



## Effect of chronic administration of zinc supplements (ZnO and nano ZnO) with and without aerobic exercise on nociception in male rats

Mahnaz Kesmati<sup>1\*</sup>, Mozhgan Torabi<sup>1</sup>, Hamid Malekshahi Nia<sup>2</sup>, Hossein Teymuri Zamaneh<sup>2</sup>

1. Dept. of Biology, Faculty of Science, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

2. Dept. of Sport Physiology, Faculty of Physical Education and Sport Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran

Received: 12 Jul 2012

Accepted: 16 Sept 2012

### Abstract

**Introduction:** The use of zinc supplements can decrease somatic and visceral pains. Exercise also increases the pain tolerance. In recent years, production and use of nano metal particles such as nano ZnO for pharmaceutical, hygienic and industrial purposes is rapidly increasing, while studies about its effects on human health are limited. The aim of the present study was to compare the effect of chronic administration of nano and conventional ZnO on nociception in the presence and absence of anti nociception mechanisms induced by aerobic exercise.

**Methods:** In this investigation, adult male Wistar rats (185±10 gr) were used in the following groups: Control (receiving saline, without exercise), exercise, conventional ZnO and/or nano ZnO daily (1 mg/kg i.p., 5 days a week) for 6 weeks with and without aerobic exercise. Exercise groups did daily protocol of exercise for 30 minutes after drug injection. In the end, analgesia time was evaluated by hot plate test.

**Results:** Exercise, ZnO and nano ZnO significantly reduced pain ( $P<0.01$ ,  $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ). Nano ZnO showed a better analgesic effect in comparison to conventional ZnO, but this difference was not significant. Similarly, no significant difference was found between the group that had only exercise and groups treated with ZnO and/or nano ZnO.

**Conclusion:** Antinociception mechanism induced by exercise is not potentiated with nano and conventional ZnO.

**Key words:** Zinc Oxide, Nano Zinc Oxide, Exercise, Pain, Hot Plate Test, Male Rat

\* Corresponding author e-mail: m.kesmati@scu.ac.ir  
Available online at: www.phypha.ir/ppj

## اثر مصرف مزمن مکمل‌های حاوی روی (اکسید و نانو اکسید روی) با و بدون فعالیت ورزشی هوازی بر درک درد در موش‌های صحرایی نر

مهناز کسمتی<sup>۱\*</sup>، مژگان ترابی<sup>۱</sup>، حمید ملکشاهی نیا<sup>۲</sup>، حسین تیموری زمانه<sup>۲</sup>  
 ۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز  
 ۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز  
 دریافت: ۲۲ تیر ۹۱ پذیرش: ۲۶ شهریور ۹۱

### چکیده

**مقدمه:** مصرف مکمل‌های روی (Zn) باعث کاهش دردهای پیکری و احشایی می‌شود. فعالیت ورزشی نیز سبب افزایش سطح تحمل درد می‌گردد. در سال‌های اخیر تولید و مصرف نانو ذرات فلزی مانند نانو اکسید روی در فرآورده‌های دارویی و بهداشتی به سرعت در حال افزایش است، در حالی که مطالعه‌چندانی در خصوص اثرات آن بر سلامتی انسان صورت نگرفته است. هدف این مطالعه مقایسه اثر مصرف مزمن اکسید و نانو اکسید روی بر درک درد در حضور و غیاب مکانیسم‌های ضد دردی حاصل از فعالیت ورزشی هوازی می‌باشد.

**روش‌ها:** موش‌های صحرایی نر بالغ ( $185 \pm 10$  g) در گروه‌های: کنترل (دریافت سالیین+ بدون فعالیت ورزشی)، فعالیت ورزشی، دریافت‌کننده اکسید روی و نانو اکسید روی ( $1$  mg/kg I.P) روزانه (۵ روز در هفته) و به مدت ۶ هفته به تنهایی و همراه فعالیت ورزشی استفاده گردیدند. گروه‌های دارای فعالیت ورزشی ۳۰ دقیقه پس از تزریق بر اساس پروتکل تمرینی به فعالیت می‌پرداختند. پس از پایان دوره، زمان بی‌دردی با استفاده از تست صفحه داغ ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** فعالیت ورزشی، اکسید روی معمولی و نانو آن به ترتیب با  $p < 0.01$ ،  $p < 0.05$ ،  $p < 0.01$  سبب کاهش درد شدند. نانو اکسید روی اثر ضد دردی بهتری نسبت به اکسید روی نشان داد اگرچه اختلاف معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد. تفاوتی بین اثر ضد دردی ورزش به تنهایی و همراه با اکسید و یا نانو اکسید روی مشاهده نشد.  
**نتیجه‌گیری:** مکانیسم ضد دردی حاصل از ورزش به دلیل تداخل اثر با مکانیسم‌های ضد دردی اکسید و نانو اکسید روی تقویت نمی‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** اکسید روی، نانو اکسید روی، فعالیت ورزشی، درد، تست صفحه داغ، موش صحرایی نر

### مقدمه

سستی و خواب‌آلودگی، هیپوگنادیسم، کاهش اشتها، نقص‌های ذهنی، افزایش آلودگی به عفونت‌ها و تأخیر در ترمیم زخم گردد [۲۱، ۲۵]. به تازگی نیز نشان داده شده که کمبود روی سبب نقص در میلیون‌ها دار شدن اعصاب محیطی از جمله عصب سیاتیک در رت‌ها می‌گردد [۲۶] و غلظت پایین این یون در پلاسما می‌تواند با درد زبان (نوعی از درد نوروپاتی) مرتبط باشد [۲۷]. مصرف مکمل‌های حاوی روی باعث کاهش برخی دردها از جمله دردهای پیکری و احشایی می‌شوند، در واقع یون روی اندوژن یا اگزوژن ممکن است به عنوان یک عامل ضد دردی نقش بازی کند [۱۸]. گفته می‌شود تغییر در دردهای

روی (Zn) یک کاتیون ۲ ظرفیتی است که برای تکامل، رشد، تنظیم ژنی، پروتئین‌سازی و حمل و نقل پروتئین‌های داخل سلولی، عملکردهای هورمونی، عملکردهای ایمنی و فرآیندهای وسیع داخل سلولی لازم است [۴، ۲۴]. کمبود این یون می‌تواند سبب ایجاد التهاب پوستی، اسهال، کاهش رشد،

m.kesmati@scu.ac.ir  
www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:  
وبگاه مجله:

Table 1: training protocol

Stages	Speed (meters / minute)	Exercise time (minutes)
learning	10	10 to 15
Overload	12 to 28	15 to 60
Consolidation	28	60

بررسی مصرف مزمن مکمل روی به صورت اکسید روی معمولی و نانو اکسید روی در رفتارهای مرتبط با درد، هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثر این ترکیبات بر درک درد در حضور و غیاب مکانیسم‌های ضد دردی فعال شده توسط فعالیت ورزشی بوده است.

## مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی  $10 \pm 185$  گرم استفاده گردید. حیوانات در اتاق مخصوص حیوانات با دمای (سانتی‌گراد  $22 \pm 2$ ) نگهداری شدند. در هر قفس چهار حیوان نگهداری شد که چرخه ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی به همراه آب و غذای کافی برای آن‌ها رعایت گردید. قبل از شروع آزمایش‌ها به منظور آشنایی با محیط آزمایشگاه، موشها در قفس‌های جداگانه و به مدت ۱ هفته نگهداری و سرانجام به ۶ گروه ۱۰ تایی به ترتیب زیر بطور تصادفی تقسیم شدند.

(۱) سالیین + بدون فعالیت ورزشی

(۲) سالیین + فعالیت ورزشی

(۳) اکسید روی + بدون فعالیت ورزشی

(۴) اکسید روی + فعالیت ورزشی

(۵) نانو اکسید روی + بدون فعالیت ورزشی

(۶) نانو اکسید روی + فعالیت ورزشی

گروه‌های دارای فعالیت ورزشی به مدت ۶ هفته، هر هفته ۵ روز تمرین داشتند. کل دوره تمرین به سه مرحله آشنایی (هفته اول)، اضافه بار (هفته دوم و سوم) و حفظ یا تثبیت شدت کار (هفته چهارم تا ششم) تقسیم شد که در تمامی مراحل شیب ترد میل یا نوار گردان صفر درجه بود. برنامه زمانی و جزئیات مراحل فعالیت ورزشی در جدول شماره ۱ نشان داده شده است [۱۲]. حساسیت نسبت به درد با استفاده از تست صفحه داغ (محرک حرارتی) سنجیده شد. در این روش حیوان

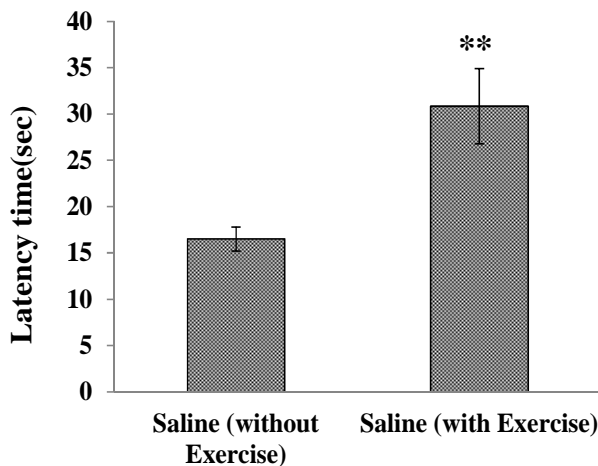
شدید و پایدار ممکن است مربوط به اثر این یون بر گیرنده های NMDA گلوتامات در سیستم عصبی مرکزی باشد [۱۶]. امروزه بسیاری از مؤسسات تولید غذا ترجیح می‌دهند از نمک‌های اکسید عناصر اصلی مثل روی استفاده کنند، زیرا نمک‌های اکسید شده واکنش پذیری کمتری نسبت به نمک‌های سولفاته دارند و این سبب کاهش اثرات توکسیک حاصل از مصرف طولانی مدت این ترکیبات می‌گردد [۸]. در سال‌های اخیر استفاده از مواد در مقیاس نانو به سرعت در حال توسعه می‌باشد و نانو ذرات عناصر اکسید شده مانند نانو اکسید روی (nano ZnO) در موارد گوناگون از جمله تولیدات صنعتی و بهداشتی پر مصرف مانند: لوازم آرایشی، رنگ‌ها و مواد پزشکی استفاده می‌گردند. کاربرد بسیار نانو ذرات سبب شده تا این ترکیبات به سرعت وارد محیط زیست و سیستم زندگی انسان گردند [۷] در حالی که نانو تکنولوژی توانایی‌های مفید بی شماری دارد اما این نگرانی که آیا خصوصیات منحصر به فرد این ذرات می‌توانند سلامتی انسان را مورد تهدید قرار دهد یا نه؟ همچنان وجود دارد [۱]. از سوی دیگر مستندات علمی و تجربی نشان می‌دهند که ورزش و فعالیت بدنی می‌توانند از طریق مسیرهای مختلف سبب فعال شدن مکانیسم‌های ضد دردی درونی از جمله سیستم اپیوئیدی گردند [۱۱]، همچنین مشخص شده که در اثر ورزش مواد شبه مورفینی بتا اندورفین و انکفالین افزایش می‌یابند و شاید به این علت آستانه درد در ورزشکاران به مراتب بالاتر از افراد معمولی می‌باشد [۱۳] اما مشخص نیست که آیا مصرف مکمل‌های حاوی روی که نشان داده شده در افراد معمولی باعث کاهش دردهای پیکری و احساسی می‌شوند [۱۸] می‌توانند در افراد ورزشکار، که خود آستانه درد بالاتری دارند، نیز همین تأثیر را بگذارند یا خیر؟ ضمن آن که تا کنون گزارشی در خصوص مقایسه اثر ترکیبات معمولی و نانو حاوی این یون بر درک انواع درد ارائه نشده است.

با توجه به نقش مثبت ورزش در افزایش آستانه درد و عدم

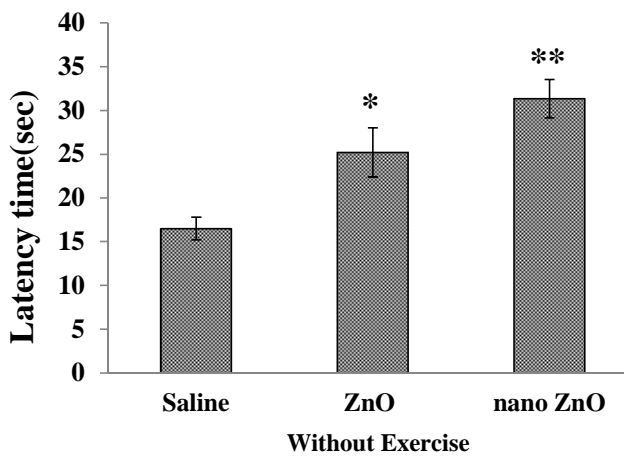
Student Newman-Keuls (S-N-K) استفاده گردید. سطح معنی داری  $p < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## یافته ها

۱- مقایسه زمان تأخیر پاسخ به محرک حرارتی بین گروه فعالیت ورزشی و گروه کنترل (بدون فعالیت ورزشی): در شکل شماره ۱ زمان تأخیر در پاسخ به محرک درد



شکل ۱- اثر فعالیت ورزشی بر زمان تأخیر پاسخ به محرک درد در تست صفحه داغ: فعالیت ورزشی (saline + with exercise) پس از ۶ هفته به شکل معنی دار ( $p < 0/01$ ) سبب افزایش میانگین زمان پاسخ تأخیری نسبت به گروه کنترل (saline + without exercise) گردیده است.



شکل ۲- اثر اکسید و نانو اکسید روی بر زمان تأخیر پاسخ به محرک درد در تست صفحه داغ: اکسیدروی با ( $p < 0/05$ ) و نانو اکسید روی با ( $p < 0/01$ ) سبب افزایش معنی دار میانگین زمان تأخیر در مقایسه با گروه کنترل گردیدند. اختلاف معنی داری بین گروه های دریافت کننده اکسید و نانو اکسید روی نسبت به یکدیگر مشاهده نشد. اکسید روی معمولی = ZnO؛ نانو اکسید روی = nano ZnO

بر روی یک صفحه داغ با ابعاد (۲۵×۲۵) قرار داده می شد و یک محفظه پلاستیکی به ارتفاع ۲۰ سانتی متر بر روی آن جهت جلوگیری از جابه جایی حیوان استفاده می گردید. دستگاه دارای زمان سنج دیجیتالی و ترموستات بود که ترموستات در درجه حرارت  $52 \pm 0/5$  درجه سانتی گراد تنظیم شده بود. هنگامی که حیوان روی صفحه داغ قرار می گرفت زمان سنج شروع به کار نموده و موقعی که حیوان شروع به لیسیدن پاهایش می نمود زمان سنج متوقف می گردید در صورت عدم واکنش به درد، زمان پایان آزمایش (cut off) ۱۲۰ ثانیه در نظر گرفته شده و پس از این مدت به منظور جلوگیری از آسیب به حیوان از روی صفحه داغ بر داشته می شد [۲]، مدت زمان تأخیر در لیسیدن کف پاهای عقبی بر حسب ثانیه یادداشت گردیده و برای هر حیوان به صورت میانگین زمانی حاصل از دو بار تکرار با فاصله زمانی ۱۵ دقیقه محاسبه گردید. ضمناً اکسید روی از شرکت مرک آلمان و نانو اکسید روی از شرکت لولیتیک آلمان و محلول سرم فیزیولوژیک ۹٪ (سالین) از شرکت فرآورده های تزریقی و دارویی ایران تهیه شدند.

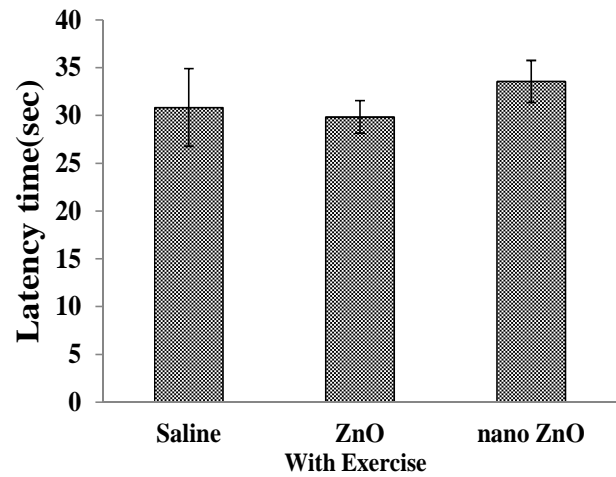
نانو اکسید روی به میزان مورد نیاز روزانه قبل از شروع آزمایش به مدت ۱۵ دقیقه توسط دستگاه حمام اولتراسونیک در سالین ۹٪ پراکنده گردیده و قبل از هر بار تزریق ترکیب مجدداً به مدت ۱ دقیقه توسط دستگاه شیکر نیز پراکنده می گردید [۶]. عمل پراکنده نمودن توسط شیکر نیز برای اکسید روی معمولی قبل از هر بار تزریق انجام شد. اکسید روی و نانو اکسید روی به مقدار ۱ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۶ هفته، هر هفته ۵ روز داخل صفاقی به گروه های دریافت کننده دارو تزریق می شد و به گروه کنترل سالین ۹٪ به میزان ۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم تزریق شد. گروه های دارای فعالیت ورزشی سی دقیقه پس از تزریق به تمرین می پرداختند. با توجه به دریافت سالین و دارو بصورت مزمن جهت ایجاد شرایط یکسان در ارزیابی تست درد در موش های بدون تمرین و با تمرین، تست صفحه داغ پس از گذشت ۶ هفته در یک روز و در زمان استراحت موش ها (بدون دریافت هر گونه تزریق و تمرین) انجام شد.

پس از به دست آوردن نتایج گروه های آزمایشی مختلف، داده ها با  $Mean \pm SEM$  ارائه شد. جهت تعیین وجود اختلاف معنی دار بین دو گروه از آزمون t-test و بین چند گروه از آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون post hoc

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که انجام فعالیت ورزشی پس از ۶ هفته توانست به شکل معنی دار سبب افزایش بی دردی در تست صفحه داغ گردد. در تایید این نتیجه مشخص شده ورزش و فعالیت بدنی به طور مشخص سبب فعال شدن سیستم اویپوئیدی و افزایش تولید پپتیدهای شبه اویپوئیدی درون زاد مانند بتا اندورفین و بتا انکفالین می گردند و در نتیجه اثرات مورفین و سایر آگونیست های گیرنده های را به وجود آورده و ممکن است همین امر سبب افزایش آستانه درد گردند [۱۱]، [۱۳]. همچنین نشان داده شده فعالیت ورزشی توسط نقاله دوار طی ۴ هفته نیز باعث افزایش بی دردی در رتهای نر شده و این بی دردی توسط نالوکسان مهار می شود [۱۱]. نشان داده شده ورزش علاوه بر آزاد سازی پپتیدهای شبه اویپوئیدی از طریق مکانیسم های دیگر مانند نورون زایی، افزایش حوصله و تعدیل خلق و خو در کاهش درد نقش دارد [۹]. به هر حال مطابق با شواهد فوق یکی از مکانیسم ها و یا مسیرهای احتمالی برای اثر ضد دردی فعالیت ورزشی هوازی در مطالعه حاضر نیز می تواند فعال شدن سیستم اویپوئیدی باشد.

آنالیز آماری داده ها نشان داد که دریافت اکسید روی و نانو اکسید روی نیز پس از ۶ هفته به شکل معنی داری سبب افزایش زمان پاسخ تأخیری نسبت به محرک گرمایی در موش ها گردیده اند که این یافته ها نیز با آنچه که در مورد تزریق داخل صفاقی یون روی بر کاهش درد پوستی (در تست صفحه داغ) و یا نوروپاتی در رت ها وجود دارد، مطابقت دارد [۱۷] و همچنین مشاهده شد نانو اکسید روی اثر نسبتاً بهتری نسبت به اکسید روی معمولی در کاهش درد نشان داد. مطالعات نشان داده اند که یون روی در نورون های پس سیناپسی روی گیرنده ها و کانال های یونی مختلف اثر می کند که اصلی ترین آن ها گیرنده NMDA گلوتامات است [۱۴، ۱۸]. در برخی مطالعات مشخص شده که درد های پایدار و شدید ممکن است به صورت خاص با تأثیر یون روی بر گیرنده NMDA تغییر کند [۱۶]، در واقع روی سبب مهار این گیرنده به صورت وابسته به ولتاژ (مشابه اثر مهاری Mg) شده و نیز سبب مهار غیر وابسته به ولتاژ از طریق جایگاهی مجزا می گردد [۵]. از آنجایی که مشخص شده تحریک گیرنده های فوق



شکل ۳- مقایسه اثر اکسید و نانو اکسید روی در حضور فعالیت ورزشی بر زمان تأخیر پاسخ به محرک درد حرارتی: اختلاف معنی داری بین گروه های فعالیت ورزشی به تنهایی و همراه با دریافت اکسید روی و نانو اکسید روی مشاهده نشد. اکسید روی معمولی=ZnO؛ نانو اکسید روی=nano ZnO

(زمان بی دردی) در گروه فعالیت ورزشی با گروه کنترل یا فاقد فعالیت ورزشی مقایسه شده است. همچنان که ملاحظه می شود فعالیت ورزشی به مدت ۶ هفته توانسته است سبب افزایش معنی دار ( $p < 0.01$ ) در میانگین زمان تأخیر پاسخ به محرک حرارتی نسبت به گروه کنترل گردد.

۲- مقایسه اثر اکسید روی و نانو اکسید روی بر زمان تأخیر پاسخ به محرک حرارتی نسبت به یکدیگر و گروه کنترل:

شکل شماره ۲ نشان می دهد که دریافت اکسید روی ( $p < 0.05$ ) و نانو اکسید روی ( $p < 0.01$ ) بعد از گذشت ۶ هفته توانسته اند میانگین زمان بی دردی را نسبت به گروه کنترل (سالین+ بدون فعالیت ورزشی) به صورت معنی دار افزایش دهند. همچنان که ملاحظه می شود نانو اکسید روی نسبت به اکسید روی به شکل مؤثرتری سبب افزایش زمان تأخیر در پاسخ به محرک حرارتی گردیده است، اگرچه از نظر آماری این دو گروه نسبت به هم اختلاف معنی داری نشان ندادند.

۳- مقایسه زمان تأخیر پاسخ به محرک حرارتی در گروه های فعالیت ورزشی، اکسید روی و نانو اکسید روی توام با فعالیت ورزشی:

شکل شماره ۳ نشان می دهد که دریافت اکسید و یا نانو اکسید روی توام با فعالیت ورزشی تغییری در زمان پاسخ حیوان به محرک حرارتی نسبت به گروه کنترل (سالین+فعالیت ورزشی) ایجاد نمی نماید.

نخاعی کلرید روی در موش‌ها سبب کاهش اثر ضد دردی مورفین در تست tail flick و کاهش وابستگی طولانی مدت به مورفین می‌گردد و این فرآیند با فعالیت گیرنده NMDA مرتبط می‌باشد [۱۵]. همچنین مشخص شده که کاربرد آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA در کنار آگونیست‌های اویپوئیدی مانند مورفین سبب کاهش وابستگی و تحمل پذیری نسبت به مورفین می‌گردند [۳]، و ثابت شده است فعال شدن سیستم اویپوئیدی به صورت مزمن سبب تقویت NMDA و افزایش نفوذپذیری آن به یون Zn می‌گردد و اثر مهار یون Zn بر گیرنده برداشته می‌شود [۲۰].

بدین ترتیب با توجه به شواهد فوق به نظر می‌رسد که ورزش طولانی مدت با فعال کردن سیستم اویپوئیدی باعث کاهش درد گردیده ولی با افزایش نفوذ پذیری گیرنده NMDA و از آنجایی که، این گیرنده به عنوان اصلی‌ترین هدف برای یون Zn محسوب می‌گردد اثر مهار یون Zn بر گیرنده برداشته می‌شود. بنابراین ممکن است با حذف اثر ضد دردی یون Zn از طریق مهار گیرنده NMDA فقط اثر ضد دردی فعالیت ورزشی باقی مانده باشد و احتمالاً به این دلیل اثر ضد دردی فعالیت ورزشی با و بدون اکسید و نانو اکسید روی بدون تغییر باقی مانده است.

مصرف مزمن مکمل‌های حاوی نانو اکسید روی نسبت به اکسید روی معمولی به طور نسبی در کاهش درد مؤثرتر بوده و فعالیت ورزشی طی شش هفته نیز اثر ضد دردی قابل ملاحظه را ایجاد می‌نماید اما ترکیب این عوامل با یکدیگر باعث تداخل اثر و احتمالاً حذف یکی از مکانیسم‌های ضد دردی شده و بدین دلیل تقویت اثری دیده نشد که برای اثبات دقیق‌تر این امر نیاز به بررسی بیشتری می‌باشد.

### سپاسگزاری

این تحقیق با همکاری مالی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز بصورت گرانت (شماره ۹۰/۰۲/۱۸۶۷۲) انجام پذیرفته است که بدین وسیله تشکر و قدردانی می‌گردد.

باعث افزایش درد و مهار این گیرنده باعث کاهش درد می‌شود [۳] لذا می‌توان یکی از مکانیسم‌های اصلی اثر ضد دردی یون روی را مربوط به اثر مسدود کنندگی این یون بر گیرنده‌های NMDA دانست. اما اینکه چرا نانو اکسید روی نسبتاً بهتر از اکسید روی باعث کاهش درد شده است احتمالاً به دلیل ماهیت فیزیکی شیمیایی نانو ذرات می‌باشد. برخی مطالعات نشان داده است که نانو داروها نسبت به داروهای معمولی دارای ویژگی‌ها و مزیت‌های خاصی هستند. در واقع خصوصیت مهم نانو داروها بالاتر بودن نسبت سطح به حجم آن‌ها در مقایسه با داروهای معمولی است که این افزایش نسبی، واکنش شیمیایی و بیولوژیکی آن‌ها را با سایر مواد موجود در بدن تسهیل می‌کند. از سوی دیگر کوچک‌تر شدن اندازه ذره، به افزایش سرعت جذب و عبور راحت‌تر آن‌ها از سد خونی مغزی کمک می‌کند [۱۰، ۱۹]، البته شایان ذکر است که این امر گاهی می‌تواند باعث تولید بیشتر رادیکال‌های آزادی مانند رادیکال آزاد اکسیژن شود. به همین دلیل توجه به عوارض و سمیت نانو داروها نیز از جمله موارد مهمی است که در به کار گیری آن‌ها، باید مورد توجه خاص قرار گیرد [۲۲، ۲۳].

در ادامه نتایج که در شکل ۳ منعکس شده است تفاوت معنی داری بین گروه فعالیت ورزشی و گروه‌های دریافت کننده اکسید روی و نانو اکسید روی همراه فعالیت ورزشی مشاهده نشد که در توجیه این نتیجه دو احتمال به نظر می‌رسد و یکی از آن‌ها می‌تواند به واقعیت نزدیک‌تر باشد. احتمال اول اینکه می‌توان مسیر مشترکی برای اثر ضد دردی ناشی از فعالیت ورزشی و مکمل‌های یون Zn تصور نمود، زیرا هر یک از این‌ها به تنهایی توانسته‌اند سبب کاهش درد گردند درحالی‌که در کنار یکدیگر اثر افزایشی نشان نداده‌اند. احتمال دوم اینکه بدلیل تداخل اثر یکی از این عوامل باعث مهار مکانیسم عمل دیگری شده باشد. احتمال اول بعید به نظر می‌رسد زیرا مشترکات زیادی در ارتباط با مکانیسم عمل این دو عامل کاهنده درد مشاهده نشد. اما در ارتباط و تایید احتمال دوم برخی مطالعات نشان داده‌اند که Zn خارج سلولی فاکتور مهمی در فعالیت اویپوئیدهاست، به طوری که تزریق داخل

## References

- [1] Arora S, Rajwade JM, Paknikar KM, Nano toxicology and in vitro studies: The need of the hour. *Toxicol and Appl Pharmacol* (2011) in press.
- [2] Bansinath M, Ramabadran K, Turndorf H, Puig MM. Effects of the benzomorphan kappa-opiate, MR 2266 and its (+) enantiomer MR 2267, on thermonociceptive reactions in different strains of mice. *Neuroscience* 117 (1990) 212-217.
- [3] Camron D, Eitan S, Sinchak k, Fanselow M, Evans CJ, NMDA receptor antagonism disrupt the development of morphine analgesic tolerance in male but not female C57BL/6J mice. *Regul Integr Comp Physiol* 291 (2006) 315-326.
- [4] Chimienti F, Favier A, Seve M, ZnT-8 a pancreatic beta-cell-specific zinc transporter. *Biomaterials* 18 (2005) 313-317.
- [5] Christine CW, Choi DW, Effect of zinc on NMDA receptor-mediated channel currents in cortical neurons. *Neuroscience* 10 (1990) 108-116.
- [6] Dechsakulthorn F, Hayes A, Bakand S, Joeng L, Winder C, In vitro cytotoxicity assessment of selected nanoparticles using human skin fibroblasts. *AATEX* 14 (2008) 397-400.
- [7] Handy RD, Von Der Kammer F, Lead JR, Hasselov M, Owen R, Crane M, The eco toxicity and chemistry of manufactured nanoparticles. *Ecotoxicology* 17 (2008) 287-314.
- [8] Hardy M, Edwards and David HB, Bioavailability of Zinc in Several Sources of Zinc Oxide, Zinc Sulfate and Zinc Metal. *J Anim Sci* 77 (1999) 2730-2735.
- [9] Janal MN, Pain sensitivity, exercise and stoicism. *JR Soc Med* 89 (1996) 376-381.
- [10] Jitianu M, Goia DV, Zinc oxide colloids with controlled size, shape, and structure. *Colloid & Interface Sci* 309 (2007) 78- 85.
- [11] Kesmati M, Ghadiri Tadi A, Chinipardaz R, The effect of physical activity duration on acute and chronic pain in the present and absence of naloxone. *Physiol Pharmacol* 8 (2004) 155-162
- [12] Kinoshita S, Yano H, Tsuji E, An increase in damaged hypatocytes in rats after high intensity exercise. *Acta Physiol Scand* 178 (2003) 225-30.
- [13] Koltyn KF, Analgesia following exercise, a review. *Sports Med* 29 (2000) 85-98.
- [14] Konoba K, Sadakane Y, Kawahara M, Zinc neurotoxicity and its role in neurodegenerative diseases. *Health Sci* 52 (2006) 1-8.
- [15] Larson AA, Kova KJ, Spartz AP, Intra thecal Zn<sup>2+</sup> attenuates morphine antinociception and the development of acute tolerance. *Eur J Pharmacol* 407 (2000) 267- 272.
- [16] Liu H, Wang H, Sheng M, Jan LY, Basbaum AI, Evidence for presynaptic N-methyl-d- aspartate auto receptors in the spinal cord dorsal horn. *Proc Natl Acad Sci* 91 (1994) 8383-8387.
- [17] LiU L, Walker JS, Tracey DL, Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury. *Neuroreport* 10 (1999) 1619-1623.
- [18] Matsunami M, Kirishi S, Okui T, Kawabata A, Chelating luminal zinc mimics hydrogen sulfide-evoked colonic pain in mice: possible involvement of T-type calcium channels. *Neuroscience* 181 (2011) 257-264.
- [19] Nations S, Wages M, Jaclyn E, Maul J, Theodorakis C, Cobb GP, Acute effects of Fe<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, TiO<sub>2</sub>, ZnO and CuO nano materials on *Xenopus laevis*. *Chemosphere* 83 (2011) 1053-1061.
- [20] Rodriguez-Muñoz M, De Ia Torre ME, Sanchez-Blázquez P, Wang JB, Garzon J, NMDAR-nNOS generated zinc recruits PKC to the HINT1 RGS17 complex bound to the C terminus of Mu-opioid receptors. *Cell Signal* 20 (2008) 1855-1864.
- [21] Sand stead HH, Zinc is essential for brain development and function. *Trace Elem Exp Med* 16 (2003) 165-173.
- [22] Sharma V, Shukla RK, Saxena N, Parmar D, Das M, Dhawan A, DNA damaging potential of zinc oxide nanoparticles in human epidermal cells. *Toxicolo Lett* 185 (2009) 211-218.
- [23] Sharma V, Singh P, Pandey AK, Dhawan A, Induction of oxidative stress, DNA damage and apoptosis in mouse liver after sub-acute oral exposure to zinc oxide nanoparticles. *Mutat Res* 745 (2012) 84-91.
- [24] Takeda A, Minami A, Sakurada N, Nakajima S, Oku N, Response of hippocampal mossy fiber zinc to excessive glutamate release. *Neurochem Int* 50 (2007) 322-327.
- [25] Towner RA, Appleby C, Levy M, Zinc deficiency and oxidative stress in brain: magnetic resonance investigation in weanling rats. *Trace Elem Exp Med* 17 (2004) 161- 174.

[26] Unal B, Tanb H , Orbak Z, Kiki I, Bilici M, Bilici N, Aslan H, Kaplan S, Morphological alterations produced by zinc deficiency in rat sciatic nerve: A histological, electron microscopic, and stereological study. *Brain Res* 48 (2005) 228-234.

[27] Yoshida H, Tsuji K, Sakata T, Nakayawa A, Morita S, Clinical study of tongue pain: serum zinc, vitamin B12, folic acid, and copper concentrations, and systemic disease. *B J Oral Maxillofac Surg* 48 (2010) 469-472.