دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست- پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۲، صفحه ۲۵۹ – ۲۵۰ (خرداد و تیر ۱۳۹۴)

ISMJ 2015; 18(2): 250-259

اثر بربرین در تنظیم آستروسیت‌های +GFAP ناحیه هیپوکمپ موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

حمید کلالیان مقدم [۱*]، توراندوخت بلوچ‌نژاد مجرد [۲]، مهرداد روغنی [۳]، مهدی خاکساری [۱]، پیراسته نوروزی [۱]، ملیحه آهویی [۱]، مژگان فضلی [۱]

[۱] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران
[۲] گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
[۳] گروه فیزیولوژی،دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

(دریافت مقاله: ۹۲/۷/۳- پذیرش مقاله: ۹۲/۹/۲)

چکیده

زمینه: دیابت، خطر ابتلای سیستم اعصاب مرکزی (CNS) به اختلالاتی مانند سکته مغزی، تشنج، زوال عقل و اختلال شناختی را افزایش می‌دهد. بربرین، آلکالوئیدی طبیعی با ساختار ایزوکینولین است که اثر بخشی آن بر اختلالات نورودژنراتیو در مطالعات اخیر گزارش شده است. همچنین ثابت شده است، آستروسیت‌ها برای عملکرد طبیعی CNS حیاتی می‌باشند و تغییر در عملکرد آن‌ها متعاقب دیابت در ایجاد اختلالات شناختی ناشی از دیابت نقش دارد. اغلب اختلالات متابولیکی و اکسیداتیو منجر به تغییرات سریع در سلول‌های گلیال می‌شود و شاخص این تغییر افزایش تولید پروتئین اسیدی رشته‌ای گلیالی (GFAP=glial fibrillary acidic protein) به‌عنوان یک نشانگر آستروسیتی می‌باشد. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر بربرین در تنظیم آستروسیت‌های +GFAP ناحیه هیپوکمپ موش‌های صحرایی دیابتی طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: گروه‌های تجربی در این مطالعه شامل کنترل، کنترل تیمار شده با بربرین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن روزانه، به مدت ۸ هفته)، دیابتی و دیابتی تیمار شده با بربرین (۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن روزانه، به مدت ۸ هفته) بودند. اثر بربرین بر واکنش گلیال هیپوکامپ موش‌های دیابتی با آزمون ایمونوهیستوشیمی GFAP ارزیابی گردید در پایان نتایج با نرم‌افزار آماری Prism 5 و آزمون‌های One Way ANOVA و Tukey تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: هشت هفته پس از القای دیابت، افزایش معنی‌دار آستروسیت‌های +GFAP در ناحیه هیپوکمپ موش‌های دیابتی، نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. همچنین تجویز طولانی مدت با بربرین (۱۰۰، ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن روزانه به‌مدت ۸ هفته) سبب مهار افزایش آستروسیت‌های +GFAP در مغز موش‌های دیابتی گردید.

نتیجه‌گیری: پژوهش حاضر نشان می‌دهد که درمان با بربرین به‌طور معنی‌داری منجر به کاهش آستروسیت‌های +GFAP در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین گردید.

واژگان کلیدی: بربرین، دیابت، استرس اکسیداتیو، پروتئین اسیدی رشته‌ای گلیالی (GFAP)

* شاهرود، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

E-mail :h.kalalian@gmail.com

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

یکی از عوارض بسیار شایع و خطرناک دیابت، نوروپاتی است که به تغییرات متابولیک ناشی از افزایش قند خون، نقص در عملکرد انسولین و یا هر دو نسبت داده می‌شود. این عارضه ۲/۳ درصد بیماران دیابتی را در بر گرفته و منجر به کاهش کیفیت زندگی، صرف هزینه مراقبتی زیاد و در نهایت مرگ ومیر زودرس آنان می‌گردد (۱).

دیابت ملیتوس به شدت با اختلالات نورودژنراتیو و نقص عملکرد سیستم عصبی مرکزی همراه است (۲). شایان ذکر است متابولیسم گلوکز و اختلالات مربوط به آن نه تنها برای نورون‌های سیستم اعصاب مرکزی، بلکه برای آستروسیت‌ها که مهم‌ترین سلول‌های گلیالی در سیستم اعصاب مرکزی می‌باشند حائز اهمیت است. آستروسیت‌ها در تعداد زیادی از فعالیت‌های CNS نقش اساسی دارند، که شامل انتقال نورونی، حمایت متابولیک، حفظ محیط خارج سلولی و حفاظت در برابر حملات سمی مانند تحریکات سمی و استرس اکسیداتیو، تنظیم فعالیت سیناپسی و سیناپس‌زایی، تولید فاکتورهای رشد و تنظیم جریان خون عروق کوچک مغزی می‌باشد (۳ و ۴). همچنین مطالعات نشان داده‌اند آستروسیت‌ها از طریق غیرفعال سازی ROS، سبب بقای نورون‌ها می‌شوند (۴ و ۵). ظاهر آستروسیت‌ها در پاسخ به هر نوع آسیب سیستم عصبی مرکزی تغییر کرده و دچار هیپرتروفی می‌شوند. این پدیده به‌عنوان واکنش گلیوزیس و یا آستروگلیوزیس شناخته شده است. مشخصه مهم واکنش گلیال، افزایش سنتز GFAP است که یک پروتئین واسط رشته‌ای اسکلت سلولی می‌باشد (۶). به‌طور معمول، افزایش GFAP در بررسی توزیع سلول‌های گلیال در پاسخ به آسیب‌های عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۷). بیان غیرطبیعی نوروپپتیدهای هیپوتالامیک، آستروگلیوزیس هیپوکامپ، کاهش پلاستیسیتی سیناپس‌های هیپوکامپ، سمیت نورونی و تغییر در میزان آزادسازی گلوتامات، مهم‌ترین تغییراتی است که در اثر هیپرگلیسمی در هیپوکامپ گزارش شده است (۸).

بربرین آلکالوئید ایزوکوئینولین است که بنا بر مطالعات دارای آثار ضد اضطرابی، ضد درد، ضدالتهابی، ضد جنون ضد افسردگی و نیز دارای آثار محافظتی بر حافظه است (۹ و ۱۰). تعدادی از مطالعات بالینی و پاراکلینیکی آثار مفید بربرین را در دیابت نشان داده‌اند که به‌طور عمده به: افزایش بیان انسولین، بازسازی سلول‌های B و توان آنتی‌اکسیدانی آن نسبت داده می‌شود (۱۱ و ۱۲). علاوه‌بر این، بربرین فعالیت آنزیم استیل‌کولین استراز را مهار کرده و نقش مهمی در سندرم متابولیک دارد (۱۳). همچنین مشخص شده که اثر ضد فراموشی بربرین مربوط به افزایش فعالیت کولینرژیک سیستم عصبی مرکزی و محیطی است (۱۴). به تازگی نیز گزارش شده که بربرین اثرات مفیدی بر روی سلامت و عملکرد سیتم عصبی داشته و نیز می‌تواند نورون‌ها را از آسیب‌های مختلف مغز حفاظت کند (۱۵). بنابراین، در این مطالعه اثر تجویز طولانی مدت بربرین (خوراکی) بر بهبود استریوگلیوزیس هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات

تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران، ایران) با وزن gr ۲۸۵-۲۲۵ در حیوان خانه دارای تهویه مطبوع و با چرخه روشنایی/ تاریکی قرار داده شدند میزان دمای محیط C°۲۳-۲۱ و رطوبت آن۴۰-۳۰ درصد بود و به‌طور آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

قابل ذکر است که نکات اخلاقی نگهداری و کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق دستورالعمل مؤسسه ملی سلامت برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی در تمام مدت کار رعایت گردید. موش‌ها به‌طور تصادفی به پنج گروه تقسیم شدند (۶= تعداد): گروه کنترل، دیابتی، دیابتی تیمار شده با بربرین هیدروکلراید ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن، دیابتی تیمار شده با بربرین هیدروکلراید ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن و کنترل تیمار شده با بربرین‌هیدروکلراید (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن). داروهای به‌کار رفته در این مطالعه نیز شامل: بربرین هیدروکلراید و استرپتوزوتوسین (شرکت سیگما آلدریچ، سنت لوئیس، MO) بود. بربرین در دو برابر حجم آب و STZ، در بافر سیترات (pH=۴/۴) حل شد. داروها در زمان مصرف حل و آماده می‌شد. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین (۵۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) حل شده در بافر سیترات (۰/۱M با pH=۴/۴) القا گردید. به‌منظور کاهش مرگ ومیر موش‌های تحت تزریق STZ ناشی از شوک قندخون، به‌مدت ۲۴ ساعت پس از تزریق STZ، موش‌های تحت تزریق استرپتوزوتوسین به جای آب محلول گلوکز ۵ درصد دریافت نمودند. برای اندازه‌گیری قند خون ۷۲ ساعت پس از تزریق STZ، نمونه خون از سیاهرگ دمی گرفته شد. حیوانات کنترل، تحت تزریق حجم معادل از نرمال سالین قرار گرفتند. یک هفته پس از تزریق STZ، نمونه خون ناشتای حیوانات گرفته شد و غلظت گلوکز سرم با استفاده از روش اکسیداسیون گلوکز (Zistshimi، تهران) اندازه‌گیری گردید. حیونات با قندخون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. روزی که در آن قند خون تأیید شد، به‌عنوان روز صفر تعیین شد. یک هفته بعد از تزریق STZ، بربرین کلراید به صورت خوراکی در دوزهای ۱۰۰ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن روزانه به مدت ۸ هفته تجویز شد.

ایمونوهسیتوشیمی

در پایان مطالعه تمامی موش‌ها با پنتوباربیتال سدیم (دوز ۴۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن، داخل صفاقی) بیهوش شدند و به آن‌ها بافر فسفات نمکی (PBS، PH=۷/۴) سرد ۰/۱ مولار تزریق شد. بافت فیکس نشده هیپوکامپ در نیتروژن مایع منجمد شد. مقاطع منجمد شده با ضخامت ۵ میکرومتر در C ۲۰۰- برش داده شدند.

جهت مهار فعالیت پراکسیداز درون‌زا برش‌ها، در محلول ۱ درصد H2O2 به‌مدت ۲۰ دقیقه انکوبه شدند. سپس در یک محلول بلوک، شیر خشک ۳ درصد در دمای اتاق و پس از آن به مدت یک شب در ۴°C با آنتی‌بادی مونوکلونال اولیه، در برابر GFAP، انکوبه شدند.

آنتی‌بادی اولیه (۱/۴۰۰) در PBS حاوی سرم غیراختصاصی بز در حضور تریتون X-100 ۰/۲ درصد رقیق شد. پس از شستشو با PBS، برش‌ها به‌مدت ۱ ساعت در دمای اتاق با یک آنتی‌بادی ثانویه رقیق شده ۱/۳۰۰ (آنتی‌بادی ضد خرگوش بز) انکوبه شدند. مجموعه آنتی‌بادی– آنتی‌ژن توسط ۳، ۳ دی امینو بنزیدین ۰/۱ درصد در حضور H2O2 ۰/۰۳ درصد آشکار شد. پس از شستشوی نهایی با PBS، برش‌ها بر روی ژل کرزیل (ژلاتین ۰/۱ درصد و در اتانول ۸ درصد) قرار داده شدند و سپس با یوکیت بالزام Eukit balsam پوشانده شدند.

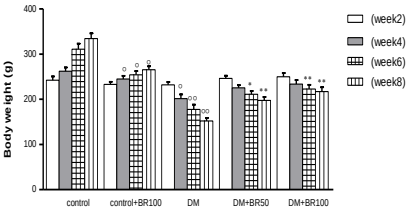
[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

تجزیه و تحلیل آماری

در این تحقیق نتایج به‌صورت میانگین±انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه بین گروهی آزمون‌های رفتاری از آزمون غیر پارامتری Kruskall–Wallis استفاده شد. همچنین برای مقایسه داده‌های سنجش‌های بیوشیمیایی از آزمون one-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. نرم‌افزار آماری مورد استفاده، Graph Pad software Inc، USA PRISM بوده و P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

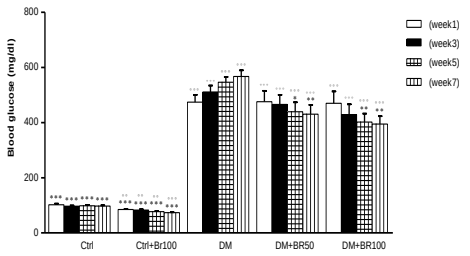
یافته‌ها

دو هفته پس از تزریق STZ، دو تا از موش‌های گروه تحت درمان با بربرین به‌دلیل عوارض ناشی از گاواژ مردند و از مطالعه حذف شدند. وزن موش‌های گروه دیابتی کنترل در هفته سوم کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۱) نسبت به گروه کنترل سالم داشت. علاوه‌بر این، در هفته پنجم پس از تزریق STZ، درمان مزمن با بربرین (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) سبب افزایش معنی‌دار وزن بدن در موش‌های صحرایی دیابتی تحت درمان شد (به‌ترتیب P<۰/۰۵ و P<۰/۰۰۱) (نمودار ۱).



نمودار ۱) مقایسه وزن بدن حیوانات در هفته دوم، چهارم، ششم و هشتم نتایج به‌صورت (میانگین±انحراف معیار) بیان شده است.
*مقایسه با گروه دیابتی (سطح معنی‌دار P<۰/۰۵)، ** (سطح معنی‌دار P<۰/۰۱)، *** (سطح معنی‌دار P<۰/۰۰۱)، ° مقایسه با گروه کنترل (سطح معنی‌دار P<۰/۰۵)، °° (سطح معنی‌دار P<۰/۰۱)، °°° (سطح معنی‌دار P<۰/۰۰۱)

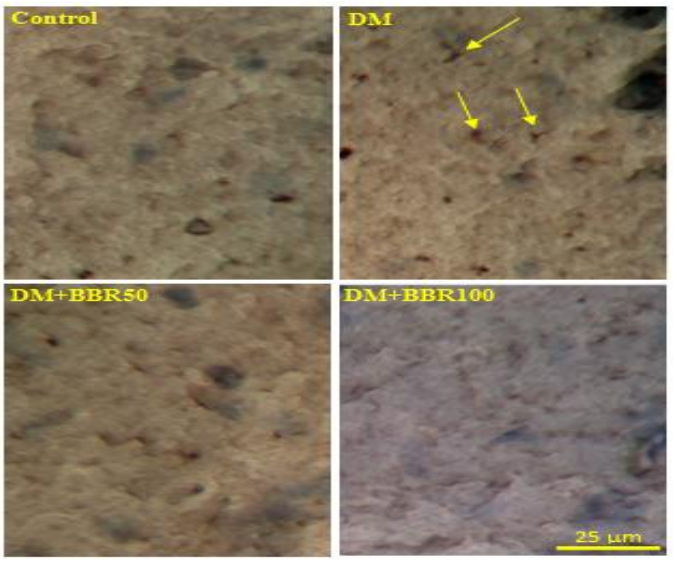
همچنین در موش صحرایی دیابتی نیز سطح گلوکز سرم خونی بیش از گروه کنترل بود (P<۰/۰۰۱) و درمان موش صحرایی دیابتی شده با بربرین در هر دو دوز (۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) طی مدت ۸ هفته باعث کاهش قابل توجهی در گلوکز سرم (P<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل دیابتی گردید. علاوه بر این، در گروه کنترل تحت درمان با بربرین (دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) نیز کاهش در وزن و سطح گلوکز سرم بیش از گروه کنترل بود (نمودار ۲).



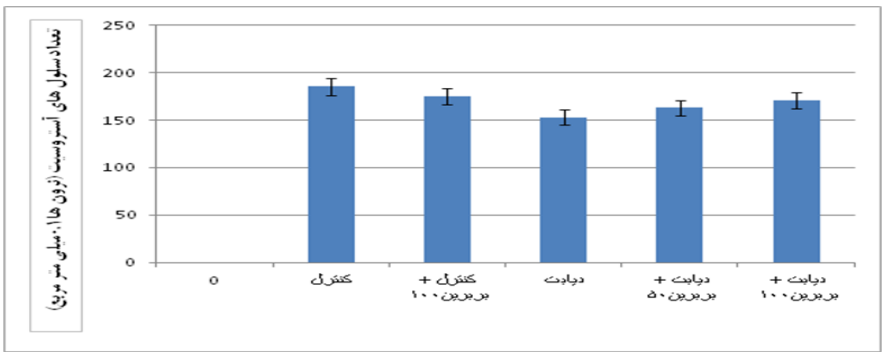
نمودار ۲) مقایسه قندخون حیوانات در هفته دوم، چهارم، ششم وهشتم نتایج به‌صورت (میانگین±انحراف معیار) بیان شده است.
*مقایسه با گروه دیابتی (سطح معنی‌دار P<۰/۰۵)، ** (سطح معنی‌دار P<۰/۰۱)، *** (سطح معنی‌دار P<۰/۰۰۱)، ° مقایسه با گروه کنترل (سطح معنی‌دار P<۰/۰۵)، °° (سطح معنی‌دار P<۰/۰۱)، °°° (سطح معنی‌دار P<۰/۰۰۱)

جهت بررسی‌های ایمونوسیتوشیمی از آنتی‌بادی مونوکلونال GFAP برای تشخیص واکنش‌های گلیال در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی کنترل و تحت درمان با بربرین استفاده گردید. افزایش رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی برای GFAP در هیپوکامپ موش‌های دیابتی شده با STZ در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (شکل ۱). آستروسیت‌های هیپرتروفی شده طی فرآیندهای دراز مدت در هیپوکامپ حیوانات دیابتی آشکارشده بودند و درمان با بربرین (در روز۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) سبب کاهش تعداد آستروسیت‌های GFAP شد (نمودار ۳).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]



شکل ۱) میکروسکوپ نوری از همان ناحیه در گروه‌های مختلف (سمت راست). پیکان‌ها نورون‌های GFAP مثبت را در پایان هفته هشتم در ناحیه هیپوکمپ موش‌های صحرایی نشان می‌دهند.



نمودار ۳) تعداد سلول‌های GFAP مثبت در ناحیه استراتوم رادیاتوم هیپوکامپ درگروه‌های مختلف را در این ناحیه نشان می‌دهند.

بحث

در این مطالعه نشان داده شد که تجویز بربرین در موش‌های صحرایی دیابتی، به مدت هشت هفته، علاوه‌بر کاهش قند خون، به‌طور معنی‌داری سبب کاهش واکنش گلیال گردید. در واقع کاهش معنی‌دار سلول‌های GFAP در مقایسه با گروه دیابتی نشان‌دهنده تأثیر بربرین در پیشگیری از ایجاد نوروپاتی در گروه‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین می‌باشد.

در این پژوهش، واکنش گلیال در هیپوکامپ موش‌های صحرایی دیابتی، ۸ هفته پس از تزریق STZ، افزایش یافت. افزایش واکنش گلیال خصیصه رایج آسیب مغزی در دیابت است (۸) و معمولاً پس از آسیب‌های مختلف، از جمله استرس اکسیداتیو دیده می‌شود. در بیماری دیابت به دلیل قندخون بالا، گونه‌های اکسیژن و نیتروژن فعال افزایش می‌یابد که سبب اکسیده شدن پروتئین‌ها، آسیب DNA، افزایش محصولات پراکسیداسیون لیپیدی در غشای سلولی و افزایش مرگ نورون‌ها و استرس اکسیداتیو مزمن می‌شود (۱۶ و ۱۷). بنابراین در مطالعه فوق آثار استرس اکسیداتیو ناشی از STZ در پاسخ گلیال موش‌های صحرایی و

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

نیز آثار محافظتی بربرین در برابر استرس اکسیداتیو و واکنش گلیال مورد مطالعه قرار گرفت.

در پژوهش حاضر، درمان طولانی مدت با بربرین (۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) سبب کاهش سطح گلوکز خون و افزایش وزن بدن در موش‌های صحرایی دیابتی شد که به خوبی مطالعات قبلی را تأیید می‌نماید (۱۳، ۱۸ و ۱۹). مطالعات قبلی نشان داد که عملکرد بربرین در کاهش گلوکز سلول‌های کبدی مشابه متفورمین و مستقل از ترشح انسولین بوده لذا تأثیری بر ترشح انسولین ندارد. آزمایشات دیگری نیز نشان داد که بربرین آثار هیپوگلیسمی خود را حداقل تا حدودی به سبب مهار آنزیم α-گلوکوزیداز اعمال می‌کند. علاوه بر این، ممکن است تا حدودی انتقال قند از اپیتلیوم روده به خون را نیز کاهش دهد (۲۰).

همچنین تجویز بربرین به گروه دیابتی تحت درمان (۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن) سبب کاهش واکنش GFAP آستروسیت‌های گلیال شد. سلول‌های گلیال در کنترل و تأمین گلوکز و متابولیت‌های آن در نورون‌ها به‌عنوان اولین خط دفاعی در برابر تغییرات غلظت گلوکز عمل می‌کنند. زمانیکه گلوکز در دسترس سلول‌ها کاهش یابد، گلیکوژن ذخیره شده در آستروسیت‌ها به‌عنوان منبع انرژی برای نورون‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند، لذا ممکن است افزایش بیش از حد گلوکز باعث افزایش مرگ آستروسیت‌ها شود. از این رو به نظر می‌رسد کاهش آستروسیت‌ها در حیوانات دیابتی، می‌تواند ناشی از فعال شدن مرگ برنامه‌ریزی شده یا آپوپتوز در آن‌ها باشد (۲۱).

شایان ذکر است متناسب با افزایش سطح گلوکز خون و کاهش انسولین یا عامل رشد شبه انسولینی و افزایش سیتوکین‌ها از جمله TNFα در حیوانات دیابتی، مرگ سلولی و آپوپتوز در شماری از بافت‌ها به وقوع می‌پیوندد (۲۲). به‌طور مشابه مطالعات دیگری نشان دادند که افزایش سطح گلوکز به‌طور مستقیم، مرگ گروه‌های مختلف سلول‌های گلیال را القا می‌کند (۲۳).

در این راستا مطالعات روسین (Revsin) و همکاران نشان داده است که افزایش TNFα و کاهش انسولین یا فاکتور شبه انسولینی IGF-1 در مرگ سلول‌های گلیال نقش دارند. از سوی دیگر، افزایش آستروسیت‌های +GFAP در هیپوکامپ موش‌های بالغ، یک ماه بعد از دریافت استرپتوزتوسین گزارش شده است (۲۴).

چنانچه قبلاً نیز ذکر شد، اختلال در آستروسیت‌ها می‌تواند ناشی از استرس اکسیداتیو و یا شکل‌گیری رادیکال‌های آزاد باشد که با نتایج استرس اکسیداتیو به‌دست آمده در این پژوهش و القای اپوپتوز ناشی از آن هم‌خوانی دارد (۲۵).

استفاده از آنتی‌بادی GFAP نشان داد که در دو گروه کنترل و کنترل تحت تیمار با بربرین، تراکم آستروسیت‌های +GFAP و نیز شدت واکنش اندک است. در گروه دیابتی، شدت واکنش که خود می‌تواند نشان‌دهنده آستروگلیوزیس باشد، افزایش یافت و همچنین تعداد آستروسیت‌های +GFAP در حد معنی‌داری بیش از گروه کنترل بود که با سایر مطالعات انجام شده بر روی موش‌های دیابتی مطابقت دارد (۲۶). همچنین تیمار گروه‌های تیمار دیابتی با بربرین در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم توانست موجب کاهش معنی‌دار تعداد آستروسیت‌های +GFAP در مقایسه با گروه دیابتی شود.

نتایج موجود نشان داد که این ماده علاوه‌بر اثر حفاظتی مستقیم بر سلول‌های عصبی، دارای آثار مفیدی نیز بر روی سلول‌های گلیال در برابر آسیب شیمیایی و یا متابولیک به مغز می‌باشد (۲۷). با توجه به اینکه، مطالعه فوق نشان داد که درمان با بربرین به میزان قابل

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

توجهی سبب کاهش آپوپتوز نورونی ناشی از دیابت، در مقایسه با گروه کنترل دیابتی می‌شود. به نظر می‌رسد ناشی از اثر حفاظتی بربرین در مقابل استرس اکسیداتیو مزمن و واکنش گلیال باشد (۲۸).

مکانیسم‌های متعددی برای واکنش آستروسیتی در دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین گزارش شده است از جمله: افزایش در مسیر پولیول (polyol)، قنددار شدن پروتئین‌ها، اختلال در تعادل کلسیم و استرس اکسیداتیو را می‌توان نام برد. علاوه‌بر این، واضح است که سلول‌های گلیال انواعی از عوامل نوروتروفیک و سایتوکاین را بیان می‌کنند که سلول‌های عصبی را از سمیت نورونی گونه‌های اکسیژن فعال محافظت می‌کنند (۲۹) همچنین آستروسیت‌ها دارای ظرفیت آنتی‌اکسیدان بیشتری نسبت به سلول‌های عصبی می‌باشند (۳۰). آستروسیت‌ها دارای مقادیر زیادی از گلوتاتیون (GSH) و گلوتاتیون پراکسیداز (GSH–PX) می‌باشند. حفظ سطح GSH گلیال و فعالیت بالای PX–GSH در حفاظت سیستم عصبی مرکزی (CNS) از آسیب‌های اکسیداتیو ضروری است. بنابراین، آن‌ها نورون‌ها را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند و باعث افزایش بقای نورون می‌شوند. لذا به نظر می‌رسد بربرین واکنش گلیال را با تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی این سلول‌ها مهار می‌کند.

علاوه‌بر این شواهدی وجود دارد که بربرین می‌تواند سنتز NO را تنظیم کند (۲۷ و ۳۱). بربرین سطوح نیتریک اکساید سنتاز (iNOS) را افزایش می‌دهد و دارای اثر مهاری روی آنزیم‌های سیکلواکسیژناز می‌باشد (۳۱).

بدین‌ترتیب، ممکن است خواص ضدالتهابی و محافظت نورونی بربرین ناشی از ایجاد تعادل در سیستم NO باشد (۳۲ و ۳۳). بربرین به راحتی می‌تواند از سد خون مغزی عبور کرده و پس از انتقال به سلول‌های عصبی، با سرعت آرام دفع شود که نشان از اثر مستقیم آن روی سلول‌های عصبی و تجمع در هیپوکامپ است گرچه هنوز مکانیسم دقیق اثر محافظت نورونی بربرین در هیپوکامپ حیوانات دیابتی آشکار نیست اما فرضیه‌های مختلفی پیشنهاد شده است (۲۸). مکانیسم‌های دیگر شامل اثر مهاری بربرین بر نوراپی نفرین، افزایش القای H2O2 می‌باشد (۳۴). علاوه بر این بربرین به‌عنوان یک پاک کننده مستقیم و یک آنتی‌اکسیدان غیر مستقیم در سلول عمل می‌کند. همچنین بربرین به‌طور مستقیم انواع گونه‌های اکسید کننده را خنثی می‌کند و همان‌طور که در بالا اشاره شد، سلول‌ها را از آسیب اکسیداتیو با تحریک سنتز GSH و ارتقای فعالیت آنزیم‌های مختلف آنتی‌اکسیدان، از جمله GSH-Px محافظت می‌کند (۳۵ و ۳۶). در مجموع این مطالعه نشان داد که (بهبود آستریوگلیوزیس و استرس اکسیداتیو) کاهش استرس اکسیداتیو و جلوگیری از آستروگلیوزیس مکانیسم‌هایی هستند که به‌وسیله آن بربرین فعالیت محافظت نورونی خود را در هیپوکامپ موش صحرایی دیابتی شده با STZ ایفا می‌نماید.

لذا در صورت انجام مطالعات تکمیلی و تأیید احتمالی این نتایج در آزمایش‌های بالینی داروی بربرین می‌تواند در پیشگیری و در درمان اختلالات شناختی عصبی بیماران دیابتی نیز مورد استفاده قرار گیرد (۲۸ و ۳۷).

References:

1.Eknoyan G, Nagy J. A history of diabetes mellitus or how a disease of the kidneys evolved into a kidney disease. Adv Chronic Kidney Dis 2005; 12: 223-9.
2.Northam EA, Rankins D, Lin A, et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. Diabetes Care 2009; 32: 445-50.
3.Pekny M, Pekna M. Astrocyte intermediate filaments in CNS pathologies and regeneration. J Pathol 2004; 204: 428-37.
4.Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. Toxicol Appl Pharmacol 2006; 212: 167-78.
5.Bishop GM, Dringen R, Robinson SR. Zinc stimulates the production of toxic reactive oxygen species (ROS) and inhibits glutathione reductase in astrocytes. Free Radic Biol Med 2007; 42: 1222-30.
6.Pekny M, Wilhelmsson U, Bogestål YR, et al. The role of astrocytes and complement system in neural plasticity. Int Rev Neurobiol 2007; 82: 95-111.
7.Middeldorp J, Hol EM. GFAP in health and disease. Prog Neurobiol 2011; 93:421-43.
8.Saravia FE, Revsin Y, Deniselle MC, et al. Increased astrocyte reactivity in the hippocampus of murine models of type 1 diabetes: the nonobese diabetic (NOD) and streptozotocin-treated mice. Brain Res 2002; 957: 345-53.
9.Kulkarni SK, Dhir A. Berberine: A Plant Alkaloid with Therapeutic Potential for Central Nervous System Disorders. Phytother Res 2010; 24: 317-24.
10.Kulkarni SK, Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. Eur J Pharmacol 2008; 589: 163-72.
11.Kong WJ, Zhang H, Song DQ, et al. Berberine reduces insulin resistance through protein kinase C-dependent up-regulation of insulin. receptor expression. Metabolism 2009; 58: 109-19.
12.Zhou J, Zhou S, Tang J, et al. Protective effect of berberine on beta cells in streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats. Eur J Pharmacol 2009; 606: 262-8.
13.Huang L, Shi A, He F, et al. Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of berberine derivatives as potent acetylcholinesterase inhibitors. Bioorg Med Chem 2010; 18: 1244-51.
14.Peng WH, Lo KL, Lee YH, et al. Berberine produces antidepressant-like effects in the forced swim test and in the tail suspension test in mice. Life Sci 2007; 81: 933-8.
15.Xu D, Yang W, Zhou C, et al. Preventive effects of berberine on glucocorticoid-induced osteoporosis in rats. Planta Med 2010; 76: 1809-13.
16.Newsholme P, Haber EP, Hirabara SM, et al. Diabetes associated cell stress and dysfunction: role of mitochondrial and non-mitochondrial ROS production and activity. J Physiol 2007; 583: 9-24.
17.Graves DT, Liu R, Oates TW. Diabetes-enhanced inflammation and apoptosis–impact on periodontal pathosis. Periodontol 2000 2007; 45: 128-37.
18.Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, et al. Protection of cholinergic and antioxidant system contributes to the effect of berberine ameliorating memory dysfunction in rat model of streptozotocin-induced diabetes. Behav Brain Res 2011; 220: 30-41.
19.Liu WH, Liu PQ, Tao S, et al. Berberine inhibits aldose reductase and oxidative stress in rat mesangial cells cultured under high glucose. Arch Biochem Biophys 2008; 475: 128-34.
20.Pan GY, Wang GJ, Sun JG, et al. [Inhibitory action of berberine on glucose absorption]. Yao Xue Xue Bao 2003; 38: 911-4.
21.Pellerin L, Bouzier-Sore AK, Aubert A, et al. Activity-dependent regulation of energy metabolism by astrocytes: an update. Glia 2007; 55: 1251-62.
22.Nishikawa T, Araki E. Impact of mitochondrial ROS production in the pathogenesis of diabetes mellitus and its complications. Antioxid Redox Signal 2007; 9: 343-53.
23.García-Cáceres C, Lechuga-Sancho A, Argente J, et al. Death of hypothalamic astrocytes in poorly controlled diabetic rats is associated with nuclear translocation of apoptosis inducing factor. J Neuroendocrinol 2008; 20: 1348-60.
24.Revsin Y, Saravia F, Roig P, et al. Neuronal and astroglial alterations in the hippocampus of a mouse model for type 1 diabetes. Brain Res 2005; 1038: 22-31.
25.Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, et al. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. Eur J Pharmacol 2003; 462: 67-71.
26.Nam KN, Kim JH, Jung HJ, et al. Berberine inhibits inflammatory activation of rat brain microglia. Neural Regen Res 2010; 5: 1384-90.
27.Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, et al. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: effects of vitamin E. Eur J Pharmacol 2003; 462: 67-71.
28.Zhu F, Qian C. Berberine chloride can ameliorate the spatial memory impairment and increase the expression of interleukin-1 beta and inducible nitric oxide synthase in the

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

rat model of Alzheimer's disease. BMC Neurosci 2006; 7: 78.
29.Mohammad-Zadeh M, Mirnajafi-Zadeh J, Fathollahi Y, et al. The role of adenosine A1 receptors in mediating the inhibitory effects of low frequency stimulation of perforant path on kindling acquisition in rats. Neuroscience 2009; 158: 1632-43.
30.Fernández-Teruel A, Giménez-Llort L, Escorihuela RM, et al. Early-life handling stimulation and environmental enrichment: Are some of their effects mediated by similar neural mechanisms? Pharmacol Biochem Behav 2002; 73: 233-45.
31.Yoo HJ, Kang HJ, Jung H, et al. Anti-inflammatory, anti-angiogenic and anti-nociceptive activities of Saururus chinensis extract. Journal of Ethnopharmacology, . 2008 120, 282-6.
32.Kulkarni SK, Dhir A. Possible involvement of l-arginine-nitric oxide (NO)-cyclic guanosine monophosphate (cGMP) signaling pathway in the antidepressant activity of berberine chloride. Eur J Pharmacol 2007; 569: 77-83.
33.Ingkaninan K, Phengpa P, Yuenyongsawad S, et al. Acetylcholinesterase inhibitors from Stephania venosa tuber. J Pharm Pharmacol 2006; 58: 695-700.
34.Peng WH, Hsieh MT, Wu CR. Effect of long-term administration of berberine on scopolamine-induced amnesia in rats. Jpn J Pharmacol 1997; 74: 261-6.
35.Ashby DM, Habib D, Dringenberg HC, et al. Subchronic MK-801 treatment and post-weaning social isolation in rats: Differential effects on locomotor activity and hippocampal long-term potentiation. Behav Brain Res 2010; 212: 64-70.
36.Khan V, Najmi AK, Akhtar M, et al. A pharmacological appraisal of medicinal plants with antidiabetic potential. J Pharm Bioallied Sci 2012; 4: 27-42.
37.Murphy KP, Errington ML, Bliss T.Long-term potentiation: A synaptic model for learning and memory. Ser Biophys Biocyber 1998;4:452-7.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]

ISMJ 2015; 18(2): 250-259

Original Article

Effect of berberin on the regulatin of GFAP+ astrecyte in the hippocampus of STZ diabetic rats

H. Kalalian-Moghaddam [1*], T. Baluchnejad mojarad [2], M. Roghani [3], M. Khaksari [1], P. Norouzi [1], M. Ahoyi [1] , M. Fazli [1]

[1]Department of Physiology, School of Medicine, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran
[2] Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3] Neurophysiology Research Center and Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran

(Received 25 Sep, 2013 Accepted 23 Nov, 2013)

Abstract

Background: Diabetes mellitus increases the risk of central nervous system (CNS) disorders such as stroke, seizures, dementia, and cognitive impairment. Berberine, a natural isoquinolne alkaloid, is reported to exhibit beneficial effect in various neurodegenerative and neuropsychiatric disorders. Moreover astrocytes are proving critical for normal CNS function, and alterations in their activity and impaired oxidative stress could contribute to diabetes-related cognitive dysfunction. Metabolic and oxidative insults often cause rapid changes in glial cells. Key indicators of this response are increased synthesis of glial fibrillary acidic protein (GFAP) as an astrocytic marker. Therefore, this study was conducted to determine the effect of berberine on glial reactivity of hippocampus in (STZ)-induced diabetes rats.

Materials and Methods: Experimental groups included: The control, control berberine treated (100 mg/kg.8 weeks), diabetic and diabetic berberine treated (50,100 mg/kg for 8 weeks) groups. The effects of berberine on glial reactivity of hippocampus evaluated in (STZ)-induced diabetics rats, using GFAP immunohistochemistry test. Data were analyzed by using Prism-5, one way ANOVA and Tukey tests.

Results: Eight weeks after diabetes induction we observed an increase in GFAP immune staining in the hippocampus of STZ-diabetic rats relative to levels in the control brains. In contrast, chronic treatment with berberine (50 and 100 mg/kg, p.o., once daily) lowered hyperglycemia, and prevents the up regulation of GFAP in brain of diabetic rats.

Conclusion: the present study demonstrates treatment with berberine resulted in an obvious reduction of GFAP+ immunoreactive astrocytes in hippocampus of STZ -induced diabetic rats.

Key words: Berberine, Diabetes, Oxidative stress, Glial fibrillary acidic protein (GFAP)

**Address for correspondence*: Dept of Physiology, Faculty of Medicine, Shahrood University of Medical Sciences, Shahrood, Iran. E-mail: h.kalalian@gmail.com

Website: http://bpums.ac.ir
Journal Address: http://ismj.bpums.ac.ir

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-11-10]