر فعالیت حرکتی..... ۴۸
- نمودار ۴-۶- اثر تزریق پس از آموزش مقدار ۱ mg/kg اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی
 غیر فعال..... ۴۹
- نمودار ۴-۷- اثر تزریق پس از آموزش مقدار ۲/۵ mg/kg اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی
 غیر فعال..... ۵۱
- نمودار ۴-۸- اثر تزریق مقدار ۲/۵ mg/kg اکسید و نانو اکسیدروی بر فعالیت حرکتی..... ۵۲
- نمودار ۴-۹- اثر تزریق پس از آموزش مقدار ۵ mg/kg اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی
 غیر فعال..... ۵۳
- نمودار ۴-۱۰- اثر تزریق مقدار ۵ mg/kg اکسید و نانو اکسیدروی بر فعالیت حرکتی..... ۵۴
- نمودار ۴-۱۱- اثر تزریق پیش از آموزش مقدار ۱ mg/kg اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی
 غیر فعال..... ۵۶
- نمودار ۴-۱۲- اثر تزریق پس از آموزش مقدار ۵ mg/kg اکسید و نانو اکسید روی بر حافظه اجتنابی
 غیر فعال..... ۵۷

فهرست جداول

صفحه

عنوان

جدول ۴-۱ - درصد هسته های نکروزه در نواحی مختلف هیپوکامپ گروه های سالین، اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی.....	۵۹
--	----

فصل اول:

مقدمه

فصل اول

مقدمه

یون روی کاتیون مهم بدن است که برای بلوغ و عملکرد مغز ضروری است. این عنصر در چندین عملکرد مغز از جمله سنتز DNA و پروتئین در طی دوره های اساسی رشد مغز، انتقال دهنده های عصبی، حمل و نقل هورمون / فاکتور رشد و اتصال به گیرنده مشارکت دارد. علاوه بر این، روی در هیپوکامپ که مسئول فعالیت عصبی و تشکیل حافظه است متمرکز شده است [۲۴]. انتقال سیناپسی در هیپوکامپ بستگی به وجود روی در دکمه های سیناپسی و فیبرهای خزه ای دارد. گمان می رود این پروسه برای تشکیل حافظه مهم باشد. به همین دلیل آسیب های شناختی و حافظه همراه با کمبود روی در انسان و حیوان مشاهده می شود. علاوه بر این حضور روی در ویزیکول های سیناپسی گلوتامینرژیک در ناحیه هیپوکامپ نقش احتمالی روی در تعدیل شکل پذیری عصبی برای تشکیل حافظه در این ناحیه از مغز را تایید می کند [۲۵].

امروزه در نانو تکنولوژی کاربرد عناصر فلزی مختلف در مقیاس نانو در صنعت، پزشکی، دارو و لوازم بهداشتی توسعه زیادی یافته است [۲۶، ۲۷]. در تکنولوژی های اخیر برای تولید عناصر فلزی در مقیاس نانو آن را به صورت اکسید در می آورند مانند نانو اکسید آهن، نانو اکسید منیزیم و نانو اکسید روی. به همین دلیل روی در سایز نانو به صورت اکسید شده به بازار عرضه می گردد. در میان اکسید نانو ذرات فلزی مختلف، نانو اکسید روی اهمیت خاصی دارند که منجر به کاربرد آنها در زمینه های مختلف شده است. این ماده به دلیل برخورداری از ذرات بسیار ریز و در نتیجه سطح ویژه زیاد

کیفیت و کارایی بسیار بالاتری نسبت به اکسید روی معمولی دارد. اکسید روی ماده معدنی پر مصرف و بسیار مهم در صنایع مختلف مانند مواد دارویی، کاتالیستی، الکترونیکی و بویژه لاستیک است و امروزه به طور وسیعی در بسیاری از محصولات مثل خمیر دندان، محصولات آرایشی، کرم های ضد آفتاب، منسوجات، رنگ دیوار، سرامیک و دیگر مصالح ساختمانی [۲۶] و نیز در زمینه‌هایی مانند: تولیدات جنگلی و صنایع مربوطه، تثبیت UV در روکش‌های چوبی، به عنوان یک عامل ضد رسوب در رنگ های دریایی و رنگدانه ها و مهار کننده قارچی در رنگ های لاتکس و پوشش های کاغذی به کار می‌رود [۲۸].

با صنعتی شدن مواد نانو ساختار و افزایش دسترسی عموم به این مواد، امنیت زیستی و تاثیرات بالقوه بر سیستم عصبی مرکزی بیشتر مورد توجه قرار گرفته است. مشخص شده که نانو ذرات اکسید روی تحریک پذیری عصبی و القاء آزاد شدن گلوتامات را در محیط آزمایشگاهی تنظیم می کنند. بنابراین نانو ذرات اکسید روی ممکن است منجر به تغییراتی در تعادل نوروترانسمیترها یا تحریک پذیری سیستم عصبی مرکزی شود. یافته ها نشان می دهد که نانو اکسید روی ممکن است نقش‌هایی در اختلالات روحی سیستم عصبی مرکزی بازی کند که می‌تواند راهکارهای مفیدی را در بررسی داروهای جدید و تحقیقات کلینیکی فراهم کند [۲۷].

برخی مطالعات حاکی از اثرات زیانبار نانو ذرات اکسید روی بر بدن می باشد. قرار گرفتن در معرض غلظت‌های کم نانو اکسید روی از طریق پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو در سلول‌های اپیدرمی پتانسیل ژنوتوکسیک متوسطی ایجاد می کند [۲۶، ۲۹]. با وجود اینکه نانو اکسید روی عامل بالقوه بیماری‌زای سلول‌ها بوده و برای سلول‌ها سمی است، اما به عنوان یک درمان احتمالی برای سرطان و بیماری‌های خود ایمن به حساب می‌آیند [۲۶]. مشاهدات در یوکاریوت‌ها اولین بار در سلول‌های پستانداران نشان داده که نانو ذرات اکسید روی باعث سطوح بالاتر استرس اکسیداتیو و در نتیجه التهاب و سمیت سلولی می شوند [۲۸]. بعضی از خواص اختصاصی نانو ذرات اکسید روی شامل آنتی باکتریال بودن، تولید انواعی از اکسیژن فعال^۱ و آسیب به غشا از طریق تولید ROS می‌باشد [۲۷]. استرس

^۱ Reactive Oxygen Species: ROS

اکسیداتیو نشان دهنده یک مکانیسم عمومی برای آسیب سلولی ناشی از نانو ذرات است و مرگ سلولی ناشی از روی با افزایش سطح گونه‌های فعال اکسیژن در نورون مرتبط است. علاوه بر این، آنزیم‌های تولید کننده رادیکال‌های آزاد مانند NADPH اکسیداز هنگام در معرض قرار گرفتن با روی، القاء و فعال می‌شوند [۳۰، ۳۱، ۳۲]. افزایش ROS می‌تواند مستقیماً باعث تخریب اکسیداتیو غشا سلولی، DNA و ارگانل‌های سلولی و مرگ نورون شود [۱].

زمانی که سلول‌های پیرامیدال CA3 هیپوکامپ رت‌های ویستار را جدا کرده و در معرض نانو اکسید روی قرار دهند، افزایش در دامنه جریان سدیم (در نتیجه باز شدن تعدادی از کانال‌های سدیمی)، افزایش در جریان اصلاح کننده پتاسیم و بالا رفتن قابلیت تحریک نورون رخ می‌دهد که منجر به جریان رو به داخل سدیم و انباشتگی سدیم و نیز برون شارش پتاسیم و از دست دادن پتاسیم درون سیتوپلاسمی می‌شود که باعث آشفته کردن هومئوستاز یونی و عملکردهای فیزیولوژیکی نورون‌ها می‌شود. این مکانیسم‌ها ممکن است منجر به آپوپتوز سلول شود [۳۳، ۳۴]. علی‌رغم این اثرات زیانبار در محیط‌های آزمایشگاهی، استفاده از نانو ذرات اکسید روی به صورت حاد و مزمن اثرات مفیدی مانند اثر ضد اضطرابی و ضد دردی را در مدل‌های حیوانی نسبت به اکسید روی معمولی نشان داده است [۳۵]. ضمن آنکه اثرات بسیار قابل ملاحظه‌ای در قطع وابستگی به مرفین در مدل ترجیح مکانی شرطی شده را ظاهر نموده است [۲]. همچنین نانو اکسید روی قابلیت تحریک عصبی را با افزایش درون ریزی سدیم که منجر به انباشته شدن کلسیم درون سلولی می‌شود افزایش می‌دهد. تمرکز کلسیم درون سلولی یک منبع ضروری و مهم در القا و هم در حفظ تقویت دراز مدت^۱ و تضعیف دراز مدت^۲ است. به طوری که تزریق مزمن نانو اکسید روی به موش‌های صحرایی جوان نژاد ویستار باعث افزایش LTP در هیپوکامپ می‌شود [۳۶]. مطالعات نشان داده که نانو ذرات اکسید روی می‌توانند سبب بهبود آسیب‌های رفتاری و شناختی در موش‌های مبتلا به رفتارهای شبه افسردگی شود [۲۷].

¹ Long Term Potentiation: LTP

² long-term Depotentiation: LTD

از سوی دیگر نشان داده شده افرادی که به صورت طولانی مدت در معرض نانو اکسید روی قرار دارند، تاثیر مخرب بر عملکرد شناختی آنها ایجاد می شود [۲۶]. Bardosono و همکارانش در یک مطالعه نشان دادند شیرهای دارای مکمل آهن و روی باعث بهتر شدن سرعت پردازش وابسته به توانایی یادگیری در دانش آموزان می شود [۳۲]. کمبود غذایی روی، ممکن است بر هموستاز روی مغز و در نتیجه اختلال عملکرد مغز مانند اختلال یادگیری تاثیر گذار باشد [۳۷]. به طو کلی کمبود روی موجب اختلالاتی در سیستم عصبی می شود که شامل آشوب روحی، کم شدن توان حسی و آسیب شناختی و روان شناختی می باشد [۳۸]. مطالعات توکسیکولوژی نشان داده که نانوذرات، سمیت بیشتری نسبت به اندازه میکرو همان ترکیب نشان می دهند و نانو ذرات مختلف، میزان متفاوتی از سمیت سلولی، آسیب میتوکندریایی و آسیب DNA را القا می کنند [۳۴]. اما Wang و همکارانش در یک مطالعه در ماهی زبرا نشان دادند سمیت حاد اکسید روی نانو ذره، اکسید روی معمولی و محلول Zn^{2+} کاملا شبیه به یکدیگر است [۳۹]. مطالعات نشان داده که علاوه بر مغز، کبد، طحال، قلب، پانکراس و استخوان ها هم اندام هدف برای ۲۰ و ۱۲۰ نانومتر اکسید روی خوراکی هستند [۴۰]. البته سمیت نانو ذرات اکسید روی بسته به اندازه نانو ذرات و دوز اکسید روی کمی متفاوت است و در دوز بالا باعث آسیب شدید در ریه، کبد و لوزالمعده می شود. علاوه بر این به استرس اکسیداتیو منجر می شود که ممکن است علت اصلی برای آسیب های ناشی از ذرات اکسید روی باشد [۳۹].

با توجه به اثرات متناقض نانو اکسید روی در آزمایشات رفتاری و آزمایشگاهی مربوط به فرایندهای شناختی مرتبط با حافظه و یادگیری که احتمالا مربوط به تجویز مقادیر متفاوت این ماده و شرایط گوناگون آزمایشگاهی می باشد، هدف از انجام این تحقیق روشن شدن اثرات استفاده حاد و مزمن نانو اکسید روی در شرایط *Invivo* بر حافظه اجتنابی غیر فعال موش سوری و بررسی اثرات این ماده بر ساختار بافتی هیپوکامپ به عنوان بخش مهمی از مغز که در پدیده یادگیری و حافظه نقش دارد می باشد.

فصل دوم:

کلیات و مروری بر

مطالعات دیگران

فصل دوم

کلیات و مروری بر مطالعات دیگران

۲-۱- یادگیری و حافظه

۲-۱-۱- معرفی

یادگیری یک پدیده عصبی است که طی آن موجودات زنده از طریق تمرین، رفتار خود را تغییر می دهند. در حالی که حافظه به روند ذخیره سازی آموخته‌ها اطلاق می‌شود [۳]. به عبارتی شناخت عبارت است از کسب اطلاعات، ذخیره و یادآوری آن‌ها که اصطلاحاً به آن حافظه و یادگیری می‌گویند [۴]. از این رو یادگیری و حافظه از عالی ترین سطوح عملکردی سیستم عصبی مرکزی محسوب می‌شوند [۳]. رفتارهای غریزی و فیزیولوژیک یا رفتارهایی که به دنبال مصرف دارو بروز می‌کنند، یادگیری نیستند [۵]. حافظه فقط یک اصطلاح است اما به بسیاری از قابلیت های انسان اشاره دارد. فیلسوفان ۲۰۰۰ سال حافظه را مورد تجزیه و تحلیل قرار دادند؛ روانشناسان این موضوع را بصورت تجربی ۱۱۵ سال و دانشمندان علوم اعصاب پایه های عصبی حافظه را در ۸۰ سال گذشته بررسی کرده‌اند. طبقه‌بندی‌های بسیاری برای حافظه وجود دارد، اما کارشناسان در مورد اینکه کدام طبقه‌بندی بهتر است اختلاف نظر دارند [۴۱].

۲-۱-۲- انواع یادگیری

۱-۲-۱-۲ یادگیری ارتباطی^۱

در یک الگو یادگیری ارتباطی، یادگیری گفته می‌شود که محرک شرطی یک پاسخ پیش‌بینی شده را برانگیزاند. این یادگیری به طور گسترده‌ای به ظهور پیوسته محرک شرطی و غیرشرطی بستگی دارد. این یادگیری زودگذر بسیار به سرعت و قبل از ظهور پاسخ پیش‌بینی شده رخ می‌دهد [۴۲]. نظریه‌های مربوط به یادگیری ارتباطی شکل‌گیری ارتباط بین دو محرک با هم را نشان می‌دهند و رابطه میان دو محرک آموخته می‌شود [۴۳]. یادگیری ارتباطی پایه و اساسی برای درک فرم‌های دیگر رفتار و شناخت در انسان و حیوانات است [۴۴]. این یادگیری شامل: الف. شرطی شدن کلاسیک^۲ و ب. شرطی شدن عامل^۳ می‌باشد [۶].

شرطی شدن کلاسیک نوعی از یادگیری است که در آن یک محرک جدید و غیر اصلی را با محرک اصلی همراه و جفت می‌کنند؛ که در نتیجه آن محرک جدید جایگزین محرک اصلی می‌شود و موجودی که تحت یادگیری قرار گرفته، به آن محرک جدید، شرطی شده و به دنبال آن، پاسخ شرطی ظاهر می‌شود [۷]. مطالعه شرطی شدن کلاسیک با سلسله آزمایش‌هایی شروع شد که در آغاز قرن بیستم بوسیله دانشمند فیزیولوژیست روسی، "Ivan Pavlov" (۱۸۴۹-۱۹۳۶) صورت گرفت. وی با استفاده از بازتاب بزاقی، سگ‌ها را بصورت کلاسیک شرطی کرد [۸]. تحقیق شرطی‌سازی کلاسیک توسط پژوهشگران دیگر بر روی انسان نیز انجام شد. مشهورترین تحقیق شرطی‌سازی کلاسیک که در آن از آزمودنی انسان استفاده شد، تحقیقی است که پژوهشگر آمریکایی "John Watson" (۱۸۷۸ - ۱۹۵۸) انجام داد [۹].

¹ Associative Learning

² Classical Conditioning

³ Operant Conditioning

در شرطی سازی عامل یا کنشگر پاسخ فرد تقویت یا تنبیه را به دنبال دارد. تقویت کننده هر رویدادی است که احتمال پاسخ را در آینده افزایش می دهد. تنبیه هر رویدادی است که فراوانی پاسخ را متوقف می کند [۸]. یادگیری بر مبنای تنبیه شامل :

الف- یادگیری احترازی فعال^۱: این نوع یادگیری شامل یادگیری انجام رفتارهای مناسب در شرایط مناسب برای جلوگیری از پیامدهای ناخوشایند است [۴۵، ۱۰].

ب- یادگیری احترازی غیر فعال^۲: که اغلب تنبیه نامیده می شود که در آن انجام یک رفتار منجر به پیامدهای ناخوشایند می شود. در نتیجه این نوع یادگیری شامل سرکوب آن رفتار به جای تقویت آن است [۴۵، ۱۰].

۲-۱-۲- یادگیری غیر ارتباطی^۳

این نوع یادگیری عادت کردن^۴ و حساس شدن^۵ را شامل می شود [۶]. در عادت کردن کاربرد محرک تکراری و غیر مضر، باعث کاهش نمایی پاسخ به محرک می شود [۴۲، ۴۶]. این نوع یادگیری ساده در حلزون آبی به کامل طور بررسی شده است [۴۲]. عادت کردن با خستگی یا سازش حسی متفاوت است. خستگی به معنی "عدم توانایی در استمرار تولید نیروی لازم جهت فعالیت فیزیکی" است که می تواند به علت اختلال در عملکرد سیستم عصبی، عضلانی و یا کل سیستم عصبی-عضلانی ایجاد گردد [۱۱]. سازش حسی در سطح گیرنده های حسی اتفاق می افتد و پیام را به سیستم عصبی مرکزی نمی فرستد [۱۰].

¹ Active Avoidance Learning

² Passive Avoidance Learning

³ Non Associative

⁴ Habituation

⁵ Sensitization

حساس شدن نوعی یادگیری است که طی آن در یک دوره ی زمانی، پاسخ جاندار به محرک خارجی افزایش می یابد، محرک اغلب شدید و مضر است. برای مثال در حلزون تحریک سیفون(نورون حسی)، سبب جمع شدن آبشش(پاسخ نورون حرکتی) می شود. اگر تحریک شدیدتر شود (یعنی تحریک همزمان و شدید نورون حسی سیفون و دُم) بر نورون واسطه اثر می گذارد و سبب تحریک نورون حرکتی و جمع شدن شدید آبشش می شود [۳۹، ۴۶].

۲-۱-۲-۳ یادگیری پیچیده^۱

که شامل یادگیری نقش پذیری و یادگیری نهفته است:

الف- یادگیری نقش پذیری^۲: در این نوع یادگیری موجود زنده به یکی از والدین خود تمایل

پیدا می کند. نقش پذیری به صورت ذاتی در برخی گونه ها وجود دارد [۱۰].

ب- یادگیری نهفته^۳: این نوع یادگیری وابسته به اکتشاف بوده و پیشامدی نامیده می شود و

به نظر نمی رسد نتیجه مستقیم تمایلات و یا انگیزه های حیوانات باشد [۴۷].

¹ Complex Learning

² Imprinting Learning

³ Latent Learning