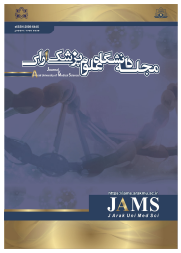
JAMS
مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک
دوره بیست و یک، شماره شش، آذر و دی ۱۳۹۷
journal homepage: http://jams.arakmu.ac.ir



مقاله پژوهشی

اثر عصاره دارچین بر حافظه و دانسیته سلولی هیپوکامپ در مدل حیوانی بیماری دیابت

محمد امین عدالت منش[1*]، حبیب الله خدابنده[1]، نوشین یزدانی[1]، سمانه رفیعی[2]

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران.

۲. گروه فیزیولوژی ورزشی، پردیس بین المللی کیش، دانشگاه تهران، کیش، ایران.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۲/۰۴

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۴/۰۹

تاریخ انتشار: ۹۷/۱۰/۰۱

واژگان کلیدی

حافظه

دارچین

دیابت شیرین

موش صحرایی

هیپوکامپ

***نویسنده مسئول:**

محمد امین عدالت منش

آدرس پستی: ایران، شیراز، دانشکده علوم، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، گروه زیست شناسی.

نمابر: 4100 4436 71 98+

E-mail:
amin.edalatmanesh@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: نوروپاتی، شایع‌ترین عارضه عصبی دیابت شیرین است که با آسیب‌های مغزی به ویژه در هیپوکامپ مشخص می‌گردد. مطالعه حاضر اثر عصاره دارچین (CZE) بر حافظه، آسیب نورونی و سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در مدل حیوانی دیابت را ارزیابی می‌کند.

مواد و روش‌ها: ۵۰ سر موش صحرایی بالغ نژاد اسپراگ داولی به صورت تصادفی به ۵ گروه تقسیم شدند: گروه کنترل، گروه STZ (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزتوسین، درون صفاقی) و گروه‌های STZ+CZE100، STZ+CZE200 و STZ+CZE400 که با عصاره دارچین به ترتیب با دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم تیمار شدند. عصاره طی ۱۴ روز و به صورت خوراکی تجویز شد. متعاقب سنجش حافظه کاری و فضایی، فعالیت آنزیم‌های کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) هیپوکامپ به روش الایزا ارزیابی شد. سپس، ارزیابی هیستوپاتولوژیک هیپوکامپ صورت گرفت.

یافته‌ها: در مقایسه با گروه کنترل، گروه STZ افزایش مدت زمان و مسافت پیمایش تا رسیدن به سکوی مخفی طی ماز آبی موریس، کاهش رفتارهای تناوبی، کاهش دانسیته نورونی و فعالیت CAT و GPx هیپوکامپ را نشان داد ($p <$ ۰/۰۵). از طرفی، تیمار با عصاره دارچین سبب کاهش مدت زمان و مسافت پیمایش مسیر در ماز آبی و افزایش رفتارهای تناوبی، دانسیته نورونی و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی هیپوکامپ در مقایسه با گروه STZ گردید ($p <$ ۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: دیابت با کاهش دانسیته نورونی و فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی هیپوکامپ، باعث نقص در حافظه فضایی و کاری موش‌های صحرایی می‌شود، درحالی‌که تیمار با عصاره دارچین سبب بهبود این اختلالات نوروپاتولوژیکی می‌گردد.

تمامی حقوق انتشار این اثر، متعلق به دانشگاه علوم پزشکی اراک می‌باشد.

۱. مقدمه

دیابت شیرین، یک اختلال درون ریز شایع است که سبب بروز نواقص متابولیک و عصب شناختی متعدد می‌گردد (۱). شیوع جهانی دیابت در سال ۲۰۱۰ در بزرگسالان ۴/۶ درصد معادل ۲۸۵ میلیون نفر و در سال ۲۰۱۲ حدود ۳۷۱ میلیون نفر بود که تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۳۰ به حدود ۵۵۲ میلیون نفر برسد (۲). دیابت، پنجمین علت مرگ و میر در جهان است که در درازمدت منجر به آسیب بافتی، چشم‌ها، کلیه‌ها، اعصاب محیطی و هم‌چنین آسیب مغزی می‌شود. آسیب پیشرونده و تدریجی ناشی از دیابت در عملکرد و ساختار مغزی با عنوان انسفالوپاتی دیابتی شناخته می‌شود (۳).

از میان مناطق مغزی، هیپوکامپ یکی از حساس‌ترین نواحی است که در مقابل فاکتورهای مضر و آسیب‌رسان مانند ایسکمی، استرس و به ویژه دیابت بسیار آسیب‌پذیر بوده و طی آن دستخوش تغییرات نوروفیزیولوژیکی، ساختاری و مولکولی همچون نورودژنراسیون (۴)، آتروفی هیپوکامپی، کاهش انشعابات دندریتی، تغییرات آستروگلیایی، تغییر در رسپتورهای گلوتاماتی، رسپتورهای انسولینی، رسپتورهای دوپامینی و تغییر در بیان ژن‌ها از جمله ژن نیتریک اکساید سنتاز، فاکتور رونویسی NF-KB و فاکتور رشد عصبی می‌شود (۵). از دیگر تغییرات قابل توجه می‌توان به مرگ نورونی گسترده در هیپوکامپ اشاره کرد. افزایش استرس اکسیداتیو طی دیابت منجر به القای آپوپتوز و اختلالات نورونی در هیپوکامپ می‌گردد (۶). هایپرگلیسمی با القای یک سری از واکنش‌های آبشاری سبب تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و متعاقب آن آسیب سلولی در هیپوکامپ و عقده‌های قاعده‌ای می‌شود (۷). دیابت، با القای آسیب سلولی در هیپوکامپ سبب بروز اختلالات شناختی می‌گردد. ناحیه CA1 هیپوکامپ اولین مکانی است که تحت تاثیر دیابت قرار می‌گیرد. از طرفی، مرگ نورونی گسترده در ناحیه CA3 هیپوکامپ در دیابت مزمن تشدید می‌یابد (۸).

امروزه رویکرد استفاده از گیاهان دارویی به دلیل عوارض کمتر جهت کنترل قند خون در بیماری دیابت مورد توجه قرار گرفته است. یکی از این گیاهان، دارچین با نام علمی Cinnamomum zeylanicum گیاهی معطر از خانواده برگ بو است. این گیاه از نظر درمانی دارای اثرات درمانی زیادی است و در مهار التهاب‌های عصبی موثر می‌باشد (۹). دارچین دارای اثربخشی در دیابت ملیتوس، سرطان، استرس اکسیداتیو، بیماری‌های قلبی-عروقی، بهبود زخم، سندرم‌های التهابی، کاهش کلسترول و اختلالات تنظیم ایمنی است (۱۰). سینامالدئید موجود در دارچین کاهش قابل توجهی در میزان قند خون را نشان می‌دهد و بهبود قابل ملاحظه‌ای در شاخص‌های قندی در موش‌های صحرایی دیابتی ایجاد می‌کند (۱۱). اما به سبب ایجاد سمیت، مقدار سینامالدئید نباید بیش از ۷۰۰ میکروگرم در کیلوگرم باشد (۱۲). بنابراین، مهم‌ترین هدف پژوهش حاضر بررسی اثر عصاره دارچین بر حافظه و یادگیری کاری و فضایی و آسیب نورونی هیپوکامپ در موش‌های صحرایی تیمار شده با استرپتوزوتوسین است.

۲. ملاحظات اخلاقی

مطابق مجوز شماره ۹۵-۲۳۱۲-۷۶۵۸۵ و بر اساس قوانین حمایت از حیوانات آزمایشگاهی، ملاحظات اخلاقی با نظارت کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز رعایت گردید.

۳. مواد و روش‌ها

در این تحقیق تجربی، از ۵۰ سر موش صحرایی نر نژاد اسپراگ داولی با وزن ۱۰±۲۱۰ گرم و سن تقریبی دو ماه استفاده شد. حیوانات پس از تهیه از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، به آزمایشگاه تحقیقاتی علوم جانوری دانشگاه آزاد اسلامی شیراز انتقال داده شدند و به منظور سازگاری با شرایط جدید، به مدت ۸ روز در محیط نگهداری شدند. کلیه مراحل کار با حیوانات تحت شرایط استاندارد دمایی (۲± ۲۵ درجه سانتی‌گراد) و رطوبت (۱۰±۵۰ درصد) و چرخه روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) و مطابق با قوانین بین‌المللی نگهداری و مراقبت از حیوانات و با نظارت کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد

اسلامی واحد شیراز (با شماره مجوز: ۷۸۲۳-۱۶۹۷-۹۴) انجام شد.

حیوانات به صورت تصادفی در ۵ گروه (هر گروه شامل ۱۰ سر) تقسیم شدند:گروه کنترل: در حیوانات این گروه هیچ نوع ماده‌ای تزریق نشده و به منظور بررسی با سایر گروه‌های مورد مطالعه، مورد استفاده قرار گرفتند. گروه STZ: حیوانات این گروه دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم استرپتوزوتوسین (STZ; Sigma, Germany) را جهت القای دیابت دریافت نمودند و سپس حلال عصاره دارچین یعنی نرمال سالین را به مدت ۱۴ روز دریافت کردند. گروه‌های STZ+CZE100، STZ+CZE200 و STZ+CZE400: حیوانات این سه گروه پس از دیابتی شدن، به مدت ۱۴ روز به ترتیب دوزهای ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره دارچین را به صورت خوراکی و به کمک نیدل گاواژ دریافت نمودند.

جهت القای هایپرگلیسمی تجربی، استرپتوزوتوسین (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم حل شده در بافر سدیم سیترات ۰/۰۵ مولار و pH= ۴/۴) به صورت تک دوز و به شیوه درون صفاقی تزریق شد. به منظور کاهش مرگ و میر ناشی از شوک قند خون، پس از تزریق استرپتوزوتوسین به مدت ۲۴ ساعت از محلول گلوکز ۵ درصد به جای آب استفاده شد. ۷۲ ساعت بعد از تزریق استرپتوزوتوسین، برای اطمینان از دیابتی‌شدن موش‌های صحرایی، سنجش قند خون از طریق خون‌گیری از طریق سیاهرگ دمی انجام شد. حیواناتی که قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر را نشان دادند، به عنوان دیابتی شده در نظر گرفته شدند (۱۳).

تهیه عصاره دارچین به روش حلال سرد و با ترکیب دو حلال متانول و استون انجام شد. ابتدا قطعاتی از پوسته درخت دارچین با استفاده از دستگاه آسیاب پودر شد و از الک شماره ۴۰ عبور داده شد. سپس پودر دارچین و حلال به نسبت ۱ به ۱۰ ترکیب شد. مخلوط به‌دست آمده ۲۴ ساعت در دمای اتاق (۲۵درجه سانتی‌گراد) بر روی شیکر قرار داده شد. در ادامه ترکیب حاصل مخلوط شد. سپس با عبور از کاغذ واتمن صاف و سپس به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۴۰۰۰ سانتریفیوژ شد. محلول رویی برداشته شد و جهت حذف حلال، عصاره در دمای ۵۵ درجه سانتی‌گراد در دستگاه روتاری تحت عملیات تقطیر در خلاء قرار گرفت (۱۴).

برای سنجش رفتارهای تناوبی (حافظه کاری) از آزمون ماز Y استفاده شد. سه بازوی این ماز Y شکل شرایط کاملاً یکسان دارد. حیوان به آرامی و بدون استرس و پس از هندلینگ در یکی از سه بازو قرار داده شد و حرکات آن به مدت ۵ دقیقه مشاهده گردید. تعداد دفعاتی که حیوان وارد هر کدام از بازوها می‌شد، مورد شمارش قرار گرفت. برای تعیین میزان حافظه کاری حیوان، درصد رفتارهای تناوبی از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی‌های کل بازو منهای ۲ ضرب‌در ۱۰۰ محاسبه گردید. منظور از ورودهای موفق ورودهای متناوب و پشت سر هم در هر سه بازو می‌باشد (۱۵).

ارزیابی حافظه فضایی به کمک ماز آبی موریس انجام شد. ماز آبی موریس شامل یک استخر استوآن‌های سیاه رنگ به قطر ۱/۵ متر است که تا عمق ۵۰ سانتی‌متر از آب پر شده است. دمای آب به میزان ۲۵ درجه سانتی‌گراد توسط یک گرماسنج کنترل می‌شود. بر روی دیوار اتاقی که استخر در آن قرار دارد، تصاویر و علائم قابل رؤیت برای حیوان نصب شد. موقعیت فرد آزمون‌گیرنده در کل مدت آزمایش ثابت بود. چهار روز (بلوک) آزمون در مرحله یادگیری (مرحله آموزش) محسوب می‌شود. موقعیت سکو و مختصات آن در هر بلوک یادگیری برای همه گروه‌های آزمایشی یکسان بود، اما نقطه شروع در هر بار آزمایش می‌توانست یکی از چهار جهت شمال، جنوب، شرق و یا غرب باشد که به طور تصادفی توسط نرم‌افزار ردیاب تعیین می‌شد. سپس تمام مسیرهای پیموده شده توسط دوربین و نرم‌افزار کامپیوتری ثبت و مورد پردازش قرار گرفت. شاخص‌های مدت زمان تأخیر در یافتن سکو و سرعت پیمایش مسیر مقایسه گردید. در روز پنجم (مرحله آزمون یا پروب)، سکو برداشته شد و حیوان به مدت ۶۰ ثانیه در استخر رها شد. شاخص مدت زمان تاخیر در یافتن سکوی مخفی و سرعت شنا کردن طی بلوک‌های یادگیری مورد ارزیابی و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در آزمون پروب، مدت زمانی که موش صحرایی در ربع سکو (ربع هدف) شنا نموده و به جستجوی سکو پرداخت، محاسبه گردید (۱۶).

پس از انجام آزمون‌های رفتاری، حیوانات هر گروه (تعداد ۵ سر موش صحرایی در هر گروه) با قرار گرفتن در دسیکاتور حاوی گاز کلروفورم عمیقاً بیهوش و بلافاصله سر حیوان با گیوتین مخصوص جوندگان جدا شد. پس از خارج کردن مغز از جمجمه، هیپوکامپ با دقت در زیر استریوسکوپ (Olympus، ژاپن) از بقیه قسمت‌های مغز جدا گردید. سپس، شستشو با محلول سالین به همراه بافر تریس (Sigma، آلمان) انجام شد و نمونه بافتی پس از توزین، به مدت ۵ دقیقه با دستگاه هموژنایزر (IKA, Germany) با ۵۰۰۰ دور در دقیقه هموژنیزه شد. محلول هموژنیزه شده توسط سانتریفوژ یخچال‌دار (Hermle، آلمان) سانتریفوژ شد و از محلول ۰/۵ میلی‌مولار فنیل‌متیل سولفونیل فلوراید (Sigma-Aldrich، آلمان) به‌عنوان مهارکننده پروتئازها استفاده گردید. پس از سانتریفیوژ، رو شناور به کمک سمپلر برداشته شد و سپس میزان بافتی آنزیم‌های کاتالاز و گلوتاتون پراکسیداز مورد سنجش قرار گرفت (۱۷).

به کمک کیت ELISA (Fine Biotech، چین) سطح آنزیم-های کاتالاز (CAT) با حساسیت <۱۸/۷۵ میلی‌واحد بین الملل بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲ میلی واحد بین الملل بر میلی‌لیتر و گلوتاتیون پراکسیداز (GPx) با حساسیت <۱۸/۷۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر و محدوده ۲۰۰۰-۳۱/۲۵ پیکوگرم بر میلی‌لیتر در هیپوکامپ سنجش شد. هر نمونه بافتی سه بار آنالیز گردید.

جهت انجام مطالعات بافت‌شناسی در نواحی مختلف هیپوکامپ و جداسازی مغز، حیوانات با مخلوطی از دو داروی کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش و سپس پرفیوژن قلبی انجام شد (۱۸). پس از اتمام پرفیوژن مغز با دقت از جمجمه خارج شد. سپس، نمونه‌های مغز (تعداد ۵ سر موش صحرایی در هر گروه) جهت مطالعات بافت شناسی با کمک دستگاه پردازشگر بافتی پردازش شده و پس از تهیه بلوک‌های پارافینی، برش‌گیری از ناحیه هیپوکامپ طبق اطلس پاکسینوس و واتسون صورت گرفت (۱۸). آن‌گاه، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین انجام گرفت و تصویربرداری‌های میکروسکوپی با میکروسکوپ نوری (Olympus-BH2، ژاپن) صورت گرفت.

جهت سنجش دانسیته نورونی در مناطق مختلف هیپوکامپ با نمونه‌برداری تصادفی و از روش دایسکتور استفاده گردید (۱۹). به طور خلاصه، در این روش سلول‌ها در یک چهارچوب مرجع شمارش شدند. اگر سلولی در هر دو چهارچوب باشد، در شمارش محسوب نمی‌شود. اما اگر سلولی در چهارچوب مرجع باشد، ولی در چهارچوب بعدی (برش دوم) نباشد، شمارش می‌شود. پس از شمارش سلول‌ها، دانسیته نورونی، با فرمول $NA=\sum Q/\sum P \times AH$ محاسبه گردید که در آن NA= دانسیته نورونی، $\sum Q$= مجموع سلول‌های شمارش شده در یک نمونه، $\sum P$= تعداد دفعات نمونه‌برداری‌شده در یک نمونه، A= مساحت چهارچوب نمونه‌برداری و H= فاصله بین دو برش متوالی یا ضخامت هر برش می‌باشد.

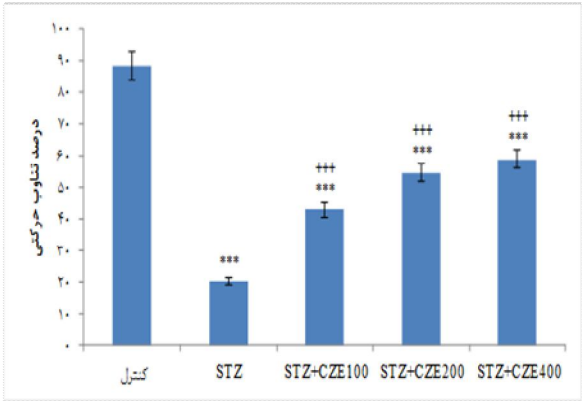
تجزیه و تحلیل آماری بین گروه های مختلف با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۲۲ انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های موردنظر در آزمون سنجش رفتار تناوبی، مرحله پروب آزمون ماز آبی موریس و سنجش دانسیته نورونی هیپوکامپ از تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. در مرحله یادگیری آزمون ماز آبی موریس از آزمون آنووا با اندازه‌گیری‌های مکرر استفاده شد. از نظر آماری سطح آماری برابر با $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

۴. یافته‌ها

آزمون ماز Y (بررسی رفتار تناوبی)

نتایج حاصل کاهش معنی‌داری را در میزان رفتارهای تناوبی در تمامی گروه‌های دریافت کننده STZ نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p <۰/۰۰۱$) (نمودار ۱). هم‌چنین، در هر سه گروه تیمار، STZ+CZE100، STZ+CZE200 و STZ+CZE400 درصد رفتارهای تناوبی افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه STZ نشان داد ($p <۰/۰۰۱$) (نمودار ۱).

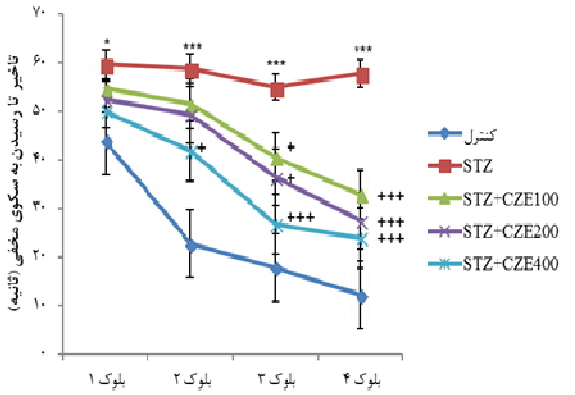
مقایسه بین گروه‌های تیمار اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌های دریافت کننده عصاره نشان نداد (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه میانگین±خطای استاندارد درصد رفتار تناوبی در گروه‌های مختلف (n=۱۰): بین گروه کنترل با گروه‌های دریافت کننده STZ اختلاف معنی‌دار وجود دارد (p <۰/۰۰۱***). هم‌چنین، بین گروه STZ با گروه‌های تیمار اختلاف معنی‌دار مشاهده شد (p <۰/۰۰۱+++). نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی است.

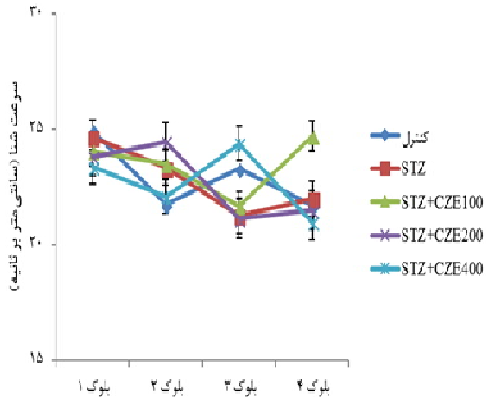
آزمون ماز آبی موریس (بررسی حافظه فضایی)

مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی: نتایج حاصل از آنالیز واریانس در مرحله یادگیری طی ۴ بلوک مختلف آزمایش نشان از کاهش پیش‌رونده در مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی و مسافت پیمایش مسیر در گروه‌های کنترل و تیمار با عصاره دارچین دارد (نمودار ۲). مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی در گروه STZ افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل در بلوک اول (p<۰/۰۵)، بلوک دوم (p<۰/۰۰۱)، بلوک سوم (p<۰/۰۰۱) و بلوک چهارم (p<۰/۰۰۱) دارد. هم‌چنین، در گروه‌های دریافت کننده عصاره دارچین، میانگین مدت زمان رسیدن به سکوی مخفی در بلوک‌های دوم، سوم و چهارم یادگیری نسبت به گروه STZ کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. به گونه‌ای که بین گروه STZ با گروه STZ+CZE400 در بلوک ۲ اختلاف معنی‌دار است (p<۰/۰۵). در سومین بلوک یادگیری، بین گروه STZ با گروه‌های STZ+CZE100 و STZ+CZE200 (p<۰/۰۵) و با گروه STZ+CZE400 اختلاف معنی‌داری دیده شد (p<۰/۰۰۱). در بلوک چهارم بین گروه STZ و تمامی گروه‌های تیمار با عصاره اختلاف معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱).



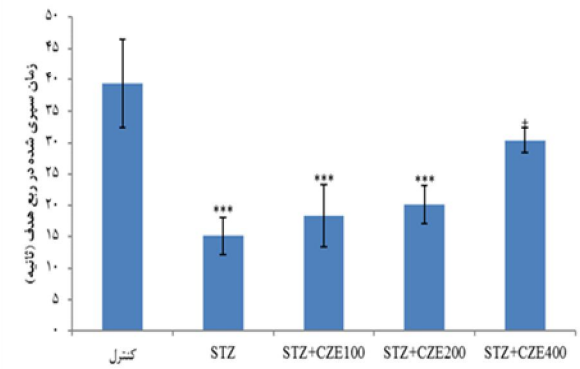
نمودار ۲. میانگین ± انحراف معیار مدت زمان رسیدن به سکو در چهار بلوک آزمایش در گروه‌های مختلف طی ماز آبی موریس (n=۱۰): . نتایج نشان‌دهنده اختلاف معنی دار بین گروه STZ با گروه کنترل (p<۰/۰۵* و p<۰/۰۰۱***) و گروه‌های تیمار با عصاره دارچین (CZE) و گروه STZ است (p<۰/۰۵+ و p<۰/۰۰۱+++). نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی است.

سرعت پیمایش مسیر: به دنبال بررسی میانگین و انحراف معیار سرعت پیمایش مسیر (سرعت شنا کردن) در هیچ یک از بلوک‌های یادگیری بین گروه دریافت‌کننده استرپتوزوتوسین (STZ) و کنترل، تفاوت معنی‌داری دیده نشد (p> ۰/۰۵). هم‌چنین، میانگین سرعت شنا کردن در گروه‌های مختلف دریافت‌کننده عصاره در مقایسه با گروه STZ اختلاف معنی‌داری نشان نداد (p> ۰/۰۵). این نتیجه بیان‌گر عدم تاثیر استرپتوزوتوسین بر سرعت شنا کردن یا به عبارتی القای اختلال حرکتی در حیوان است (نمودار ۳).



نمودار ۳. میانگین±انحراف معیار سرعت پیمایش مسیر در چهار بلوک یادگیری (آموزش) در گروه‌های مختلف طی ماز آبی موریس. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی، اختلاف معنی‌داری را بین گروه‌های مختلف در سرعت شنا کردن طی مراحل مختلف مرحله آموزش نشان نداد (p> ۰/۰۵).

مرحله آزمون (پروب): نتایج میانگین مدت زمان سپری شده ماز آبی موریس در ربع هدف (ربع محل قرارگیری سکوی مخفی طی آزمون‌های یادگیری) پس از برداشتن سکو در روز پنجم نشان داد که در گروه STZ کاهش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل وجود دارد ($p <$۰/۰۰۱) (نمودار ۴). هم‌چنین، اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های STZ+CZE100 و STZ+CZE200 با گروه کنترل دیده شد ($p <$۰/۰۰۱). از طرفی، بین گروه STZ و گروه STZ+CZE400 نیز اختلاف معنی‌داری دیده شد ($p <$۰/۰۵) (نمودار ۴).



نمودار ۴. میانگین ± انحراف معیار مدت زمان باقی ماندن در ربع هدف طی مرحله آزمون (پروب) در گروه‌های مختلف. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که بین گروه کنترل با گروه‌های STZ، STZ+CZE100 و STZ+CZE200، اختلاف معنی‌دار است (p*** <۰/۰۰۱). هم‌چنین، بین گروه STZ+CZE400 و گروه STZ اختلاف معنی‌داری دیده شد (p+ <۰/۰۵).

نتایج هیستوپاتولوژیک

مقایسه میانگین دانسیته نورونی در نواحی مختلف هیپوکامپ نشان داد که بین گروه دیابتی تیمارنشده (STZ) با گروه کنترل در تمامی ۴ ناحیه مورد بررسی دانسیته نورونی به میزان قابل توجهی کاهش داشت ($p<$۰/۰۵). این امر نشان‌دهنده اثر هایپرگلیسمی ایجادشده با واسطه استرپتوزوتوسین بر ساختار هیپوکامپ در گروه دیابت می‌باشد. در گروه‌های تیمارشده با عصاره دارچین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم (STZ+CZE100) در دو ناحیه CA1 و ژیروس دندان‌های اختلاف معنی‌داری نسبت به گروه STZ دیده شد ($p<$۰/۰۵). این در حالی است که هیچ اختلاف معنی‌داری در نواحی CA2 و CA3 در این گروه‌ها با یکدیگر وجود نداشت. گروه‌های دریافت کننده دوز ۲۰۰ و ۴۰۰ عصاره دارچین افزایش معنی‌داری را در میانگین دانسیته نورونی در هر ۴ ناحیه هیپوکامپ نسبت به گروه STZ از خود نشان دادند ($p<$۰/۰۵). این امر نشان‌دهنده اثرات بهبودبخش عصاره دارچین در جلوگیری از آسیب نورونی در دوزهای بالاتر در این مطالعه می‌باشد (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین دانسیته نورونی در نواحی مختلف هیپوکامپ

گروه	CA1	CA2	CA3	ژیروس دندان‌های
کنترل	^{a}۵۴/۱۱±۹/۸	^{a}۱۸/۴±۳/۲	^{a}۱۲/۳±۴/۱	^{a}۶۵/۱۵±۵/۸
STZ	^{b}۱۲/۳±۶/۳	^{b}۴/۱±۷/۸	^{b}۴/۲±۲/۹	^{b}۱۴/۴±۶/۷
STZ+CZE100	^{c}۳۵/۷±۳/۶	^{b}۶/۳±۶/۵	^{c}۷/۲±۵/۳	^{c}۳۴/۸±۱/۶
STZ+CZE200	^{ac}۴۱/۷±۴/۴	^{c}۱۰/۳±۷/۳	^{ac}۹/۲±۷/۶	^{a}۵۵/۱۰±۱/۲
STZ+CZE400	^{ac}۴۴/۹±۲/۸	^{ac}۱۲/۲±۱/۴	^{ac}۹/۳±۴/۴	^{a}۵۶/۱۱±۳/۹

نتایج به صورت میانگین± انحراف معیار گزارش شده است. تعداد ۵ سر موش صحرایی در هر گروه مطالعه شده است. گروه‌هایی که دارای حرف انگلیسی مشترک هستند اختلاف معنی‌داری در سطح $p<$۰/۰۵ با یکدیگر ندارند. نتایج، حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی توکی است.

سنجش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ

نتایج حاصل از تحلیل داده‌های این مطالعه نشان داد که فعالیت آنزیم‌های کاتالاز (CAT) و گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) در نمونه‌های هیپوکامپ موش‌های صحرایی دریافت کننده STZ که تنها نرمال سالین دریافت نمودند در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش داشت ($p<$۰/۰۵). در حالی‌که، در مقایسه با گروه STZ، فعالیت آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز هیپوکامپ در گروه-های تیمارشده با دوزهای مختلف عصاره دارچین افزایش داشت. فعالیت CAT هیپوکامپ در گروه STZ+CZE400

نسبت به گروه STZ و STZ+CZE100 معنی‌دار بود (p<۰/۰۵) (جدول۲). هم‌چنین، میزان فعالیت GPX در دو گروه STZ+CZE200 و STZ+CZE400 نسبت به گروه STZ و STZ+CZE100 معنی‌دار بود (p<۰/۰۵) (جدول۲). در حالی‌که اختلاف معنی‌داری بین گروه STZ+CZE100 با گروه STZ دیده نشد.

جدول ۲. میانگین فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی هیپوکامپ به تفکیک گروه

گروه/پارامتر (n=۸)	CAT (میلی‌واحد بین الملل بر میلی‌لیتر)	GPX (پیکوگرم بر میلی‌لیتر)
کنترل	^{a}۹۲/۱۵±۱۱/۴۶	^{a}۸۷/۶±۲۶/۹۳
STZ	^{b}۶۵/۱۳±۴۸/۷۶	^{b}۴۲/۷±۱۵/۲۴
STZ+CZE100	^{b}۶۸/۸±۰۹/۵۶	^{b}۴۵/۸±۱۱/۱۷
STZ+CZE200	^{bc}۷۵/۹±۲۱/۸۰	^{c}۵۹/۵±۴۰/۲۳
STZ+CZE400	^{ac}۸۹/۱۰±۳۵/۰۶	^{c}۶۲/۶±۳۷/۷۱

نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک طرفه. داده¬ها به صورت میانگین± انحراف معیار نشان داده شده است. گروه‌های دارای حداقل یک حرف مشترک با یکدیگر اختلاف معنی‌داری ندارند. تعداد حیوانات در هر گروه ۵ سر می¬باشد (p<۰/۰۵).

۵. بحث

در این مطالعه، اثر عصاره دارچین بر آسیب سلولی هیپوکامپ، نقص حافظه و سنجش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در هیپوکامپ به دنبال القای هایپرگلیسمی تجربی با استفاده از استرپتوزوتوسین مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاکی از بهبود قابل‌توجه حافظه کاری در ماز Y، حافظه فضایی در ماز آبی موریس، حفظ دانسیته سلولی در نواحی CA1، CA2، CA3 و ژیروس دندان‌های و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در هیپوکامپ به دنبال مصرف ۱۴ روزه عصاره دارچین در مدل دیابت بود. گزارشات قبلی حاکی از تاثیرات منفی دیابت بر ساختار نورونی و القای آسیب در مناطق مختلف سیستم عصبی می‌باشد (۲۰). هایپرگلیسمی با القای استرس اکسیداتیو و تولید رادیکال‌های آزاد سبب گسترش نوروپاتی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی می‌گردد (۲۱). بسیاری از مسیرهای متابولیسم گلوکز مانند انباشت سوربیتول و فروکتوز، افزایش هگزوزآمین‌ها، سوپر اکسیدها و کاهش محتوای آنتی‌اکسیدانی در سیستم عصبی می‌تواند متعاقب هایپرگلیسمی رخ دهد (۲۲). این امر منجر به آسیب سلولی در مناطق مختلفی از سیستم عصبی از جمله هیپوکامپ و کورتکس مغز می‌گردد (۲۳). از طرف دیگر، کاهش محتوای نوروتروفین‌ها در سیستم عصبی در دیابت مزمن زمینه‌ساز بروز اختلالات شناختی و نیز اختلالات خلقی نظیر افسردگی می‌گردد (۲۴). سطوح کاهش‌یافته فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز در هیپوکامپ مبتلایان به دیابت با آسیب سلولی این ناحیه و مرگ نورونی ارتباط مستقیم دارد (۲۵). در مطالعه حاضر، کاهش دانسیته سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ در مدل دیابت سبب بروز اختلالات شناختی نظیر ضعف در حافظه فضایی و حافظه کاری شده است. هر چند، دلایل مختلفی برای آسیب سلولی هیپوکامپ در دیابت وجود دارد. با این حال، تاثیر هایپرگلیسمی بر فعالیت مسیرهای آپوپتوز و متعاقب آن تخریب نورونی محتمل به نظر می‌رسد (۲۶). هم‌چنین، مطالعات گذشته نشان داده‌اند که هایپرگلیسمی تجربی با کاهش میزان انسولین یا فاکتورهای شبه انسولینی سبب تولید سایتوکین‌های پیش التهابی و متعاقب آن ایجاد آپوپتوز در مناطق وسیعی از سیستم عصبی می‌گردد (۲۰، ۲۷). به نظر میرسد که عصاره دارچین با خواص آنتی‌اکسیدانی و شبه انسولینی خود که در مطالعات گذشته به آن تاکید شده است (۲۲)، باعث بهبود عوارض دیابت و کاهش هایپرگلیسمی و آپوپتوز سلول‌های عصبی در مطالعه حاضر شده است و با فعالیت شبه انسولینی خود تا حد زیادی از زوال حافظه و کاهش نورونی هیپوکامپ در موش‌های دیابتی‌شده کاسته است. یکی از سازوکارهای آثار شبه انسولینی عصاره دارچین را می‌توان به سینامالدهید موجود در دارچین نسبت داد (۱۴).

سینامالدئید موجود در دارچین سبب کاهش قابل‌توجهی در میزان قند خون می‌گردد و بهبود شناختی-رفتاری را در موش‌های صحرایی دیابتی ایجاد می‌کند (۱۴). این ترکیب دارای بالاترین ظرفیت ضد التهابی است، به گونه ای که تجویز عصاره دارچین اثر بالقوه درمانی در برابر بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی دارد (۱۰). پژوهش حاضر نشان داد که تجویز عصاره دارچین در دوزهای بالا سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز می-گردد. هرچند، بهبود اختلالات شناختی که احتمالاً نتیجه پیشگیری از آسیب نورونی هیپوکامپ و حفظ دانسیته نورونی است، حتی در دوز حداقل عصاره دارچین در این مطالعه (۱۰۰ میلی‌گرم) دیده شد. بنابراین، این احتمال وجود دارد که عصاره دارچین از طریق مکانیسم‌های دیگر مانند افزایش سطح نوروتروفین‌ها سبب بهبود حافظه در حیوانات مدل دیابت گردد که مطالعه بیشتری در این زمینه نیاز است. به‌طور کلی، کاهش نسبی آسیب سلولی در نواحی مختلف هیپوکامپ در گروه‌های تیمار شده با CZE نسبت به گروه STZ نشان‌دهنده اثر درمانی بالقوه این ترکیب است. مطالعات نشان داده است که مصرف دارچین برای یک دوره طولانی مدت می‌تواند سبب بهبود نشانگرهای خونی استرس اکسیداتیو گردد (۱۱). به عنوان مثال، ظرفیت آنتی‌اکسیدان سرم را افزایش داده، در حالی که ترانس‌آمینازها و پراکسیداسیون لیپیدی کاهش می‌یابد (۲۸). به این ترتیب، با کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی سرم، آسیب‌های عصبی را کاهش داده و می‌تواند شدت پیشرفت اختلالات شناختی را کم کند (۲۹). در مطالعه حاضر با کاهش زمان به خاطرآوری و افزایش مدت زمان باقی ماندن در ربع سکو طی مرحله پروب در ماز آبی موریس بهبود حافظه فضایی در گروه-های تیمار با عصاره دارچین نسبت به گروه STZ دیده شد. هم‌چنین، بهبود رفتارهای تناوبی در آزمون ماز Y نشان داد که گروه‌های تحت تیمار با دارچین با آسیب نورونی کمتر، حافظه کاری بهتری دارند. مصرف دارچین باعث افزایش فعالیت پروتئین CREB و تقویت حافظه فضایی و بیان مولکول‌های مرتبط با انعطاف‌پذیری در هیپوکامپ موش‌های با ضعف یادگیری شد و موش‌های با ضعف حافظه را به آموزندگان خوب تبدیل کرد (۳۰). در مطالعه ای دیگر تفاوت بین زمان اکتشاف یک شیء آشنا و یک شیء جدید به عنوان شاخص عملکرد حافظه در نظر گرفته شد. درمان با دارچین عملکرد حافظه را به میزان قابل‌توجهی افزایش داد (۴).

۶. نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعه حاضر نشان داد که تجویز عصاره دارچین اثر حمایت‌کننده عصبی قابل توجهی در مقابل آسیب نورونی ناشی از هیپرگلیسمی تجربی در هیپوکامپ و نیز بهبود حافظه فضایی و کاری دارد. هرچند تاکنون مطالعات به نقش آنتی‌اکسیدانی دارچین و اثرات مفید آن در کاهش آسیب‌های شناختی اشاره داشته‌اند، مطالعه حاضر نشان داد که افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی به دنبال تجویز عصاره دارچین با کاهش آسیب سلولی، حفظ دانسیته نورونی و بهبود حافظه در مدل بیماری دیابت همراه است. با این حال، تأثیر جنبه‌های متفاوت عملکرد این چاشنی سنتی در بهبود علائم شناختی بیماران دیابتی مستلزم شناخت بیشتری است.

۷. تقدیر و تشکر

بخشی از منابع مالی این پروژه توسط معاونت پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی شیراز و در قالب پژوهانه تأمین شده است. بدین وسیله از زحمات معاونت و مدیریت محترم پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی شیراز در اعطای تسهیلات لازم جهت اجرای این پروژه صمیمانه قدردانی می‌گردد.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

هیچگونه تعارض منافعی توسط نویسنده بیان نشده است.

References

1. Muriach M, Flores-Bellver M, Romero FJ, Barcia JM. Diabetes and the brain: oxidative stress, inflammation, and autophagy. Oxid Med Cell Longev. 2014; 2014: 102158.
2. Hosseini SM, Shokri P, Karami M, Olfati Far M. The Prevalence of Chronic Complications of Diabetes and Its Risk Factors in Patients Referring to the Hamadan Diabetes Center. Sci J Hamadan Nurs Midwifery Fac. 2017; 25 (2):69-74.
3. Mesripour A, Moghimi F, Rafieian-Kopaie M. The effect of Cinnamomum zeylanicum bark water extract on memory performance in alloxan-induced diabetic mice. Res Pharm Sci. 2016; 11(4):318–23.
4. Beauquis J, Savaria F, Coulaud J, Roig P. Dardenn M, Homa-Delarch F, et al. Prominently decreased hippocampal neurogenesis in a spontaneous model of type 1 diabetes, the non- obese diabetic mouse. Exp Neurol. 2008; 210:359-67.
5. Orlovsky MA, Spiga F, Lebed Y V, Skibo GG, Lightman SL. Early molecular events in the hippocampus of rats with streptozotocin-induced diabetes. Neurophysiology. 2007; 39(6): 435-38.
6. Lebed YV, Orlovsky MA, Lushnikova IV, Skibo GG. Neurodegenerative changes in the hippocampus within the early period of experimental diabetes mellitus. Neurophysiology. 2008; (40):126-33.
7. Yonguca GN, Dodurgab Y, Adiguzelc E, Gundogdud G, Kucukatayd V, Ozbale S, et al. Grape seed extract has superior beneficial effects than vitamin E on oxidative stress and apoptosis in the hippocampus of streptozotocin induced diabetic rats. Gene. 2015; 555(2):119-26.
8. Rodriguez-Martíneza E, Martínezb F, Espinosa- Garcíab MT, Maldonadoc P, Rivas-Arancibia S. Mitochondrial dysfunction in the hippocampus of rats caused by chronic oxidative stress. Neuroscience. 2013; 252: 384-95.
9. Ribeiro-Santos R, Andrade M, Madella D, Martinazzo AP, Garcia Moura L, de Melo NR, et al. Revisiting an ancient spice with medicinal purposes: Cinnamon. Trend Food SciTech. 2017; 62:154-69.
10. Momtaz S, Hassani SH, Khan F, Ziaee M, Abdollahi M. Cinnamon, a promising prospect towards Alzheimer's disease. Pharmacol Res. 2017; pii: S1043-6618(17)31165-9.
11. Jawale A, Datusalia AK, Bishnoi M, Sharma SS. Reversal of diab etes-induced behavioral and neurochemical deficits by cinnamaldehyde. Phytomedicine. 2016; 23:923–30.
12. Ahmad RA, Serati-Nouri H, Abdul Majid FA, Sarmidi MR, Abdul Aziz R. Assessment of Potential Toxicological Effects of Cinnamon Bark Aqueous Extract in Rats. IJBBB. 2015; 5(1): 36-44.
13. Khajehlandi A, Abed Natanzi H, Nikbakht H. The Effect of Swimming and Aloe Vera Extract on Serum of Visfatin Levels, and the Ratio of Triglycerides to High-Density Lipoproteins and Glucose in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. AMUJ. 2017; 20(3):39-47.
14. Kamaliroosta L, Ghavami M, Gharachorloo M, Azizinezhad R. Isolation of cinnamon extract and assessing its effect on the stability of sunflower oil. Iran J Nutr Sci Food Tech. 2011; 6(1):13-22.
15. Kahvand Z, Edalatmanesh MA. The effect of trichostatin A on working memory and serum Bcl-2 levels in hypoxic-ischemia rat model. Shefaye Khatam. 2016; 4 (4):35-40.
16. Yazdani M, Edalatmanesh MA, Rafiei S. Ameliorative effect of lithium chloride on working and spatial memory deficit in a PTZ-induced seizure model. Feyz. 2017; 21(2): 110-7.
17. Edalatmanesh M A, Yazdani M, Davoodi A, Rafiei S. Anxiolytic Effect of Lithium Chloride in Model of PTZ-Induced Seizure. Horizon Med Sci. 2018; 24 (2):79-87.
18. Edalatmanesh MA, Nikfarjam H, Vafaee F, Moghadas M. Increased hippocampal cell density and enhanced spatial memory in the valproic acid rat model of autism. Brain Res. 2013; 1526:15-25.
19. Golub VM, Brewer J, Wu X, Kuruba R, Short J, Manchi M, et al.,Neurostereology protocol for unbiased quantification of neuronal injury and neurodegeneration. Front Aging Neurosci. 2015; 7: 196.
20. Serbedžija P, Ishii DN. Insulin and insulin-like growth factor prevent brain atrophy and cognitive impairment in diabetic rats. Indian J Endocrinol Metab. 2012; 16(Suppl 3): S601-10.

21. Majkutewicz I, Kurowska E, Podlacha M, Myślińska D, Grembecka B, Ruciński J, et al. Dimethyl fumarate attenuates intracerebroventricular streptozotocin-induced spatial memory impairment and hippocampal neurodegeneration in rats. Behav Brain Res. 2016; 308:24-37.
22. Tesfaye S. Neuropathy in diabetes. Medicine. 2015; 43(1):26-32.
23. Wang JQ, Yin J, Song YF, Zhang L, Ren YX, Wang DG, et al. Brain aging and AD-like pathology in streptozotocin-induced diabetic rats. J Diabetes Res. 2014; 2014:796840.
24. Luo C, Ke Y, Yuan Y, Zhao M, Wang F, Zhang Y, et al. A novel herbal treatment reduces depressive-like behaviors and increases brain-derived neurotrophic factor levels in the brain of type 2 diabetic rats. Neuropsychiatr Dis Treat. 2016; 12:3051-9.
25. Abdelwahed OM, Tork OM, Gamal El Din MM, Rashed L, Zickri M. Effect of glucagon-like peptide-1 analogue; Exendin-4, on cognitive functions in type 2 diabetes mellitus; possible modulation of brain derived neurotrophic factor and brain Visfatin. Brain Res Bull. 2018; 139:67-80.
26. Zhao C, Liu H, Cao R, Ji A, Zhang L, Wang F, et al. Effects of dietary fish oil on learning function and apoptosis of hippocampal pyramidal neurons in streptozotocin-diabetic rats. Brain Res. 2012; 1457:33-43.
27. Pruzin JJ, Nelson PT, Abner EL, Arvanitakis Z. Review: Relationship of type 2 diabetes to human brain pathology. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018; 44(4):347-62.
28. Momtaz S, Hassani S, Khan F, Ziaee M, Abdollahi M. Cinnamon, a promising prospect towards Alzheimer's disease. Pharmacol Res. 2018; 130:241-58.
29. Taylor J. Over-the-Counter Medicines and Diabetes Care. Can J Diabetes. 2017; 41(6):551-7.
30. Modi KK, Rangasamy SB, Dasarathi S, Roy A, Pahan K. Cinnamon converts poor learning mice to good learners: Implications for memory improvement. Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2016; 11(4):693-707.

JAMS
Journal of Arak University of Medical Sciences
2018; 21(6)
Journal Homepage: http://jams.arakmu.ac.ir

ORIGINAL RESEARCH

Effect of Cinnamomum Zeylanicum Extract on Memory and Hippocampal Cell Density in Animal Model of Diabetes

Mohammad Amin Edalatmanesh[1*], Habibollah Khodabandeh[1], Nooshin Yazdani[1], Samaneh Rafiei[2]

1. Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
2. Department of Exercise Physiology, Kish International Campus, Tehran University, Kish, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history

Received: *24 April 2018*

Accepted: *30 June 2018*

Published online: *22 December 2018*

Keywords

Cinnamomum zeylanicum
Diabetes mellitus
Hippocampus
Memory
Rat

**** Corresponding Author:***

Mohammad Amin Edalatmanesh; Department of Biology, College of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.

Fax: *+98 71 4436 4100*

Email: *amin.edalatmanesh@gmail.com*

ABSTRACT

Background and Aim: Neuropathy is the most common abnormality in diabetes mellitus which characterized with cerebral damages especially in hippocampus. This study evaluates the effect of Cinnamomum Zeylanicum extract (CZE) on memory, hippocampal neuron damage and antioxidant enzymes levels in animal model of diabetes.

Materials and Methods: 50 adult Sprague dawley rats were randomly divided into 5 groups: Control, STZ (Streptozotocin, 50 mg/kg; i.p.), and STZ + CZE100, STZ + CZE200 and STZ + CZE400 which were treated with CZE in 100, 200 and 400 mg/kg, respectively. CZE was administered in 14 days, orally. After evaluation of working and spatial memory, activity of catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx) enzymes was assessed by ELISA. Then, histopathological assessment of hippocampus was done.

Findings: In comparison with the controls, STZ group showed an increase in latency time and distance to the hidden platform in MWM, a decrease in alteration behaviors, cell density and activity of CAT and GPx enzymes in hippocampus ($p<0.05$). In addition, treatment with CZE decreased latency time and distance in MWM and increased alteration behavior, hippocampal cell density and activity of antioxidant enzymes in comparison with the STZ group ($p<0.05$).

Conclusion: Diabetes with reduction of neuronal density and activity of antioxidant enzymes in the hippocampus causes deficits in spatial and working memory. However, Administration of CZE ameliorates these neuropathologic disorders.

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

Cite this article as: Edalatmanesh MA., Khodabandeh H., Yazdani N., et al. Effect of Cinnamomum Zeylanicum Extract on Memory and Hippocampal Cell Density in Animal Model of Diabetes. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(6): 56-66.

This open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).