

# اثر عصاره آبی الکلی بخش‌های هوایی اسطوخودوس خراسانی (*Nepeta menthoides*) بر یادگیری و حافظه در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

نویسندگان: مطهره پورغلام<sup>۱</sup>، بتول رحمتی<sup>۲\*</sup>، مریم راهنمای‌بشم<sup>۱</sup>

۱. دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

E-mail: batrahmati@yahoo.com

\*نویسنده مسئول: بتول رحمتی

## چکیده

مقدمه و هدف: دیابت قندی یک اختلال متابولیک شایع است که سبب عوارض نامطلوبی از جمله اختلال حافظه و یادگیری می‌گردد. گزارش شده است که اسطوخودوس خراسانی موجب بهبود حافظه و یادگیری می‌گردد. لذا هدف تحقیق حاضر، بررسی اثر عصاره اسطوخودوس خراسانی بر یادگیری و حافظه ناشی از دیابت در موش‌های صحرایی است.

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر به تعداد ۴۰ سر به ۴ گروه کنترل، کنترل دیابتی، کنترل تحت تیمار با عصاره اسطوخودوس خراسانی، دیابتی تحت تیمار با عصاره اسطوخودوس خراسانی تقسیم گردیدند. برای دیابتی نمودن حیوانات از تزریق داخل صفاقی تک دوز استرپتوزوتوسین استفاده شد. پس از گذشت ۶ هفته، درمان با عصاره به فرم تزریق داخل صفاقی، به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روزانه به مدت دو هفته نیم ساعت قبل از انجام تستهای رفتاری صورت گرفت. جهت ارزیابی یادگیری و حافظه از ماز شعاعی هشت بازویی و تست آماری Two way repeated-measures ANOVA و در سنجش قند از آنوای یک طرفه استفاده شد.

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

نتیجه‌گیری: مصرف عصاره اسطوخودوس خراسانی 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 قندی، اسطوخودوس خراسانی، استرپتوزوتوسین، اختلال یادگیری و حافظه، ماز شعاعی هشت بازویی

دوماهنامه علمی-پژوهشی  
دانشگاه شاهد  
سال بیست‌وهفتم - شماره ۱۴۴  
دی ۱۳۹۸

دریافت: ۱۳۹۸/۰۸/۰۴

آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۸/۱۰/۱۰

پذیرش: ۱۳۹۸/۱۰/۱۸

## مقدمه

می‌رویند و حدود نیمی از گونه‌های آن در ایران یافت می‌شوند. نپتا از تیره‌ی نعناع با پراکندگی در شمال غرب کشور و منطقه‌ی آذربایجان، گیاهی علفی و بالارونده به ارتفاع ۴۰-۱۵ سانتی‌متر است که دارای گل‌های بنفش رنگ است (۷، ۸، ۱۰، ۱۱، ۱۲). گونه‌های مختلف نپتا از قدیم به دلیل اثرات ضد تشنج (۱۲-۹)، ضد سرفه (۱۲-۹)، آسم (۱۱-۹) و ضد عفونی‌کنندگی (۱۰-۸) مورد توجه قرار می‌گرفتند. از دیگر اثرات نپتا متوتیدس می‌توان به نقش آرام بخشی (۹، ۱۳، ۱۴) پایین آورنده تب (۷، ۸، ۹، ۱۱)، برطرف‌کننده دردهای معده (۷، ۹، ۱۲)، کاهش درد (۸، ۹، ۱۲، ۱۳) و التهاب (۸، ۹، ۱۲، ۱۳)، ضد مالاریا (۸) و بهبود حافظه (۹، ۸) اشاره کرد. با توجه به اثرات اسطوخودوس در درمان پاره‌ای از بیماری‌های عصبی مطابق طب سنتی ایران و با توجه به تعدادی گزارش‌ها علمی مبنی بر اثرات اسطوخودوس در بهبود یادگیری و حافظه و نیز با توجه به اینکه در ایران نپتا متوتیدس به عنوان اسطوخودوس شناخته می‌شود و از آن جایی که در رابطه با اثرات نپتا بر دیابت و اختلال حافظه‌ی ناشی از دیابت مطالعه‌ای صورت نگرفته است مطالعه حاضر طراحی شده است.

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه تحقیقاتی که از نوع تجربی است از ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار (انستیتو پاستور، تهران) با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده شد. به منظور سازش حیوانات با محیط جدید قبل از انجام هر گونه آزمایشی، تمامی گروه‌ها به مدت یک هفته در حیوان خانه دانشکده در دمای ۲۱ تا ۲۳ سانتی‌گراد در گروه‌های ۳ تا ۴ تایی در هر قفس نگهداری شدند. کد اخلاق این مطالعه IR.Shahed.REC.۲۳۹۵.۹۶ است. مکان و زمان انجام کار، گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی شاهد و در سال‌های ۱۳۹۶-۱۳۹۵ بوده است. در این بررسی از آن دسته موش‌های صحرایی نر استفاده شد که در شرایط طبیعی بدون برقراری حالت روزه‌داری، میزان

ازجمله بیماری‌های متابولیک می‌توان دیابت را نام برد که موجب نقص در ترشح انسولین، عملکرد آن یا هر دو این موارد می‌شود و با افزایش سطح گلوکز، اختلال در متابولیسم کربوهیدرات، چربی و پروتئین همراه است (۱). هاپیر گلاسمی، افزایش انسولین و مقاومت به انسولین به دنبال افزایش سطح استرس اکسیداتیو، منجر به تضعیف دفاع آنتی‌اکسیدانی شده که در نتیجه این عوامل عوارض دیابت بروز می‌کند (۲). دیابت شامل یک سری عوارض به شکل حاد، هم چون کتواسیدوز و هاپیر اسمولارکما و یک سری عوارض درازمدت به شکل مزمن است. از عوارض درازمدت می‌توان انواع نوروپاتی (مونونوروپاتی، پلی نوروپاتی و نوروپاتی اتونومیک)، رتینوپاتی، گرفتاری عروق کلیه، ضایعات پوستی و اختلال در سیستم قلب و گردش خون را نام برد (۴، ۳). از دیگر عوارض دیابت اختلال یادگیری و حافظه (دمانس) است (۴-۲). مکانیسم‌های پیشنهادی که منجر به بروز اختلالات یادگیری و حافظه در دیابت می‌شوند شامل: ۱- استرس اکسیداتیو ناشی از تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن (سطح استرس اکسیداتیو با تعداد نوکلئیک اسید میتوکندری سلول عصبی متناسب بوده و در نتیجه هنگامی که آنزیم‌های میتوکندریال در سلول‌های مغزی آسیب می‌بینند، اختلال در عملکرد میتوکندری ایجاد شده و منجر به ترشح رادیکال آزاد می‌شود) (۵). ۲- کاهش تراکم نورون‌ها در ناحیه شکنج دندانه‌دار ۳- کاهش بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز نورونی است (۴). یکی از مهم‌ترین پیشرفت‌ها در زمینه‌ی دمانس درمان علامتی آن است (۶). اسطوخودوس یکی از داروهای گیاهی در این زمینه است که اثرات شناخته‌شده‌ای بر سیستم عصبی دارد (۱۰-۷). از جمله گیاهانی که در ایران به عنوان اسطوخودوس استفاده می‌شود اسطوخودوس خراسانی (*Nepeta menthoides*) است. جنس نپتا شامل ۴۰۰ گونه است که بیشتر گونه‌های آن به شکل وحشی در اروپای مرکزی و جنوبی، شمال آفریقا، مرکز و جنوب آسیا

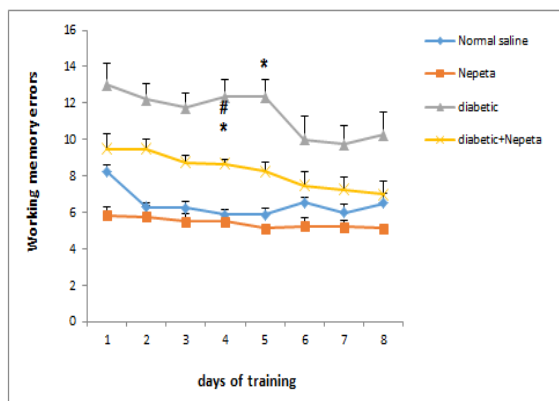
مرکزی (با قطر ۳۲ سانتی‌متر) قرار گرفته‌اند و از یک تا هشت شماره‌گذاری شدند (۴۸ در ۱۲ سانتی‌متر). دستگاه ۵۰ سانتی‌متر بالای کف زمین بود و توسط علائم بینایی خارج ماز که در تمام طول آزمایش در جایگاه ثابتی می‌باشند احاطه شده بود. در انتهای ۵ بازو (۱۷،۱۶)، یک قطعه غذا شامل ۵۰ میلی‌گرم غذای موش در زمان تمرین 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). چهار روز اول آموزش جهت آشنایی و ادپتاسیون حیوان به ماز است که در این مدت هم حیوان دارو دریافت می‌کند. ابتدا برای جلب توجه حیوانات در سرتاسر بازوها غذا قرار داده شد و به تدریج غذا فقط در انتهای بازوها قرار گرفت. ۳ یا ۴ حیوان به طور همزمان در مرکز ماز قرار گرفتند 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 می‌شود. پس از چهار روز ادپتاسیون، 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 شد 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 می‌شود که پاهای عقبی حیوان به طور کامل وارد بازو شود (۱۷،۱۸).

گلوکز سرم آنها کمتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (با استفاده از خون سیاهرگ دمی) بود. حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه ۱۰ تایی تقسیم شدند. ۱- گروه کنترل که به طور طولانی مدت نرمال سالیین دریافت می‌کنند. ۲- گروه سالم تحت تیمار با عصاره گیاه به مدت ۲ هفته ۳- گروه دیابتی تحت تیمار با نرمال سالیین ۴- گروه دیابتی تحت تیمار با عصاره گیاه به مدت دو هفته. جهت دیابتی کردن موش‌ها استرپتوزوتوسین با دوز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم (تهیه شده از شرکت سیگما) استفاده شد. این ماده با سالیین فیزیولوژیک سرد به صورت محلول در آمده و به صورت داخل صفاقی و تک دوز به موش‌ها تزریق گردید (۴). یک هفته پس از تزریق، جهت اطمینان از دیابتی بودن حیوانات، قند ادرار به روش نوار ادراری (گلوکو یاب، تهران) اندازه‌گیری شد. و با مشخص شدن گلوکز بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر (۴) (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. جهت کنترل دیابتی بودن حیوانات در طول دوره، اندازه‌گیری گلوکز خون به صورت دو هفته یکبار انجام شد. جهت ایجاد اختلال حافظه ۶ هفته (۱۵) پس از تزریق استرپتوزوتوسین صبر کردیم و سپس درمان با عصاره آغاز شد. درمان در گروه سالم نیز هم زمان با گروه دیابتی، پس از گذشت ۶ هفته از تزریق استرپتوزوتوسین انجام گرفت. برای ارزیابی یادگیری و حافظه حیوانات از روش استاندارد ماز شعاعی هشت بازویی استفاده می‌شود.

#### ماز شعاعی هشت بازویی

این تست جهت سنجش حافظه کاری و حافظه رفرنس که به ترتیب بیانگر حافظه کوتاه و بلندمدت هستند انجام می‌گیرد. پس از چهار روز تمرینات اولیه که جهت سازش حیوان با شرایط انجام گرفت 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

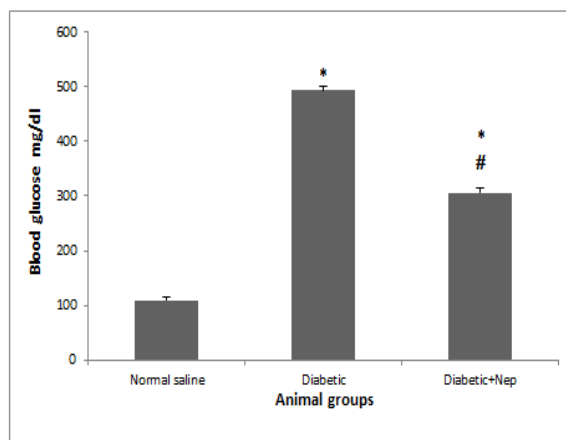
روشن تجزیه تحلیل نتایج  
برای نتایج بدست آمده از ماز شعاعی برای مقایسه بین گروه‌ها و روزهای آموزش و اینتراکشن احتمالی بین آنها از آنالیز واریانس دو طرفه اندازه‌گیری‌های تکراری Two way repeated –measures ANOVA و تست متعاقب Holm-Sidak و یا توکی انجام شد. اختلاف با سطح  $p < 0/05$  به عنوان پاسخ معنی‌دار در نظر گرفته شد.



نمودار ۲. نتایج مربوط به اندازه‌گیری تعداد خطاهای حافظه کاری در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌های مختلف

\*  $P < 0/05$  (در مقایسه با گروه کنترل نرمال سالیین)  
#  $P < 0/05$  (در مقایسه با گروه دیابتی)

یافته‌های پژوهش  
نمودار ۱ نتایج مربوط به اندازه‌گیری قند خون موش‌ها را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. این پارامتر در گروه دیابتی به صورت معنی‌دار و بارز نسبت به گروه دریافت‌کننده نرمال سالیین بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). همچنین گروه دیابتی نسبت به نرمال سالیین به صورت معنی‌دار افزایش این پارامتر را نشان داد ( $P < 0/05$ ). ولی در گروه دیابتی نسبت به دیابتی کاهش بارز و معنادار قند خون مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).



نمودار ۳. نتایج مربوط به اندازه‌گیری خطاهای حافظه رفرنس در آزمون ماز هشت بازویی را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در گروه دیابتی نسبت به نرمال سالیین افزایش بارز و معنادار خطاهای حافظه رفرنس را شاهد بودیم ( $P < 0/05$ ). این پارامتر در گروه دیابتی نسبت به دیابتی کاهش بارز و معناداری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). در تمامی گروه‌ها بین روز چهارم تا هشتم نسبت به روز اول کاهش بارز و معنادار این پارامتر وجود دارد ( $P < 0/05$ ).

نمودار ۱. نتایج مربوط به اندازه‌گیری قند خون موش‌ها بین گروه‌های مختلف  
\*  $P < 0/05$  (در مقایسه با گروه کنترل نرمال سالیین)  
#  $P < 0/05$  (در مقایسه با گروه دیابتی)

نمودار ۲. نتایج مربوط به اندازه‌گیری تعداد خطاهای حافظه کاری در آزمون ماز هشت بازویی را بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در گروه دیابتی نسبت به نرمال سالیین افزایش بارز و معنادار خطاهای حافظه کاری مشاهده شد ( $P < 0/05$ ). این پارامتر در گروه دیابتی نسبت به دیابتی کاهش بارز و معناداری را نشان داد

### بحث

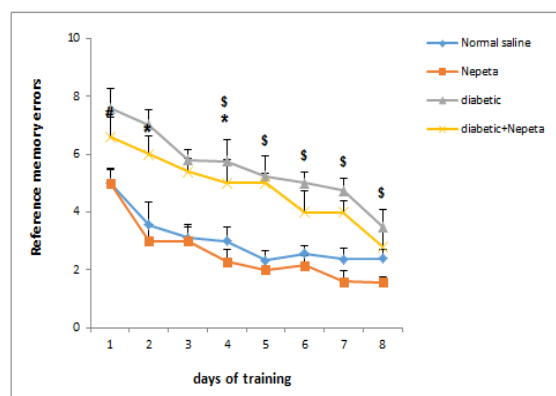
این مطالعه با هدف تعیین اثر حفاظتی عصاره آبی الکلی بخش‌های هوایی گیاه اسطوخودوس خراسانی بر حافظه و یادگیری موش‌های نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین انجام گردید.

نتایج پژوهش حاضر نشان می‌دهد، در آزمون ماز هشت بازویی که جهت سنجش یادگیری و حافظه انجام شده است شاهد آن هستیم که در گروه دیابتی نسبت به گروه نرمال سالین افزایش بارز و معناداری در تعداد خطاهای حافظه کاری و رفرنس وجود دارد که مؤید اختلال یادگیری و حافظه به عنوان عارضه‌ی دیابت است. چنانچه در خلال مطالعات دیگری نیز که بر روی گروه‌های دیابتی صورت گرفته و آزمون‌های رفتاری مربوط به یادگیری و حافظه انجام شده است، نتیجه مشابهی مشاهده می‌شود. از جمله‌ی این مطالعات عبارت است از:

شریف‌زاده و همکاران در سال ۱۳۹۵ با مطالعه بر روی اثرات تضعیفی عصاره آبی دارچین بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی موش‌های صحرایی نر مبتلا به دیابت با استرپتوزوتوسین، با انجام آزمون ماز هشت بازویی دریافتند که تعداد خطاهای حافظه کاری و رفرنس در گروه دیابتی نسبت به گروه نرمال سالین افزایش بارز و معناداری داشته که مؤید اختلال حافظه و یادگیری به عنوان عارضه‌ی دیابت است (۱۹).

بلوچ‌نژاد و همکارانش در سال ۱۳۹۰ با مطالعه بر روی اثر ماده مؤثره چای سبز بر روی اختلال یادگیری و حافظه ناشی از دیابت، با انجام آزمون ماز شعاعی هشت بازویی با توجه به افزایش بارز و معنی‌دار خطاهای حافظه رفرنس، به این نتیجه رسیدند که اختلال یادگیری و حافظه به عنوان عارضه‌ای از دیابت مطرح می‌شود (۲۰).

در آزمون ماز هشت بازویی که نشان‌دهنده‌ی اختلال یادگیری و حافظه است شاهد کاهش بارز و معنادار تعداد خطاهای حافظه کاری و رفرنس در گروه دیابتی نسبت به دیابتی بودیم. از طرفی در مقایسه قند خون



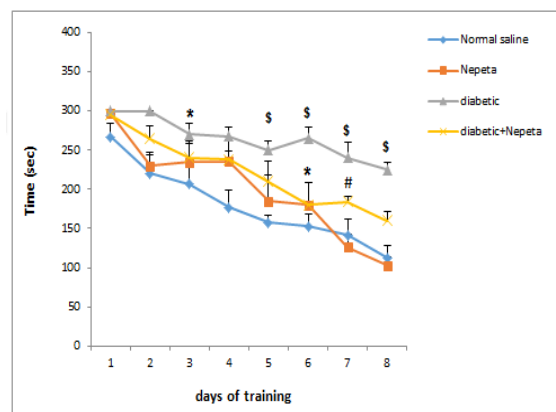
نمودار ۳. نتایج مربوط به اندازه‌گیری خطاهای حافظه رفرنس در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌ها

\* $P < 0.05$  (در مقایسه با گروه کنترل نرمال سالین)

#  $P < 0.05$  (در مقایسه با گروه دیابتی)

\$  $P < 0.05$  (در مقایسه با روز اول)

نمودار ۴. نتایج مربوط به زمان مصرف هر ۵ فنجان غذا را بر حسب ثانیه در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در گروه دیابتی نسبت به گروه نرمال سالین افزایش بارز و معنادار این پارامتر را داشتیم ( $P < 0.05$ ). این پارامتر در گروه دیابتی نسبت به گروه دیابتی کاهش بارز و معناداری را نشان می‌دهد ( $P < 0.05$ ). ولی همچنان در گروه دیابتی نسبت به گروه نرمال سالین افزایش بارز و معنادار این پارامتر مشاهده شد ( $P < 0.05$ ). این پارامتر در بین روزهای ۵ تا ۸ نسبت به روز اول کاهش بارز و معناداری را نشان می‌دهد ( $P < 0.05$ ).



نمودار ۴. نتایج مربوط به زمان مصرف هر ۵ فنجان غذا بر حسب ثانیه در آزمون ماز هشت بازویی بین گروه‌ها

\* $P < 0.05$  (در مقایسه با گروه کنترل نرمال سالین)

#  $P < 0.05$  (در مقایسه با گروه دیابتی)

\$  $P < 0.05$  (در مقایسه با روز اول)

گروه‌های مختلف شاهد کاهش بارز و معنادار قند خون گروه دیابتی نپتا نسبت به دیابتی بودیم. تاکنون مطالعه‌ای بر روی اثر نپتامنتوئیدس در بهبود اختلال یادگیری و حافظه ناشی از دیابت صورت نگرفته است و مطالعاتی که بر روی تأثیرات نپتا منتوئیدس بر سیستم عصبی انجام گرفته محدود است. در این راستا سرهودی و همکاران در سال ۱۳۹۱ با مطالعه‌ای که بر روی اثر نپتا منتوئیدس بر روی حافظه و یادگیری در موش‌های سالم انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که عصاره‌ی گیاه با دوز ۸۰۰، ۴۰۰، ۲۰۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم تزریق روزانه، سبب بهبود حافظه و یادگیری در موش‌های سالم می‌شود و بیشترین تأثیر با دوز ۸۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم مشاهده شده است که این نتیجه تأثیرات وابسته به دوز گیاه را نیز نشان می‌دهد. همچنین در این مطالعه ذکر شده که نپتامنتوئیدس دارای سطح بالایی از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی همچون رزمارینیک اسید و به میزان کمتری، کافئیک اسید و لوتولین است و بیشتر اثرات دارو در حافظه و یادگیری ناشی از این ترکیبات است (۲۱). با توجه به این مطالعه و نیز نتیجه‌ای که ما در ارتباط با کاهش قند خون گروه‌های دیابتی تحت تیمار با نپتا به دست آورده‌ایم، می‌توان این‌طور استنباط کرد که احتمالاً عصاره‌ی گیاه نپتا هم به شکل مستقیم بر روی قند خون تأثیر گذاشته و از طریق کنترل دیابت و کاهش قند خون سبب بهبود حافظه و یادگیری شده است.

در مطالعه‌ی دیگری که عبدل احدی و همکاران در سال ۱۳۹۶ بر روی بیماران مبتلا به آلزایمر در گروه سنی ۸۵-۶۵ انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که مصرف کپسول‌های ۵۰۰ میلی‌گرمی از عصاره نپتا، به صورت خوراکی، سبب بهبود علائم بیماری شده است؛ که این مطالعه نیز مؤید تأثیر نپتا منتوئیدس بر سیستم عصبی است (۲۲).

نتیجه‌ی دیگری که از انجام آزمون ماز هشت بازویی در این مطالعه می‌توان استنباط کرد، این مورد است که در بررسی خطاهای حافظه مرجع و همچنین زمان مصرف غذا توسط موش‌ها کاهش بارز و معنادار این دو پارامتر را در روزهای پایانی تست نسبت به روزهای آغازین در تمامی گروه‌ها می‌بینیم و از آن جایی که بهبود تعداد خطاها، در گروه کنترل نیز مشاهده شده تأییدکننده‌ی نقش آموزش در بهبود یادگیری است و عصاره‌ی گیاه نقشی در بهبود یادگیری در روزهای مختلف نداشته است.

#### نتیجه‌گیری

به طور کلی نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از آن است که اختلال حافظه و یادگیری از عوارض دیابت بوده و نپتا منتوئیدس با دوز ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، توانسته است تا حدودی موجب بهبود اختلال حافظه دور و نزدیک شود. این اثر می‌تواند حداقل بخشی ناشی از کاهش قند خون در حیوانات دیابتی باشد.

## منابع

- Sabzehvarifard A, Asaie S, Ranjbaromrani GH. Effect of estradiol, Mansoorpoor S,1. Aziz Z valerate on pancreatic beta cells resistance in diabetic female rates by streptozocin. Iranian South Medical Journal 2014; 17(2):19-107.
- Ahouei M, Vaezi Gh, Klalian 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): 38-44.
- Hasanein P, Shahidi S. The effect of long term administration of ascorbic acid on the learning and memory deficits induced by diabetes in rats. Tehran University Medical Journal 2010; 68(1):12-18.
- Kiasalari Z, Ghanbarian L, Khalili M. 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.
- Mao X-Y, Yo J, Liu Zh-Q, Zhou H-H. Apigenine attenuates diabetes-associated cognitive decline in rats via suppressing oxidative stress and nitric oxide synthase pathway. International Journal of Clinical and Experimental Medicine 2015; 8(9): 15506-15513.
- Lopez OL, Becker JT, Wahed AS, Saxton J, Sweet RA, Wolk DA, et al. Long term effect of the concomitant use of memantine with cholinesterase inhibition in Alzheimer disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry 2009; 80(6): 600-607.
- Mojab F, Nickavar B, Hooshdar Tehrani H. essential oil analysis of *Nepeta crispa* and *N. menthoides* from iran. Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences Winter 2009; 5(1): 43-46.
- Khanavi M, Fallah A, Vatandoost H, Sedaghat M, Abai M, Hadjiakhoondi A. Larvicidal activity of essential oil and methanol extract of *Nepeta menthoides* against malaria vector *Anopheles stephensi*. Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 2012; 5(12):962-965.
- 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.
- 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.
- Azizzadeh Delshad A, R, Forozaan A. The prophylactic capacity of *Nepeta menthoides* in prevention of spinal motoneuron injury. Journal of Kerman University of Medical Sciences 2013; 20(1): 20-30.
- Asadi Balsin Sharif Abadi S, Nasri S, Amin Gh, Bidaran S. Anti-inflammatory and antinociceptive effect of hydroalcoholic extract of *Nepeta menthoides* on pain in aerial parts in male mice. Journal of Jahrom University of Medical Sciences 2013; 11(3): 1-9.
- Zali H, Soheili Kashani M, Vafae R, Rostaminy L. Expression clustering of proteins of alzheimeric and normal rat hippocampus treated with *Lavandula angustifolia*. Scientific Journal of Ilam University of Medical Sciences 2013; 21: 123-135.
- Ahmadian-Attar MM, Ahmadiani A, Kamalinejad M, Dargahi L, Mossadegh M. Chronic Cold-Water-Induced Hypothermia Impairs Memory Retrieval and *Nepeta menthoides* as a Traditional "Hot" Herb Reverses the Impairment. Iranian Journal of Pharmaceutical Research 2014; 13:185-193.
- Mahboobi M, Norouzi P, Khaksari M, Kalalian Moghadam H. Effect of Kudzu Root on memory and learning disorders in streptozotocin-Induced diabetic rats. Journal of Neyshabur University of Medical Sciences 2016; 4(4): 68-81.
- 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.
- Hritcu L, Cioanca O, Hancianu M. Effects of lavender oil inhalation on improving scopolamine-induced spatial memory impairment in laboratory rats. Phytomedicine 2012; 19(6):529-534.
- 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.

19. Sharifzadeh S, Mohammadzadeh M. The Weakening Effects of Aqueous Extract of *Cinnamomum Verum* on Learning and Spatial Memory in Male Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Journal of Isfahan Medical School* 2016; 34(377): 307-314.
20. Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Chronic epigallocatechin-3-gallate ameliorates Learning and memory deficits in diabetic rats via modulation of nitric oxide and oxidative stress. *Behavioral Brain Research* 2011; (224): 305-310.
21. Sarahroodi S, jafari-Najafi R, Nasri S, Rohampour k, Maleki-Jamshid A, et al. effect of *Nepeta menthoides* aqueous extract on retention and retrieval of memory in mice. *Pakistan Journal of Biological Science* 2012; 15(22): 1085-1089.
22. Abdolahadi A, Nazeri A, Esmaeli S, Amiri Z, Movahed M. Effect of *Nepeta menthoides* on cognitive disorders in alzheimers disease: A clinical trial. *European Online Journal of Natural and Social Sciences* 2017; 6(2): 228-237.



Daneshvar  
Medicine

*Scientific-Research  
Journal of Shahed  
University  
27th Year, No.144  
December 2019-  
January 2020*

Received: 26/10/2019

Last revised: 31/12/2019

Accepted: 08/01/2020

## The effect of *Nepeta menthoides* aerial parts hydroalcoholic extract on learning and memory in male streptozotocin-induced diabetic rat

Motahare Poorgholam<sup>1</sup>, Batool Rahmati<sup>2\*</sup>, Maryam Rahnama-ye Bashm<sup>1</sup>

1. Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran.
2. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran.

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

### Abstract

**Background and Objective:** Diabetes mellitus is a common metabolic disorder that causes undesirable effects including learning and memory impairment. It has been reported that *Nepeta menthoides* improves memory and learning. Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of *Nepeta menthoides* on learning and memory impairment related to diabetes in rats.

**Materials and Methods:** Forty male rats were divided into 4 groups including control, diabetic control, control group under treatment with extract of *Nepeta menthoides*, and diabetic group under treatment with extract of *Nepeta menthoides*. A single dose of streptozotocin intraperitoneally was used for diabetes induction in diabetic animals. After 6 weeks, *Nepeta menthoides* treatment was performed as an intraperitoneal injection of 400 mg/kg/day 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 impairment in the form of increasing working and reference memory errors and use of *Nepeta menthoides* extract in the diabetic rats caused a significant reduction in the number of related errors. *Nepeta menthoides* also declined blood glucose in diabetic rats.

**Conclusion:** *Nepeta menthoides* consumption in diabetic rats improves diabetes-induced learning and memory impairment. This effect might be mediated at least partly by decreasing blood glucose.

**Keywords:** Diabetes mellitus, *Nepeta menthoides*, Streptozotocin, Learning and memory impairment, 8-arm radial maze