

The effectiveness of a course of endurance training and *Urtica dioica* hydroalcoholic extract on the stereological changes of the capillaries of the hippocampal tissue of diabetic rats

Fariba Gudarzi¹, Masoud Rahmati^{2*}, Mehdi Roozbahani³, Farzaneh Chehlcheraghi⁴, Amin Farzaneh Hesari¹

1. Department of Sports Physiology, Sari Branch, Islamic Azad University, Sari, Iran
2. Department of Sports Sciences, Faculty of Literature and Humanities, Lorestan University, Khorramabad, Iran
3. Motor Behavior Department, Borujerd Branch, Islamic Azad University, Borujerd, Iran
4. Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

* Corresponding author e-mail: rahmati.mas@lu.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Diabetes has harmful effects on the vascular structure and angiogenesis of various organs, including the hippocampus. In this regard, this study was designed to investigate the effect of non-pharmacological interventions of endurance training (Ex) and *Urtica dioica* (UD) plant hydroalcoholic extract on the stereological changes of the hippocampal capillaries of diabetic rats.

Materials and Methods: 35 Wistar male rats were divided into 5 groups: Healthy control, Diabetes control, Diabetes+Ex, Diabetes+UD, Diabetes+Ex+UD. Diabetes was induced by intraperitoneal injection of streptozotocin. The Ex protocol with moderate intensity and daily gavage of UD hydroalcoholic extract was implemented for six weeks. 48-h after the last session, the rats were sacrificed, and then the hippocampal tissue was removed and placed in 10% formalin for hematoxylin-eosin staining. The stereological changes of the hippocampal tissue were investigated in the parameters of the number of vascular sections, length, volume and area of capillaries. Data analysis was done using repeated measures ANOVA tests for blood glucose variable and Kruskal-Wallis test for stereological studies of hippocampal tissue.

Results: Diabetes caused a significant decrease in the number of vascular sections, length, volume and area of hippocampal capillaries ($P < 0.001$). Thus, all stereological parameters in the combined group of Ex+UD were better than the groups that implemented only one of the interventions ($P < 0.05$). The changes of Ex and UD groups in stereological parameters of hippocampal tissue after 6 weeks were not significant.

Conclusion: The results obtained in combination effectiveness of Ex and UD on the stereological parameters of the hippocampal tissue of diabetic rats promise to improve the health of the vessels and angiogenesis of the hippocampal tissue by changing the lifestyle of diabetic people.

Keywords: Diabetes, Exercise training, *Urtica dioica*, Hippocampus, Vascular sections, Capillary

Received: Jan 12, 2024

Revised: 26 Feb 2024

Accepted: Apr 15, 2024

How to cite this article: Gudarzi F, Rahmati M, Roozbahani M, Chehlcheraghi F, Amin Farzaneh Hesari. The effectiveness of a course of endurance training and *Urtica dioica* hydroalcoholic extract on the stereological changes of the capillaries of the hippocampal tissue of diabetic rats. Daneshvar Medicine 2024; 32(1):45-58. doi: 10.22070/DANESHMED.2024.18697.1445

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0

اثربخشی یک دوره تمرینات استقامتی و عصاره هیدروالکلی گیاه گزنه بر تغییرات استریولوژیکی مویرگ‌های بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی

فریبا گودرزی^۱، مسعود رحمتی^{۲*}، مهدی روزبهانی^۳، فرزانه چهلچراغی^۴، امین فرزانه حساری^۱

۱. گروه فیزیولوژی ورزش، واحد ساری، دانشگاه آزاد اسلامی، ساری، ایران
۲. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، خرم‌آباد، ایران
۳. گروه رفتار حرکتی، واحد بروجرد، دانشگاه آزاد اسلامی، بروجرد، ایران
۴. گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران

*نویسنده مسئول: مسعود رحمتی Email: rahmati.mas@lu.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: دیابت اثرات مضر بر ساختار عروقی و رگ‌زایی اندام‌های مختلف، از جمله هیپوکامپ دارد. در همین راستا این مطالعه بدنبال بررسی اثر مداخلات غیردارویی تمرینات استقامتی و عصاره هیدروالکلی گیاه گزنه بر تغییرات استریولوژیکی مویرگ‌های هیپوکامپ موش‌های دیابتی طراحی شد.

مواد و روش‌ها: ۳۵ سر موش نر نژاد ویستار به ۵ گروه کنترل سالم، کنترل دیابت، دیابت+تمرین، دیابت+گزنه، دیابت+تمرین+گزنه تقسیم شدند. دیابت، با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین القا شد. پروتکل تمرین استقامتی با شدت متوسط و گواژ روزانه عصاره هیدروالکلی گزنه به مدت شش هفته اجرا گردید. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه، موش‌ها قربانی شدند، سپس بافت هیپوکامپ خارج و در فرمالین ۱۰ درصد برای رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین قرار داده شد. تغییرات استریولوژیکی بافت هیپوکامپ در پارامترهای تعداد مقاطع عروقی، طول، حجم و مساحت مویرگ‌ها بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از واریانس با اندازه‌های تکراری برای متغیر قند و از آزمون کروسکال والیس برای مطالعات استریولوژیکی بافت هیپوکامپ انجام شد.

نتایج: دیابت سبب کاهش معنی‌دار تعداد مقاطع عروقی، طول، حجم و مساحت مویرگ‌های هیپوکامپ شد ($P < 0/001$). بطوریکه همه پارامترهای استریولوژیکی در گروه ترکیبی تمرین استقامتی+گزنه نسبت به گروه‌هایی که تنها یکی از مداخلات را اجرا کردند، وضعیت بهتری داشتند ($P < 0/05$). تغییرات گروه‌های تمرین استقامتی و گزنه در پارامترهای استریولوژیکی بافت هیپوکامپ پس از شش هفته معنی‌دار نبودند.

نتیجه‌گیری: نتایج بدست آمده در اثربخشی ترکیب تمرین استقامتی و گزنه بر پارامترهای استریولوژیکی بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی، نوید ارتقای سلامت عروق و رگ‌زایی بافت هیپوکامپ را با تغییر سبک زندگی افراد دیابتی می‌دهد.

واژه‌های کلیدی: دیابت، تمرین ورزشی، گزنه، هیپوکامپ، مقاطع عروقی، مویرگ

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۲

اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۱۲/۰۷

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۲۷

مقدمه

دیابت شیرین با اختلال عملکرد شناختی و ناهنجاری‌های عروقی در مغز مرتبط است. هیپوکامپ، منطقه‌ای مهم برای حافظه و یادگیری است که تحت تأثیر اختلالات شناختی ناشی از دیابت و اختلالات رگ‌زایی قرار دارد. تغییرات در ساختار و عملکرد فاکتورهای عروقی مغز، نقش مهمی در اختلالات شناختی ناشی از دیابت دارند (۲،۱). نشان داده شده است که افزایش قند خون مزمن در مدل موش دیابت نوع ۱ منجر به کاهش فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)^۱ و گیرنده آن در هیپوکامپ می‌شود، که منجر به نقص حافظه فضایی و ناهنجاری‌های عروقی می‌شود (۳). همچنین پیشرفت اختلالات شناختی ناشی از دیابت با هیپوکسی، استرس اکسیداتیو و التهاب همراه است (۴). رگ‌زایی غیرطبیعی در دیابت می‌تواند به تظاهرات بالینی این بیماری، از جمله نوروپاتی دیابتی کمک کند (۵). در مطالعه‌ای گزارش شده است که طول کل مویرگ‌های هیپوکامپ موش‌های دیابتی، به‌طور معنی‌داری نسبت به موش‌های کنترل کاهش یافته است، در حالی که تفاوتی در حجم و سطح کل مویرگی بین گروه کنترل و دیابت مشاهده نشده است. در این میان، طول کل مویرگ‌های ریز کاهش یافته و مویرگ‌های قطر بزرگ در گروه دیابتی گسترش یافته است (۶). با این حال، نقش مویرگ‌ها در آتروفی هیپوکامپ و اینکه آیا ارتباط مستقیم مویرگ‌ها با آتروفی هیپوکامپ و کاهش عملکرد شناختی وجود دارد، ناشناخته باقی مانده است (۶). برخی از مطالعات قبلی نشان دادند که تغییر شکل رگ‌های خونی در دیابت، خطر زوال عروقی را افزایش می‌دهد (۷-۹). علاوه بر این، به نظر می‌رسد رگ‌های خونی و عروقی با نورون‌ها در موقعیت‌های پاتوفیزیولوژیکی ارتباط تنگاتنگی دارند (۱۰). با این حال، تغییرات مویرگ‌های هیپوکامپ در موش‌های دیابتی کاملاً شناخته شده نیست.

مطالعات نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی بر تعداد مقاطع عروقی، طول، حجم و مساحت مویرگ‌های هیپوکامپ در افسردگی و دیابت تأثیرات مثبتی دارد (۱۱-۱۳). بطوریکه بدنبال تمرینات ورزشی، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش سطح پراکسیداسیون لیپیدی، رخ می‌دهد، که این عوامل می‌توانند از عوارض عصبی ناشی از دیابت و آسیب‌های بافتی ایجاد شده در اثر استرس اکسیداتیو بدنبال این بیماری، جلوگیری کنند (۱۴). در دهه‌های اخیر فعالیت ورزشی به‌تنهایی و یا همراه با رژیم غذایی و دارو به‌عنوان راهکارهای قوی برای مدیریت و کنترل عوارض دیابت توصیه شده است (۱۵). فعالیت ورزشی به‌واسطه خواص چندگانه می‌تواند حداقل منجر به کاهش استفاده از داروهای ضددیابتی و تقلیل اثرات جانبی آن‌ها در افراد دیابتی گردد (۱۶). نشان داده شده است که تمرین ورزشی دویدن از مویرگ‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ و ناحیه شکنج دنداندار محافظت می‌کند که منجر به افزایش مصرف ساکارز و بهبود علائم افسردگی می‌شود (۱۷). تمرینات ورزشی افزایش قند خون را کنترل و بهبود می‌بخشند، از زوال شناختی جلوگیری می‌کند و نورون‌ها را در دیابت افزایش می‌دهد (۱۸). اگرچه تأثیر تمرین استقامتی بر تغییرات استریولوژیکی مویرگ‌های بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی به‌طور مستقیم مورد توجه قرار نگرفته است. از سوی دیگر، گیاه گزنه با نام علمی اورتیکا دیوئیکا^۲، با خواصی همچون کاهش قند خون، ضد التهاب و ضد لیپیدی مورد توجه محققین در حوزه دیابت قرار گرفته است (۱۹). علاوه بر استرس اکسیداتیو یکی از سازوکارهای پاتوفیزیولوژیکی پیشرفت تغییرات ساختاری و عملکردی نورونی است (۲۰)، به‌نظر می‌رسد گزنه با وجود فعالیت آنتی‌اکسیدانی گزینه مناسبی برای کنترل تغییرات ساختاری نورون‌های بافت هیپوکامپ باشد (۲۱).

2 . Urtica dioica

1 . Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)

ساعت پس از تزریق، سطح قند خون موش‌ها با ایجاد یک جراحی کوچک توسط لانسیت بر روی ورید دم حیوان اندازه‌گیری شد و موش‌های صحرائی که قند خون آن‌ها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، به عنوان موش دیابتی در نظر گرفته شد (۲۳).

جمع‌آوری گیاه گزنه، آماده‌سازی عصاره هیدروالکلی و مقدار مصرف

پس از شناسایی گیاه گزنه، جمع‌آوری آن از قالی‌کوه، یکی از قله‌های رشته‌کوه زاگرس در استان لرستان انجام شد. سپس در هر بار یوم سازمان جهاد کشاورزی استان لرستان مورد تایید قرار گرفت. اندام‌های هوایی گیاه گزنه در شرایط مناسب (تاریک و خشک) نگهداری و به‌طور کامل خشک و جهت عصاره‌گیری آسیاب شدند. برای تهیه عصاره هیدروالکلی گیاه گزنه، ۵۰۰ گرم از پودر خشک شده گیاه به اتانول ۷۰ درصد اضافه و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد. ماده بدست آمده دو بار از کاغذ صافی شماره ۲ واتمن عبور داده شد. به‌منظور کاهش حجم حلال و تبخیر اتانول در دستگاه روتاری در دمای ۶۰ درجه قرار گرفت و پس از آن عصاره به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور در دمای ۶۰ درجه قرار گرفت تا اتانول آن کاملاً تبخیر گردد و عصاره خشک گیاه به دست آید و تا زمان آزمایش در یخچال نگهداری شد (۲۳).

گروه‌های دریافت‌کننده گزنه دو هفته پس از القای دیابت، همزمان با شروع پروتکل تمرین استقامتی، عصاره هیدروالکلی گزنه را با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (میزان ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن موش از عصاره خشک گیاه، در ۱ میلی‌لیتر آب مقطر حل شده) به صورت روزانه و خوراکی (گاوآذ) برای مدت ۶ هفته دریافت کردند (۲۳).

پروتکل تمرین استقامتی

دو هفته پس از القای دیابت، پروتکل تمرین با تردمیل به مدت ۵ روز در هفته و به مدت ۶ هفته با شدت متوسط انجام شد. جلسات تمرینی شامل سه بخش گرم کردن (۳ دقیقه)، تمرین اصلی (۱۰ تا ۳۰ دقیقه) و خنک کردن (۳

با توجه به مطالعات اندک در زمینه بررسی تغییرات تعداد مقاطع، طول، حجم و مساحت مویرگ‌های هیپوکامپ موش‌های دیابتی و همچنین عدم وجود مطالعه‌ای با مداخلات تمرینات ورزشی و گیاهان دارویی، این مطالعه با هدف بررسی اثرات شش هفته‌ای تمرین استقامتی و مصرف عصاره هیدروالکلی گیاه گزنه بر تغییرات ساختاری مویرگ‌های هیپوکامپ موش‌های دیابتی با استفاده از تکنیک‌های استریولوژیک طراحی شده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه ۳۵ موش صحرائی نر نژاد ویستار (۶ هفته، با میانگین وزنی $12/42 \pm 232/7$ گرم) از مرکز نگهداری حیوانات دانشگاه علوم پزشکی لرستان به‌طور تصادفی خریداری شد. پس از انتقال نمونه‌ها به محیط آزمایشگاه مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی دانشگاه علوم پزشکی لرستان، در اتاقی با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، دمای 25 ± 1 درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزادانه به آب و غذا در قفس‌ها شفاف پلی‌کربنات نگهداری شدند. پس از گذشت یک هفته از سازگاری موش‌ها با شرایط جدید آزمایشگاه، مرحله آشناسازی با نحوه فعالیت موش‌ها بر روی نوارگردان (۵ جلسه، ۱۰ تا ۱۵ دقیقه، سرعت ۱۰ تا ۲۰ متر بر دقیقه) به مدت یک هفته اجرا شد. در این مرحله، برای جلوگیری از اثر احتمالی شوک الکتریکی بر یافته‌های پژوهش، موش‌ها از طریق شرطی‌سازی با صدا، فعالیت روی نوارگردان را آموزش دیدند (۲۲). سپس موش‌ها بطور تصادفی و مساوی در ۵ گروه سالم-کنترل (Healthy+sed)، دیابت-کنترل (Diabetic+sed)، دیابت-گزنه (Diabetic+UD)، دیابت-تمرین-گزنه (Diabetic+Ex+UD) تقسیم شدند.

القای دیابت

۱۲ ساعت پس از محرومیت موش‌ها از غذا، القای دیابت، با تزریق ۴۵ میلی‌گرم/کیلوگرم استرپتوزوسین حل شده در بافر سیترات تازه بصورت درون صفاقی انجام شد. ۴۸

ارزیابی طول کل مویرگ ها در SR (survival rate) بافت هیپوکامپ

بر اساس فرمول $(LV_{(cap/SR)} = 2 * \Sigma Q_{(cap/SR)} / \Sigma A)$ ، $\Sigma Q_{(cap/SR)}$ به معنی تعداد کل پروفیل های مویرگی در ناحیه هیپوکامپ شمارش شده در هر موش است. ΣA مساحت کل فریم های شمارش مورد استفاده در هر موش را نشان می دهد.

حجم کل مویرگ ها در SR (survival rate) بافت هیپوکامپ

هر تصویر گرفته شده به طور تصادفی در یک شبکه نقطه ای شفاف قرار گرفت. کسر حجمی مویرگ ها با استفاده از فرمول $VV_{(cap/SR)} = \Sigma P_{(cap/SR)} / \Sigma P$ تجزیه و تحلیل شد.

مساحت کل مویرگ ها در SR (survival rate) بافت هیپوکامپ

مساحت استفاده شده توسط مویرگ ها در SR با معادله زیر $SV_{(cap/SR)} = 2 * \Sigma L_{(cap)} / \Sigma L$ برآورد شد. گسترش $SV_{(cap/SR)}$ از طریق حجم $SR(V(SR))$ استفاده شد (۲۴،۲۵).

تجزیه و تحلیل آماری

پس از جمع آوری داده ها از آمار توصیفی و استنباطی استفاده شد. در آمار استنباطی از آزمون شاپیروویلیک جهت توزیع طبیعی داده ها استفاده شد. همچنین از آزمون واریانس با اندازه های تکراری برای بررسی میانگین قندخون در مراحل مختلف و از آزمون کروسکال والیس جهت بررسی اختلاف معنی داری میانگین های بین گروه ها در مطالعات استریولوژی بافت هیپوکامپ استفاده شد. همه ی نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شده است و مقدار $P < 0.05$ از نظر آماری معنی دار تلقی شد. کلیه تجزیه و تحلیل داده ها در محیط نرم افزار SPSS نسخه ۲۶ انجام شد.

دقیقه) بود. سرعت و مدت تمرین اصلی به تدریج از هفته اول تا ششم افزایش یافت به طوری که سرعت و مدت تمرین در هفته اول ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه و هفته دوم ۱۰ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه بود. هفته سوم ۱۴-۱۵ متر در دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه و در هفته های ۴ و ۵ به ترتیب ۱۴-۱۵ متر در دقیقه و ۱۷-۱۸ متر در دقیقه به مدت ۳۰ دقیقه. برای دستیابی به ثبات، سرعت و زمان تمرین با تردمیل در هفته ششم ثابت نگه داشته شد (۲۱).

تشریح

۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه ی تمرین استقامتی و دریافت عصاره هیدروالکلی گزنه، تمامی موش ها با استنشاق ۲ درصد هالوتان در مخلوطی از ۳۰ درصد O_2 و ۷۰ درصد N_2O بیهوش شدند و با ۱۰۰ میلی لیتر نرمال سالین و به دنبال آن ۲۵۰ میلی لیتر پارفورمالدئید ۴ درصد در بافر فسفات ۰/۱ میلی گرم (pH 7.4) پرفیوژن شدند (۲۱). بعد از اتمام پرفیوژن، سر حیوانات جدا شد و مغز آنها با دقت خارج گردید و تا زمان انجام فرایند بافت شناسی به محلول تثبیت کننده (فرمالین ۱۰ درصد) منتقل شدند.

مطالعه بافتی

مطالعات استریولوژی بافت هیپوکامپ به کمک رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین انجام شد. برای اجرای رنگ آمیزی بافتی هماتوکسیلین-ائوزین، به ترتیب مراحل ثابت سازی، آبگیری، شفاف سازی و قالب گیری انجام شد. سپس با استفاده از میکروتوم برش های متوالی کرونال به ضخامت ۵ میکرومتر برای چسباندن بر روی لام ها تهیه شد. در مرحله بعدی لام ها با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند (۲۱). تمامی مطالعات بافتی با روش های استریولوژی در ۲۰ زمینه (filed)، با استفاده از میکروسکوپ با بزرگ نمایی ۴۰ و ۱۰۰ به طور تصادفی محاسبه شد.

نتایج

قند خون

در ابتدای مطالعه، میانگین قند خون ناشتای موش‌های تحت مطالعه برابر با $106 \pm 2/58$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر بود، که ۴۸ ساعت پس از القای دیابت به‌وسیله تزریق درون صفاقی STZ، سطح قند خون موش‌های گروه‌های دیابتی که شامل Diabetic+sed، Diabetic+UD، Diabetic+Ex و Diabetic+Ex+UD بودند، به صورت معنی‌داری افزایش یافت، به‌طوری‌که میانگین قند خون گروه‌های دیابتی برابر با $498/07 \pm 42/06$ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر شد و این مقدار نسبت به میزان قند خون موش‌های گروه Healthy+sed تفاوت معنی‌دار داشت ($P=0/001$) و دیابتی شدن موش‌ها را در گروه‌های دیابتی تایید کرد.

نتایج آزمون تحلیل واریانس با اندازه‌های تکراری نشان داد که تمرین استقامتی و عصاره‌ی هیدروالکلی گیاه گزنه در گروه‌های Diabetic+UD، Diabetic+Ex و

Diabetic+Ex+UD در هفته ششم پروتکل پژوهش کاهش معنی‌داری در سطح قند خون به نسبت مرحله بعد از تزریق STZ تجربه کردند، به‌طوری‌که در پایان هفته‌ی ششم اجرای پروتکل پژوهش، سطح قند خون گروه‌های Diabetic+UD ($P=0/001$)، Diabetic+Ex ($P=0/001$) و Diabetic+Ex+UD ($P=0/001$) نسبت به گروه Diabetic+sed به‌صورت معنی‌داری پایین‌تر بودند، همچنین در هفته‌ی ششم بین گروه‌های Diabetic+UD و Diabetic+Ex+UD ($P=0/001$) و Diabetic+UD و Diabetic+Ex ($P=0/002$) اختلاف معنی‌دار وجود داشت (جدول ۱). براساس نتایج آزمون واریانس، اثر زمان ($\eta^2 = 0/931$ ، $P=0/001$)، گروه ($F=62/153$ ، $\eta^2 = 0/961$)، و همچنین اثر تعاملی زمان*گروه ($F=1459/04$)، و همچنین اثر تعاملی زمان*گروه ($F=35/40$ ، $P=0/001$ ، $\eta^2 = 0/805$) بر سطوح قند خون معنی‌دار بود.

جدول شماره ۱. مقادیر گلوکز خون بر حسب (میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) در مراحل قبل و بعد از تزریق STZ و هفته ششم پروتکل پژوهش

گروه	قبل از تزریق STZ	بعد از تزریق STZ	هفته ششم پروتکل پژوهش
سالم کنترل (Healthy+sed)	106.28±4.42	105.85±4.05	105.14±3.67
دیابت کنترل (Diabetic+sed)	106.71±1.97	502.85±52.19	534.85±22.18
دیابت ورزش (Diabetic+Ex)	106.72±1.25	494±43.43	382.14±17.92
دیابت گزنه (Diabetic+UD)	105.57±1.61	496.14±41.99	411.57±15.15
دیابت ورزش گزنه (Diabetic+Ex+UD)	104.73±2.62	499.28±39.21	363.42±12.60

تعداد مقاطع عروقی

نتایج تجزیه و تحلیل کروسکال والیس، تفاوت معنی داری بین گروه‌های مورد مطالعه در پارامتر تعداد مقاطع عروقی در بافت هیپوکامپ را نشان داد ($P < 0/001$)، $\chi^2(4) = 34/422$.) نتایج نشان داد که دیابت سبب کاهش معنی دار تعداد مقاطع عروقی هیپوکامپ موش‌های گروه Diabetic+sed در مقایسه با گروه Healthy+sed شد ($P < 0/001$). بطوریکه اجرای تمرین استقامتی همراه با گزنه در گروه Diabetic+Ex+UD نسبت به گروه Diabetic+sed افزایش معنی داری را تعداد مقاطع عروقی هیپوکامپ موش‌های دیابتی ایجاد کرد ($P = 0/024$)، اما مصرف عصاره گزنه و اجرای تمرین استقامتی بتنهایی در گروه‌های Diabetic+UD و Diabetic+Ex نسبت به گروه Diabetic+sed تغییرات معنی داری را در تعداد مقاطع عروقی نشان نداد ($P \geq 0/05$). بعلاوه، تعداد مقاطع عروقی هیپوکامپ موش‌های Diabetic+Ex+UD بطور معنی داری بیشتر از گروه‌های Diabetic+UD ($P = 0/012$) و Diabetic+Ex ($P = 0/029$) بود (شکل ۱ بخش E)). بعلاوه میانگین و انحراف میانگین تعداد مقاطع عروقی بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی پس از شش هفته در جدول ۲ گزارش شده است.

طول مویرگ‌ها

نتایج تجزیه و تحلیل کروسکال والیس، تفاوت معنی داری بین گروه‌های مورد مطالعه در پارامتر طول مویرگ‌ها در بافت هیپوکامپ نشان داد ($P < 0/001$)، $\chi^2(4) = 48/225$.) نتایج نشان داد که دیابت سبب کاهش معنی دار طول مویرگ‌ها هیپوکامپ موش‌های گروه Diabetic+sed در مقایسه با گروه Healthy+sed شد ($P < 0/001$) و اجرای تمرین استقامتی همراه با گزنه در گروه Diabetic+Ex+UD نسبت به گروه Diabetic+sed افزایش معنی داری را طول مویرگ‌ها هیپوکامپ موش‌های دیابتی ایجاد کردند ($P < 0/001$)، اما مصرف عصاره گزنه و اجرای تمرین استقامتی بتنهایی در گروه‌های Diabetic+UD و Diabetic+Ex نسبت به گروه

Diabetic+sed تغییرات معنی داری را در طول مویرگ‌ها نداشتند ($P \geq 0/05$). بعلاوه، طول مویرگ‌ها هیپوکامپ موش‌های Diabetic+Ex+UD بطور معنی داری بیشتر از گروه‌های Diabetic+UD ($P = 0/001$) و Diabetic+Ex ($P < 0/001$) بود (شکل ۱ بخش F)). بعلاوه میانگین و انحراف میانگین طول عروقی بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی پس از شش هفته در جدول ۲ گزارش شده است.

حجم مویرگ‌ها

نتایج تجزیه و تحلیل کروسکال والیس، تفاوت معنی داری بین گروه‌های مورد مطالعه در پارامتر حجم مویرگ‌ها در بافت هیپوکامپ نشان داد ($P < 0/001$)، $\chi^2(4) = 23/741$.) در بررسی حجم مویرگ‌ها نیز، دیابت سبب کاهش معنی دار این پارامتر در هیپوکامپ موش‌های گروه Diabetic+sed نسبت به گروه Healthy+sed شد ($P = 0/009$) و اجرای تمرین استقامتی همراه با گزنه در گروه Diabetic+Ex+UD نسبت به گروه Diabetic+sed افزایش معنی داری را حجم مویرگ‌ها هیپوکامپ موش‌های دیابتی ایجاد کردند ($P < 0/018$)، اما مصرف عصاره گزنه و اجرای تمرین استقامتی بتنهایی در گروه‌های Diabetic+UD و Diabetic+Ex نسبت به گروه Diabetic+sed تغییرات معنی داری را در طول مویرگ‌ها نداشتند ($P \geq 0/05$). بعلاوه، طول مویرگ‌ها هیپوکامپ موش‌های Diabetic+Ex+UD بطور معنی داری بیشتر از گروه Diabetic+Ex ($P = 0/007$) بود و با گروه Diabetic+UD تفاوتی مشاهده نشد ($P \geq 0/05$) (شکل ۱ بخش J)). بعلاوه میانگین و انحراف میانگین حجم عروقی بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی پس از شش هفته در جدول ۲ گزارش شده است.

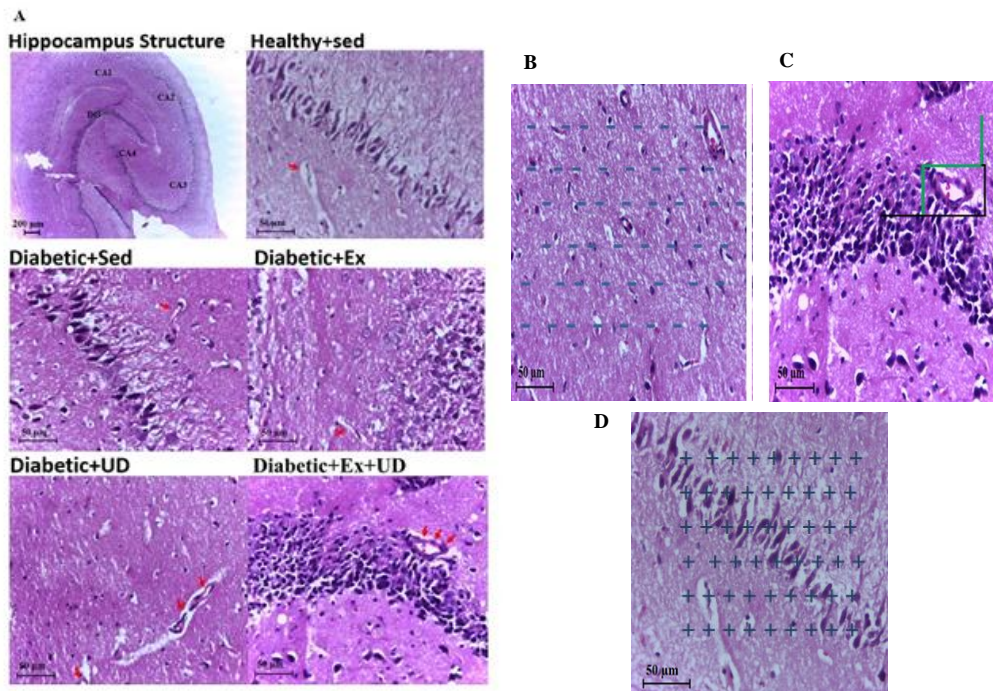
مساحت مویرگ‌ها

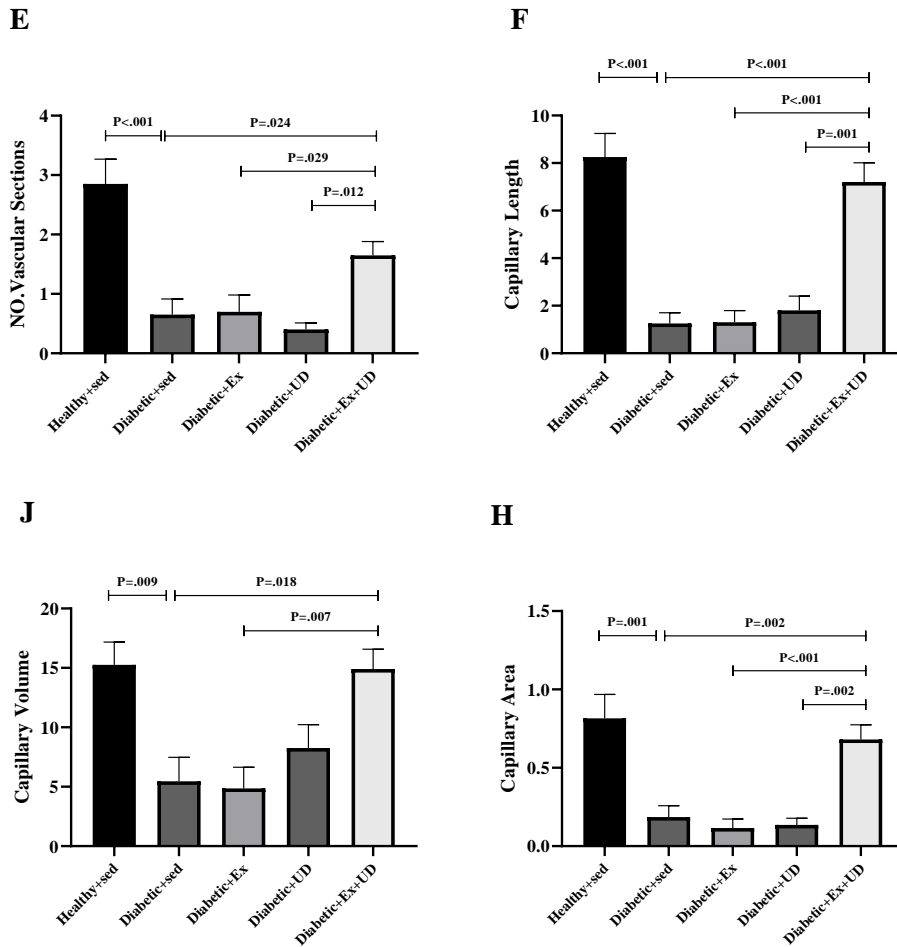
نتایج تجزیه و تحلیل کروسکال والیس، تفاوت معنی داری بین گروه‌های مورد مطالعه در پارامتر مساحت مویرگ‌ها در بافت هیپوکامپ نشان داد ($P < 0/001$)، $\chi^2(4) = 40/470$.) نتایج نشان داد که دیابت سبب کاهش معنی دار مساحت

مورگ‌ها هیپوکامپ موش‌های گروه Diabetic+sed در مقایسه با گروه Healthy+sed شد ($P < 0/001$) و اجرای تمرین استقامتی همراه با گزنه در گروه Diabetic+Ex+UD نسبت به گروه Diabetic+sed افزایش معنی‌داری را مساحت مورگ‌ها هیپوکامپ موش‌های دیابتی ایجاد کردند ($P < 0/001$)، اما مصرف عصاره گزنه و اجرای تمرین استقامتی بتنهایی در گروه‌های Diabetic+UD و Diabetic+Ex نسبت به گروه Diabetic+sed معنی‌داری را در مساحت مورگ‌ها نداشتند ($P \geq 0/05$). بعلاوه، مساحت مورگ‌ها هیپوکامپ موش‌های Diabetic+Ex+UD بطور معنی‌داری بیشتر از گروه‌های Diabetic+UD ($P = 0/001$) و Diabetic+Ex ($P < 0/001$) بود (شکل ۱ بخش H). بعلاوه میانگین و انحراف میانگین مساحت عروقی بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی پس از شش هفته در جدول ۲ گزارش شده است

جدول ۲. میانگین \pm انحراف میانگین پارامترهای مورد مطالعه در بافت هیپوکامپ موش‌های دیابتی پس از شش هفته

گروه	مقاطع عروقی (تعداد)	طول مورگ‌ها (میکرومتر)	حجم مورگ‌ها (میکرومتر)	مساحت مورگ‌ها (میکرومتر)
سالم کنترل (Healthy+sed)	2.85±0.418	8.25±0.997	15.25±1.923	0.81±.153
دیابت کنترل (Diabetic+sed)	0.65±0.264	1.25±0.458	5.45±2.018	0.18±.073
دیابت ورزش (Diabetic+Ex)	0.70±0.281	1.30±0.492	4.85±1.793	0.11±.058
دیابت گزنه (Diabetic+UD)	0.40±0.112	1.80±0.600	8.25±1.977	0.13±.043
دیابت ورزش گزنه (Diabetic+Ex+UD)	1.65±0.232	7.20±0.809	14.90±1.674	0.68±.094





شکل ۱. تکنیک های استریولوژی

(A) بافت هیپوکامپ (نوار مقیاس=۲۰۰ میکرومتر). رنگ آمیزی H&E برای آشکار کردن پارتیشن هیپوکامپ در گروههای مورد مطالعه (نوار مقیاس=۵۰ میکرومتر) استفاده شد. فلش قرمز رنگ عروق خونی یعنی مویرگها را نمایش می دهد. (B) روش محاسبه مساحت سطح مویرگی، مساحت استفاده شده توسط مویرگها نیز در یک قاب خاص با قرار دادن آنها بر روی خطوط الگو (نوار مقیاس=۵۰ میکرومتر) تخمین زده شد. (C) روش محاسبه طول مویرگی. روش محاسبه طول مویرگی به شرح زیر بود: هر تصویر گرفته شده بر روی یک قاب شمارش بی طرفانه قرار می گیرد. تنها عروقی که در قاب و لمس خط سیاه در نظر گرفته شد. (D) روش محاسبه حجم مویرگی، تعداد برخورد در هر مویرگی با الگوریتم درون قاب محاسبه شد. میانگین \pm انحراف میانگین پارامترهای مورد مطالعه در بخش (E-H) گزارش شده است.

مطالعات استریولوژیکی بافت هیپوکامپ نشان داد که دیابت سبب کاهش تعداد مقاطع عروقی، طول، حجم و مساحت مویرگها شد و شش هفته اجرای تمرین استقامتی به همراه مصرف گزنه نسبت به اجرای تکی این مداخلات، تاثیر بسزایی در افزایش این پارامترها داشت. نتایج ما نشان داد که تمرینات استقامتی و گزنه در کاهش قند خون در موش های دیابتی موثر بوده اما در محافظت از عروق موثر نبودند، این نتایج می تواند دلایل متفاوتی داشته باشد. یکی از دلایل ویژگی مداخلات است.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که القای دیابت موجب افزایش معنی داری سطح قند خون موش های دیابتی شد، به طوری که گروه های با مداخله تمرین استقامتی، گزنه و ترکیبی در هفته ششم کاهش معنی دار قند خون را نسبت به مرحله بعد از تزریق STZ را نشان دادند. در انتهای پروتکل، پایین ترین سطح قندخون را گروه ترکیبی استقامتی+گزنه تجربه کردند، سپس گروه تمرین استقامتی و در اخر گروه دریافت کننده گزنه بود. همچنین نتایج

مزمّن، مشخصه دیابت، می‌تواند شلیک دوپامینرژیک عصبی را سرکوب کند و گردش دوپامین را کاهش دهد و منجر به اختلال در سیگنال دهی انسولین مغز شود (۲۸). اختلال در سیگنال‌دهی انسولین مغز، همراه با افزایش قند خون، می‌تواند باعث ایجاد تغییرات مولکولی و بیوشیمیایی شود که به بیماری‌های عصبی کمک می‌کند (۲۹). علاوه بر این، استرس اکسیداتیو ناشی از افزایش قند خون در نوروها، با واسطه مکانیسم‌های مختلف، می‌تواند منجر به اختلال عملکرد شناختی در دیابت شود. تحقیقات نشان می‌دهد که دیابت می‌تواند با افزایش آپوپتوز و کاهش تکثیر، بر انحطاط عصبی تأثیر بگذارد، که ممکن است به زوال شناختی و بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی کمک کند.

همچنین CD34، یک نشانگر پان-اندوتلیالی است، که تقریباً توسط تمام سلول‌های اندوتلیال عروق کوچک بیان می‌شود. CD34 دارای ویژگی بالایی در سلول‌های اندوتلیال عروقی است و می‌تواند به طور موثر رگ‌زایی را نشان دهد (۳۰). در مطالعه ژائو و همکاران (۲۰۲۱) مشخص شد که طول کل مویرگ‌های با CD34 مثبت در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافت. با این حال، میانگین قطر رگ‌های خونی با PAS مثبت و مویرگ‌های با CD34 مثبت در هیپوکامپ گروه دیابتی در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی افزایش داشت. این محققین احتمال می‌دهند که افزایش میانگین قطر در هیپوکامپ موش‌های دیابتی با کاهش مویرگ‌های با قطر کوچک یا/و گشاد شدن مویرگ‌ها ایجاد می‌شود. در این مطالعه، برای تأیید این پیش‌بینی، مویرگ‌های هیپوکامپ دو گروه را اندازه‌گیری و توزیع قطر مویرگی را تجزیه و تحلیل کردند. نشان دادند که طول کل مویرگ‌های با قطر کمتر از ۲/۵ میکرومتر در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش داشته، در حالی که طول کل مویرگ‌های با قطر بزرگ‌تر از ۳/۵ میکرومتر در گروه دیابتی افزایش یافته است. به طور مشابه، در تجزیه و تحلیل ایمونوهیستوشیمی این مطالعه، مویرگ‌های قطر کوچکتر ($\geq 2/25$ میکرومتر) هیپوکامپ گروه دیابت در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش، اما مویرگ‌های قطر بزرگتر ($\leq 2/75$ میکرومتر) به

تمرینات استقامتی و گزنه ممکن است به طور خاص در کاهش سطح قند خون به جای تأثیر مستقیم بر مکانیسم‌های محافظت از عروق، هدف قرار گرفته باشند. مداخلات مختلف می‌توانند اثرات متفاوتی بر جنبه‌های مختلف سلامت داشته باشند. احتمالاً پیچیدگی محافظت از عروق یکی دیگر از دلایل این نتایج باشد. محافظت از عروق شامل یک تعامل پیچیده از عواملی مانند التهاب، استرس اکسیداتیو و عملکرد اندوتلیال است. این امکان وجود دارد که مداخلات قادر به رسیدگی به همه این عوامل به اندازه کافی برای ارائه محافظت از عروق نبوده باشد. همچنین، مدت، دفعات و شدت مداخلات ممکن است برای ایجاد تغییرات قابل توجه در نشانگرهای محافظت عروق کافی نبوده باشد. بهبود سلامت عروق اغلب به مداخلات طولانی‌مدت و مداوم نیاز دارد. از دیگر دلایل این نتایج، می‌توان به مکانیسم‌های اشاره کرد که از طریق آن تمرینات استقامتی و گزنه اثرات خود را بر سطح قند خون اعمال می‌کنند ممکن است مستقیماً به محافظت از عروق تبدیل نشود. ممکن است مسیرهای مختلفی در این دو پیامد دخیل باشند. این دلایل پیچیدگی سیستم‌های بیولوژیکی و نیاز به درک جامع را هنگام تفسیر یافته‌های تحقیق در زمینه مداخلات و اثرات آنها بر پیامدهای سلامتی برجسته می‌کند.

نتایج این مطالعه نشان داد که دیابت اثرات مضر بر عروق ریز هیپوکامپ دارد. عروق ریز نقش مهمی را در حمایت از عملکرد عصبی و سلامت کلی مغز ایفا می‌کنند. کاهش مشاهده شده در تعداد، طول، حجم و مساحت مویرگ‌ها نشان دهنده وجود اختلال در شبکه عروقی بافت هیپوکامپ در شرایط دیابتی دارد. این اختلال در ساختار و عملکرد میکروواسکولار پیامدهای قابل توجهی برای تنظیم جریان خون مغزی، تحویل مواد مغذی و اکسیژن به نوروها، و حذف مواد زائد دارد که همگی برای حفظ حیات نوروها و انعطاف‌پذیری سیناپسی ضروری هستند (۶)

هیپوکامپ نقش مهمی در توانایی یادگیری و حافظه فضایی دارد. مطالعات بر روی ساختار و مکانیسم هیپوکامپ دیابتی عمدتاً بر از دست دادن نوروها و شکل‌پذیری سیناپسی متمرکز شده است (۲۶، ۲۷). افزایش قند خون

طور معنی داری افزایش داشت. همچنین نشان دادند در گروه دیابتی، مویرگ‌های نوزاد در هیپوکامپ کاهش داشته است، در حالی که مویرگ‌های قطر بزرگتر گسترش یافتند. احتمالاً گشاد شدن مویرگ‌های بزرگتر ممکن است به دلیل بزرگ شدن جبرانی به دلیل ناپدید شدن مویرگ‌های با قطر ریز باشد. کاهش حجم مویرگی، مربوط به کاهش مویرگ‌ها، می‌تواند با گسترش مویرگ‌های بزرگتر تکمیل شود، با این حال، این جبران نمی‌تواند به طور کامل از کاهش عملکرد جلوگیری کند (۶).

این نتایج همچنین نیاز به مداخلات هدفمند برای حفظ و بازیابی یکپارچگی میکروواسکولار هیپوکامپ را در افراد دیابتی نشان می‌دهد. تمرینات ورزشی تأثیر مثبتی بر عروق هیپوکامپ بیماران دیابتی دارد، نوروزنر هیپوکامپ را افزایش می‌دهد که می‌تواند منجر به بهبود شناختی در افراد مبتلا به دیابت شود (۱۲). ورزش همچنین با بهبود عملکرد عروق و بازسازی، در کاهش اثرات مضر بر عروق در افراد مبتلا به دیابت نقش دارد (۳۱). جریان خون و پرفیوژن مغزی بواسطه تمرین ورزشی افزایش می‌یابد، که این تغییرات برای اثرات ضد افسردگی نوروزنر بزرگسالان ناشی از ورزش بسیار مهم است (۳۲). تغییرات در عملکرد و ساختار عروق ناشی از ورزش به ویژگی‌های بار تمرینی بستگی دارد و ممکن است توسط عوامل دیگری مانند التهاب ناشی از ورزش و استرس اکسیداتیو تعدیل شود (۱۸). ورزش یک محرک ضروری برای حفظ سلامت عروق است و پیامدهایی برای ایجاد آترواسکلروز و حوادث قلبی عروقی و همچنین سایر بیماری‌های مزمن با علت عروقی دارد (۳۳).

ورزش هوازی می‌تواند پارامترهای عروقی از جمله کاهش ضخامت انتیما مدیا و نسبت انتیما مدیا/لومن در شریان کاروتید را در بیماران دیابتی نوع ۲ بهبود بخشد (۳۴). علاوه بر این، تمرین ورزشی می‌تواند عادی‌سازی اتساع شریان مغزی وابسته به نیتریک اکسید سنتاز (NOs) در دیابت نوع ۱ را انجام دهد (۳۵). نشان داده شده است که اکسید نیتریک (NO) می‌تواند مویرگ‌های قشر مغز را با تنظیم فاکتورهای رشد عروق خونی تنظیم کند (۳۶). مطالعات دیگری همچنین نشان دادند که فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1) و هورمون رشد (GH) بر رگ‌زایی و

بازسازی عروق تأثیر می‌گذارد (۳۷،۳۸) و تمرینات ورزشی بر روی این فاکتورها برای رگ‌زایی و بازسازی عروقی تأثیر مضاعف دارند (۳۹). مشخص شده است که بیان عوامل رگ‌زایی مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، آنژیوپوپیتین (ANG) و فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) را در قلب، ماهیچه‌های اسکلتی و بافت چربی افزایش می‌دهد (۴۰). تمرین ورزشی بر سلامت قلب و عروق فواید زیادی دارد و سلول‌های رگ‌زایی در گردش نقشی در میانجی‌گری این تغییرات دارند. تمرین ورزشی می‌تواند بر ترشح عواملی از سلول‌های رگ‌زا در گردش تأثیر بگذارد که به بازسازی و ترمیم عروق کمک می‌کند (۴۱). همچنین تمرین ورزشی می‌تواند سیگنال‌های VEGF و فاکتور ۱-آلفا القایی با هیپوکسی (HIF-1) را تحریک و فعال کند و منجر به رگ‌زایی و بهبود عملکرد شود (۴۲).

تمرینات هوازی پاسخ‌های آرام‌سازی طبیعی را در شریان مزاتریک موش‌های دیابتی حفظ می‌کند، که نشان‌دهنده اثرات مفیدی بر عملکرد عروقی است (۴۳). تمرینات ورزشی، از جمله تمرینات هوازی و مقاومتی، به عنوان یک استراتژی درمانی مؤثر برای دیابت، بهبود کنترل قند خون و واکنش عروقی توصیه شده است (۴۴،۴۵).

از سوی دیگر اثرات گزنه بر کاهش گلوکز سرم را می‌توان به دو گروه پانکراسی و خارج پانکراسی طبقه بندی کرد. تأثیرات روی سلول‌های بتا و آزادسازی انسولین در مسیرهای پانکراس و اقدامات مؤثر بر هموستاز گلوکز در مسیرهای خارج از پانکراس گنجانده شده است. مکانیسم‌های مختلفی برای خواص ضد دیابتی عصاره گزنه در نظر گرفته شده است. یکی از طریق افزایش ترشح انسولین توسط جزایر لانگرهانس و افزایش محتوای انسولین سرم خون است. گزنه همچنین می‌تواند فعالیت انسولین را تقویت کرده و استفاده از گلوکز را افزایش دهد. علاوه بر این، جذب گلوکز را با ایجاد منافذ قابل نفوذ به گلوکز افزایش می‌دهد. اثر مهارتی گزنه بر آلفا گلوکوزیداز به عنوان دلیل فعالیت کاهش دهنده گلوکز خون و همچنین فعالیت بازدارندگی آلفا آمیلاز آن پیشنهاد شده است. در حضور گزنه، میزان جذب گلوکز روده‌ای در ژنوم کاهش می‌یابد (۴۶). گزنه از آتروفی جزایر جلوگیری، سلول‌های

تحقیقات آینده ما بررسی خواهد شد. در نهایت، نتایج استریولوژیکی بر اهمیت درک و رسیدگی به تغییرات ناشی از دیابت در ساختار و عملکرد عروق هیپوکامپ تأکید می‌کند. استراتژی‌هایی که با هدف ترویج رگ‌زایی، افزایش پرفیوژن عروقی، و کاهش اختلال عملکرد اندوتلیال انجام می‌شوند، ممکن است نویدبخش بهبود اثرات نامطلوب دیابت بر عروق هیپوکامپ باشند. همچنین تحقیقات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک زمینه‌ای و ایجاد رویکردهای درمانی مؤثر برای محافظت از سلامت عروق هیپوکامپ در زمینه دیابت ضروری است. این تلاش‌ها ممکن است در نهایت به حفظ عملکرد شناختی و سلامت کلی مغز در افراد دیابتی کمک کند.

نتیجه‌گیری

مطالعات استریولوژیکی بافت هیپوکامپ، بینش قانع‌کننده‌ای را در مورد تأثیر دیابت بر سلامت عروق نشان داد. نتایج حاکی از کاهش قابل توجه تعداد مقاطع عروقی و همچنین کاهش طول، حجم و مساحت مویرگ‌ها در موش‌های دیابتی بود. با این حال، ترکیب تمرین استقامتی همراه با مصرف گزنه بمدت شش هفته، نتایج امیدوارکننده‌ای را در این مطالعه به همراه داشت. افزایش مشاهده شده در مقاطع عروقی، طول، حجم و مساحت مویرگی پس از مداخله ترکیبی، یک اثر هم‌افزایی بالقوه بین تمرین استقامتی و مصرف گزنه را نشان می‌دهد. این اثر ممکن است به ارتقاء رگ‌زایی و سلامت عروق در بافت هیپوکامپ افراد دیابتی کمک کند. این نتایج بر پتانسیل مداخلات سبک زندگی، مانند تمرین استقامتی و مکمل‌های غذایی با گزنه، به‌عنوان رویکردهای غیردارویی برای بهبود اختلالات مرتبط با دیابت در سلامت عروق هیپوکامپ تأکید می‌کند. علاوه بر این، نتایج بر اهمیت کاوش مداخلات هم‌افزایی که جنبه‌های متعدد سلامت عروق را هدف قرار می‌دهند برای پرداختن به پاتوفیزیولوژی پیچیده اختلال رگ‌زایی مرتبط با دیابت در هیپوکامپ تأکید می‌کنند.

بتا پانکراس را بازسازی و سطح انسولین پلاسما را بازیابی می‌کند که منجر به کاهش قند خون می‌شود. عصاره گزنه با تأثیر بر اندازه و تعداد جزایر و پارامترهای بافت شناسی می‌تواند بافت‌های پانکراس موش‌های دیابتی را ترمیم کند. فلاونوئیدهای موجود در گزنه شاخص‌های گلوکز خون را از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی خود بهبود می‌بخشد. همچنین تانن و کاروتنوئیدها به عنوان ترکیبات گزنه می‌توانند شاخص‌های گلوکز خون را بهبود بخشند. از طریق این ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، گزنه می‌تواند سلول‌های بتا را در پانکراس بازسازی کند. شواهد همچنین اثر پیشگیرانه عصاره گزنه را بر بیان ژن انتقال دهنده گلوکز ۲ (GLUT2) در کبد موش‌های دیابتی نشان داده است که رویکرد دیگری برای اثر ضد دیابتی آن است. علاوه بر این، عصاره هیدروالکلی گزنه می‌تواند سطح گلوکز خون را با تنظیم گلیکوژن سنتاز کیناز ۳ بتا (GSK-3 β) و پروتئین K-Ras بهبود بخشد (۴۶).

در این مطالعه به احتمال زیاد عصاره گزنه با کاهش سطح استرس سلولی، موجب جلوگیری از زوال عروقی در بافت هیپوکامپ شده است و وجود ماده موثره کوئرستین بعنوان یک فلاونوئید در گزنه، عملکرد سلولی را تغییر می‌دهد (۴۷) و نشان داده شده است که عصاره گزنه باعث مهار شدید و وابسته به دوز ترشح فاکتور نکروز تومور (TNF- α) و اینترلوکین ۶ (IL-6) می‌شود (۴۸)، همچنین، کافتیک مالیک موجود در گزنه، سنتز سیکلواکسیژنازها را به‌صورت وابسته به دوز مهار می‌کند، و از این طریق باعث مهار تولید سیتوکین‌ها می‌گردد (۴۹). بعلاوه، گزنه می‌تواند از راه مهار مسیر TNF- α تولید سیتوکین‌ها را مهار می‌کند (۵۰). بنابراین عصاره هیدروالکلی گزنه، نه تنها می‌تواند اثر درمانی در راستای کاهش قند خون داشته باشد، بلکه برای پیشگیری از عوارض دیابت بر سیستم عصبی نیز می‌تواند مفید باشد. این نتایج پتانسیل تمرین ورزشی و عصاره گیاه گزنه را برای تأثیر مثبت بر عروق مغزی در بیماران دیابتی برجسته می‌کند. مطالعه حاضر تنها پارامترهای استریولوژیکی مویرگ‌ها را در هیپوکامپ موش‌های دیابتی مورد مطالعه قرار داد و مکانیسم تغییرات مویرگی، مورد بررسی قرار نگرفت. این یک محدودیت در مطالعه ما است و در

ملاحظات اخلاقی

پژوهش حاضر در کمیته اخلاق در پژوهش کمیته اخلاق دانشگاه لرستان بررسی و با شناسه اخلاق (LU. ECRA. 2019.17) مصوب شد.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

- Taylor SL, Trudeau D, Arnold B, Wang J, Gerrow K, Summerfeldt K, et al. VEGF can protect against blood brain barrier dysfunction, dendritic spine loss and spatial memory impairment in an experimental model of diabetes. *Neurobiology of Disease* 2015;78: 1-11.
- Li X, Yin Q, Han X, Zhang H, Wang F, Ma J, et al. Dynamic expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and platelet-derived growth factor receptor beta (PDGFR β) in diabetic brain contributes to cognitive dysfunction. *Brain Research Bulletin* 2021;175:99-106.
- Yin Q, Ma J, Han X, Zhang H, Wang F, Zhuang P, et al. Spatiotemporal variations of vascular endothelial growth factor in the brain of diabetic cognitive impairment. *Pharmacological Research* 2021;163:105234.
- Martin A, Komada MR, Sane DC. Abnormal angiogenesis in diabetes mellitus. *Medicinal Research Reviews* 2003;23(2):117-45.
- Vafaei-Nezhad S, Vafaei-Nezhad M, Shadi M, Ezi S. The Impact of Diabetes on Hippocampus. *Hippocampus-Cytoarchitecture and Diseases* 2021. DOI: 10.5772/intechopen.99895.
- Zhao Y, Liu J, Li J, Zhao F, Du S, Wang Y, et al. Changes in hippocampal capillaries in transgenic type 2 diabetic mice: A stereological investigation. *The Anatomical Record* 2021;304(5):1071-1083.
- Nelson PT, Smith CD, Abner EA, Schmitt FA, Scheff SW, Davis GJ, et al. Human cerebral neuropathology of Type 2 diabetes mellitus. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease* 2009;1792(5):454-469.
- Van Bussel FC, Backes WH, Hofman PA, van Oostenbrugge RJ, Kessels AG, van Boxtel MP, et al. On the interplay of microvasculature, parenchyma, and memory in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38(5):876-882.
- Van den Berg E, Kessels R, Kappelle L, De Haan E, Biessels GJ. Type 2 diabetes, cognitive function and dementia: vascular and metabolic determinants. *Timely Topics in Medicine Cardiovascular Diseases* 2007;11:E7-E.
- Zacchigna S, Lambrechts D, Carmeliet P. Neurovascular signalling defects in neurodegeneration. *Nature Reviews Neuroscience* 2008;9(3):169-181.
- Chen L, Zhou C, Tan C, Wang F, Gao Y, Huang C, et al. Stereological study on the positive effect of running exercise on the capillaries in the hippocampus in a depression model. *Frontiers in Neuroanatomy* 2017;11:93.
- Lee C-B, Baek S-S. Impact of exercise on hippocampal neurogenesis in hyperglycemic diabetes. *Journal of Exercise Rehabilitation* 2020;16(2):115.
- Nunley KA, Leckie RL, Orchard TJ, Costacou T, Aizenstein HJ, Jennings JR, et al. Physical activity and hippocampal volume in middle-aged patients with type 1 diabetes. *Neurology* 2017;88(16):1564-1570.
- Shamsaei N, Abdi H, Shamsi M. The Effect of a Continuous Training on Necrosis and Apoptosis Changes in the Hippocampus of Diabetic Rats. *Journal of Ilam University of Medical Sciences* 2017;25(1):1-11.
- Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies. *Vascular Health and Risk Management* 2010;6:883.
- Teixeira-Lemos E, Nunes S, Teixeira F, Reis F. Regular physical exercise training assists in preventing type 2 diabetes development: focus on its antioxidant and anti-inflammatory properties. *Cardiovascular Diabetology* 2011;10(1):12.
- Woodward M, Gicas K, Warburton D, White R, Rauscher A, Leonova O, et al. Hippocampal volume and vasculature before and after exercise in treatment-resistant schizophrenia. *Schizophrenia Research* 2018;202:158-165.
- Green DJ, Smith KJ. Effects of exercise on vascular function, structure, and health in humans. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* 2018;8(4):a029819.
- Kavalali G, Tuncel H, Göksel S, Hatemi H. Hypoglycemic activity of *Urtica pilulifera* in streptozotocin-diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2003;84(2):241-245.
- Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes* 2003;52(1):1-8.
- Keshvari M, Rahmati M, Mirnasouri R, Chehelcheraghi F. Effects of endurance exercise and *Urtica dioica* on the functional, histological and molecular aspects of the hippocampus in STZ-Induced diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology* 2020;256:112801.
- Rahmati M, Kazemi A. Various exercise intensities differentially regulate GAP-43 and CAP-1 expression in the rat hippocampus. *Gene* 2019;692:185-194.
- Rahmati M, Keshvari M, Mirnasouri R, Chehelcheraghi F. Exercise and *Urtica dioica* extract ameliorate hippocampal insulin signaling, oxidative stress, neuroinflammation, and cognitive function in STZ-induced diabetic rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2021;139:111577.
- Habibi M, Chehelcheraghi F. Effect of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Sheets on Skin Capillary Parameters in a diabetic wound model: A Novel Preliminary Study. *Iranian Biomedical Journal* 2021;25(5):334.
- Mathieu C, Chevrier A, Lascau-Coman V, Rivard G, Hoemann C. Stereological analysis of subchondral angiogenesis induced by chitosan and coagulation factors in microdrilled articular cartilage defects. *Osteoarthritis and Cartilage* 2013;21(6):849-859.
- Ho N, Sommers MS, Lucki I. Effects of diabetes on hippocampal neurogenesis: links to cognition

- and depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2013;37(8):1346-1362.
27. Ünver Saraydın S, Özdenoğlu Kutlu B, Saraydın D. Effects of diabetes on apoptosis and mitosis in rat hippocampus. *Biotechnic & Histochemistry* 2021;96(6):460-467.
 28. Farhadi A, Vosough M, Zhang J-S, Tahamtani Y, Shahpasand K. A possible neurodegeneration mechanism triggered by diabetes. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2019;30(10):692-700.
 29. Verma N, Rastogi S. Neurodegeneration in Diabetes Mellitus: An Overview. *Antioxidants and Functional Foods for Neurodegenerative Disorders* 2021:11-7.
 30. Kirmaz C, Ozbilgin K, Yuksel H, Bayrak P, Unlu H, Giray G, et al. Increased expression of angiogenic markers in patients with seasonal allergic rhinitis. *European Cytokine Network* 2004;15(4):317-322.
 31. Delbin MA, Trask AJ. The diabetic vasculature: physiological mechanisms of dysfunction and influence of aerobic exercise training in animal models. *Life sciences* 2014;102(1):1-9.
 32. Yuan T-F, Barbosa Ferreira Rocha N, Paes F, Arias-Carrion O, Machado S, Souza de Sá Filho A. Neural mechanism of exercise: Neurovascular responses to exercise. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-CNS & Neurological Disorders)* 2015;14(10):1304-1306.
 33. SS H. The effect of exercise on reelin level in the hippocampus of diabetic rats. *Bratislava Medical Journal/Bratislavské Lekárske Listy* 2020;121(6).
 34. Rahbar S, Naimi SS, RezaSoltani A, Rahimi A, Baghban AA, Noori A, et al. Changes in vascular structure in diabetic patients after 8 weeks aerobic physical exercise: A randomized controlled trial. *International Journal of Diabetes in Developing Countries* 2018;38:202-208.
 35. Mayhan WG, Arrick DM, Patel KP, Sun H. Exercise training normalizes impaired NOS-dependent responses of cerebral arterioles in type 1 diabetic rats. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 2011;300(3):H1013-H20.
 36. Wang S, Qi Y, Yu L, Zhang L, Chao F, Huang W, et al. Endogenous nitric oxide regulates blood vessel growth factors, capillaries in the cortex, and memory retention in Sprague-Dawley rats. *American Journal of Translational Research* 2016;8(12):5271.
 37. Sonntag WE, Lynch C, Thornton P, Khan A, Bennett S, Ingram R. The effects of growth hormone and IGF-1 deficiency on cerebrovascular and brain ageing. *The Journal of Anatomy* 2000;197(4):575-585.
 38. Sonntag WE, Lynch CD, Cooney PT, Hutchins PM. Decreases in cerebral microvasculature with age are associated with the decline in growth hormone and insulin-like growth factor 1. *Endocrinology* 1997;138(8):3515-3520.
 39. Sundari LPR, Ar NLKA. Regular Physical Exercise Increase of Growth Hormone (GH) and Insulin-Like Growth Factor-1(IGF-1) Activity in Elderly Improve the Aging Process and Quality of Life: A Mini Review. *Biomedical and Pharmacology Journal* 2022;15(2):883-90.
 40. Lee HJ. Alteration of Angiogenic Gene Expression in Heart, Muscle and Adipose Tissue by Exercise. *Exercise Science* 2018;27(1):1-14.
 41. Evans WS, Sapp RM, Kim KI, Heilman JM, Hagberg J, Prior SJ. Effects of exercise training on the paracrine function of circulating angiogenic cells. *International Journal of Sports Medicine* 2021;42(12):1047-1057.
 42. Ghahramani M, Majd ZR. The Effect of Physical Activity on VEGF and HIF-1 Signaling. *Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences* 2020;9(2).
 43. Mota MM, Silva TLTBd, Barreto AS, Fontes MT, Oliveira ACCd, Santos MRVd. Treinamento aeróbio previne alterações na vasodilatação dependente do endotélio em ratos diabéticos. *Revista da Educação Física/UEM* 2013;24:423-432.
 44. Kim Y-S, Secher N, Van Lieshout JJ. Resistance exercise and control of cerebral blood flow in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:1755-1756.
 45. Lenasi H, Klonizakis M. Assessing the evidence: exploring the effects of exercise on diabetic microcirculation. *Clinical Hemorheology and Microcirculation* 2016;64(4):663-678.
 46. Samakar B, Mehri S, Hosseinzadeh H. A review of the effects of *Urtica dioica* (nettle) in metabolic syndrome. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2022;25(5):543.
 47. Song Y, Manson JE, Buring JE, Sesso HD, Liu S. Associations of dietary flavonoids with risk of type 2 diabetes, and markers of insulin resistance and systemic inflammation in women: a prospective study and cross-sectional analysis. *Journal of the American College of Nutrition* 2005;24(5):376-384.
 48. Teucher T, Obertreis B, Ruttkowski T, Schmitz H. Cytokine secretion in whole blood of healthy subjects following oral administration of *Urtica dioica* L. plant extract. *Arzneimittel-Forschung* 1996;46(9):906-910.
 49. Obertreis B, Giller K, Teucher T, Behnke B, Schmitz H. Anti-inflammatory effect of *Urtica dioica* folia extract in comparison to caffeic malic acid. *Arzneimittel-forschung* 1996;46(1):52-56.
 50. Chevassus H, Mourand I, Molinier N, Lacarelle B, Brun J-F, Petit P. Assessment of single-dose benzodiazepines on insulin secretion, insulin sensitivity and glucose effectiveness in healthy volunteers: a double-blind, placebo-controlled, randomized cross-over trial [ISRCTN08745124]. *BMC Clinical Pharmacology* 2004;4(1):3.