

مقاله پژوهشی

بررسی اثرات درمانی عصاره آبی سینامون (*Cinnamomum zeylanicum*)

بر نقایص ادراکی در مدل حیوانی بیماری آلزایمر

زهرا عزیزی*، سمیرا چوپانی، ناهید مجلسی

بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

پذیرش: ۲۰ مرداد ۱۴۰۰

دریافت: ۲۱ تیر ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات اخیر نشان داده اند گیاه *Cinnamomum zeylanicum* دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب، مهار تجمع بتا آمیلوئید ($A\beta$) و پروتئین تاو می‌باشد. بنابراین به نظر می‌رسد این گیاه بتواند عملکرد ادراکی را در مدل آلزایمر موش صحرایی بهبود بخشد. بدین منظور اثر دوزهای مختلف عصاره آبی این گیاه بر نقص یادگیری فضایی ناشی از $A\beta_{25-35}$ در هیپوکامپ موش‌های صحرایی با استفاده از ماز آبی مورس مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها: موش‌ها تحت عمل جراحی استریوتاکسی قرار گرفته و تزریق دوطرفه $A\beta_{25-35}$ در هیپوکامپ آن‌ها انجام گردید. یک هفته بعد، عصاره سینامون در دوزهای مختلف (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) هر روز نیم ساعت قبل از آزمون ماز آبی مورس به صورت داخل صفاقی تزریق گردید. حیوانات ۵ روز تحت آزمایش قرار گرفتند: ۴ روز اول آزمایش به منظور بررسی یادگیری فضایی از سکوی پنهان و در روز پنجم جهت بررسی توانایی حسی، حرکتی و انگیزشی از سکوی آشکار استفاده شد.

یافته‌ها: در گروه $A\beta$ ، مدت زمان لازم برای یافتن سکو، مسافت طی شده و زاویه جهت‌گیری در مقایسه با گروه کنترل بیشتر و در صد ورود به ربع دایره هدف کمتر بوده است. عصاره سینامون توانست اثر $A\beta$ را به طور معنی‌داری کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان‌دهنده اختلال یادگیری در نتیجه تجویز داخل هیپوکامپ $A\beta_{25-35}$ و تأثیر سینامون در کاهش سمیت $A\beta$ و در نتیجه بهبود یادگیری می‌باشند. در مجموع، این مطالعه کارایی عصاره سینامون را در مقابله با اثرات $A\beta$ تایید می‌کند.

واژه‌های کلیدی: بتا‌آمیلوئید، بیماری آلزایمر، سینامون، ماز آبی مورس

مقدمه

سنتی برای درمان عفونت‌ها، تقویت عصب بینایی، ضد سرفه، تقویت هاضمه، رفع انسداد مجاری کبدی، درمان ناراحتی‌های ریوی و قلبی و نیز درمان بیماری‌های نفسانی مانند وسواس و جنون مورد استفاده قرار گرفته است [۳].

Cinnamomum zeylanicum درختی است همیشه سبز که از تمام قسمت‌های آن بویی مطبوع استشمام می‌شود. برگ این درخت سبز و دارای گل‌هایی به رنگ سفید است. سینامون بومی سری‌لانکا و جنوب هند است و پوست آن کاربرد فراوانی به عنوان ادویه دارد [۴]. ترکیبات عمده موجود در پوست این گیاه شامل سینامالدئید^۱، لیمونن^۲، اوژنول^۳ و چندین ترکیب

امروزه با توجه به این‌که داروهای مورد استفاده در بیماری آلزایمر تنها در بهبود علائم بالینی موثر می‌باشند و قادر به ایجاد تغییر در روند پاتولوژی بیماری نیستند و از طرفی مصرف این داروها توام با بروز عوارض جانبی می‌باشد، استراتژی‌های جدید و درمان‌های جایگزین برای بیماری آلزایمر مطرح شده‌اند. برای این‌منظور، مصرف گیاهان دارویی برای تقویت حافظه و درمان بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است [۱، ۲]. در منابع غنی طب سنتی ایران به اثرات مفید برخی از گیاهان با مصرف دارویی یا غذایی بر توانایی‌های ذهنی انسان اشاره شده است. به عنوان نمونه، از گیاه *Cinnamomum zeylanicum* از تیره برگ‌بو به عنوان حافظ قوت‌های نفسانی یاد شده است. همچنین این گیاه در طب

¹ Cinnamaldehyde² limonene

۱۲ ساعته نگهداری شدند و در طی این مدت در قفس حیوانات آب و غذای کافی موجود بود و هر روز وزن آن‌ها کنترل گردید. جهت ایجاد مدل آلزایمر، از انفوزیون قطعه ۱۱ اسیدآمینه‌ای $\text{A}\beta_{25-35}$ به داخل ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی استفاده گردید. $\text{A}\beta$ در آب مقطر حل شده و در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد به مدت ۴ روز انکوبه شد تا ساختمان شبه فیبریلی و توده‌ای پیدا کند [۱۲]. موش‌های صحرایی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین و زایلازین، بیهوش شدند. سپس در دستگاه استریوتاکس قرار داده شدند. انفوزیون $\text{A}\beta_{25-35}$ به میزان ۵ میکروگرم بر میکرولیتر یا حامل آن به هر دو هیپوکامپ راست و چپ انجام شد. انفوزیون با کمک پمپ میکروانفوزیون با سرعت ۰/۵ میکرولیتر در دقیقه و از طریق سرنگ هامیلتون انجام شد. مختصات هیپوکامپ طبق اطلس مغز موش صحرایی تالیف پاکسینوس و واتسون (از برگما ۳/۸۰- میلی‌متر به سمت عقب، از خط وسط ۲/۲ میلی‌متر به سمت راست یا چپ، و از سطح مجسمه ۲/۷- میلی‌متر به سمت عمق و داخل مغز) محاسبه گردید. پس از انفوزیون، سوزن تزریق به مدت ۳ دقیقه در محل نگاه داشته می‌شد و سپس به آرامی خارج می‌گردید.

گروه‌های مورد مطالعه آزمون‌های رفتاری

حیوانات پس از آشنایی با محیط به روش تصادفی به گروه‌های کنترل، شم و دریافت کننده دارو و $\text{A}\beta$ تقسیم شدند. تعداد نمونه در هر گروه ۱۰ موش در نظر گرفته شد. یافته‌های مربوط به حیواناتی که در طول آزمایشات، نقایص حسی، حرکتی و یا انگیزشی در آن‌ها مشاهده شد، در تجزیه و تحلیل آماری شرکت داده نشده و آزمایشات مربوطه برای تعداد مورد نظر تکرار گردید تا تعداد کافی برای هر گروه تأمین شود. گروه‌های آزمایشی به شرح زیر مورد آزمایش قرار گرفتند:

- گروه کنترل: حیوانات تحت عمل جراحی استریوتاکسی قرار گرفتند و مقدار ۱ میکرولیتر آب مقطر به صورت دوطرفه به داخل هیپوکامپ تزریق و یک هفته پس از جراحی آزمون MWM انجام شد.

- گروه $\text{A}\beta$: در این گروه انفوزیون دوطرفه $\text{A}\beta_{25-35}$ به میزان ۵ میکروگرم در یک میکرولیتر به داخل هیپوکامپ انجام شد و یک هفته پس از جراحی حیوانات تحت آزمون MWM قرار گرفتند [۱۲].

تریپتوئیدی از قبیل آلفا^۴ و بتا پینن^۵ و کامفن^۶ می‌باشند [۵]. مطالعات انجام شده در مورد خواص درمانی این گیاه، نشان داده‌اند که این گیاه دارای فعالیت آنتی اکسیدانی [۶، ۷] و ضدالتهابی [۸، ۷] است. علاوه بر این، عصاره آبی سینامون [۹] و نیز سینامالدئید [۱۰] می‌توانند تجمع پروتئین تاو که با پاتوفیزیولوژی آلزایمر مرتبط است را مهار کنند. همچنین عصاره این گیاه سبب کاهش سطح $\text{A}\beta$ و مهار تجمع $\text{A}\beta$ در مدل حیوانی بیماری آلزایمر شده است [۱۱، ۶].

باتوجه به اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و نیز خاصیت مهار تجمع $\text{A}\beta$ پروتئین تاو، به نظر می‌رسد گیاه *Cinnamomum zeylanicum* بتواند عملکرد ادراکی را در مدل آلزایمر در موش صحرایی بهبود بخشد. بدین منظور در ادامه مطالعات قبل، اثر دوزهای مختلف عصاره آبی گیاه *Cinnamomum zeylanicum* بر نقص یادگیری فضایی ناشی از تزریق $\text{A}\beta_{25-35}$ در هیپوکامپ موش‌های صحرایی با استفاده از ماز آبی موریس مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

تهیه عصاره

۱۰۰ گرم پوست گیاه *Cinnamomum zeylanicum* را خرد کرده، بعد میزان ۱۰۰۰ میلی لیتر آب اضافه نموده و به مدت ۱۰ دقیقه جوشانندیم. محتویات ظرف را پس از سرد شدن صاف نموده و با استفاده از دستگاه کلونجر عمل تغلیظ را انجام دادیم تا زمانی که عصاره خشک حاصل گردید.

ایجاد مدل آلزایمر با تزریق داخل هیپوکامپی

بتا آمیلوئید

موش‌های صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار^۷ با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم از مجموعه پرورش حیوانات انستیتو پاستور ایران تهیه و مورد استفاده قرار گرفتند. کلیه مراحل آزمایش مطابق با دستورالعمل‌های کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران انجام شد. حیوانات پس از انتقال به حیوانخانه به مدت ۳ روز قبل از انجام آزمایشات تحت شرایط دمایی 2 ± 23 درجه سانتیگراد و دوره روشنایی/تاریکی

³ Eugenol

⁴ α -pinene

⁵ β -pinene

⁶ camphene

⁷ Wistar

می شد و پس از آن، کارآزمایی بعدی آغاز می گردید. چنانچه در مدت ۹۰ ثانیه موش قادر به پیدا کردن سکوی مخفی نمی شد، به سمت سکو هدایت می گردید.

در روز پنجم، پس از پوشانده شدن سکو با فویل آلومینیومی، سکو همسطح آب قرار داده می شد. این بار سکو در وسط ربع جنوب شرقی قرار داشت و موش‌ها در ۴ کارآزمایی به‌طور تصادفی از ۴ جهت اصلی به داخل آب رها می شدند. پس از پیدا کردن سکوی آشکار توسط موش‌ها، مدت زمان پیدا کردن سکو در هر بار اندازه‌گیری و ثبت می گردید.

در هر کارآزمایی، مسیر حرکت هر حیوان به وسیله سیستم کامپیوتری ثبت شده و پس از آن با محاسبه پارامترهای مختلفی از جمله مدت زمان لازم برای یافتن سکو^{۱۰} برحسب ثانیه، مسافت طی شده^{۱۱} بر حسب سانتیمتر و سرعت شنا^{۱۲} برحسب سانتیمتر بر ثانیه مورد تجزیه و تحلیل قرار می گرفت.

بافت شناسی و تایید محل تزریق بتا آمیلوئید

پس از پایان آزمایشات، موش‌ها معدوم می شدند و بلافاصله مغزها از جمجمه خارج می گردید. پس از فیکس شدن مغزها در محلول فرمالین ۱۰٪، به وسیله دستگاه میکروتوم برش‌های نازک در حد ۱۰۰ تا ۲۰۰ میکرومتر از آن‌ها تهیه می شد. سپس مقاطع طی مراحل زیر رنگ آمیزی می شدند: اتانول ۱۰۰٪، اتانول ۹۵٪، اتانل ۷۰٪، آب مقطر، رنگ کریزول ویوله، آب مقطر، اتانل ۷۰٪، اتانل ۹۵٪، اتانل ۱۰۰٪، گزیلول، چسباندن روی لام. مدت زمان باقی ماندن مقاطع در اتانل و آب مقطر ۳ دقیقه و در رنگ ۲ دقیقه بود. پس از آن محل تزریق در زیر میکروسکوپ مورد بررسی قرار می گرفت. نتایج به دست آمده از هر حیوان تنها در صورتی جهت تجزیه و تحلیل آماری پذیرفته می شد که صحت محل تزریق در ناحیه CA1 تایید می گردید.

روش تجزیه و تحلیل داده‌ها

جهت مقایسه داده‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه^{۱۳} و پس از آن در صورت وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌ها آزمون توکی^{۱۴} استفاده گردید. $p < 0.05$ به عنوان معیار معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

– گروه حامل دارو: به موش‌های دریافت کننده $A\beta$ یک هفته پس از جراحی مقدار ۲ میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن موش، آب مقطر هر روز نیم ساعت قبل از آزمون MWM به صورت داخل صفاقی تزریق شد.

– گروه‌های مختلف سینامون: به موش‌های دریافت کننده $A\beta_{25-35}$ ، سه غلظت مختلف ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم از عصاره سینامون تهیه و هر روز تا پایان آزمون MWM به صورت داخل صفاقی نیم ساعت قبل از آزمون به آرامی تزریق انجام می شد.

آزمون ماز آبی موریس

موش‌ها یک هفته بعد از جراحی تحت آزمایش MWM قرار گرفتند [۱۲]. آزمایش MWM در یک حوضچه استوانه‌ای شکل به رنگ سیاه با قطر ۱۳۶ سانتیمتر و ارتفاع ۶۰ سانتیمتر انجام شد که تا ارتفاع ۲۵ سانتیمتر با آب دارای دمای 20 ± 1 درجه سانتی گراد پر می شد. یک سکوی شفاف از جنس پلکسی گلاس با قطر ۱۰ سانتیمتر در مرکز یکی از ربع دایره‌ها قرار داده می شد. مسیر حرکت حیوان از طریق یک دوربین مدار بسته در بالای حوضچه ثبت و به کامپیوتر منتقل می شد [۱۲].

این آزمایش به مدت ۵ روز و هر روز یک بلوک^۸ مرکب از ۴ کارآزمایی^۹ ۹۰ ثانیه‌ای انجام می شد. در ۴ روز اول آزمایش به منظور بررسی یادگیری فضایی از سکوی پنهان و در روز پنجم به منظور بررسی توانایی حسی، حرکتی و انگیزشی از سکوی آشکار استفاده می شد.

در مرحله آموزش، ابتدا سکو در مرکز ربع دایره هدف (جنوب غربی) قرار داده می شد. در هر کارآزمایی حیوان درحالی که صورتش به سمت دیواره مخزن بود، از یکی از چهار نقطه شروع (شمال، جنوب، غرب و شرق) کارآزمایی در آب رها می شد. در هر روز از هریک از نقاط شروع آزمایش، تنها یکبار استفاده می شد و ترتیب رها شدن حیوان از هر نقطه در هر کارآزمایی به صورت تصادفی توسط برنامه کامپیوتری تعیین می گردید. یک کارآزمایی موقعی خاتمه می یافت که حیوان سکو را با استفاده از علائم خارجی ماز پیدا می کرد و بر روی سکو می رفت. سپس به مدت ۲۰ ثانیه به حیوان استراحت داده

¹⁰ escape latency

¹¹ traveled distance

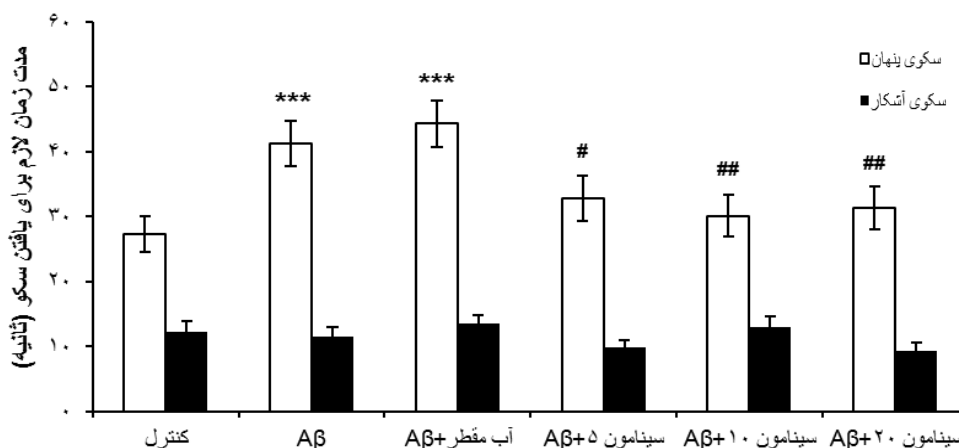
¹² swim speed

¹³ One-Way ANOVA

¹⁴ Tukey's honestly significant difference

⁸ block

⁹ trail



نمودار ۱- میانگین \pm خطای معیار میانگین مدت زمان لازم برای رسیدن به سکوی در ماز آبی موریس. موش‌ها در روزهای ۱ تا ۴ با سکوی پنهان و در روز ۵ با سکوی آشکار مورد آزمایش قرار گرفتند. تعداد موش‌ها در هر گروه ۱۰ سر بود. گروه‌ها به ترتیب کنترل، A β ، A β + آب مقطر، A β + سینامون (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی-گرم بر کیلوگرم) بودند. ***: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل با $p < 0.001$; #: اختلاف معنی‌دار با گروه A β با $p < 0.05$; ##: اختلاف معنی‌دار با گروه A β با $p < 0.01$.

یافته‌ها

نیز به طور معنی‌داری متفاوت بود. در گروه A β ، در صد ورود به ربع دایره هدف کمتر ($p < 0.01$) و در صد ورود به ربع دایره مخالف بیشتر ($p < 0.01$) بود. این اثر نیز با تجویز عصاره سینامون در دوزهای ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بطور معنی‌داری ($p < 0.05$) کاهش یافت (نمودار ۴).

سرعت شنای گروه‌ها چه در چهار روز اول با سکوی پنهان و چه در روز پنجم با سکوی آشکار اختلاف معنی‌داری نداشت (نمودار ۵).

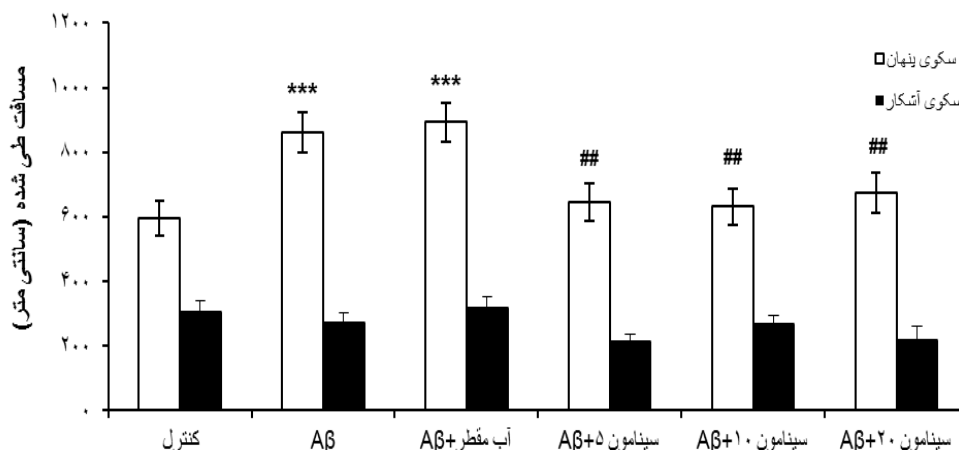
بحث

در این مطالعه، اثرات عصاره گیاه *Cinnamomum zeylanicum* بر نقص یادگیری ناشی از A β در مدل حیوانی آلزایمر بررسی شد. نتایج بدست آمده نشان دادند انفوزیون A β در ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی، توانست توانایی حیوانات را در تعیین محل سکوی پنهان در ماز آبی موریس موریس مختل کند. از آنجاکه A β سرعت شنا و نیز توانایی موش‌ها در یافتن سکوی آشکار را تحت تأثیر قرار نداد، بنابراین آثار مشاهده شده در یافتن سکوی پنهان، با تغییرات حسی-حرکتی و انگیزشی مرتبط نمی‌باشد و می‌توان آن‌ها را به یادگیری فضایی نسبت داد. از طرف دیگر، عصاره سینامون توانست اختلال یادگیری فضایی ناشی از A β را برطرف کند.

آنالیز آماری نشان داد که اختلاف معنی‌داری در مدت زمان لازم برای رسیدن به سکوی و مسافت طی شده در میان گروه‌ها طی چهار روز آزمایش با سکوی پنهان وجود دارد. آزمون توکی نشان داد که A β مدت زمان لازم برای رسیدن به سکوی و مسافت طی شده ($p < 0.001$) و مسافت طی شده ($p < 0.001$) را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش داده و تجویز عصاره سینامون در دوزهای ۵ ($p < 0.05$)، ۱۰ و ۲۰ ($p < 0.01$) میلی‌گرم بر کیلوگرم، اثر A β بر مدت زمان لازم برای رسیدن به سکوی زیاد کرده است. هر سه دوز عصاره توانست اثر A β بر مسافت طی شده را کاهش دهد ($p < 0.01$). در مدت زمان لازم برای رسیدن به سکوی و مسافت طی شده در روز پنجم با سکوی آشکار اختلاف معنی‌داری میان گروه‌ها مشاهده نشد (نمودارهای ۱ و ۲).

طی روزهای اول تا چهارم (سکوی پنهان)، اختلاف معنی‌داری در زاویه جهت‌گیری در میان گروه‌ها دیده شد. زاویه جهت‌گیری در گروه A β در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری بیشتر بود ($p < 0.001$). عصاره سینامون در دوزهای ۱۰ ($p < 0.01$) و ۲۰ ($p < 0.001$) میلی‌گرم بر کیلوگرم این اثر A β را تقلیل داد. در روز پنجم و با سکوی آشکار، اختلاف معنی‌داری در نتیجه تجویز A β یا عصاره در زاویه جهت‌گیری مشاهده نشد (نمودار ۳).

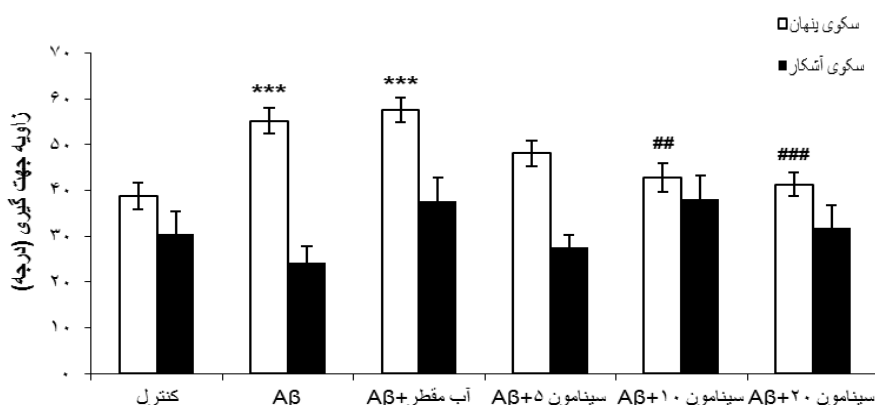
در صد تعداد دفعات ورود به ربع دایره‌های هدف و مخالف



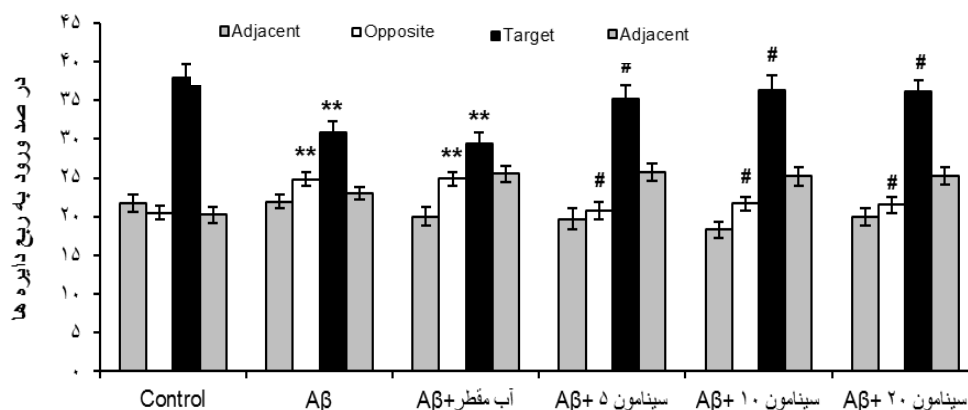
نمودار ۲- میانگین \pm خطای معیار میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو در ماز آبی موريس. موش‌ها در روزهای ۱ تا ۴ با سکوی پنهان و در روز ۵ با سکوی آشکار مورد آزمایش قرار گرفتند. تعداد موش‌ها در هر گروه ۱۰ سر بود. گروه‌ها به ترتیب کنترل، A β ، A β + آب مقطر، A β + سینامون (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بودند. ***: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل با $p < 0.001$ ؛ ##: اختلاف معنی‌دار با گروه A β با $p < 0.01$.

غیرفضایی و اختلال عملکرد کولینرژیک مشابه بیماری آلزایمر شود. مدل A β در سطح پاتوفیزیولوژیک سطح A β را افزایش می‌دهد، در سطح رفتاری ایجاد نقایص ادراکی و تغییرات رفتاری می‌کند و برای ارزیابی پیش‌بالینی داروهایی که A β را هدف می‌گیرند، بکار می‌رود [۱۵]. این مدل غیرترانسژنیک پاتولوژی آمیلوئید، به‌عنوان یک مدل جایگزین و مکمل برای موش ترانسژنیک ارائه شده است و جهت مطالعه مسیرهای سلولی و ملکولی القا شده توسط آمیلوئید (که به‌نوبه خود ممکن است عامل مسبب اختلال ادراکی باشد) به کار می‌رود [۱۶]. در ضمن قطعه ۱۱ اسیدآمینه‌ای A β_{25-35} ابزار مفیدی برای

پلاک‌های آمیلوئید در مرحله ابتدایی بیماری آلزایمر در هیپوکامپ، کورتکس انتورینال و نئوکورتکس تمپورال، ظاهر می‌شوند [۱۳]. انباشته شدن A β در نواحی مغزی دخیل در عملکردهای ادراکی، یک آشکار پاتولوژیک را شروع می‌کند که منجر به اختلال عملکرد سیناپس‌ها، از بین رفتن آن‌ها و نهایتاً مرگ نورون‌ها می‌شود [۱۴]. مشخصات نوروپاتولوژیک و رفتاری مرتبط با A β در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر را می‌توان با انفوزیون داخل مغزی پپتیدهای A β با اندازه‌های متفاوت در مغز جوندگان تقلید کرد. انفوزیون پپتیدهای A β می‌تواند منجر به تغییرات رفتاری، نقایص یادگیری و حافظه فضایی و



نمودار ۳- میانگین \pm خطای معیار میانگین زاویه جهت‌گیری حرکت موش‌ها در ماز آبی موريس. موش‌ها در روزهای ۱ تا ۴ با سکوی پنهان و در روز ۵ با سکوی آشکار مورد آزمایش قرار گرفتند. تعداد موش‌ها در هر گروه ۱۰ سر بود. گروه‌ها به ترتیب کنترل، A β ، A β + آب مقطر، A β + سینامون (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بودند. ***: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل با $p < 0.001$ ؛ ##: اختلاف معنی‌دار با گروه A β با $p < 0.01$ ؛ ###: اختلاف معنی‌دار با گروه A β با $p < 0.001$.



نمودار ۴- میانگین \pm خطای معیار میانگین درصد ورود به ربع دایره‌ها در ماز آبی موریس در طی روزهای یادگیری. تعداد موش‌ها در هر گروه ۱۰ سر بود. گروه‌های مورد آزمایش کنترل: A β , A β + آب مقطر، A β + سینامون (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بودند. **: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل با $p < 0.01$ ؛ #: اختلاف معنی‌دار با گروه A β با $p < 0.05$. Adjacent: ربع دایره مجاور، Opposite: ربع دایره مخالف، Target: ربع دایره هدف.

رشته‌های تاو شود [۹، ۱۰]. باتوجه‌به اینکه یکی از علائم نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر وجود کلافه‌های نوروفیبریلاری داخل سلولی متشکل از پروتئین تاو می باشد، احتمالاً عصاره سینامون می‌تواند به عنوان یک عامل آنتی تاو موثر در بیماری آلزایمر مطرح باشد.

در سال ۲۰۱۱، فریدمن^{۱۷} و همکارانش گزارش نمودند سینامون به‌طور قابل توجهی تشکیل الیگومرهای A β را مهار کرده و از سمیت A β در سلول‌های PC12 جلوگیری می‌کند. آن‌ها همچنین عنوان کردند تجویز سینامون در مدل درازوفیلای آلزایمر^{۱۸} می‌تواند کاهش طول عمر و نقایص حرکتی را در آن‌ها بازیابی نماید. علاوه بر این، تزریق سینامون به موش تراریخته مدل آلزایمر سبب کاهش قابل توجهی در میزان پلاک‌های آمیلوئیدی و بهبود عملکرد ادراکی می‌گردد [۱۱]. یافته‌های ما و مشاهده اثر سینامون بر بهبود عملکرد ادراکی مدل حیوانی آلزایمر مطابق با نتایج این مطالعه می‌باشد. باتوجه‌به اینکه پپتید بتا‌آمیلوئید جزء اصلی تشکیل‌دهنده پلاک‌های پیری است و از مهمترین علائم نوروپاتولوژیک بیماری آلزایمر به شمار می‌رود، عصاره مورد مطالعه با مهار اثرات آن احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی در درمان این بیماری مطرح باشد. از آنجاکه این گیاه سالهاست که به‌عنوان ادویه و داروی سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد، سمیت آن احتمالاً کمتر از داروهای شیمیایی است. بنابراین

بررسی مکانیسم‌های مرتبط با بیماری آلزایمر در مدل‌های حیوانی است [۱۷]. در مطالعه حاضر، مشاهده شد که عصاره سینامون تأثیر قابل توجهی در کاهش سمیت ناشی از A β در مدل حیوانی آلزایمر دارد.

در سال‌های اخیر مطالعاتی در ارتباط با اثر سینامون و اجزای موثر آن بر بیماری آلزایمر و مکانیسم اثر آن انجام شده است. در مطالعه ای که توسط کنگ^{۱۵} و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام شد مشخص گردید فینیل پروپانویدهای موجود در عصاره سینامون باعث مهار آنزیم بتا-سکرتاز و در نتیجه کاهش تولید A β می‌شوند [۲۱]. بتا‌آمیلوئید در مسیر آمیلوئیدوژنیک از طریق شکسته شدن پروتئین پیش‌ساز آمیلوئید (APP)، توسط آنزیم‌های بتاسکرتاز و گاماسکرتاز تولید می‌شود، درحالی‌که آنزیم آلفاسکرتاز APP را از بین سکانس A β شکسته و نهایتاً منجر به عدم تولید A β سمی می‌شود. باتوجه به نقش آنزیم بتاسکرتاز در پاتوژنز A β ، مهارکننده‌های این آنزیم به‌عنوان یک آنتی‌آمیلوئید موثر در درمان بیماری آلزایمر مطرح می‌باشند [۲۰]. بنابراین می‌توان چنین عنوان کرد که بخشی از اثرات سینامون در بهبود علائم بیماری آلزایمر، به‌علت توانایی این گیاه در مهار آنزیم بتاسکرتاز می‌باشد.

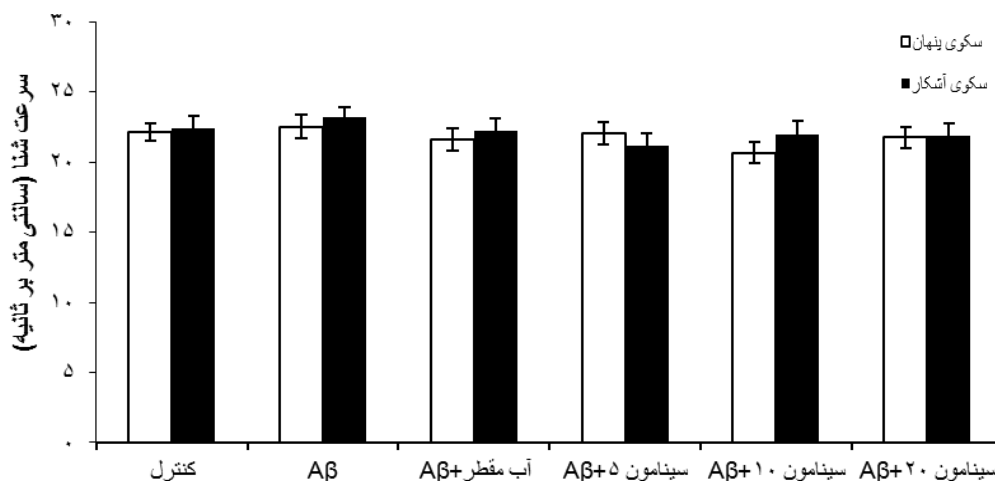
در یک مطالعه دیگر مشخص شد عصاره آبی سینامون و اجزای فعال آن از جمله سینامالدید و اپیکاتشین^{۱۶} می‌توانند در سطح سلول سبب مهار تجمع پروتئین‌های تاو و باعث تجزیه

¹⁷ Frydman

¹⁸ Drosophila Alzheimer's disease model

¹⁵ Kang

¹⁶ Epicatechin



نمودار ۵- سرعت شنای موش‌ها در ماز آبی موریس. در ۴ روز اول آزمایش از سکوی پنهان (واقع در ربع دایره جنوب غربی) و در روز پنجم از سکوی آشکار (واقع در ربع دایره جنوب شرقی) استفاده می‌شد. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار میانگین بیان شده است. تعداد موش‌ها در هر گروه ۱۰ سر بود. گروه‌های مورد آزمایش کنترل: A β , A β + Ab، آب مقطر، A β + سینامون (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بودند.

سپاسگزاری

مطالعه حاضر نتایج طرح تحقیقاتی مصوب انستیتو پاستور ایران با کد ۵۲۰ می‌باشد. بدین وسیله از آن انستیتو بابت تامین هزینه مالی قدردانی می‌گردد. در ضمن از آقای دکتر محمد کمالی‌نژاد استاد محترم دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به منظور تهیه عصاره آبی سینامون و نیز راهنمایی‌های ارزنده ایشان تشکر می‌شود.

ملاحظات مالی

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ز.ع: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ س.چ: انجام مطالعه و جمع‌آوری داده‌ها؛ ن.ن: طراحی مطالعه و آنالیز داده‌ها.

فهرست منابع

[1] Sanka N, Santhipriya N, Nadendla RR, An updated review on Anti-Alzheimer's herbal drugs; *J Drug*

گیاه می‌تواند منبع ارزشمندی برای تولید داروهای طبیعی جهت تخفیف علائم ادراکی بیماری آلزایمر باشد. در مجموع، این مطالعه شواهد اولیه را در مورد کارایی عصاره گیاه *Cinnamomum zeylanicum* در مقابله با اثرات A β تایید می‌کند. با این حال، بررسی‌های بیشتری جهت تعیین کارایی بالینی آن ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده نشان‌دهنده تأثیر قابل توجه عصاره *Cinnamomum zeylanicum* در کاهش اختلال یادگیری فضایی ناشی از A β و بهبود یادگیری در مدل حیوانی بیماری آلزایمر می‌باشد. در مجموع، نتایج این تحقیق کارایی عصاره سینامون در مقابله با اثرات A β و نیز پتانسیل این گیاه به منظور کاهش علائم ادراکی بیماری آلزایمر را تایید می‌کند. با این حال، بررسی‌های بیشتری جهت تعیین کارایی بالینی آن ضروری به نظر می‌رسد.

Deliv Ther 8 (2018) 360-372.

[2] Agarwal P, Alok S, Fatima A, Singh PP, Herbal remedies for neurodegenerative disorder (Alzheimer's disease): A Review. *Int J Pham Sci Res* 4 (2013) 3328-3340.

- [3] Hakim Momen MM, Tohf tul momenin, Tehran: The Parliament Library, 2009 [in Persian].
- [4] Ranasinghe P, Pigerá S, Premakumara GA, Galappaththy P, Constantine GR, Katulanda P, Medicinal properties of 'true' cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*): a systematic review. *BMC Complement Altern Med* 13 (2013) 275.
- [5] 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* 45 (2007) 1650-1661.
- [6] Modi KK, Roy A, Brahmachari S, Rangasamy SB, Pahan K, Cinnamon and its metabolite sodium benzoate attenuate the activation of p21^{rac} and protect memory and learning in an animal model of Alzheimer's disease. *PLoS One* 10 (2015) e0130398.
- [7] Momtaz S, Hassani S, Khan F, Ziaee M, Abdollahi M, Cinnamon, a promising prospect towards Alzheimer's disease. *Pharmacol Res* 130 (2018) 241-258.
- [8] Ho SC, Chang KS, Chang PW, Inhibition of neuroinflammation by cinnamon and its main components. *Food Chem* 138 (2013) 2275-2282.
- [9] Peterson DW, George RC, Scaramozzino F, La Pointe NE, Anderson RA, Graves DJ, Lew J, Cinnamon extract inhibits tau aggregation associated with Alzheimer's disease in vitro. *J Alzheimers Dis* 17 (2009) 585-597.
- [10] George RC, Lew J, Graves DJ, Interaction of cinnamaldehyde and epicatechin with tau: Implications of beneficial effects in modulating alzheimer's disease pathogenesis. *J Alzheimers Dis* 36 (2013) 21-40.
- [11] Frydman-Marom A, Levin A, Farfara D, Benromano T, Scherzer-Attali R, Peled S, Vassar R, Segal D, Gazit E, Frenkel D, Ovadia M, Orally administrated cinnamon extract reduces β -amyloid oligomerization and corrects cognitive impairment in Alzheimer's disease animal models. *PLoS One* 6 (2011) e16564.
- [12] Azizi Z, Ebrahimi S, Saadatfar E, Kamalinejad M, Majlessi N, Cognitive-enhancing activity of thymol and carvacrol in two rat models of dementia. *Behav Pharmacol*. 23 (2012) 241-249.
- [13] Duyckaerts C, Looking for the link between plaques and tangles. *Neurobiol Aging* 25 (2004) 735-739.
- [14] Walsh DM, Selkoe DJ, Deciphering the molecular basis of memory failure in Alzheimer's disease. *Neuron* 44 (2004) 181-193.
- [15] Van Dam D, De Deyn PP, Drug discovery in dementia: the role of rodent models. *Nat Rev Drug Discov* 5 (2006) 956-970.
- [16] Stéphan A, Phillips AG, A case for a non-transgenic animal model of Alzheimer's disease Genes *Brain Behav* 4 (2005) 157-172.
- [17] Ramírez E, Mendieta L, Flores G, Limón ID, Neurogenesis and morphological-neural alterations closely related to amyloid beta-peptide (25-35)-induced memory impairment in male rats. *Neuropeptides* 67 (2018) 9-19.
- [18] Mustafa HN, Neuro-amelioration of cinnamaldehyde in aluminum-induced Alzheimer's disease rat model. *J Histotechnol* 43 (2020) 11-20.
- [19] Madhavadas S, Subramanian S, Cognition enhancing effect of the aqueous extract of *Cinnamomum zeylanicum* on non-transgenic Alzheimer's disease rat model: Biochemical, histological, and behavioural studies. *Nutr Neurosci* 20 (2017) 526-537
- [20] Selkoe DJ, Alzheimer's disease: genes, proteins, and therapy. *Physiol Rev* 81 (2001) 741-766.
- [21] Kang YJ, Seo DG, Park SY, Phenylpropanoids from cinnamon bark reduced beta-amyloid production by the inhibition of beta-secretase in Chinese hamster ovarian cells stably expressing amyloid precursor protein. *Nutr Res* 36 (2016) 1277-1284.

Research paper

Therapeutic effects of *Cinnamomum zeylanicum* aqueous extract on cognitive deficits in a rat model of Alzheimer's disease

Zahra Azizi*, Samira Choopani, Nahid Majlessi

Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 12 July 2021

Accepted: 11 August 2021

Abstract

Background and aims: Recent studies have shown *Cinnamomum zeylanicum* antioxidant/anti-inflammatory activities, and inhibition of tau accumulation and Amyloid beta ($A\beta$) aggregation. Therefore, it seems that this plant can improve cognition in rat model of Alzheimer's disease (AD). For this purpose, the ability of an aqueous extract of cinnamon in attenuating $A\beta$ -induced learning impairment was evaluated in a rat model of AD.

Methods: $A\beta$ -protein fragment 25-35 was injected into the CA1 region of rats' hippocampus and the effect of different doses of cinnamon extract (5, 10, or 20 mg/kg) on cognitive function was assessed in the Morris water maze. Animals were subjected to 5 days of training; 4 days with the invisible platform to test spatial learning and the 5th day with the visible platform to test motivation and sensorimotor coordination.

Results: The results showed a significant increase in escape latency, traveled distance, orientation angle and decrease in target quadrant entries in $A\beta$ -received rats. Cinnamon extract was able to significantly reduce the effect of $A\beta$.

Conclusion: The results indicate learning and memory impairment in $A\beta_{25-35}$ groups. These impairments were reversed by administration of *Cinnamomum zeylanicum* extract. Our results suggest that cinnamon may be a valuable agent for alleviating symptoms of $A\beta$.

Keywords: Amyloid beta, Alzheimer's disease, Cinnamon, Morris water maze

Please cite this article as follows:

Azizi Z, Choopani S, Majlessi N, Therapeutic effects of *Cinnamomum zeylanicum* aqueous extract on cognitive deficits in a rat model of Alzheimer's disease. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 53-61.

*Corresponding author: zahra121@yahoo.com (ORCID ID: 0000-0001-5094-1333)