

## اثرات تضعیفی عصاره‌ی آبی دارچین بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت صحرائی نر مبتلا به دیابت شده با استرپتوزوتوسین

سمیه شریف‌زاده<sup>۱</sup>، مهدی محمدزاده<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** دارچین (*Cinnamomum verum*) دارای اثرات درمانی همچون ضد دیابت، کاهش دهنده‌ی وزن، چربی و قند خون می‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثرات عصاره‌ی آبی دارچین بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی در رت‌های مبتلا به دیابت بود.

**روش‌ها:** در این بررسی، ۲۸ سر رت نر بالغ از نژاد ویستار (Wistar) با محدوده‌ی وزنی  $30 \pm 200$  گرم استفاده شد. رت‌ها به چهار گروه هفت‌تایی شاهد یا سالم، سالم دریافت‌کننده‌ی عصاره، مبتلا به دیابت و مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی عصاره تقسیم شدند. القای دیابت با تزریق داخل صفاقی ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین انجام شد. آزمایش‌ها برای سه هفته طراحی شد. در این مدت، تیمار با استفاده از عصاره با دز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم انجام شد. در پایان دوره، وزن رت‌های تحت تیمار با گروه شاهد مقایسه گردید. سنجش یادگیری و حافظه‌ی فضایی به کمک ماز شعاعی هشت بازویی انجام شد. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون Repeated measures ANOVA تحلیل شد.

**یافته‌ها:** افزایش معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) در زمان سپری شدن برای یافتن غذا در رت‌های مبتلا به دیابت، دریافت‌کننده‌ی عصاره و مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی عصاره در مقایسه با گروه شاهد، نشان دهنده‌ی اثرات تضعیفی دارچین روی یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت‌ها بود.

**نتیجه‌گیری:** عصاره‌ی آبی دارچین، منجر به تضعیف یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت‌های مبتلا به دیابت می‌شود. احتمال می‌رود این اثر تضعیفی در رت‌های دیابتی دریافت‌کننده‌ی دارچین، ناشی از افزایش قند خون و اثرات مخرب آن بر عملکرد سیستم عصبی باشد.

**واژگان کلیدی:** دارچین، یادگیری، حافظه‌ی فضایی، رت صحرائی، دیابت، ماز شعاعی

**ارجاع:** شریف‌زاده سمیه، محمدزاده مهدی. اثرات تضعیفی عصاره‌ی آبی دارچین بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت صحرائی نر مبتلا به دیابت شده با استرپتوزوتوسین. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۵؛ ۳۴ (۳۷۷): ۳۰۷-۳۱۴

### مقدمه

یادگیری و حافظه، از عالی‌ترین سطوح عملکردی سیستم اعصاب مرکزی به شمار می‌رود. اختلال در این فرایندهای پیچیده، از جمله مشکلات متداول در جوامع بشری امروزی است (۱-۲). به همین خاطر، یکی از چالش‌های بشر، یافتن راه‌های درمانی این اختلالات و روش‌های تقویتی آن‌ها بوده و هست. یکی از این راه‌ها، استفاده از عصاره‌ی گیاهان می‌باشد (۳-۷).

نتایج بررسی‌ها، بیانگر اثرات ترکیبات مختلف طبیعی و شیمیایی بر روی فرایند حافظه و یادگیری در موجودات زنده است (۸). گیاهان بر اساس ترکیبات موجود در آن‌ها، از جمله ترکیبات فنلی،

فلاونوئیدی، اسید اسکوروییک و آنتوسیانینی دارای اثرات متفاوتی روی رفتارهای موجودات زنده هستند که برخی از این اثرات مثبت و برخی منفی می‌باشد. برای مثال، برگ گیاه بادرینجوبه در غلظت‌های کمتر سبب تقویت و همان گیاه در غلظت‌های بالا، باعث تضعیف حافظه‌ی کوتاه مدت می‌شود (۹).

گیاه دارچین درختچه‌ای کوچک، بومی سریلانکا و جنوب هند با خواص درمانی از جمله ضد دیابت، کاهش دهنده‌ی Low density lipoprotein (LDL) و قند خون، بهبود آلیپمر (در موش)، بی‌حس‌کننده‌ی موضعی، ضد التهاب، ضد نفخ و کاهش دهنده‌ی وزن با فعال کردن متابولیسم بدن می‌باشد. این گیاه، منبع

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

۲- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

نویسنده‌ی مسؤؤل: مهدی محمدزاده

## روش‌ها

این مطالعه‌ی آزمایشگاهی، در خانه‌ی حیوانات گروه زیست‌شناسی دانشکده‌ی علوم دانشگاه ارومیه روی ۲۸ رت صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (Wistar) با محدوده‌ی وزنی  $200 \pm 30$  گرم که در چهار گروه تقسیم‌بندی شدند، انجام گرفت. این چهار گروه شامل گروه اول یا شاهد؛ گروه دوم، مبتلا به دیابت با رژیم غذایی طبیعی و تزریق داروی استرپتوزوتوسین بدون دریافت عصاره؛ گروه سوم مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی عصاره بدون تزریق داروی استرپتوزوتوسین و گروه چهارم، مبتلا به دیابت شده با استرپتوزوتوسین و دریافت‌کننده‌ی عصاره‌ی دارچین که در طول آزمایش روزانه عصاره را با دز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نمودند، بود.

این مطالعه، در شرایط رژیم استاندارد آزمایشگاهی (غذای پلت استاندارد) و آب بدون محدودیت در شرایط اتاق ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی و دمای  $2 \pm 22$  درجه‌ی سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۲۷ درصد صورت گرفت. مدت زمان تیمار ۳ هفته بود.

قبل از شروع تیمار، رت‌ها به مدت ۷ روز شرایط تطابق برای حذف عامل استرس و مطابقت دادن حیوانات به شرایط جدید را طی کردند. رعایت اصول اخلاق پژوهش با کمترین آزار در مورد آن‌ها انجام شد. یک هفته قبل از شروع تزریقات، نمونه‌ها به طور تصادفی به چهار گروه مساوی تقسیم شدند. هر یک از گروه‌ها در قفس‌های جداگانه نگهداری شدند.

روش تهیه‌ی عصاره‌ی آبی دارچین: نمونه‌ی گیاهی دارچین بعد از تهیه و تأیید توسط هرباریم (Herbarium) دانشگاه ارومیه، در شرایط مناسب و دور از آفتاب، با آسیاب مکانیکی پودر شد. سپس ۱۰۰ گرم پودر گیاه در ۳۰۰ میلی‌لیتر حلال آب مقطر به مدت ۲۴ ساعت در دمای اتاق (۲۵ درجه‌ی سانتی‌گراد) خیسانده و با استفاده از دستگاه قیف بوخنر (Buchner) از صافی عبور داده شد. محلول حاصل در دمای اتاق با استفاده از دستگاه Rotary در شرایط خلأ تغلیظ گردید (۲۱). نتیجه‌ی فرایند تغلیظ، تهیه‌ی یک عصاره‌ی غلیظ به وزن ۷ گرم از ۱۰۰ گرم پودر گیاه بود. این محلول چسبناک استوک جهت تهیه‌ی غلظت مورد نظر از عصاره در هنگام آزمایش، مورد استفاده قرار گرفت. در مدت زمان تیمار ۳ هفته‌ای، عصاره‌ی گیاهی به صورت خوراکی از طریق نیدل مخصوص گاوآبه رت‌ها داده شد (۲۲).

القای دیابت با استرپتوزوتوسین: برای القای دیابت با استرپتوزوتوسین (Sigma-Aldrich) به مدت ۱۲ ساعت آب در اختیار رت‌ها قرار داشت، اما از غذا محروم بودند. بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات با دز ۵۰ میلی‌گرم به ازای وزن بدن به صورت داخل صفاقی به رت‌ها تزریق شد. علائم

بسیار خوبی از مواد مختلف از جمله کلسیم، آهن، مس، منیزیم، پتاسیم، روی، سدیم، کروم و منگنز و ترکیبات فیبر، تیماین، ویتامین‌های C، A، E، K، ترکیبات فعال پلی‌فنولیک، پروتئین، اسانس‌های فرار (سینام آلدئید، اوژنول، سافورول و فورفورول)، اسید سینامیک یا سینام‌الدهید، کادنین، کاربوفیلین، تانن‌ها، دی‌ترپن‌ها، ترکیب‌های قندی و موسیلاژی متفاوت و مقدار کمی کومارین می‌باشد (۱۰). ارزش دارویی بالای این گیاه بیشتر به دلیل داشتن روغن فرار با ترکیبات اسانسی از جمله اوژنول و سافورول با خاصیت شبه انسولینی در درمان دیابت می‌باشد. همچنین، تأثیر این ترکیب‌ها در کاهش تری‌گلیسرید، کلسترول و لیپوپروتئین کم‌چگال، مثبت ارزیابی شده است. از جمله خاصیت‌های دیگر این گیاه، خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی آن می‌باشد که می‌تواند مانع اکسیداسیون مواد آلی در بدن و سبب کاهش رادیکال‌های آزاد شود (۱۵-۱۱).

نتایج تحقیقات نشان داده است که ظهور حالت دیابت قندی با تغییرات ساختمانی و عملکردی در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی از جمله کاهش سرعت هدایت پیام‌های عصبی، اختلال در روند بازسازی (Regeneration) در اعصاب محیطی بدن و تغییر شکل در فیبرهای عصبی، همراه می‌باشد (۱۶). هر چند تا کنون تحقیقات زیادی در مورد ارتباط بین دیابت قندی و نوروپاتی محیطی به انجام رسیده است، اما 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 در دسترس می‌باشد (۱۷).

هر چند، یک ارتباط تنگاتنگ بین بروز دیابت قندی و ظهور اختلال در یادگیری و حافظه در موجودات آزمایشگاهی قابل مشاهده است، اما مکانیسم‌های مسئول بروز این اختلالات به خوبی مشخص نشده است. مکانیسم‌های پیشنهادی در ارتباط با این موضوع، شامل استرس اکسیداتیو ناشی از تشدید تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن، کاهش آشکار تراکم نورونی در ناحیه‌ی شکنج دندان‌دار است که نقش مهمی در روندهای حافظه و یادگیری فضایی دارد (۱۹-۱۸).

با توجه به افزایش دانش بشری در مورد هتروژنیتسه‌ی (Heterogenesis) این بیماری، نیاز برای یافتن ترکیبات مؤثر با عوارض جانبی کمتر جهت جلوگیری و درمان مشکلات ناشی از دیابت، به شدت احساس می‌گردد. گیاهان دارویی و مشتقات آن‌ها، اگر چه از دیرباز در درمان دیابت قندی و عوارض ناشی از آن مطرح بوده‌اند، اما در مورد اثربخشی قطعی بسیاری از آنان تا کنون شواهد تحقیقاتی و معتبر یافت نشده است (۲۰). با توجه به اثرات مثبت و عوارض جانبی کم این گیاه، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات عصاره‌ی آبی دارچین بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت صحرایی نر مبتلا به دیابت شده با استرپتوزوتوسین انجام شد.

این علایم، حیوان را برای پیدا کردن غذا کمک می‌کردند. روز اول شامل آشنایی و سازگاری رت‌ها با دستگاه بود و روز دوم، غذا در یک بازوی مشخص ماز قرار داده شد. به منظور فراهم آوردن انگیزه‌ی لازم برای جستجو کردن غذا توسط رت، میزان غذا ۸۵ درصد کاهش یافت. حیوان به دلیل کنجکاوی، شروع به گشتن در ماز شعاعی می‌کرد. وقتی حیوان غذا را در انتهای یکی از بازوها پیدا کرد، به موش اجازه داده می‌شد که کمی غذا بخورد و سپس به قفس برگرداند می‌شد. از این به بعد، حیوان می‌دانست که باید در ماز مدت زمانی را برای پیدا کردن غذا سپری کند.

بعد از این که آموزش‌های لازم برای یادگیری رت‌ها جهت پیدا کردن غذا در ماز شعاعی داده شد، مرحله‌ی بعدی بررسی شامل تأثیر آموزش‌ها روی حافظه‌ی فضایی رت، انجام می‌شد. در این مرحله، موش‌های آموزش دیده به ترتیب در پنج روز پیپی در داخل ماز قرار گرفتند و مدت زمانی که موش سپری می‌کرد تا غذا را در بازوی ماز پیدا کند، ثبت می‌شود. در این آزمایش، حیوان باید می‌توانست حداکثر در ۵ دقیقه به یاد آورد که در تمرین قبلی در کدام بازو غذا پیدا کرده است و به سمت آن برود. بنا بر این، هر چقدر مدت زمان سپری شده برای یافتن غذا توسط رت آموزش دیده نسبت به حالت شاهد کمتر بود، نشان دهنده‌ی اثر تقویتی و حالت بر عکس، بیانگر اثر تضعیفی عصاره روی یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت بود. در این مطالعه، باید هنگام تمرین‌های لازم به رت‌ها، ماز شعاعی به طور کامل از مدفوع و اثر ادرار پاک می‌شد تا اثراتی روی فرایندهای آموزشی نگذارد و درصد خطاها را در حین انجام آزمایش‌ها، افزایش ندهد (۲۴).

داده‌ها حداقل از سه بار تکرار هر مرحله‌ی آزمایش به دست آمد. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, SPSS Inc., Chicago, IL) و با کمک آزمون Repeated measures ANOVA انجام گرفت. داده‌ها به صورت انحراف معیار  $\pm$  میانگین بیان شد. در آنالیز آماری داده‌ها، مقادیر  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

نتایج آزمایش‌های تجربی تأثیر عصاره‌ی دارچین با دز ثابت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر روی فرایند یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت‌های صحرایی نر در چهار گروه طی پنج روز متوالی، اثرات تضعیفی در سه گروه مبتلا به دیابت، سالم دریافت‌کننده‌ی عصاره و مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی عصاره نسبت به گروه شاهد را نشان داد. این اثرات، در تمام موارد معنی‌دار بود، به استثنای گروه سالم دریافت‌کننده‌ی عصاره که در روز سوم، چهارم و پنجم نسبت به

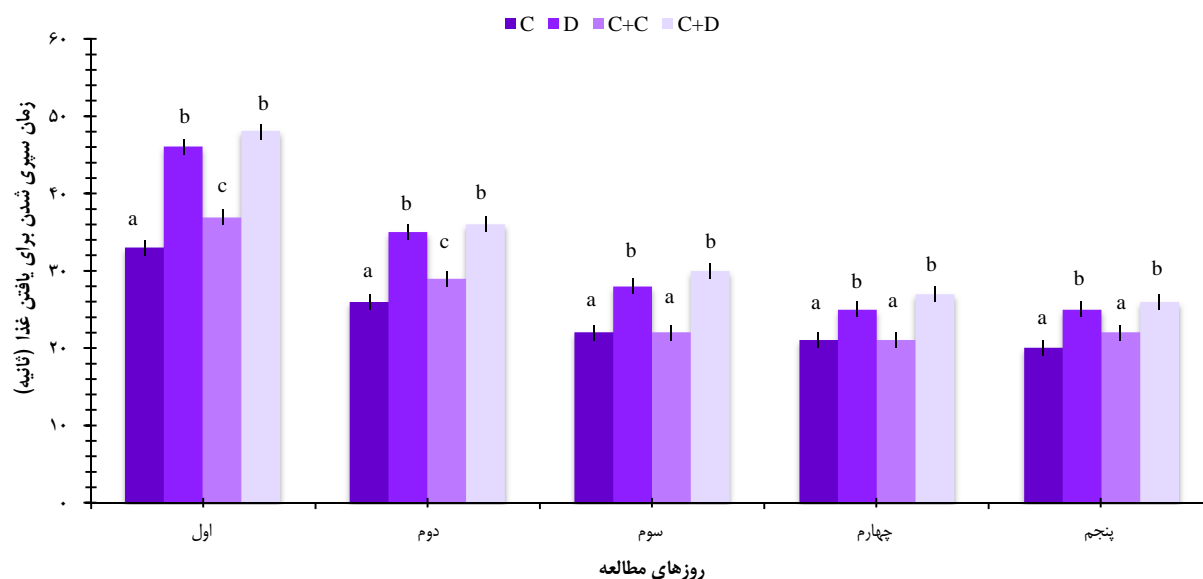
دیابت شامل کاهش وزن، پرنوشی، پراداری بعد از ۱۲ ساعت ظاهر گردید. قابل ذکر است برای اطمینان از ابتلای رت‌ها به دیابت، میزان قند خون آن‌ها با خون‌گیری دمی و با لانسست زدن مستقیم از دم حیوان توسط دستگاه گلوکومتر کنترل شد و رت‌هایی که میزان قند خون آن‌ها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود، به عنوان مبتلا به دیابت در نظر گرفته شدند (۲۳).

آزمایش یادگیری و حافظه‌ی فضایی به روش ماز شعاعی: در ابتدا و پس از اتمام دوره‌ی آزمایش، وزن رت‌ها به دقت با استفاده از ترازوی دیجیتال (با دقت ۰/۰۰۱ گرم) توزین شد. به منظور سنجش آزمون یادگیری، از دستگاه رفتاری ماز شعاعی ۸ بازویی چوبی (شکل ۱) استفاده شد. این سیستم، شامل ۸ بازوی یکسان شعاعی است که از یک صفحه‌ی مرکزی کوچک دایره‌ای شکل منشعب می‌شوند. این طرح، تضمین می‌کند که بعد از این که حیوان برای یافتن غذا به انتهای یکی از بازوها می‌رود، برای این که به بازوی دیگر برود، مجبور است که به صفحه‌ی مرکزی برگردد. در نتیجه، حیوان همیشه ۸ گزینه‌ی ممکن را جهت حرکت دارد. در این سیستم، یک بازوی ثابت با یک ظرف مخفی همیشه محتوی غذا است. هنگام آزمون رفتاری، رفتار حیوان به وسیله‌ی یک دوربین دیجیتال که در بالای ماز شعاعی به سقف آزمایشگاه فیزیولوژی رفتاری نصب شده بود، فیلم‌برداری شد و پس از اتمام آزمون، فیلم به کامپیوتر منتقل و مشاهده و اطلاعات مورد نیاز یادداشت گردید.



شکل ۱. دستگاه ماز شعاعی ۸ بازویی

در طول انجام آزمون‌های رفتاری، درب اتاق بسته بود تا رت قادر به دیدن آزمایشگر نباشد و در کمال آرامش رفتار طبیعی را از خود بروز دهد. حیوان در تمام تمرین‌ها در یک جهت ثابت قرار می‌گرفت تا در تمام این تمرین‌ها، شرایط برای تمام حیوانات مورد آزمایش مساوی باشد. چندین علامت قابل دید مانند پوست‌ها و کاغذهای رنگی با اشکال و رنگ‌های مختلف روی دیوار قرار گرفت.



شکل ۲. اثر عصاره‌ی آبی دارچین بر روی یادگیری و حافظه‌ی فضایی به روش ماز شعاعی در چهار گروه تحت تیمار رت، گروه شاهد (C)، گروه دریافت‌کننده‌ی عصاره (C + C)، گروه مبتلا به دیابت با رژیم غذایی طبیعی (D)، گروه مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی عصاره (D + C). حروف غیر مشابه در نمودار، نشانه‌ی معنی‌دار بودن تفاوت‌ها ( $P < 0/05$ ) بین گروه‌های مورد مطالعه در یک روز معین است.

می‌شود، دریافتند که اختلالاتی بر اثر دیابت در این بخش ایجاد می‌شود که سبب ضعف حافظه می‌گردد (۲۷). نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی دشتی رحمت‌آبادی و همکاران، به اثرات آرام‌بخشی و ضد دردی دارچین در دزهای بالا اشاره دارد که موجب کاهش پاسخ‌دهی موش‌های مورد مطالعه به شوک شده است؛ این امر، خود می‌تواند سبب اختلال یادگیری در رت‌های مورد مطالعه باشد. همچنین، در این مطالعه، به اثرات تضعیف‌کننده‌ی دارچین بر یادگیری نیز اشاره شده است (۲۸).

بر اساس نتایج پژوهش حاضر، استفاده از عصاره‌ی آبی دارچین به صورت خوراکی در غلظت ثابت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در موش‌های مبتلا و غیر مبتلا به دیابت، تفاوت معنی‌داری را در فرایند یادگیری و حافظه ایجاد کرد. با توجه به شکل ۲، رت‌های تحت تیمار در زمان‌های متفاوتی توانستند غذای قرار گرفته در بازوی ماز شعاعی را پیدا کنند که نشان‌دهنده‌ی تأثیر عصاره روی فرایند یادگیری و حافظه‌ی رت‌ها می‌باشد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر در راستای یافته‌های بیشتر مطالعات قبلی مبنی بر اثرات تضعیف‌کننده‌ی دیابت و عصاره‌ی آبی دارچین بر یادگیری و حافظه می‌باشد (۲۵-۲۸).

در برخی موارد، نتایج مطالعات با یافته‌های پژوهش‌های قبلی همخوانی کامل ندارد؛ این امر، ممکن است به دلیل تفاوت در روش‌های مورد استفاده برای ارزیابی آزمون یادگیری و حافظه از جمله ماز آبی موریس (Morris water maze یا MWM)، ماز

گروه شاهد، تفاوت معنی‌داری نداشتند. طبق نتایج به دست آمده از آزمون‌های آماری در پنج روز پیاپی بر روی رت‌های تحت تیمار، افزایش معنی‌داری در زمان سپری شدن برای پیدا کردن غذا در گروه‌های مبتلا به دیابت بدون دریافت عصاره، مبتلا به دیابت بدون تزریق استرپتوزوتوسین و دریافت‌کننده‌ی عصاره و نیز گروه مبتلا به دیابت شده با استرپتوزوتوسین و دریافت‌کننده‌ی عصاره (فقط در روزهای اول و دوم) نسبت به گروه شاهد مشاهده شد ( $P < 0/05$ ).

در شکل ۲، مقایسه‌ی چهار گروه بر حسب زمان سپری شدن برای یافتن غذا در ۵ روز متوالی ترسیم شده است که نشان از کاهش قدرت یادگیری و حافظه‌ی فضایی در رت‌ها به ویژه رت‌های مبتلا به دیابت است.

## بحث

تغییر میزان قند خون، یکی از عوامل مؤثر بر روی یادگیری و حافظه از طریق سیستم عصبی ارگانیک‌های زنده می‌باشد. مطالعات در زمینه‌ی اثرات میزان قند خون بر روی سیستم عصبی موجودات زنده‌ی مبتلا به دیابت نشان داد که با افزایش میزان قند خون، اختلالاتی در سیستم عصبی موجودات زنده‌ی مبتلا به دیابت ظاهر می‌شود که ممکن است این تغییرات روی یادگیری و حافظه‌ی آن‌ها تأثیرگذار باشد (۲۵-۲۶).

دانشمندان با بررسی هیپوکامپ که اغلب بر اثر دیابت آتروفی

کاهش دهنده‌ی حافظه‌ی ناشی از مصرف دارچین، احتمال دارد در حیوانات مبتلا به دیابت در اثر اختلال در هیپوکامپ و کند شدن فرایندهای ادراکی، فرایند حافظه و یادگیری در جوندگان از جمله رت (۲۴-۴۰) به واسطه‌ی بالا بودن میزان قند خون باشد. در بررسی‌های بعدی، می‌توان به جای استفاده از روش خوراکی آن، با استفاده از روش تزریق داخل صفاقی و اندازه‌گیری میزان قند خون در هیپوکامپ گروه‌های تحت تیمار، نتایج را بررسی نمود.

نتایج این پژوهش، حاکی از آن است که مصرف عصاره‌ی آبی دارچین به صورت خوراکی، اثرات تضعیفی معنی‌داری روی یادگیری و حافظه‌ی فضایی رت‌های گروه‌های مبتلا به دیابت و نیز مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی عصاره نسبت به گروه شاهد در طی پنج روز متوالی دارد. هر چند، گروه سالم دریافت‌کننده‌ی عصاره نیز در مقایسه با گروه شاهد طی پنج روز، فقط در روز اول و دوم تفاوت معنی‌داری را نشان داد.

با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد در رت‌های مبتلا به دیابت و نیز رت‌های مبتلا به دیابت دریافت‌کننده‌ی عصاره در اثر بالا بودن میزان قند خون و اختلال در سیستم عصبی و کند شدن فرایندهای ادراکی، فرایندهای حافظه و یادگیری تضعیف می‌گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از حمایت مالی دانشکده‌ی علوم دانشگاه ارومیه که باعث شد این پژوهش در قالب پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد سمیه شریف‌زاده با کد ۱۴۴ به پایان برسد، نهایت تشکر و قدردانی را اعلام می‌دارند.

شعاعی ۸ بازویی، T-maze Fear conditioning و یا به خاطر تفاوت در روش استفاده از گیاه یا میوه‌ی آن از جمله تازه یا خشک بودن باشد.

با توجه به شواهد در زمینه‌ی اثرات کاهش‌ی دارچین بر قند خون، اثرات ضد دیابت، تقویت‌کننده‌ی هورمون انسولین، اثرات ضد آلزایمر، ضد سرطان، کاهنده‌ی تری‌گلیسیرید و کلسترول و کاهش دادن رادیکال‌های آزاد در محیط به واسطه‌ی خواص آنتی‌اکسیدانی قوی (۲۸، ۱۵)، انتظار می‌رفت مصرف آن عملکرد سلول‌های مغزی را افزایش دهد و احتمال دارد نقش مثبتی در یادگیری و تشکیل حافظه‌ی فضایی ایفا کند، اما در پژوهش کنونی خلاف این تصور به اثبات رسید.

بیماری دیابت، به عنوان یک اختلال متابولیک به واسطه‌ی نقصان در فرایند ترشح انسولین، عملکرد انسولین یا هر دو با هایپرگلیسمی مشخص می‌شود. هایپرگلیسمی مزمن، به اختلال عملکردی و آسیب‌ها در اندام‌های مختلف نظیر کلیه، چشم، قلب و به ویژه سیستم عصبی منجر می‌شود (۲۹). علاوه بر نوروپاتی محیطی، برخی شواهد از اثرات شدید دیابت روی عملکرد ادراکی، محرکی و کنترلی سیستم عصبی مغزی خبر می‌دهند (۳۴-۳۰).

هیپوکامپ، به عنوان بخشی از سیستم لیمبیک در بسیاری از فرایندها از جمله استرس، نگرانی، درد و ادراک درگیر است (۳۹-۳۵)، اما با وجود اندازه‌گیری پارامترهای بیوشیمیایی سرم خون مانند قند خون، تری‌گلیسیرید، کلسترول، HDL و LDL در رت‌های مبتلا به دیابت تحت تیمار (۱۵) و نبود مکانیسم توجیه‌کننده‌ای برای اثرات

### References

1. Sharifzadeh M, Sharifzadeh K, Naghdi N, Ghahremani MH, Roghani A. Posttraining intrahippocampal infusion of a protein kinase AII inhibitor impairs spatial memory retention in rats. *J Neurosci Res* 2005; 79(3): 392-400.
2. Francis PT, Palmer AM, Snape M, Wilcock GK. The cholinergic hypothesis of Alzheimer's disease: a review of progress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 66(2): 137-47.
3. Chen Q, Hu Y, Xia Z. The effects of ZMS on learning and memory ability and brain choline acetyltransferase in scopolamine-induced mouse model. *Zhong Yao Cai* 2001; 24(7): 496-8. [In Chinese].
4. Kimani ST, Nyongesa AW. Effects of single daily khat (*Catha edulis*) extract on spatial learning and memory in CBA mice. *Behav Brain Res* 2008; 195(1): 192-7.
5. Rao SB, Chetana M, Uma DP. Centella asiatica treatment during postnatal period enhances learning and memory in mice. *Physiol Behav* 2005; 86(4): 449-57.
6. Vasudevan M, Parle M. Memory enhancing activity of Anwala churna (*Emblca officinalis* Gaertn.): an Ayurvedic preparation. *Physiol Behav* 2007; 91(1): 46-54.
7. Purves D. *Neuroscience*. 4th ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates, Inc; 2008. p. 799-804.
8. Atrens DM, Curthoys IS. *The neurosciences and behaviour: An introduction*. Cambridge, MA: Academic Press; 1982. p. 49-90.
9. Yosofi M, Hojjati MR, Moshtaghi E, Rahimiyan R, Dawodiyani Dehkordi A, Rafeian M. The effect of hydro-alcoholic extract of *Melissa officinalis* on learning and spatial memory in Balb/c mice. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2016; 13(4): 51-9. [In Persian].
10. Khan A, Safdar M, Ali Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3215-8.

11. Singh G, Maurya S, DeLampasona MP, Catalan CA. A comparison of chemical, antioxidant and antimicrobial studies of cinnamon leaf and bark volatile oils, oleoresins and their constituents. *Food Chem Toxicol* 2007; 45(9): 1650-61.
12. Mang B, Wolters M, Schmitt B, Kelb K, Lichtinghagen R, Stichtenoth DO, et al. Effects of a cinnamon extract on plasma glucose, HbA<sub>1c</sub>, and serum lipids in diabetes mellitus type 2. *Eur J Clin Invest* 2006; 36(5): 340-4.
13. Nelli GB, AS K, Kilari EK. Antidiabetic effect of alpha-mangostin and its protective role in sexual dysfunction of streptozotocin induced diabetic male rats. *Syst Biol Reprod Med* 2013; 59(6): 319-28.
14. Kumar M, Prasad SK, Krishnamurthy S, Hemalatha S. Antihyperglycemic activity of *Houttuynia cordata* thunb. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Adv Pharmacol Sci* 2014; 2014: 809438.
15. Sharifzadeh S, Mohammadzadeh M. The effects of aqueous extract of cinnamon on blood biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Zanzan Univ Med Sci* 2015; 23(101): 66-76. [In Persian].
16. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47(2): 123-8.
17. Biessels GJ, Smale S, Duis SE, Kamal A, Gispen WH. The effect of gamma-linolenic acid-alpha-lipoic acid on functional deficits in the peripheral and central nervous system of streptozotocin-diabetic rats. *J Neurol Sci* 2001; 182(2): 99-106.
18. Parihar MS, Chaudhary M, Shetty R, Hemnani T. Susceptibility of hippocampus and cerebral cortex to oxidative damage in streptozotocin treated mice: prevention by extracts of *Withania somnifera* and *Aloe vera*. *J Clin Neurosci* 2004; 11(4): 397-402.
19. Reagan LP, McEwen BS. Diabetes, but not stress, reduces neuronal nitric oxide synthase expression in rat hippocampus: implications for hippocampal synaptic plasticity. *Neuroreport* 2002; 13(14): 1801-4.
20. Scartezzini P, Speroni E. Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J Ethnopharmacol* 2000; 71(1-2): 23-43.
21. Al-Jamal A, Rasheed IN. Effects of cinnamon (*Cassia zeylanicum*) on diabetic rats. *Afr J Food Sci* 2016; 4(9): 615-7.
22. Mahmood S, Talat A, Karim S, Khurshid R, Zia A. Effect of cinnamon extract on blood glucose level and lipid profile in alloxan induced diabetic rats. *Pak J Physiol* 2011; 7(1): 13-6.
23. Onderoglu S, Sozer S, Erbil KM, Ortac R, Lermioglu F. The evaluation of long-term effects of cinnamon bark and olive leaf on toxicity induced by streptozotocin administration to rats. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(11): 1305-12.
24. Underwood E. Trace elements in human and animal nutrition. 5<sup>th</sup> ed. New York, NY: Academic Press; 1977.
25. Chao EC, Henry RR. SGLT2 inhibition--a novel strategy for diabetes treatment. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(7): 551-9.
26. Hardy J, Selkoe DJ. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002; 297(5580): 353-6.
27. Maher PA, Schubert DR. Metabolic links between diabetes and Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(5): 617-30.
28. Dashti-Rahmatbadi MM, Vahidi Merjardi AR, Pilavaran AA, Farzan F. Antinociceptive effect of cinnamon extract on formalin induced pain in rat. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci* 2009; 17(2): 190-9. [In Persian].
29. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Glucose metabolism and hyperglycemia. *Am J Clin Nutr* 2008; 87(1): 217S-22S.
30. Babaei-Balderlou F, Zare S, Heidari R, Farrokhi F. Effects of melatonin and vitamin e on peripheral neuropathic pain in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2010; 113(82).
31. Li ZG, Sima AA. C-peptide and central nervous system complications in diabetes. *Exp Diabetes Res* 2004; 5(1): 79-90.
32. Zsombok A, Smith BN. Plasticity of central autonomic neural circuits in diabetes. *Biochim Biophys Acta* 2009; 1792(5): 423-31.
33. Zare K, Tabatabaei SR, Shahriari A, Jafari RA. The effect of butter oil on avoidance memory in normal and diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(4): 983-9.
34. Lathe R. Hormones and the hippocampus. *J Endocrinol* 2001; 169(2): 205-31.
35. Hakimzadeh E, Oryan S, Hajizadeh MA, Shamsizadeh A, Roohbakhsh A. Endocannabinoid system and TRPV1 receptors in the dorsal hippocampus of the rats modulate anxiety-like behaviors. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(3): 795-802.
36. Tamaddonfard E, Erfanparast A, Farshid AA, Khalilzadeh E. Interaction between histamine and morphine at the level of the hippocampus in the formalin-induced orofacial pain in rats. *Pharmacol Rep* 2011; 63(2): 423-32.
37. Azimi L, Pourmotabbed A, Ghadami MR, Nedaei SE, Pourmotabbed T. Effects of peripheral and intra-hippocampal administration of sodium salicylate on spatial learning and memory of rats. *Iran J Basic Med Sci* 2012; 15(2): 709-18.
38. Ghadrdoost B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hajisoltani R, Bandegi AR, Motamedi F, et al. Protective effects of saffron extract and its active constituent crocin against oxidative stress and spatial learning and memory deficits induced by chronic stress in rats. *Eur J Pharmacol* 2011; 667(1-3): 222-9.
39. Zhao WQ, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *Eur J Pharmacol* 2004; 490(1-3): 71-81.
40. Zhang WJ, Tan YF, Yue JT, Vranic M, Wojtowicz JM. Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin-treated diabetic rats. *Acta Neurol Scand* 2008; 117(3): 205-10.
41. Salehi I, Farajnia S, Mohammadi M, Sabouri Ghannad M. The pattern of brain-derived neurotrophic factor gene expression in the hippocampus of diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2010; 13(3): 146-53.

42. Liu YW, Zhu X, Li W, Lu Q, Wang JY, Wei YQ, et al. Ginsenoside Re attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101(1): 93-8.
43. Tamaddonfard E, Farshid AA, Asri-Rezaee S, Javadi S, Khosravi V, Rahman B, et al. Crocin improved learning and memory impairments in streptozotocin-induced diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2013; 16(1): 91-100.
44. Jackson-Guilford J, Leander JD, Nisenbaum LK. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neurosci Lett* 2000; 293(2): 91-4.

## The Weakening Effects of Aqueous Extract of *Cinnamomum Verum* on Learning and Spatial Memory in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats

Somayeh Sharifzadeh<sup>1</sup>, Mehdi Mohammadzadeh<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Cinnamon (*Cinnamomum verum*) has therapeutic effects such as anti-diabetic, decreasing of weight and blood lipid and sugar. The aim of this study was to evaluate the effect of aqueous extract of Cinnamon on learning and spatial memory in streptozotocin-induced diabetic rats.

**Methods:** In this study, 28 adult male Wistar rats weighting  $200 \pm 30$  g were used. Rats were divided into four groups: control (C), control receiving extract (C+C), diabetic (D), diabetic receiving extract (D+C). Diabetes was induced by intraperitoneal injection of 50 mg/kg streptozotocin. The experiments were assigned to 3 weeks. In this time, the treatment of extract was carried out in a dose of 200 mg/kg. At the end of experiment the weight of the treated rats was compared to control groups. Evaluation of learning and spatial memory was done using radial eight-arm maze. The data were analyzed using repeated measure ANOVA by SPSS software.

**Findings:** The significant ( $P < 0.05$ ) increase of time for finding food in the diabetic, extract receiving and diabetic receiving extract rats compared to control group indicated the attenuating effects of cinnamon on rats' learning and spatial memory.

**Conclusion:** The aqueous extract of cinnamon attenuates the learning and the spatial memory of diabetic rats, probably due to increase of blood sugar and its destructive effects on nervous system function.

**Keywords:** Cinnamon, Learning, Spatial memory, Rat, Diabetes, Radial maze

**Citation:** Sharifzadeh S, Mohammadzadeh M. **The Weakening Effects of Aqueous Extract of *Cinnamomum Verum* on Learning and Spatial Memory in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2016; 34(377): 307-14

1- MSc Student, Department of Biology, School of Science, Urmia University, Urmia, Iran

2- Assistant Professor, Department of Biology, School of Science, Urmia University, Urmia, Iran

**Corresponding Author:** Mehdi Mohammadzadeh, Email: m.mohamadzade@urmia.ac.ir