دوماهانه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هفدهم، شماره ۱، صفحه ۲۰ - ۱۱ (فروردین و اردیبهشت ۹۳)

ISMJ 2014; 17(1):11-20

اثر فلاونوئید رزوراترول بر یادگیری و حافظه در آزمون اجتنابی غیرفعال و ماز Y در موش صحرایی دیابتی

سیما نصری [1*]

[1] گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور

(دریافت مقاله: ۹۰/۱۲/۵- پذیرش مقاله: ۹۱/۴/۷)

چکیده

زمینه: دیابت نوع ۱ سبب اختلال در فرایندهای شناختی، حافظه و یادگیری می‌شود. در پژوهش حاضر تأثیر تجویز دراز مدت فلاونوئید رزوراترول بر حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی نر دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: موش‌ها به ۴ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با رزوراترول، دیابتی و دیابتی تحت تیمار با رزوراترول تقسیم شدند. برای دیابتی نمودن موش‌ها، از استرپتوزوتوسین استفاده شد. رزوراترول به‌میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به‌مدت ۸ هفته تزریق شد. برای ارزیابی حافظه و یادگیری، از آزمون اجتنابی غیرفعال و ماز Y استفاده شد. جهت بررسی آماری از نرم‌افزار SPSS ویرایش ۱۷ و روش T تست زوجی و آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه استفاده شد.

یافته‌ها: درمان موش‌های دیابتی با رزوراترول موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز گردید ($P<0/01$). در یادگیری اجتنابی غیرفعال از نظر تأخیر اولیه هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار وجود نداشت. همچنین، کاهش معنی‌دار تأخیر در حین عبور در موش‌های دیابتی و دیابتی تحت تیمار مشاهده گردید ($P<0/01$). در ماز Y ، رزوراترول درصد تناوب را در گروه دیابتی بهبود بخشید ($P<0/05$).

نتیجه‌گیری: احتمالاً به‌دلیل تفاوت مکانیزم حافظه دراز مدت و کوتاه مدت، تیمار دراز مدت رزوراترول تأثیر معنی‌دار بر حافظه و یادگیری در مدل یادگیری اجتنابی غیرفعال نداشت. اما در ماز Y که روشی جهت تعیین حافظه فضایی است، رزوراترول سبب بهبود حافظه فضایی در حیوانات دیابتی شد. بنابراین، رزوراترول نه تنها سبب تنظیم قندخون در موش‌های دیابتی می‌شود، بلکه می‌تواند سبب بهبود حافظه کوتاه مدت آنها نیز شود.

واژگان کلیدی: رزوراترول، دیابت، یادگیری، حافظه، موش صحرایی نر

* گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، صندوق پستی ۳۶۹۷-۹۳۹۵ تهران، ایران

E-mail: s_ nasri1@pnu.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

مقدمه

میزان شیوع دیابت قندی طی دو دهه گذشته به نحو چشمگیری در جهان افزایش یافته است (۱). دیابت اختلال متابولیکی است که با افزایش قندخون همراه است و به‌دلیل نقص در ترشح انسولین، مقاومت به انسولین یا هر دو دلیل ایجاد می‌شود (۲).

شیوع اختلالات شناختی در بیماران دیابتی حدود دو برابر افراد عادی است (۳). دیابت ملیتوس اختلال متابولیکی شایعی است که با تغییر ساختمانی و عملکرد دستگاه عصبی مرکزی و محیطی و کاهش پیشرونده توانایی‌های شناختی همراه است (۴).

مغز اندامی حساس به انسولین است و انتقال پیام انسولین برای تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای و فرایندهای شناختی مغز مهم است (۵). در بیماران الزایمر میزان انسولین مایع مغزی نخاعی کمتر از حد طبیعی است. انسولین خواص نوروتروفیک مؤثری در مغز دارد (۶). بیماری دیابت به ویژه دیابت نوع ۱ موجب بروز اختلال در یادگیری، حافظه و روندهای شناختی می‌شود (۷).

رزوراترول[1] آنتی‌اکسیدانتی طبیعی با اثرات حفاظتی در بیماری‌های کرونری و قلبی است (۸). تیمار با رزوراترول میزان گلوکز خون را در حیوانات دیابتی از راه مسیرهای وابسته به انسولین و مسیرهای غیروابسته به انسولین کاهش می‌دهد (۹). پیش تیماری با رزوراترول آپوپتوز را در سلول‌های پانکراس موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مهار می‌کند و فعالیت کاسپاز ۳ و پلی ADP ریبوز پلی مراز را کاهش می‌دهد. بنابراین، رزوراترول سلول‌های بتا پانکراس را در مقابل استرپتوزوتوسین محافظت کرده و همزمان فعالیت پلی ADP ریبوز پلی‌مراز را مهار می‌کند (۱۰). تزریق رزوراترول به‌داخل هسته میانی-قاعده‌ای هیپوتالاموس یا تزریق سیستمیک آن، حساسیت به انسولین را در سلول‌های کبدی افزایش داده و مهار انتخابی سیرتوئین ۱[2] (SIRT1) هیپوتالاموسی این اثر رزوراترول را خنثی می‌کند. مهار کانال‌های پتاسیمی و واگوتومی کبد اثر مرکزی رزوراترول بر تعدیل تولید گلوکز توسط کبد را کاهش می‌دهد. بنابراین رزوراترول هموستاز گلوکز را بیشتر از طریق مسیر وابسته به SIRT1 مرکزی بهبود می‌بخشد (۱۱). پیش تیماری با رزوراترول یادگیری اجتنابی غیرفعال را در موش‌هایی که حافظه آنها توسط اسکوپولامین آسیب دیده است، بهبود می‌بخشد (۱۲). تیمار با رزوراترول از فعالیت آنزیم استیل کولین استراز خون در موش‌های دیابتی جلوگیری می‌کند. بنابراین، این ترکیب انتقال کولینرژیک و در نتیجه حافظه را بهبود می‌بخشد (۱۳). این ترکیب عاملی ممانعت کننده در فرایندهای دژنراسیون سیستم عصبی و بیماری‌های عروقی است (۱۴).

رزوراترول نخستین بار از گیاهی آسیایی به‌نام *Polygonum capsidatum* استخراج شد. بعدها در گیاهان دیگر نیز وجود آن کشف شد که مهم‌ترین آنها پوست و دانه انگور است. این ترکیب متابولیسم لیپیدها را تنظیم می‌کند و از اکسیداسیون لیپیدها و تجمع پلاکت‌ها جلوگیری می‌کند. ترانس رزوراترول طناب نخاعی را از ضایعات ثانوی به نخاع محافظت می‌کند و دارای آثار قوی درمانی بر آسیب‌های نخاعی است. شواهد گوناگون نشان می‌دهد که ترانس رزوراترول دارای آثار سودمندی بر سلول‌های عصبی است. برای نمونه نورون‌های کشت

[1] Resveratrol

[2] Sirtuin

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

داده شده هیپوکامپ را از سمیت آمیلوئید محافظت می‌کند. همچنین سلول‌های استریاتوم را از سمیت پلی‌گلوتامین حفظ می‌نماید یا سلول‌های عقده ریشه پشتی نخاع را از تخریب اکسونی محافظت می‌کند (۱۵ و ۱۶).

با توجه به اثر آنتی دیابتی رزوراترول و اثرات محافظت کنندگی رزوراترول در سیستم عصبی مرکزی و همچنین اختلالات شناختی ناشی از دیابت، پژوهش کنونی به بررسی تأثیر رزوراترول بر بهبود یادگیری و حافظه در موش‌های دیابتی می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این پژوهش تجربی که در کمیته اخلاق زیستی دانشگاه پیام نور مورد تأیید قرار گرفته است، از موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar (انستیتو پاستور، تهران) با محدوده وزنی ۳۰۰-۲۵۰ گرم در شروع بررسی استفاده گردید که در اتاق حیوانات تحت شرایط کنترل شده و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری می‌شدند.

موش‌ها به‌طور تصادفی به ۴ گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با رزوراترول، دیابتی و دیابتی تحت تیمار با رزوراترول تقسیم شدند (هر گروه شامل ۱۰ سر موش بود). تیمار با رزوراترول به‌میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تزریق داخل صفاقی یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین و دیابتی شدن (موش‌هایی که قند خون آنها بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان دیابتی انتخاب شدند)، به‌مدت ۸ هفته ادامه یافت. برای دیابتی نمودن موش‌ها، از داروی استرپتوزوتوسین به‌صورت تک دوز و داخل صفاقی به‌میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده شد (۱۷). ۴۸ ساعت پس از تجویز استروپتوزوتوسین میزان گلوکز خون اندازه‌گیری شد (۱۳). رزوراترول به‌مدت ۸ هفته (۵۶ روز) بین ساعت ۱۰ تا ۱۱ صبح یک روز در میان تزریق می‌شد.

اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت دارویی زیست شیمی) قبل از انجام کار و در طی هفته‌های ۴ (روز ۲۸ از شروع تیمار) و ۸ (۵۶ روز از شروع تیمار) پس از بررسی به انجام رسید. میزان گلوکز سرم موش‌ها در شرایط طبیعی و قبل از انجام آزمایشات کمتر از۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود. خونگیری از شبکه رترواوربیتال انجام شد (۱۸).

تست رفتار اجتنابی غیر فعال

برای بررسی رفتار احترازی غیرفعال، از شاتل باکس به ابعاد ۲۰×۸۰×۲۰ سانتی‌متر دارای یک محفظه روشن و یک محفظه تاریک استفاده شد. از میله‌های فلزی موجود در کف محفظه تاریک برای شوک دادن به پای حیوان استفاده گردید. برای اعمال تحریک به محفظه تاریک، از دستگاه تحریک کننده خاص (بهبودپرداز، تهران) استفاده شد. بدین‌منظور، تک تحریکی به شدت یک میلی آمپر و به‌مدت یک ثانیه اعمال گردید. قبل از شروع آزمایش، هر حیوان برای ۲ روز متوالی حداقل به‌مدت ۵ دقیقه در داخل دستگاه قرار داده می‌شد تا سازش پیدا کند. روز ۵۶ از شروع تجویز رزوراترول، حیوان در محفظه روشن قرار داده می‌شد و به‌مدت ۲ دقیقه، در این محفظه نگه داشته می‌شد. در این مدت در گیوتینی ارتباط دهنده محفظه روشن و تاریک کاملاً بسته بود.

در انتهای دوره، در گیوتینی باز می‌شد. مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان از محفظه روشن به محفظه

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

تاریک برود، یادداشت می‌شد که این تأخیر تحت عنوان تأخیر اولیه (IL)[3] اطلاق می‌گردید. سپس، در پایین آورده می‌شد و یک تک شوک در محفظه تاریک به حیوان وارد می‌آمد. در پایان کار پس از ۱ دقیقه، حیوان به قفس منتقل می‌گردید. موش‌های با تأخیر اولیه بیشتر از ۶۰ ثانیه از آزمایشات حذف می‌شدند. آزمون به خاطرآوری ۲۴ ساعت پس از مرحله اول یعنی در روز ۵۷ از شروع تیمار انجام می‌پذیرفت. موش در محفظه روشن قرار می‌گرفت. سپس در بالا می‌رفت و زمان تأخیر برای داخل شدن به محفظه تاریک ثبت می‌شد. این مرحله مشابه مرحله قبل بود با این تفاوت که زمانی که حیوان به محفظه تاریک وارد می‌شد، هیچ‌گونه شوکی را دریافت نمی‌کرد. در این مرحله، تأخیر در حین عبور STL [4] اندازه‌گیری می‌شد. منظور از تأخیر در حین عبور مدت زمانی است که قبل از آنکه حیوان وارد محفظه تاریک شود، در محفظه روشن باقی می‌ماند (۱۸).

آزمون ماز Y

ماز مربوط به این آزمون از جنس پلکسی گلاس بود و هر بازوی آن ۱۵ (پهنا) × ۳۰ (ارتفاع) × ۴۰ (طول) سانتی‌متر می‌باشد که بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می‌گردیدند. برای انجام آزمون، هر موش صحرایی در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده می‌شد و امکان دسترسی آزاد آن به تمام نواحی ماز در یک پریود زمانی ۸ دقیقه فراهم می‌گردید. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو ثبت می‌گردید. رفتار تناوب به‌عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم (تریاد) به داخل تمام بازوها، در مجموعه‌های سه تایی بازوها در نظر گرفته می‌شد. بدین‌ترتیب درصد تناوب، از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب تعداد تریاد غیرتکراری ×۳ ×۱۰۰ محاسبه گردید.

تعداد کل بازوهای وارد شده

آزمون ماز Y در پایان کار، ۲ روز بعد از تست یادگیری اجتنابی (روز ۵۹ از تجویز رزوراترول) انجام پذیرفت. در این ارتباط میزان عملکرد حیوانات از نظر حافظه کاری از طریق مشاهده و اندازه‌گیری نمودن رفتار تناوب خود به‌خودی حیوان، در یک جلسه کاری مورد بررسی قرار گرفت (۱۹).

آنالیز آماری

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون آنووا[5] و T تست زوجی و برای مقایسه گروه‌ها با هم در هر یک از پریودهای زمانی از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی [6] استفاده گردید. در مورد میزان گلوکز سرم حیوانات، برای مقایسه بین گروهی نتایج در هر هفته، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و مقایسه نتایج هر گروه در زمان‌های مختلف، از آزمون آنوا با اندازه‌گیری مکرر استفاده گردید. در تمام بررسی‌ها P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. جهت آنالیز آماری از نرم‌افزار SPSS (USA،Il ،Chicago،SPSS Inc) ویرایش ۱۷ و جهت رسم نمودارها از نرم‌افزار EXCEL استفاده شد.

یافته‌ها

در موش‌های دیابتی درمان نشده افزایش معنی‌دار در سطح گلوکز (P<۰/۰۰۰۱) در هفته‌های چهارم و هشتم نسبت به هفته قبل از بررسی مشاهده گردید.

تیمار با رزوراترول هیچ‌گونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز

[3] Initial latency
[4] Step-through latency
[5] Anova
[6] Tukey

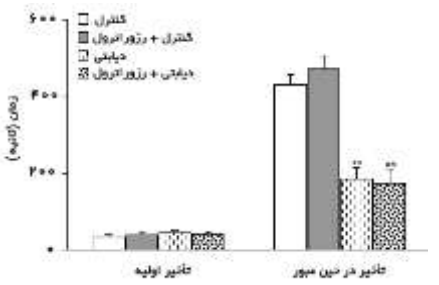
[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

گروه کنترل در هفته‌های مختلف پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی ایجاد ننمود. درمان موش‌های دیابتی با رزوراترول نیز موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته هشتم (P<۰/۰۱) پس از بررسی در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده در همین دوره زمانی گردید.

تأثیر رزوراترول بر میزان یادگیری و حافظه موش‌های صحرایی دیابتی در روش اجتنابی غیرفعال

در موش‌های دیابتی و دیابتی تحت تیمار با رزوراترول افزایش غیر معنی‌دار در مورد تأخیر اولیه در مقایسه با گروه کنترل به‌دست آمد. به‌علاوه، از نظر تأخیر اولیه هیچ‌گونه تفاوت معنی‌دار بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار مشاهده نگردید که خود به مفهوم عدم تغییر توانایی موش‌ها در کسب اطلاعات جدید در موش‌های دیابتی تحت تیمار می‌باشد.

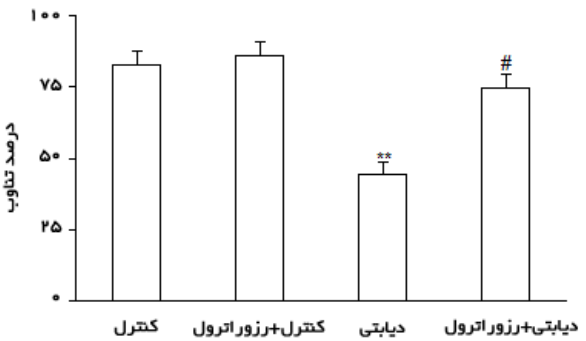
همچنین، کاهش معنی‌دار تأخیر در حین عبور در موش‌های دیابتی و دیابتی تحت تیمار (P<۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل و کنترل تحت تیمار با رزوراترول در پایان کار به‌خوبی مشاهده گردید. هر چند این کاهش در گروه دیابتی تحت تیمار کمتر بود. همچنین تفاوت زمان تأخیر در حین عبور بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار از نظر آماری معنی‌دار نبود. به‌علاوه، تیمار موش‌های گروه کنترل با رزوراترول تغییر معنی‌دار تأخیر در حین عبور را در مقایسه با گروه کنترل به‌دنبال نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۱) میزان تأخیر اولیه و تأخیر در حین عبور در آزمون اجتنابی غیر فعال در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با رزوراترول به‌صورت خوراکی پس از گذشت ۸ هفته** : p<۰/۰۱ (در مقایسه با گروه کنترل)

تأثیر رزوراترول بر میزان یادگیری و حافظه موش‌های صحرایی دیابتی در ماز Y

نتایج تست ماز Y که شاخصی از حافظه فضائی در جوندگانی نظیر موش صحرائی می‌باشد نشان داد که در صد تناوب در حیوانات دیابتی به‌طور معنی‌دار کمتر از گروه کنترل بوده است (P<۰/۰۱). درصد تناوب در گروه دیابتی تحت تیمار با رزوراترول افزایش معنی‌دار نسبت به گروه دیابتی نشان داد(P<۰/۰۵) و تجویز رزوراترول به گروه کنترل نیز تغییر معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ایجاد ننمود (نمودار ۲).



نمودار ۲) میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با رزوراترول به‌صورت خوراکی پس از گذشت ۸ هفته
**: p<۰/۰۱ (در مقایسه با گروه کنترل)، # p<۰/۰۵ (در مقایسه با گروه دیابتی)

بحث

استرپتوزوتوسین دارویی است که به‌طور انتخابی سلول‌های تولید کننده انسولین پانکراس را تخریب می‌کند و به‌منظور دیابتی کردن حیوانات آزمایشگاهی استفاده می‌شود (۲۰). درمان موش‌های دیابتی با رزوراترول موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته‌های چهارم و هشتم پس از بررسی در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده در همین دوره زمانی گردید.

عمل آنتی‌هیپرگلیسمی رزوراترول در جوندگان چاق و در دو مدل حیوانی دیابت یعنی در موش‌های صحرایی دیابتی با استرپتوزوتوسین یا نیکوتین آمید ثابت شده

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

است. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که تیمار موش‌های صحرایی دیابتی با رزوراترول میزان هموگلوبین گلیکوزیله (HBA1C) را کاهش می‌دهد. این هموگلوبین انعکاس دهنده کاهش دراز مدت قند است. عقیده بر این است که اثر آنتی هیپرگلیسمی رزوراترول به‌دلیل تحریک انتقال گلوکز به داخل سلول است. رزوراترول قادر به تحریک برداشت گلوکز توسط سلول‌های ایزوله در غیاب انسولین است که به‌نظر می‌رسد به‌دلیل افزایش عمل حامل غشایی گلوکز باشد. به‌علاوه، مطالعه بر موش‌های صحرایی دیابتی ثابت کرده است که رزوراترول بیان حامل گلوکز وابسته به انسولین یعنی GLUT4 را افزایش می‌دهد (۲۱).

هیپرگلیسمی دراز مدت در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۱ با اختلال در یادگیری نیز همراه است (۲۲). بنابراین، در پژوهش حاضر حداقل بخشی از بهبود بعضی از عملکردهای شناختی در حیوانات دیابتی شاید به‌دلیل توانایی رزوراترول در کاهش قندخون است. اثرات هیپوگلیسمی رزوراترول قبلا گزارش شده است (۲۳).

احتمال دارد نابهنجاری عروق مغز در پاتوفیزیولوژی اختلالات شناختی بیماران دیابتی سهیم باشد (۲۴و۲۵). گزارش شده است که رزوراترول بیان اندوتلین (یک منقبض کننده عروقی) را کاهش می‌دهد (۲۶ و ۲۷). رزوراترول سبب تنظیم افزایشی نیتریک اکسیدسنتتاز اندوتلیالی می‌شود (۲۸) و فعالیت نیتریک اکسید سنتتاز آندوتلیال عروق را افزایش داده و عملکرد عروقی را بهبود می‌بخشد (۲۳) و این مسئله ممکن است حافظه فضایی را در مطالعه کنونی بهبود بخشیده باشد.

دیابت نوع ۱ سبب القا آپوپتوز سیستم عصبی و از بین رفتن سلول‌های عصبی در هیپوکامپ و به‌میزان کمتر در قشر پیشانی موش صحرایی می‌شود که با اختلال شناختی حاصل از دیابت ارتباط دارد (۲۹). رزوراترول می‌تواند آپوپتوز را مهار کند (۳۰) و احتمالاً به این دلیل حافظه موش‌های صحرایی دیابتی در این مطالعه تحت تأثیر رزوراترول در ماز Y بهبود یافته است.

رزوراترول با اثر بر گیرنده‌های موسکارینی می‌تواند یادگیری و حافظه را بهبود بخشد. احتمالاً، رزوراترول فعالیت آنزیم کولین استراز را معکوس می‌کند (۶).

رزوراترول از سد خونی مغزی عبور می‌کند و در بافت مغزی نفوذ می‌کند (۳۱). رزوراترول در محیط کشت و در بدن موجود زنده خواص قوی حفاظت از نورون‌ها را نشان می‌دهد (۳۲). ترانس رزوراترول از آسیب‌های شناختی و همچنین نقص در حافظه حیوانات ممانعت می‌کند (۳۳).

تیمار مرکزی کلشی‌سین سبب اختلالات شناختی و تولید رادیکال‌های آزاد و از بین رفتن نورون‌های کولینرژیک در موش‌ها می‌شود. تیمار درازمدت با رزوراترول فعالیت استیل کولین استراز را در مغز این حیوانات باز گردانده و اختلالات شناختی را بهبود می‌بخشد (۳۳). مهار کننده‌های استیل کولین استراز هدف درمانی مهمی برای درمان بیماری‌های نورولوژیک زیادی از جمله الزایمر (۳۴) و دیابت قندی (۳۵) هستند. داروهایی که بر اعمال شناختی اثر دارند، فعالیت استیل کولین استراز را تغییر می‌دهند (۳۳).

رزوراترول افزایش فعالیت استیل کولین استراز را در موش‌های دیابتی مهار می‌کند. همچنین اثر کاهش حافظه حاصل از اسکوپولامین را احتمالا از طریق عمل بر استیل کولین استراز مهار می‌کند. بنابراین، رزوراترول از طریق کاهش عمل استیل کولین استراز سبب افزایش مقادیر استیل کولین و در نتیجه بهبود حافظه می‌شود (۱۲).

بررسی‌ها نشان داده است که ترکیبات پلی فنلی شبیه رزوراترول قادر به عبور از سد خونی مغزی هستند و در نواحی از مغز که در یادگیری و حافظه نقش دارند،

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

متمرکز می‌شوند و ممکن است در تعدیل انتقال پیام در سیستم عصبی مرکزی نقش داشته باشند (۳۶).

در پژوهش حاضر بر خلاف انتظار ، رزوراترول تجویز شده در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اختلال در یادداری و به یادآوری حیوانات دیابتی را در تست اجتنابی غیرفعال بهبود نداد.

در مطالعات قبلی دریافته‌اند که اجتناب مهاری یک تریاله در موش‌های صحرایی نیاز به دو نوع حافظه جدا دارد، یکی سیستم حافظه کوتاه مدت (مرتبط با آزمون یادداری (۹۰ دقیقه بعد از آموزش) و دیگری سیستم حافظه دراز مدت (مرتبط باآزمون یادداری حافظه ۲۴ ساعت و ۷ روز بعد از آموزش) (۳۷).

مشخص شده است که تقویت حافظه دراز مدت نیاز به سنتز پروتئین‌های جدید دارد، در حالی که در مورد حافظه کوتاه مدت این‌گونه نیست (۳۸). از طرفی حافظه کوتاه مدت احتمالا از طریق فرایندهای سلولی نظیر تغییرات مواد موجود در سیناپس رخ دهد (۳۹).

مسیرهای سیگنالی cAMP/PKA و همچنین MAPK در هیپوکامپ در تنظیم حافظه دراز مدت نقش دارند. مهار کننده MAPKK حافظه کوتاه مدت را بدون تغییر حافظه دراز مدت تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۰). آزمون حافظه کوتاه مدت بر یادداری حافظه دراز مدت اثر نمی‌کند که نشان می‌دهد که مکانیزم‌های جدا و متفاوتی در این دو حافظه مؤثر است (۴۱).

نتایج پژوهش کنونی با پژوهش‌های قبلی تفاوتی نداشته است و مانند نتایج به‌دست آمده در پژوهش‌های پیشین نتایج نشان‌دهنده تأثیر مثبت رزوراترول در کاهش قندخون در موش‌های دیابتی بوده است و همچنین حافظه را افزایش داده است.

در مطالعه این بررسی رزوراترول سبب بهبود حافظه فضایی و کوتاه مدت در موش‌های دیابتی شد. این تأثیر می‌تواند از طریق بهبود دیابت، تقویت فعالیت استیل کولین و مسیرهای کولینرژیک و مهار آنزیم استیل کولین استراز باشد. جهت تعیین مکانیزم‌های تأثیر رزوراترول بر یادگیری و حافظه نیاز به مطالعات تکمیلی و همچنین استفاده از روش‌های مولکولی از جمله بررسی تأثیر رزوراترول بر گیرنده‌ها و نوروترانسمیترهای مؤثر بر یادگیری و حافظه است.

همچنین استفاده از روش‌های دیگر آزمون‌های یادگیری و حافظه می‌تواند صحت یافته‌های این پژوهش را تأیید کند. با توجه به اینکه حیوانات دیابتی شده بودند، نگهداری آن‌ها و جلوگیری از مرگ و میر در طی پژوهش محدودیت‌هایی را ایجاد می‌کرد.

سپاس و قدردانی

این مقاله مستخرج از پژوهشی است که با حمایت مالی دانشگاه پیام نور انجام شده است. بدین‌وسیله از کلیه مسئولین دانشگاه پیام نور به‌ویژه دانشگاه پیام نور استان تهران و کلیه کارکنان مرکز تهران شرق که در تصویب و اجرای این پژوهش در قالب طرح گرانت با شماره ۱۰۰۲/۶۴/ع/۶۵۱۳ همکاری نموده‌اند، قدردانی می‌گردد.

References:

1.Nair M. Diabetes mellitus, Part 1: physiology and complications. Br J Nurs 2007; 16: 184-8.
2.Unsitupa MI, Mustonen JN, Airaksinen KE. Diabetic heart muscle disease. Ann Med 1990; 22: 377-86.
3.Miyata S, Saitoh A, Hirano S, et al. Effect of streptozotocin-induced diabetes on the function of the centeral nervous system in rodents. Nihon Shinkei Seishin Yakuriqaku Zasshi 2006; 26: 83-7.
4.Abedinzadeh M, Rastegar K, Zarifkar A., et al. Effect of C-peptide on cognitive dysfunction in type1 diabetic rat. Guilan Univ Med Sci J 2008; 18: 7-12.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

5.Ketterer C, Tschritter O, Preissl H, et al. Insulin sensitivity of the human brain. Diabetes Res Clin Pract 2011; 93 Suppl 1: S47-51.
6.J SE-F, Sa-Roriz TM, Rosset I, et al. (Pre)diabetes, brain aging and cognition. Biochem Biophys Acta 2009; 1792: 432-43.
7.Roghani M, Baluch Nejad Mojarad T, Taheri S. The effect of oral feeding of aerial part of Vaccinium myrtillus on learning and memory in diabetic rats. Iran Med Sci J 2008; 14: 69-76.
8.Magyar K, Halmosi R, Palfi A, et al. Cardioprotection by resveratrol: A human clinical trial in patients with stable coronary artery disease. Clin Hemorheol Microcirc 2012; 50: 179-87.
9.Turan B, Tuncay E, Vassort G. Resveratrol and diabetic cardiac function : focus on recent in vitro and invivo studies. J Bioenerg Biomembr 2012; 44: 281-96.
10.Ku CR, Lee HJ, Kim SK, et al. Resveratrol prevents strptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic β-cell and the cleavage of poly (ADP-ribose) polymerase. Endocr J 2012; 59: 103-9.
11.Knight CM, Gutierrez-Juarez R, Lam TK, et al. Mediobasal hypothalamic SIRT1 is essential for resveratrol,s effects on insulin action in rats. Diabetes 2011; 60: 2691-700.
12.Gacar N, Mutlu O, Utkan T, et al. Beneficial effects of resveratrol on scopolamine but not mecamylamine induced memory impairment in the passive avoidance and morris water maze tests in rats. Pharmacol Biochem Behav 2011; 99: 316-23.
13.Schmatz R, Mazzanti CM, Spanevello R, et al. Resveratrol prevents memory deficits and the increase in acetylcholinesterase activity in streptozotocin-induced diabetic rats. Eur J pharmacol 2009; 610: 42-8.
14.Delmas D, Aires V, Limagne E, et al. Transport, stability, and biological activity of resveratrol. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 48-59.
15.Kirimlioglu H, Ecevit A, Yilmaz S, et al. Effect of resveratrol and melatonin on oxidative stress enzymes, regeneration, and hepatocyte ultrastructure in rats subjected to 70% partial hepatectomy. Transplant Proc 2008; 40: 285-9.
16.Baxter RA. Anti-aging properties of resveratrol: review and report of a potent new antioxidant skin care formulation. J Cosmet Dermatol 2008; 7: 2-7.
17.Nasri S, Roghani M, Baluchnejad Mojarad T, et al. Antinociceptive effect of chronic administration of the anthocyanin cyaniding in diabetic rats: Behavioral evidence. Kowsar Med J 2010; 15: 135-40.
18.Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Khalili M, et al. The effect of chronic oral administration of Withania somnifera root on learning and memory in diabetic rats using passive avoidance test. Scientific J Hamadan Univ Med Sci 2007; 13: 10-7.
19.Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Tahheri S. The effect of oral feeding of aerial part of Vaccinium myrtillus on learning and memory in diabetic rats. Iran Univ Med Sci J 2008; 14: 69-76.
20.Mohammadi J, Mirzaei A, Azizi A. The effects of hydroalchoholic extract of Juglans regia leaf on histological changes of langerhans islet in diabetic rats model. ISMJ 2012; 15: 293-301.
21.Szkudelski T, Szkudelski K. Anti-diabetic effects of resveratrol. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 34-9.
22.Brands AM, Biessels GJ, de Haan EH, et al. The effects of type 1 diabetes on cognitive performance: a meta-analysis. Diabetes Care 2005; 28: 726-35.
23.Roghani M, Baluchnejadmojarad T. Mechanisms underlying vascular effect of chronic resveratrol in streptozotocin-diabetic rats. Phytother Res 2010; 24: S148-54.
24.van Deutekom AW, Niessen HW, Schalkwijk CG, et al. Increased Nepsilon-(carboxymethyl)-lysine levels in cerebral blood vessels of diabetic patients and in a (streptozotocin-treated) rat model of diabetes mellitus. Eur J Endocrinol 2008; 158: 655-60.
25.Stewart R, Liolitsa D. Type 2 diabetes mellitus, cognitive impairment and dementia. Diabet Med 1999; 16: 93-112.
26.Nicholson SK, Tucker GA, Brameld JM. Effects of dietary polyphenols on gene expression in human vascular endothelial cells. Proc Nutr Soc 2008; 67: 42-7.
27.Das M, Das DK. Resveratrol and cardiovascular health. Mol Aspects Med 2010; 31: 503-12.
28.Csiszar A. Anti-inflammatory effects of resveratrol: possible role in preventation of age-related cardiovascular disease. Ann N Y Acad Sci 2011; 1215: 117-22.
29.Li ZG, Zhang W, Grunberger G et al. Hippocampal neuronal apoptosis in type 1 diabetes. Brain Res 2002; 946: 221-31.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

30.Zhang C, Feng Y, Qu S, et al. Resveratrol attenuates doxorubicin-induced cardiomyocyte apoptosis in mice through SIRT1-mediated deacetylation of p53. Cardiovasc Res 2011; 90: 538-45.
31.Mokni M, Elkahoui S, Limam F, et al. Effect of resveratrol on antioxidant enzyme activities in the brain of healthy rat. Neurochem Res 2007; 32: 981-7.
32.Della-Morte D, Dave KR, Defazio RA, et al. Resveratrol pretreatment protects rat brain from cerebral ischemic damage via a sirtuin1 uncoupling protein 2 pathway. Neuroscience 2009; 159: 993-1002.
33.Kumar A, Naidu PS, Seghal N, et al. Neuroprotective effects of resveratrol against intracerebroventricular colchicines-induced cognitive impairment and oxidative stress in rats. Pharmacology 2007; 79: 17-26.
34.Chauhan V, Chauhan A. Oxidative stress in Alzheimer's disease. Pathophysiology 2006; 13: 195-208.
35.Kuhad A, Sethi R, Chopra K. Lycopene attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats. Life Sci 2008; 83: 128-34.
36.Venturini CD, Merlo S, Souto AA, et al. Resveratrol and red wine function as antioxidants in the nervous system without cellular proliferative effects during experimental diabetes. Oxid Med Cell Longev 2010; 3: 434-41.
37.Izquierdo LA, Barros DM, Vianna MR, et al. Molecular pharmacological dissection of short- and long-term memory. Cell Mol Neurobiol 2002; 22: 269-87.
38.Davis HP, Squire LR. Protein synthesis and memory: a review. Psychol Bull 1984; 96: 518-59.
39Izquierdo I, Barros DM, Mello e Souza T, et al. Mechanisms for memory types differ. Nature 1998; 393: 635-6.
40.Quevedo J, Vianna MR, Martins MR, et al. Protein synthesis, PKA, and MAP kinase are diffrentially involved in short- and long-term memory in rats. Behav Brain Res 2004; 154: 339-43.
41.Izquierdo I, Medina JH, Izquierdo LA, et al. Short-and long-term memory. are differentially regulated by monoaminergic systems in the rat brain. Neurobiol Learn Mem 1998; 69: 219-24.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]

ISMJ 2014; 17(1): 11-20

Original Article

The effect of Resveratrol flavonoid on learning and memory in passive avoidance and Y maze in diabetic rat

S. Nasri [1*]

[1]***Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, IRAN***

(Received 24 Feb, 2012 Accepted 27 Jun, 2012)

Abstract

Background: Diabetes type I is accompanied with disturbances in cognitive skills, memory and learning. In this research, we evaluated the effect of resveratrol chronic treatment on learning and memory in diabetic male rats.

Material and Methods: Rats were divided into 4 groups: control, resveratrol-treated control, diabetic and resveratrol-treated diabetic groups. We used streptozotosin for inducing diabetes. Resveratrol (10mg/kg I.p.) was administered for 8 weeks. For evaluation of learning and memory, passive avoidance test and Y-maze task were used. For Statistical analysis, SPSS software and paired T-test and one-way ANOVA were used.

Results: Resveratrol decreased serum glucose in diabetic rats ($P<0.01$). In passive avoidance learning, there wasn't any significant difference in initial latency between diabetic and treated- diabetic group. Also, a significant decrease of step latency was observed in diabetic and treated diabetic rats ($P<0.01$). In Y maze, Resveratrol improved alternation percentage in diabetic rats.

Conclusion: Probably due to different mechanism of long term and short term memory, long term resveratrol treatment didn't improve memory and learning in passive avoidance learning. In Y maze, method for determining the spatial memory, resveratrol improved spatial memory in diabetic rats. Resveratrol not only regulates glucose in diabetic rats but also it improves short term memory.

Keywords: resveratrol, diabetes, learning, memory, male rat

***Address for correspondence*: Department of Biology, Payam e Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, IRAN; E-mail: s_nasri1@pnu.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-10-30]