مقاله پژوهشی

مجله پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز

دوره ۳۴ شماره ۶ بهمن و اسفند ۱۳۹۱ صفحات ۴۸- ۴۲

تاثیر مکمل روی بر یادگیری و حافظه فضائی موش‌های صحرائی در دوران قبل و پس از تولد

سید علیرضا طلائی: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
مرجان قائمی: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
سعیده داوری: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
محسن تقی زاده: مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماریهای متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران
محمود سلامی: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران، نویسنده رابط:
Email: salami-m@kaums.ac.ir

دریافت: ۹۱/۲/۳ پذیرش: ۹۱/۴/۲۶

چکیده

زمینه و اهداف: اگرچه روی نقش مهمی در تنظیم فعالیت سیستم عصبی دارد، اما نقش آن در یادگیری و حافظه هنوز ناشناخته مانده است. این مطالعه به بررسی تاثیر دریافت مکمل روی در دوران قبل و بعد از تولد بر یادگیری و حافظه فضائی موش‌های صحرائی نر پرداخته است.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر ۳ گروه ۱۰ تائی از موش‌های صحرائی نر ۴۵ روزه جهت بررسی روند یادگیری و تشکیل حافظه فضائی در ماز آبی موریس برای مدت ۵ روز مورد مطالعه قرار گرفتند. یک گروه شامل حیواناتی می‌شد که از روز ۲۱ بعد از تولد تا پایان آزمایشات با آب آشامیدنی حاوی ۲۲۷ میلی‌گرم در لیتر سولفات روی تغذیه شده بودند. در گروه دیگر مادران آنها در دوران بارداری و شیردهی با مکمل روی تغذیه شده بودند و گروه سوم آب و غذای معمولی دریافت کرده بودند.

یافته‌ها: نتایج مطالعه ما نشان داد که علی‌رغم افزایش سطح روی سرم در حیوانات دریافت کننده مکمل، تنها حیوانات گروه دریافت کننده مکمل در دوران پس از تولد دچار اختلال در یادگیری و حافظه فضائی شده بودند. آنها به‌وضوح کندتر از سایر حیوانات سکوی پنهان را پیدا می‌کردند و در آزمون پروب نیز مدت زمان کمتری را در ربع هدف گذراندند.

نتیجه گیری: اگرچه دریافت مکمل روی در دوران پس از شیردهی تا بلوغ مغزی باعث ایجاد اختلال در فرآیند یادگیری و حافظه فضائی موش‌های صحرائی نر می‌شود، اما دریافت مکمل روی در دوران بارداری و شیردهی تاثیری بر این فرآیند ندارد.

کلید واژه‌ها: روی، یادگیری و حافضه فضائی، حاملگی، شیردهی، موش صحرائی

مقدمه

روی به‌عنوان یک عنصر کمیاب، پس از آهن فراوانترین عنصر در بدن پستانداران است. روی عنصر اصلی موجود در ساختمان بسیاری از پروتئین‌ها و آنزیم‌هاست (۱). این عنصر، هم‌چنین، می‌تواند در نقش تعدیل کننده فعالیت سیستم عصبی ظاهر شده و باعث مهار سیناپس‌های گاباارژیک شود (۲). نشان داده شده است که روی موجب بروز اختلال در حافظه فضائی موش و موش‌های

صحرائی می‌شود (۳). پایانه‌های عصبی حامل روی در بسیاری از نقاط مغز پستانداران ازجمله قشر مغز، مخچه و هیپوکامپ یافت شده‌اند (۴). بیشترین میزان روی مغز در ناحیه CA3 هیپوکامپ یافت شده است (۵). محققین نشان داده‌اند که روی در فرآیندهای درگیر در تشکیل حافظه فضائی نقش دارد (۶). حافظه فضائی توانائی مغز برای کدبندی، ذخیره سازی و بازیابی اطلاعات مربوط به موقعیت قرارگیری یک شی و بدن فرد در فضا و یا موقعیت فضائی اندام در فضاست (۷). مشخص گردیده است که هیپوکامپ نقشی حیاتی در تشکیل و بازیابی این نوع حافظه دارد (۸). باتوجه به نقش حیاتی هیپوکامپ در تشکیل این نوع حافظه و نیز غنی بودن این ناحیه مغزی از روی در مجموع می‌توان گفت که این عنصر نقشی حیاتی در تشکیل حافظه فضائی دارد.

همانند سایر قشرهای مغزی، هیپوکامپ نیز دارای یک دوره بحرانی برای تکامل در اوان زندگی است که در آن دوره تکامل هیپوکامپ علاوه بر فاکتورهای ژنتیکی تحت تاثیر تغییرات محیطی نیز قرار می‌گیرد (۹). چندین مطالعه نشان داده است که تغییر در دریافت میزان روی ورودی به مغز باعث ایجاد اختلال در فرآیندهای شناختی و حرکتی می‌شود (۱۰). بیان شده است که کمبود روی در ابتدای زندگی و یا نوجوانی باعث کاهش فعالیت حرکتی، ایجاد اختلال در حافظه و کاهش توانائی یادگیری می‌شود (۱۱). نشان داده شده است که دریافت مکمل روی در دوران حاملگی باعث افزایش سرعت رشد و نیز افزایش فعالیت‌های شناختی نوزادان می‌شود (۱۲). با این همه، Flinn و همکاران نشان داده‌اند که افزایش مصرف روی باعث تجمع روی در مغز شده و منجر به کاهش حافظه می‌شود (۱۳). به‌علاوه، محققین بیان می‌دارند که نوزادان مادرانی که در دوران حاملگی اتانول و مکمل روی دریافت کرده‌اند، همانند نوزادان موش‌های کنترل فعالیت‌های شناختی مشابهی از خود نشان می‌دهند (۱۴). سایر مطالعات یا تاثیر مثبتی از مکمل روی بر فعالیت‌های شناختی نیافته‌اند و یا اثر منفی آن را مشاهده کرده‌اند (۱۵و۱۶). Lees و همکاران نیز اثرات سمیت نورونی برای روی اضافی را نشان داده‌اند (۱۷). مشخص شده است که موش‌های صحرائی که دوزهای بالای روی (۵۰ یا ۱۰۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن برای مدت ۱۵ روز) را دریافت کرده‌اند، مبتلا به اختلال یادگیری فضائی شده‌اند (۱۸).

علی‌رغم نقش قابل توجه روی در تکامل و عملکرد مغز پستانداران تنها مطالعات اندکی به بررسی تغییر میزان دریافت روی بر فعالیت‌های شناختی در انسان و حیوانات پرداخته‌اند. لذا، هدف از این مطالعه بررسی تاثیر دریافت مکمل روی در دوران حاملگی، شیردهی و دوره بحرانی تکامل مغز بر یادگیری فضائی موش‌های صحرائی می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی تعداد ۳۰ سر موش صحرائی نر به‌طور تصادفی وارد ۳ گروه ۱۰تائی شدند. گروه اول موش‌های صحرائی ۴۵ روزه‌ای بودند که از روز ۲۱ پس از تولد (آخرین روز شیرخوارگی) از آب آشامیدنی حاوی ۲۲۷ میلی گرم سولفات روی ۷ آبه (مرک آلمان) استفاده نموده و تغذیه مادران آنها در دوران حاملگی و شیردهی با آب و غذای معمولی حیوانات آزمایشگاهی بود (گروه پس از شیردهی). گروه دوم همانند گروه اول بودند، با این تفاوت که مادران آنها نیز در دوران حاملگی و شیردهی از آب آشامیدنی حاوی ۲۲۷ میلی گرم سولفات روی استفاده کرده بودند (گروه دوران بارداری وشیردهی). گروه سوم حیواناتی بودند که مادران آنها و نیز خودشان از آب و غذای معمولی استفاده کرده بودند (گروه کنترل). لازم به‌ذکر است که برای تصادفی سازی هرچه بهتر مطالعه تنها دو فرزند نر حاصل از یک حاملگی انتخاب شده و وارد گروه‌ها شده بودند. حیوانات در شرایط استاندارد حیوانخانه (دمای ۲±۲۲ درجه سانتی گراد، رطوبت ۵±۵۵ درصد، شرایط تاریکی روشنایی ۱۲– ۱۲ ساعته) نگهداری شدند. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با بیانیه های کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کاشان و نیز معاهده هلسینکی رعایت گردیدند.

بررسی روند یادگیری فضائی و تثبیت حافظه فضائی حیوانات مورد آزمایش با استفاده از ماز آبی موریس صورت پذیرفت. به‌طور خلاصه روش کار بدین صورت است:

ماز آبی موریس یک تانک آب با قطر ۱۸۰ و عمق ۷۰ سانتی‌متر است که تقریباً نیمی از آن با آب پر می‌شود. ماز به طور فرضی به چهار قسمت مساوی تقسیم می شود و یک سکوی نجات با ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر در یکی از چهار قسمت فرضی، حدود ۱ سانتی‌متر زیر سطح آب واقع می‌شود و از بیرون قابل دیدن نیست. ماز در اتاقی قرار می‌گیرد که در آن علائم فضایی مختلفی وجود دارد که در طول آزمایشات ثابت بوده و برای حیوان در ماز قابل دید است. رفتار حیوانات پس از پایش و ضبط شدن با دوربین فیلمبرداری، توسط نرم افزار "ردیاب ویرایش ۷" مورد بررسی قرار می گیرد. نتایج برای تعیین مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده توسط حیوان به منظور یافتن سکوی پنهان در ماز آنالیز می شود.

مراحل انجام آزمایش

الف– مرحله یادگیری یا آموزش:

طی این مرحله، حیوان از یکی از سمت های چهارگانه (شمال، جنوب، مشرق و مغرب) ماز در حالی که صورت آن به طرف دیواره ماز است، در آب رها می شود تا با توجه به اندازه ماز و نوع حیوان (موش صحرایی برای مدت ۹۰ ثانیه) در آب شنا کند. اگر حیوان به‌طور اتفاقی سکوی پنهان در زیر آب را پیدا کند به او اجازه داده می شود تا به مدت ۱۵ ثانیه روی آن قرار گرفته و علائم فضائی را به‌خاطر بسپارد؛ در غیر این صورت و با تمام شدن زمان شنا، توسط پژوهشگر به آرامی به سوی سکو هدایت شده و این مرحله تکرار می شود. پس از ۱۰ دقیقه و از یکی دیگر از جهت های فرضی ماز آزمایش تکرار می شود. در مجموع این مرحله از آزمایش به مدت ۵ روز و هر روز ۴ جلسه طول می کشد.

ب– مرحله باز خوانی یا پروب :(Probe trial)

در این مرحله (با توجه به اینکه حیوان محل سکوی پنهان را می‌داند) سکو از ماز برداشته شده و آزمایش انجام می‌شود. آنچه

در این مرحله دارای اهمیت است، مدت زمان سپری شده و مسافت پیموده شده توسط حیوان در ربعی است که قبلاً سکو در آن وجود داشته است. این مرحله از آزمایش برای هر موش یک بار انجام شده و مدت آن نیز ۹۰ ثانیه طول می کشد.

به منظور اندازه گیری روی و مس سرم خون حیوانات مورد آزمایش، در پایان آزمایشات رفتاری و پس از اخذ ۳ میلی لیتر نمونه خون ورید دمی، سرم خون با سانتریفیوژ کردن آن در ۲۵۰۰ دور در دقیقه جداسازی شده، میزان روی سرم با دستگاه اسپکتروفتومتری جذب اتمی (CLIMA; Germany) و میزان مس سرم با دستگاه اتوآنالایزر (BT 3000 plus, Biotechnica; Italy) اندازه گیری گردید.

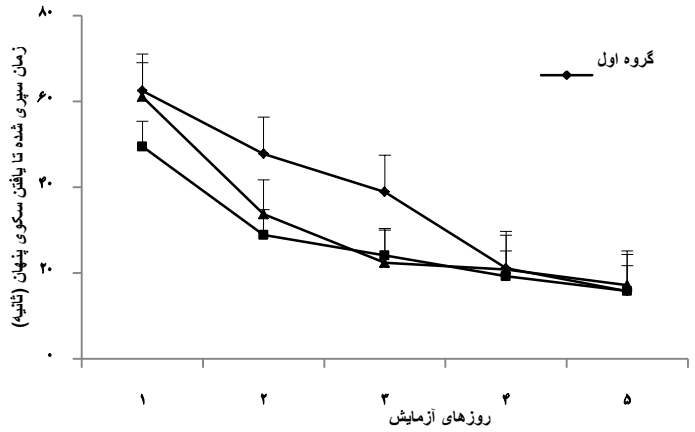
برای مقایسه داده‌های مربوط به مرحله یادگیری از آزمون Two-Way Repeated Measure ANOVA و نیز آزمون تعقیبی LSD استفاده شد. داده‌های مربوط به مرحله بررسی تثبیت حافظه و نیز میزان روی و مس سرم حیوانات، به‌وسیله آزمون Two-Way ANOVA و آزمون تعقیبی LSD مقایسه شدند. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد میانگین نمایش داده شده‌اند. کلیه آزمون‌ها و آنالیزهای آماری توسط نرم افزار SPSS ویرایش ۱۷ انجام گردید و مقادیر P کوچکتر از ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

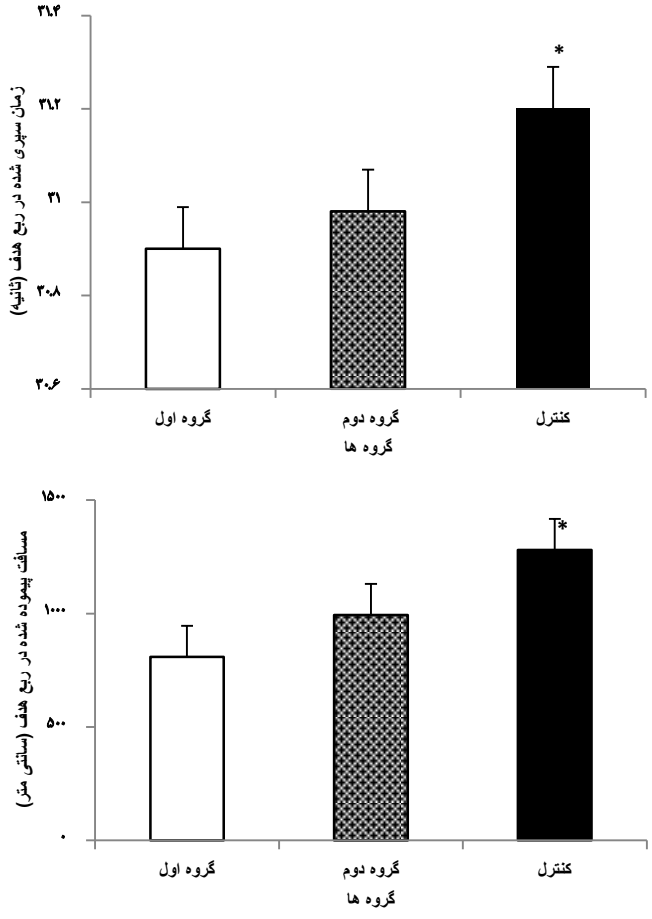
با آنالیز داده‌های مربوط به زمان سپری شده توسط حیوانات مورد مطالعه در ماز به‌منظور یافتن سکوی پنهان تفاوت معنی دار آماری بین داده‌ها مشاهده می‌شود (P<۰/۰۰۰۱ ; ۶۶۵/۴۲۳ =$F_{۲و۱۳}$). همان‌گونه که در شکل ۱ نشان داده شده است روند یادگیری حیوانات همه گروه‌ها روبه بهبود بوده است؛ بدین معنی که هم‌زمان با پیشرفت آزمایش حیوانات زمان کمتری را برای یافتن سکوی پنهان سپری کرده‌اند. نتایج پس آزمون حاکی از این است که اختلاف بین موش‌های گروه کنترل و گروه ۱ معنی دار بوده (P=۰/۰۴) و این در حالی است که اختلاف بین گروه کنترل و گروه ۲ معنی دار نیست (P=۰/۰۹). با مشاهده نمودار می‌توان فهمید که حیوانات گروه ۱ در مقایسه با دو گروه دیگر مدت زمان بیشتری را برای یافتن سکوی پنهان سپری کرده‌اند. هم‌چنین، اختلاف بین دو گروه دریافت کننده مکمل نیز معنی دار بوده (P=۰/۰۰۱) و نتایج حاکی از عملکرد بهتر حیوانات گروه ۲ بوده است. نتایج آنالیز آماری داده‌های مربوط به مسافت پیموده شده توسط حیوانات گروه‌های مختلف در ماز به‌منظور یافتن سکوی پنهان نیز حاکی وجود اختلاف معنی دار بین آنها است (P<۰/۰۰۰۱ ; ۶۴۳/۹۴۴ =$F_{۲و۱۳}$). اگرچه مسیر پیموده شده توسط حیوانات گروه کنترل به‌طور معنی داری کوتاه‌تر از موش‌های گروه ۱ بوده (P=۰/۰۲)، اما اختلاف بین گروه کنترل و گروه ۲ معنی دار نیست (P=۰/۳). هم‌چنین، نتایج پس آزمون LSD نمایانگر یک اختلاف معنی دار بین دو گروه دریافت کننده مکمل می‌باشد (P=۰/۰۱).

پس از اتمام مراحل یادگیری ماز آبی موریس، حیوانات گروه‌های مختلف آزمایش آزمون پروب را انجام دادند. نتایج حاصل نشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین حیوانات گروه‌های مختلف برای زمان ماندن در ربع محل قرارگیری سکو در مراحل یادگیری (P<۰/۰۰۰۱ ; ۱۶۰/۳۵۱ =$F_{۲و۲۸}$) و نیز مسافت پیموده شده در آن ربع (P<۰/۰۰۰۱ ; ۵۹۳/۶۲۲ =$F_{۲و۲۸}$) وجود دارد. حیوانات دریافت کننده مکمل روی در این مرحله عملکرد ضعیف‌تری را نسبت به گروه کنترل از خود نشان دادند. بدین ترتیب که موش‌های گروه‌های ۱ و ۲ به‌ترتیب ۳۲ و۳۳ درصد از زمان حضور در ماز را در این ربع سپری کرده بودند و این در حالی بود که حیوانات گروه کنترل ۳۸ درصد زمان حضور در ماز را در ربع مورد نظر گذرانده بودند (شکل ۲). نتایج آزمون تعقیبی نیز حاکی از یک تفاوت معنی دار بین گروه کنترل و گروه ۱ برای زمان ماندن در ربع هدف (P=۰/۰۱) و مسافت پیموده شده در آن ربع (P=۰/۰۲) بود. سایر مقایسه‌ها تفاوت معنی داری نشان ندادند.

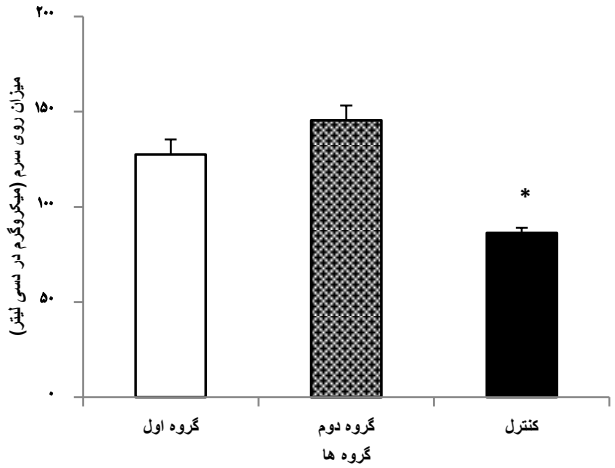
آنالیز نتایج به‌دست آمده مربوط به میزان روی و مس سرم حیوانات مورد مطالعه نشان داد که اختلاف آماری معنی داری بین گروه‌های مختلف آزمایش وجود دارد (P<۰/۰۰۰۱ ; ۹۸۶/۶۰۶ =$F_{۲و۲۸}$). همان‌گونه که در شکل ۳ نیز نشان داده شده است میزان روی سرم در حیوانات گروه کنترل ۷/۳۲±۸۶/۲۸ میکروگرم در دسی لیتر و این میزان برای حیوانات گروه‌های ۱ و ۲ به‌ترتیب برابر ۲۰/۹۸±۱۲۴/۴۳ و ۲۰/۵۳±۱۴۵/۴۳ میکروگرم در دسی لیتر بوده است. نتایج آزمون تعقیبی نیز نشان داد که بین میزان روی سرم حیوانات کنترل و هر دو گروه دریافت کننده مکمل روی اختلاف آماری معنی دار وجود دارد (P=۰/۰۰۱ برای هردو مقایسه) و این در حالی است که بین دو گروه دریافت کننده مکمل اختلاف آماری معنی دار وجود ندارد (P=۰/۷). هم‌چنین، نتایج آزمون آنالیز واریانس نشان داد که بین میزان مس سرم حیوانات گروه‌های مختلف اختلاف آماری وجود ندارد (P<۰/۱۲ ; ۲۸۴/۸۷۴ =$F_{۲و۲۸}$).



شکل ۱: زمان سپری شده برای یافتن سکوی هدف توسط موش‌های صحرائی گروه‌های مختلف شرکت کننده در آزمایش. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد میانگین نشان داده شده‌اند. اختلاف بین گروه کنترل و گروه ۱ معنی دار بود (P=۰/۰۴).



شکل ۲: زمان سپری شده (بالا) و مسافت پیموده شده (پائین) در ربع قرارگیری سکوی هدف در مراحل یادگیری توسط موش‌های صحرائی گروه‌های مختلف شرکت کننده در آزمایش. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد میانگین نشان داده شده‌اند. در مورد زمان سپری شده اختلاف بین گروه کنترل و گروه ۱ معنی دار بود (P=۰/۰۱). و برای مسافت پیموده شده اختلاف بین گروه کنترل و گروه ۱ معنی دار بود (P=۰/۰۲).



شکل ۳: میزان روی سرم حیوانات مورد مطالعه بر اساس واحد میکروگرم در دسی لیتر. * اختلاف بین گروه کنترل و گروه‌های دریافت کننده مکمل (P=۰/۰۱).

بحث

در این مطالعه موش‌های صحرائی طی ۵ روز متوالی در ماز آبی موریس برای یافتن محل یک سکوی پنهان به جستجو پرداختند. همانند تحقیق حاضر، مطالعات زیادی با استفاده از ماز آبی موریس و در نظر گرفتن دو فاکتور زمان سپری شده و مسافت پیموده شده در ماز، به بررسی یادگیری و تثبیت حافظه فضائی پرداخته‌اند (۱۹). نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که حیوانات همه گروه‌ها طی روزهای متوالی آزمایش محل سکوی پنهان را یادگرفته و زمان و مسافت کمتری را برای یافتن آن سپری کرده‌اند. هم‌چنین، یافته-های مطالعه حاضر بیان می‌دارند که موش‌های صحرائی که مکمل روی را از روز ۲۱ بعد از تولد تا پایان آزمایشات دریافت کرده‌اند روند یادگیری کندتری داشته و زمان بیشتری را برای یافتن سکوی پنهان سپری کرده‌اند. اگرچه نقش دقیق روی در فرآیندهای یادگیری و حافظه به‌طور کامل شناسائی نشده است اما مشخص گردیده که حضور این عنصر برای تکامل سیستم عصبی و تمایز آن و نیز تشکیل سیناپس‌ها ضروری است (۶و۱۴). مشخص گردیده است که هترودایمر NMDA نقشی حیاتی در تشکیل حافظه دارد (۲۰). فعال شدن این گیرنده باعث ورود کلسیم به درون پایانه پس سیناپسی شده که عامل کلیدی برای تقویت دراز مدت (Long Term Potentiation; LTP) فعالیت سیناپس و در نتیجه تشکیل حافظه می‌باشد (۲۱). تاثیر اصلی یون روی بر روی این گیرنده به‌صورت مهار آلوستریک ظاهر شده و در نهایت باعث کاهش احتمال بازماندن دهانه گیرنده می‌شود (۲۲). بیان شده است که گیرنده‌هایNMDA که حاوی زیرواحد NR2A باشند نسبت به‌روی حساسیت شدید دارند (۲۳). از این‌رو، می‌توان نتیجه گیری کرد که روی اضافی از طریق مهار این گیرنده‌ها باعث ایجاد اختلال در تشکیل حافظه می‌شود (۲۴). هم‌چنین، محققین نشان داده‌اند که روی اضافی تاثیری بر بیان mRNA فاکتور نوروترفیکی مشتق از مغز در ناحیه هیپوکامپ –محل اصلی درگیر در تشکیل و پردازش حافظه فضائی در مغز پستانداران ندارد (۲۵). اگرچه به-هنگام مواجهه با کمبود روی در جیره غذائی کودکان به‌وفور از انواع مکمل‌های روی استفاده می‌شود اما، کمتر به اثرات سوء احتمالی مصرف این مکمل‌ها توجه گردیده است. نتایج یک مطالعه که بر روی کودکان بنگلادشی به انجام رسیده است نشان می‌دهد که برخلاف انتظار، استفاده از مکمل روی باعث ایجاد اختلال در عملکرد شناختی این کودکان می‌گردد (۱۶). ممکن است این عقیده به ذهن متبادر شود که افزایش روی در بدن باعث سمیت عصبی می‌شود (۱۷). مطالعات برون‌تنی نشان داده‌اند که روی برای سلول‌های گرانولار مخچه و نیز سلول‌های عصبی قشری سمی بوده و حتی در مقادیر بالا می‌تواند سلول‌های گلیال را نیز مسموم نماید (۲۶). امروزه مشخص شده است که روی از جذب روده‌ای مس جلوگیری به‌عمل می‌آورد (۲۷). و بیان شده است که اختلالات شناختی می‌تواند متعاقب ایجاد اختلال در جذب روده‌ای مس و روی مشاهده شود (۲۸). جالب اینکه در مطالعه ما اختلاف معنی دار آماری بین میزان مس سرم حیوانات همه گروه‌ها مشاهده نشد و در نتیجه نمی‌توان اختلال یادگیری مشاهده شده در حیوانات حاضر در گروه ۱ را به کاهش مس سرم نسبت داد. اگرچه در هردوگروه دریافت کننده مکمل روی در این مطالعه افزایش روی سرمی مشاهده شد، اما تنها حیواناتی که پس از دوره شیرخوارگی نیز مکمل روی دریافت کرده بودند، مبتلا به اختلال در یادگیری و تشکیل حافظه فضائی شدند. تاکنون مشخص نشده است که علت مشاهده روی اضافی در بدن فرزندان مادرانی که در معرض مکمل روی بوده‌اند، چیست (۱۶). اما جالب اینجاست که نشان داده شده است دریافت هم‌زمان اتانول و مکمل روی در دوران حاملگی باعث می‌شود که روی از اختلال شناختی ایجاد شده توسط اتانول در فرزندان موش‌ها جلوگیری کند (۱۴). بر اساس مطالعات ما تاکنون تحقیقی بر روی تاثیر دریافت مکمل روی در دوران شیردهی بر روی عملکرد شناختی انجام نشده است. اما مشخص گردیده است که در انسان دریافت روی توسط مادر در این دوران، عامل اصلی تعیین کننده غلظت این عنصر در بدن فرزند نیست (۲۹).

نتیجه گیری

در مجموع، نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که دریافت مکمل روی در دوران حاملگی و شیردهی تاثیری بر یادگیری و حافظه فضائی فرزندان در بلوغ ندارد. از طرف دیگر دریافت مکمل این عنصر در دوران قبل از بلوغ مغزی باعث ایجاد اختلال در عملکرد شناخت فضائی می‌شود. اگرچه مکانیسم اصلی تاثیر روی بر تشکیل حافظه و یادگیری مشخص نشده است اما احتمال می‌رود که دریافت روی اضافی از طریق مهارکردن گیرنده NMDA بر تشکیل حافظه تاثیر منفی بگذارد.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل از یافته‌های طرح تحقیقاتی شماره ۸۸۳۶ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کاشان می‌باشد. نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود از آن معاونت را اعلام می‌دارند.

References

1. Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev* 1993; **73**(1): 79-118.
2. Haug FMS, Blacksta.Tw, Simonsen AH, Zimmer J. Timms sulfide silver reaction for zinc during experimental anterograde degeneration of hippocampal mossy fibers. *J Comp Neurol* 1971; **142**(1): 23.
3. Xie XM, Hider RC, Smart TG. Modulation of gaba-mediated synaptic transmission by endogenous eine in the immature rat hippocampus in-vitro. *Journal of Physiology-London* 1994; **478**(1): 75-86.
4. Kolb B, Pittman K, Sutherland RJ, Whishaw IQ. Dissociation of the contributions of the prefrontal cortex and dorsomedial thalamic nucleus to spatially guided behavior in the rat. *Behav Brain Res* 1982; **6**(4): 365-378.
5. Wan HM, Aggleton JP, Brown MW. Different contributions of the hippocampus and perirhinal cortex to recognition memory. *J Neurosci* 1999; **19**(3): 1142-1148.
6. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: The zinc-containing neuron. *J Nutr* 2000; **130**(5): 1471-1483.
7. Paul CM, Magda G, Abel S. Spatial memory: Theoretical basis and comparative review on experimental methods in rodents. *Behav Brain Res* 2009; **203**(2): 151-164.
8. Burgess N. Spatial cognition and the brain. *Ann N Y Acad Sci* 2008; **1124**: 77-97.
9. Waters NS, Klintsova AY, Foster TC. Insensitivity of the hippocampus to environmental stimulation during postnatal development. *J Neurosci* 1997; **17**(20): 7967-7973.
10. Filiz G, Price KA, Caragounis A, Du T, Crouch PJ, White AR. The role of metals in modulating metalloprotease activity in the AD brain. *Eur Biophys J* 2008; **37**(3): 315-321.
11. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001; **85** Suppl 2: 139-145.
12. Jan CR, Ho CM, Wu SN, Tseng CJ. Multiple effects of 1-[beta-3-(4-methoxyphenyl)propoxy]-4-methoxy-phenethyl] -1H-imidazole hydrochloride [SKF 96365) on Ca2+ signaling in MDCK cells: depletion of thapsigargin-sensitive Ca2+ store followed by capacitative Ca2+ entry, activation of a direct Ca2+ entry, and inhibition of thapsigargin-induced capacitative Ca2+ entry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1999; **359**(2): 92-101.
13. Flinn JM, Hunter D, Linkous DH, Lanzirotti A, Smith LN. Enhanced zinc consumption causes memory deficits and increased brain levels of zinc. *Physiol Behav* 2005; **83**(5): 793-803.
14. Summers BL, Henry CMA, Rofe AM, Coyle P. Dietary zinc supplementation during pregnancy prevents spatial and object recognition memory impairments caused by early prenatal ethanol exposure. *Behav Brain Res* 2008; **186**(2): 230-238.
15. Ashworth A, Morris SS, Lira PIC, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1998; **52**(3): 223-227.
16. Hamadani JD, Fuchs GJ, Osendarp SJM, Huda SN, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation during pregnancy and effects on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. *Lancet* 2002; **360**(9329): 290-294.
17. Lees GJ, Lehmann A, Sandberg M, Hamberger A. The neurotoxicity of zinc in the rat hippocampus. *Neurosci Lett* 1990; **120**(2): 155-158.
18. Turner TY, Soliman MRI. Effects of zinc on spatial reference memory and brain dopamine (D-1) receptor binding kinetics in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000; **24**(7): 1203-1217.
19. D'Hooge R, De Deyn PP. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. *Brain Research Reviews* 2001; **36**(1): 60-90.
20. GK. NMDA receptor function: subunit composition versus spatial distribution. *Cell Tissue Research* 2006; **326**: 439-446.
21. Yashiro K, Philpot BD. Regulation of NMDA receptor subunit expression and its implications for LTD, LTP, and metaplasticity. *Neuropharmacology* 2008; **55**(7): 1081-1094.
22. Christine CW, Choi DW. Effect of zinc on NMDA receptor-mediated channel currents in cortical-neurons. *J Neurosci* 1990; **10**(1): 108-116.
23. Paoletti P, Ascher P, Neyton J. High-affinity zinc inhibition of NMDA NR1-NR2A receptors. *J Neurosci* 1997; **17**(15): 5711-5725.
24. Nowak G, Legutko B, Szewczyk B, Papp M, Sanak M, Pilc A. Zinc treatment induces cortical brain-derived neurotrophic factor gene expression. *Eur J Pharmacol* 2004; **492**(1): 57-59.
25. Nowak G, Szewczyk B. Mechanisms contributing to antidepressant zinc actions. *Pol J Pharmacol* 2002; **54**(6): 587-592.
26. Lysko PG, Cox JA, Vigano MA, Henneberry RC. Excitatory amino-acid neurotoxicity at the N-Methyl-D-

Aspartate receptor in cultured neurons - pharmacological characterization. *Brain Res* 1989; **499**(2): 258-266.

27. Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace-elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr* 1995; **61**(3): 621-624.
28. Prohaska JR, Geissler J, Brokate B, Broderius M. Copper, zinc-superoxide dismutase protein but not mRNA is lower in copper-deficient mice and mice lacking the copper chaperone for superoxide dismutase. *Exp Biol Med* 2003; **228**(8): 959-966.
29. Moserveillon PB, Reynolds RD. A longitudinal-study of pyridoxine and zinc supplementation of lactating women *Am J Clin Nutr* 1990; **52**(1): 135-141.