



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

سیما نصری<sup>\*۱</sup>

<sup>۱</sup> 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 به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت داخل صفاقی به مدت 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 حين 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 به دلیل 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

## مقدمه

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<sup>۲</sup> (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). پیش‌تیماری 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 ممانعت‌کننده 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 نوروپاتی‌های کشت

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<sup>۱</sup> 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). پیش‌تیماری با رزوراترول آپوپتوز را در سلول‌های پانکراس موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین مهار می‌کند و فعالیت کاسپاز ۳ و پلی ADP ریبوز پلی مرز را کاهش می‌دهد. بنابراین، رزوراترول سلول‌های بتا پانکراس را در مقابل استرپتوزوتوسین محافظت کرده و همزمان فعالیت پلی ADP ریبوز پلی مرز را مهار

<sup>2</sup> Sirtuin<sup>1</sup> Resveratrol

سالمین فیزیولوژیک سرد استفاده شد (۱۷). ۴۸ ساعت پس از تجویز استروپتوزوتوسین میزان گلوکز خون اندازه‌گیری شد (۱۳). رزوراترول به مدت 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 از ۲۵۰ 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. بدین منظور، تک تحریکی به شدت یک میلی‌آمپر و به مدت یک ثانیه اعمال گردید. قبل از شروع آزمایش، هر حیوان برای ۲ روز متوالی حداقل به مدت 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 به مدت 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

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 محافظت‌کنندگی 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 ۲۵۰-۳۰۰ 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 به میزان ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت تزریق داخل صفاقی یک هفته پس از تزریق استروپتوزوتوسین و دیابتی شدن (موش‌هایی که قند خون آنها بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، به‌عنوان دیابتی انتخاب شدند)، به مدت ۸ هفته ادامه یافت. برای دیابتی نمودن موش‌ها، از داروی استروپتوزوتوسین به‌صورت تک دوز و داخل صفاقی به‌میزان ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول

به حداکثر تناوب تعداد تریاد غیر تکراری  $3 \times 100$  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  $\pm$  انحراف معیار بیان شد. برای مقایسه نتایج هر پارامتر در هر یک از گروه‌ها قبل و بعد از بررسی از آزمون آنووا<sup>۵</sup> و T تست زوجی و برای مقایسه گروه‌ها با هم در هر یک از پریودهای زمانی از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست توکی<sup>۶</sup> 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  $P < 0/05$  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 ( $P < 0/0001$ ) در هفته‌های چهارم و هشتم نسبت به هفته قبل از بررسی مشاهده گردید. تیمار با رزوراترول هیچ‌گونه تغییر معنی‌دار در سطح گلوکز

تاریک برود، یادداشت می‌شد که این تأخیر تحت عنوان تأخیر اولیه (IL)<sup>۳</sup> 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<sup>۴</sup> 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)  $\times$  ۳۰ (ارتفاع)  $\times$  ۴۰ (طول) سانتی‌متر می‌باشد که بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل می‌گردیدند. برای انجام آزمون، هر موش صحرائی 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. بدین ترتیب درصد تناوب، از نسبت تناوب مشاهده شده

<sup>5</sup> Anova

<sup>6</sup> Tukey

<sup>3</sup> Initial latency

<sup>4</sup> Step-through latency

## تأثیر رزوراترول بر میزان یادگیری و حافظه موش‌های

## صحرائی 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 ( $P < 0/01$ ). درصد تناوب در گروه دیابتی تحت تیمار با رزوراترول افزایش معنی‌دار نسبت به گروه دیابتی نشان داد ( $P < 0/05$ ) و تجویز رزوراترول به گروه کنترل نیز تغییر معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نمود (نمودار ۲).



نمودار ۲) میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y در موش‌های صحرائی کنترل و دیابتی تیمار شده با رزوراترول به‌صورت خوراکی پس از گذشت ۸ هفته  
\*\* $P < 0/01$  (در مقایسه با گروه کنترل)، # $P < 0/05$  (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 صحرائی دیابتی با استرپتوزوتوسین یا نیکوتین امید ثابت شده

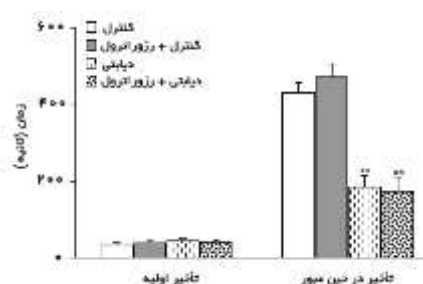
گروه کنترل در هفته‌های مختلف پس از بررسی در مقایسه با هفته قبل از بررسی ایجاد نمود. درمان موش‌های دیابتی با رزوراترول نیز موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته هشتم ( $P < 0/01$ ) پس از بررسی در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده در همین دوره زمانی گردید.

## تأثیر رزوراترول بر میزان یادگیری و حافظه موش‌های

## صحرائی دیابتی در روش اجتنابی غیر فعال

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 ( $P < 0/01$ ) 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 صحرائی کنترل و دیابتی تیمار شده با رزوراترول به‌صورت خوراکی پس از گذشت ۸ هفته \*\* $P < 0/01$  (در مقایسه با گروه کنترل)

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 کلسی‌سین 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 احتمالاً 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،

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 به دلیل تحریک انتقال گلوکز به داخل سلول است. رزوراترول قادر به تحریک برداشت گلوکز توسط سلول‌های ایزوله در غیاب انسولین است که به نظر می‌رسد به دلیل افزایش عمل حامل غشایی گلوکز باشد. به علاوه، 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 به دلیل توانایی رزوراترول در کاهش قندخون است. اثرات هیپرگلیسمی رزوراترول قبلاً گزارش شده است (۲۳).

احتمال دارد ناهنجاری عروق مغز در پاتوفیزیولوژی اختلالات شناختی بیماران دیابتی سهم باشد (۲۴ و ۲۵). گزارش شده است که رزوراترول بیان اندوتلین (یک منقبض کننده عروقی) را کاهش می‌دهد (۲۶ و ۲۷). رزوراترول سبب تنظیم افزایشی نیتریک اکسید سنتتاز 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 به میزان کمتر در قشر پیشانی موش صحرایی می‌شود که با اختلال شناختی حاصل از دیابت ارتباط دارد (۲۹). رزوراترول

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.

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 یادگیری و به یادآوری حیوانات دیابتی را در تست اجتنابی غیرفعال بهبود نداد.

در مطالعات قبلی دریافته‌اند که اجتناب مهارتی یک تریاله در موش‌های صحرائی نیاز به دو نوع حافظه جدا دارد، یکی سیستم حافظه کوتاه مدت (مرتبط با آزمون یادگیری (۹۰ دقیقه بعد از آموزش) و دیگری سیستم حافظه دراز مدت (مرتبط با آزمون یادگیری 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 احتمالاً 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 یادگیری 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

### References:

1. Nair M. Diabetes mellitus, Part 1: physiology and complications. *Br J Nurs* 2007; 16: 184-8.
2. Unsutupa 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 central nervous system in rodents. *Nihon Shinkei Seishin Yakurikaku 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.

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 in vivo studies. *J Bioenerg Biomembr* 2012; 44: 281-96.
10. Ku CR, Lee HJ, Kim SK, et al. Resveratrol prevents streptozotocin-induced diabetes by inhibiting the apoptosis of pancreatic  $\beta$ -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 mecamlamine 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 hydroalcoholic 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 prevention 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.



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.
39. Izquierdo 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 differentially 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.

*Original Article*

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

*S. Nasri*<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*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 streptozotocin 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, Payame Noor University, PO BOX 19395-3697, Tehran, IRAN; E-mail: s\_nasri@pnu.ac.ir