# مقایسه اثر تزریق داخل صفاقی گلوکز بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی موش‌های صحرایی نر مسن و جوان

مریم بلارن[1*]، احمدعلی معاضدی[2]، علی‌اصغر همتی[3]، عبدالرحمن راسخ[4]

**خلاصه**

**سابقه و هدف:** اثرات بهبوددهنده‌ی حافظه توسط گلوکز در انواع مختلفی از روش‌های یادگیری مطرح گردیده و گزارشات فراوانی در این زمینه ارائه شده که برخی متناقض می‌باشد. از طرفی به نظر می‌رسد که سن حیوان در این فرآیند موثر می‌باشد. لذا در این پژوهش اثر تزریق گلوکز بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی موش‌های صحرایی نر جوان و پیر مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** به همین منظور گلوکز به میزان ۵۰۰mg/kg در زمان ۱۰ دقیقه پیش از آموزش و به صورت درون صفاقی تزریق گردید و گروه‌های شاهد نیز تحت شرایط یکسان و با حجم یکسان سرم فیزیولوژی دریافت نمودند و از دستگاه Y-maze که بر اساس روش احترازی فعال طراحی گردیده بود، جهت شرطی شدن احترازی فعال حیوان استفاده گردید. داده‌ها از طریق آزمون آنالیز واریانس و آزمون t دانشجوئی مورد بررسی قرار گرفتند.

**نتایج:** نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که تجویز گلوکز موجب افزایش یادگیری در موش‌های صحرایی جوان ($p<۰/۰۵$) و به طور قابل توجهی در موش‌های صحرایی پیر ($p<۰/۰۱$) در مقایسه با گروه شاهد می‌گردد. همچنین مقایسه‌ی آماری بین موش‌های پیر و جوان نشان می‌دهد که تاثیر مثبت گلوکز بر حافظه در موش‌های پیر نسبت به موش‌های جوان بیشتر ($p<۰/۰۱$) بوده است.

**نتیجه‌گیری:** تجویز گلوکز پیش از آموزش، موجب افزایش یادگیری در موش‌های جوان و پیر می‌گردد. گلوکز احتمالا در مغز به وسیله‌ی تغییر متابولیسم نورونی، فعالیت نورونی و یا تولید میانجی‌های عصبی عمل می‌کند.

**واژگان کلیدی:** یادگیری فضایی، گلوکز، مازY شکل، روش احترازی فعال، موش صحرایی

۱- کارشناس ارشد بخش زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه شهید چمران اهواز

۲- استاد بخش زیست‌شناسی دانشکده علوم پایه دانشگاه شهید چمران اهواز

۳- دانشیار بخش داروسازی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

۴- دانشیار بخش آمار دانشکده علوم ریاضی و کامپیوتر دانشگاه شهید چمران اهواز

* **نویسنده مسوول:** مریم بلارن

**آدرس:** اهواز، دانشگاه علوم پزشکی شهید چمران، دانشکده علوم پایه، بخش زیست‌شناسی

**پست الکترونیک:** mbelaran@yahoo.com

**تلفن:** ۰۹۱۲ ۲۸۰ ۸۶۴۷

**دورنویس:** ۰۶۱۱ ۳۳۳۱۰۴۵

**تاریخ دریافت:** ۸۶/۹/۳

**تاریخ پذیرش نهایی:** ۸۷/۷/۳۰

**مقدمه**

مواد‌ی که بسته به شرایط آزمایش می‌توانند اثرات مثبت و یا منفی بر نتیجه‌ی یادگیری و حافظه بگذارند، به طور کلی تعدیل-کننده‌های حافظه (Memory modulators) شناخته می‌شوند. از میان مواد تعدیل‌کننده‌ی حافظه گلوکز از جایگاه ویژه‌ای برخوردار می‌باشد. عمل بهبوددهندگی حافظه توسط گلوکز بیش از ۲۰ سال است که تحت بررسی می‌باشد و مطالعه‌ی این پدیده به پیشرفت-های مهمی در زمینه‌ی حافظه و فیزیولوژی مغز منجر گردیده است [۱]. وسعت آزمون‌هایی که گلوکز از طریق آنها یادگیری و حافظه را افزایش می‌دهد نشان می‌دهد که گلوکز احتمالا بر سیستم‌های عصبی مختلفی که در پردازش حافظه دخیل هستند اثر می‌کند [۲]. گلوکز ممکن است به وسیله‌ی تغییر متابولیسم عصبی، فعالیت عصبی و یا تولید میانجی‌های عصبی در مغز اثر کند [۳]. یافته‌ها نشان می‌دهند که در موش‌های صحرایی جوان، مقادیر گلوکز مایع خارج سلولی هیپوکامپ، نزدیک به ۳۰ تا ۴۰ درصد در طول دوره‌ی آزمون رفتاری کاهش می‌یابد. افزایش جذب گلوکز به وسیله‌ی نورون‌های فعال، احتمالا منجر به ایجاد یک اختلال موضعی در گلوکز خارج سلولی می‌شود و این کاهش سرعت

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]

انتقال گلوکز از فضای خارج سلولی به نورون‌ها را محدود می‌کند. تزریق گلوکز پیش از آزمون رفتاری، حافظه را افزایش داده و کاهش‌های مشاهده شده در گلوکز مغز در طول پردازش حافظه را کم اثر می‌کند. یافته‌های کلی با این عقیده موافق هستند که اثرات تجویز بدنی گلوکز بر فرآیندهای شناختی و به ویژه بر حافظه، از طریق تامین گلوکز اضافی می‌باشد که تخلیه‌ی گلوکز از درون مناطق مغزی درگیر در پردازش حافظه را برطرف می‌کند. عدم مهیا کردن گلوکز کافی برای مغز در مدت آموزش، یک عامل اصلی برای کاهش بیشتر گلوکز مایع خارج سلولی، بازگشت آهسته‌تر گلوکز مایع خارج سلولی به مقادیر پایه و اختلالات شناختی می‌باشد [۱، ۲، ۴، ۵، ۶]. تغییرات شناختی همزمان با پیر شدن، اغلب فرمی از فراموشی را در انسان‌ها و سایر حیوانات به وجود می‌آورد [۴]. به خوبی ثابت شده که توانایی به خاطرآوری اطلاعات کسب شده جدید، همراه با افزایش سن در انسان‌ها و حیوانات کاهش می‌یابد. این کمبود اغلب به عنوان ناتوانی در تشکیل خاطرات جدید و فراموشی افزایش یافته اطلاعات آموخته شده جدید بیان می‌شود [۳]. شواهدی وجود دارد که تعدیل ضعیف[1] گلوکز با کاهش شناخت به ویژه حافظه‌ی موقتی مرتبط است. این کاهش در افراد جوان در کمترین حد خود است ولی در افراد پیرتر افزایش می‌یابد و ممکن است سایر فرآیندهای پیری منجر به اعمال کاهش‌یافته مغزی را تشدید کند [۱]. گفته می‌شود که تغییرات در میزان گلوکز خون و مغز در پاسخ به آموزش، ممکن است با نقصان‌های مربوط به سن در حافظه، مشارکت داشته باشد [۳، ۴]. بنابر گزارش کرل[2]، تجویز گلوکز به درون خون، اختلالات مربوط به پیری را در آزمونی که به میزان زیادی بر سیستم‌های حافظه‌ی کارکردی فضایی تکیه داشت، برطرف کرد. اجرای آزمون در موش‌های سوری پیری که گلوکز را بلافاصله قبل از این آزمون دریافت کردند، به خوبی موش‌های جوان بود [۳]. اگرچه بهبود حافظه توسط گلوکز تا حدود زیادی به اثبات رسیده است، بعضا گزارشات متناقضی نیز در این زمینه به چشم می‌خورد. به عنوان مثال در آزمایشی که بر روی زنان جوان بالغ انجام شد مشاهده گردید که خوردن گلوکز، حافظه‌ی افرادی که ناشتا بودند را بهبود بخشید ولی بر حافظه‌ی افرادی که صبحانه خورده بودند تاثیری نداشت [۷]. همچنین راگوزینو[3] و همکارانش بیان نمودند که تزریق گلوکز به میزان ۱۰۰mg/kg به صورت مستقیم به درون سپتوم میانی، اجرای آزمون در ماز Y شکل را افزایش نداد [۸].

مطابق با آزمایشات انسانی، نشان داده شد که گلوکز، حافظه را برای تحریکات هیجانی که از طریق مشاهده حاصل می‌گردند کاهش داد ولی برای تحریکات معمولی تسهیل کرد. در آزمایشی که به وسیلهٔ موهانتی[4] و همکارانش در سال ۲۰۰۱ انجام شد، شرکت‌کننده‌ها میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و یا ۵۰ گرم گلوکز را ۱۵ دقیقه پیش از به انجام رساندن کامل یک آزمون حافظه‌ی فضایی معمولی و یا آزمونی که در آن از ایجاد هیجان استفاده می‌نمودند، دریافت کردند. هر دو میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۵۰ گرم گلوکز، اجرای آزمونی که در آن از ایجاد هیجان استفاده می‌شد را کاهش دادند. برای تحریکات معمولی، میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گلوکز، حافظه را افزایش داد در حالی که میزان ۵۰ گرم گلوکز، اثری بر حافظه نداشت [۹]. علاوه بر این بنا بر گزارش مک نای[5]، تجویز گلوکز، تغییری در اجرای آزمون در ماز ۴ بازویی در موش‌های صحرایی پیر در مقایسه با موش‌های صحرایی جوان در نژاد ویستار ایجاد نکرد [۱۰]. با توجه به وجود این گزارشات متناقض، در این تحقیق برآن شدیم تا اثر تزریق داخل صفاقی این ماده بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی موش‌های صحرایی پیر و جوان را به منظور درک دقیق‌تر از چگونگی تاثیر گلوکز در موش‌های صحرایی پیر نسبت به جوان و اثرات احتمالی گلوکز در درمان بیماری آلزایمر مورد مقایسه قرار دهیم.

## مواد و روش‌ها

**حیوانات:** در این کار پژوهشی از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار[6] استفاده گردید که از مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور تهیه می‌شدند و موش‌های جوان ۴۵-۳۰ روزه با وزن (۵±۹۰) و موش‌های پیر ۱ساله با وزن (۵±۳۵۰) بودند. دوره ۱۲ ساعته تاریکی و روشنایی (از ۷/۵ صبح تا ۷/۵ شب) کاملا رعایت می‌شد و تمام آموزش‌ها در دوره روشنایی صورت می‌گرفت. آب و غذا به جز در مواقعی که حیوانات داخل دستگاه بودند آزادانه در اختیارشان قرار می‌گرفت.

**مواد:** گلوکز ساخت شرکت مرک[7] آلمان به میزان ۵۰۰mg/kg [۱۱]. در ۵ روز آموزش کاملا در سرم فیزیولوژیک حل می‌شد. میزان گلوکز تزریقی با توجه به وزن حیوان تعیین شده و به صورت محلول در ۰/۵ cc سرم فیزیولوژیک به صورت تازه

1 - Poor regulation
2 - korol
3 - Ragozzino
4 - Mohanty
5 - McNay
6 - Wistar
7 - Merck



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]

به هر موش تزریق می‌گردید. میزان تزریق به طریقه‌ی داخل صفاقی (Intraperitoneally)، ۱۰ دقیقه پیش از شروع آموزش صورت گرفته و گروه‌های شاهد نیز تحت شرایط یکسان و با حجم یکسان سرم فیزیولوژیک دریافت می‌نمودند.

**اندازه‌گیری میزان قند خون:** غلظت گلوکز خون در گروه‌های کنترل، شاهد و دریافت‌کننده گلوکز ۱۰ دقیقه پس از تزریق گلوکز به میزان ۵۰۰mg/kg یا سرم فیزیولوژیک اندازه-گیری شد.

**دستگاه:** جهت شرطی شدن احترازی فعال[1] حیوانات از دستگاه Y-maze استفاده گردید [۱۲].

**روش کار:** دو روز پیش از آموزش موش‌های صحرایی به قفس‌های انفرادی منتقل شده و به منظور کاهش اضطراب ناشی از لمس، در طی این دو روز کاملا دستی می‌شدند. حیوانات به صورت تصادفی به شش گروه زیر تقسیم شدند:

**موش‌های جوان:** گروه نخست (n= ۸): به عنوان گروه کنترل برای دو گروه دیگر در نظر گرفته شد. بدون دریافت هیچ ماده‌ای فقط در دستگاه آموزش می‌دیدند، گروه دوم (n=۷): مقدار ۵۰۰ mg/kg گلوکز ۱۰ دقیقه پیش از آموزش [۱۱] به آنها تزریق می گردید، گروه سوم (n=۷): به عنوان گروه شاهد جهت گروه دوم در نظر گرفته شد و همان حجم سرم فیزیولوژیک را ۱۰ دقیقه پیش از آموزش دریافت می‌نمودند.

**موش‌های پیر:** گروه نخست (n=۷): به عنوان گروه کنترل برای دو گروه دیگر در نظر گرفته شد. بدون دریافت هیچ ماده‌ای فقط در دستگاه آموزش می‌دیدند، گروه دوم (n= ۸): مقدار ۵۰۰ mg/kg گلوکز ۱۰ دقیقه پیش از آموزش [۱۱] به آنها تزریق می گردید، گروه سوم (n=۷): به عنوان گروه شاهد جهت گروه دوم در نظر گرفته شد و همان حجم سرم فیزیولوژیک را ۱۰ دقیقه پیش از آموزش دریافت می‌نمودند.

**آموزش:** دستگاه Y-maze در محیطی کاملا تاریک و آرام قرار گرفت. جهت آشنایی با دستگاه، در روز نخست حیوان را به مدت ۱۵ دقیقه در داخل دستگاه قرار داده تا آزادانه گردش کند. سپس آموزش از بازویی که موش در آن قرار گرفت شروع شد. انتخاب بازوها نیز بر اساس جدول تصادفی صورت می‌گرفت. به این ترتیب که حیوان در هر بازویی که قرار می‌گرفت یک بازو در سمت راست (Right) و بازوی دیگری در سمت چپ (Left) آن قرار داشت. با فشار دادن دکمه‌ی مربوط به بازو بر روی دستگاه کنترل کننده، چراغ آن بازو روشن شده و در فاصله‌ی زمانی کوتاهی (۵ ثانیه)، موش فرصت داشت تا از بازوی تاریک خارج شده و به بازوی روشن برود و اگر در طی این ۵ ثانیه خارج نمی‌شد شوک می‌گرفت. چنانچه به محل روشن می‌رفت انتخابش درست محسوب می‌شد و اگر به بازوی تاریک رفته و پس از آن به بازوی روشن برمی‌گشت، انتخاب اشتباه به حساب می‌آمد. انتخاب بازوی صحیح پیش از دریافت شوک، نشان‌دهنده‌ی یادگیری و انتخاب بازوی اشتباه نشان‌دهنده‌ی عدم یادگیری در موش بود. در فاصله‌ی هر بار آموزش نیز به موش یک دقیقه استراحت داده می‌شد. تعداد جلسات در هر روز ۳۰ بار بود که ۵ روز متوالی ادامه داشت و در پایان هر روز درصد پاسخ صحیح برای هر موش محاسبه می‌گردید. به این ترتیب که تعداد پاسخ‌های صحیح هر موش در پایان هرروز در عدد ۱۰۰ ضرب گردیده و بر عدد ۳۰ تقسیم می‌گردید و در پایان عددی بر حسب درصد به دست می‌آمد. در هر یک از گروه‌های آزمایش، اعداد به دست آمده با این روش برای هر موش در هر یک از ۵ روز آزمایش، جهت انجام محاسبات آماری استفاده می‌گردیدند. جهت رسیدن به معیار پاسخ صحیح، از ۳۰ بار آموزش، حیوان می‌بایست حداقل ۲۶ پاسخ صحیح انجام می‌داد (C.R.P>86.6%) و تنها داده‌های موش‌هایی قابل قبول بود که در روز پنجم آموزش به این معیار دست می‌یافتند و در غیر این صورت داده‌های قبلی آنان نیز در نظر گرفته نشده و از آزمایش حذف می‌گردیدند [۱۲].

**آزمون حافظه:** پس از گذشت یک ماه از آخرین جلسه-ی آموزش، بدون دریافت هیچ گونه تزریقی، موش‌های هر گروه تنها یک روز و به مدت ۳۰ جلسه درون ماز Y شکل قرار گرفته و به این ترتیب حافظه‌ی آنها مورد ارزیابی قرار می‌گرفت و نتایج این قسمت با نتایج روز پنجم آموزش مقایسه می‌شد. محاسبه‌ی درصد پاسخ صحیح در این قسمت نیز دقیقا مشابه با روش شرح داده شده در بالا می‌باشد.

**روش‌های آماری:** به منظور مقایسه‌ی نتایج به دست آمده، از آزمون‌های تجزیه و تحلیل واریانس یک طرفه[2] برای مقایسه در هر یک از روزهای آزمایش و هر یک از گروه موش‌ها و آزمون t مستقل[3] برای مقایسه دو گروه موش جوان و مسن استفاده گردید.

## نتایج

مقایسه‌ی آماری نشان می‌دهد که تزریق گلوکز (۵۰۰mg/kg، ۱۰ دقیقه پیش از آموزش)، یادگیری فضایی را در موش‌های جوان (p=۰/۰۴۵) و به میزان قابل توجهی در موش‌های

1- Active Avoidance

2 - One Way ANOVA
3 - Independent t-test



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]

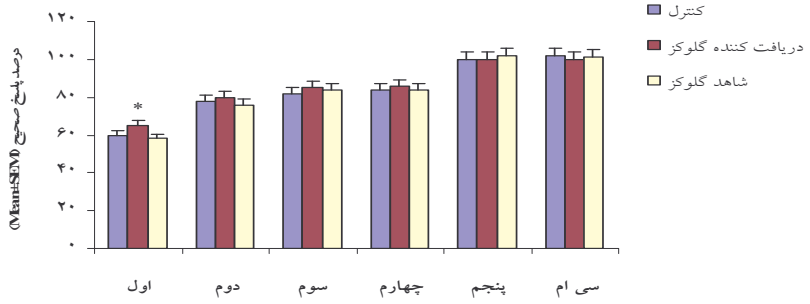
پیر (p=۰/۰۰۷) افزایش می‌دهد. مقایسه‌ی بین گروه‌های دریافت-کننده‌ی گلوکز و شاهد گلوکز در هر یک از روزهای نخست تا پنجم آموزش در گروه موش‌های جوان، اختلاف معنی‌داری را در روز نخست آموزش نشان می‌دهد (p=۰/۰۴۵)، در حالی که در سایر روزهای آموزش بین دو گروه مذکور تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌گردد (شکل شماره‌ی ۱). همچنین با توجه به جدول ۱، در روز نخست آموزش میانگین گروه دریافت‌کننده گلوکز از گروه شاهد گلوکز بالاتر می‌باشد. مقایسه میان گروه‌های دریافت-کننده‌ی گلوکز و شاهد گلوکز در هر یک از روزهای نخست تا پنجم آموزش در گروه موش‌های پیر، اختلاف معنی‌داری را در روز نخست آموزش نشان می‌دهد (p=۰/۰۰۷)، در حالی که در سایر روزهای آموزش بین دو گروه مذکور تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌گردد (شکل شماره‌ی ۲). همچنین با توجه به جدول ۲، در روز نخست آموزش میانگین گروه دریافت‌کننده گلوکز از گروه شاهد گلوکز بالاتر می‌باشد. همچنین با مقایسه‌ی سه گروه کنترل، شاهد و گلوکز، مشاهده می‌گردد که بین گروه‌های کنترل و شاهد هر دو سن در طی ۵ روز، تفاوت معنی‌داری دیده نمی‌شود. در حالی که بین گروه‌های گلوکز اختلاف معنی‌داری در روز نخست آزمایش (p=۰/۰۰۹) مشاهده می‌گردد (شکل شماره‌ی۳) و با توجه به اینکه میانگین درصد پاسخ صحیح در موش‌های پیر بالاتر از جوان می‌باشد، می‌توان چنین نتیجه گرفت که تاثیر گلوکز بر یادگیری فضایی موش‌های پیر بهتر از جوان می‌باشد. علاوه بر این، بین گروه دریافت‌کننده‌ی گلوکز و گروه شاهد گلوکز در روز پنجم آموزش و آزمون حافظه‌ی یک ماه بعد در موش‌های جوان و پیر، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد که نشان‌دهنده‌ی این مطلب است که گلوکز در هیچ یک از دو سن، حافظه‌ی بلندمدت را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد. همچنین غلظت گلوکز خون نیز اندازه-گیری شد که در اندازه‌گیری میزان قند خون، میانگین غلظت گلوکز خون در گروه کنترل ۱۱۰mg/kg، در گروه شاهد ۹۸mg/kg و در گروه دریافت‌کننده‌ی گلوکز ۱۴۰mg/kg می-باشد.

جدول ۱- میزان میانگین و انحراف معیار همچنین pv در هر سه گروه آزمایش در موش‌های جوان

| گروه ها | روز نخست | | روز دوم | | روز سوم | | روز چهارم | | روز پنجم | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار |
| کنترل | ۵۹/۵۳ | ۱۳/۲۸ | ۷۵/۳۷ | ۸/۷۲ | ۸۴/۵۳ | ۹/۵۹ | ۸۷/۸۶ | ۷/۹۶ | ۹۴/۹۶ | ۴/۳۸ |
| دریافت کننده گلوکز | ۶۵/۲۲ | ۷/۶۶ | ۹۱/۸۰ | ۴/۹۷ | ۹۱/۳۸ | ۶/۰۲ | ۹۱/۸۷ | ۴/۲۳ | ۹۵/۶۷ | ۲/۵۲ |
| شاهد گلوکز | ۵۴/۲۵ | ۵/۰۰ | ۷۳/۷۷ | ۹/۷۰ | ۸۸/۵۴ | ۴/۲۴ | ۸۷/۵۷ | ۷/۳۷ | ۹۶/۶۴ | ۳/۸۵ |
| pv | ۰/۰۴۵ | | ۰/۱۱۵ | | ۰/۴۶۶ | | ۰/۲۵۱ | | ۰/۶۳۰ | |

جدول ۲- میزان میانگین و انحراف معیار همچنین pv در هر سه گروه آزمایش در موشهای پیر

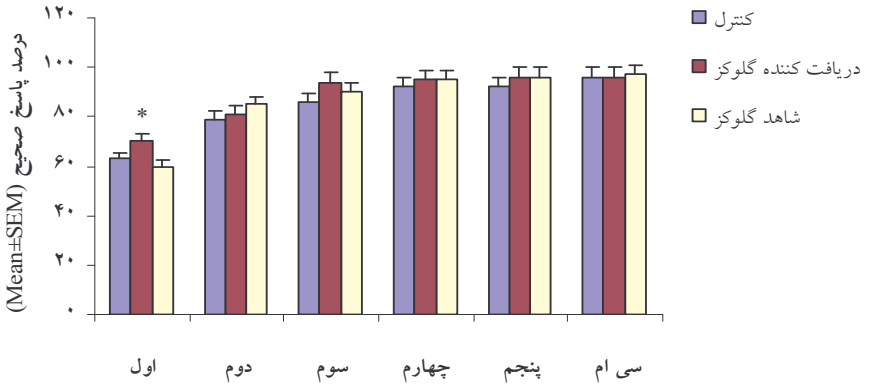
| گروهها | روز نخست | | روز دوم | | روز سوم | | روز چهارم | | روز پنجم | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار | میانگین | انحراف معیار |
| کنترل | ۶۴/۷۴ | ۸/۵۶ | ۷۸/۰۵ | ۱۱/۵۱ | ۸۷/۵۷ | ۱۲/۵۴ | ۹۱/۴۱ | ۷/۶۶ | ۹۱/۳۸ | ۵/۴۱ |
| دریافت کننده گلوکز | ۷۰/۷۰ | ۷/۲۱ | ۷۷/۰۱ | ۱۵/۳۱ | ۹۱/۸۱ | ۶/۲۵ | ۹۵/۵۲ | ۵/۵۵ | ۹۷/۰۱ | ۳/ ۵۲ |
| شاهد گلوکز | ۵۹/۵۰ | ۸/۴۸ | ۸۶/۱۵ | ۸/۶۸ | ۹۰/۹۴ | ۵/۹۹ | ۹۵/۶۷ | ۴/۶۱ | ۹۷/۱۰ | ۲/۳۱ |
| pv | ۰/۰۰۸ | | ۰/۱۶۲ | | ۰/۸۴۳ | | ۰/۹۶۱ | | ۰/۹۶۵ | |




* p=0.045

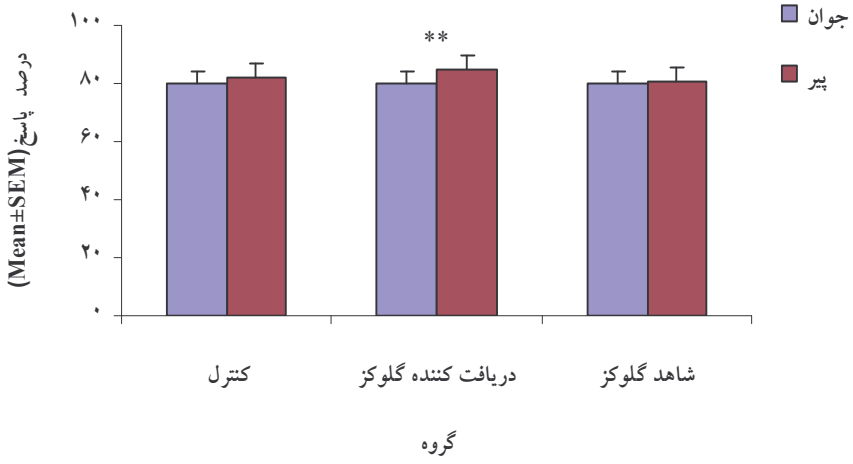
شکل ۱- مقایسه اثر تزریق میزان ۵۰۰ mg/kg گلوکز با گروه‌های شاهد و کنترل بر فرآیند یادگیری و حافظه فضایی در موشهای صحرایی نر جوان (n = ۷)

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]




**P = 0.007**

شکل ۲- مقایسه اثر تزریق میزان mg/kg ۵۰۰ گلوکز با گروه‌های شاهد و کنترل بر فرآیند یادگیری و حافظه فضایی در موش‌های صحرایی نر پیر (n = ۷)




**P=0.009**

شکل ۳- مقایسه اثر تزریق میزان mg/kg ۵۰۰ گلوکز بر فرآیند یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی نر جوان و پیر در روز نخست آزمایش

## بحث

در این مطالعه، اثر تزریق گلوکز بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی موش‌های صحرایی جوان و پیر با استفاده از روش احترازی فعال مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان می‌دهند که تزریق میزان mg/kg۵۰۰ گلوکز ۱۰ دقیقه پیش از آموزش [۱۱]، موجب افزایش یادگیری در موش‌های صحرایی جوان ($p<۰/۰۴۵$) و به طور قابل توجهی در موش‌های صحرایی پیر ($p<۰/۰۰۷$) در مقایسه با گروه شاهد می‌گردد. نتیجه‌ی حاصله موید گزارشات فراوان سایر پژوهشگران در رابطه با اثر افزایش‌دهندگی یادگیری توسط گلوکز می‌باشد. در همین رابطه گلد در سال ۲۰۰۵ گزارش نمود که تجویز گلوکز، اعمال شناختی را در انسان‌ها و جوندگان افزایش داده و اختلالات ایجاد شده در یادگیری و حافظه که با افزایش سن به وجود می‌آید را از بین می‌برد [۴]. البته گزارشاتی نیز وجود دارند که اثر مثبت گلوکز بر فرآیندهای مربوط به یادگیری را نقض می‌کنند. به عنوان مثال گلد نشان داد که تزریق زیرپوستی و پس از آموزش گلوکز به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به موش‌های نر نژاد اسپراگ داولی[1] هنگامی که شوک به کار رفته از شدت زیادی برخوردار بود (۰/۷ mA، ۳/۴ s)، حافظه را در یک آزمون احترازی غیرفعال یک طرفه کاهش داد [۱۳]. تفاوت این تحقیق با کار ما احتمالا به علت تفاوت در نوع تزریق، میزان ماده تزریق شده، نژاد موش و نوع آزمون استفاده شده می‌باشد. همچنین گزارش شده که میزان ۲۵۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گلوکز، آزادسازی نوراپی‌نفرین به درون هیپوکامپ در طی آزمونی

1- Sprague-Dawley



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]

که با استفاده از دستگاه ماز چهار بازویی[2] انجام شد را تحت تاثیر قرار نمی‌دهد [۱۴]. همچنین با توجه به تحلیل‌های آماری انجام شده، تزریق گلوکز یادگیری فضایی را در موش‌های صحرایی پیر به میزان بیشتری ($p<۰/۰۰۷$) نسبت به موش‌های صحرایی جوان بهبود می‌بخشد. در همین رابطه گلد در سال ۲۰۰۵ اظهار داشت که تزریق درون صفاقی گلوکز، اختلالات مربوط به سن در حافظه‌ی موش‌های صحرایی پیر را از بین برد و اجرای آزمون را در این حیوانات حتی به میزانی که در موش‌های صحرایی جوان تیمار شده با گلوکز دیده نشد، افزایش داد که تاییدی بر این ادعاست [۴]. همچنین بنابر گزارش کرل، پس از مصرف گلوکز، موش‌های مسن اجرای آزمون رفتاری بهتری نسبت به موش‌های جوان داشتند [۳]. این یافته‌ها مؤید تحقیقاتی است که در این زمینه صورت گرفته است. تغییرات مربوط به سن در اثرات محیطی و مرکزی گلوکز، با اختلال در حافظه که ناشی از افزایش سن می‌باشد مرتبط است [۴]. دلایل توجیه‌کننده اختلالات مربوط به سن در یادگیری و حافظه، نشان‌دهنده‌ی حداقل دو دسته از تغییرات می‌باشند. یکی اینکه عناصر و یا فرآیندهای مغزی به ویژه که برای یادگیری و حافظه‌ی اساسی هستند غایب بوده و یا از بین می‌روند؛ مانند آسیب و یا تغییر در اجزای الکتریکی، شیمیایی و یا ساختمانی به ویژه نورون‌ها. یک امکان دیگر این است که این مکانیسم‌های اصلی برای یادگیری و حافظه، با افزایش سن بدون تغییر باقی می‌مانند ولی تنظیم‌کننده‌های نوروآندوکرینی که در مکانیسم‌های ذخیره‌سازی حافظه دخیل هستند، معیوب می‌باشند. بنابراین تجهیزات لازم برای به وجود آوردن یک حافظه جدید وجود دارد ولی مکانیسم‌های مخصوص آگاه‌کننده یا هشداردهنده که در هنگام فعال کردن فرآیندهای لازم برای تشکیل حافظه توسط مغز ضروری هستند، غایب بوده یا آسیب دیده‌اند. بنابراین، اختلالات شناختی مشاهده شده در افراد پیر، ممکن است بیانگر مکانیسم‌های تنظیمی تحلیل رفته علاوه بر فقدان مکانیسم‌های ذخیره‌کننده باشد [۳]. در یک آزمایش، تغییرات در مقادیر گلوکز خارج سلولی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی جوان و پیر بررسی شد. فهمیده شد که انجام آزمون با کاهش ۱۲ درصدی در مقادیر گلوکز خارج سلولی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی جوان همراه است در حالی که موش‌های صحرایی مسن یک کاهش ۴۸ درصدی را نشان دادند. هنگامی که حیوانات ۲۵۰ mg/kg گلوکز را به صورت درون صفاقی دریافت نمودند، این کاهش‌ها بر طرف شده و اجرای آزمون، بهبود یافت که نشان‌دهنده‌ی بهبود حافظه است [۱، ۴]. مقادیر گلوکز در مایع خارج سلولی مغز بسته به نوع آزمون و سن فرق می‌کند [۲]. جذب افزایش‌یافته گلوکز به صورت موضعی به وسیله نورون‌های فعال، ممکن است منجر به ایجاد یک کمبود موضعی در گلوکز خارج سلولی شود که می‌تواند عامل محدودکننده‌ی سرعت برای انتقال گلوکز از فضای خارج سلولی به نورون‌ها گردد [۱]. با توجه به اینکه گلوکز منبع اصلی انرژی برای فعالیت نورونی است، تغییرات در دسترس بودن آن ممکن است متابولیسم مغزی موضعی و بنابر این فعالیت نورونی را تغییر دهد [۴]. فهمیده شده که یک کاهش سریع در مقادیر گلوکز خارج سلولی در هیپوکامپ در دقایق اولیه پس از شروع آزمون رفتاری به وجود می‌آید که در پایان آزمون به سرعت به میزان پایه برمی‌گردند [۱]. کاهش بسیار زیاد گلوکز خارج سلولی در هیپوکامپ در مدت آموزش در موش‌های صحرایی مسن نسبت به جوان، ممکن است با اختلالات مربوط به سن در حافظه مرتبط باشد. با دریافت ۲۵۰ mg/kg گلوکز، مقادیر گلوکز خارج سلولی در هیپوکامپ در مقادیر پایه باقی می‌ماند. پس می‌توان نتیجه گرفت که بهبود حافظه با به حالت عادی درآمدن گلوکز خارج سلولی در هیپوکامپ مرتبط است [۴]. ولی گزارشات به دست آمده اظهار می‌دارند که اثربخشی انتقال گلوکز به فضای خارج سلولی در مسن‌ها کاهش‌یافته و جذب گلوکز به وسیله نورون‌ها حداقل به صورت موضعی در هیپوکامپ، به صورت موثری جبران نمی‌شود [۱]. گلوکز به وسیله انتقال‌دهنده‌ی گلوکز GLUT1 که در سلول‌های اندوتلیال دیواره مویرگ‌ها قرار دارد، انتقال می‌یابد. توزیع GLUT 1 در طرف رگی[1] به میزان ۳ تا ۴ برابر طرف مغزی[2]، سبب ایجاد یک گرادیان گلوکز می‌گردد که ورود گلوکز به مغز را تسهیل می‌کند. از نقطه‌نظر انتقال گلوکز، نباید یک اختلال موضعی در انتقال گلوکز از خون به مغز وجود داشته باشد زیرا گلوکز خون برای به حالت عادی برگرداندن مقادیر گلوکز خارج سلولی، باید بالا باشد. نتایج به دست آمده اظهار می‌دارند که ممکن است یک اختلال در انتقال گلوکز از خون به مغز توسط GLUT 1 همراه با پیری به وجود آید [۱]. همچنین چون اپی‌نفرین به میزان زیادی مسوول افزایش در گلوکز خون پس از تنش است، یافته‌ها اظهار می‌دارند که پیر شدن همراه با تضعیف ساز و کارهایی است که در آنها آزاد شدن اپی‌نفرین باعث افزایش در مقادیر گلوکز خون می‌شود [۴]. یافته‌های اخیر نشان می‌دهند که مقادیری از اپی‌نفرین که باعث افزایش بسیار در مقادیر گلوکز خون در موش‌های صحرایی جوان می‌شود، فقط به میزان اندکی در موش‌های صحرایی مسن افزایش می‌یابد. احتمالا عدم اتصال اپی‌نفرین به

2 - Four-arm radial maze or plus maze

1 - Luminal
2 - Abluminal



[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]

گیرنده‌های کبدی، آزادسازی گلوکز و سطح گلوکز خون را کاهش می‌دهد. بنابراین میزان گلوکز مغز در طی آموزش به صورت آشکاری کاهش یافته و در نتیجه منجر به پردازش ضعیف و فراموشی سریع حافظه‌های جدید می‌شود. این یافته‌ها بیان می‌کنند که یک ناکارآیی در سطح گیرنده‌های آدرنرژیک کبدی و انتقال سیگنال در موش‌های صحرایی پیر وجود دارد [۴]. ساز و کارهای تعیین اثرات گلوکز بر حافظه به صورت تحقیقات جدی در طول سال‌های گذشته دنبال شده است. احتمال نمی‌رود که گلوکز فرآیندهای شناختی را تنها از طریق یک ساز و کار تحت تاثیر قرار دهد و یافته‌هایی وجود دارند مبنی بر اینکه گلوکز هم از طریق ساز و کارهای محیطی و هم به وسیله‌ی مکانیسم‌های مرکزی فرآیندهای یادگیری و حافظه را تسهیل می‌کند [۲، ۴، ۵]. گلوکز به آسانی از سد خونی مغزی عبور می‌کند [۵، ۱۵]. بنابراین، این مساله که گلوکز به وسیله‌ی تحت تاثیر قرار دادن مستقیم فرآیندهای مرکزی، حافظه را تعدیل می‌کند قابل قبول به نظر می‌رسد [۱، ۱۶]. به علت اینکه گلوکز به آسانی به دستگاه عصبی مرکزی وارد می‌شود، دو امکان موجود برای اثر آن از طریق گلیکولیتیک و یا متابولیسم اکسیداتیو همچنین تداخل عمل با مسیرهای تولید برای تشکیل میانجی‌های عصبی موثر در تشکیل حافظه و یادگیری از جمله گابا، گلوتامات و استیل کولین می‌باشد [۳]. همچنین تجویز مستقیم گلوکز به مناطق ویژه‌ای از مغز، حافظه را تعدیل می‌کند و قویا بیان می‌دارد که تغییر در میزان گلوکز مایع خارج سلولی مغز، می‌تواند فرآیندهای حافظه را تحت تاثیر قرار دهد و یک اثر مرکزی را برای گلوکز پیشنهاد می‌کند [۴، ۵، ۱۶]. مطالعات مختلف سه ناحیه‌ی سپتوم، هیپوکامپ و آمیگدال را به عنوان مناطق مغزی که گلوکز بر آنها اثر دارد مشخص می‌کنند [۳]. مکانیسم احتمالی دیگر که گلوکز از طریق آن اثر خود را اعمال می‌کند، افزایش آزادسازی استیل کولین در مغز در طی شرایط یادگیری و حافظه می‌باشد و در نتیجه سیستم کولینرژیک در تنظیم یادگیری و حافظه و سایر اعمال شناختی به وسیله‌ی گلوکز نقش دارد [۱۵، ۱۷]. تحقیقات انجام شده در رابطه با اثرات گلوکز بر حافظه به وسیله‌ی این نظریه پشتیبانی می‌گردند که گلوکز به عنوان واسطه‌ی آزادسازی اپی‌نفرین محیطی و تعدیل اعمال مغزی عمل می‌کند. لذا مطالعات اولیه در مورد گلوکز مکانیسم‌های محیطی را برای عمل آن پیشنهاد کرده و تجویز محیطی آن را به کار می‌برند. مکانیسم احتمالی دیگر برای تحت تاثیر قرار دادن فرآیندهای یادگیری و حافظه توسط گلوکز، اثر از طریق کانال‌های پتاسیمی وابسته به ATP (K-ATP) می‌باشد [۱، ۵]. یافته‌های حاصل از آزمایشات مختلف نشان می‌دهند که داروهایی که به درون خون و یا به صورت مرکزی تجویز شده و کانال‌های KATP را باز می‌کنند، یادگیری و حافظه را تضعیف کرده در حالی که داروهایی که کانال را می‌بندند، یادگیری و حافظه را افزایش می‌دهند. همچنین، تاثیرات این داروها با گلوکز همکاری متقابل دارند به این طریق که گلوکز تاثیرات داروهای بازکننده‌ی کانال را از بین برده و تاثیرات داروهای بسته‌کننده‌ی کانال را افزایش می‌دهد [۱۵]. نتایج مربوط به آزمون حافظه، یک ماه بعد نشان دادند که در هیچ کدام از گروه‌های کنترل، شاهد سرم فیزیولوژیک و دریافت‌کننده‌ی گلوکز در هر دو سن، بین میانگین پاسخ صحیح روز پنجم آموزش و آزمون حافظه‌ی روز سی‌ام، تفاوت معنی‌داری وجود ندارد. در رابطه با اثر گلوکز بر حافظه، در گزارشی از گلد آمده است که موش‌های صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی که میزان ۱۰۰میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن گلوکز را بلافاصله پس از آموزش و به صورت زیرپوستی دریافت نمودند، هنگامی که ۲۴ ساعت بعد برای حافظه متعاقب آزمون شدند، در صورت دریافت شوک پایی با شدت کم (۰/۵mA)، حافظه‌ی متعاقب افزایش یافته و در صورت دریافت شوک پایی با شدت بالاتر (۰/۷ mA)، کاهش حافظه‌ی متعاقب را نشان دادند [۱۳]. می‌توان دریافت که گلوکز نتوانسته است اثر بهبوددهندگی خود را بر حافظه‌ی طولانی‌مدت اعمال نماید.

## نتیجه‌گیری

تجویز گلوکز پیش از آموزش، موجب افزایش یادگیری در موش‌های جوان و پیر می‌گردد. گلوکز احتمالا در مغز به وسیله‌ی تغییر متابولیسم نورونی، فعالیت نورونی و یا تولید میانجی‌های عصبی عمل می‌کند.

**References:**

[1] Messier C. Glucose improvement of memory: a review. ***Eur J Pharmacol*** 2004;490(1-3):33-57.
[2]Gold PE. Coordination of multiple memory systems. ***Neurobiol Learn Mem*** 2004;82(3):230-42.
[3] Korol DL,Gold PE. Glucose, memory and aging. ***Am J Clin Nutr*** 1998;67(4):764S-771S.
[4] Gold PE. Glucose and age-related changes in memory. ***Neurobiol Aging*** 2005;Suppl 1:60-4.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]

[5] McNay EC, Gold PE. Food for thought: Fluctuations in brain extracellular glucose provide insight into the mechanisms of memory modulation. ***Behav Cogn Neurosci Rev*** 2002;1(4):264-80.
[6] McNay EC, Canal CE. Sherwin RS. Gold PE. Modulation of memory with septal injections of morphine and glucose: Effects on extracellular glucose levels in the hippocampus. ***Physiol Behav*** 2006;87(2):298-303.
[7] Martin PY, Benton D. The influence of a glucose drink on a demanding working memory task. ***Physiol Behav*** 1999;67(1):69-74.
[8] Ragozzino ME, Parker ME, Gold PE. Spontaneous alternation and inhibitory avoidance impairments with morphine injections into the medial septum. Attenuation by glucose administration. ***Brain Res*** 1992;597(2):241-9.
[9] Mohanty A, Flint RW. Differential effects of glucose on modulation of emotional and nonemotional spatial memory tasks. ***Cogn Affect Behav Neurosci*** 2001;1(1):90-5.
[10] Mcnay EC, Gold PE. Age-related differences in hippocampal extracellular fluid glucose concentration during behavioral testing and following systemic glucose administration**. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*** 2001;56(2):B66-71.
[11] Moazedi AA, Ebrahimi S, Chinipardaz R. Comparison of spatial learning in male and female rats by using of Y-MAZE. ***The journal of science, shiahid chamran university*** 1379;56:B66-B71. [in persian]
[12] Moazedi AA, Motamedi F. Effect of monosianoganglioside on discriminative learning in rat by using of Y-MAZE. ***The journal of biology of iran*** 1374;1(1):10-24.[in persian]
[13] Gold PE,Vogt J, Hall JL. Glucose effects on memory: behavioral and pharmacological characteristics. ***Behav Neural Biol*** 1986;46(2):145-55.
[14] Men D, McCarty R, Gold PE. Enhanced release of norepinephrine in rat hippocampus during spontaneous alternation tests. ***Neurobiol Learn Mem*** 1999;71(3):289-300.
[15] Stefani MR, Nicholson GM, Gold PE. ATP-sensitive potassium channel blockade enhances spontaneous alternation performance in the rat: a potential mechanism for glucose-mediated memory enhancement. ***Neuroscience*** 1999;93(2):557-63.
[16] Men D, McCarty R, Gold PE. Enhanced release of norepinephrine in rat hippocampus during spontaneous alternation tests. ***Neurobiol Learn Mem*** 1999;71(3):289-300.
[17] Gülpinar MA, Yegen BC. The physiology of learning and memory: role of peptides and stress. ***Curr Protein Pept Sci*** 2004;5(6):457-73.

[ Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-08-02 ]