تحقیقی

اثر کوئرستین بر حافظه و یادگیری موش صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

دکتر سیما نصری*[۱]، مهدیه رحیمی[۲]، مریم مظفری[۲]

۱- دانشیار، گروه علمی زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران. ۲- کارشناس ارشد زیست شناسی جانوری، گروه علمی زیست شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران.

چکیده

زمینه و هدف : *دیابت قندی یک بیماری شایع اندوکرین است که موجب بروز اختلال در روند یادگیری و حافظه می‌شود. این مطالعه به منظور تعیین اثر کوئرستین بر حافظه و یادگیری موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.*

روش بررسی : *در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی ویستار به طور تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی کنترل، کنترل تحت تیمار با کوئرستین، دیابتی و دیابتی تحت تیمار با کوئرستین mg/kg/bw ۱۰ و ۲۰ قرار گرفتند. دیابت با استفاده از تزریق استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز و درون صفاقی به میزان mg/kg/bw ۶۰ در حیوانات القاء شد. کوئرستین به صورت داخل صفاقی به مدت ۱۴ روز تزریق شد. برای ارزیابی حافظه و یادگیری از آزمون اجتنابی غیرفعال و ماز Y استفاده گردید.*

یافته ها : *در یادگیری اجتنابی غیرفعال از نظر تأخیر اولیه هیچگونه تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه دیابتی و دیابتی تحت تیمار یافت نشد. همچنین کاهش آماری معنی‌دار تاخیر عبور در موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید (P<۰/۰۵). میزان تاخیر عبور در گروه کنترل ۱۹/۲۶±۳۸۳/۵۷ بود؛ در گروه دیابتی به ۱۰/۳۸±۱۲۸/۸۶ کاهش یافت و در گروه‌های دیابتی تحت درمان در مقایسه با گروه دیابتی افزایش آماری معنی‌دار نشان داد (P<۰/۰۵). تاخیر عبور در گروه دیابتی کوئرستین mg/kg/bw ۱۰ به ۲۳/۷۶±۳۱۶/۶۷ و در گروه دیابتی کوئرستین mg/kg/bw ۲۰ به ۳۱/۲۱±۳۹۷/۵۰ افزایش یافت. به‌علاوه، درصد تناوب در حیوانات دیابتی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۵). در گروه کنترل مقدار آن ۳/۰۷±۷۰/۱۰ و در گروه دیابتی ۱/۸۳±۳۴/۳۸ تعیین شد و در گروه‌های دیابتی تحت درمان بیشتر از گروه دیابتی بود (P<۰/۰۵). در گروه دیابتی کوئرستین mg/ kg/bw ۱۰ به ۳/۷۶±۷۰/۹۱ و در گروه دیابتی کوئرستین mg/ kg/bw ۲۰ به ۵/۷۶±۷۵/۴۳ افزایش یافت.*

نتیجه‌گیری : *تجویز کوئرستین به مدت ۱۴ روز سبب تقویت حافظه و یادآوری و نیز بهبود حافظه فضایی کوتاه مدت حیوانات دیابتی گردید.*

کلید واژه‌ها : *دیابت ، کوئرستین ، یادگیری ، حافظه ، موش صحرایی*

* نویسنده مسؤول : دکتر سیما نصری ، پست الکترونیکی s_nasri1@pnu.ac.ir

نشانی : تهران، دانشگاه پیام نور، گروه زیست شناسی، صندوق پستی ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵ ، تلفن و نمابر ۷۷۳۱۱۲۸۶-۰۲۱

وصول مقاله : ۹۲/۹/۳ ، اصلاح نهایی : ۹۳/۲/۷ ، پذیرش مقاله : ۹۳/۲/۹

مقدمه

بیماری دیابت قندی در زمره شایع‌ترین بیماری‌های سیستم غدد درون‌ریز بدن محسوب می‌شود و افزایش شیوع آن در جامعه انسانی پیش‌بینی شده است (۱).

در طول ۳۰ سال گذشته به دلیل سبک زندگی کم‌تحرک و دسترسی بیش از حد به موادغذایی افزایش قابل توجهی در شیوع چاقی و دیابت نوع۲ دیده می‌شود (۲).

دیابت قندی موجب بروز اختلال در روند یادگیری، حافظه و شناخت در حیوانات مبتلا می‌گردد. در این خصوص یک ارتباط تنگاتنگ بین بروز دیابت قندی و ظهور نقایص در یادگیری و حافظه موجودات آزمایشگاهی یافت شده است که البته مکانیسم‌های مسؤول بروز این اختلالات به خوبی مشخص نیست. هرچند برای دو فرضیه میکرواسکولار و استرس اکسیداتیو ناشی از تشدید رادیکال‌های آزاد اکسیژن شواهد زیادی وجود دارد (۳). کاهش آگاهی و شناخت و فراموشی در افراد مسن مبتلا به دیابت شایع است. شیوع آلزایمر در افراد دیابتی ۱/۵ برابر و دمانس عروقی ۲/۵ برابر است (۴). دیابت خطر آتروفی مغز، دمانس و متعاقب آن بیماری آلزایمر را افزایش می‌دهد (۵). دیابت تیپ۲ با مقاومت انسولینی، افزایش قندخون، افزایش تری‌گلیسیرید، کاهش HDL و افزایش استرس اکسیداتیو همراه است. بنابراین ماده‌ای که سبب کاهش قندخون وکاهش چربی شده و خاصیت آنتی‌اکسیدانی داشته باشد؛ برای درمان دیابت و جلوگیری از صدمات آن مفید است (۶).

استرپتوزوتوسین (از مشتقات نیتروزه گلوکز آمین) عامل سمی برای سلول‌های بتای پانکراس است که باعث نکروز سریع و برگشت‌ناپذیر این سلول‌ها می‌شود. استرپتوزوتوسین دیابت را القا می‌کند و یک مثال (نمونه آزمایشگاهی) مربوط به استرس اکسیداتیو مزمن درون‌زا با توجه به پیامد ازدیاد قندخون فراهم می‌نماید (۷).

در موش‌های صحرایی دیابتی هیپرگلیسمی مداوم، کاهش وزن، افزایش زمان تاخیر عبور، کاهش زمان سپری شده در چارک هدف در تست مازآبی موریس و افزایش زمان تاخیر فرار در ماز به‌علاوه‌ای مرتفع دیده می‌شود. درمان با کوئرستین در این حیوانات باعث جلوگیری از تغییرگلوکز خون، وزن بدن و عملکرد در ماز آبی موریس و ماز به‌علاوه‌ای مرتفع می‌گردد. بنابراین کوئرستین برای پیشگیری از اختلال در عملکرد شناختی در دیابت مفید خواهد بود (۸). همچنین غلظت‌های نانومولار فلاونوئیدهای مختلف از جمله پلارگونیدین، کوئرستین و هسپرتین، با آسیب عصبی ناشی از S-cysteinyldopamine- ۵ مقابله می‌کنند (۹). کوئرستین یک بیوفلاونوئید و ترکیب پلی‌فنلیک است که در غذاها و سبزیجاتی مثل پیاز، بروکلی و سیب وجود دارد. کوئرستین دارای خواص مفیدی برای سلامتی از جمله خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدسرطانی است (۱۰) و مرگ نورون‌ها را در هیپوکمپ کاهش می‌دهد و در نتیجه باعث بهبود حافظه و یادگیری در تست arm maze شده است (۱۱). همچنین کوئرستین دیس‌لیپیدمیا و هایپرانسولینمی را در افراد چاق بهبود می‌بخشد (۱۲).

فلاونوئیدها ترکیبات فنلی گیاهی هستند که بخش مهمی از رژیم غذایی انسان‌ها را تشکیل می‌دهند و باعث ارتقا سلامتی می‌شوند (۱۳). شش زیر گروه از فلاونوئیدها از جمله آنتوسیانین‌ها، فلاوونول، فلاوانول، فلاوانون، فلاوون و ایزوفلاون وجود دارد (۱۴). کوئرستین ۳و۵و۷و۳و۴پنتاهیدروکسی فلاون است که به‌طور گسترده در میوه‌ها و سبزیجات وجود دارد. این ترکیب به عنوان ازبین‌برنده سوپراکسیدها در ایسکمی گزارش شده است و همچنین باعث کاهش هیدروپراکسیدهای لیپیدی و جلوگیری از افزایش نیتریک اکسید در موش‌های صحرایی دیابتی شده است (۱۳).

این مطالعه به منظور تعیین اثر کوئرستین بر حافظه و یادگیری موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۰۰-۲۵۰ گرم تهیه شده از انستیتو پاستور تهران استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه و در دمای ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد در گروه‌های ۴-۳ تایی در هر قفس قرار داده شدند. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذای فشرده مخصوص موش داشتند. در مطالعه از موش‌های صحرایی که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری میزان گلوکز سرم پایین‌تر از حد ۲۵۰ mg/dl داشتند؛ استفاده شد.

موش‌ها به طور تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی کنترل، کنترل تحت تیمار با کوئرستین، دیابتی و دیابتی تحت تیمار با کوئرستین ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم قرار گرفتند (۱۵).

برای دیابتی نمودن حیوانات از داروی استرپتوزوتوسین به صورت تک دوز و درون صفاقی به میزان ۶۰ mg/kg حل شده در محلول بافر سیترات سرد استفاده شد (۱۶). خونگیری از ورید دمی موش‌ها انجام شد و سطح گلوکز سرم به وسیله دستگاه گلوکومتر (IME-DC) اندازه‌گیری شد (۱۷). حیوانات با میزان قندخون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر دیابتی در نظر گرفته شدند (۱۵).

پس از القاء دیابت، کوئرستین به مدت ۱۴روز به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق شد (۱۸). میزان تزریق دارو براساس وزن حیوانات در دو دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۱۹) و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۲۰) صورت گرفت.

مدل‌های مختلف رفتاری و دارویی موجود برای بررسی یادگیری و حافظه عبارت از مدل محرک خارجی اجتنابی و مدل محرک داخلی اجتنابی است.

مدل محرک خارجی اجتنابی شامل الف) رفتار در تست ماز (ماز به‌علاوه‌ای مرتفع، ماز باز و شعاعی، ماز آبی موریس و ماز Y شکل)؛ ب) اجتنابی غیرفعال و ج) اجتنابی فعال است.

مدل محرک داخلی اجتنابی شامل الف) فراموشی ناشی از شوک الکتریکی؛ ب) نقص یادگیری ناشی از استرس هیپوکسیک و ج) روش دارویی است.

آزمون احترازی آزمونی مبتنی بر ترس است که برای ارزیابی یادگیری و حافظه در جوندگان در اختلال CNS مورد استفاده قرار می‌گیرد. یکی از رایج‌ترین آزمایش‌های حیوانی در تحقیقات حافظه مهار تقلید فعالیت‌ها یا عادت‌های آموخته شده است. اصطلاح «اجتنابی غیرفعال» معمولاً برای توصیف آزمایشی که در آن حیوانات یاد می‌گیرند؛ برای جلوگیری از یک واقعه دردناک یک رفتار خاص را سرکوب کنند؛ به‌کار گرفته می‌شود. رفتار اجتنابی غیرفعال براساس تقویت منفی به بررسی حافظه بلندمدت می‌پردازد (۲۱).

تست ماز Y معیاری از حافظه کوتاه‌مدت وابسته به هیپوکامپ است که براساس ترجیح ذاتی حیوانات برای به‌خاطرآوری و کشف بازوهایی که تا به حال آنها را کشف نکرده است؛ پایه‌گذاری شده است (۲۲). بهره‌برداری از انواع مکانیسم‌ها به ماز Y نسبت داده شده است که از جمله آنها می‌توان به حافظه کاری فضایی اشاره کرد (۲۳). در این مطالعه از دو تست اجتنابی غیرفعال و مازY استفاده

گردید.

برای بررسی رفتار احترازی غیرفعال از دستگاه شاتل باکس به ابعاد ۲۰×۸۰×۲۰ سانتی‌متر دارای یک محفظه روشن (safe side) و یک محفظه تاریک (unsafe side) استفاده شد. میله‌های فلزی موجود در کف محفظه تاریک برای شوک دادن به پای حیوان استفاده شد. برای اعمال تحریک به محفظه تاریک از دستگاه استیمولاتور (شرکت بهبود پرداز، ایران) استفاده گردید. به این منظور تک شوکی به شدت یک میلی‌آمپر و به مدت یک ثانیه با فرکانس ۵۰ هرتز اعمال گردید (۳).

روش بررسی رفتار احترازی غیرفعال به شرح زیر بود.

الف) مرحله سازش: در این مرحله هر حیوان برای دو روز متوالی قبل از شروع آزمایش حداقل به مدت ۵ دقیقه در داخل دستگاه قرار داده شد.

ب) مرحله اکتساب: در این مرحله (روز سوم) برای شروع آزمایش حیوان را در محفظه روشن قرار دادیم و به مدت ۲ دقیقه، این محفظه را تاریک نگه داشتیم. در این مدت در گیوتینی ارتباط دهنده محفظه روشن و تاریک بسته نگه داشته شد. در انتهای دوره لامپ محفظه safe را روشن کرده و در گیوتینی را باز کردیم. به‌محض باز کردن در، کرنومتر را به‌کار انداخته و مدت زمانی که طول کشید تا حیوان از محفظه روشن به محفظه تاریک برود؛ ثبت شد. این مدت زمان تحت عنوان تاخیر اولیه یا IL (initial latency) 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 تک شوکی به حیوان وارد کردیم. در پایان کار پس از یک دقیقه حیوان به قفس منتقل شد. در ارتباط با این مرحله، موش‌های با تاخیر اولیه بیشتر از ۶۰ ثانیه از آزمایشات خارج شدند.

ج) مرحله آزمایش نگهداری اطلاعات: این مرحله ۲۴ ساعت پس از مرحله دوم در روز چهارم انجام پذیرفت. این مرحله مشابه مرحله قبل بود. به طوری که با قرار دادن حیوان در محفظه روشن شروع شد؛ با این تفاوت که هنگام ورود حیوان به محفظه تاریک؛ هیچ‌گونه شوکی دریافت نکرد. در این مرحله، تاخیر عبور یا STL اندازه‌گیری گردید. منظور از STL مدت زمانی است که حیوان در محفظه روشن باقی ماند؛ قبل از آن که وارد محفظه تاریک شود (۳).

در آزمون مازY از دستگاهی برای بررسی وضعیت حافظه فضایی موش‌ها استفاده می‌شود که متشکل از سه بازو به ابعاد ۱۵، ۳۰ و ۴۰ سانتی‌متر از جنس پلکسی گلس است.

هر بازو به شکل یک مکعب مستطیل بدون سقف است. بازوها در وضعیت Y شکل نسبت به هم قرار می‌گیرند. به طوری که هر سه بازو با هم درارتباطند و موش می تواند در آنها جابجا شود. بازوها با حروف لاتین A ، B و C نامگذاری شده اند. مکان ماز در اتاق و همچنین وضعیت قرارگیری بازوها نسبت به هم طی تحقیق ثابت است. در این روش موش در بازوی A قرار داده شد. حرکت در بازوها به مدت ۸ دقیقه ارزیابی و سپس به صورت تریاد ثبت شد. معیار خروج موش از هر بازو، خروج پاهای عقبی بود. در نهایت درصد هوش از فرمول درصد تناوب محاسبه شد. رفتار تناوب به عنوان ورودهای موفق و پشت سر هم (سریال) به داخل تمام بازوها در مجموعه‌های سه‌تایی درنظرگرفته شد. بدین ترتیب درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب (تعداد کل بازوهای مشاهده شده منهای عدد۲) ضرب در عدد ۱۰۰ محاسبه شد. منظور از تریاد غیرتکراری ۳ بازوی متوالی متفاوت است که موش در آنها حرکت می کند (۲۴).

داده‌ها با نرم‌افزار آماری SPSS-20 در رایانه ثبت شد. نتایج به صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. برای مقایسه بین‌گروهی نتایج وزن و میزان گلوکز سرم حیوانات در هر هفته از آزمون One-way ANOVA و تست توکی و برای مقایسه داده‌ها در زمان‌های مختلف از آزمون ANOVA با اندازه‌گیری مکرر استفاده شد. سطح معنی‌داری در تمامی آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از نظر وزن هیچ‌گونه تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها در هفته قبل کار (سطح پایه) مشاهده نشد. گروه کنترل تحت تیمار مشابه با گروه کنترل، افزایش طبیعی وزن را در پایان هفته دوم نشان

جدول ۱ : تغییرات وزن در شروع مطالعه و هفته‌های اول و دوم پس از تزریق در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با کوئرستین

گروه	میانگین و انحراف معیار		
	شروع مطالعه	هفته ۱	هفته ۲
کنترل	۲۳۱/۸۶±۳/۶۷	۲۵۱/۷۱±۱۰/۶۶	۲۶۷/۱۴±۹/۶۹ *f*
کنترل+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۳۳/۸۶±۵/۲۰	۲۵۳/۱۴±۷/۳۶	۲۵۹/۲۹±۸/۹۲
دیابتی	۲۲۸/۱۴±۴/۲۳	۲۰۱/۵۷±۲/۵۷ *a*	۱۹۱/۰۰±۵/۵۳ *a*
دیابتی+کوئرستین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۳۴/۳۸±۷/۰۲	۲۱۷/۷۵±۲/۳۷	۲۰۵/۲۵±۵/۱۳ *d*
دیابتی+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۳۹/۵۰±۷/۰۱	۲۲۸/۳۸±۴/۳۹ *b*	۲۲۳/۰۰±۷/۹۸ *c*

a $P<0/001$ ، *d* $P=0/0019$ ، *f* $P=0/024$ در مقایسه با قبل کار (هفته صفر) در همان گروه

b $P=0/028$ ، *c* $P=0/0038$ در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته

جدول ۲ : میزان گلوکز سرم در شروع مطالعه و هفته‌های اول و دوم پس از تزریق در موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمارشده با کوئرستین

گروه	میانگین و انحراف معیار		
	شروع مطالعه	هفته ۱	هفته ۲
کنترل	۶۲/۷۱±۱/۹۸	۶۴/۵۷±۱/۶۹	۶۰/۱۴±۲/۲۴
کنترل+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۷۲/۲۹±۳/۵۶	۶۷/۰۰±۳/۹۹	۵۳/۸۶±۳/۸۷ d
دیابتی	۶۵/۷۱±۲/۳۰	۳۳۵/۸۶±۲۲/۵۸ a	۴۰۴/۷۱±۲۳/۳۳ a
دیابتی+کوئرستین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۷۲/۲۵±۲/۷۴	۳۰۲/۱۳±۱۰/۰۸ a	۲۳۵/۷۵±۱۰/۴۰ ab
دیابتی+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۶۷/۵۰±۲/۴۵	۲۷۲/۷۵±۸/۵۹ ac	۱۸۰/۲۵±۵/۰۳ ab

a P<۰/۰۰۱ ، d P=۰/۰۰۸۱ در مقایسه با قبل کار (هفته صفر) در همان گروه
b P<۰/۰۰۱ ، c P=۰/۰۰۴۴ در مقایسه با گروه دیابتی در همان هفته

جدول ۳ : میزان تاخیر اولیه و تاخیر در حین عبور آزمون اجتنابی غیرفعال موش‌های صحرایی کنترل و دیابتی تیمار شده با کوئرستین

گروه	میانگین و انحراف معیار	
	تاخیر اولیه	تاخیر عبور
کنترل	۲۰/۴۳±۱/۴۱	۳۸۳/۵۷±۱۹/۲۶ b
کنترل+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۰/۲۹±۰/۶۸	۴۴۷/۱۴±۱۵/۶۹ b
دیابتی	۲۱/۷۱±۱/۳۸	۱۲۸/۸۶±۱۰/۳۸ a
دیابتی+کوئرستین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۱/۰۰±۱/۲۹	۳۱۶/۶۷±۲۳/۷۶ b
دیابتی+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۲۰/۳۸±۰/۹۱	۳۹۷/۵۰±۳۱/۲۱ b

a P<۰/۰۰۱ اختلاف با گروه کنترل ، b P<۰/۰۰۱ اختلاف با گروه دیابت

جدول ۴ : میانگین و انحراف معیار درصد تناوب حیوانات در آزمون ماز Y گروه‌های کنترل و دیابتی تیمار شده با کوئرستین

گروه	درصد تناوب در آزمون ماز Y
کنترل	۷۰/۱۰±۳/۰۷ b
کنترل+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۸۵/۴۶±۴/۱۹ b
دیابتی	۳۴/۳۸±۱/۸۳ a
دیابتی+کوئرستین ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۷۰/۹۱±۳/۷۶ b
دیابتی+کوئرستین ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	۷۵/۴۳±۵/۷۶ b

a P<۰/۰۰۱ اختلاف با گروه کنترل ، b P<۰/۰۰۱ اختلاف با گروه دیابت

داد که در مورد گروه کنترل به سطح معنی داری رسید (P<۰/۰۲۴). در گروه دیابتی کاهش آماری معنی‌دار وزن در هفته اول و دوم در مقایسه با هفته قبل کار مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). گروه دیابتی تحت درمان با دوز ۱۰mg/kg کوئرستین کاهش وزن داشت که در هفته دوم در مقایسه با هفته قبل کار به سطح معنی‌دار رسید (P<۰/۰۰۱۹). گروه تحت درمان با دوز ۲۰ mg/kg کوئرستین، کاهش وزن غیرمعنی داری داشت. در مورد گروه‌های دیابتی تحت تیمار در مقایسه با گروه دیابتی افزایش وزن مشاهده شد که در مورد گروه تحت تیمار با دوز ۲۰ mg/kg کوئرستین در هفته اول (P<۰/۰۲۸) و هفته دوم (P<۰/۰۳۸) معنی‌دار بود (جدول یک).

در خصوص میزان گلوکز سرم، در هفته قبل از بررسی، تفاوت معنی‌دار بین گروه‌ها یافت نشد. در موش‌های دیابتی درمان نشده افزایش معنی‌دار در سطح گلوکز در هفته‌های اول و دوم نسبت به هفته قبل از بررسی مشاهده گردید (P<۰/۰۰۱). همچنین تیمار با کوئرستین باعث کاهش گلوکز گروه کنترل شد که در هفته دوم به سطح معنی‌داری رسید (P<۰/۰۰۸۱). در مورد گروه دیابتی تحت درمان با دوز ۱۰mg/kg کوئرستین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده، کاهش سطح گلوکز سرم مشاهده شد که در هفته دوم در مقایسه با هفته صفر به سطح معنی‌داری رسید (P<۰/۰۰۱). در گروه تحت درمان با دوز mg/kg ۲۰ کوئرستین در مقایسه با هفته صفر در هفته اول (P<۰/۰۰۴۴) و هفته دوم (P<۰/۰۰۱) به سطح معنی‌داری رسید (جدول ۲).

در موش‌های دیابتی و دیابتی تحت تیمار با کوئرستین افزایش غیرمعنی‌داری در مورد تاخیر اولیه در مقایسه با گروه کنترل به‌دست آمد. به‌علاوه از نظر تاخیر اولیه هیچ‌گونه تفاوت آماری معنی‌داری 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 است (جدول ۳). کاهش معنی‌دار تاخیر عبور که شاخصی از حافظه دراز مدت است؛ در موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد (P<۰/۰۰۱). افزایش

معنی‌دار تاخیر عبور در گروه‌های دیابتی تحت درمان با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده مشاهده شد (P<۰/۰۰۱) (جدول ۳).

نتایج آزمون Yماز که شاخصی از حافظه فضایی در جوندگانی نظیر موش صحرایی است؛ نشان داد که درصد تناوب در حیوانات دیابتی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود (P<۰/۰۰۱). همچنین درصد تناوب در گروه‌های دیابتی تحت درمان با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوئرستین در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده افزایش آماری معنی‌داری نشان داد (P<۰/۰۰۱) (جدول۴).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه، درمان موش‌های دیابتی با دوزهای ۱۰و۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم کوئرستین موجب کاهش معنی‌دار سطح گلوکز در هفته دوم تیمار شد. در گروه تحت درمان با دوز ۲۰ در هفته اول هم این کاهش دیده شد که نشان‌دهنده اثر ضدهایپرگلیسمی کوئرستین است و این که دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم اثر ضدهیپرگلیسمی بهتری از دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داشته است. همچنین گروه کنترل تیمار شده با کوئرستین کاهش سطح گلوکز سرم را در هفته اول و دوم نسبت به هفته صفر نشان داد که این کاهش در هفته دوم معنی‌دار بود و علت آن اثر ضدهایپرگلیسمی کوئرستین است. همچنین کاهش غیرمعنی‌دار گلوکز در گروه کنترل تحت تیمار در هفته دوم در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. مطالعات انجام شده نیز نشان‌دهنده اثر سیلی‌مارین و پالماتین هیدروکلراید بر بهبود نقص ایجاد شده در حافظه و یادگیری موش‌های صحرایی دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بوده است (۲۵و۲۶).

در مدل حیوانی مبتلا به دیابت، کوئرستین باعث کاهش سطوح گلوکز سرم و هموگلوبین گلیکوزیله خون شده است. مهار فعالیت مالتاز روده کوچک، افزایش فعالیت آنزیم گلوکوکیناز کبدی، جلوگیری از انحطاط سلول‌های بتا، کاهش جذب گلوکز از روده به وسیله کاهش سطح ترانسپورتر گلوکز (GLUT)،اثر روی مسیر MAPK و تسهیل انتقال ترانسپورتر GLUT4 مکانیسم‌های اثر کوئرستین بر گلوکز هستند (۲۷).

در مطالعه حاضر نتایج حاصل از آزمون اجتنابی غیرفعال نشان داد که از نظر تاخیر اولیه تفاوتی بین گروه‌های مختلف وجود ندارد؛ ولی کاهش معنی‌دار تاخیر عبور گروه دیابتی درمان نشده و افزایش معنی‌دار تاخیر عبور گروه‌های تحت درمان با دوزهای ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم کوئرستین مشاهده شد؛ البته دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم کوئرستین اثرگذارتر از دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود. این شاخص نشان‌دهنده توانایی حیوان برای تثبیت اطلاعات در انبارهای حافظه و به‌یادآوری آنها است. همچنین درصد تناوب در ماز Y در گروه دیابتی به‌طور معنی‌داری کمتر از گروه کنترل بود که نشان می‌دهد دیابت سبب اختلال حافظه حیوانات شده است. در گروه‌های تحت درمان افزایش معنی‌دار این شاخص نسبت به گروه دیابتی درمان نشده به‌خوبی مشاهده گردید که نشان می دهد کوئرستین باعث بهبود حافظه فضایی حیوان شده است. البته دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم کوئرستین موثرتر از دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم بود.

دیابت تیپ۲ و شرایط مرتبط با آن منجر به بیماری عروق مغزی می‌شود. مراحل پیش دیابتی (مقاومت به انسولین) با افزایش خطر کاهش شناختی و با افزایش میزان آتروفی مغز همراه است که هر دو مرتبط با زوال عقل است. به همین ترتیب، اختلال قندخون ناشتا با اختلال شناختی در ارتباط است. برخی مکانیسم‌های ایجاد اختلال شناختی توسط دیابت عبارت از پاتولوژی عروقی، مقاومت انسولینی و محصولات نهایی گلیکاسیون پیشرفته است (۲۸).

کوئرستین به عنوان یک فلاونوئید می‌تواند نقش مثبتی بر یادگیری و حافظه داشته باشد (۱۰). فلاونوئیدها جنبه‌های مختلف پلاستیسیته سیناپسی، تنظیم فعال‌سازی گیرنده‌ها، تنظیم مسیرهای سیگنالینگ، فعال شدن عوامل نسخه‌برداری، تنظیم بیان ژن و بیان پروتئین، تعدیل جنبه‌های مورفولوژیکی و ساختاری سلول‌های عصبی و تشدید LTP را تحت تاثیر قرار می‌دهند (۲۹).

فلاونوئیدها از راه‌های زیادی نظیر الف) اتصال به سایت‌های ATP در آنزیم و گیرنده؛ ب) تنظیم فعالیت کینازها به طور مستقیم؛ ج) اثر بر عملکرد فسفاتازهای مهم عمل کننده در مخالفت با کینازها؛ د) حفظ هموستاز+Ca 2، مهار کینازهای وابسته به +Ca 2 در نورون و ه) تنظیم آبشارهای سیگنالینگ پایین دست کینازها (فعال‌سازی عوامل رونویسی و اتصال به توالی پروموتر) بر سیستم حافظه تاثیر می‌گذارند (۳۰).

مداخلات فلاونوئیدها در درجه اول در تعامل با ERK و مسیر AKT، منجر به مدولاسیون عامل رونویسی CREB و همچنین تنظیم بیان ژن آن می‌شود. CREB هدف اصلی فلاونوئیدها است (۲۸). نشان داده شده حتی غلظت نانومولارکوئرستین در افزایش فعال‌سازی CREB موثر است (۹). همچنین تنظیم عوامل نوروتروفیک مانند BDNF که برای بهبود حافظه مفید هستند؛ فلاونوئیدها را به عوامل مفید برای پیشگیری از زوال شناختی بقای نورون‌ها و حفاظت از سلول‌های عصبی برابر آسیب تبدیل کرده است (۲۹).

کوئرستین دارای فعالیت گشادکنندگی عروق روی نورون‌های ناحیه هیپوکامپ است. بنابراین می‌تواند به بهبود عوارض عروق مغزی کمک کند (۳۱). اثرات مفید فلاونوئیدها روی عملکرد

سلول‌های اندوتلیال و جریان خون محیطی می‌تواند باعث افزایش عملکرد مغزی و تسهیل نوروژنز در هیپوکامپ بزرگسالان شود (۹).

استرس اکسیداتیو و در نتیجه افزایش تولید ROS و یا حذف ناکافی آن، نقش کلیدی در پاتوژنز عوارض دیابتی دارد. همچنین سطح سوپراکسید دسموتاز، آنزیم مسؤول برای غیرفعال کردن سوپراکسید رادیکال در دیابت کنترل نشده کاهش می‌یابد برخی شواهد نیز وجود دارد که نقص در کاتالاز گلبول قرمز، آنزیم مسؤول برای حذف H2O2، با افزایش فرکانس دیابت مرتبط است (۳۲). استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز بیماری‌های عصبی، از جمله بیماری آلزایمر و زوال عقل دارد (۳۳).

کوئرستین مانع از آسیب اکسیداتیو و مرگ سلول‌ها از طریق مکانیسم‌های مختلفی از جمله مهار رادیکال‌های اکسیژن، بازدارنده زانتین اکسیداز و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود. مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدان برای حفاظت از سلول‌ها و بافت‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو مهم هستند. بنابراین کوئرستین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود می‌تواند باعث بهبود حافظه و یادگیری شود (۳۴).

همچنین کوئرستین اثر قابل ملاحظه محافظتی روی سلول‌های عصبی در حال دژنره شدن در بیماری آلزایمر دارد (۳۵). ارتباط متقابلی بین مسیرهای سیگنالینگ، عوامل رونویسی و تولید سایتوکاین‌ها در تعیین پاسخ التهابی نورون‌ها در دستگاه عصبی مرکزی وجود دارد. در تایید این مطلب، برخی از فلاونوئیدها از فعال شدن عوامل رونویسی جلوگیری می‌کنند. فلاونول کوئرستین قادر به سرکوب NF-kB، سرکوب مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی-۱ (STAT-1) و فعال کردن عامل رونویسی (AP-1) در LPS وفعال کردن IFN-γ–در سلول‌های میکروگلیال است (۳۰).

در مطالعه‌ای اثرکوئرستین به خاطر خاصیت آنتی‌اکسیدانی روی عملکرد شناختی موش‌های مدل برای بیماری پارکینسون بررسی و مشخص گردید همه دوزهای کوئرستین باعث افزایش حافظه فضایی می‌شود (۱۰).

اختلال در سیستم Cholinergic که مسؤول فرآیندهای کولینرژیک مهمی نظیر حافظه و تثبیت اطلاعات است؛ به‌دنبال دیابتی شدن موجودات آزمایشگاهی گزارش شده است (۳۶). کوئرستین می‌تواند اختلال کولینرژیک ناشی از استرپتوزوتوسین را کاهش دهد (۳۷). همچنین کورستین می‌تواند از سد خونی مغزی عبور کند (۱۰).

از دست دادن همزمان انسولین و عوامل رشد شبه انسولینی (IGFs) علت غالب آتروفی مغزی پیش‌رونده وابسته به سن با انحطاط و زوال قدرت شناختی است (۳۸). آزمایشات نشان می‌دهد که انسولین و IGFs تنظیم توده مغزی بالغین را با حفظ محتوای پروتئین مغز بر عهده دارند. سطح انسولین و IGF در افراد دیابتی کاهش می‌یابد و جایگزینی هر دو لیگاند می‌تواند باعث جلوگیری از دست دادن پروتئین کل مغز، انحطاط سلول‌های گسترده و دمیلینه شدن شود. IGF پشتیبانی از سیناپس‌ها را انجام می‌دهد و برای یادگیری و حافظه مورد نیاز است (۳۸).

برخی اثرات مفید کوئرستین مربوط به اثر آن روی پانکراس است. کوئرستین باعث افزایش جزایرپانکراسی می‌شود. همچنین ترشح انسولین را افزایش داده و جلوی تخریب سلول‌های بتا را می‌گیرد (۳۸). از آنجا که افزایش انسولین می‌تواند جلوی انحطاط سلول‌های مغزی را بگیرد و از سیناپس‌های مسؤول در فرآیند یادگیری و حافظه حمایت کند؛ لذا کوئرستین می‌تواند با اثر روی افزایش انسولین نیزدر بهبود حافظه و یادگیری مفید واقع شود.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز ۱۴ روزه کوئرستین سبب تنظیم قندخون موش‌های دیابتی گردید. همچنین تقویت حافظه و یادآوری آنها و نیز بهبود حافظه فضایی کوتاه مدت حیوانات دیابتی را به دنبال داشت.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه خانم مهدیه رحیمی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته زیست شناسی جانوری از دانشگاه پیام نور تهران بود. بدین‌وسیله از خانم پروین صالحی که در انجام این مطالعه ما را یاری نمودند؛ تشکر می‌نماییم.

References

1. Ismail-Beigi F. Pathogenesis and glycemic management of type 2 diabetes mellitus: a physiological approach. Arch Iran Med. 2012 Apr;15(4):239-46.

2. de Lemos ET, Oliveira J, Pinheiro JP, Reis F. Regular physical exercise as a strategy to improve antioxidant and anti-inflammatory status: benefits in type 2 diabetes mellitus. Oxid Med Cell Longev. 2012;2012:741545.

3. Roghani M , Khalili M, Baluchnejadmojarad T, Heydari A. [The effect of hesperetin on short-term spatial memory and passive avoidance learning and memory in diabetic rats]. J Arak Univ Med Sci. 2011;14(1):46-54. [Article in Persian]

4. Kim KS, Kim SK, Sung KM, Cho YW, Park SW. Management of Type 2 Diabetes Mellitus in Older Adults. Diabetes Metab J. Oct 2012; 36(5): 336-44.

5. Serbedzija P, Madl JE, Ishii DN. Insulin and IGF-I prevent brain atrophy and DNA loss in diabetes. Brain Res. 2009 Dec;1303:179-94.

6. Jeong SM, Kang MJ, Choi HN, Kim JH, Kim JI. Quercetin ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia and improves antioxidant status in type 2 diabetic db/db mice. Nutr Res Pract. Jun 2012; 6(3): 201-7.

7. Arora S, Kuma Ojha S, Vohora D. Characterisation of streptozotocin induced diabetes mellitus in swiss albino mice. Global Journal of Pharmacology (GJP). 2009; 3(2): 81-84.

8. Bhutada P, Mundhada Y, Bansod K, Bhutada C, Tawari S, Dixit P, et al. Ameliorative effect of quercetin on memory dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. Neurobiol Learn Mem. 2010 Oct;94(3):293-302.

9. Vauzour D, Vafeiadou K, Rodriguez-Mateos A, Rendeiro C, Spencer PE. The neuroprotective potential of flavonoids: a multiplicity of effects. Genes Nutr. 2008 Dec; 3(3-4): 115-26.

10. Sriraksa N, Wattanathorn J, Muchimapura S, Tiamkao S, Brown K, Chaisiwamongkol K. Cognitive-Enhancing Effect of Quercetin in a Rat Model of Parkinson's Disease Induced by 6-Hydroxydopamine. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine (eCAM). 2012; 212: Article ID 823206.

11. Pu F, Mishima K, Irie K, Motohashi K, Tanaka Y, Orito K, et al. Neuroprotective effects of quercetin and rutin on spatial memory impairment in an 8-arm radial maze task and neuronal death induced by repeated cerebral ischemia in rats. J Pharmacol Sci. 2007 Aug;104(4):329-34.

12. Wang C, Pan Y, Zhang QY, Wang FM, Kong LD. Quercetin and allopurinol ameliorate kidney injury in STZ-treated rats with regulation of renal NLRP3 inflammasome activation and lipid accumulation. PLoS One. 2012;7(6):e38285.

13. Dias AS, Porawski M, Alonso M, Marroni N, Collado PS, González-Gallego J. Quercetin decreases oxidative stress, NF-kappaB activation, and iNOS overexpression in liver of streptozotocin-induced diabetic rats. J Nutr. 2005 Oct; 135(10):2299-304.

14. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. Oxid Med Cell Longev. 2009 Nov-Dec; 2(5): 270-8.

15. Roghani M, Baluchnejadmojarad T. [The effect of curcumin on short-term spatial memory and passive avoidance Learning and memory in diabetic rats and evaluation of the role of lipid peroxidation]. Daneshvar. 2012; 19(3) :51-60. [Article in Persian]

16. Sricharoenvej S, Tongpob Y, Lanlua P, Piyawinijwong S, Roongruangchai J, Phoungpetchara I. Renal microvascular changes in streptozotocin-induced, long-termed diabetic rat. J Med Assoc Thai. 2007 Dec;90(12):2677-82.

17. Huang H, Shan J, Pan X, Wang HP, Qian L. Carvedilol protected diabetic rat hearts via reducing oxidative stress. J Zhejiang Univ Sci B. 2006 Sep; 7(9): 725-31.

18. Khosravani S, Moazedi A, Fatemi Tabatabaee S, Fatemi S, Zadkarami M. [Effects of different doses of zinc chloride on passive avoidance learning and memory in streptozotocin-induced diabetic adult male rats]. Physiol Pharmacol. 2010; 14 (2):147-54. [Article in Persian]

19. Narenjkar J, Roghani M, Alambeygi H, Sedaghati F. [The effect of the flavonoid quercetin on pain sensation in diabetic rats]. Basic and Clinical Neuroscience (BCN). 2011; 2 (3) :51-7. [Article in Persian]

20. Mehdizadeh M, Taghi Joghataei M, Nobakht M, Aryanpour R. [The beneficial effect of the flavonoid quercetin on behavioral changes in hemi-Parkinsonian rats]. Basic and Clinical Neuroscience (BCN). 2010; 1(2):30-32. [Article in Persian]

21. Narwal S, Saini DR, Kumari K, Narwal S, Singh G, Negi RS, et al. Behavior and pharmacological animal models for the evaluation of learning and memory condition. Indo Global J Pharm Sci. 2012; 2(2): 121-29.

22. Wey MC-Y, Fernandez E, Martinez PA, Sullivan P, Goldstein DS, Strong R. Neurodegeneration and motor dysfunction in mice lacking cytosolic and mitochondrial aldehyde dehydrogenases: implications for parkinson's disease. PLoS ONE. 2012; 7(2): e31522.

23. Hughes RN. The value of spontaneous alternation behavior (SAB) as a test of retention in pharmacological investigations of memory. Neurosci Biobehav Rev. 2004 Sep;28(5):497-505.

24. Roghani M, Amin A, Amirtouri R. [The effect of chronic administration of Apium graveolens aqueous extract on learning and memory in normal and diabetic rats]. Basic and Clinical Neuroscience (BCN). 2009; 1(1):26-28. [Article in Persian]

25. Roghani M, Khalili M, Baluchnejadmojarad T, Ahmadi M. [Protective effect of silymarin on learning and memory deficiency in streptozotocin-diabetic Rats]. J Gorgan Uni Med Sci. 2013; 15(2): 35-41. [Article in Persian]

26. Ahouei M, Vaezi Gh, Kalalian Moghaddam H, Alamalhoda F. [Effect of palmatine hydrochloride on improvement of cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic Rats]. J Gorgan Uni Med Sci. 2013; 15(1): 38-44. [Article in Persian]

27. Aguirre L, Arias N, Macarulla MT, Gracia A, Portillo MP. Beneficial effects of quercetin on obesity and diabetes. Open Nutraceuticals J. 2011; 4: 189-98.

28. Ravona-Springer R, Schnaider-Beeri M. The association of diabetes and dementia and possible implications for nondiabetic populations. Expert Rev Neurother. 2011 Nov;11(11):1609-17.

29. Rendeiro C, Guerreiro JD, Williams CM, Spencer JP. Flavonoids as modulators of memory and learning: molecular interactions resulting in behavioural effects. Proc Nutr Soc. 2012 May;71(2):246-62.

30. Spencer JPE. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. Genes Nutr. 2009 Dec; 4(4): 243-50.

31. Selvakumar K, Bavithra S, Krishnamoorthy G, Venkataraman P, Arunakaran J. Polychlorinated biphenyls-induced oxidative stress on rat hippocampus: a neuroprotective role of quercetin. Scientific World J. 2012; 2012: 980314.

32. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes. Endocr Rev. 2002 Oct;23(5):599-622.

33. Guidi I, Galimberti D, Lonati S, Novembrino C, Bamonti F, Tiriticco M, et al. Oxidative imbalance in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Neurobiol Aging. 2006 Feb;27(2):262-9.

34. Abd El-Baky AE. Quercetin protective action on oxidative stress, sorbitol, insulin risistance and β-cells function in expermintal diabetic rats. International Journal of Pharmaceutical Studies and Research (IJPSR). 2011 Apr-Jun; 2(2): 1-7.

35. Heo HJ, Lee CY. Protective effects of quercetin and vitamin C against oxidative stress-induced neurodegeneration. J Agric Food Chem. 2004 Dec;52(25):7514-7.

36. Ullrich C, Pirchl M, Humpel C. Hypercholesterolemia in rats impairs the cholinergic system and leads to memory deficits. Mol Cell Neurosci. 2010 Dec;45(4):408-17.

37. Pangpookiew P, Wattanathorn J, Muchimapura S, Thukhummee W. Quercetin-loaded zein based nanofiber patch: A novel cognitive enhancer. Int J Pharm Biomed Sci. 2012, 3(3), 103-8.

38. Šerbedžija P, Ishii DN. Insulin and insulin-like growth factor prevent brain atrophy and cognitive impairment in diabetic rats. Indian J Endocrinol Metab. Dec 2012; 16(Suppl 3): S601–S10.

Original Paper

Effect of quercetin on learning and memory in STZ-induced diabetic rat

Nasri S (Ph.D)*[1], Rahimi M (M.Sc)[2], Mozafari M (M.Sc)[2]

[1]Associate Professor, Department of Biology, Payamenoor University, Tehran, Iran.
[2]M.Sc in Biology, Department of Biology, Payamenoor University, Tehran, Iran.

Abstract

Background and Objective: Diabetes mellitus is common endocrine disease cause learning and memory impairment. This study was done to evaluate the effect of quercetin on learning and memory in STZ-induced diabetic rats was investigated.

Methods: In this experimental study, 40 male Wistar rats were randomly allocated into five groups: control, quercetin - treated control, diabetic and quercetin - treated diabetic (10 and 20 mg/kg/bw, intraperitoneally) for 14 days. Induction of diabetes was performed using 60 mg/kg/bw of streptozotosin, interapritonally. Passive avoidance and Y-maze tests were used for the evaluation of learning and memory.

Results: In passive avoidance learning, there was no significant difference in initial latency between diabetic and treated - diabetic groups. The mean of step latency in control group (383.57±19.26) significantly reduced to 128.86±10.38 in diabetic group ($P<0.05$). The mean of step latency in the treated diabetic group significantly increased in compare to the diabetic group ($P<0.05$). Step latency in quercetin - treated diabetic (10 mg/kg/bw) and (20 mg/kg/bw) groups increased to 316.67±23.76 and 397.50±31.21, respectively. The alternative percentage in diabetic group was significantly lower than control group ($P<0.05$), but in quercetin -treated diabetic groups it was higher than the diabetic group ($P<0.05$).

Conclusion: Administration of quercetin for 14 days enhances the capability of the memory storage, recall and improves short-term spatial memory in STZ-induced diabetic rats.

Keywords: Diabetes, Quercetin, Learning, Memory, Rat

*** Corresponding Author: Nasri S (Ph.D), E-mail: s_nasri1@pnu.ac.ir**

Received 24 Nov 2013 **Revised** 27 Apr 2014 **Accepted** 29 Apr 2014

This paper should be cited as: Nasri S, Rahimi M, Mozafari M. [Effect of quercetin on learning and memory in STZ-induced diabetic rat]. J Gorgan Uni Med Sci. 2015; 16(4): 34-41. [Article in Persian]