مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره دهم، دی ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۵/۲۹
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۷/۲۱

# بررسی اثر متفورمین بر روی برخی شاخص‌های رفتاری در موش سوری اوارکتومی شده

مریم ذاکری[۱]، ایمان فاطمی[۲]، محمدعلی ذاکری[۳]، محمد الله توکلی[۴*]

**مقاله پژوهشی**

**مقدمه:** پیری فرآیندی اجتناب ناپذیر است که باعث افزایش احتمال بیماری و مرگ افراد می‌شود. یائسگی به عنوان بخشی از فرآیند پیری رخ می‌دهد. در این مطالعه اثر متفورمین بر میزان قدرت عضلانی، اضطراب و حافظه در موش‌های سوری ماده اوارکتومی شده بررسی شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی از ۹۶ سر موش سوری ماده ۶ ماهه در محدوده وزنی ۲۰ تا ۲۵ گرم استفاده شد. حیوانات به‌طور تصادفی به ۶ گروه ۱۶ تایی شامل گروه شم، اوارکتومی شده، اوارکتومی شده درمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین، اوارکتومی شده درمان با دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین، گروه متفورمین درمان با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین و گروه سالم تقسیم شدند. نخست حیوانات اوارکتومی شدند و سپس به مدت شش ماه با دوزهای ۱و۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین درمان شدند. سپس قدرت عضلانی، حافظه و میزان اضطراب در گروه‌های موردمطالعه بررسی شد. آنالیز آماری توسط نرم افزار ۱۶ SPSS V انجام و تفاوت بین گروه‌ها توسط آزمون واریانس یک‌طرفه تحلیل شد.

**نتایج:** نتایج مطالعه ما نشان داد که متفورمین با دوزهای ۱و۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در مقایسه با گروه اوارکتومی میزان اضطراب حیوان را به‌طور معنی‌داری کاهش داد (به ترتیب $p = ۰/۰۰۲۴$ و $p = ۰/۰۲۹۵$) و باعث افزایش حافظه شد (به ترتیب $p = ۰/۰۰۴۴$ و $p = ۰/۰۰۰۴$) و دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث بهبود قدرت عضلانی شد ($p = ۰/۰۱۴۸$).

**نتیجه‌گیری:** متفورمین دارای اثرات مفیدی بر روی اختلالات رفتاری ناشی از پیری و اوارکتومی می‌باشد.

**واژه‌های کلیدی:** پیری، متفورمین، اوارکتومی، قدرت عضلانی، حافظه، اضطراب

**ارجاع:** ذاکری مریم، فاطمی ایمان، ذاکری محمدعلی، اله توکلی محمد. **بررسی اثر متفورمین بر روی برخی شاخص های رفتاری در موش سوری اوارکتومی شده.** مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۱۰): ۲۰-۹۱۰.

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
۲- استادیار گروه آموزشی فیزیولوژی-فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
۳- کارشناسی ارشد پرستاری، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
۴- استاد گروه آموزشی فیزیولوژی-فارماکولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی-فارماکولوژی، پژوهشکده علوم پایه پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۳۲۹۲۶۲۴۱، پست الکترونیکی: allahtavakoli@gmail.com ، کد پستی :۷۷۱۹۶۱۷۹۹۶

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

## مقدمه

پیری، یک فرایند جهانی، پیش‌رونده، آسیب‌رسان و ذاتی است که در طول زمان با تجمع تدریجی آسیب‌های مختلف، کاهش کارایی عملکردی و هموستاز در بافت‌ها و سلول‌ها، همراه می‌باشد (۱،۲). انتظار می‌رود در سال ۲۰۲۵ جمعیت سالمندان (بیش از ۶۵ سال) بیش از ۸۰۰ میلیون نفر افزایش یابد (۳). افزایش سن با افزایش بیماری‌های مختلفی مانند ضعف عضلانی و ناتوانی همراه است (۴).

با افزایش تعداد سالمندان جهان به دلیل رشد علم و تکنولوژی، مسئولیت اجتماعی و اقتصادی سنگینی بر دوش جامعه و خانواده می‌باشد (۳). تحقیقات نشان داده است توانایی حافظه به صورت وابسته به سن کاهش می‌یابد (۵). با افزایش سن به تدریج رسوب آمیلوئید بتا افزایش می‌یابد. با توجه به تخریب ایجادشده عامل خطر عمده برای افزایش اختلال شناختی و زوال عقل افزایش سن است (۷, ۶).

توانایی‌های عملکردی عامل مهمی برای افراد سالخورده برای حفظ زندگی مستقل و مشارکت در فعالیت‌های خانوادگی و اجتماعی است (۲). پیری جمعیت یک واقعیت جهانی است. شناخته شده است که تغییرات در مشخصات سلامتی، بیماری‌های دژنراتیو مزمن، افزایش آسیب‌پذیری به محدودیت‌های عملکردی، از دست دادن استقلال فیزیکی و کیفیت زندگی با پیشرفت سن مرتبط است (۸).

یائسگی در زنان، یک فرآیند فیزیولوژیک پیچیده و نشان‌دهنده یک فرآیند پیری است که اغلب با اثرات جانبی پیری همراه است (۱۱-۹). کیفیت زندگی زنان ممکن است تحت تأثیر یائسگی قرارگرفته و سلامت آنان را به خطر بیندازد (۱۲). یکی از مراحل مهم زندگی یائسگی می‌باشد و بخشی از سالمندی است (۱۳). زنان پیش از یائسگی خواص عضلانی بهتری نسبت به زنان یائسه دارند درحالی‌که استفاده از درمان جایگزینی هورمون پس از یائسگی (HRT) تا حدی مانع از کاهش و یا حتی بهبود عملکرد عضله در زمان یائسگی می‌شود. درمان جایگزین هورمون شامل تجویز استروژن و پروژسترون می باشد (۱۴, ۱۰). در یائسگی، علاوه برعدم توانایی تولیدمثل، بدتر شدن خواص اسکلتی- عضلانی شروع به افزایش می‌کند که ممکن است منجر به تأثیرات زیادی در کیفیت زندگی و توانایی بهبودی از صدمات فیزیکی و درنهایت باعث کاهش سلامت زنان شود (۱۷-۱۵). گزارش‌ها نشان داده که زنان پس از یائسگی به علت پایین آمدن سطح استروژن دچار اختلالات عصبی ازجمله اضطراب می‌شوند (۱۸). هم چنین هورمون‌های تخمدان می‌توانند مناطقی از مغز مثل حافظه و یادگیری را تحت تأثیر قرار دهند. استروژن نقش حفاظتی در برابر زوال عملکردهای شناختی دارد که با پیری طبیعی رخ می‌دهد (۱۹). در دوران یائسگی زنان در معرض تغییرات مختلف اندوکرینی، جسمی و روانی قرار می‌گیرند که این تغییرات هم به کاهش سطح استروژن مرتبط می‌باشند و هم به پیری (گذر سن) که برآورد کمی هرکدام به‌تنهایی امکان‌پذیر نیست (۲۰).

متفورمین از دسته داروهای بیگوانیدی است و به صورت خوراکی مصرف می‌شود و در بیماران مبتلابه دیابت نوع دو اولین داروی انتخابی محسوب می‌شود. متفورمین از پرمصرف‌ترین کاهش‌دهنده‌های خوراکی قند خون است که باعث افت قند خون پایین‌تر از حد طبیعی بعد از مصرف آن نمی‌گردد. متفورمین برای موارد غیردیابتیک در درمان نازایی و القا تخمک‌گذاری تجویز می‌گردد. متفورمین در درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک نیز تجویز می‌شود (۲۱). مطالعات انسانی نشان می‌دهد که متفورمین ممکن است بروز بیماری‌های مرتبط با سن ازجمله بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان و مرگ ومیر را مستقل از اثرات آن بر متابولیسم گلوکز کاهش دهد (۲۳, ۲۲).

مکانیسم عمل متفورمین مشخص نیست ولی احتمالاً از طریق مهار گلوکونئوژنز تولید گلوکوز توسط کبد را کاهش می‌دهد و با تحریک انسولین میزان جذب گلوکز را در عضله و بافت چربی افزایش می‌دهد. متفورمین از طریق فعال کردن پروتئین‌کیناز وابسته به آدنوزین‌مونوفسفات (AMPK) Adenosine monophosphate-activated protein kinase سبب وقوع مکانیسمی شده که نتیجه آن جلوگیری از افزایش قند خون است (۲۴). در تحقیقات متعدد، اثرات متفورمین بر

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

القاء آپوپتوز و کاهش پرولیفراسیون سلول‌های سرطانی متنوع مانند سرطان پستان و تخمدان در محیط کشت مشاهده شده است (۲۵). متفورمین هم چنین باعث افزایش فعالیت AMPK و افزایش حفاظت آنتی‌اکسیدانی درنتیجه کاهش التهاب مزمن و تجمع آسیب اکسیداتیو می‌شود (۲۶). تحقیقات نشان داده که متفورمین، طول‌مدت سلامت و طول عمر را در موش‌ها افزایش می‌دهد (۲۷). در مطالعه قبلی که توسط این گروه انجام شد اثر متفورمین بر روی پیری القا شده با دی گالاکتوز بررسی شد نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز متفورمین باعث بهبود قدرت عضلانی، حافظه و کاهش اضطراب می‌شود (۲۸). به این دلیل که هورمون درمانی عوارض جانبی زیادی دارد یافتن داروی دیگری که عوارض کمتری داشته باشد اهمیت زیادی دارد، همان طور که اشاره شد، متفورمین در طیف گسترده‌ای از اختلالات مرتبط با افزایش سن، ایفای نقش می‌کند؛ بنابراین این مطالعه به منظور بررسی اثر متفورمین بر قدرت عضلانی، اضطراب و حافظه در موش سوری ماده اواركتومی شده انجام گرفت.

## روش بررسی

در این مطالعه تجربی تعداد ۹۶ سر موش سوری ماده با سن ۶ ماه (تهیه شده از حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان) که وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم داشتند به طور تصادفی در ۶ گروه (۱۶ موش در هر گروه) مورد آزمایش قرار گرفتند و در اتاقی تحت شرایط آرام و با حداقل استرس، در شرایط ۱۲ساعت تاریکی و ۱۲ساعت روشنایی (۷ صبح تا ۷ شب روشنایی)، دمای ۲۳ درجه سانتی‌گراد و با دسترسی آزاد به آب و غذا نگهداری شدند.

### حیوانات

حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه (۱۶ موش در هر گروه) تقسیم شدند. گروه شم که حیوانات تحت استرس جراحی قرار گرفتند و تمام مراحل جراحی اواركتومی (به جز برداشتن تخمدان‌ها) بر روی آن‌ها انجام شد و هیچ دارویی داده نشد. گروه اواركتومی شده، در این گروه موش‌ها اواركتومی شده و دارو داده نشد. گروه اواركتومی به همراه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین، در این گروه موش‌ها ابتدا اواركتومی شده و یک ماه پس از انجام اواركتومی، به مدت ۶ ماه روزانه دوز ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین در ۵ میلی‌لیتر آب آشامیدنی به صورت خوراکی دریافت کردند. گروه اواركتومی به همراه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین که حیوانات یک ماه بعد از انجام اواركتومی به مدت ۶ ماه با متفورمین با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در ۵ میلی لیتر آب آشامیدنی درمان شدند. گروه متفورمین که در آن حیوانات سالم بوده و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین روزانه در ۵ میلی‌لیتر آب آشامیدنی حیوان به صورت خوراکی و به مدت ۶ ماه دریافت کردند. گروه سالم که حیوانات سالم بوده و دارو دریافت نکردند.

### روش اواركتومی

ابتدا موش‌ها را با ترازو وزن کشی موش آزمایشگاهی با دقت اندازه گیری ۰/۱ گرم، وزن کرده و سپس بیهوشی کامل توسط تزریق داخل صفاقی محلول کتامین سولفات ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم و زایلازین ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم، صورت گرفت، سپس ناحیه شکمی شیو و محل جراحی استریل شد (با استفاده از محلول موضعی پوویدون آیداین۱۰٪). بین پستان دوم و سوم حیوان را با استفاده از تیغ بیستوری شماره ۱۰ شکاف داده تخمدان را پیدا کرده و با دستگاه کوتر لوله رحمی را سوزانده و سپس تخمدان جدا و خارج شد. بعد از آن لایه‌های داخلی و خارجی را جداگانه با نخ بخیه شماره 2/0 بخیه کرده و در پایان ۲۲۰۰۰ i.u /kg پنی‌سیلین عضلانی به هر حیوان تزریق شد.

### روش ارزیابی صحت اواركتومی

برای مشاهده صحت انجام اواركتومی بعد از گذشت سه روز از جراحی، به مدت شش روز اسمیر واژن حیوان بررسی شد (به وسیله بالب چند قطره نرمال‌سالین به واژن موش اضافه و آن را خارج کرده و سپس روی لام قرار داده و به حالت اسمیر پخش نموده و به‌وسیله میکروسکوپ نوری مشاهده شد) و با عدم مشاهده طرح سرخسی و سلول‌های شاخی، جراحی اواركتومی تأیید گردید (۲۹). بعد از ارزیابی صحت اواركتومی

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

حیوانات به مدت ۶ ماه روزانه با دوزهای ۱ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم متفورمین درمان شدند (۳۰, ۲۸). در پایان مطالعه میزان قند خون تمام حیوانات اندازه‌گیری شد (با استفاده از دستگاه تست قند خون ایزی گلوکو (EASY GLUCO) محصول کشور آلمان ساخت شرکت Roche با زمان پاسخگویی ۹ ثانیه و دقت بالا می باشد).

**روش اندازه گیری قند خون**

برای اندازه گیری میزان قند خون در قسمت انتهای دم موش شیار کوچکی با استفاده از تیغ بیستوری ایجاد کرده و با استفاده از دستگاه تست قند خون میزان قند خون حیوانات اندازه گیری شد.

**آزمون سنجش قدرت عضلانی**

به منظور سنجش قدرت عضلانی حیوان را بر روی یک صفحه مشبک با ابعاد ۵۰ ×۵۰ سانتی‌متر قرار داده و سپس صفحه را برگرداندیم. مدت‌زمانی را که حیوان تلاش می‌کند خود را به صفحه متصل نگه دارد توسط کرونومتر ثبت شد پنج بار این عمل تکرار شد و عدد ثبت شده برای بار آخر به عنوان قدرت عضلانی در نظر گرفته شد (۳۱).

**آزمون رفتار شبه اضطرابی**

در این مطالعه برای سنجش اضطراب از آزمون رفتاری ماز به علاوه ای شکل (Elavated plus-maze) استفاده شد. این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت (+) است. ابعاد راهرو باز و بسته ۵۰×۱۰ cm بوده و دو طرف و انتهای راهرو بسته دیواره‌ای به بلندی ۴۰ cm دارد که برای جلوگیری از افتادن موش‌ها در دو طرف و انتهای راهرو باز لبه‌ای به ارتفاع ۱ cm از جنس شیشه نصب گردیده است. چهار راهرو به یک محدوده مرکزی به ابعاد ۱۰×۱۰ cm منتهی می‌شوند. ماز توسط پایه هایی در ارتفاع ۵۰ cm از سطح زمین قرار گرفت. موش‌ها درون محدوده مرکزی ماز قرار داده شدند، به طوری‌که رو به یک راهرو باز قرار گیرند. نور مناسب توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از مرکز ماز قرار داشت تأمین شد.

در مدت ۵ دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو باز می‌شد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد راهرو بسته می‌شد؛ مدت‌زمانی که حیوان در راهرو باز باقی می‌ماند؛ و نهایتاً مدت‌زمانی که حیوان در راهرو بسته Plus-maze باقی می‌ماند به روش فیلم برداری اندازه‌گیری شد. منظور از ورود به راهرو باز یا بسته هنگامی است که هر چهار پای حیوان در راهرو مورد نظر قرار می‌گرفت. زمان گذرانده شده در هر راهرو نیز بر همین اساس محاسبه شد. برای هر حیوان درصد ورود به راهرو باز و درصد زمان گذرانده شده در راهرو باز به طریق زیر محاسبه شد:

(% Open Arm Entries; %OAE)درصد ورود به راهرو باز

(% Open Arm Time; %OAT) درصد زمان گذرانده شده در راهرو باز

$$0AE = \frac{\text{تعداد ورود به راهرو باز}}{\text{تعداد ورود به راهرو باز و بسته}} \times 100$$

$$0AT = \frac{\text{مدت زمان گذرانده شده در راهرو باز}}{\text{مدت زمان گذرانده شده در راهرو بسته و باز}} \times 100$$

افزایش معنی‌دار هر کدام از دو پارامتر فوق نشان دهنده کاهش اضطراب است. اگر چه فاکتور OAE% نسبت به فاکتور OAT% دارای حساسیت کمتری در ثبت رفتار اضطرابی و یا ضد اضطرابی حیوان است. هم چنین مجموع تعداد دفعات ورود به بازوها، به عنوان شاخصی برای فعالیت حرکتی حیوان در نظر گرفته شد (۳۲).

**آزمون بررسی حافظه کاری با استفاده از ماز Y- شکل**

برای بررسی حافظه کاری، از تست رفتاری اندازه‌گیری رفتار تناوب در ماز Y شکل (Y-maze spontaneous alternation test) استفاده شد. در این آزمون میزان عملکرد حیوانات از نظر حافظه کاری از طریق مشاهده و اندازه گیری رفتار تناوب خودبه‌خودی حیوان در یک جلسه کاری مورد بررسی قرار گرفت. ماز مربوط به این آزمون از جنس پلکسی گلاس بود و هر بازو دارای ابعاد ۴۰×۳۰×۱۵ سانتی‌متر بوده و بازوها از طریق یک محوطه مرکزی به هم متصل شده اند. برای انجام

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

آزمون هر موش صحرایی در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده شد و امکان دسترسی آزاد آن به تمام نواحی ماز در یک دوره زمانی ۸ دقیقه فراهم شد. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو با مشاهده نمودن ثبت شد. ورود حیوان به داخل یک بازو زمانی ثبت شد که پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل در داخل بازو قرار می گرفت. رفتار تناوب به‌عنوان ورود های موفق و پشت سر هم به داخل تمام بازوها در مجموعه های سه‌تایی در نظر گرفته شد. بدین ترتیب درصد تناوب از نسبت تناوب مشاهده شده به حداکثر تناوب × ۱۰۰ محاسبه گردید.

درصد تناوب

پس از پایان هر تست برای هر موش، ماز Y شکل با الکل ۱۰٪ تمیز شد و در بین تریال های آزمایش تمیزکاری با الکل انجام نشد (۳۳).

### تجزیه‌وتحلیل آماری

در این تحقیق جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار EXCEL و آنالیز داده ها به کمک نرم‌افزار SPSS V 16 انجام شد. تمام نتایج به‌صورت انحراف معیار ± میانگین گزارش شد. برای مقایسه بین گروهی از واریانس یک‌طرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. هم چنین از آزمون آنووا با اندازه‌گیری مکرر برای مقایسه داده‌ها استفاده گردید؛ و در تمام بررسی‌ها $p<۰/۰۵$ به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد (۳۴).

### ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تایید شده است (کد اخلاق IR.RUMS.REC.1397.058).

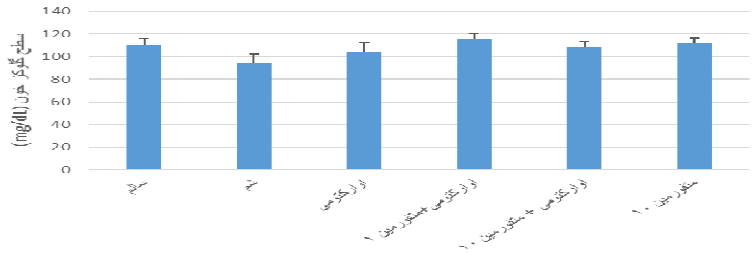
## نتایج

### اثر متفورمین بر میزان قند خون در گروه‌های مختلف مورد مطالعه

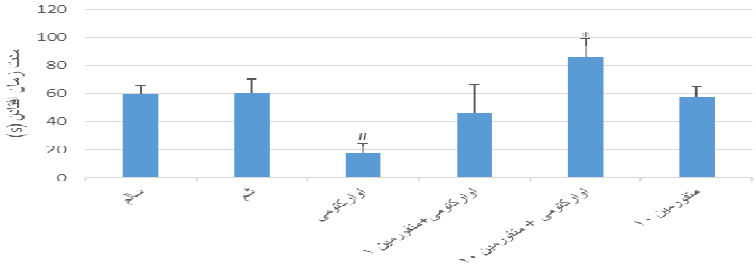
نتایج قند خون ۶ ماهه ما نشان داد میزان قند خون در گروه‌های مختلف مورد مطالعه تغییر معنی‌داری نداشته است (نمودار ۱).

### اثر متفورمین بر قدرت عضلانی

نتایج آزمون قدرت عضلانی نشان داد که قدرت عضلانی در گروه اوارکتومی نسبت به گروه سالم کاهش معنی‌داری نشان داده است ($p = ۰/۰۴۹$). قدرت عضلانی در گروه اوارکتومی به همراه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین نسبت به گروه اوارکتومی افزایش معنی‌داری نشان داده است ($p = ۰/۰۱۴۸$) (نمودار ۲).




نمودار ۱: اثر دوز های مختلف متفورمین بر میزان قند خون در گروه‌های مختلف مورد مطالعه.




نمودار ۲: اثر تجویز متفورمین بر روی میزان خستگی عضلانی در گروه‌های مختلف مطالعه

* ($p = ۰/۰۱۴۸$) در مقایسه با گروه اوارکتومی، # ($p = ۰/۰۴۹$) در مقایسه با گروه سالم.



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

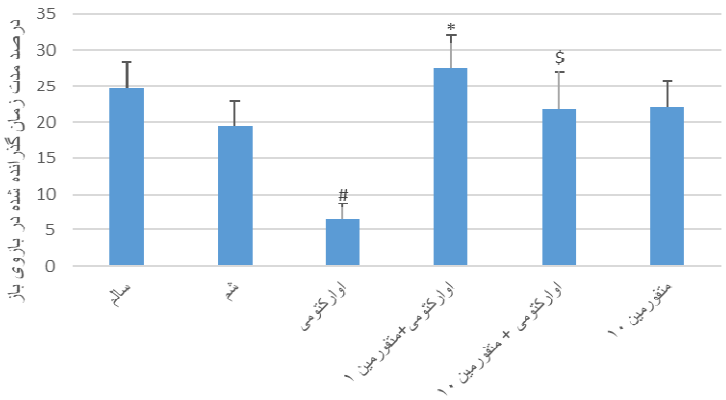
**اثر متفورمین بر رفتار شبه اضطرابی**

نتایج آزمون ماز به علاوه نشان داد که اوارکتومی به طور معنی‌داری باعث کاهش درصد مدت زمان ماندن در بازوی باز در گروه اوارکتومی نسبت به گروه سالم شد (p<۰/۰۰۱)، که نشان‌دهنده افزایش اضطراب در گروه اوارکتومی است. متفورمین با دوز ۱ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش معنی‌دار درصد مدت‌زمان ماندن در بازو باز نسبت به گروه اوارکتومی شد (p = ۰/۰۰۲۴). متفورمین با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش معنی‌دار درصد مدت‌زمان ماندن در بازو باز نسبت به گروه اوارکتومی شد (p = ۰/۰۲۹۵) که نشان‌دهنده کاهش اضطراب است (نمودار۳).

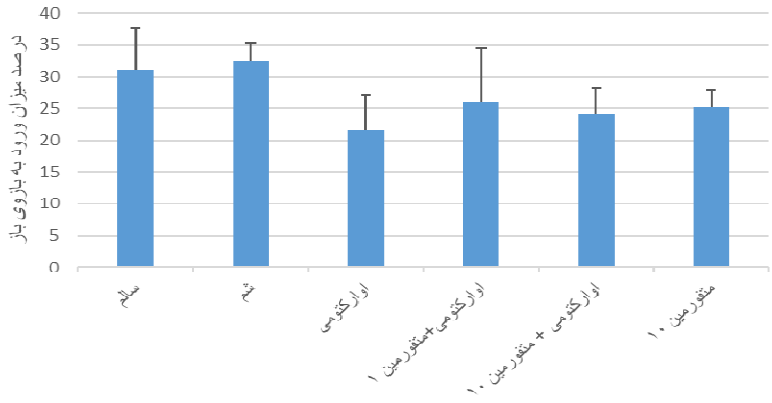
درصد دفعات ورود به بازوی باز در گروه‌های مختلف مورد مطالعه تفاوت معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۴)

**اثر متفورمین بر حافظه**

نتایج آزمون ماز Y شکل نشان داد که اوارکتومی به‌طور معنی‌داری باعث کاهش حافظه در گروه اوارکتومی نسبت به گروه سالم شد (p = ۰/۰۰۰۶)، در گروه اوارکتومی به همراه ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین، حافظه به طور معنی‌داری نسبت به گروه اوارکتومی افزایش یافته است (p = ۰/۰۰۴۴)، در گروه اوارکتومی به همراه ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم متفورمین، حافظه به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه اوارکتومی افزایش یافته است (p=۰/۰۰۰۴)، (نمودار۵).




نمودار ۳: اثر تجویز متفورمین بر روی درصد مدت‌زمان ماندن در بازوی باز در گروه‌های مختلف مطالعه. $(p = ۰/۰۲۹۵) در مقایسه با گروه اوارکتومی، * (p = ۰/۰۰۲۴) در مقایسه با گروه اوارکتومی، # (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه سالم.

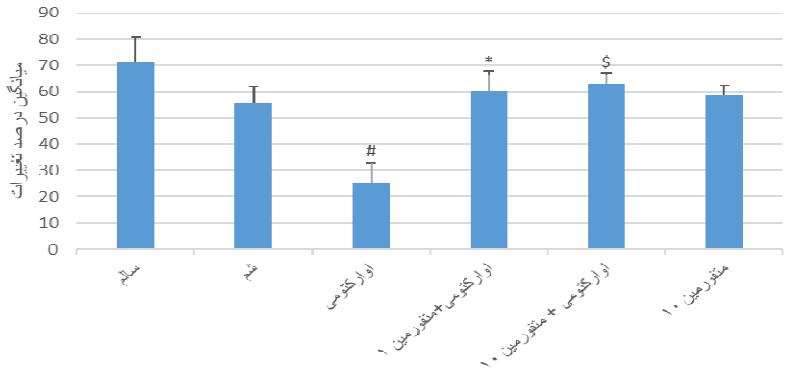



نمودار ۴: اثر تجویز متفورمین بر روی درصد میزان ورود به بازوی باز در گروه‌های مختلف مطالعه.



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]




نمودار۵: اثر تجویز متفورمین بر حافظه در گروه‌های مختلف مطالعه. $ (p = ۰/۰۰۰۴) در مقایسه با گروه اوارکتومی

* (p = ۰/۰۰۴۴) در مقایسه با گروه اوارکتومی، # (p = ۰/۰۰۰۶) در مقایسه با گروه سالم.

## بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز متفورمین باعث کاهش اضطراب، بهبود قدرت عضلانی و حافظه در شرایط شبه یائسگی و پیری می‌شود. در پیری اضطراب افزایش پیدا می‌کند به نظر می‌رسد که این اضطراب به دلیل بیماری‌ها و ترس از مرگ در افراد سال خورده ایجاد می‌شود. در مطالعات مختلف مشاهده شده که رفتارهای اضطرابی در موش‌های پیر بیشتر است (۳۵).

گزارش‌های مختلف نشان داده که زنان پس از یائسگی به علت پایین آمدن سطح استروژن دچار اختلالات عصبی ازجمله اضطراب می‌شوند (۱۸). نتایج مطالعه ما هم نشان داد که در موش‌های پیر اضطراب افزایش پیدا می‌کند و اوارکتومی باعث بالا رفتن سطح اضطراب در موش‌های اوارکتومی شده می‌شود. هم چنین نتایج مطالعه ما نشان داد که متفورمین اضطراب را کاهش می‌دهد. در مطالعه قبلی که توسط این گروه انجام گرفت نیز اثر متفورمین بر روی پیری القاشده با دی گالاکتوز بررسی شد. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز متفورمین باعث بهبود قدرت عضلانی، حافظه و کاهش اضطراب می‌شود (۲۸). Sarkaki و همکارانش نشان دادند که متفورمین باعث بهبود رفتارهای شبه اضطرابی در سکته گذرای مغزی در موش می‌شود (۳۶). در مطالعه‌ای اثر تجویز همزمان متفورمین و دیازپام بررسی شد و نشان داده شد که متفورمین در ترکیب با دیازپام می‌تواند گزینه درمانی مناسبی در مدیریت دیابت و استرس باشد (۳۷). به نظر می‌رسد که متفورمین از طریق اثرات ضد رادیکال آزاد باعث کاهش اضطراب در موش‌های پیر می‌شود. با افزایش سن حافظه کاهش می‌یابد هم چنین یکی از شایع‌ترین عوارض یائسگی اختلال در حافظه و یادگیری است که علت آن اختلال در عملکرد و از بین رفتن نورون‌های ناحیه هیپوکمپ می‌باشد. مطالعات مختلفی اختلال در عملکرد هیپوکمپ، کاهش حافظه و یادگیری را در شرایط اوارکتومی و فقدان هورمون های جنسی در موش‌ها نشان داده‌اند (۲۹). نتایج مطالعه ما نیز نشان داد که حافظه در پیری و در موش‌های اوارکتومی شده کاهش می‌یابد. هم چنین نتایج مطالعه ما نشان داد که متفورمین باعث بهبود حافظه در شرایط یائسگی و در موش‌های پیر می‌شود. در مطالعه‌ای Garabadu D نشان داد که درمان با متفورمین می‌تواند از فعال شدن واسطه‌های استرس اکسیداتیو و التهاب سلولی که منجر به آپوپتوز می‌شوند، جلوگیری کند (۳۸). Wang J نشان داد که اختلال یادگیری و اختلال حافظه با اختلال در نوروژنز هیپوکامپ همراه است؛ و درمان با متفورمین باعث افزایش نوروژنز در هیپوکمپ می‌شود (۳۹). مطالعات دیگری نشان‌دهنده اثرات مفید متفورمین بر روی حافظه و یادگیری می‌باشند (۴۰). Ghasemi Abhari نشان داد متفورمین به‌صورت وابسته به دوز می‌تواند اختلال یادگیری و حافظه



[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

فضایی موش‌های آلزایمری مدل استرپتوزوسین را بهبود بخشد؛ بنابراین متفورمین می‌تواند برای درمان بیماری‌های ناشی از زوال نورون‌های مغز مانند آلزایمر و بیماری‌های آسیب مغزی مفید باشد (۴۱). Wang و همکارانش در سال ۲۰۱۲ در مطالعه‌ای دریافتند که متفورمین در حضور انسولین کافی می‌تواند از طریق افزایش حساسیت نورون‌ها به انسولین باعث افزایش محافظت از نورون‌ها در مقابل استرس اکسیداتیو و هم چنین پدیده آپوپتوز شود و در نهایت یادگیری را افزایش دهد (۴۲). عملکرد عضلات اسکلتی با افزایش سن کاهش می‌یابد، که، در ابتدا با کاهش تحرک، توده ماهیچه‌ای و قدرت انقباضی در کیفیت زندگی افراد مسن تأثیر می‌گذارد (۴۳). در مطالعه‌ای که توسط Khaluoi و همکاران انجام شد متفورمین باعث بهبود عملکرد عضلانی شد (۲۸). نتایج مطالعات ما نیز این موضوع را تأیید کرد نتایج مطالعات ما نشان داد که متفورمین باعث افزایش زمان خستگی عضلانی می‌شود نتایج مطالعه ما نشان داد که متفورمین به‌خصوص با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث بهبود قدرت عضلانی در موش‌های یائسه شد. خستگی عضلانی به عنوان کاهش و عدم توانایی ورزش کار در تولید و حفظ نیرو و قدرت عضلانی تعریف می‌شود که در طولانی‌مدت منجر به کاهش عملکرد ورزشکار می‌شود (۴۴). دلایل متعددی برای خستگی عضلانی ذکر شده است، از این دلایل می‌توان به کاهش منابع انرژی مانند گلیکوژن عضلات اسکلتی، تولید و انباشت متابولیت هایی نظیر اسیدلاکتیک و آمونیاک در سرم و عضلات، التهاب عصبی و عضلانی، افزایش رادیکال‌های آزاد به دلیل عدم تعادل بین سیستم آنتی‌اکسیدانی و اکسیدانی بدن، اشاره کرد (۴۳). Izzo و همکارانش دریافتند که متفورمین می‌تواند به‌طور خاص باعث بهبود عملکرد میتوکندری در موش‌های مدل سندرم داون از طریق افزایش مصرف اکسیژن، تولید ATP و تغییر در فعالیت کلی میتوکندری، شود. بر این اساس، ممکن است متفورمین قدرت عضلات اسکلتی را از طریق بهبود عملکرد میتوکندری افزایش دهد (۴۵).

## نتیجه گیری

از یافته‌های این مطالعه نتیجه‌گیری می شود که درمان با متفورمین دارای اثرات مفیدی بر روی اختلالات ناشی از پیری و اوارکتومی می‌باشد. نتایج مطالعه اخیر پیشنهاد می‌کند که می‌توان از اثرات مفید متفورمین به منظور کاهش اضطراب، افزایش حافظه و بهبود قدرت عضلانی در افراد پیر و خانم‌های یائسه استفاده کرد. البته مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

## سپاسگزاری

نتایج ارائه شده در این کار از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مریم ذاکری به دست آمد. این مطالعه با کمک مالی از سوی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان به شماره قرارداد ۳۱/۲۰/۱/۹۷۱۵۷ صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

## References:

1-Vina J, Borras C, Miquel J. ***Theories of ageing***. IUBMB Life 2007; 59(4-5): 249-54.

2-Grimby G, Danneskiold-Samsoe B, Hvid K, Saltin B. ***Morphology and enzymatic capacity in arm and leg muscles in 78–81 year old men and women***. Acta Physiol Scand 1982; 115(1): 125-34.

3-Anderson W, Cowan N. ***Hand grip pressure in older people***. Br J prev Soc Med 1966; 20(3): 141-47.

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

*4-*Stebbins GT, Carrillo MC, Dorfman J, Dirksen C, Desmond JE, Turner DA, et al. ***Aging effects on memory encoding in the frontal lobes.*** Psychol Aging 2002; 17(1): 44-55.

*5-*Hardy R, Kuh D. ***Change in psychological and vasomotor symptom reporting during the menopause***. Soc Sci Med 2002; 55(11): 1975-88.

*6-*Wend K, Wend P, Krum SA. ***Tissue-specific effects of loss of estrogen during menopause and aging.*** Front Endocrinol 2012; 3: 19.

*7-*Sipila S, Taaffe dr, Cheng S, Puolakka J, Toivanen J, Suominen H. ***Effects of hormone replacement therapy and high-impact physical exercise on skeletal muscle in post-menopausal women: a randomized placebo-controlled study***. Clin Sci 2001; 101(2): 147-57.

*8-*Orr R, Raymond J, Singh MF. ***Efficacy of progressive resistance training on balance performance in older adults***. Sports Med 2008; 38(4): 317-43.

*9-*Lowe DA, Baltgalvis KA, Greising SM. ***Mechanisms behind estrogens' beneficial effect on muscle strength in females***. Exercise sport Sci Rev 2010; 38(2): 61-7.

*10-* Arpels JC. ***The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause. A hypothesis and review of supporting data***. J Reprod Med 1996; 41(9): 633-9.

*11-* Pompili A, Arnone B, Gasbarri A. ***Estrogens and memory in physiological and neuropathological conditions***. Psychoneuroendocrinology 2012; 37(9): 1379-96.

*12-* Patel R, Shah G. ***Effect of metformin on clinical, metabolic and endocrine outcomes in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials***. Curr Med Res Opinion 2017: 33(9):1545-57.

*13-* Detaille D, Guigas B, Chauvin C, Batandier C, Fontaine E, Wiernsperger N, et al. ***Metformin prevents high-glucose–induced endothelial cell death through a mitochondrial permeability transition-dependent process***. Diabetes 2005; 54(7): 2179-87.

*14-* Viollet B, Guigas B, Garcia NS, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. ***Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview***. Clin Sci 2012; 122(6): 253-70.

*15-* Martin-Montalvo A, Mercken EM, Mitchell SJ, Palacios HH, Mote PL, Scheibye-Knudsen M, et al. ***Metformin improves healthspan and lifespan in mice***. Nature Commun 2013; 4: 2192.

*16-* Gambaryan P, Kondrasheva I, Severin E, Guseva A, Kamensky A. ***Increasing the Efficiency of Parkinson's Disease Treatment Using a poly (lactic-co-glycolic acid)(PLGA) Based L-DOPA Delivery System***. Exp Neurobiol 2014; 23(3): 246-52.

*17-* Hakimizadeh E, Oryan S, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A. ***Endocannabinoid system and TRPV1 receptors in the dorsal hippocampus of the rats modulate anxiety-like behaviors***. Iran J Basic Med Sci 2012; 15(3): 795-802.


[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

18- Xia E, RAO G, Van Remmen H, Heydari AR, Richardson A. ***Activities of Antioxidant Enzymes in Various Tissues of Male Fischer 344 Rats Are Altered by Food Restriction*** J Nutr1995; 125(2): 195-201.

19- Parikh I, Guo J, Chuang KH, Zhong Y, Rempe RG, Hoffman JD, et al. ***Caloric restriction preserves memory and reduces anxiety of aging mice with early enhancement of neurovascular*** functions. Aging 2016; 8(11): 2814-26.

20- Sarkaki A, Farbood Y, Badavi M, Khalaj L, Khodagholi F, Ashabi G. ***Metformin improves anxiety-like behaviors through AMPK-dependent regulation of autophagy following transient forebrain ischemia***. Metab Brain Dis 2015; 30(5): 1139-50.

21- Garabadu D, Krishnamurthy S. ***Diazepam potentiates the antidiabetic, antistress and anxiolytic activities of metformin in type-2 diabetes mellitus with cooccurring stress in experimental animals***. BioMed research international 2014; 2014: 15.

22- Alimohammadi R, Naderi S, Allahtavakoli M. ***Effects of exercise and estrogen on anxiety-like behaviors ovariectomized Mice***. JBUMS 2015; 17(12): 40-46.

23- Garabadu D, Krishnamurthy S. ***Diazepam potentiates the antidiabetic, antistress and anxiolytic activities of metformin in type-2 diabetes mellitus with cooccurring stress in experimental animals*** **Biomed Res Int** 2014; 2014: 693074.

24- Mousavi SM, Niazmand S, Hosseini M, Hassanzadeh Z, Sadeghnia HR, Vafaee F, et al. ***Beneficial Effects of Teucrium polium and Metformin on Diabetes-Induced Memory Impairments and Brain Tissue Oxidative Damage in Rats***. Int J Alzheimers Dis 2015; 2015: 493729.

25- Ghasemi Abhari L, Esmaeili M, Benanaj M. ***Effects of Metformin Intra Ventricular Injection on Learning and Spatial Memory in Streptozotocin Rat Model of Alzheimer's Disease***. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2015; 23(1): 1764-75.

26- Wang J, Gallagher D, DeVito LM, Cancino GI, Tsui D, He L, et al. ***Metformin activates an atypical PKC-CBP pathway to promote neurogenesis and enhance spatial memory formation***. Cell Stem Cell 2012; 11(1): 23-35.

27- Williams GN, Higgins MJ, Lewek MD. ***Aging skeletal muscle: physiologic changes and the effects of training***. Physical Therapy 2002; 82(1): 62-8.

28- Fatemi I, Khaluoi A, Kaeidi A, Shamsizadeh A, Heydari S, Allahtavakoli MA. ***Protective effect of metformin on D-galactose-induced aging model in mice.*** Iran J Basic Med Sci 2018; 21(1): 19-25. [Persian]

29- Zhang Y, Wang B. ***Effects of polysaccharides from Cordyceps sinensis mycelium on physical fatigue in mice***. Bangladesh J Pharmacol 2012; 7(3): 217-21.


[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 10 | Jan 2019

Received: 20 Aug 2018
Accepted: 13 Oct 2018

# Investigate the effect of metformin on some of the behavioral indicators in ovariectomized middle aged mice

**Maryam Zakeri [1], Iman Fatemi [1,2], Mohammad Ali Zakeri [1], Mohammad Allahtavakoli [*1,2]**

**Original Article**

**Introduction:** Aging process is inevitable, which increases the risk of illness and death in people. Menopause occurs as a part of the aging process. The aim of this study was to evaluate the effect of metformin (Met) on muscle strength, anxiety and memory in ovariectomized mice

**Methods:** Thiswas an experimental study. 96 female mice (Age 6 months) (20-25 g) were randomly divided into sex groups, including: (1) sham, (2) ovariectomized, (3 and 4) ovariectomized + Met (1 and 10 mg/kg) (5) Met 10 mg/kg, and (6) healthy. At first, the mice were ovariectomized and then received Met for six months. Muscle strength, memory, and anxiety in the exprimental groups was examined. Statistical analysis was performed via SPSS16 and the differences between groups were analyzed by one way ANOVA.

**Results:** The results of the study showed Met with doses of 1 mg / kg and 10 mg significantly reduced the anxiety of mice ($p = 0.0295$ and $p = 0.0024$, respectively), increased memory ($p = 0.0004$ and $p = 0.0044$, respectively) and at dose of 10 mg / kg it improved muscle strength ($p = 0.0148$) compared to the ovariectomy group.

**Conclusion:** Metformin has beneficial effects on behavioural manifestations of aging and ovarectomy.

**Keywords:** Aging, Metformin, Ovariectomy, Muscle strength, Memory, Anxiety

**Citation:** Zakeri M, Fatemi I, Zakeri MA, Allahtavakoli, M. **Investigate the effect of metformin on some of the behavioral indicators in ovariectomized middle aged mice.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 26(10): 910-20

[1]Student Research Committee, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran

[2]Physiology-Pharmacology Research Center, Research Institute of Basic Medical Sciences, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran; Department of Physiology and Pharmacology, School of Medicine, Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

***Corresponding author: Tel:** 09132926241, **email:** allahtavakoli@gmail.com

[ Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2026-11-29 ]

[ DOI: 10.18502/ssu.v26i10.481 ]