دانشور
پزشکی

دوماهنامه علمی–پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست‌وهفتم – شماره ۱۴۱
تیر ۱۳۹۸

اثر عصاره آبی الکلی اسطوخودوس رومی (*Lavandula dentata*) بر یادگیری و حافظه در موش‌های نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

نویسندگان: مریم راهنمای بشم[۱]، بتول رحمتی[۲*]، مطهره پور غلام[۱]

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
۲. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: بتول رحمتی E-mail: batrahmati@yahoo.com

چکیده

مقدمه و هدف: دیابت یک اختلال متابولیک مزمن است و استرس اکسیداتیو نقش مهمی در ایجاد عوارض دیابت مانند اختلال حافظه و یادگیری ایفا می‌کند. از آنجا که گونه‌های لوندولا موجب بهبود حافظه و یادگیری می‌گردند و *Lavandula dentata* دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی است و در ایران تحت عنوان اسطوخودوس استفاده می‌شود بر آن شدیم تا اثرات آن را بر اختلال یادگیری و حافظه ناشی از دیابت مطالعه کنیم.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر به تعداد ۴۰ سر به ۴ گروه کنترل، کنترل دیابتی، سالم با لوندولا دنتاتا، دیابتی با لوندولا دنتاتا تقسیم گردیدند. برای دیابتی نمودن حیوانات از تزریق داخل صفاقی تک‌دوز استرپتوزوتوسین استفاده شد. پس از ۶ هفته، درمان با لوندولا دنتاتا به فرم تزریق داخل صفاقی با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت دو هفته نیم ساعت قبل از انجام تست‌های رفتاری صورت گرفت. جهت ارزیابی حافظه و یادگیری از ماز شعاعی هشت بازویی و تست آماری Two way repeated –measures ANOVA و در سنجش قند از آنوای یک‌طرفه استفاده شد.

نتایج: دیابت موجب آسیب یادگیری و حافظه به شکل افزایش خطاهای حافظه کاری و رفرنس گردید و مصرف لوندولا در گروه دیابتی سبب کاهش معنی‌دار تعداد خطاهای مربوطه گردید. اسطوخودوس رومی همچنین موجب کاهش قند خون در گروه دیابتی شد.

نتیجه‌گیری: مصرف لوندولا دنتاتا در موش‌های دیابتی سبب بهبود اختلال حافظه و یادگیری ناشی از دیابت شد. این اثر می‌تواند حداقل بخشی ناشی از کاهش قند خون باشد.

واژگان کلیدی: دیابت، اختلال یادگیری و حافظه، لوندولا دنتاتا، استرپتوزوتوسین

دریافت: ۱۳۹۸/۰۱/۲۴
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۸/۰۳/۱۱
پذیرش: ۱۳۹۸/۰۳/۲۵

مقدمه

دیابت قندی با شیوع ۵٪ در جهان، به عنوان یک بیماری اندوکرین شایع است و طبق گزارش سازمان جهانی بهداشت شیوع دیابت تا ۵۰ سال آینده ۱۶/۵ درصد افزایش خواهد داشت (۲،۱).

به دنبال دیابت نقص در ترشح انسولین، عملکرد آن و یا هر دو رخ می‌دهد و موجب هایپرگلایسمی و اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین می‌گردد (۳). هایپر گلایسمی، هایپر انسولینمی و مقاومت به انسولین می‌تواند منجر به افزایش سطح استرس اکسیداتیو و در نتیجه تضعیف دفاع آنتی‌اکسیدانی می‌شود و درنهایت منجر به آسیب‌های بالقوه‌ای در بافت‌های مختلف نظیر ضایعات پوستی، رتینوپاتی، نفروپاتی و نوروپاتی می‌شود (۶-۴). همچنین دیابت منجر به ایجاد انسفالوپاتی (Diabetic encephalopathy) می‌گردد که با دژنرسانس و اختلال عملکرد سیستم اعصاب مرکزی همراه است (۷). دمانس که یک نوع بیماری نورودژنراتیو است، با ایجاد اختلال شناخت و حافظه مشخص می‌گردد و با علائمی مانند افسردگی، اختلال خواب، آژیته و اضطراب همراه است (۹،۸).

هر چند تاکنون در تحقیقات زیادی دیابت به عنوان یکی از ریسک فاکتورهای مهم اختلال یادگیری و حافظه مطرح می‌گردد ولی در مورد اثرات دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی به ویژه مغز از نظر ساختمانی و عملکردی (تغییرات رفتاری شامل یادگیری و حافظه) اطلاعات بسیار کمی یافت می‌شود (۱۰). فاکتورهای متعددی برای پیشرفت و ایجاد انسفالوپاتی و اختلال یادگیری و حافظه در دیابت بیان می‌شوند که حدس زده می‌شود هیپرگلایسمی مزمن و عوارض ناشی از آن، شروع‌کننده اصلی برای ایجاد و پیشرفت اختلال یادگیری و حافظه است (۷). همچنین از آنجا که هیپوکمپ به عنوان یک ناحیه کلیدی برای حافظه و یادگیری، دارای رسپتورهای انسولینی فراوانی است، حدس زده می‌شود که تغییرات انسولین می‌تواند بر تشکیل حافظه نقش داشته باشد (۱۱). دیگر مکانیسم‌های مطرح شده برای اختلال یادگیری و حافظه در زمینه دیابت عبارتند از:

۱. افزایش سطح استرس اکسیداتیو (سطح استرس اکسیداتیو با تعداد DNA میتوکندی سلول‌های عصبی متناسب است تخریب آنزیم‌های میتوکندریال در سلول‌های مغزی منجر به اختلال در عملکرد میتوکندری‌ها و ترشح بیشتر رادیکال‌های آزاد می‌شود. همچنین استرس اکسیداتیو بر لیپید غشای سلولی تأثیر می‌گذارد.)
۲. کاهش بارز تراکم نورونی در ناحیه شکنج دندانه‌دار (dentate) که نقش مهمی در روندهای حافظه و یادگیری فضایی ایفا می‌نماید.
۳. کاهش بیان آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز نورونی که نقش مهمی در روندهای یادگیری و حافظه ایفا می‌کند (۱۴-۱۲،۱۰).

تاکنون داروهای شیمیایی بسیاری جهت بهبود یا درمان عوارض بیماری معرفی شده‌اند (۱۵) که مکانیسم اثر آن‌ها کاهش علائم اختلال یادگیری و حافظه است بدون اینکه از پیشرفت بیماری جلوگیری گردد و تنها بدتر شدن بیماری را به تعویق می‌اندازند (۹). داروهای شیمیایی مؤثر بر دستگاه عصبی دارای عوارض جانبی زیادی هستند، بنابراین به استراتژی‌های درمانی جدید نیاز است. در این رابطه تمایل زیادی جهت استفاده از محصولات طبیعی برای درمان اختلال یادگیری و شناختی به وجود آمده است (۱۸-۱۶). از این رو به علت اثرات چندجانبه و سو اثر کمتر گیاهان دارویی، معرفی داروی گیاهی مناسب جهت بهبود بیماری می‌تواند مفید باشد (۱۵).

اسطوخودوس یکی از داروهای گیاهی در این زمینه است که اثرات شناخته شده‌ای بر سیستم عصبی دارد (۲۳-۱۹). از جمله گونه‌های اسطوخودوس که در ایران یافت می‌شود، Lavandula dentata است که در عموم با نام اسطوخودوس رومی و یا هندی شناخته شده

است(۱۹).

جنس لوندولا دارای ۲۸ گونه است که بیشتر گونه‌های آن در شبه‌جزیره عربستان، دریای مدیترانه و جزایر اقیانوس اطلس، ترکیه، پاکستان، هند و همچنین در آفریقا رشد می‌کند. لوندولا گیاهی علفی و بالارونده به ارتفاع ٤٠ تا ٦٠ سانتی‌متر است که دارای گل‌های به رنگ بنفش و برگ‌های خاکستری مایل به سبز است (۱۹،۲٤،۲۵). گونه‌های مختلف لوندولا از قدیم به دلیل اثرات ضدصرع (۲۲-۱۹)، ضدافسردگی (۱۹،۲۱)، سداتیو (۱۹،۲۱،۲۲) و هیپوگلایسمیک (۱۹،۲٦) مورد استفاده قرار می‌گرفتند. از دیگر اثرات لوندولا دنتاتا می‌توان به داشتن خواص ضدالتهابی (۱۹،۲۷)، ضد استرس اکسیداتیو (۲۸)، ضد اسپاسم (۲۹)، ضد باکتریال (۱۹) و بهبود بیماری‌های گوارشی (۲۷) اشاره کرد. همان‌طور که ذکر شد، گونه‌های لوندولا اثرات Neuroprotective در اختلال یادگیری و حافظه (۳۳-۳۰) دارند و نیز گونه‌ی لوندولا دنتاتا دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی است و در ایران تحت عنوان اسطوخودوس استفاده می‌شود. با توجه به نقش مهم استرس اکسیداتیو در ایجاد عوارض دیابت و از آن جایی که در رابطه با اثرات لوندولا بر دیابت و اختلال حافظه ناشی از دیابت مطالعه‌ای صورت نگرفته است بر آن شدیم تا این موضوع را مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد ٤٠ سر موش سفید بزرگ نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ الی ۲۵۰ گرم استفاده شد. حیوانات به صورت تصادفی به ٤ گروه ده‌تایی تقسیم گردیدند. ۱- گروه کنترل که به طور طولانی‌مدت نرمال سالین دریافت کردند. ۲- گروه سالم تحت تیمار با عصاره گیاه به مدت ۲ هفته ۳- گروه دیابتی شده تحت تیمار با نرمال سالین ٤- گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره گیاه به مدت دو هفته و قبل از تست‌های رفتاری. جهت دیابتی کردن موش‌ها استرپتوزوتوسین (تهیه شده از شرکت سیگما) با دوز 60 mg/kg استفاده شد. درمان با مواد مختلف ٦ هفته پس از تجویز استرپتوزوتوسین آغاز شد.

استرپتوزوتوسین با سالین فیزیولوژیک سرد به صورت محلول درآمده و به صورت داخل صفاقی و تک‌دوز به موش‌ها تزریق گردید (۱۲). یک هفته پس از تزریق، جهت اطمینان از دیابتی بودن حیوانات، قند خون با استفاده از گلوکومتر اندازه‌گیری شد و با مشخص شدن گلوکز بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی لیتر (۱۲) (با استفاده از خون سیاهرگ دمی) دیابتی بودن موش‌ها مورد تأیید قرار گرفت و فقط حیوانات دیابتی به مرحله بعدی برای شروع تیمار راه یافتند.

بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس رومی Lavandula (dentata) با voucher number PMP-347 که توسط پروفسور امین رئیس هرباریم دانشکده داروسازی علوم پزشکی تهران مشخص گردیده است توسط آسیاب برقی بصورت پودر درآورده شد. با اضافه نمودن الکل ۷۰ درجه (تهیه‌شده از شرکت مرکل، کشور آلمان) به این پودر به نسبت ٤ به ۱، یک مخلوط معلق حاصل می‌شود که پس از انکوباسیون ٤٨ ساعته در یک محل تاریک با درجه حرارت اتاق، از صافی‌های متعدد گذرانده شد تا تفاله‌ها و ذرات آن جدا شود. محلول باقیمانده در بَن‌ماری با حرارت ٤٠ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت که پس از تبخیر آب و الکل یک عصاره عسلی با ویسکوزیته بالا به دست آمد. در مورد گروه‌های درمان، عصاره‌ی گیاه در نرمال سالین حل شده و به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. دوز مورد انتخاب ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بود (۳٤). (حجم هر تزریق، روزانه ۰.۳ میلی‌لیتر، به مدت دو هفته قبل از تست‌های رفتاری بود).

جهت کنترل وضعیت قند خون حیوانات، در ابتدا و انتهای تست‌های رفتاری اندازه‌گیری گردید.

جهت ایجاد اختلال حافظه ٦ هفته پس از تزریق استرپتوزوتوسین صبر کردیم و سپس درمان با عصاره را آغاز گردید. برای ارزیابی یادگیری و حافظه حیوانات از روش استاندارد ماز شعاعی هشت بازویی استفاده شد.

ماز شعاعی هشت بازویی

این تست جهت سنجش حافظه کاری (working memory) و حافظه رفرنس (reference memory) که به ترتیب بیانگر حافظه کوتاه و بلندمدت هستند انجام می‌گیرد. پس از چهار روز تمرینات اولیه که جهت سازش حیوان با شرایط انجام می‌گردد به مدت هشت روز دیگر تست و آموزش حافظه تحت شرایط درمان با داروها انجام گرفت. به طور خلاصه این ماز دارای ۸ بازو است که به طور شعاعی اطراف یک ناحیه مرکزی (با قطر ۳۲ سانتی‌متر) قرار گرفته‌اند و از یک تا هشت شماره‌گذاری می‌شوند (٤٨ در ۱۲ سانتی‌متر). دستگاه ۵۰ سانتیمتر بالای کف زمین است و توسط علائم بینایی خارج ماز که در تمام طول آزمایش در جایگاه ثابتی می‌باشند احاطه می‌شود. در انتهای ۵ بازو (۳۰،۳۲) یک قطعه غذا شامل ۵۰ میلی‌گرم غذای موش در زمان تمرین وجود دارد. برای انجام این تست حیوان باید گرسنه نگه داشته شود به طوری که وزنش ۸۵ درصد وزن اولیه‌اش باشد (حیوان به تدریج از نظر غذایی محدود گردید. به طور مثال از ۱۲ ساعت در روز دریافت غذا در روز اول به ۲ ساعت در روز در طی یک هفته تقلیل یافت). ابتدا برای جلب‌توجه حیوانات در سرتاسر بازوها غذا قرار داده شد و به تدریج غذا فقط در انتهای بازوها قرار گرفت. ۳ یا ٤ حیوان به طور همزمان در مرکز ماز قرار داده شد و اجازه داده شد برای مدت ۵ دقیقه جستجو کنند و غذا بخورند. این عمل در هر روز ۵ مرتبه به فاصله هفت تا ده دقیقه یکبار تکرار گردید. پس از چهار روز اداپتاسیون، آموزش به مدت هشت روز، روزی یک مرتبه برای هر موش ادامه یافت. در طی این هشت روز نیم ساعت پس از تجویز آخرین دارو در هر روز یک حیوان در دستگاه قرار داده شد و سعی گردید به طرف بازوی یک هدایت شود تا اینکه حداکثر ظرف ۵ دقیقه بازوهای دارای غذا را شناسایی و آن را مصرف کند. تعداد خطاهای حافظه کاری (ورود تکراری به بازوهای دارای غذا حتی اگر غذا خورده نشده باشد)، تعداد خطاهای حافظه رفرنس (ورود به بازوهایی که هرگز در آن غذا نبوده است) و زمانی که طول می‌کشد که حیوان هر ۵ تکه غذا را مصرف کند نیز ثبت گردید. ورود به هر بازو وقتی شمارش شد که پاهای عقبی حیوان به طور کامل وارد بازو گردید (۳۵،۳٦).

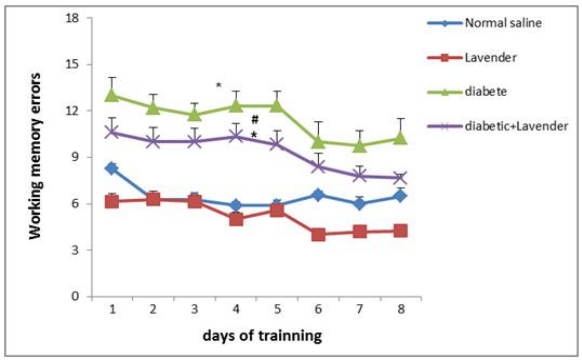
روش‌های تجزیه و تحلیل نتایج

برای نتایج به دست آمده از ماز شعاعی برای مقایسه بین گروه‌ها و روزهای آموزش و اینتراکشن احتمالی بین آن‌ها از آنالیز واریانس دوطرفه اندازه‌گیری‌های تکراری Two way repeated –measures ANOVA و تست متعاقب Holm-Sidak انجام شد. اختلاف سطح $p<۰/۰۵$ به عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد. برای مقایسه قند خون بین گروه‌های مختلف از آنوای یک‌طرفه استفاده شد.

یافته‌ها

بررسی اختلال یادگیری و حافظه

نمودار ۱ نتایج مربوط به اثر لوندولا دنتاتا بر اختلال حافظه کوتاه‌مدت ناشی از دیابت است برای این بررسی از آزمون ماز هشت بازویی استفاده گردید و اندازه‌گیری تعداد خطاهای حافظه کاری اندکسی از اثرات اختلال حافظه کوتاه‌مدت است؛ بنابراین شکل زیر اثرات مربوط به اسطوخودوس رومی بر تعداد خطاهای حافظه کاری را بین گروه‌های مختلف در طی ۸ روز بررسی می‌کند. در گروه دیابتی تعداد خطاها افزایش پیدا کرده است (به عنوان مثال میانگین خطاهای حافظه کاری در روز چهارم در گروه دیابتی ۱۲.۳۳±۰.۹۳ نسبت به کنترل نرمال سالین که ٥.٨٨±۰.۲٦ است) که نشان‌دهنده اختلال در حافظه کوتاه‌مدت است ($p<0/05$) و اسطوخودوس توانسته اختلال حافظه کوتاه‌مدت ناشی از دیابت را بهبود بخشد ($p<0/05$). (به عنوان مثال اسطوخودوس توانسته است آن را از ۱۲.۳۳±۰.۹۳ در گروه دیابتی به ۰.۸۸ ± ۱۰.۳۳ برساند).

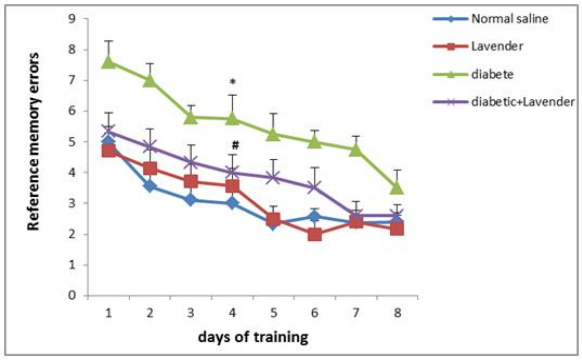


نمودار ۱. نتایج مربوط به اندازه‌گیری تعداد خطاهای حافظه کاری در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌های مختلف در طی ۸ روز

در مقایسه با گروه دیابتی (با $p<0.05$)

* در مقایسه با نرمال سالین (با $p<0.05$)

نمودار ۲ نتایج مربوط به اثر لوندولا دنتاتا بر اختلال حافظه بلندمدت ناشی از دیابت است برای این بررسی از آزمون ماز هشت بازویی استفاده گردید و اندازه‌گیری تعداد خطاهای حافظه مرجع اندکسی از اثرات اختلال حافظه بلندمدت است؛ بنابراین شکل زیر اثرات مربوط به لوندولا دنتاتا بر تعداد خطاهای حافظه مرجع را بین گروه‌های مختلف بررسی می‌کند. در گروه دیابتی تعداد خطاها افزایش پیدا کرده است ($p<0.05$) (به عنوان مثال در روز چهارم خطای حافظه رفرنس در گروه دیابتی ۵.۷۵±۰.۷۶ بود که نسبت به گروه کنترل سالین که ۳±۰.۴۷ بود افزایش معنی‌داری نشان داد) و لوندولا توانسته اختلال حافظه ناشی از دیابت را بهبود بخشد ($p<0.05$)؛ و آن را به ۰.۵۷± ٤ در روز چهارم برساند.

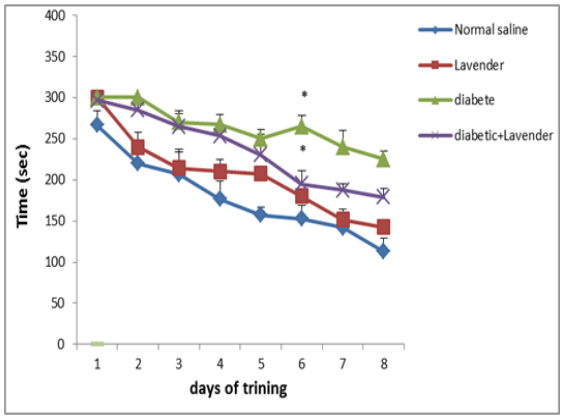


نمودار ۲. نتایج مربوط به اندازه‌گیری خطاهای حافظه رفرنس در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌ها

* در مقایسه با گروه نرمال سالین (با $p<0.05$)

در مقایسه با گروه دیابتی (با $p<0.05$)

نمودار ۳ نتایج مربوط به زمان مصرف هر ۵ فنجان غذا را بر حسب ثانیه در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. این پارامتر در گروه دیابتی نسبت به نرمال سالین افزایش بارز و معناداری را داشت ($p<0.05$) (به عنوان مثال در روز چهارم در گروه دیابتی این زمان۱۲/۳۱±۲٦٧.٥ بود که نسبت به گروه کنترل سالین در همین روز که ۲۱.٤٧ ± ۱۷٦.٦٦ بود افزایش معنی‌داری نشان داد) همچنین در گروه لوندولا دیابتی نسبت به نرمال سالین افزایش بارز و معناداری را نشان می‌دهد($p<0.05$). در گروه لوندولا دیابتی نسبت به دیابتی کاهش این پارامتر را داشتیم ولی معنادار نبود. (میانگین زمان در روز چهارم در این گروه ۱٤.۱۲± ۲٥۳.۳۳ بود که کاهش معنی‌داری را نشان نداد).

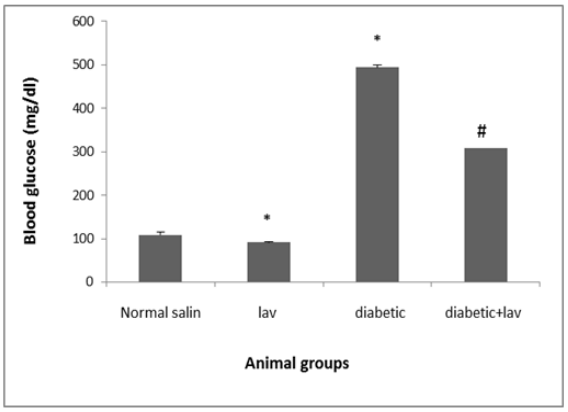


نمودار ۳. نتایج مربوط به زمان مصرف هر ۵ فنجان غذا بر حسب ثانیه در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌ها

* در مقایسه با گروه نرمال سالین (با $p<0.05$)

بررسی قند خون

نمودار ٤ نتایج مربوط به اثر لوندولا دنتاتا بر میزان قند خون موش‌ها (بعد از دو هفته درمان) است. طبق نمودار میزان قند خون گروه دیابتی در مقایسه با گروه نرمال سالین افزایش پیدا نموده است ($p<0.05$) و مصرف لوندر توانسته موجب کاهش قند خون گردد ($p<0.05$).



نمودار ٤. نتایج مربوط به اندازه‌گیری قند خون موش‌ها در گروه‌های مختلف

* در مقایسه با گروه نرمال سالین (با $p<0.05$)

در مقایسه با گروه دیابتی (با $p<0.05$)

بحث

دانشمندان با بررسی هیپوکامپ که اغلب بر اثر دیابت آتروفی می‌شود، دریافتند که اختلالاتی بر اثر دیابت در این بخش ایجاد می‌شود که سبب ضعف حافظه می‌گردد (۳۷). تغییر میزان قند خون، یکی از عوامل مؤثر بر روی یادگیری و حافظه از طریق سیستم عصبی ارگانیسم‌های زنده است. مطالعات در زمینه اثرات میزان قند خون بر روی سیستم عصبی موجودات زنده مبتلا به دیابت نشان داد که با افزایش میزان قند خون اختلالاتی در سیستم عصبی موجودات زنده مبتلا به دیابت ظاهر می‌شود که ممکن است این تغییرات روی یادگیری و حافظه آن‌ها تأثیرگذار باشد (۳۷).

مکانیسم‌های دیگری نیز برای اختلال حافظه و یادگیری در زمینه دیابت مطرح است که در مطالب قبلی توضیح داده شده است که به صورت خلاصه شامل موارد زیر است:

۱. افزایش سطح استرس اکسیداتیو
۲. کاهش بارز تراکم نورونی در ناحیه شکنج دندانه‌دار (dentate)
۳. کاهش بیان آنزیم نیتریک اکسید سنتتاز نورونی (۱۲-۱۰).

در پژوهش حاضر تست ماز هشت بازویی (۸- arm radial maze) جهت بررسی اختلال حافظه فضایی و یادگیری مورد استفاده قرار گرفت. نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد که دیابت موجب ایجاد اختلال حافظه در موش‌ها گردیده است که مطالعات ذیل با نتایج ما همخوانی دارد:

۱. شریف‌زاده و همکارانش که در سال ۱۳۹۵ با مطالعه بر اثر عصاره آبی دارچین بر اختلال یادگیری و حافظه فضایی (با استفاده از تست ماز هشت یازویی) بر روی رت صحرایی نر مبتلا به دیابت، دریافتند که موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است (۲۷).

۲.بلوچ نژاد و همکارانش که در سال ۱۳۹۰ با مطالعه بر روی اثر اپیگالوکاتئین گالات (ماده مؤثره چای سبز) بر اختلال حافظه و یادگیری موش دیابتی (با استفاده از تست ماز هشت یازویی)، دریافتند که موش‌های دیابتی نسبت به گروه کنترل به طور معناداری اختلال حافظه و یادگیری دارند (۳۸).

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که درمان با دوز ٤۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره آبی الکلی بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس به طور معناداری موجب بهبود اختلال حافظه گروه دیابتی گردیده است.

با توجه به وجود اثرات آنتی‌اکسیدانی در اسطوخودوس رومی که در مطالعات Perla Giovanna و همکارانش در سال ۲۰۱۸ (۳۹) و مطالعه Benyahia و همکارانش (٤۰) به این موضوع پرداخته شده است و با توجه به اینکه اختلالات استرس اکسیداتیو یکی از مکانیسم‌های ایجاد اختلال حافظه و سایر عوارض در دیابت است، نتایج به دست آمده در مطالعه حاضر می‌تواند این احتمال را مطرح کند که علت بهبود حافظه در موش‌های دیابتی که اسطوخودوس رومی مصرف نموده‌اند، خواص آنتی‌اکسیدانی این گیاه است. از دیگر علل بهبود حافظه اسطوخودوس رومی اثرات هیپوگلایسمیک آن است که هم در مطالعه حاضر به اثبات رسیده و هم در بررسی‌های انجام شده توسط سایر همکاران مانند مطالعه Wendell و همکارانش به این موضوع اشاره شده است (٤۰).

از طرفی در مطالعاتی که بر گونه‌های دیگر لوندر انجام گردیده است بر وجود اثرات بهبود اختلالات حافظه به دنبال مصرف لوندر تأکید شده است مانند:

۱. نتایج مطالعه هریتکو و همکارانش که در سال ۲۰۱۳ انجام گردید، نشان داد که استنشاق روغن لوندولا آنگوستی فولیا در موش‌های تحت تزریق با اسکوپولامین موجب بهبود حافظه می‌گردد که با استفاده از تست ماز هشت بازویی اختلال حافظه و یادگیری را مورد ارزیابی قرار داده است (۳۵) و نتایج مطالعه از نظر روش ارزیابی حافظه و نتیجه به دست آمده با پژوهش حاضر هم‌خوانی دارد.

۲. در مطالعه رحمتی و همکارانش که در سال ۱۳۹۵ روی اثر عصاره آبی الکلی بخش‌های هوایی لوندولا آنگوستی فولیا بر اختلال حافظه و یادگیری موش‌های تحت تیمار با اسکوپولامین انجام گردید (با استفاده از تست Y maze)، دریافتند که مصرف دوز های مختلف لوندولا آنگوستی فولیا در موش‌های درمان شده با اسکوپولامین موجب بهبود حافظه گردیده است (٤١).

۳. کاشانی و همکارانش که در سال ۱۳۸۹ مطالعه‌ای تجربی بر روی ٤٠ موش آلزایمری با روش ماز آبی موریس انجام دادند و دریافتند که عصاره آبی اسطوخودوس منجر به بهبود یادگیری فضایی موش‌های مبتلا به آلزایمر شده است (۳۲).

٤. رحمتی و همکارانش در سال ۱۳۹٤ جهت ارزیابی حافظه فضایی، مطالعه‌ای تجربی با روش Y maze بر روی ٤٠ موش نر انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که عصاره آبی الکلی اسطوخودوس موجب بهبود حافظه فضایی می‌شود (٤٢).

البته جهت فهم دقیق مکانیسم‌های بهبود حافظه در لوندولا دنتاتا نیاز به بررسی‌های بیشتر در مورد عوامل استرس اکسیداتیو در موش‌های دیابتی شده تحت تیمار با لوندولا است.

در نتایج مطالعه حاضر مدت غذا خوردن موش‌های دیابتی تحت تیمار با لوندولا بهبود نیافته که می‌تواند به علت محدود بودن تعداد دوز مورد استفاده شده باشد و از طرفی با توجه به بهبود حافظه می‌توان نتیجه گرفت که موش‌ها جای غذاها را یاد گرفته‌اند ولی ممکن است تمایل به مصرف غذاها نداشته‌اند.

از دیگر نتایج مطالعه صورت گرفته اثرات هیپوگلایسمی آن بوده که در مطالب قبلی به آن اشاره گردید.

نتیجه‌گیری

به طور کلی نتیجه گرفته می‌شود که اختلال حافظه و یادگیری از عوارض دیابت بوده و اسطوخودوس رومی با دوز میلی‌گرم بر کیلوگرم ٤٠٠، موجب بهبودی اختلال حافظه دور و نزدیک در موش‌های دیابتی شده است و دارای اثرات هیپوگلایسمیک است.

منابع

1. 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 Medicine 2012;97:1-11.
2. Zimmet PZ, Magliano DJ, Herman WH, Shaw JE. Diabetes: a 21st century challenge. The Lancet Diabetes & Endocrinology 2014; 2(1):56-64.
3. Azizi Z, Mansoorpoor S, Sabzehvarifard A, Asaie S, Ranjbar Omrani GH. Effect of estradiol valerate on pancreatic beta cells resistance in diabetic female rats by streptozotocin. Iranian South Medical Journal 2014; 17(2):107-19.
4. Hemmatabadi M, Larijani B. Review on oxidative stress role and antioxidant treatments in diabetes. Iranian Journal of Diabetes and Metabolism 2009; 9(1):1-6.
5. Kalalian Moghaddam H, Vaezi Gh, Mesripour Alavijeh M, Salimi M, Ghanbari F. Effect of Berberine Hydrochloride and Vitamin E on Learning and Memory in Streptozotocin-Induced Diabetes in Rats. Journal of Zanjan University of Medical Sciences 2015; 22 (95):46-58.
6. Ahouei M, Vaezi Gh, Kalalian Moghaddam H, Alamalhoda F. Effect of palmatine hydrochloride on improvement of cognitive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic Rats. Journal of Gorgan University of Medical Sciences 2013; 15(1):24-38.
7. Ji-ping L, Liang F, Ming-hua Z, Dong-ying M, Shu-yuan W, Junfei G. Neuroprotective effect of Liuwei Dihuang decoction on cognition deficits of diabetic encephalopathy in streptozotocin -induced diabetic rat. Journal of Ethnopharmacology 2013; 150:371-381.
8. Perry E, Howes MJ. Medicinal Plants and Dementia Therapy: Herbal Hopes for Brain Aging? CNS Neuroscience & Therapeutics.2011; 17:638-698.
9. Murray AP, Belén Faraoni M, Castro MJ, Paola Alza N, Cavallaro V. Natural AChE Inhibitors from Plants and their Contribution to Alzheimer's Disease Therapy. Current Neuropharmacology 2013; 11: 388-413.
10. Vaezi Gh, Kalalian Moghaddam H, Mesripour Alavijeh M, Salimi M. The effect of berberine hydrochloride on cognitive dysfunction in streptozotocin- induced diabetic rats. Quarterly Journal of Sabzevar University of Medical Sciences 2012-2013 winter; 19(4):354-363.

11. De Felice F. G, Benedict C. A Key Role of Insulin Receptors in Memory 2015; 64: 3653- 3655.
12. Kiasalari Z, Khalili M, Ghanbarian L. The effect of aqueous Crocus sativus L. (saffron) extract on learning and memory in male streptozotocin-induced diabetic rats. Razi Journal of Medical Sciences 2012; 19(95):44-50.
13. Mao XY, Yu J, Liu ZQ, Zhou HH. Apigenin attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats via suppressing oxidative stress and nitric oxide synthase pathway. International Journal of Clinical and Experimental Medicineis 2015; 8(9): 15506-15513.
14. Sebai H, Selmi S, Rtibi K, Gharbi N, Sakly M. Protective Effect of Lavandula stoechas and Rosmarinus officinalis essential oils against reproductive damage and oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. Journal of Medical Food 2015; 18(2): 241-249.
15. Kashani MS, Tavirani MR, Talaei SA, Salami M. Aqueous extract of lavender (Lavandula angustifolia) improves the spatial performance of a rat model of Alzheimer's disease. Neuroscience Bulletin 2011; 27(2): 99-106.
16. Ahmad M, Saleem S, Ahmad AS, Yousuf S, Ansari MA, Khan MB, et al. Ginkgo biloba affords dose-dependent protection against 6-hydroxydopamine-induced parkinsonism in rats: neuro behavioral,neurochemicaland immunohistochemical evidences. Journal of Neurochemistry 2005; 93(1): 94-104.
17. Ansari MA, Ahmad AS, Ahmad M, Salim S, Yousuf S, Ishrat T, et al. Selenium protects cerebral ischemia in rat brain mitochondria. Biological Trace Element Research 2004; 101(1): 73-86.
18. Azizzadeh Delshad A, Parvizi M. the neuroprotective effect of nepeta menthoides on axotomized dorsal. root ganglion sensory neurons in neonate rats. Journal of Basic and Clinical Pathophysiology 2014;2(2):13-20.
19. Catherine J, Chu and Kathi J. Lavender (Lavandula spp). The Longwood Herbal Task Force and The Center for Holistic Pediatric Education and Research 2001; 30:1-32.
20. Koulivand P H, Khaleghi Ghadiri M, Gorji A. Lavender and the Nervous System. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2013: 68: 21-30.
21. Heidari A, Rahmati B, Khalili M, Roghani M, Zaeri F. Intensified convulsions induced through intravenous infusion of PTZ by nepeta menthoides hydroalcoholic extract in mice. Daneshvar Medicine 2015; 119: 55-63.
22. Khanavi M, Fallah A, Vatandoost H, Sedaghat M, Abai MR, Hadjiakhoondi A. Larvicidal activity of Essential oil and methanol extract of nepeta menthoides against malaria vector anopheles stephensi. Asian Pacific Journal of Topical Medicine 2012; 962-965.
23. Perry R, Terry R, Watson L, Ernst E. Is lavender an anxiolytic drug? A systematic review of randomised clinical trials. Phytomedicine 2012; 19: 825-835.
24. Bayer, E. Buttler; Finkenzeller; Grau (1989). Plantas del Mediterráneo. Barcelona: Blume. ISBN 84-7031-629-X.
25. Peyvandi M, Kazemi L, Majd A. fect of different cytokinins on micropropagation of Lavandula vera. Biology Dept. Faculty of Biological Science, Islamic Azad University, Tehran-North Branch, Tehran, I.R. of Iran. 2016; 28(2): 257-263.
26. Posadzki P, Watson L, Ernst E. Herb–drug interactions: an overview of systematic reviews. British Journal of Clinical Pharmacology 2012; 75(3): 603-618.
27. A lgieria F, Rodriguez-Nogalesa A, Vezza T, Garrido-Mesa J, Garrido-Mesa N and et al. Anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of Lavandula dentata L. and Lavandula stoechas L. Journal of Ethnopharmacology 2016; 190: 142-158.
28. Dif M, Benyahia M, Toumi Benali F, Rahmani M, Bouazza S. Phenolic content and antioxidant activity of three algerian species of lavenders. United States Department of Agriculture National Agricultural Library 2017; 15:367-372.
29. Gámez M, Jiménez J, Navarro C, Zarzuelo A. Study of the essential oil of Lavandula dentata L. Pharmazie 1990; 45: 69-70.
30. Hancianu M, Cioanca O, Mihasan M, Hritcu L. Neuroprotective Effects of inhaled lavender oil on scopolamine-induced dementia via anti-oxidative activities in rats. Phytomedicine 2013; 20: 446-452.
31. Adsersen A, Gauguin B, Gudiksen L, J¨ager A. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. Journal of Ethnopharmacology 2006; 104:418-422.
32. Soheili Kashani M, Tavirani M.R, Talaei S.A, Salami M. Aqueous extract of lavender (Lavandula angustifolia) improves the spatial performance of a rat model of Alzheimer's disease. Neuroscience Bulletin 2011; 27(2): 99- 106.
33. Sebai H, Selmi S, Rtibi K, Souli A, Gharbi N, Sakly M. Lavender (Lavandula stoechas L.) essential oils attenuate hyperglycemia and protect against oxidative stress in alloxan-induced diabetic rats. Lipids in Health and Disease 2013; 12: 189-191.
34. Rabiei Z, Rafieian-Kopaei M, Mokhtari S, Alibabaei Z, Shahrani M. The effect of pretreatment with different doses of Lavandula officinalis ethanolic extract on memory, learning and nociception. Biomedicine & Aging Pathology 2014; 4(1): 71-76.
35. Hritcu L, Cioanca O, Hancianu M. Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats. Phytomedicine 2012; 19: 529-534.
36. Kay C, Haper D.N., Hunt M. Differential effects of MDMA and scopolamine on working versus reference memory in the radial arm maze task. Neurobiology of Learning and Memory 2010; 93: 151-156.
37. Sharifzadeh S, Mohammadzadeh M. The Weakening Effects of Aqueous Extract of Cinnamomum Verum on Lerning and Spatial Memory in Streptozotocin- induced Diabetic Male Rats. Journal of Isfahan Medical School 2016;34(377):307-314.
38. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic epigallocatechin-3-gallate ameliorates learning and memory deficits in diabetic rats via modulation of nitric oxide and oxidative stress. Behavioural Brain Research 2011;224:305-310.
39. Perla Giovanna SF, P´erez-L´opez IA, Rivas-Galindo V M, aniagua-Vega D. Simultaneous GC-FID Quantification of Main Components of Rosmarinus officinalis L. and Lavandula dentata Essential Oils in Polymeric Nanocapsules for Antioxidant Application Journal of Analytical Methods in Chemistry 2018; 23:16-25.
40. WENDELL L. Alternative Therapies: Lavender. Pharmacists. 2000; 13:18-23.
41. Rahmati B, Kiasalari Z, Roghani M, Khalilia M, Ansari F. Antidepressant and anxiolytic activity of Lavandula officinalis aerial parts hydroalcoholic extract in scopolamine-treated rats. Pharmaceutycal Biology 2017; 55(1):958-965.
42. Rahmati B, Kiasalari Z, Roghani M, Khalili M, Karami M, Afshin-Majd S, et al. The effect of Lavandula officinalis aerial parts hydroalcoholic extract on rat passive avoidance behavior and spatial memory. Daneshvar Medicine 2015;119:55-63.

Daneshvar

Medicine

Scientific-Research Journal of Shahed University 27th Year, No.141
June- July 2019

Received: 13/04/2019
Last revised: 01/06/2019
Accepted: 15/06/2019

The effect of *Lavandula dentata* aerial parts hydroalcoholic extract on learning and memory in male streptozotocin-induced diabetic rat

Maryam Rahnama-ye Bashm[1], Batool Rahmati[2*], Motahare Poorgholam[1]

1. Medical Student, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Assistant Professor, Neurophysiology Research Center and Department of Physiology, Shahed University, Tehran, Iran.

*** Corresponding author e-mail: batrahmati@yahoo.com**

Abstract

Background and Objective: Diabetes is a chronic metabolic disorder and oxidative stress plays an important role in the development of diabetic complications such as learning and memory impairment. Since Lavendula species improve learning and memory and *Lavandula dentata* contains antioxidant and anti-inflammatory effects and it is used as ustokhoddus in Iran, we have designed this research to study its effects on diabetes-induced learning and memory impairment.

Materials and Methods: Forty male rats were divided into 4 groups including control, control diabetic, healthy L*avendula dentata*, and diabetic L*avendula dentata*. A single dose of streptozotocin was used for diabetes induction in diabetic animals. After 6 weeks, *Lavendula dentata* treatment was performed as an intraperitoneal injection of 400 mg/kg for two weeks, 30 min before each behavioral test. The eight-arm radial maze method with two way repeated-measures ANOVA test were used to evaluate learning and memory and one-way ANOVA was used for comparing blood glucose between different groups**.**

Results: Diabetes caused learning and memory damage in the form of increasing working and reference memory errors and use of L*avendula dentata* in the diabetic group caused a significant reduction in the number of related errors**.** Romian ustokhoddus also declined blood glucose in diabetic group.

Conclusion: *Lavendula dentata* consumption in diabetic rats improved diabetes-induced learning and memory impairment**.** This effect might be mediate at least partly by decreasing blood glucose.

Keywords: Diabetes, Learning and memory impairment, *Lavendula dentata*, Streptozotocin