



تخفیف درد نوروپاتیک ناشی از پاکلی تاکسول توسط نانوذره اکسید روی در موش

کوچک

زهرا کرمی^۱، مجید حسن پورعزتی^۲، اباذر حاج نوروزی^۳

^۱دانش آموخته کارشناسی ارشد - دانشگاه شاهد
tanhasetareyeshab@gmail.com

^۲استادیار گروه زیست شناسی - دانشگاه شاهد
hassanpour@shahed.ac.ir

^۳استادیار گروه فیزیک - دانشگاه شاهد
ahajnorouzi@shahed.ac.ir

چکیده

اغلب نوروپاتی حسی دردناک شدید در طول شیمی درمانی با پاکلی تاکسول بروز می کند. یک ارتباط بین اثر ضد دردی نانوذرات اکسید روی و ذرات با اندازه معمولی آن با فعالیت سیستم اپیوئیدی در مدل حیوانی درد حاد کشف شده است. در این مطالعه ما بررسی این مطلب پرداختیم که آیا نانواکسید روی می تواند درد نوروپاتیک ناشی از پاکلی تاکسول را کاهش دهد. موش های نر بالغ (5 ± 20 گرم) به این گروه ها تقسیم شدند: کنترل، نانواکسید روی (1 mg/kg، 10، 100)، پاکلی تاکسول (4/5 mg/kg بمدت 4 روز) و گروه تزریق توام نانواکسید روی و پاکلی تاکسول. از مون پس کشیدن پا (اب گرم و سرد) برای ارزیابی درد و زمان تاخیر تا پاسخ موش ها در روزهای 3، 6، 10 و 14 پس از آخرین تزریق پاکلی تاکسول ثبت شد. پیش درمانی با نانواکسید روی وابسته به دوز استانه تحمل برای پردردی ناشی از اب گرم را بطور معنی دار افزایش داد. اما اثر معنی دار بر استانه تحمل برای پردردی ناشی از اب سرد در اثر پاکلی تاکسول نداشت. نتایج ما مشخص کرد که درمان با نانوذره اکسید روی توانایی تخفیف دادن درد القا شده توسط پاکلی تاکسول را دارا است.

کلمات کلیدی: پاکلی تاکسول، اکسید روی، نوروپاتی، پردردی

۱. مقدمه

پاکلی تاکسول یک داروی ضد سرطان موثر است که در درمان سرطان های سینه، تخمدان، ریه، سر و گردن مدت ها است که مورد استفاده واقع می شود. یکی از محدودیت های استفاده از این دارو بروز نوروپاتی حسی دردناک شدید به دنبال استفاده از آن می باشد. تاکنون چندین مدل موشی مورد استفاده واقع شده تا نشانه ها و مکانیسم

های زیربنایی پردردی حرارتی ناشی از پاکلی تاکسول بررسی شود (Dina et al., 2001, Polomano, Smith, et al., 2004). زیرا نوروپاتی محیطی ناشی از پاکلی تاکسول در موش های بزرگ ویژگی هایی را نشان داده است که مشابه با نمونه های است که در انسان وجود دارد (Cliffer et al., 1998). نانوپزشکی یک شاخه جدید از فناوری نانو است که از نانوذرات برای اهداف درمانی مانند رساندن دارو به ویژه به سیستم عصبی مرکزی، تصویربرداری، تشخیص و درمان مورد استفاده واقع می شود (Cho & Borgens, 2012; Chandra, Barick & Bahadur, 2011; Kreuter, 2005). نانواکسید روی یک نانو ذره اکسید فلزی است که توجه بسیاری از پژوهشگران زیست شناسی و پزشکی را به خود جلب کرده است (Wang, 2008; Wang, 2004). نانو اکسید روی به عنوان یک داربست سلولی در بازسازی بافت های عصبی CNS به کار گرفته شده است. گزارش شده است که این نانوذره رشد عصبی را تشدید می کند (Wang, 2008; Ansari et al., 2011). همچنین، این نانوذره در سیستم های دارورسانی مورد استفاده واقع شده است (Chandra, Barick & Bahadur, 2011). این نانوذره در محیط آبی می تواند یون های روی دو بار مثبت آزاد کند (Yank & Xie, 2006). برخی مطالعات نشان داده اند که روی به عنوان شایع ترین عنصر کمیاب در بدن حیوانات وقتی که به صورت خارجی تجویز شود قادر است احساس درد را تحت تاثیر قرار دهد (Hmbidge et al., 2010; Liu, Wakkor & Tracey, 1999; Larson & Kitto, 2011; Matsunami & Kirishi, 2011). تزریق سیستمیک کلرید روی دارای اثرات ضد درد احشایی است (Matsunami & Kirishi, 2011). هم چنین تجویز داخل صفاقی کلرید روی، توانسته است پردردی حرارتی یا درد نوروپاتیک موش های بزرگ را سرکوب کند (Liu, Wakkor & Tracey, 1999). در حالی که تجویز داخل نخاعی کلرید روی بی پردردی ایجاد کرده است (Larson & Kitto, 1997). یک مطالعه بالینی نشان داده است که غلظت پایین روی پلاسما با درد در ناحیه زبان بیماران بعنوان نوعی از درد نوروپاتیک همراه است (Yoshida et al., 2010). با وجود اینکه نانواکسید روی می تواند یون روی دو بار مثبت آزاد کند، ولی، هیچ مدرکی در مورد اثرات نانواکسید روی یا حتی شکل متعارف اکسید روی بر درد وجود ندارد (Yank & Xie 2006). تولید بیش از حد ترکیبات اکسیداتیو فعال و کاهش انتی اکسیدان درون زاد از عوامل دخیل در بروز عوارض ناشی از سمیت پاکلی تاکسل در نظر گرفته شده اند (Alexandre et al., 2015). در مقابل نانواکسید روی فعالیت انتی اکسیدانی متوسطی نشان داده و فعالیت ضدالتهابی بسیار عالی توسط سرکوب وابسته به دوز هم بر mRNA و هم بر بیان پروتئین های چون iNOS, COX-2, IL-1b, IL-6 and TNF-a را نشان داده است (Nagajyothi et al., 2015). هدف از این مطالعه بررسی اثر نانواکسید روی بر درد نوروپاتیک حرارتی ناشی از پاکلی تاکسول در موش کوچک است.

۲- مواد و روش ها

۱- مراحل سنتز نانوذره اکسید روی

نانوذرات اکسید روی بر اساس روش پیشنهادی Yadav و همکاران (۲۰۰۸) از مواد اولیه زیر سنتز خواهد شد (Yadav et al., 2008) ابتدا، در یک بشر مقدار ۷,۲ گرم سود (NaOH) در ۱۸ میلی لیتر آب مقطر حل شده و همزمان در بشر دیگری ۴,۶ گرم نیترات روی (ZnNO₃)، در ۱۸ میلی لیتر آب مقطر حل خواهد شد. سپس، این دو محلول همزمان به ۴۵ میلی لیتر اتانول ۹۶ درصد اضافه خواهند شد. محلول نهایی، برای مدت نیم ساعت تحت تابش پروب فرا صوت (W 400) روی پالس ۸۰٪ و دامنه ۵۰٪ قرار خواهد گرفت. پس از ده دقیقه استراحت، محلول از رسوب به آرامی جدا و حذف شده و رسوب حاصل با مخلوط آب و اتانول (۵۰-۵۰) سه مرتبه شسته شود داده خواهد شد. سرانجام، رسوب باقیمانده در پایان کار در یک آون با دمای ۶۰ درجه سانتی گراد و بمدت ۲۴ ساعت کاملاً خشک خواهد شد (Heidaripour, 2015). محلول سوسپانسیون آبی نانواکسید روی در آب مقطر به شرح زیر تهیه خواهد شد: نانوذره ابتدا در آب مقطر حل شده و سپس به مدت ۲۰ دقیقه قبل از تزریق به موش ها سونیکه خواهند شد در نهایت قبل از تزریق محلول حاوی نانوذرات بمدت یک دقیقه ورتکس خواهند شد (Xie et al., 2015, Ben-Slama et al., 2012).

۲- ایجاد مدل نوروپاتی محیطی توسط تجویز مکرر پاکلی تاکسول

روش Mo و همکاران در سال ۲۰۱۲ برای ایجاد اثرات عصبی محیطی پاکلی تاکسول مورد استفاده واقع خواهد شد. به این منظور داروی پاکلی تاکسول تولید داخل کشور (دوز ۴/۵ میلی گرم/کیلوگرم، چهار مرتبه در مدت یک هفته) به موش های گروه های دریافت کننده این ترکیب تجویز خواهد شد. (Mo) این روش تجویز پاکلی تاکسول به این دلیل انتخاب شده است که بیشترین ضایعه را بر تمامی انواع رشته های عصبی موجود در عصب سیاتیک بدنبال دارد. (Han, 2013) اثرات ایجاد کننده نوروپاتی حسی بدنبال این دوز در مدل های موشی پیش از این نیز به تایید رسیده است. (Dina) موش های گروه کنترل حلال پاکلی تاکسول را با همین حجم به صورت داخل صفاقی دریافت خواهند کرد. یک ساعت بعد از تجویز پاکلی تاکسول در گروه دریافت کننده نانوذره-پاکلی تاکسول، محلول آبی حاوی غلظت های (۱۰، ۱ و ۰/۱ میلی گرم/کیلوگرم) نانوذرات اکسید روی بصورت داخل صفاقی به موش ها تجویز خواهد شد. (Xie, 2012) به این ترتیب موش ها بطور تجمعی حداکثر ۴۰ میلی گرم/کیلوگرم را دریافت خواهند کرد. برای ارزیابی اثرات این تجویز بر آستانه درد موش ها، آستانه پایه درد در موش ها ۳ روز قبل از شروع تزریق پاکلی تاکسول مورد سنجش قرار خواهد گرفت. همچنین آستانه درد آنها در روزهای ۷، ۱۰، ۱۴ و ۱۷ بعد از تجویز اولین دوز پاکلی تاکسول توسط روش سنجش درد گرمایی و سرمایی مورد سنجش واقع خواهد شد. (Nieto) در موش های که فقط پاکلی تاکسول دریافت کرده اند در روز دهم پس از تجویز اولین دوز پاکلی تاکسول برای ارزیابی اثر نانوذره اکسید روی بر درد موش دوز ۱۰ میلی گرم از نانوذره را دریافت و سپس در زمان های ۳۰، ۶۰، ۹۰، ۱۲۰، ۱۸۰ دقیقه پس از نانوذره نیمی مورد آزمایش درد سرمایی و نیم دیگر مورد آزمایش درد گرمایی قرار خواهند گرفت. (Nieto)

۳- نحوه سنجش درد گرمایی در موش ها

جهت سنجش پاسخ به محرک های گرمای دردزا در گروه های تجویز کف پا نانواکسید روی در مدل پاکلی تاکسول از روش پیشنهادی Chao و همکاران در سال ۲۰۱۲ استفاده خواهد شد. (Chao, 2012) موش ها توسط یک حوله نگهداری شده و پای آنها در آب داغ ۴۶ درجه سانتی گراد فرو برده خواهد شد و زمان پس کشیدن پا توسط موش ها مورد سنجش واقع خواهد شد. زمان Cut off برای این آزمایش ۲۰ ثانیه بوده و هر موش سه مرتبه و با فاصله ۱۰ ثانیه از هم مورد سنجش قرار خواهد گرفت. این آزمایش یکبار قبل از شروع تجویز نانوذرات به موش برای بدست آوردن آستانه پایه حس درد در موش و یکبار پس از درمان با نانوذره به موش ها و در آزمون درد عضلانی نیز علاوه بر موارد فوق یکبار هم نیم ساعت پس از تجویز آب نمک غلیظ به موش ها سنجیده خواهد شد.

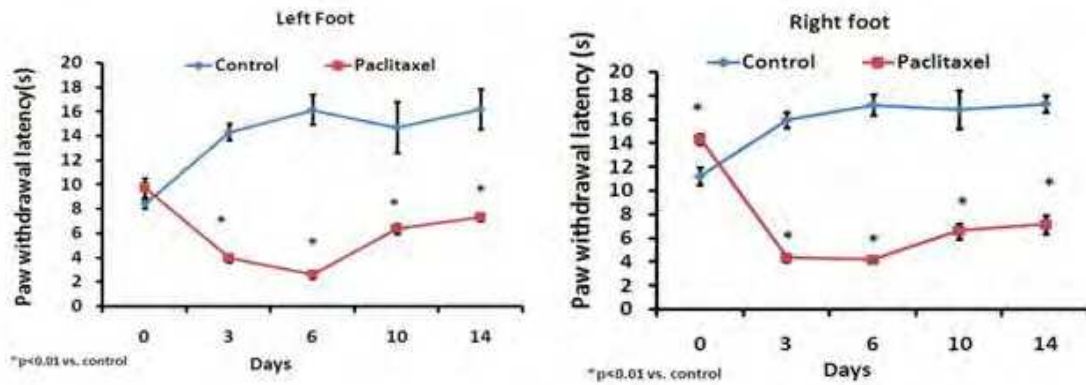
۴- نحوه سنجش درد سرمایی در موش ها

جهت سنجش اثر محرک های سرمایی در موش های گروه تجویز کف پا نانواکسید روی بر پر دردی پاکلی تاکسول پاسخ های موش ها به پردردی سرمایی از روش پیشنهادی Kanyadhara و همکاران در سال ۲۰۱۴ استفاده خواهد شد. (Kanyadhara, 2014) به این منظور هر دو پای موش ها به طور جداگانه در آب سرد ۴- درجه سانتی گراد فرو برده شده و زمان پس کشیدن پای موش ها ثبت خواهد شد.

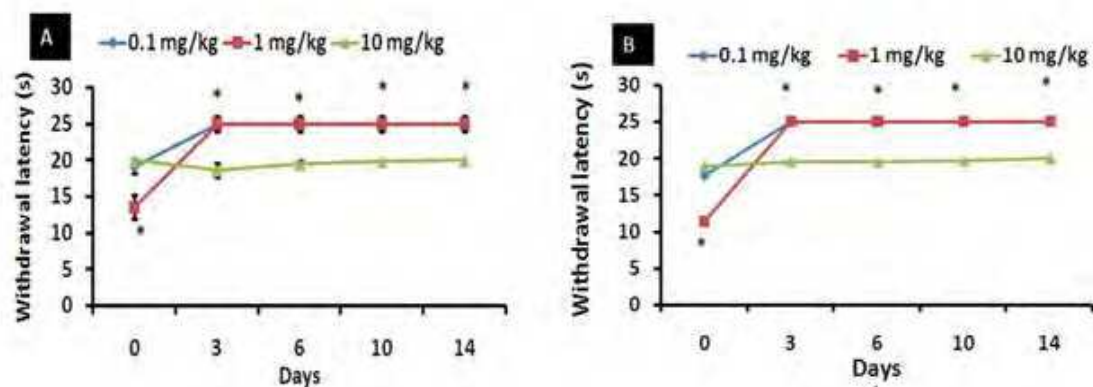
۲-۲. جدول ها، شکل ها، دیاگرام ها و عکس ها

منحنی شماره ۳-۱ نشان داد که تجویز پاکلی تاکسول (دوز تجمعی ۱۸ میلی گرم/کیلوگرم در طی چهار روز بصورت داخل صفاقی) از روز سوم پس از پایان تجویز پاکلی تاکسول به بعد دچار حساسیت بیشتر معنی داری ($p < 0.01$) نسبت به محرک گرمایی (آب گرم ۴۸ درجه سانتی گراد) شد. داده های شکل گویای این نکته هستند که بدنبال تجویز پاکلی تاکسول در هر

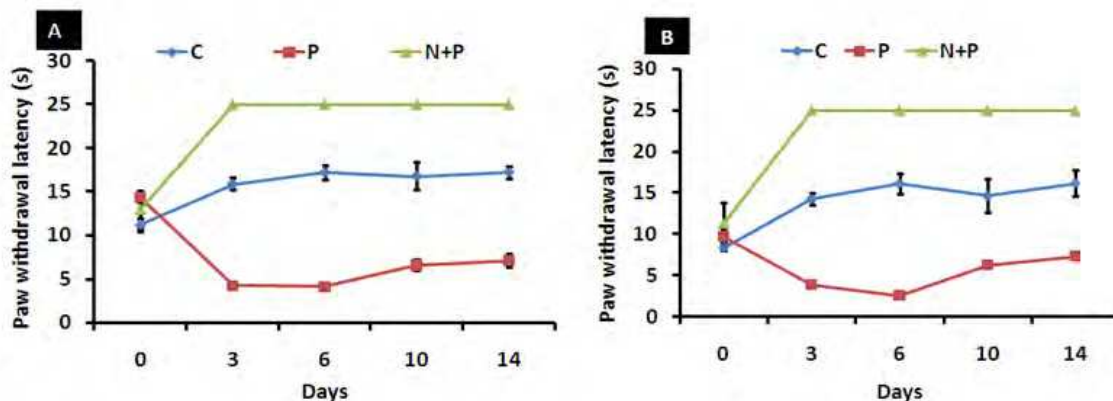
دو پای راست و چپ موش بطور معنی دار ($p < 0.01$) درد نوروپاتیک القا می شود. و این درد از روز سوم پس از پایان تجویز شروع شده و تا روز چهاردهم بطور معنی دار درد باقی می ماند.



اثر تجویز پاکلی تاکسول بر آستانه درد حرارتی پا در موش کوچک. داده ها نشان دهنده میانگین \pm SEM زمان تاخیر تا پاسخ موش ها نسبت به محرک است. داده های توسط آزمون ANOVA دو طرفه و آزمون متعاقب Bonferrini مورد مقایسه قرار گرفته اند. هر داده با گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفته است.



اثر تجویز غلظت های مختلف از نانوذره روی به تنهای بر آستانه درد حرارتی پا در موش کوچک. داده ها نشان دهنده میانگین \pm SEM زمان تاخیر تا پاسخ موش ها نسبت به محرک است. داده های توسط آزمون ANOVA دو طرفه و آزمون متعاقب Bonferrini مورد مقایسه قرار گرفته اند. هر داده با گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفته است.



اثر تجویز غلظت های مختلف از نانوذره روی بر آستانه درد حرارتی پا ناشی از تجویز پاکلی تاکسول به ترتیب در پای راست و چپ در زمان تاخیر تا پاسخ موش ها نسبت به محرک است. داده های توسط آزمون SEM موش کوچک. داده ها نشان دهنده میانگین \pm مورد مقایسه قرار گرفته اند. هر داده با گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفته است. Bonferrini دو طرفه و آزمون متعاقب ANOVA

۲-۳. نتایج و بحث روی نتایج

شکل ۱ نشان می دهد که تجویز پاکلی تاکسول سبب بروز پردردی در طی روزهای ۳ تا ۱۰ پس از تجویز در موش ها می شود. تجویز نانوذره اکسید روی سبب کاهش درد حرارتی به طور معنی دار ($p < 0.01$) در موش ها در آزمون فرو بردن پا در آب گرم شد. همچنین مشخص شد که تمامی دوز های بکار گرفته شده از نانواکسید روی دارای اثر بی دردی بوده و بیشترین دوز بکار گرفته شده از نانواکسید روی بیشترین اثر معنی دار ($p < 0.01$) را بر پردردی ناشی از پاکلی تاکسول داراست اما بکار گیری نانواکسید روی در تمامی دوزها در مدل سنجش درد حرارتی سرمایی ناشی از پاکلی تاکسل هیچ اثر معنی دار بر درد موش ها نداشت.

یافته های دانشمندی بنام Taylor و همکارانش در سال ۱۹۹۳ نشان داد که در ارتباط با درد حرارتی بین سمت راست و چپ بدن تفاوت در حساسیت وجود دارد (Taylor). ضمن اینکه تحقیقات بالینی نیز نمونه مشابهی از چنین تفاوت نسبت به درد گرمایی را تایید می کنند (Wasan). در تایید یافته های اثر بخشی نانوذره اکسید روی بر درد حرارتی دکتر کسمتی و همکاران در سال ۲۰۱۵ گزارش کرده اند که تجویز دوز ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم این ذره به موش های بزرگ آزمایشگاهی ماده سبب بروز بی دردی در آزمون های هات پلایت و تیل فلیک سبب القای بی دردی در موش ها می شود (Kesmati1). این دانشمند در سال ۲۰۱۳ با چاپ مقاله ای دیگر و مقایسه نانوذره و شکل ملکولی اکسید روی در موش های بزرگ آزمایشگاهی نر گزارش کرده است که فرم نانو و ملکولی اکسید روی هر دو سبب کاهش درد در روش صفحه داغ می شود (Kesmati2).

۳. نتیجه گیری

نتایج این پژوهش در ارتباط با اثر بی دردی ناشی از اکسید روی در مدل درد نوروپاتیک حرارتی ناشی از پاکلی تاکسول با توانمندی بی دردی گزارش شده برای این نانو ذره در دیگر مدل ها مشابهت دارد (Wang, 2004; Dawei, Zhisheng & Augua, 2010). در ارتباط با مکانیسم احتمالی اثر بی دردی ناشی از اکسید روی این نظریه مطرح شده است که این نانوذره اثرات خودش را از طریق اثر بر مکانیسم های پس سیناپسی اعمال می کند (Yank & Xie, 2006; Takeda et al., 2004; Hambidge et al., 2010). مدارکی در دست است که نانوذره اکسید روی می تواند بعنوان یک مهار کننده غیر رقابتی گیرنده NMDA گلوتامات عمل کند (Westbrook & Mayer, 1987; Nozaki et al., 2011; Mony et al., 2009). همچنین روی می تواند سبب مهار رهش گلوتامات از طریق رهش ناقل عصبی مهارتی گابا شود (Wang et al., 2009).

ارتباط با دخالت گیرنده های NMDA در انواع مختلف درد حرارتی همخوانی دارد (Jørum et al., 2003).
است که سبب افزایش رهایش گلوتامات و افزایش حساسیت گیرنده های آن در شاخص خلفی نخاع و بروز درد می شود (Yan et al., 2015). همچنین تفاوت اثر نانوذره اکسید روی بر دو نوع مختلف سرمای و گرمای بروز درد با گزارشاتی قبلی در
ارتباط با دخالت گیرنده های NMDA در انواع مختلف درد حرارتی همخوانی دارد (Jørum et al., 2003).

مراجع

- 1- Ansari, S.A., Husain, Q., Qayyum, S., & Azam, A., (2011). De-signing and surface modification of zinc oxide nanoparticles for biomedical applications. *Food and Chemical Toxicology*, 49(9), 2107-2115. doi: 10.1016/j.fct.2011.05.025.
- 2- Ben-Slama I, Amara S, Mrad I, Rihane N, Omri K, et al. (2015) Sub-Acute Oral Toxicity of Zinc Oxide Nanoparticles in Male Rats. *J Nanomed Nanotechnol* 6:284.
- 3- Chandra, S., Barick, K.C., & Bahadur, D., (2011). Oxide and hybrid nanostructures for therapeutic applications. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 63(14-15), 1267-1281.
- 4- Chao PK, Lu KT, Lee YL, Chen JC, Wang HL, Yang YL, Cheng MY, Liao MF, Ro LS, Early Systemic Granulocyte-Colony Stimulating Factor Treatment Attenuates Neuropathic Pain after Peripheral Nerve Injury. *PLoS One*. 2012; 7(8): e43680.
- 5- Cho, Y., & Borgens, R.B., (2012). Polymer and nano-technology applications for repair and reconstruction of the central nervous system. *Experiment of Neurology*, 233(1), 126–144.
- 6- Dawei A., Zhisheng W., & Anguo Z., (2009). Protective Effects of Nano-Zno on the Primary Culture Mice Intestinal Epithelial Cells in in vitro Against Oxidative Injury. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 8(10), 1964–1967. doi=javaa.2009.1964.1967.
- 7- Dina OA, Parada CA, Yeh J, Chen X, McCarter GC, Levine JD. Integrin signaling in inflammatory and neuropathic pain in the rat. *Eur J Neurosci* 2004; 19:634–42.
- 8- Hambidge K.M., Miller L.V., Westcott J.E., Sheng X., & Krebs N.F., (2010). Zinc bioavailability and homeostasis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 91(5), 1478–1483. doi: 10.3945/ajcn.2010.28674I.
- 9- Han Y, Smith MT. Pathobiology of cancer chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN). *Frontiers in Pharmacology(Neuropharmacology)* 2013; 4 (156): 1-16.
- 10- Heidaripour A, Afzalzadeh R, Hajnorouzi A (2015). Ultrasonic Synthesis of ZnO Nanorods for Coating and Pigment Applications, The 6th International Color & Coating Congress.
- 11- Jørum E, Warncke T, Stubhaug A (2003). Cold allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: the effect of N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist ketamine--a double-blind, cross-over comparison with alfentanil and placebo. *Pain*. 101(3):229-35.
- 12- Kanyadhara S, Dodoala S, Sampathi S, Punuru P, Chinta G. Ethanollic extract of Aloe vera ameliorates sciatic nerve ligation induced neuropathic pain. *Anc Sci Life*. 2014 Apr-Jun; 33(4): 208–215.
- 13- Kesmati1 M, Torabi M, Ghandizadeh-Dezfuli M. Nanoparticles of Zinc Oxide Reduces Acute Somatic Pain in Adult Female Wistar Rats. *Zahedan J Res Med Sci* 2014 Feb; 16(2): 24-28.
- 14- Kesmati2 M, Torabi M, Malek Shahi 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. *Physiology and Pharmacology*, 16 (4), 415-422.
- 15- Kreuter, J., (2005). Application of nanoparticles for the delivery of drugs to the brain. *International Congress Series*, 1277, 85- 94.
- 16- Larson, A.A., Kova'cs, K.J., & Spartz, A.K., (2000). Intrathecal Zn²⁺ attenuates morphine antinociception and the development of acute tolerance. *European journal of Pharmacology*, 407(3), 267–272.

- 17- Liu, T., Walker, J.S., & Tracey, D.J., (1999). Zinc alleviates thermal hyperalgesia due to partial nerve injury. *Neuroreport*, 14; 10 (3), 1619–1623. PMID:10380992.
- 18- Matsunami, M., & Kirishi, S., (2011). Chelating luminal Zinc mimics Hydrogen Sulfide-Evoked Colonic pain in mice: Possible involvement of T-Type Calcium Channels. *Neuroscience*, 181, 257–264.
- 19- Mo M, Erdelyi I, Szigeti-Buck K, Benbow JH, Ehrlich BE (2012). Prevention of paclitaxel-induced peripheral neuropathy by lithium pretreatment. *FASEB J*. 26: 4696–4709.
- 20- Mony L., Kew J.N., Gunthorpe M.J., & Paoletti P., (2009). Allosteric modulators of NR2B-containing NMDA receptors: molecular mechanisms and therapeutic potential. *British Journal of Pharmacology*, 157(8), 1301–1317. doi: 10.1111/j.1476-5381.2009.00304.xPMCID:PMC2765303.
- 21- Nagajyothi PC, Cha SJ, Yang IJ, Sreekanth TV, Kim KJ, Shin HM. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory activities of zinc oxide nanoparticles synthesized using *Polygala tenuifolia* root extract. *J Photochem Photobiol B*. 146:10-7.
- 22- Nieto FR, Cend CM, Sanchez-Fernandez C, Cobos EJ, Entrena JM, Tejada MA, Zamanillo D, Vela JM, Baeyens JM. Role of sigma-1 receptors in paclitaxel-induced neuropathic pain in mice. *The Journal of Pain* 2012; 13(11): 1107-1121.
- 23- Nozaki C., Filliol D., Ouagazzal A.M., Le Goff A., Carvalho S., Reiss D., Gaveriaux-Ruff C., Neyton J., Paoletti P., & Kieffer B.L., (2011). Zinc alleviates pain through high-affinity binding to the NMDA receptor NR2A subunit. *Nature Neuroscience*, 14(8), 1017–1022. doi: 10.1038/nn.2844.
- 24-Takeda A., Hirate M., Tamano H., & Oku N., (2003). Release of glutamate and GABA in the hippocampus under zinc deficiency. *Journal of Neuroscience Research*, 72(4), 537–542. doi: 10.1002/jnr.10600.
- 23- Takeda A., Minami A., Seki Y., & Oku N., (2004). Differential effects of zinc on glutamatergic and GABAergic neurotransmitter systems in the hippocampus. *Journal of Neuroscience Research*, 75(2), 225–229. doi: 10.1002/jnr.10846.
- 25- Wang Z., Li J.Y., Dahlstrom A., & Danscher G., (2001). Zinc-enriched GABAergic terminals in mouse spinal cord. *Brain Research*, 921(1-2), 165–172. PMID: 11720723.
- 26- Wang, Z.L., (2004). Zinc oxide nanostructures: growth, properties and applications. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 16, 829–858. doi:10.1088/0953-8984/16/25/R01.
- 27- Wang, Z.L., (2008). Splendid one-dimensional nanostructures of zinc oxide: a new nanomaterial family for nanotechnology. *ACS Nano*, 2(10), 1987-1992.
- 28- Westbrook G.L., & Mayer M.L., (1987). Micro molar concentrations of Zn²⁺ antagonize NMDA and GABA responses of hippocampal neurons. *Nature*, 328(1631), 640–643.
- 29- Xie Y, Wang Y, Zhang T, Ren G, Yang Z (2012). Effects of nanoparticle zinc oxide on spatial cognition and synaptic plasticity in mice with depressive-like behaviors. *Journal of Biomedical Science* 19:14.
- 30- Xie Y, Wang B, Li F, Ma L, Ni M, et al. (2014) Molecular Mechanisms of Reduced Nerve Toxicity by Titanium Dioxide Nanoparticles in the Phoxim-Exposed Brain of *Bombyx mori*. *PLoS ONE* 9(6): e101062.
- 31- Yadav RS, Mishra P, Pandey AC (2008). Growth mechanism and optical property of ZnO nanoparticles synthesized by sonochemical method, *Ultrasonics Sonochemistry*, 15, 863–868.
- 32- Yan X, Maixner DW, Yadav R, Gao M, Li P, Bartlett MG, Weng HR (2015). Paclitaxel induces acute pain via directly activating toll like receptor 4. *Mol Pain*. 11;11:10.
- 33- Yang, Z., & Xie, C., (2006). Zn²⁺ release from zinc and zinc oxide particles in simulated uterine solution. *Colloids Surf B: Biointerfaces*, 47(2), 140–145.
- 34- Yoshida, H., Tsuji, K., Sakata, T., Nakayawa, A., & Morita, S., (2010). Clinical study of tongue pain: serum zinc, vitamin B12, folic acid, and copper concentrations, and systemic disease. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(6), 469-472.

Nano zinc oxide ameliorates paclitaxel-induced thermal neuropathic pain in mice

Zahra Karami

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Shahed,
Opposite Holy shrine of Imam Khomeini, Khalij Fars Expressway, Tehran, Iran,
E-mail: tanhasetareyeshab@gmail.com

Majid Hassanpour-Ezatti

Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, University of Shahed,
Opposite Holy shrine of Imam Khomeini, Khalij Fars Expressway, Tehran, Iran,
E-mail: Hassanpour@Shahed.ac.ir

Abazar Hajnorouzi

Department of Physics, Faculty of Basic Sciences, University of Shahed,
Opposite Holy shrine of Imam Khomeini, Khalij Fars Expressway, Tehran, Iran.,
E-mail: ahajnorouzi@shahed.ac.ir

Abstract. Severe painful sensory neuropathy often occurs during paclitaxel chemotherapy. An interaction was found between analgesic effect of nano and conventional size of zinc oxide and opioidergic system activity in animal model of acute pain. In this study we explore whether nanozinc oxide could ameliorate paclitaxel-induced neuropathic pain. Adult male mice (20±5gr) divided into the groups: control, nZnO (0.1, 1, 10, mg/kg), paclitaxel (4.5 mg/kg for 4 days), and co-injected groups of nZnO and/paclitaxel. Paw immersion assay (hot and cold water) was used to evaluate nociception and post-injected latencies were recorded 3, 6, 10 and 14 days after last injection of paclitaxel. Pretreatment with nZnO dose-dependently significantly raised the thresholds for hot water hyperalgesia. But, it has no significant effect on threshold for cold water hyperalgesia induced by paclitaxel in mice. Our results reveal the ameliorative potential of nZnO treatment on paclitaxel-induced painful peripheral neuropathy.

Keywords: Paclitaxel; ZnO, Neuropathy, hyperalgesia