Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2011; 14(54): 46-54

The effect of hesperetin on short-term spatial memory and passive avoidance learning and memory in diabetic rats

Roghani M(PhD)[1*], Khalili M(PhD)[1], Baluchnejadmojarad T(PhD)[2], Heydari A(GP)[3]

1- Department of Physiology and Medicinal Plants Research Center, Shahed University, Tehran, Iran
2- Department of Physiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Shahed University, Tehran, Iran

Received 10 Feb 2011 Accepted 14 Jul 2011

Abstract

Background: Chronic diabetes mellitus is accompanied with disturbances in learning, memory, and cognitive skills. Noticing the existing evidence regarding the anti-diabetic potential of hesperetin, the effect of its chronic administration on learning and memory in diabetic rats was investigated.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats were divided into control, hesperetin-treated control, diabetic, and hesperetin/glibenclamide-treated diabetic groups. For evaluation of learning and memory, initial (IL) and step-through latencies (STL) were determined at the end of the study using passive avoidance test, and the alternation behavior percentage was obtained using Y maze.

Results: STL significantly decreased in the diabetic ($p<0.01$) and hesperetin-treated diabetic ($p<0.05$) groups in comparison to the control group; however, the difference between these two groups was not significant. Alternation percentage in the diabetic group was significantly lower in comparison to the control group ($p<0.05$), but the hesperetin-treated diabetic group revealed a significant difference in comparison to the diabetic group ($p<0.05$).

Conclusion: Although long-term treatment with hesperetin does not enhance the capability of retention and recall in diabetic animals on the passive avoidance test, it can improve the short-term spatial memory in diabetic animals.

Keywords: Diabetes mellitus, Hesperetin, Learning, Memory

*Corresponding author:
Address: Department of Physiology, School of Medicine, Shahed University,Abdolahzade St., Keshavarz Blvd., Tehran, Iran
Email: mehjour@yahoo.com

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک

سال 14، شماره 1 (شماره پیاپی 54)، فروردین و اردیبهشت 1390، 54-46

اثر هسپرتین بر حافظه فضائی کوتاه مدت و یادگیری و حافظه آزمون اجتنابی غیر فعال در موش های صحرایی دیابتی

دکتر مهرداد روغنی[1*]، دکتر محسن خلیلی[2]، دکتر توراندخت بلوچ نژاد مجرد[3]، امین حیدری[4]

1- استاد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان داروئی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

2- دانشیار فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات گیاهان داروئی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

3- استاد فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

4- دانشجوی پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

تاریخ دریافت 88/11/21، تاریخ پذیرش 89/4/23

چکیده

زمینه و هدف: دیابت قندی در دراز مدت با اختلالاتی در یادگیری، حافظه و شناخت همراه می‌باشد. با توجه به وجود شواهدی مبنی بر اثر ضد دیابتی هسپرتین، اثر تجویز درازمدت هسپرتین بر یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تعداد 40 موش صحرایی نر به پنج گروه کنترل، کنترل تحت تیمار با هسپرتین، دیابتی، و دیابتی تحت درمان با هسپرتین یا گلیبن کلامید تقسیم شدند. برای بررسی حافظه و یادگیری حیوانات، میزان عملکرد رفتاری از نظر تاخیر اولیه و تاخیر در حین عبور در آزمون اجتنابی غیر فعال و در صد رفتار تناوب با استفاده از ماز Y تعیین گردید.

یافته‌ها: کاهش تأخیر در حین عبور در موش‌های دیابتی ($p<0/01$) و دیابتی تحت تیمار ($p<0/05$) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید و تفاوت موجود بین این دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نبود. درصد تناوب نیز در حیوانات دیابتی به طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود ($p<0/05$) و درصد تناوب در گروه دیابتی تحت تیمار با هسپرتین تفاوت معنی‌داری را با گروه دیابتی نشان داد($p<0/05$).

نتیجه گیری: تجویز دراز مدت هسپرتین هر چند بر توانایی نگهداری اطلاعات در انبار حافظه و به یادآوری آنها در حیوانات دیابتی در آزمون اجتنابی غیر فعال تاثیر ندارد ولی موجب بهبود حافظه فضایی کوتاه مدت در حیوانات دیابتی می‌شود.

واژگان کلیدی: دیابت قندی، هسپرتین، یادگیری، حافظه

[*] **نویسنده مسئول:** تهران، بلوار کشاورز، خیابان شهید عبدالله زاده (دهکده)، دانشکده پزشکی شاهد، گروه فیزیولوژی

Email: mehjour@yahoo.com

مقدمه

بیماری دیابت قندی در زمره شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود که پیش بینی شده است که شیوع آن در جامعه انسانی در آینده افزایش خواهد یافت(1). مشخص شده است که بروز حالت دیابت یکی از ریسک فاکتورهای مهم در ایجاد حالت دمانس پیری می‌باشد که خود از علائم ظاهر شده در بیماری آلزایمر محسوب می‌گردد(2). هر چند تاکنون تحقیقات زیادی در خصوص ارتباط بین دیابت قندی و نوروپاتی محیطی به انجام رسیده است، ولی در مورد اثرات دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی به ویژه مغز از نظر ساختمانی و عملکردی (تغییرات رفتاری شامل یادگیری و حافظه) اطلاعات بسیار کمی یافت می‌شود(3). در این رابطه، حالت دیابت قندی به ویژه دیابت نوع 1 موجب بروز اختلال در روند یادگیری، حافظه و شناخت در حیوانات مبتلا می گردد. در این خصوص یک ارتباط تنگاتنگ بین بروز دیابت قندی و ظهور نقایص در یادگیری و حافظه در موجودات آزمایشگاهی یافت شده است که البته مکانیسم‌های مسئول بروز این اختلالات به خوبی مشخص نشده است، هر چند برای دو فرضیه میکروواسکولار و استرس اکسیداتیو ناشی از تشدید تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن شواهد زیادی وجود دارد(4). به علاوه، بیماری دیابت از نظر ساختمانی موجب کاهش بارز تراکم نورونی در ناحیه شکنج دندانه‌دار که نقش مهمی در روند حافظه و یادگیری فضایی دارد، می‌گردد(2). همچنین، دیابت قندی موجب کاهش بیان آنزیم نیتریک اکسید سنتاز نورونی در ناحیه هیپوکامپ می‌گردد، این آنزیم نقش مهمی در پلاستیسیته سیناپسی و روند یادگیری و حافظه ایفا می‌کند که این تا حدودی توجیه کننده بروز اختلالات در یادگیری، حافظه، و تقویت دراز مدت در حیوانات دیابتی می‌باشد(5، 6).

با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیته این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات موثر با عوارض جانبی کمتر در پیش‌گیری و درمان دیابت احساس می‌گردد. گیاهان دارویی و مشتقات آنها اگر چه از دیر باز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، ولی در مورد اثر بخشی قطعی بسیاری از آنها تاکنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نشده است(7). در این ارتباط، هسپرتین با فرمول شیمیائی $C_{16}H_{14}O_6$ و با نام شیمیایی تری هیدروکسی متوکسی فلاوون در خانواده فلاونوئیدها قرار دارد که به فراوانی در پوست میوه مرکباتی نظیر پرتقال و گریپ فروت یافت می‌شود که دارای اثرات فیزیولوژیک و سودمند متعدد از جمله کاهش آسیب‌پذیری دیواره مویرگی، اثرات آنتی اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو و آسیب بافتی، کاهش فشار خون شریانی، پایین آوردن کلسترول خون و بهبود متابولیسم چربی‌ها می باشد. به علاوه، این ماده دارای خاصیت محافظت کنندگی اعصاب (نوروپروتکتیو)، ضدتومور، و ضد تجمع پلاکتی می‌باشد(16-8)، که اثر ضد دیابتی هسپرتین و مشتقات آن شامل اثرات هیپوگلیسمیک و هیپولیپیدمیک در موش‌های صحرایی دارای دیابت تیپ 2 مورد اثبات قرار گرفته است(17). لذا در بررسی حاضر اثر تجویز دراز مدت هسپرتین بر یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی دیابتی با استفاده از آزمون اجتنابی غیر فعال و ماز Y مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی شاهددار، از 40 سر موش صحرایی، نر، سفید و نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) در محدوده وزنی 270-250 گرم استفاده شد. تمام حیوان‌ها در دمای 23-21 درجه سانتی‌گراد در گروه‌های 3 تا 4 تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوان‌ها آزادانه به آب لوله‌کشی و غذای مخصوص موش (شرکت خوراک دام پارس، کرج) به مدت 6 هفته دسترسی داشتند. در ضمن، بررسی بر اساس پروتکل‌ها و دستورالعمل‌های توصیه شده توسط انستیتو ملی بهداشت آمریکا برای نگهداری و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و راهکارهای عملی موجود در داخل کشور به انجام رسید.

در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی نر

استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری، میزان گلوکز سرم آنها کمتر از 250 میلی‌گرم بر دسی لیتر بود. در این خصوص از شبکه رتروارویتال و لوله موئینه برای خون‌گیری استفاده شد. حجم خون اخذ شده از هر حیوان نیز حدود 1 میلی‌لیتر بود. موش‌ها به طور تصادفی به 5 گروه یکسان کنترل، کنترل تحت تیمار با هسپرتین، دیابتی، دیابتی تحت تیمار با گلیبن کلامید (کنترل مثبت) و تحت تیمار با هسپرتین تقسیم شدند. تیمار با هسپرتین به مدت 6 هفته ادامه یافت. برای دیابتی نمودن موش‌ها، از داروی استرپتوزوتوسین (فارماشیا-آپجون) به صورت تک دوز و داخل صفاقی به میزان 60 میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در محلول سالین فیزیولوژیک سرد استفاده شد(18). یک هفته پس از تزریق، برای اطمینان از دیابتی بودن حیوانات، قند ادرار به روش نوار ادراری (شرکت گلوکو یاب، تهران) کنترل شد و فقط حیوانات دیابتی با میزان قند ادرار بالاتر از 50 میلی‌گرم بر دسی‌لیتر که با میزان قند خون بالاتر از 250 میلی‌گرم بر دسی لیتر با در نظر گرفتن آستانه فیزیولوژیک ظهور قند در ادرار برابری می‌کند به مرحله بعدی برای شروع تیمار راه یافتند. ضمنا کاهش وزن در پایان کار در تمام موش‌ها دیده شد. داروی هیپوگلیسمیک گلیبن کلامید نیز به میزان 600 میکروگرم بر کیلوگرم در روز تجویز شد. هسپرتین (سیگما، آلمان) در حلال کروموفور (سیگما، آمریکا) به فرم داخل صفاقی به میزان 10 میلی گرم بر کیلوگرم وزن حیوان یک هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین تجویز شد. دوز هسپرتین بر اساس آزمایشات پیلوت در مورد اثرات ضد دیابتی آن و رفرانس قبلی در مورد اثرنوروپروتکتیو آن در موش سوری انتخاب شد(10). تعیین میزان وزن حیوانات قبل از انجام کار و در طی هفته‌های 3 و 6 پس از بررسی به انجام رسید. همچنین، اندازه‌گیری میزان گلوکز سرم توسط روش آنزیمی گلوکز اکسیداز (شرکت زیست شیمی، تهران) قبل از انجام کار و در هفته 6 با استفاده از اسپکتروفتومتر(اسپکترونیک 20، آمریکا) انجام شد.

برای بررسی رفتار احترازی غیر فعال آزمون رفتار اجتنابی غیر فعال (Passive avoidance test) از یک دستگاه به ابعاد 20 × 80 ×20 سانتی متر (شاتل باکس) دارای یک محفظه روشن و یک محفظه تاریک استفاده شد. میله‌های فلزی موجود در کف محفظه تاریک برای شوک دادن به پای حیوان‌استفاده شد. برای اعمال تحریک به محفظه تاریک از دستگاه استیمولاتور خاص (بهبودپرداز، تهران) استفاده گردید. بدین منظور، تک تحریکی به شدت یک میلی آمپر و به مدت یک ثانیه اعمال گردید. در این تحقیق روش بررسی رفتار احترازی غیر فعال پس از بررسی به شرح زیر بود:

الف - سازش (Adaptation): در این مرحله هر حیوان برای دو روز متوالی قبل از شروع آزمایش حداقل به مدت 5 دقیقه در داخل دستگاه قرار داده شد. ب - اکتساب (Acquisition): در این مرحله (روز سوم) حیوان را در محفظه روشن قرار داده و به مدت دو دقیقه این محفظه تاریک نگه داشته شد. در این مدت در گیوتینی ارتباط دهنده محفظه روشن و تاریک کاملا بسته بود. در انتهای دوره، لامپ محفظه را روشن کرده و در گیوتینی باز می‌گردید. به‌محض باز کردن در، کرنومتر را به کار انداخته و مدت زمانی که طول می‌کشید تا حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود ثبت می‌شد که این مدت زمان، تحت عنوان تاخیر اولیه یا (Initial latency-IL) اطلاق گردید (ملاک برای ورود حیوان به محفظه تاریک عبور اندام‌های حرکتی پشتی حیوان از در ارتباط دهنده دو محفظه بود). سپس در را پایین آورده و یک تک شوک (یک میلی آمپر، یک ثانیه) به حیوان وارد می‌آمد. در پایان کار پس از 1 دقیقه حیوان به قفس منتقل می‌گردید. در ارتباط با این مرحله، موش‌های با تاخیر اولیه بیشتر از 60 ثانیه از ادامه کار حذف گردیدند. ج - نگهداری و به یادآوری اطلاعات (Retention and Recall): این مرحله 24 ساعت پس از مرحله دوم در روز چهارم انجام پذیرفت و مشابه مرحله قبل بود با این تفاوت که زمانی که حیوان به محفظه تاریک وارد می‌شد هیچ گونه شوکی را دریافت نمی‌کرد. در این مرحله، تاخیر در حین عبور یا (Step-Through Latency-

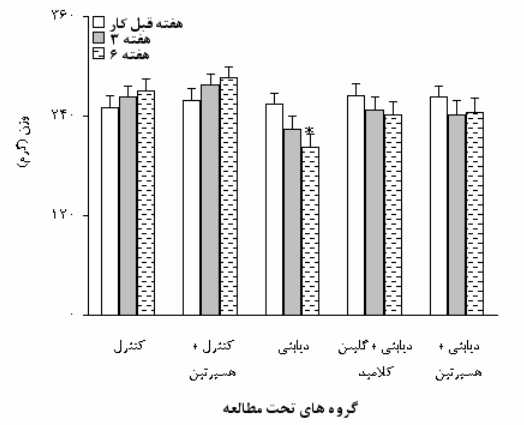
(STL اندازه‌گیری گردید. منظور از STL مدت زمانی است که حیوان در محفظه روشن باقی می‌ماند قبل از آن که وارد محفظه تاریک شود. زمان قطع آزمایش در صورتی که موش وارد محفظه تاریک نشود نیز 480 ثانیه در نظر گرفته شد.

آزمون Y-maze و اندازه‌گیری رفتار تناوب (Alternation behavior) 3-2 روز قبل از تست رفتار اجتنابی انجام پذیرفت. در این ارتباط میزان عملکرد حیوانات از نظر حافظه کاری از طریق مشاهده و اندازه‌گیری رفتار تناوب خود به خودی حیوان در یک جلسه کاری مورد بررسی قرار گرفت. ماز مربوط به این آزمون از جنس پلکسی گلاس بود و هر بازو دارای ابعاد 40×30× 15 بوده و 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 8 دقیقه‌ای فراهم می‌گردید. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو، مشاهده و ثبت شد. ورود حیوان به داخل یک بازو، زمانی بود که پاهای عقبی حیوان به طور کامل در داخل بازو قرار می‌گرفت. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم به داخل تمام بازوها در مجموعه‌های سه تایی در نظر گرفته شد. بدین ترتیب درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (2- تعداد کل بازوهای وارد شده) × 100 محاسبه گردید.

تمام نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شده است. در مورد وزن و میزان گلوکز سرم حیوانات، برای مقایسه بین گروهی نتایج، از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و پست تست توکی و برای مقایسه داده‌ها در زمان‌های مختلف از آزمون آنالیز واریانس با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. همچنین، از آزمون غیرپارامتریک کروسکال والیس برای آنالیز داده‌های تست رفتاری استفاده گردید. در تمام بررسی‌ها، $p<0/05$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای آنالیز آماری نیز از نرم افزار سیگما استات نسخه 3/5 استفاده شد.

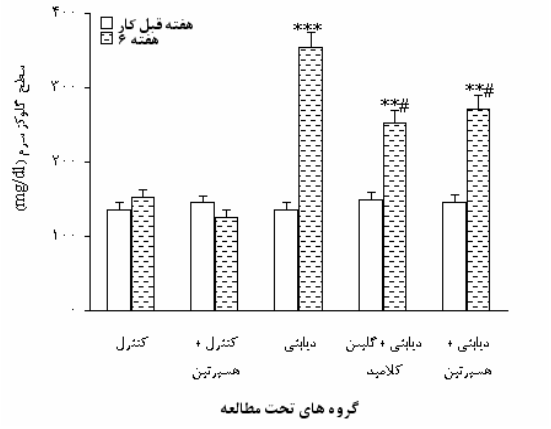
یافته ها

از نظر وزن، هیچ گونه تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها در هفته قبل کار (سطح پایه) مشاهده نشد. گروه کنترل تحت تیمار مشابه با گروه کنترل، افزایش بارز و طبیعی وزن را در پایان هفته ششم نشان داد. در گروه دیابتی، در هفته ششم، کاهش معنی‌دار وزن در مقایسه با هفته قبل بررسی ($p<0/05$) مشاهده گردید. از طرف دیگر، تفاوت موجود بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت درمان با هسپرتین در هفته ششم معنی‌دار نبود، هر چند میانگین وزن در گروه دیابتی تحت تیمار با هسپرتین بیشتر از گروه دیابتی بود(شکل 1).



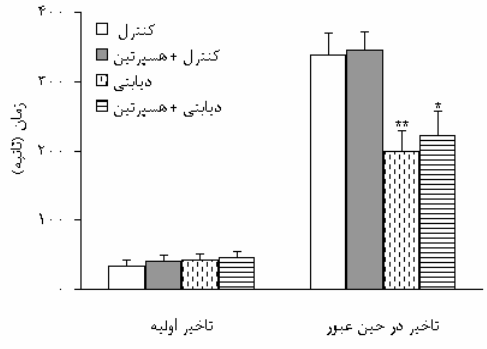
شکل 1. مقایسه تغییرات وزن در هفته قبل کار و هفته های سوم و ششم پس از کار در موشهای صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با هسپرتین
*** $p<0/05$ (در مقایسه با هفته قبل کار در همان گروه). تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.**

در خصوص میزان گلوکز سرم، در هفته قبل از بررسی، تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نشد، در هفته ششم میزان گلوکز سرم در دو گروه دیابتی ($p<0/001$) و دیابتی تحت تیمار با هسپرتین ($p<0/01$) بیشتر از گروه کنترل بود هر چند که در گروه دیابتی تحت درمان، میزان گلوکز سرم به طور معنی‌دار در هفته 6 کمتر از گروه دیابتی درمان نشده بود($p<0/05$). به علاوه گروه کنترل تحت تیمار کاهش معنی‌دار این پارامتر را در مقایسه با گروه کنترل نشان نداد(شکل 2).



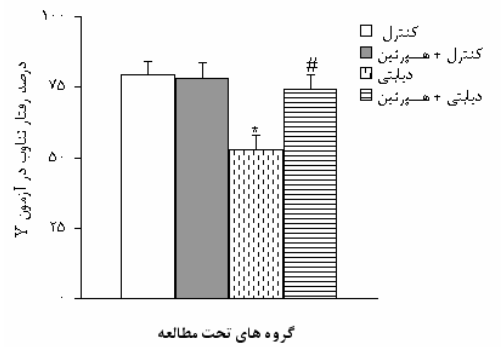
شکل 2. مقایسه تغییرات گلوکز سرم در هفته قبل کار و هفته های سوم و ششم پس از کار در موشهای صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با هسپرتین
**** p<0/01، *** p<0/001 (در مقایسه با هفته قبل کار در همان گروه)، # p<0/05 (در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده در همان هفته). تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.**

در موش‌های دیابتی و دیابتی تحت تیمار با هسپرتین، یک افزایش در مورد زمان تاخیر اولیه در مقایسه با گروه کنترل به دست آمد که از نظر آماری در حد معنی‌داری نبود. به علاوه، از نظر زمان تاخیر اولیه هیچ گونه تفاوت معنی‌دار بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار مشاهده نگردید که این به مفهوم عدم تغییر توانایی در کسب اطلاعات جدید در موش‌های دیابتی تحت تیمار می‌باشد. همچنین، کاهش معنی‌دار تاخیر در حین عبور که شاخصی از حافظه دراز مدت می‌باشد، در موش‌های دیابتی ($p<0/01$) و دیابتی تحت تیمار($p<0/05$) در پایان کار در مقایسه با گروه کنترل به خوبی مشاهده گردید هر چند این کاهش در گروه دیابتی تحت تیمار کمتر بود. همچنین تفاوت بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار از نظر آماری معنی‌دار نبود. به علاوه، تیمار موش‌های گروه کنترل با گیاه تغییر معنی‌دار تاخیر در حین عبور را در مقایسه با گروه کنترل به دنبال نداشت (شکل 3).



شکل 3. میزان تاخیر اولیه و تاخیر در حین عبور در آزمون اجتنابی غیر فعال در موشهای صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با هسپرتین پس از گذشت 6 هفته
*** p<0/05 ، ** p<0/01 (در مقایسه با گروه کنترل). تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.**

نتایج آزمون ماز Y که شاخصی از حافظه فضایی کوتاه مدت در جوندگانی نظیر موش صحرایی می‌باشد نشان داد که درصد تناوب در حیوانات دیابتی به طور معنی‌دار کمتر از گروه کنترل بوده($p<0/05$) و همچنین درصد تناوب در گروه دیابتی تحت تیمار با هسپرتین تفاوت معنی‌دار با گروه دیابتی نشان داد($p<0/05$) و تجویز هسپرتین به گروه کنترل نیز تغییر معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل نداشت(شکل 4). به علاوه، از نظر تعداد کل بازوی وارد شده برای هر موش در این آزمون که شاخصی از میزان توانایی حرکتی حیوان می‌باشد تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نشد هر چند در دو گروه دیابتی تیمار نشده و دیابتی تیمار شده با هسپرتین این پارامتر در حد مختصر و به طور غیر معنی‌دار از گروه کنترل کمتر بود.



شکل4. میزان درصد تناوب در آزمون ماز Y در موشهای صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با هسپرتین پس از گذشت 6 هفته
*** P<0/05 (در مقایسه با گروه کنترل) ، # p<0/05 (در مقایسه با گروه دیابتی تیمار نشده). تمام نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است.**

بحث

بر اساس یافته‌های قبلی، بروز دیابت قندی در موجودات آزمایشگاهی (نظیر موش صحرایی) و جامعه انسانی با اختلالاتی در روندهای شناختی و حافظه و یادگیری، آتروفی مغز، و افزایش احتمال ابتلا به دمانس همراه می‌باشد. هر چند که مکانیسم بروز این اختلالات در جامعه دیابتی به خوبی شناخته نشده است ولی مشخص شده است که دو ناحیه قشر مغز و هیپوکامپ که از نواحی اصلی مرتبط با این روند محسوب می‌شوند به میزان زیاد به دنبال دیابتی شدن تحت تاثیر قرار می‌گیرند. در این ارتباط بروز دیابت قندی موجب تشدید استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در برخی نواحی مغزی شامل هیپوکامپ شده(19، 20) و سطح فاکتورهای رشد شبه انسولین و فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در برخی نواحی مغز کاهش می‌یابد(21، 22). به علاوه، محققان کاهش توانایی حیوانات دیابتی را در ارتباط با تثبیت و به یادآوری اطلاعات انبار شده پس از یک ماه گزارش نموده‌اند که همین نتیجه در بررسی حاضر نیز به دست آمد. بر اساس شواهد موجود، تغییرات حاصله در این توانایی‌ها را می‌توان به تغییرات پلاستیسیته سیناپسی در ناحیه هیپوکامپ و در نتیجه ایجاد اختلال در روند تقویت دراز مدت نسبت داد. البته شایان ذکر است که هر چند این تغییرات بیشتر در تثبیت اطلاعات دخالت دارند ولی بر اساس شواهد تحقیقاتی جدید به میزان کمتر در فراگیری مهارت‌های جدید و پیچیده نیز می‌توانند دخالت داشته باشند(23، 24).

در بررسی حاضر اثر سودمند تجویز دراز مدت هسپرتین بر حافظه فضایی کوتاه مدت در حیوانات دیابتی پس از 6 هفته با استفاده از آزمون Y مورد تایید قرار گرفت. در این خصوص مشخص شده است که بروز دیابت قندی در موش کوچک آزمایشگاهی دیابتی شده توسط استرپتوزوتوسین موجب افزایش استرس اکسیداتیو ناشی از تشدید تشکیل رادیکال‌های فعال اکسیژن در برخی نواحی مغز به خصوص در دو ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز که خود از نواحی اصلی یادگیری و حافظه محسوب می‌گردند می‌شود(5، 6) و از طرف دیگر هسپرتین موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و حفاظت نورون‌ها در برابر عوامل آسیب رسان می‌گردد و از این طریق سطح پارامترهای مربوطه را کاهش می‌دهد(10). با توجه به این موضوع که دیابت قندی با تشدید روند استرس اکسیداتیو همراه بوده و بخشی از تغییرات بیوشیمیایی خون در دیابت قندی به ویژه در دیابت وابسته به انسولین از این طریق توجیه می‌گردد(1)، لذا بخشی از اثرات سودمند این ماده در تحقیق حاضر را می‌توان به کاهش دادن پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو نسبت داد که این با نتایج تحقیقات قبلی در مورد اثرات این ماده تا حدودی همخوانی دارد (11).

در این بررسی تجویز دراز مدت هسپرتین بر خلاف انتظار اولیه ما موجب بهبود یادگیری و حافظه در آزمون اجتنابی غیر فعال نگردید. در این خصوص مشخص شده که برای نگهداری و به یادآوری اطلاعات در رفتار اجتنابی غیر فعال که بیش از چند ساعت طول می‌کشد (حافظه دراز مدت) به سنتز پروتئین‌های جدید در مسیرهای عصبی مرتبط نیاز است و برخی فلاونوئیدهای موجود در میوه‌ها نظیر آنتوسیانین‌ها قادر به اثر بر این فرآیند نمی‌باشند در حالی که همین فلاونوئیدها قادر به اثر گذاری مثبت بر حافظه کوتاه مدت که برای آن نیاز به سنتز ملکول‌های جدید نیست می‌باشند(25). در تحقیق حاضر فاصله زمانی بین دو مرحله اکتساب رفتار و به یادآوری اطلاعات یک روز (24 ساعت) بوده و شاید به همین خاطر حافظه دراز مدت تحت تاثیر تجویز هسپرتین قرار نگرفته است.

نتیجه گیری

تجویز دراز مدت هسپرتین بر توانایی نگهداری اطلاعات در انبارهای حافظه و به یادآوری آنها در حیوانات دیابتی تاثیر نداشته و موجب بهبود حافظه فضایی کوتاه مدت در حیوانات دیابتی می‌گردد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر حاصل پایان‌نامه دانشجویی مصوب معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

(تهران) تحت عنوان" اثر تجویز فلاونوئید هسپرتین بر یادگیری و حافظه فضائی موش صحرایی دیابتی، (به شماره 393/80-پ) در سال 1387 " می‌باشد و با حمایت مالی این دانشگاه به انجام رسیده است که بدینوسیله تشکر می گردد. نویسندگان مقاله مراتب تشکر وافر خود را از سرکار خانم فریبا انصاری کارشناس گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد در کمک به انجام آزمایشات اعلام می‌دارند.

منابع

1. Tripathi B, Srivastava A. Diabetes mellitus: complications and therapeutics. Med Sci Monit. 2006 Jul; 12(7): RA130-47.
2. Jackson-Guilford J, Leander J, Nisenbaum L. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. Neurosci Lett. 2000 Oct;293(2):91-4.
3. Biessels G, Smale S, Duis S, Kamal A, Gispen W. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. J Neurol Sci. 2001 Jan;182(2):99-106.
4. Parihar M, Chaudhary M, Shetty R, Hemnani T. Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of Withania somnifera and Aloe vera. J Clin Neurosci. 2004 May;11(4):397-402.
5. Reagan L, McEwen B. Diabetes, but not stress, reduces neuronal nitric oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptic plasticity. Neuroreport. 2002 Oct;13(14):1801-4.
6. Baydas G, Nedzvetskii V, Nerush P, Kirichenko S, Yoldas T. Altered expression of NCAM in hippocampus and cortex may underlie memory and learning deficits in rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus. Life Sci. 2003 Aug;73(15):1907-16.
7. Scartezzini P, Speroni E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. J Ethnopharmacol. 2000 Jul;71(1-2):23-43.
8. Monforte M, Trovato A, Kirjavainen S, Forestieri A, Galati E, Lo Curto R. Biological effects of hesperidin, a Citrus flavonoid. (note II): hypolipidemic activity on experimental hypercholesterolemia in rat. Farmaco. 1995 Sep;50(9):595-9.
9. Bok S, Lee S, Park Y, Bae K, Son K, Jeong T, et al. Plasma and hepatic cholesterol and hepatic activities of 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase and acyl CoA: cholesterol transferase are lower in rats fed citrus peel extract or a mixture of citrus bioflavonoids. J Nutr. 1999 Jun;129(6):1182-5.
10. Choi E, Ahn W. Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice. Arch Pharm Res. 2008 Nov;31(11):1457-62.
11. Aranganathan S, Panneer Selvam J, Nalini N. Hesperetin exerts dose dependent chemopreventive effect against 1,2-dimethyl hydrazine induced rat colon carcinogenesis. Invest New Drugs. 2009 Jun;27(3):203-13.
12. Jin Y, Han X, Zhang Y, Lee J, Lim Y, Chung J, et al. Antiplatelet activity of hesperetin, a bioflavonoid, is mainly mediated by inhibition of PLC-gamma2 phosphorylation and cyclooxygenase-1 activity. Atherosclerosis. 2007 Sep;194(1):144-52.
13. Kuppusamy U, Das N. Antilipolytic action of hesperetin in rat adipocytes. Planta Med. 1993 Dec; 59(6): 508-12.
14. Borradaile N, Carroll K, Kurowska E. Regulation of HepG2 cell apolipoprotein B metabolism by the citrus flavanones hesperetin and naringenin. Lipids. 1999 Jun;34(6):591-8.
15. Cha J, Cho Y, Kim I, Anno T, Rahman S, Yanagita T. Effect of hesperetin, a citrus flavonoid, on the liver triacylglycerol content and phosphatidate phosphohydrolase activity in orotic acid-fed rats. Plant Foods Hum Nutr. 2001;56(4):349-58.
16. Hirata A, Murakami Y, Shoji M, Kadoma Y, Fujisawa S. Kinetics of radical-scavenging activity of hesperetin and hesperidin and their inhibitory activity on COX-2 expression. Anticancer Res. 2005 2005 Sep-Oct; 25(5): 3367-74.
17. Akiyama S, Katsumata S, Suzuki K, Nakaya Y, Ishimi Y, Uehara M. Hypoglycemic and hypolipidemic effects of hesperidin and cyclodextrin-clathrated hesperetin in Goto-Kakizaki rats with type 2 diabetes. Biosci

Biotechnol Biochem. 2009 Dec;73(12):2779-82.
18. Roghani M, Baluchnejadmojarad T. Chronic epigallocatechin-gallate improves aortic reactivity of diabetic rats: underlying mechanisms. Vascul Pharmacol. 2009 2009 Aug-Sep;51(2-3):84-9.
19. Lupien S, Bluhm E, Ishii D. Systemic insulin-like growth factor-I administration prevents cognitive impairment in diabetic rats, and brain IGF regulates learning/memory in normal adult rats. J Neurosci Res. 2003 Nov;74(4):512-23.
20. Biessels G, ter Laak M, Kamal A, Gispen W. Effects of the Ca2+ antagonist nimodipine on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. Brain Res. 2005 Feb; 1035(1): 86-93.
21. Nitta A, Murai R, Suzuki N, Ito H, Nomoto H, Katoh G, et al. Diabetic neuropathies in brain are induced by deficiency of BDNF. Neurotoxicol Teratol. 2002 2002 Sep-Oct;24(5):695-701.
22. Mayer G, Nitsch R, Hoyer S. Effects of changes in peripheral and cerebral glucose metabolism on locomotor activity, learning and memory in adult male rats. Brain Res. 1990 Nov;532(1-2):95-100.
23. Artola A, Kamal A, Ramakers G, Biessels G, Gispen W. Diabetes mellitus concomitantly facilitates the induction of long-term depression and inhibits that of long-term potentiation in hippocampus. Eur J Neurosci. 2005 Jul;22(1):169-78.
24. Sima A, Li Z. The effect of C-peptide on cognitive dysfunction and hippocampal apoptosis in type 1 diabetic rats. Diabetes. 2005 May;54(5):1497-505.
25. Ramirez M, Izquierdo I, do Carmo Bassols Raseira M, Zuanazzi J, Barros D, Henriques A. Effect of lyophilised Vaccinium berries on memory, anxiety and locomotion in adult rats. Pharmacol Res. 2005 Dec; 52(6): 457-62.