

اثر عصاره آبی دارچین بر رفتار شبه‌اضطرابی رت های نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

مهدی محمدزاده*، سمیه شریف‌زاده، مینو ایلخانی‌پور، وحید نجاتی، رضا حیدری

گروه زیست‌شناسی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ وصول: ۱۳۹۶/۱/۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۴

چکیده

زمینه و هدف: امروزه استفاده از فرآورده‌های گیاهی به عنوان مکمل یا جانشین داروهای شیمیایی در درمان بیماری‌ها با عوارض جانبی و هزینه درمانی کم، رواج یافته است. هدف این مطالعه بررسی اثر عصاره آبی دارچین بر رفتار شبه‌اضطرابی رت‌های نر دیابتی القا شده با استرپتوزوتوسین بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار با وزن تقریبی 30 ± 20 گرم در چهارگروه هفت تایی مورد استفاده قرار گرفت. برای القای دیابت در موش‌ها، از تزریق داخل صفاقی ۵۰ میلی‌گرم استرپتوزوتوسین استفاده شد. آزمایش‌ها برای ۳ هفته طراحی شدند که در این مدت تیمار به وسیله عصاره دارچین با غلظت ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت خوراکی انجام شد و در پایان، ثبت و بررسی شاخص‌های ارزیابی رفتار اضطرابی موش‌ها که شامل مدت زمان حضور و تعداد دفعات ورود در بازوهای باز می‌باشند، در فواصل زمانی تنظیم شده برای مدت زمان ۵ دقیقه با دستگاه ماز به علاوه‌ای مرتفع انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (آنوا) و مقایسه گروه‌ها با کمک آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: اختلاف معنی‌داری در مدت زمان حضور در بازوهای باز ماز به علاوه‌ای مرتفع بین موش‌های سالم دریافت‌کننده عصاره دارچین با موش‌های سالم کنترل وجود نداشت. همچنین نتایج نشان داد مدت زمان حضور در بازوهای باز ماز در موش‌های کنترل دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده عصاره دارچین به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های سالم (کنترل و دریافت‌کننده عصاره دارچین) است. در مجموع، افزایش رفتار اضطرابی در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه‌های دیگر را نشان می‌دهد. میزان اضطراب در موش‌های دیابتی تیمار شده با عصاره اندکی نسبت به گروه کنترل دیابتی کاهش یافته، اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نیست.

نتیجه‌گیری: عصاره دارچین به واسطه کاهش قند خون تأثیری در بهبود رفتارهای اضطرابی و شبه‌اضطرابی نداشته است. لذا می‌توان چنین پیشنهاد کرد که از یک سو احتمالاً غلظت دارچین مورد استفاده برای تیمار موش‌های دیابتی برای کاهش قند خون کافی نبوده و اثرات بهبود بخش بر عملکرد سیستم‌های نوروترانسمیتری کنترل اضطراب نداشته است.

واژه‌های کلیدی: دارچین، شبه‌اضطراب، رت نر، دیابت، ماز به علاوه‌ای مرتفع.

* نویسنده مسئول: مهدی محمدزاده، ارومیه، دانشگاه ارومیه، گروه زیست‌شناسی

Email: m.mohamadzade@urmia.ac.ir

مقدمه

بسیار کمی در دسترس می‌باشد. هر چند یک ارتباط تنگاتنگ بین بروز دیابت و ظهور اختلالات رفتاری در موجودات آزمایشگاهی مشاهده شده است، اما مکانیسم‌های مسئول بروز این اختلالات به خوبی مشخص نیست (۵). تحقیق‌های گسترده واسطه‌گری رفتارهای اضطرابی به وسیله سیستم‌های مختلف نوروترانسمیتری از جمله گیرنده‌های سروتونینی (۶)، گلو تامات (۷)، گاما آمینو بوتیریک اسید (GABA) (۸) و دوپامین (۹) را به اثبات رسانده است. از جمله این تحقیق‌ها، مطالعه‌های زرین دست و همکاران که نشان دهنده اثرات ضد اضطرابی گیرنده‌های GABA در رت‌ها با استفاده از ماژ به علاوه‌ای مرتفع می‌باشد (۱۰). علاوه بر آن، برخی پژوهش‌های کلینیکی نشان داده‌اند سروتونین و فعال کردن گیرنده آن، 5HT-1A، روی رفتارهای اضطرابی و افسردگی تأثیر می‌گذارد (۶).

میزان شیوع اختلال‌های روانی در جوامع در حال صنعتی شدن رو به گسترش است، ایران نیز یکی از کشورهایی است که با این اختلال‌ها به ویژه اضطراب و افسردگی روبرو است. با توجه به شیوع زیاد این اختلال، از دیرباز تاکنون اضطراب از جمله مباحث مهم روان‌شناسی و پزشکی بوده و همواره برای کنترل آن راه‌حل‌ها و داروهای مختلفی با مکانیسم‌های اثر متفاوت ارایه شده است. درک بهتر مکانیسم‌های دخیل در اضطراب ما را به سمت یافتن داروهای جدیدتر و درمان مؤثرتر هدایت می‌کند (۱۱) و (۱۲). امروزه استفاده از فرآورده‌های گیاهی به عنوان جانشین یا مکمل داروهای شیمیایی برای درمان بیماری‌ها و اختلالات عصبی مطرح هستند. با توجه به

امروزه شناخته شده‌ترین بیماری‌هایی که تلاش‌های زیادی جهت شناخت عوامل ایجادکننده، درمان و کنترل آنها صورت گرفته است. بیماری‌های عصبی از جمله اضطراب و افسردگی است. اضطراب شایع‌ترین اختلالات روانی است (۱) که به وسیله استرس در انسان ایجاد می‌شود و با علایمی از جمله علایم جسمی (مانند لرزش دست و پا، تپش قلب، فشردگی قفسه سینه، تنگی نفس و خشکی دهان)، شناختی (مانند کاهش تمرکز)، ادراکی و رفتاری همراه است (۲). اضطراب در سطوح کمتر می‌تواند موجب تسلط فرد بر محیط شود، اما اضطراب شدید تعادل رفتاری فرد را بر هم می‌زند و از پاسخ منطقی فرد جلوگیری می‌کند (۳). یکی از بیماری‌های مزمن شایع تأثیرگذار روی اختلالات روانی، دیابت است.

دستگاه عصبی یکی از مهم‌ترین دستگاه‌هایی است که در اثر دیابت آسیب می‌بیند (۴۲). نتایج تحقیق‌ها نشان داده است دیابت با تغییرات ساختمانی و عملکردی در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی از جمله کاهش سرعت هدایت پیام‌های عصبی، اختلال در روند بازسازی در اعصاب محیطی بدن و تغییر شکل در فیبرهای عصبی همراه است (۴). هر چند تاکنون تحقیق‌های زیادی در مورد ارتباط بین دیابت و نوروپاتی محیطی به انجام رسیده است، ولی در مورد اثرات دیابت بر سیستم اعصاب مرکزی به ویژه مغز از نظر ساختمانی و عملکردی (تغییرات رفتاری شامل؛ اضطراب، افسردگی، یادگیری و حافظه) اطلاعات

چربی موش (۴۵) و کاهش بیماری‌های قلبی و عروقی می‌شود (۲۱). برای مثال دارچین اثر بسیار مؤثری در پایین آوردن میزان قندخون در دیابت نوع II، تغییرات هیستومورفومتری مخچه جنین (۴۷)، فرایند یادگیری و حافظه فضایی (۴۹)، پیشگیری از تشنج (۵۰) و ترمیم زخم‌های پوستی (۵۱) داشته و سطح آنزیم‌های کبدی را تنظیم می‌کند (۲۲). با توجه به شواهد محققان پیشنهاد می‌کنند پلی‌فنل دارچین دارای فعالیت شبه انسولینی در سلول‌های حیوانات و انسان است (۴۶). با در نظر گرفتن اثرات پایین آورنده قندخون به وسیله دارچین و همچنین با توجه به عوارض متعدد و خطرناکی که بیماری قند در افراد دیابتی ایجاد می‌کند، بررسی راه‌های درمان، تخفیف و پیشگیری از آن لازم است، لذا هدف این مطالعه ارزیابی تأثیر عصاره آبی گیاه دارچین بر میزان اضطراب در موش‌های صحرایی نر سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین (STZ) بود.

روش بررسی

در این بررسی تجربی از ۲۸ سر موش نر با محدوده‌ی وزنی 30 ± 20 گرم استفاده شد. 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 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۲۵ تا ۳۰ درصد صورت گرفت. مدت زمان تیمار ۳ هفته بود. قبل از شروع تیمار، موش‌ها به مدت ۷ روز شرایط

افزایش مصرف گیاهان دارویی در درمان بیماری‌ها و شناسایی اثرات جانبی آنها بر اندام‌های مختلف، تحقیق‌ها روی اثرات درمانی یا تقویتی عصاره‌های گیاهی رواج یافته است. یکی از گیاهان پرخاصیت درمانی، گیاه دارچین است. دارچین با نام علمی *Cinnamomum zeylanicum* درختچه‌ای از تیره برگ‌بو (Laurales) از راسته لورالس (Lauraceae) بومی سریلانکا و جنوب هند، گیاهی معطر و مطبوع دارای ترکیب‌های شیمیایی از جمله روغن‌های فرار، سینامون، آلدئید، ترپن‌ها، سینامیل‌الکل، لیمونن، فلاندرن، اوژنول، متیل‌هیدروکسی‌چالکون و سافرول می‌باشد (۴۳). مطالعه‌ها نشان داده‌اند که بیش از ۵۰ ترکیب مختلف در دارچین وجود دارد که بیش از همه متیل‌هیدروکسی‌چالکون در متابولید سم گلوکز مؤثر است (۴۴). امروزه این گیاه کاربردهای فراوانی در صنایع غذایی، دارویی، پزشکی، آرایشی و بهداشتی یافته است (۱۳) و دارای اثرات آنتی‌اسپاسمودیک، ضد نفخ، ضد اسهال، آنتی‌باکتریال، ضد انگل، آنتی‌اکسیدانی قوی و ضد سرطان است (۱۴). همچنین برای درمان بی‌اشتهایی، کولیک روده، اسهال اطفال، سرماخوردگی، آنفولانزا، کولیت همراه با نفخ و اختلالات گوارشی همراه با تهوع و تغذیه جوجه‌های گوشتی با جیره‌های کم پروتئین مفید است (۴۸ و ۱۶، ۱۵).

مصرف دارچین باعث کاهش گلوکز و چربی خون در موش‌های صحرایی دیابتی (۱۷-۱۹)، افزایش فعالیت انسولین و کاهش چربی‌های خون و کلسترول (۲۰) تنظیم رسپتورهای انسولین سلول‌های

آدپتاسیون را برای حذف عامل استرس و آدپته نمودن حیوان‌ها به شرایط جدید طی کردند. رعایت اصول اخلاق پژوهشی با کمترین آزار در مورد آنها انجام شد. یک هفته قبل از شروع تزریقات نمونه‌ها به طور تصادفی به چهار گروه مساوی شامل؛ کنترل یا شاهد، کنترل دریافت‌کننده عصاره، کنترل دیابتی و دیابتی تیمار شده با عصاره دارچین تقسیم شدند.

نمونه گیاهی دارچین بعد از تهیه، به وسیله کارشناس هرباریم گروه زیست‌شناسی شناسایی و تأیید شد. جهت عصاره‌گیری از روش خیساندن استفاده شد. به این منظور نمونه‌ها با آسیاب مکانیکی به صورت پودر در آمدند. پودر حاصل، به مدت ۴۸ ساعت در آب مقطر (به ازای هر ۱۰۰ گرم پودر گیاه، ۳۰۰ میلی‌لیتر آب مقطر به عنوان حلال) برای تهیه عصاره آبی خیسانده شد. سپس برای تهیه عصاره، پودر خیسانده شده به دستگاه قیف بوختر منتقل شد. سپس عصاره حاصله به وسیله دستگاه روتاری (Evaporator) تغلیظ گردید (۲۳). نتیجه، تهیه یک عصاره غلیظ به وزن ۷ گرم از ۱۰۰ گرم پودر گیاه بود. این عصاره چسبناک جهت تهیه غلظت مورد نظر استفاده شد. تجویز عصاره به صورت خوراکی با گاوآژ و با استفاده از سوند معدی شماره ۴ (نیدل) انجام گرفت. دوره آزمایش برای هر موش سه هفته بود (۲۴).

در تحقیق حاضر ۲۸ سر موش نژاد ویستار در چهار گروه ۷ تایی گروه‌بندی شدند که این گروه‌ها عبارت بودند از: گروه اول، شاهد یا کنترل (C) که داروی استرپتوزوتوسین تزریق نشد و عصاره‌ای

دریافت نکردند. گروه دوم، کنترل دریافت‌کننده عصاره (C+C)، که داروی استرپتوزوتوسین تزریق نشد و در طول مدت آزمایش روزانه عصاره آبی گیاه دارچین را با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه سوم، دیابتی با رژیم غذایی نرمال (D)، که داروی استرپتوزوتوسین تزریق شد، ولی هیچ عصاره‌ای دریافت نکردند و گروه چهارم، دیابتی دریافت‌کننده عصاره (D+C)، گروه دیابتی شده با استرپتوزوتوسین که در طول آزمایش روزانه عصاره آبی گیاه دارچین را با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت نمودند.

برای القای دیابت با استرپتوزوتوسین (STZ) خریداری شده از شرکت سیگمای آمریکا، به مدت ۱۲ ساعت آب در اختیار موش‌ها قرار داشت، ولی از غذا محروم بودند. بعد از ۱۲ ساعت ناشتایی، استرپتوزوتوسین حل شده در بافر سیترات (pH=۴/۵) با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای وزن بدن به صورت داخل صفاقی به موش‌ها تزریق شد. علائم دیابت شامل؛ کاهش وزن، پرنوشی، پرادراری بعد از ۱۲ ساعت ظاهر شد. قابل ذکر است که برای اطمینان از دیابتی شدن موش‌ها میزان قندخون آنها با خون‌گیری دمی و با لانست زدن مستقیم از دم حیوان به وسیله دستگاه گلوکومتر کنترل شد و موش‌هایی که میزان قندخون آنها بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر بود به عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند (۲۵).

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (آنوا)، آزمون تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند.

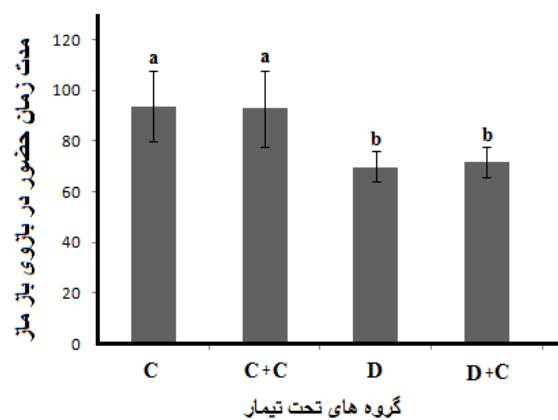
یافته‌ها

در این بررسی مدت زمان حضور و تعداد دفعات ورود در بازوهای باز ماز به عنوان معیارهای استاندارد برای بررسی رفتار اضطرابی موش‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها به صورت میانگین در گروه‌های تحت تیمار و کنترل محاسبه شد و مورد ارزیابی و مقایسه آماری قرار گرفت و نتایج به دست آمده به صورت نمودارهایی ارائه شد. نمودار ۱ نشان می‌دهد هیچ اختلاف معنی‌داری در مدت زمان حضور در بازوهای باز ماز بین موش‌های سالم دریافت کننده‌ی دوز ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره دارچین (گروه C+C) با موش‌های سالم کنترل (گروه C) وجود نداشت. همچنین نمودار مذکور نشان داد مدت زمان حضور در بازوهای باز ماز در موش‌های کنترل دیابتی (گروه D) و دیابتی دریافت کننده عصاره دارچین ۲۰۰ میلی‌گرم (گروه D+C) به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های سالم (کنترل و دریافت کننده عصاره دارچین ۲۰۰ میلی‌گرم) است ($p < 0.05$). از سوی دیگر نمودار ۲ ضمن تأیید نمودار ۱، نشان می‌دهد هیچ اختلاف معنی‌داری در تعداد دفعات ورود به بازوی باز ماز در موش‌های سالم دریافت کننده‌ی دوز ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره دارچین (گروه C+C) و

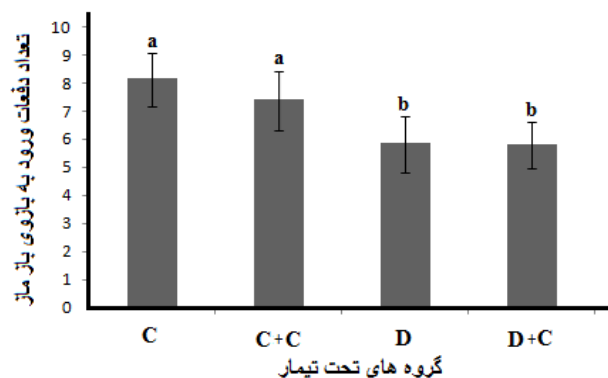
برای ارزیابی میزان اضطراب از دستگاه ماز به علاوه‌ای مرتفع (EPM) Elevated Plus Maze که یک مدل استاندارد جهت ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است، استفاده شد. این دستگاه چوبی شامل دو بازوی باز (هر یک ۵۰×۵ سانتی‌متر) و دو بازوی بسته (هر یک ۵۰×۴۰ سانتی‌متر) و یک کفه مرکزی (۵×۵ سانتی‌متر) می‌باشد. به طوری‌که بازوهای باز روبروی هم و بازوهای بسته هم روبروی یکدیگر قرار دارند و حدود ۵۰ سانتی‌متر از کف اتاق بالاتر قرار می‌گیرد. این مدل تجربی سنجش اضطراب غیر شرطی بوده و نیازی به آموزش و یادگیری حیوان ندارد (۲۶ و ۲۷). بعد از ۳ هفته از تجویز عصاره، در صبح روز آزمون حیوانات به آزمایشگاه منتقل شدند و هر موش به طور جداگانه ۵ دقیقه قبل از آزمایش در جعبه‌ای با دیوار مشکی از جنس پلکسی‌گلس به ابعاد ۴۰×۴۰×۳۰ سانتی‌متر قرار گرفت تا فعالیت جستجوگرانه (Explorative Activity) حیوان افزایش یابد. سپس برای سنجش رفتار اضطرابی، حیوان به ماز به علاوه‌ای مرتفع (در قسمت کفه و رو به بازوی باز) منتقل شد و مدت زمان حضور و تعداد دفعات ورود در بازوهای باز به عنوان شاخص‌های ارزیابی اضطراب در مدت زمان ثابت ۵ دقیقه مشاهده و ثبت گردید (۲۶-۳۲). شایان ذکر است کاهش ورود به بازوی باز و مدت زمان حضور در بازوی باز ماز و افزایش ورود به بازوی بسته ماز به علاوه‌ای مرتفع شاخص افزایش اضطراب در موش‌ها تلقی می‌شود (۲۹-۳۲).

رفتار اضطرابی در گروه‌های دیابتی نسبت به گروه های دیگر را نشان می‌دهد. میزان اضطراب در موش- های دیابتی تیمار شده با عصاره (گروه D+C) اندکی نسبت به گروه کنترل دیابتی (گروه D) کاهش یافته، اما این کاهش از لحاظ آماری معنی‌دار نیست ($p < 0/05$).

موش‌های سالم کنترل (گروه C) وجود ندارد. همچنین نمودار فوق نشان داد مدت زمان حضور در بازوهای باز مان در موش‌های کنترل دیابتی (گروه D) و دیابتی دریافت کننده عصاره دارچین ۲۰۰ میلی‌گرم (گروه D+C) به صورت معنی‌داری کمتر از گروه‌های سالم (کنترل و دریافت کننده‌ی عصاره دارچین ۲۰۰ میلی- گرم) است ($p < 0/05$). در مجموع، این نمودارها افزایش



نمودار ۱: اثر عصاره آبی گیاه دارچین بر مدت زمان حضور در بازوی باز مان در موش‌های نر بالغ نژاد ویستار تحت تیمار. حروف نامشابه در هر ستون، نشان‌دهنده اختلاف آماری معنی‌دار با سایر گروه‌ها در سطح $p < 0/05$ است (موش‌های سالم کنترل (گروه C)، موش‌های سالم دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره دارچین (گروه C+C)، موش‌های دیابتی تیمار شده با عصاره (گروه D+C) و گروه کنترل دیابتی (گروه D)).



نمودار ۲: اثر عصاره آبی گیاه دارچین بر تعداد دفعات ورود به بازوی باز مان در موش‌های نر بالغ نژاد ویستار تحت تیمار. حروف نامشابه در هر ستون، نشان‌دهنده اختلاف آماری معنی‌دار با سایر گروه‌ها در سطح $p < 0/05$ است (موش‌های سالم کنترل (گروه C)، موش‌های سالم دریافت کننده دوز ۲۰۰ میلی‌گرم عصاره دارچین (گروه C+C)، موش‌های دیابتی تیمار شده با عصاره (گروه D+C) و گروه کنترل دیابتی (گروه D)).

بحث

در سیستم عصبی، به نظر می‌رسد که در مطالعه حاضر احتمالاً افزایش میزان قندخون در رت‌های دیابتی، اثرات منفی بر ساختار و در نتیجه عملکرد سیستم‌های مختلف نوروترانسمیتری اعمال نموده و باعث القای رفتار اضطرابی شده است. بر اساس مطالعه‌های پیشین دارچین دارای اثرات کاهنده بر میزان قند خون بیماران دیابتی می‌باشد (۳۸-۴۱، ۱۹)، لذا انتظار می‌رود عصاره آبی دارچین بتواند با کاهش میزان قند خون در مبتلایان به دیابت از عوارض ناشی از افزایش گلوکز برون سلولی بر عملکرد نورون‌ها بکاهد. با این وجود در مطالعه حاضر تجویز عصاره آبی دارچین نتوانست عوارض شبه اضطرابی ناشی از دیابت را کاهش دهد، لذا می‌توان چنین پیشنهاد کرد که از یک سو احتمالاً غلظت دارچین مورد استفاده برای تیمار موش‌های دیابتی برای کاهش قند خون کافی نبوده و اثرات بهبود بخش بر عملکرد سیستم‌های نوروترانسمیتری کنترل اضطراب نداشته است. از سوی دیگر احتمال دارد تغییر در فعالیت سیستم‌های نوروترانسمیتری مغز و بروز رفتارهای اضطرابی در موش‌های دیابتی متأثر از عوامل دیگری به غیر از میزان گلوکز بوده است و در نتیجه دارچین به واسطه کاهش قند خون تأثیری در بهبود رفتارهای اضطرابی نداشته است.

با توجه به نتایج این مطالعه، عصاره آبی گیاه دارچین دارای اثرات ضد اضطرابی در رت‌های نر بالغ در روش ماز به علاوه‌ای مرتفع نشان نداد. در حالی که القای دیابت در موش‌ها، باعث افزایش رفتارهای

یافته‌های حاصله نشان داد موش‌های سالم غیردیابتی (گروه کنترل) (C) و دریافت کننده عصاره با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم (C+C) مدت زمان حضور و تعداد دفعات ورود بیشتری را نسبت به موش‌های دیابتی شده (D و D+C) در بازوی باز ماز داشتند. بنابراین رفتارهای اضطرابی در گروه‌های موش‌های دیابتی نسبت به گروه‌های موش‌های سالم و غیردیابتی افزایش یافته است. نتایج این مطالعه‌های با یافته‌های مطالعه‌های تاکاکی (۳۳)، ناظمیان (۳۴) و طاهری (۳۵) که نشان دادند اکثر بیماران دیابتی دارای رفتار اضطرابی هستند، تأیید می‌شود. در مطالعه‌ای بین مدت ابتلا به بیماری دیابت با اضطراب و افسردگی ارتباط معنی داری یافت شد. بدین صورت که با افزایش مدت ابتلا به بیماری دیابت، میزان اضطراب و افسردگی افزایش پیدا کرد (۳۵)، ولی در مطالعه‌های هومانس و همکاران (۳۶) و موساکو و همکاران (۳۷) بین شدت اضطراب و طول مدت ابتلا به دیابت ارتباط معنی داری مشاهده نشد. تحقیق‌های گسترده نشان داده‌اند که رفتارهای اضطرابی با عملکرد سیستم‌های مختلف نوروترانسمیتری از جمله گلوتامات (۷)، گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) (۸) و دوپامین (۹) میانجی‌گری می‌شود. هم‌چنین می‌توان رفتارهای ضد اضطرابی و ضد افسردگی را به واسطه سروتونین و فعال نمودن گیرنده آن، گیرنده 1A سروتونین (5HT-1A)، در غشای سلول‌های عصبی حیوانات آزمایشگاهی القاء نمود (۶). با توجه به نقش با اهمیت نوروترانسمیترهای مزبور و گیرنده‌های آنها

اضطرابی با توجه به شاخص‌های استاندارد گردید. با توجه به نکات مبهم در مورد ارتباط دیابت با رفتارهای اضطرابی در رت‌های دیابتی، پیشنهاد می‌شود در مطالعه‌های آتی تاثیر عوامل مختلف از جمله افزایش میزان قند خون در رت‌ها یا موش‌های سوری دیابتی روی سیستم‌های مختلف نوروترانسمیتری آنها از جمله گیرنده‌های سروتونین، گلوتامات، گاما آمینوبوتیریک اسید (GABA) و دوپامین و در صورت امکان، کشف مکانیسم‌های درگیر در این ارتباطات مورد بررسی قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

از معاونت محترم پژوهشی و فناوری دانشگاه ارومیه، برای تخصیص بودجه و پشتیبانی مالی برای اجرای این پایان نامه تحصیلات تکمیلی قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Yaghmaei P, Oryan Sh, Solati J, Mohammadi K, Salari A. Evaluation of anxiolytic effects of silymarin extract from *Silybum marianum* in rats. *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences* 2011; 15(4): 43-51.
2. Omidvari S, Azin A, Montazeri A, Sadighi J, Jahangiri K, Aeenparast A, et al. Trait anxiety among Iranians: a nationwide study. *Payesh* 2011; 10(3): 373-80.
3. Janbozorgi M. Investigation the effectiveness psychotherapy with and without Islamic religiosity orientation on anxiety and tension. *J Psycho* 2000; 2(4): 343-68.
4. Galer BS, Gianas A, Jensen MP. Painful diabetic polyneuropathy: epidemiology, pain description, and quality of life. *Diabetes Res Clin Pract* 2000; 47: 123-8.
5. 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: 99-106.
6. Bordukalo-Niksic T, Mokrovic G, Stefulj J, Zivin M, Jernej B, Cicin-Sain L. 5HT-1A receptors and anxiety-like behaviours: Studies in rats with constitutionally upregulated/downregulated serotonin transporter. *Behav. Brain Res* 2010; 213: 238-245.
7. Chojnacka-Wójcik E, Kłodzinska A, Pilc A. Glutamate receptor ligands as anxiolytics. *Curr Opin Investig Drugs* 2001; 2(8): 1112-9.
8. Trincavelli ML, Pozzob ED, Daniele S, Martini C. The GABA (A)-BZR complex as target for the development of anxiolytic drugs. *Curr Top Med Chem* 2012; 12(4): 254-269.
9. Zarrindast MR, Sroushi A, Bananej M, Vousooghi N, Hamidkhaniha S. Involvement of the dopaminergic receptors of the rat basolateral amygdala in anxiolytic-like effects of the cholinergic system. *Eur J Pharmacol* 2011; 672 (1-3): 106-12.
10. Zarrindast MR, Solati J, Oryan S, Parivar K. Effect of intra-amygdala injection of nicotine and GABA receptor agents on anxiety-like behaviour in rats. *Pharmacol* 2008; 82(4): 276-84.
11. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch General Psychiatr* 2005; 62: 617.
12. Toubas PL, Ablu KA, Cao W, Logan LG, Seale TW. Latency to enter a mirrored chamber: a novel behavioral assay for anxiolytic agents. *Pharmacology Biochemistr Behav* 1990; 35: 121-6.
13. Peter KV. *Handbook of herbs and spices*. Cambridge: Woodhead Ltd, Abington Hall; 2001; 159-68.
14. Fang SH, Rao YK, Tzeng YM. Cytotoxic effect of trans-cinnamaldehyde from *cinnamomum osmophloeum* leaves on Human cancer cell lines. *International Journal of Applied Science and Engineering* 2004; 2(2): 136-47.
15. Ebadi M. *Pharmacodynamics basis of herbal medicine*. Boca Raton: CRP; 2002; 14-29.
16. Merrily A, Kuhn RN. *Herbal therapy and supplements*. Philadelphia: Lippincott; 2000; 148-333.
17. Ranasinghe P, Perera S, Gunatilake M, Abeywardene E, Gunapala N, Premakumara S, et al. Effect of *cinnamomum zeylanicum* (Ceylon Cinnamon) on blood glucose and lipids in a diabetic and healthy rat model. *Pharmacognosy Research* 2012; 4(2): 73-9.
18. 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.
19. Sharifzadeh S, Mohammadzadeh M. The effects of aqueous extract of cinnamon on blood biochemical parameters in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Zanzan Unive Med Sci* 2016; 23(101): 66-76.
20. Balasasirekha R, Lakshmi UK. Effect of cinnamon and garlic on hyperlipidemics. *International Journal of Nutrition and Metabolism* 2011; 3(7): 77-89.
22. Roussel AM, Hininger I, Benaraba R, Ziegenfuss TN, Anderson RA. Antioxidant effect of a cinnamon extract in people with impaired fasting glucose that are overweight or obese. *Journal of the American College of Nutrition* 2009; 28(1): 16-21.
22. Subash Babu P, Prabuseenivasan S, Ignacimuthu S. Cinnamaldehyde-A potential antidiabetic agent. *Phytomedicine* 2007; 14(1): 15-22.
23. Fang SH, Rao YK, Tzeng YM. Cytotoxic effect of trans-cinnamaldehyde from *cinnamomum osmophloeum* leaves on Human cancer cell lines. *International Journal of Applied Science and Engineering* 2004; 2(2): 136-47.
24. Garber JC, Barbee RW, Bielitzki JT, Clayton LA, Donovan JC, Hendriksen CFM. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington, DC: National Academy Press; 1996; Copyright 2010 by the National Academy of Sciences. 9 – 11, 21 – 36.

25. Ahmad I, Beg AZ. Antimicrobial and phytochemical studies on 45 Indian medicinal plants against multi-drug resistant human pathogens. *J Ethnopharmacol* 2001; 74(2): 113-23.
26. Miladi-Gorji H, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Taherian AA, Jarrahi M, Emami abarghoii M, et al. Anxiolytic effects of the aqueous extracts of *Portulaca oleracea* in mice. *J of Medicinal Plants* 2007; 19: 23-8.
27. Miladi Gorji H, Rashidy-pour A, Fathollahi Y, Vafahi AA, Taherian AA. The role of morphine dependence on the level of anxiety in rat. *J of Gorgan University of Med Scie* 2008; 10: 5-10.
28. Zhang Z, Schulteis G. Withdrawal from acute morphine dependence is accompanied by increased anxiety-like behavior in the elevated plus maze. *Pharmacol Biochem Behav* 2008; 89: 392-403.
29. Tsuda M, Suzuki T, Misawa M, Nagase H. Involvement of the opioid system in the anxiolytic effect of diazepam in mice. *Eur J Pharmacol* 1996; 307: 7-14.
30. Pellow S, Chopin P, File SE, Briley M. Validation of open: closed arm entries in an elevated plus maze as a measure of anxiety in a rat. *J Neurosci Methods* 1985; 14: 149-69.
31. Pellow S, File SE. Anxiolytic and anxiogenic drug effects on exploratory activity in the elevated plus maze: a novel test of anxiety in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 1986; 24: 525-9.
32. Clement Y, Joubert C, Kopp C, Lepicard EM, Venault P, Misslin R, et al. Anxiety in mice: a principal component analysis study. *Neural Plast* 2007; 2007: 1- 8.
33. Sepehr-Manesh Z, Sarmast H, Sadr SF, Sarbolooki SH. Prevalence and severity of depression in diabetic. *Feyz* 2003; 27: 69-75.
34. Nazemian F, Ghafari F, Poorghaznein T. Evaluation of depression and anxiety in hemodialysis patients. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2008; 51(3): 171-6.
35. Taheri N, Hojjati H, Mousavi M, Afra A, Dehgham H. The prevalence of depression and stress in diabetic patients visiting Taleghani hospital in Abadan and Vali-e-asr Hospital in Khoramshahr in 2011. *The Diabetic Nursing Journal of the Nursing Faculty of Zabol* 2012; 1(2): 21-31.
36. Hermanns N, Kulzer B, Krichbaum M, Kubiak T, Haak T. Affective and anxiety disorders in a German sample of diabetic patients: prevalence, comorbidity and risk factors. *Diabetic Medicine* 2005; 22: 293-300.
37. Mosaku K, Kolawole B, Mume C, Ikem R. Depression, anxiety and quality of life among diabetic patients: a comparative study. *J Natl Med Assoc* 2008; 100(1): 73-78.
38. Khan A, Safdar M, Khan MM, Khattak KN, Anderson RA. Cinnamon improves glucose and lipids of people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3215-8.
39. Crawford P. Effectiveness of cinnamon for lowering hemoglobin a1c in patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *J Am Board Fam Med* 2009; 22(5): 507-12.
40. Khadem Haghghighian H, Farsad Naimi A, Pourghassem Gargari B, Ali-Asgharzadeh A, Nemati A. Effect of cinnamon on glycemic control and insulin resistance in type II diabetes patients: A randomized clinical trial. *Journal of Ardabil University of Medical Sciences* 2010; 10(4): 295-302.
41. Mirfeizi M, Mehdizadeh Tourzani Z, Mirfeizi SZ, Asghari Jafarabadi M, Rezvani H, Shoghi M. Effects of cinnamon on controlling blood glucose and lipids in patients with type II diabetes mellitus: A double blind randomized clinical trial. *Medical Journal of Mashhad University of Medical Sciences* 2014; 57(3): 533-541.
42. Wyngaarden JB, Smite LH. Cecil Textbook of medicine. 16th ed. W.B. Saunders co: Philadelphia; 1982; 1053-71.
43. Mathew S, Abraham TE. Studies on the antioxidant activities of cinnamon bark extracts, through various in vitro models. *Food Chem* 2006; 94(4): 520-28.
44. Fannworth NR, Segelman AB. Hypoglycemic plants. *Tile and Till* 1971; 57: 52-6.
45. Cao H, Polansky MM, Anderson RA. Cinnamon extract and polyphenols affect the expression of tristetraprolin, insulin receptor, and glucose transporter 4 in mouse 3T3-L1 adipocytes. *Arch Biochem Biophys* 2007; 459(2): 214-22.
46. Imparl-Radosevich J, Deas S, Polansky MM, Baedke DA, Ingebritsen TS, Anderson RA, et al. Regulation of PTP-1 and insulin receptor kinase by fractions from cinnamon: implications for cinnamon regulation of insulin signaling. *Horm Res* 1998; 50(3): 177-82.
47. Rafati AR, Hashemi SS, Koochi Hosseinabadi O. Effects of cinnamon extract on cerebellum histomorphometry in diabetic rats' fetus. *Armaghane-danesh, Yasuj University of Original Article Medical Sciences Journal (YUMSJ)* 2013; 18(6): 463-74.
48. Salari Hamze Khani Z, Houshmand M, Parsaei S. Effects of dietary inclusion of cinnamon and thyme on performance and nitrogen retention of broilers fed with different levels of protein. *Animal Science Researches* 2016; 27(1): 115-28.
49. Sharifzadeh S, Mohammadzadeh M. The Weakening Effects of Aqueous Extract of *Cinnamomum Verum* on Learning and Spatial Memory in Male Rats with Streptozotocin-Induced Diabetes. *Journal of Isfahan Medical School* 2016; 34 (377): 307-14.

50. Ghaderkhani S, Raman Moloudi M, Izadpanah E, Mohammadi R, Rostami A, Khomand P, et al. Effect of hydroalcoholic extract of cinnamomum on strychnine-induced seizure in mice. *Journal of Isfahan Medical School* 2014; 32 (299): 1-8.
51. Hesaraki S, Yahyaei B. Histopathological comparison of the effects of Ceylon cinnamon, *Plantagolanceolata* and Flaxseed linum on experimental cutaneous wound healing process in rats. *Journal of Semnan Medical Sciences Univesity (koomesh)* 2016; 17(3): 752-760.

Effect of Aqueous Extract of *Cinnamon* on Anxiety-Like Behavior in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats

Mohammadzadeh M*, Sharifzadeh S, Ilkhanipoor M, Nejati V, Heidari R

Department of Biology, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 10 Mar 2017

Accepted: 23 Mar 2018

Abstract

Background & Aim: Nowadays, the use of herbal products as supplementary or substitute chemical drugs in the treatment of diseases has been associated with low side effects and cost of treatment. The aim of this study was to evaluate the effect of cinnamon aqueous extract on anxiety-like behavior of streptozotocin-induced diabetic male rats.

Methods: In this experimental study, 28 male Wistar rats weighing approximately 200 ± 30 g were used in four groups of seven. For induction of diabetes mice, intraperitoneal injection of 50 mg / kg streptozotocin was used. The experiments were designed for 3 weeks. During this period, the treatment was performed by cinnamon extract at a concentration of 200 mg / kg orally. At the end, recording and evaluation of the anxiety behavior evaluation indicators of mice including duration of presence and The number of access times in the open arms is performed at a set time interval for a period of 5 minutes with a plus maze device. Data were analyzed by one-way ANOVA and Tukey's post hoc test.

Results: There was no significant difference in the duration of presence in the open arms of the elevated plus maze (EPM) between healthy rats receiving cinnamon extract. Also, the results showed that the duration of presence in the open arms of the maze in the control rats Diabetic and diabetic recipients of cinnamon extract were significantly less than healthy ones. The results showed that the duration of presence in the open arms of maze in diabetic control and diabetic rats receiving cinnamon extract was significantly lower from healthy groups (controls and recipients of cinnamon extract). In general, increased anxiety behaviors in diabetic rats Indicates anxiety levels in diabetic rats treated with a small extract compared to diabetic control group, but this is not statistically significant ($P\leq 0.05$).

Conclusion: *Cinnamon* extract has no effect on anxiety and anxiety-like behaviors due to decreased blood glucose. Therefore, it can be suggested that on the one hand, the concentration of cinnamon used to treat diabetic rats is not sufficient to reduce blood glucose and has no effect on the performance of anesthetic neurotransmitter systems.

Keywords: Cinnamomum Verum, Anxiety-like, Male Rat, Diabetes

*Corresponding author: Mohammadzadeh M, Department of Biology, Urmia University, Urmia, Iran
Email: m.mohamadzade@urmia.ac.ir

Please cite this article as follows:

Mohammadzadeh M, Sharifzadeh S, Ilkhanipoor M, Nejati V, Heidari R. Effect of Aqueous Extract of Cinnamon on Anxiety-Like Behavior in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. Armaghane-danesh 2018; 23 (1): 57-68.