The Effect of Grape Seed Oil and Vitamin E on Learning, Spatial Memory, and Anxiety Behaviors in Rats Exposed to Social Isolation

Zahra Saeni[1], Masoumeh Asle-Rousta[2], Rahim Amini[3]

1. MSc student, Department of Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-0258-9192
2. Assistant professor, Department of Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran. (Corresponding Author),Tel: 024-33460463, Email: mrousta@iauz.ac.ir, ORCID ID: 0000-0002-2087-5483
3. Assistant professor, Department of Biology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3636-9956

ABSTRACT

Background and Aim: Social isolation is a kind of stress, which by inducing oxidative stress in the nervous system causes behavioral disorders such as memory impairment, and anxiety. In this study we investigated the effect of grape seed oil (GSO) and its major component, vitamin E on cognitive behavior, anxiety, and hippocampal oxidative stress in adult male rats exposed to chronic social isolation.

Materials and Methods: Animals were divided into isolated and non-isolated groups. In the isolated group the rats were isolated socially for 8 consecutive weeks and were treated with GSO (2 ml/kg body weight) or alpha-tocopherol (30 mg/kg body weight).

Results: Social isolation reduced the time spent in the target quarter in the Morris water maze test ($P < 0.01$), and lowered the percentages of open-arm entrance and time spent in the open arm of the elevated plus-maze ($P < 0.001$). In addition, it increased malondialdehyde levels ($P < 0.01$), decreased glutathione content ($P < 0.01$), and enhanced catalase activity ($P < 0.001$) in the hippocampus. GSO and vitamin E prevented these changes in socially isolated animals.

Conclusion: It is concluded that GSO and vitamin E possibly reduce anxiety and memory deficits caused by social isolation through suppressing oxidative stress.

Keywords: Grape seed oil, Alpha-tocopherol, Memory, Oxidative stress, Social isolation.

Received: June 13, 2023 **Accepted:** Oct 23, 2023

How to cite the article: Zahra Saeni, Masoumeh Asle-Rousta, Rahim Amini. The Effect of Grape Seed Oil and Vitamin E on Learning, Spatial Memory, and Anxiety Behaviors in Rats Exposed to Social Isolation. SJKU 2024;29(3):1-12.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و نه / مرداد و شهریور ۱۴۰۳/۱۲-۱

اثر روغن هسته انگور و ویتامین E بر یادگیری، حافظه فضایی و رفتارهای اضطرابی در رت های مواجه شده با انزوای اجتماعی

زهرا صائنی[۱]، معصومه اصل روستا[۲]، رحیم امینی[۳]

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران. کد ارکید ۹۱۹۲-۰۲۵۸-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۲. استادیار، گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران. (نویسنده مسئول) تلفن: ۳۳۴۶۰۴۶۳-۰۲۴، پست الکترونیک mrousta@iauz.ac.ir کد ارکید ۵۴۸۳-۲۰۸۷-۰۰۰۲-۰۰۰۰

۳. استادیار، گروه زیست شناسی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران. کد ارکید ۹۹۵۶-۳۶۳۶-۰۰۰۲-۰۰۰۰

چکیده

زمینه و هدف: انزوای اجتماعی نوعی استرس است که با القای استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی به پیدایش اختلالات رفتاری نظیر نقص حافظه، اضطراب و افسردگی منجر می‌شود. در این تحقیق، اثر روغن هسته انگور و ترکیب اصلی آن (ویتامین E) را بر رفتارهای شناختی و اضطرابی و استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ رت های نر بالغ مواجه شده با انزوای اجتماعی مزمن بررسی شد.

مواد و روش‌ها: حیوانات به گروه‌های منزوی و غیر منزوی تقسیم شدند. گروه‌های منزوی به مدت ۸ هفته متوالی با انزوای اجتماعی مواجه شدند و توسط روغن هسته انگور (۲ میلی‌لیتر بر کیلوگرم وزن بدن) یا آلفاتوکوفرول (۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) تیمار شدند.

یافته‌ها: انزوای اجتماعی موجب کاهش معنی‌دار زمان سپری شده در ربع دایره هدف در ماز آبی موریس شد $P<۰/۰۱$ و درصد ورود به بازوی باز و درصد زمان ماندن در بازوی باز ماز بعلاوه مرتفع را به طور معنی‌داری کاهش داد $P<۰/۰۱$. علاوه بر این، انزوای اجتماعی موجب افزایش سطح مالون دی آلدهید $P<۰/۰۱$ ، کاهش سطح گلوتاتیون $P<۰/۰۱$ و افزایش فعالیت آنزیم کاتالاز $P<۰/۰۱$ در هیپوکامپ شد. روغن هسته انگور و ویتامین E از بروز این تغییرات در رت‌های منزوی جلوگیری کردند.

نتیجه‌گیری: نتیجه‌گیری می‌شود که روغن هسته انگور و ویتامین E احتمالاً از طریق مهار استرس اکسیداتیو بتوانند اضطراب و نقص حافظه ناشی از انزوای اجتماعی را کاهش دهند.

کلمات کلیدی: روغن هسته انگور، آلفاتوکوفرول، حافظه، استرس اکسیداتیو، انزوای اجتماعی

وصول مقاله:۱۴۰۲/۳/۲۳ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۲/۷/۴ پذیرش:۱۴۰۲/۸/۱

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

مقدمه

انزوای اجتماعی در حالت حاد و مزمن با نقص حافظه، اضطراب، افسردگی و شیزوفرنی در ارتباط است (۱). انزوا در زمان‌های مختلف از عمر، اثرات مخربی بر سیستم عصبی می‌گذارد. انزوای مادر باردار و همچنین انزوا در زمان نوزادی، نوجوانی و بزرگسالی بر عملکرد مغز اثر گذاشته و به بروز اختلالات رفتاری منجر می‌شود (۲-۴). تحقیقات نشان داده است که انزوا فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را افزایش می‌دهد و علاوه بر افزایش سطح گلوکوکورتیکوئیدها، موجب تحریک اعصاب سمپاتیک و افزایش سطح کاتکول‌امین‌ها در خون می‌شود. این وقایع با پیدایش استرس اکسیداتیو-نیتروزاتیو و التهاب در نواحی مختلف مغز از جمله هیپوکامپ در ارتباط است (۵، ۲، ۱). با توجه به اینکه استرس اکسیداتیو، نقش مهمی در تغییرات رفتاری ناشی از انزوای اجتماعی ایفا می‌کند (۶) به نظر می‌رسد که مهار آن نیز بتواند تا حد زیادی از بروز اختلالات رفتاری در شرایط انزوا جلوگیری نماید.

روغن هسته انگور (Vitis vinifera) حاوی مقادیر فراوانی ترکیبات لیپوفیلیک (نظیر ویتامین E، اسیدهای چرب غیراشباع و فیتواسترول) و ترکیبات هیدروفیل (نظیر فنل‌ها، فلاونوئیدها و کاروتنوئیدها) است. تحقیقات نشان داده است که روغن هسته انگور دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، هپاتوپروتکتیو و نورپروتکتیو است (۷-۹). ایزومرهای مختلف ویتامین E نظیر آلفا، بتا، گاما و دلتا توکوفرول در روغن هسته انگور وجود دارد و مقدار آلفاتوکوفرول بیش از بقیه است. اثر آنتی‌اکسیدانی روغن هسته انگور تا حد زیادی به این ترکیب نسبت داده شده است (۱۱و۱۰). ویتامین E، التهاب و استرس اکسیداتیو را در مغز کاهش می‌دهد (۱۲) و اثرات محافظتی آن در بیماری‌های نورودژنراتیو نظیر آلزایمر و پارکینسون گزارش شده است (۱۳، ۱۴). با توجه به شواهد موجود، این فرضیه به وجود آمد که احتمالاً روغن هسته انگور و ویتامین E بتوانند از طریق مهار استرس اکسیداتیو، آسیب‌های شناختی و اضطراب ناشی از انزوای اجتماعی را کاهش دهند؛ بنابراین در تحقیق حاضر، اثر روغن هسته انگور و آلفاتوکوفرول بر یادگیری، حافظه فضایی و رفتارهای اضطرابی در رت‌های نر بالغ مواجه شده با انزوای اجتماعی بررسی و اثر آن ها بر سطح مالون دی‌آلدهید (MDA) و گلوتاتیون (GSH) و فعالیت آنزیم کاتالاز در هیپوکامپ این حیوانات سنجیده شد.

مواد و روش‌ها

در مطالعه حاضر، رت‌های نر نژاد ویستار به وزن ۲۲۰-۲۰۰ گرم از انستیتو پاستور (ایران) خریداری و در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (دمای ۲۵-۲۳ درجه سلیسیوس، سیکل روشنایی/تاریکی با الگوی ۱۲/۱۲ ساعت و دسترسی آسان به آب و غذا) نگهداری شدند. پس از یک هفته، حیوانات به ۷ گروه (هر گروه شامل ۱۰ رت) به ترتیب ذیل تقسیم شدند:

۱- گروه کنترل (تیماری دریافت نکرد).

۲- گروه روغن هسته انگور (GSO): روغن هسته انگور (آدونیس-گل دارو، ایران) را با دوز ml/kg body weight ۲ دریافت نمود (۹).

۳- گروه روغن ذرت (CO): روغن ذرت (آدونیس-گل دارو، ایران) را با دوز ml/kg body weight ۰/۴ را به عنوان حلال ویتامین E دریافت کرد.

۴- گروه ویتامین E (VE): ویتامین E (سیگما، امریکا) را با دوز mg/kg ۳۰ دریافت نمود (۱۵).

۵- گروه انزوا (I) به مدت ۸ هفته متوالی به تنهایی در قفس قرار گرفتند و ارتباط بینایی و لمسی با حیوانات دیگر نداشتند (۶).

۶ و ۷- گروه‌های انزوا-روغن هسته انگور (I-GSO) و انزوا-ویتامین E (I-VE) که علاوه بر مواجهه با انزوای اجتماعی به ترتیب با روغن هسته انگور و ویتامین E تیمار شدند.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

تیمارها به مدت ۸ هفته به صورت گاواژ انجام گرفت. حیوانات غیر ایزوله نیز در همین مدت به تعداد ۴ رت در هر قفس نگهداری شدند. تست ماز آبی موریس در روزهای ۵۶-۵۲ (برای بررسی یادگیری و حافظه فضایی) انجام گرفت و پس از پایان دوره نیز آزمون ماز بعلاوه مرتفع (برای سنجش اضطراب) انجام گرفت. پس از آزمون‌های رفتاری، هیپوکامپ حیوانات برای مطالعات بیوشیمیایی (اندازه‌گیری سطح MDA و GSH و بررسی فعالیت کاتالاز) برداشته شد.

آزمون ماز آبی موریس در دو مرحله انجام گرفت. در مرحله اول، رت‌ها به مدت ۴ روز متوالی هر روز ۴ بار (پشت سر هم) در یک تانک آبی شنا کردند تا با استفاده از نشانه‌هایی که در اطراف تانک قرار داشت محل سکوی پنهان را (که یک سانتی‌متر در زیر سطح آب قرار داشت) پیدا کرده و ۲۰ ثانیه بر روی سکو قرار بگیرند. در هر دوره، حیوان به مدت ۹۰ ثانیه فرصت داشت تا سکو را پیدا کند و اگر سکو را پیدا نمی‌کرد توسط پژوهشگر به سمت سکو هدایت می‌شد. مدت زمان رسیدن به سکو (ثانیه) و مسافت طی شده برای رسیدن به سکو (سانتی‌متر) توسط نرم افزار MazeRouter (تبریز، ایران) ثبت شد. مرحله دوم در روز پنجم انجام شد. سکوی پنهان برداشته شد و هر حیوان ۶۰ ثانیه فرصت داشت تا در تانک شنا کند. زمان سپری شده در ربع دایره هدف (که سکوی پنهان در ۴ روز قبلی در آنجا قرار داشت) ثبت شد (۱۶).

ماز بعلاوه مرتفع از دو بازوی باز و دو بازوی بسته (به صورت بعلاوه) تشکیل شده است و در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متری از سطح زمین قرار دارد. هر حیوان یک بار به مدت ۵ دقیقه در این آزمون مورد بررسی قرار می‌گیرد. حیوان در مربع وسط بازوها (رو به بازوی باز) قرار داده شد و تعداد ورود به بازوی باز (OAE) و زمان ماندن در این بازو (OAT) محاسبه شد (۱۶).

برای انجام آزمون های بیوشیمیایی، نمونه‌های هیپوکامپ در بافر تریس اسید کلریدریک هموژن شدند و پس از سانتریفیوژ، محلول رویی برای مطالعات بیوشیمیایی برداشته شد. تعیین غلظت پروتئین با استفاده از آلبومین سرم گاوی انجام گرفت.

سطح MDA در تحقیق حاضر به عنوان شاخص پراکسیداسیون لیپیدی اندازه‌گیری شد. این روش بر اساس واکنش MDA با تیوباربیتوریک اسید (TBA) و تشکیل کمپلکس صورتی است که در طول موج ۵۳۲ نانومتر جذب می شود. ابتدا ۰/۵ میلی لیتر محلول ۱۰٪ تری کلرواستیک اسید به ۰/۲۵ میلی لیتر نمونه هموژنه اضافه شد و به مدت ۵ دقیقه در آب جوش قرار گرفت. پس از خنک شدن لوله ها تا دمای اتاق، نمونه ها سانتریفیوژ شدند. مایع رویی در هر لوله به لوله های جدید حاوی محلول TBA اضافه شد. هر لوله به مدت ۱۵ دقیقه در یک حمام آب جوش قرار داده شد و پس از خنک شدن تا دمای اتاق، جذب در طول موج ۵۳۲ نانومتر خوانده شد. غلظت MDA به صورت نانومول در میلی‌گرم پروتئین محاسبه و در نتایج به صورت درصد از کنترل نمایش داده شد.

برای ارزیابی سطح GSH، ۰/۵ میلی‌لیتر نمونه‌ی هموژنه هیپوکامپ به ۱ میلی‌لیتر اسید سولفوسالیسیلیک اضافه و موجب پیدایش رسوب شد. رسوب با سانتریفیوژ جدا شد. نمونه رویی با ′۵،۵- دیتیوبیس (۲-نیتروبنزوئیک اسید) و بافر فسفات مخلوط شده و رنگ زردی را تولید کرد. جذب در طول موج ۴۱۲ نانومتر خوانده شد. سطح GSH به صورت میکروگرم بر میلی‌گرم پروتئین نشان داده شد.

فعالیت آنزیم کاتالاز در هیپوکامپ با استفاده از کیت مربوطه (آرسام فرازیست، ایران) سنجیده شد. به طور خلاصه برای تعیین فعالیت آنزیم از عملکرد پراکسیداسیونی کاتالاز استفاده شد و بر اساس واکنش کاتالاز با متانول در غلظت مناسب پراکسید هیدروژن بود. فرمالدئید تولید شده در این واکنش، یک کمپلکس بنفش رنگ در حضور معرف کروموژن ایجاد شد. میزان جذب نمونه ها در طول

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

موج ۵۵۰ نانومتر اندازه‌گیری شد و پس از انجام محاسبات، فعالیت آنزیم به صورت U/mg پروتئین ارائه شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از SPSS نسخه ۱۶ انجام گرفت. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار در مقایسه با کنترل ارائه شد. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمونTukey برای مقایسه بین گروه‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه تغییرات زمان و مسافت برای رسیدن به سکو در طی ۴ روز تست ماز آبی موریس در هر گروه از آزمون Repeated measurements استفاده شد. P < ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به نتایج آزمون Repeated measurements، زمان و مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی مخفی در همه گروه‌ها از روز اول تا چهارم تمرین در آزمون ماز آبی موریس به میزان قابل توجهی کاهش یافت (P < ۰/۰۰۱)؛ بنابراین همه گروه‌ها مکان سکو را یاد گرفتند. یادگیری در گروه انزوا در مقایسه با کنترل ضعیف‌تر بود به طوری که حیوانات این گروه در روز چهارم، زمان بیشتری را برای رسیدن به سکو صرف کردند (P < ۰/۰۰۱) و همچنین در روزهای سوم و چهارم، مسافت بیشتری را شنا کردند تا به سکو برسند (به ترتیب P< ۰/۰۵ و P< ۰/۰۰۱). روغن هسته انگور و ویتامین E با کاهش زمان صرف شده در روز چهارم تمرین توانستند یادگیری را در موش‌های منزوی بهبود بخشند (P < ۰/۰۱). مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در روزهای سوم و چهارم نیز در گروه‌های انزوا-روغن هسته انگور (به ترتیب P < ۰/۰۵ و P< ۰/۰۰۱) و انزوا-ویتامین E (به ترتیب P < ۰/۰۵ و P< ۰/۰۰۱) کاهش یافت (شکل ۱A,B).

نتایج مرحله دوم آزمون ماز آبی موریس (تست پروب) نیز حاکی از بروز اختلال حافظه در رت‌های گروه انزوا بود. این حیوانات در مقایسه با گروه کنترل، زمان کمتری را در ربع دایره هدف سپری کردند (P < ۰/۰۱). تیمار این حیوانات با روغن هسته انگور و ویتامین E موجب افزایش معنی‌دار زمان سپری شده در ربع دایره هدف در مقایسه با گروه انزوا شد (P < ۰/۰۵) (شکل ۱C). تیمار ۸ هفته‌ای با روغن هسته انگور، روغن ذرت و ویتامین E در موش‌های صحرایی غیر ایزوله تأثیر معنی‌داری بر فاکتورهای مربوط به آزمون ماز آبی موریس نداشت.

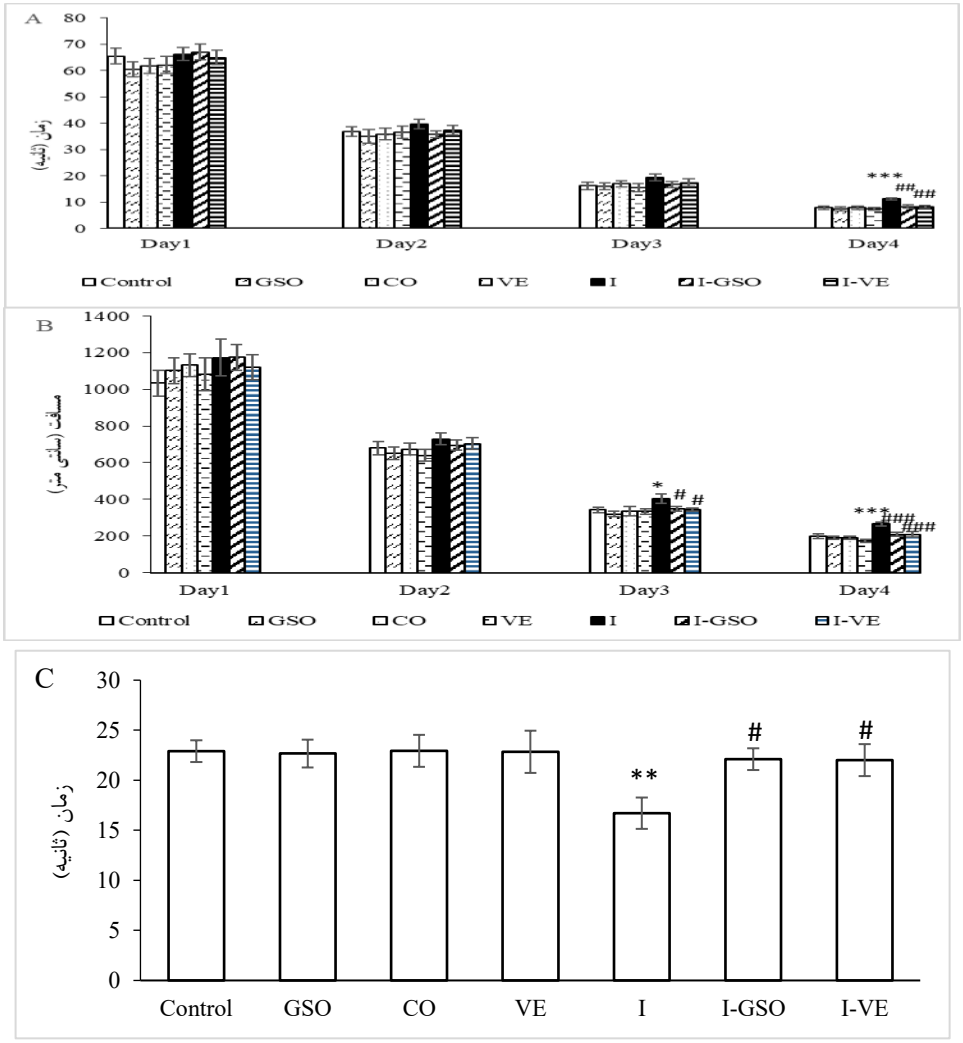
نتایج آزمون ماز بعلاوه مرتفع نیز رفتار اضطرابی را در موش‌های گروه انزوا نشان داد؛ زیرا درصد ورود به بازوی باز و زمان ماندن در این بازو در این حیوانات در مقایسه با گروه کنترل کمتر بود (P < ۰/۰۰۱). روغن هسته انگور و ویتامین E هر دو به طور قابل توجهی درصد ورود به بازوی باز (P < ۰/۰۱) و درصد زمان ماندن در بازوی باز (P < ۰/۰۰۱) را در رت‌های منزوی افزایش دادند (جدول ۱). تیمار روغن هسته انگور، روغن ذرت و ویتامین E در حیوانات غیر ایزوله تأثیر معنی‌داری بر فاکتورهای مورد نظر در آزمون ماز بعلاوه مرتفع نداشت (جدول ۱).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

جدول ۱. اثر روغن هسته انگور و ویتامین E بر رفتار اضطرابی در رت‌های مواجه شده با انزوای اجتماعی. نتایج به صورت میانگین ± خطای معیار ارائه شده است. ۱۰ سر رت در هر گروه قرار دارد. $P < ۰/۰۰۱$ * در مقایسه با گروه کنترل، $P < ۰/۰۱$ ## و $P < ۰/۰۰۱$ ### در مقایسه با گروه انزوا.**

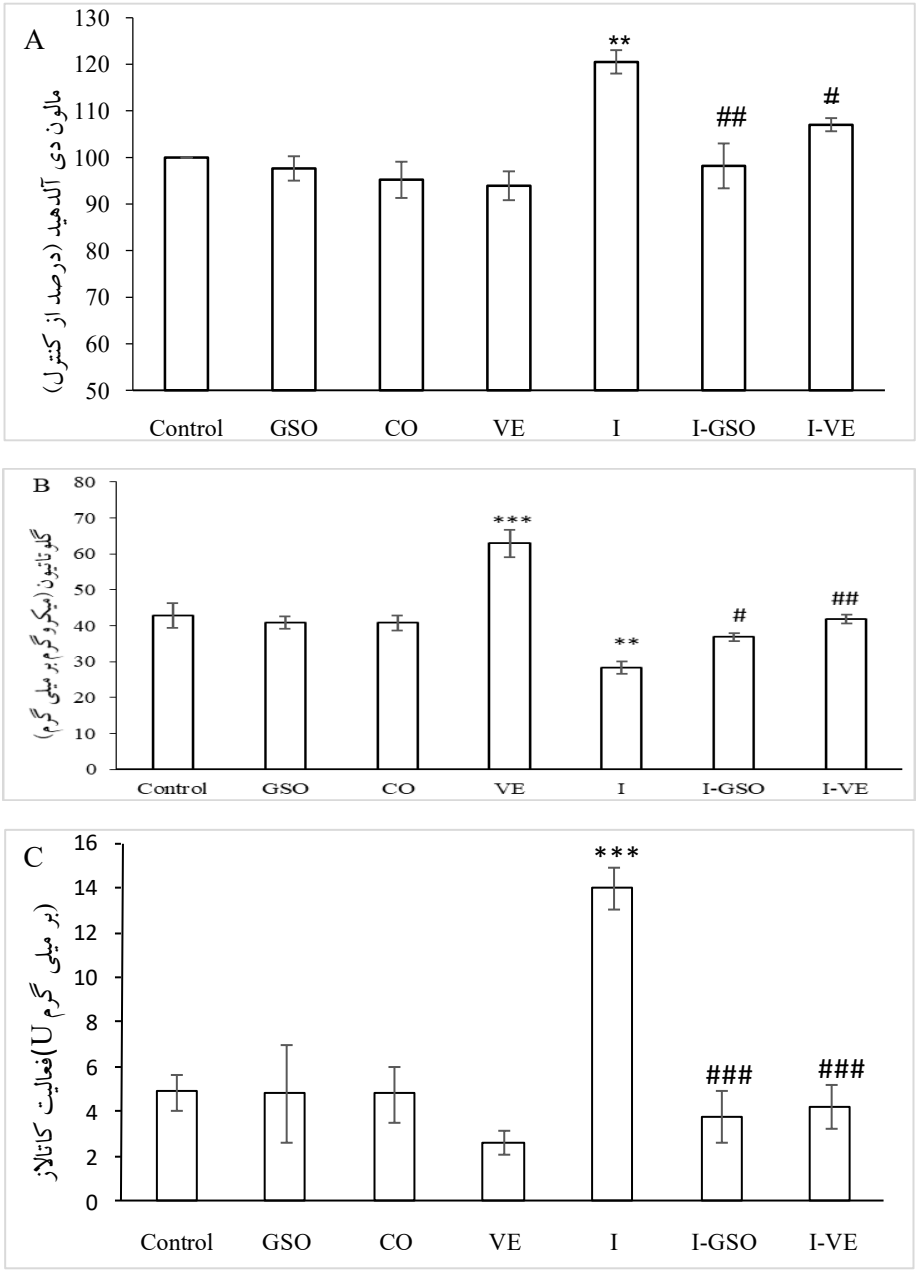
گروه	درصد ورود به بازوی باز	درصد زمان ماندن در بازوی باز
کنترل	۵۲/۵ ± ۲/۷۹	۵۰/۸۸ ± ۱/۴۹
روغن هسته انگور	۵۲/۰۶ ± ۳/۶۸	۵۱/۹۹ ± ۰/۸۷
روغن ذرت	۵۰/۴ ± ۳/۴۵	۵۱/۱۰ ± ۱/۱۹
ویتامین E	۵۲/۷۶ ± ۳/۲۶	۵۰/۸۳ ± ۱/۸۷
انزوا	۳۳/۱۶ ± ۳/۹۷ ***	۳۸/۱۸ ± ۲/۸۱ ***
انزوا- روغن هسته انگور	۴۹/۲۳ ± ۳/۵۵ ##	۵۰/۳۰ ± ۱/۲۶ ###
انزوا- ویتامین E	۴۹/۹ ± ۴/۵۲ ##	۴۹/۶۳ ± ۱/۷۹ ###



نمودار ۱. اثر روغن هسته انگور و ویتامین E بر یادگیری و حافظه فضایی در رت‌های مواجه شده با انزوای اجتماعی. (A) زمان و (B) مسافت طی شده برای رسیدن به سکوی پنهان در روزهای یادگیری و (C) زمان سپری شده در ربع دایره هدف در تست پروب را نشان می دهد. ۱۰ سر رت در هر گروه قرار دارد. $P < ۰/۰۵$ *، $P < ۰/۰۱$ **، $P < ۰/۰۰۱$ * در مقایسه با گروه کنترل، $P < ۰/۰۵$ #، $P < ۰/۰۱$ ## و $P < ۰/۰۰۱$ ### در مقایسه با گروه انزوا. کنترل (Control)، روغن هسته انگور (GSO)، روغن ذرت (CO)، ویتامین E (VE)، انزوا (I)، انزوا-روغن هسته انگور (I-GSO) و انزوا-ویتامین E (I-VE).**

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]



نمودار ۲. اثر روغن هسته انگور و ویتامین E بر استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ رت های مواجه شده با انزوای اجتماعی. (A) سطح مالون دی آلدهید، (B) سطح گلوتاتیون و (C) فعالیت کاتالاز را نشان می دهد. ۵ سر رت در هر گروه قرار دارد. $P < ۰/۰۱$ **، $P < ۰/۰۰۱$ * در مقایسه با گروه کنترل، $P < ۰/۰۵$ #، $P < ۰/۰۱$ ## و $P < ۰/۰۰۱$ ### در مقایسه با گروه انزوا. کنترل (Control)، روغن هسته انگور (GSO)، روغن ذرت (CO)، ویتامین E (VE)، انزوا (I)، انزوا-روغن هسته انگور (I-GSO) و انزوا-ویتامین E (I-VE).**

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

سطح MDA در هیپوکامپ رت‌های گروه انزوا در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (P < ۰/۰۱). روغن هسته انگور و ویتامین E هر دو تا حد زیادی از افزایش MDA در حیوانات منزوی جلوگیری کردند (به ترتیب P < ۰/۰۱ و P < ۰/۰۵) (شکل ۲A).

انزوای اجتماعی مزمن به طور قابل توجهی سطح GSH را در هیپوکامپ موش کاهش داد (P < ۰/۰۱). روغن هسته انگور و ویتامین E از کاهش GSH در رت های منزوی جلوگیری کردند (به ترتیب P < ۰/۰۵ و P < ۰/۰۱). ویتامین E همچنین به طور قابل توجهی محتوای GSH را در هیپوکامپ موش های صحرایی غیر ایزوله افزایش داد (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۲B).

فعالیت آنزیم کاتالاز نیز در هیپوکامپ حیوانات گروه انزوا در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت (P < ۰/۰۰۱). روغن هسته انگور و ویتامین E توانستند به طور معنی‌داری فعالیت این آنزیم را در رت‌های منزوی کاهش دهند (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۲C).

بحث

در تحقیق حاضر، هشت هفته انزوای اجتماعی موجب تضعیف یادگیری و حافظه فضایی و ظهور رفتارهای شبه اضطرابی در رت های نر بالغ شد. این نتایج با گزارش‌های Zorzo و همکاران (۴) و Maghsoud-Nia و همکاران (۱۷) همسو است.

تیمار روغن هسته انگور و ویتامین E باعث بهبود یادگیری و حافظه در رت‌های مواجه شده با انزوای اجتماعی شد. گزارش‌هایی از تقویت حافظه توسط روغن هسته انگور و ویتامین E وجود دارد. به عنوان مثال، Berahmand و همکاران (۱۸) نشان دادند که روغن هسته انگور سطح استیل‌کولین را در هیپوکامپ موش‌های دریافت‌کننده اسکوپولامین افزایش داد و عملکرد این حیوانات را در آزمایش ماز آبی موریس بهبود بخشید؛ بنابراین پیشنهاد نمودند که روغن هسته انگور، گزینه مناسبی برای درمان بیماری آلزایمر است. اثر مهاری آلفاتوکوفرول نیز بر استیل-کولین‌استراز ثابت شده است (۱۹). همچنین آلفاتوکوفرول حافظه رت‌هایی را که در زمان پیش از تولد با اتانول مواجه شدند تقویت می‌کند (۲۰). آلفاتوکوفرول از تضعیف تقویت طولانی‌مدت در ناحیه CA1 هیپوکامپ بر اثر کم‌کاری تیروئید ممانعت نموده و آپوپتوز را در این ناحیه مهار می‌کند (۲۱) ویتامین E با مهار استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ رت‌هایی که رژیم غذایی پرکربوهیدرات با چربی بالا دریافت کردند موجب بهبود حافظه کوتاه مدت و بلندمدت می‌شود (۲۲).

اثر روغن هسته انگور بر حافظه موش‌های منزوی را نمی‌توان به تنهایی به ویتامین E نسبت داد؛ زیرا روغن هسته انگور حاوی مقادیر زیادی اسیدهای چرب غیراشباع و ترکیبات آب‌دوست است و بسیاری از این ترکیبات، اختلال حافظه را بهبود می‌بخشد. به عنوان مثال، اسید لینولئیک (۲۳) و فلاونوئیدها (۲۴) را می‌توان در این رابطه نام برد. همچنین، اخیراً ثابت شده است که اسید اولئیک می‌تواند حافظه رت‌های مواجه شده با انزوای اجتماعی را تقویت کند (۱۷). نتایج آزمون ماز بعلاوه مرتفع نشان داد که روغن هسته انگور و ویتامین E هر دو توانستند رفتار شبه اضطرابی را در رت‌های منزوی کاهش دهند. گزارش‌هایی از اثر ضد اضطرابی روغن هسته انگور و ویتامین E وجود دارد که نتایج مطالعه حاضر را تائید می‌کند. Rabiee و همکاران (۲۵) مشاهده کردند که روغن هسته انگور عملکرد رت‌ها را در آزمون ماز بعلاوه مرتفع بهبود بخشید. علاوه بر این ثابت شده است که کمبود ویتامین E در دوره جنینی و همچنین در بزرگسالی باعث اضطراب در رت‌ها می‌شود (۲۶،۲۷). کاهش ویتامین E در رژیم غذایی موش‌هایی که در معرض استرس انزوای اجتماعی قرار دارند، رفتار اضطرابی آن‌ها را در مقایسه با رت‌هایی که زندگی اجتماعی داشتند افزایش داد (۲۸). اثر ضد اضطرابی برخی از ترکیبات موجود در روغن هسته انگور نیز ثابت شده است. به عنوان مثال،Bernal-Morales و همکاران (۲۹) نشان دادند که

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

مخلوطی از اسید لوریک، اسید میریستیک، اسید پالمیتیک، اسید پالمیتولئیک، اسید استئاریک، اسید اولئیک، اسید الایدیک و اسید لینولئیک با افزایش انتقال عصبی گابا، رفتار شبه اضطرابی را در موش‌ها کاهش می‌دهد. فلاونوئیدها نیز می‌توانند گیرنده‌های گابا-A را فعال کنند(۳۰). پس احتمالاً اثر ضداضطرابی روغن هسته انگور و ویتامین E به فعال شدن سیستم گاباارژیک مربوط است؛ بنابراین اندازه گیری سطح انتقال دهنده عصبی گابا در هیپوکامپ و آمیگدال و همچنین بیان و فعالیت گیرنده‌های گابا در گروه‌های انزوا-روغن هسته انگور و انزوا-ویتامینE ضروری است.

استرس اکسیداتیو نقش مهمی در نقص حافظه و بروز اضطراب در رت‌های مواجه شده با انزوای اجتماعی دارد (۳۱). در مطالعه حاضر نیز انزوای اجتماعی باعث بروز استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ موش‌ها شد به طوری که به افزایش سطح MDA، کاهش سطح GSH و افزایش فعالیت کاتالاز منجر شد. روغن هسته انگور و ویتامین E بر آسیب اکسیداتیو غلبه کردند به طوری که سطح MDA در هیپوکامپ حیوانات تحت استرس کاهش یافت، محتوای GSH افزایش یافت و فعالیت کاتالاز نیز کاهش یافت و به حد گروه کنترل رسید. Ismail و همکاران (۸) ثابت کردند که اثر محافظت عصبی روغن هسته انگور در برابر تتراکلریدکربن با غلبه بر استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی حاصل می‌شود. از سوی دیگر، ویتامین E نیز به عنوان یک نورپروتکتیو قوی شناخته شده است (۳۲). تیمار ویتامین E، استرس اکسیداتیو ناشی از تزریق گلوکوکورتیکوئید را در مغز موش کاهش می‌دهد (۳۳). در مطالعه حاضر نیز تیمار با آلفاتوکوفرول موجب افزایش سطح GSH در هیپوکامپ موش‌های غیر منزوی شد. Akbay و همکاران (۳۴) نشان دادند که ویتامین E از کاهش سطح گلوتاتیون در کبد رت‌های دریافت‌کننده آمیوداورون جلوگیری می‌کند. افزایش فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز نقش مهمی در توانایی اکسیدانی ویتامین E ایفا می‌کند و مصرف آن باعث افزایش فعالیت این آنزیم در بافت‌های مختلف موش صحرایی می‌شود (۳۵). در مورد اثری که انزوا بر فعالیت کاتالاز نشان داد گزارش‌های متناقضی نیز وجود دارد. به طور مثال Djordjevic و همکاران (۳۶) نشان دادند که ۳ هفته انزوا به کاهش فعالیت کاتالاز در هیپوکامپ منجر می‌شود. کاتالاز یک آنزیم آنتی‌اکسیدانی است که با تجزیه پراکسید هیدروژن، اثر سمی آن را از بین می‌برد. تحقیقات نشان داده است که کاهش فعالیت این آنزیم در پاتوژنز بیماری‌های مختلف نقش دارد. در عین حال، افزایش فعالیت کاتالاز نیز در پیدایش برخی بیماری‌ها دخالت دارد. به طور مثال، فعالیت کاتالاز و سوپراکسیددیسموتاز در بیماران مبتلا به افسردگیِ شدید افزایش می‌یابد (۳۷،۳۸). از آنجا که انزوای اجتماعی موجب پیدایش رفتارهای افسردگی در رت‌ها می‌شود (۳۹) افزایش فعالیت کاتالاز در مغز حیوانات گروه انزوا را می‌توان به افسردگی ناشی از انزوای اجتماعی مزمن نسبت داد. برای تقویت این فرض، بهتر است رفتار افسردگی در گروه‌های تجربی این تحقیق نیز با استفاده از آزمون‌های مربوطه نظیر تست شنای اجباری مورد مطالعه قرار بگیرد.

با توجه به نتایج به دست آمده به نظر می‌رسد سرکوب استرس اکسیداتیو در گروه انزوا-روغن هسته انگور تا حد زیادی با ویتامین E در ارتباط باشد، اگرچه سایر ترکیبات موجود در روغن هسته انگور نیز احتمالاً سیستم آنتی‌اکسیدانی را در مغز تقویت می‌کنند (۱۷،۴۰).

نتیجه‌گیری

در مجموع نتیجه‌گیری می‌شود که روغن هسته انگور، عمدتاً از طریق ویتامین E، استرس اکسیداتیو را در هیپوکامپ موش‌های منزوی سرکوب می‌کند و در نتیجه، اختلال حافظه و اضطراب ناشی از انزوای اجتماعی مزمن را کاهش می‌دهد. روغن هسته انگور احتمالاً در پیشگیری و درمان اختلالات رفتاری و بیماری‌های عصبی مؤثر است. مطالعات الکتروفیزیولوژیکی، بافت شناسی و مولکولی برای حمایت از این فرضیه مورد نیاز است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

تشکر و قدردانی

این تحقیق در مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان انجام شد. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت و توسط کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان تائید شد (کد IR.IAU.Z.REC.1399.077). از معاونت محترم پژوهشی، مسئولین و کارشناسان مرکز تحقیقات نانوبیوتکنولوژی قدردانی می شود.

منابع

1.Mumtaz F, Khan MI, Zubair M, Dehpour AR. Neurobiology and consequences of social isolation stress in animal model—A comprehensive review. Biomed Pharmacother. 2018;105:1205-1222.
2.Haj-Mirzaian A, Amiri S, Kordjazy N, Momeny M, Razmi A, Rahimi-Balaei M, et al. Lithium attenuated the depressant and anxiogenic effect of juvenile social stress through mitigating the negative impact of interlukin-1β and nitric oxide on hypothalamic–pituitary–adrenal axis function. Neuroscience. 2016;315:271-285.
3.Pittet F, Van Caenegem N, Hicks-Nelson AR, Santos Jr HP, Bradburn S, Murgatroyd C, et al. Maternal social environment affects offspring cognition through behavioural and immune pathways in rats. J Neuroendocrinol. 2019;31(9):e12711.
4.Zorzo C, Méndez-López M, Méndez M, Arias JL. Adult social isolation leads to anxiety and spatial memory impairment: Brain activity pattern of COX and c-Fos. Behav Brain Res. 2019;365:170-177.
5.Filipović D, Todorović N, Bernardi RE, Gass P. Oxidative and nitrosative stress pathways in the brain of socially isolated adult male rats demonstrating depressive-and anxiety-like symptoms. Brain Struct Funct. 2017;222(1):1-20.
6.Shao Y, Yan G, Xuan Y, Peng H, Huang QJ, Wu R, et al. Chronic social isolation decreases glutamate and glutamine levels and induces oxidative stress in the rat hippocampus. Behav Brain Res. 2015;282:201-208.
7.Bail S, Stuebiger G, Krist S, Unterweger H, Buchbauer G. Characterisation of various grape seed oils by volatile compounds, triacylglycerol composition, total phenols and antioxidant capacity. Food Chem. 2008;108(3):1122-1132.
8.Ismail AF, Moawed FS, Mohamed MA. Protective mechanism of grape seed oil on carbon tetrachloride-induced brain damage in γ-irradiated rats. J Photoch Photobio B. 2015;153:317-323.
9.Ismail AF, Salem AA, Eassawy MM. Hepatoprotective effect of grape seed oil against carbon tetrachloride induced oxidative stress in liver of γ-irradiated rat. J Photoch Photobio B. 2016;160:1-10.
10.Garavaglia J, Markoski MM, Oliveira A, Marcadenti A. Grape seed oil compounds: Biological and chemical actions for health. Nutr Metab insights. 2016;9:59-64.
11.Shinagawa FB, Santana FC, Torres LR, Mancini-Filho J. Grape seed oil: a potential functional food. Food Sci Technol. 2015;35:399-406.
12.Ambrogini P, Torquato P, Bartolini D, Albertini MC, Lattanzi D, Di Palma M, et al. Excitotoxicity, neuroinflammation and oxidant stress as molecular bases of epileptogenesis and epilepsy-derived neurodegeneration: The role of vitamin E. BBA-Mol Basis Dis. 2019;1865(6):1098-1112.
13.Boccardi V, Poli G, Cecchetti R, Bastiani P, Scamosci M, Febo M, et al. miRNAs and Alzheimer's Disease: Exploring the Role of Inflammation and Vitamin E in an Old-Age Population. Nutrients. 2023;15(3):634.
14.Schirinzi T, Martella G, Imbriani P, Di Lazzaro G, Franco D, Colona VL, et al. Dietary vitamin E as a protective factor for Parkinson's disease: clinical and experimental evidence. Front Neurol. 2019;10:148.
15.Azar AH, Oryan S, Bohlooli S, Panahpour H. Alpha-tocopherol reduces brain edema and protects blood-brain barrier integrity following focal cerebral ischemia in rats. Med Princ Pract. 2017;26(1):17-22.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

16.Mohammadi K, Mohammadi R, Asle-Rousta M, Rahnema M, Mahmazi S. Viola tricolor Hydroalcoholic Extract Improves Behavioral Deficiencies in Rats Exposed to Chronic Immobilization Stress. Braz Arch Biol Technol. 2022;65:e22210267.
17.Maghsoud-Nia L, Asle-Rousta M, Rahnema M, Amini R. Sesame Oil and Its Component Oleic Acid Ameliorate Behavioral and Biochemical Alterations in Socially Isolated Rats. Iran J Sci Technol Trans A Sci. 2021;45(4):1155-63.
18.Berahmand F, Anoush G, Hosseini MJ, Anoush M. Grape seed oil as a natural therapy in male rats with alzheimer's diseases. Adv Pharm Bull. 2020;10(3):430-436.
19.Zueva I, Lushchekina S, Shulnikova P, Lenina O, Petrov K, Molochkina E, et al. α-tocopherol, a slow-binding inhibitor of acetylcholinesterase. Chem Biol Interact. 2021;348:109646.
20.Mahdinia R, Goudarzi I, Lashkarbolouki T, Salmani ME. Vitamin E attenuates alterations in learning, memory and BDNF levels caused by perinatal ethanol exposure. Nutr Neurosci. 2019;24(10):747-761.
21.Baghcheghi Y, Mansouri S, Beheshti F, Shafei MN, Salmani H, Reisi P, et al. Neuroprotective and long term potentiation improving effects of vitamin E in juvenile hypothyroid rats. Int J Vitam Nutr Res. 2019;90(1-2):156-168.
22.Alzoubi KH, Khabour OF, Salah HA, Hasan Z. Vitamin E prevents high-fat high-carbohydrates diet-induced memory impairment: the role of oxidative stress. Physiol Behav. 2013;119:72-78.
23.Queiroz MP, Lima MD, Barbosa MQ, Melo MF, Bertozzo CC, Oliveira ME, et al. Effect of conjugated linoleic acid on memory and reflex maturation in rats treated during early life. Front Neurosci. 2019;13:370.
24.Ramezani M, Meymand AZ, Khodagholi F, Kamsorkh HM, Asadi E, Noori M, et al. A role for flavonoids in the prevention and/or treatment of cognitive dysfunction, learning, and memory deficits: a review of preclinical and clinical studies. Nutr Neurosci. 2022:156-172.
25.Rabiee Z, Davoodizadeh Z, Bijad E, Rafieian-kopaei M. Evaluation of the effects of grape seed oil on the anxiety level and motor coordination of male wistar rats. JBUMS. 2016;18(6):52-58.
26.Desrumaux CM, Mansuy M, Lemaire S, Przybilski J, Le Guern N, Givalois L, Lagrost L. Brain vitamin E deficiency during development is associated with increased glutamate levels and anxiety in adult mice. Front Behav Neurosci. 2018;12:310.
27.Terada Y, Ohashi H, Otani Y, Tokunaga K, Takenaka A. Increased anxiety-like behavior is an early symptom of vitamin E deficiency that is suppressed by adrenalectomy in rats. Br J Nutr. 2020;125(11):1310-1319.
28.Okura Y, Tawara S, Kikusui T, Takenaka A. Dietary vitamin E deficiency increases anxiety-related behavior in rats under stress of social isolation. BioFactors. 2009;35(3):273-278.
29.Bernal-Morales B, Cueto-Escobedo J, Guillén-Ruiz G, Rodríguez-Landa JF, Contreras CM. A fatty acids mixture reduces anxiety-like behaviors in infant rats mediated by GABAA receptors. BioMed Res Int. 2017;2017.
30.Hanrahan JR, Chebib M, Johnston GA. Flavonoid modulation of GABAA receptors. Br J Pharmacol. 2011;163(2):234-245.
31.Patki G, Solanki N, Atrooz F, Allam F, Salim S. Depression, anxiety-like behavior and memory impairment are associated with increased oxidative stress and inflammation in a rat model of social stress. Brain Res. 2013;1539:73-86.
32.Khanna S, Roy S, Slivka A, Craft TK, Chaki S, Rink C, et al. Neuroprotective properties of the natural vitamin E α-tocotrienol. Stroke. 2005;36(10):e144-e152.
33.Beytut E, Yilmaz S, Aksakal M, Polat S. The possible protective effects of vitamin E and selenium administration in oxidative stress caused by high doses of glucocorticoid administration in the brain of rats. J Trace Elem Med Biol. 2018;45:131-135.
34.Akbay E, Erdem B, Ünlü A, Durukan AB, Onur MA. Effects of N-acetyl cysteine, vitamin E and vitamin C on liver glutathione levels following amiodarone treatment in rats. Kardiochir Torakochirurgia Pol. 2019;16(2):88-92.
35.Chow CK, Reddy K, Tappel AL. Effect of dietary vitamin E on the activities of the glutathione peroxidase system in rat tissues. J nutr. 1973;103(4):618-624.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]

36.Djordjevic J, Djordjevic A, Adzic M, Radojcic MB. Chronic social isolation compromises the activity of both glutathione peroxidase and catalase in hippocampus of male wistar rats. Cell Mol Neurobiol. 2010;30:693-700.
37.Kodydková J, Vávrová L, Kocík M, Zak A. Human catalase, its polymorphisms, regulation and changes of its activity in different diseases. Folia Biol. 2014;60(4):153-67.
38.Tsai MC, Huang TL. Increased activities of both superoxide dismutase and catalase were indicators of acute depressive episodes in patients with major depressive disorder. Psychiatry Res. 2016;235:38-42.
39.Kazemi K, Asle-Rousta M. Effect of treadmill running on social isolation-induced behavioral deficits in male rats. Daneshvar Med. 2020;27(4):27-34.
40.Ishige K, Schubert D, Sagara Y. Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. Free Radic Biol Med. 2001;30(4):433-446.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-01]

[DOI: 10.61186/sjku.29.3.1]