

اثر کوئرستین بر تغییرات ساختاری پیاز بویایی ناشی از القاء دیابت

در موش صحرایی نژاد ویستار



حمیدرضا یحیایی پور^۱، فرزانه گنجی^۱، زهرا نظری^{۱*} و حمید سپهری^۲

^۱ ایران، گرگان، دانشگاه گلستان، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی

^۲ ایران، گرگان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۵/۲۱

چکیده

کوئرستین یک فلاونوئید گیاهی با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی فراوان است. با توجه به تأثیر دیابت در بروز اختلالات بویایی، این تحقیق با هدف اثر کوئرستین بر تغییرات ریختی بافت پیاز بویایی ناشی از دیابت در موش‌های صحرایی نژاد ویستار صورت گرفت. در این تحقیق از تعداد ۲۴ سر موش صحرایی نژاد ویستار استفاده شد. حیوانات به طور تصادفی به سه گروه ۸ تایی تقسیم شدند (گروه‌های کنترل، دیابتی و دیابتی تیمار شده با کوئرستین). در گروه‌های دوم و سوم به وسیله تزریق ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم استرپتوزوتوسین به صورت درون صفاقی در پنج روز متوالی، دیابت القاء شد. به موش‌های گروه سوم ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کوئرستین به مدت ۳۵ روز به صورت خوراکی داده شد. در نهایت، پیاز بویایی تمام گروه‌ها جهت بررسی تغییرات بافتی جدا گردید. نتایج نشان داد که ضخامت لایه‌های مختلف پیاز بویایی در موش‌های صحرایی گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش می‌یابد در حالی که در گروه تیمار شده با کوئرستین افزایش ضخامت لایه‌ها مشاهده شد. نتایج همچنین نشان داد تعداد گلمرول‌ها در لایه گلمروله پیاز بویایی و همچنین ضخامت لایه شبکه‌ای داخلی در موش‌های دیابتی دریافت کننده کوئرستین نسبت به موش‌های دیابتی تیمار نشده به طور معنی داری افزایش پیدا کرده و به گروه کنترل نزدیک شده است ($P < 0.05$). تحقیق حاضر نشان داد که کوئرستین می‌تواند تغییرات بافتی پیاز بویایی که بر اثر هایپرگلیسمی به وجود آمده است را تعدیل کند و از این رو می‌شود از آن به عنوان مکمل غذایی برای درمان اختلالات بویایی در بیماران دیابتی استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: استرپتوزوتوسین، اختلال بویایی، دیابت شیرین، فلاونوئید.

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۹۱۱۳۷۸۷۰۱۸، پست الکترونیکی: Z.nazari@gu.ac.ir

مقدمه

انسولین، نوع دو (غیروابسته به انسولین) و دیابت حاملگی که در صورت عدم درمان عوارض مشابهی را به همراه دارند (۲۳). تاکنون مطالعات گسترده‌ای در ارتباط با تأثیر دیابت بر سیستم عصبی مرکزی صورت گرفته است. تقریباً ۲۵ درصد از کل گلوکز بدن برای عملکرد صحیح مغز استفاده می‌شود. از این رو نوسانات شدید گلوکز خون می‌تواند عملکرد این عضو را به شدت تحت تأثیر قرار

دیابت شیرین شایع‌ترین اختلال غدد درون ریز است که با سطوح گلوکز بالاتر از ۱۲۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر مشخص می‌شود. دیابت با به هم زدن هومئوستازی گلوکز بدن، می‌تواند گستره بزرگی از اعضای داخلی بدن نظیر کلیه، قلب و عروق، پوست، چشم و نیز اندام‌های حرکتی بدن را تحت تأثیر جدی قرار دهد. دیابت شیرین عمدتاً به سه دسته تقسیم می‌شود، دیابت نوع یک (وابسته به

کمترین عوارض در مقابله با پیامدهای منفی چاقی و دیابت به کار گرفته شوند که در این ارتباط فلاونوئیدها بسیار مورد توجه بوده‌اند. کوئرستین با فرمول شیمیایی $C_{15}H_{10}O_7$ یک فلاونوئید با خاصیت آنتی‌اکسیدان قوی است که عموماً در سیب، چای، پیاز، آجیل، انواع توت‌ها و سبزیجات یافت می‌شود. تحقیقات گسترده اثرات ضد سرطانی، ضد التهابی، ضد ویروسی و محافظت‌کننده عصبی کوئرستین را به اثبات رسانده‌اند (۱۴ و ۲۰). شواهد قوی نشان می‌دهند که این فلاونوئید تا حدی از افزایش گلوکز سرم جلوگیری می‌کند (۱۳). بعلاوه ثابت شده است که کوئرستین باعث بهبود تکثیر سلول‌های بتای پانکراس در موش‌های صحرایی دیابتی می‌شود. به‌طور کلی فلاونوئیدها از جمله کوئرستین در بسیاری از آزمایشات و تحقیقات عملکرد مثبتی از خود در کاهش عوارض دیابت و چاقی را نشان داده‌اند (۷، ۹ و ۲۴). در این تحقیق، اثرات کوئرستین بر تغییرات بافتی پیاز بویایی ناشی از القاء دیابت در موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روشها

حیوانات آزمایشگاهی: در این مطالعه تجربی، ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن هشت هفته و وزن تقریبی ۲۵۰-۲۰۰ گرم مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات دسترسی آزادانه به آب و غذا داشته و در شرایط استاندارد با درجه حرارت 22 ± 3 درجه سانتی‌گراد با دوره طبیعی نور (۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی) نگاه‌داری شده و کلیه اصول اخلاقی کاربر روی حیوانات آزمایشگاهی مطابق با مصوبه کمیته اخلاق دانشگاه گلستان رعایت گردید (کد اخلاق: IR.GU.REC.1400.004).

ایجاد مدل دیابتی و تیمار با کوئورستین: موش‌ها به صورت تصادفی به سه گروه ۱- کنترل، ۲-دیابتی و ۳-دیابتی تیمار شده با کوئورستین تقسیم شدند. به گروه دوم و سوم استرپتوزوتوسین (سیگما، آمریکا) با دوز ۲۰ میلی-

دهد. هایپرگلاسمی منجر به زوال شناختی، بهره‌هوشی پایین، تخریب عصبی، حافظه بلند مدت ضعیف‌تر و زوال عقل می‌گردد (۶). از طرفی، زوال شناختی، زوال عقل و بیماری آلزایمر اغلب با نقایص بویایی همراه هستند (۵). علاوه بر این، مطالعات نشان می‌دهند که بیماران دیابتی نوع دو دارای اختلالات بویایی مانند افزایش آستانه تشخیص بو، کاهش توانایی شناسایی بو و افزایش خطر آنوسمی هستند (۱۶ و ۲۵). از آنجایی که ارتباط قوی بین دیابت نوع دو و اشکال مختلف زوال شناختی و زوال عقل، از جمله بیماری آلزایمر وجود دارد، اختلال بویایی در دیابت می‌تواند نشانه اولیه این بیماری‌ها باشد (۵ و ۱۰). آزمایشات حیوانی نشان داده‌اند که موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت دارای نقص در توانایی تشخیص بو و حافظه بویایی هستند. هایپرگلاسمی طولانی مدت با کاهش قابل توجه قطر گلوبومرول در پیاز بویایی، کاهش قطر سلول‌های میترال و کاهش حجم پیاز بویایی همراه است که این عوامل مسئول اختلال در عملکرد پیاز بویایی می‌باشند (۳ و ۱۷). پیاز بویایی ساختار عصبی بیضی شکل است که در شیار بویایی حفره جمجمه، زیر لوب پیشانی و روی استخوان اتموئید جای گرفته است. پیاز بویایی از شش لایه مختلف تشکیل شده است که از بیرون به داخل شامل لایه فیبر عصبی، لایه گلوبومرولی، لایه پلکسی فرم بیرونی، لایه سلول‌های میترال، لایه پلکسی فرم داخلی و لایه گرانولار می‌باشد. تمایز، تقویت و تشخیص بوها از جمله مهمترین وظایف پیاز بویایی در سیستم عملکردی بویایی محسوب می‌شود. این اطلاعات تا حدودی پردازش شده و نهایتاً به منظور تشخیص نهایی به نواحی فوقانی مغز ارسال خواهد شد (۲۲). شواهد قوی نشان می‌دهد که حجم پیاز بویایی می‌تواند عملکرد سیستم بویایی را منعکس کند. کاهش حجم پیاز بویایی به عنوان یک نشانگر زیستی برای افسردگی، بیماری آلزایمر، پارکینسون، میگرن، و مولتیپل اسکلروزیس به شمار می‌رود (۱۵، ۱۶ و ۲۱). محققین همواره به دنبال ترکیبات جدیدی هستند که با

آنالیز آماری: جهت بررسی داده‌ها از نرم افزار آماری SPSS 18 استفاده شد. داده‌های حاصل از مورفومتری پياز بویایی موش‌های گروه کنترل، دیابتی و دیابتی تیمار شده با کوئرستین توسط تست آنالیز واریانس یک طرفه و تست تشخیصی Tukey آنالیز شد. تفاوت میانگین‌ها در سطح $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شده و نتایج بدست آمده به صورت $Mean \pm SD$ ارائه شد.

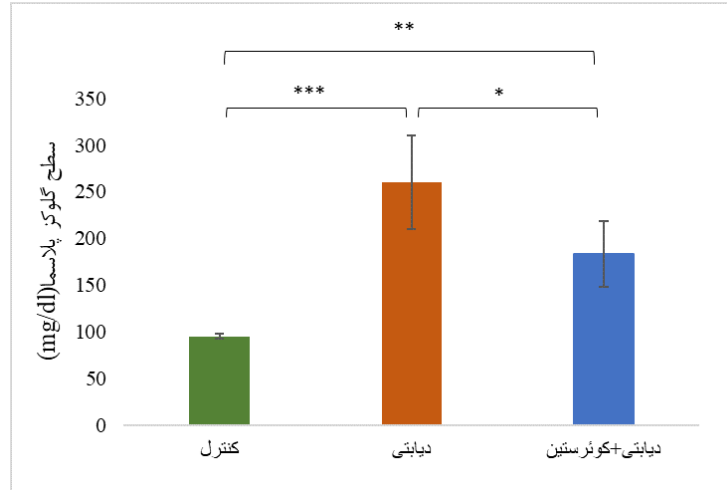
نتایج

پنج هفته پس از آخرین تزریق STZ، سطح گلوکز خون در همه گروه‌ها بررسی شد. افزایش معنی‌داری در گلوکز خون ناشتا در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($P < 0.001$). علاوه بر این، هیپرگلیسمی در موش‌های دیابتی تحت درمان با کوئرستین نیز مشاهده شد، اما در مقایسه با موش‌های دیابتی درمان‌نشده به طور قابل توجهی کمتر بود ($P < 0.05$ ، نمودار ۱).

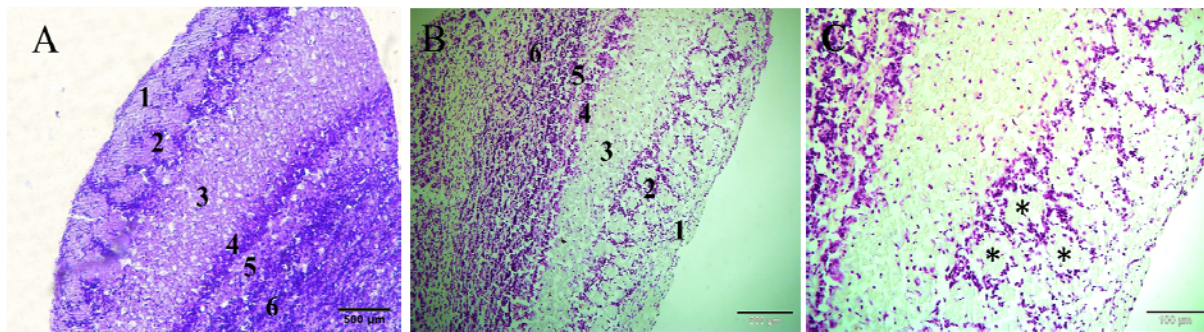
ویژگی‌های مورفولوژیکی و مورفومتری پياز بویایی نظیر تعداد گلوامرول‌ها در لایه گلوامروله، ضخامت لایه‌های مختلف پياز بویایی در گروه‌های کنترل، دیابتی و دیابتی تیمار شده با کوئرستین، پس از رنگ آمیزی از نظر آماری آنالیز و با هم مقایسه شدند. شکل ۱ نمونه‌هایی از تصویر میکروسکوپ نوری حاصل از رنگ آمیزی نیسل بافت پياز بویایی با بزرگنمایی‌های مختلف را نشان می‌دهد.

نتایج هیستومورفومتریک لایه‌های مختلف پياز بویایی در سه گروه مورد مطالعه در نمودارهای شماره ۲ الی ۸ نشان داده شده است. کاهش ضخامت لایه رشته عصبی پياز بویایی در گروه دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها وجود دارد که معنی دار نیست (نمودار ۲). همچنین ضخامت لایه گلوامرولی در گروه دیابتی تفاوت معنی‌داری نسبت به گروه‌های کنترل و تیمار شده با کوئرستین نشان نمی‌دهد (نمودار ۳).

گرم/ کیلوگرم در پنج روز متوالی به صورت داخل صفاقی تزریق گردید (۱۱). پس از تزریق پایانی، میزان قند خون توسط کیت تشخیص قند خون با استفاده از خون سیاهرگی دم موش در هر سه گروه اندازه‌گیری شد. موش‌های دارای میانگین میزان گلوکز خون بیشتر از ۲۵۰ میلی گرم بر دسی لیتر به عنوان مدل دیابتی در نظر گرفته شدند. پس از القاء دیابت، به موش‌های گروه اول و دوم آب دیونیزه و به موش‌های گروه سوم کوئرستین (سیگما، آمریکا) حل شده در آب دیونیزه با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم به صورت خوراکی توسط گاواژ به مدت ۳۵ روز داده شد (۴ و ۱۸). پس از ۵ هفته تیمار، حیوانات هر سه گروه بوسیله کتامین ۱۰ درصد با دوز ۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم و زایلازین ۲ درصد با دوز ۱۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم بیهوش شده و پس از برش دادن جمجمه، مغز به طور کامل و به آرامی جدا و در فرمالین ۱۰ درصد قرار داده شد. سپس بافت پياز بویایی جدا شده و نمونه‌ها وارد مراحل پردازش بافتی شدند. از بلوک‌های پارافینی، برش‌های سریالی هفت میکرونی تهیه شده و به روش نیسل (Nissl) رنگ آمیزی شدند. جهت انجام این رنگ آمیزی، پس از مراحل پردازش بافتی شامل شفاف سازی برش‌ها با گزلیل و آب‌دهی با درجات نزولی اتانل، لام‌ها به مدت ۵ دقیقه در کریزیل ویوله ۰/۱ درصد (Cresyl Violet) غوطه ور شدند. پس از شستشو با آب و دهیدراته کردن با درجات صعودی اتانل، شفاف سازی مجدد با گزلیل انجام شده و لامل گذاری با چسب اتانل انجام شد. لام‌ها به وسیله میکروسکوپ نوری Olympus- cx31 مورد بررسی قرار گرفته و با دوربین دیجیتال عکسبرداری شد. به منظور بررسی اثر کوئرستین بر آسیب بافتی ناشی از دیابت، پارامترهای مورد بررسی شامل ضخامت لایه‌های مختلف پياز بویایی (بر حسب میکرومتر) و تعداد گلوامرول‌ها در لایه گلوامروله (در هر میلی متر مربع پياز بویایی) اندازه گیری شدند.



نمودار ۱- سطح گلوکز خون در گروه کنترل، دیابتی و دیابتی تیمار شده با کوئرسستین پس از ۵ هفته تزریق STZ. کوئرسستین قند خون را در مقایسه با گروه دیابتی درمان نشده به طور معنی‌داری کاهش داده است، اگرچه هنوز تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل وجود دارد. داده‌ها به صورت $\text{mean} \pm \text{SD}$ ارائه شده است ($P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$).



شکل ۱- فوتومیکروگراف بخش‌هایی از بافت پیاز بویایی رنگ آمیزی شده به روش نیسل در بزرگنمایی‌های مختلف. (A, B). ۱: لایه عصبی، ۲: لایه گلومروله، ۳: لایه پلکسی فرم خارجی، ۴: لایه سلول‌های میترال، ۵: لایه پلکسی فرم داخلی، ۶: لایه سلول‌های گرانوله. (C). چند گلومرول در لایه گلومروله با ستاره مشخص شده‌اند.

کوئرسستین و دیابتی تیمار نشده از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۵). تفاوت ضخامت لایه سلولی میترال در گروه‌های مورد مطالعه معنی‌داری نبود که نشان می‌دهد دیابت و همچنین تیمار با کوئرسستین تأثیر معنی‌داری در ضخامت این لایه ندارد (نمودار ۶). این در حالی است که ضخامت لایه پلکسی فرم داخلی در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد. نتایج نشان می‌دهد که تیمار با کوئرسستین توانسته است ضخامت این لایه را در موش‌های دیابتی به طور معنی‌داری افزایش دهد ($P < 0.05$ ، نمودار ۷). در ارتباط با لایه گرانولار پیاز

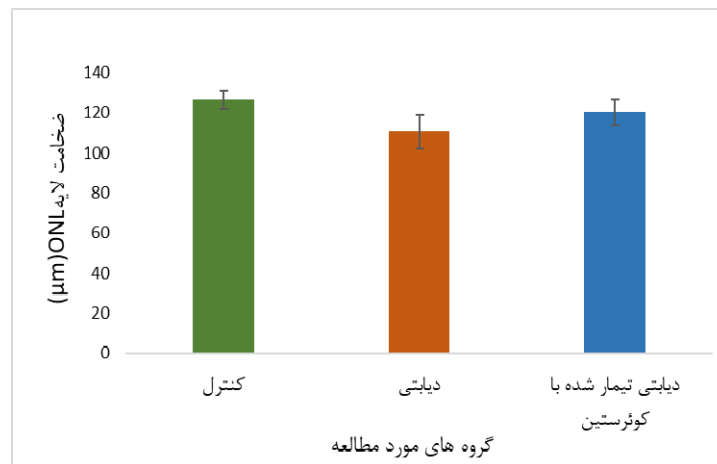
این در حالی است که تعداد گلومرول‌ها در این لایه در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری کاهش یافته است ($P < 0.05$). جالب است که در گروه دیابتی تیمار شده با کوئرسستین تعداد گلومرول‌ها در لایه گلومرولی نسبت به گروه دیابتی تیمار نشده، به طرز معنی‌داری افزایش یافته ($P < 0.05$) و به گروه کنترل نزدیک شده است (نمودار ۴). در ارتباط با ضخامت لایه شبکه‌ای خارجی، اگرچه کاهش ضخامت این لایه در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود ($P < 0.05$)، اما مقایسه ضخامت این لایه در دو گروه دیابتی تیمار شده با

در تشخیص بو و فیلتر کردن بسیاری از بوهای پس‌زمینه برای افزایش کیفیت انتقال بو را مختل می‌کند (۱۶ و ۲۵). بعلاوه دیابت علاوه بر کاهش قدرت بویایی، منجر به اختلال در حافظه بویایی می‌گردد (۱۵). اخیراً موزانیکا و همکاران نشان دادند که بیماران دیابتی نسبت به افراد نرمال توانایی بویایی کمتری دارند (۱۹).

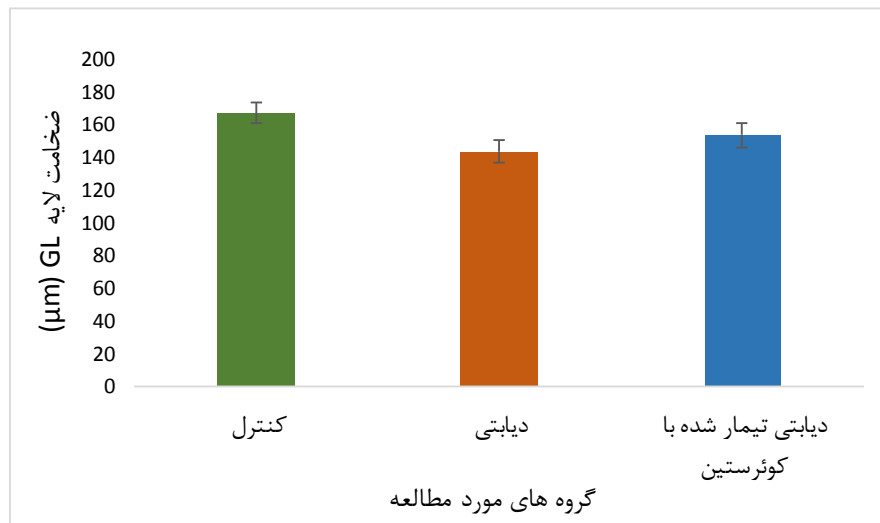
بویایی، اگرچه ضخامت این لایه در گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل و گروه تیمار شده با کوئرستین کمتر است اما به هر حال این کاهش ضخامت به صورت معنی‌دار نبود (نمودار ۸).

بحث و نتیجه‌گیری

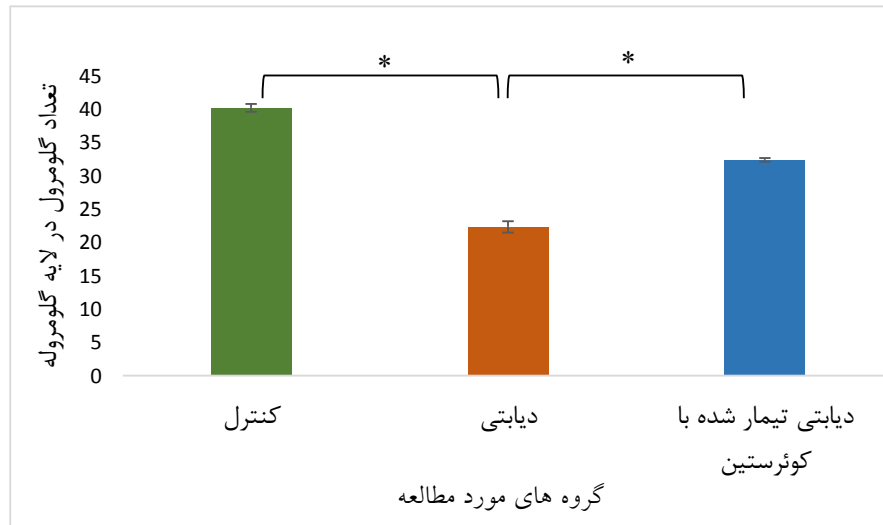
مطالعات مختلف نشان داده‌اند که دیابت فعالیت‌های فیزیولوژیک پیاز بویایی از جمله تمایز بین بوها، حساسیت



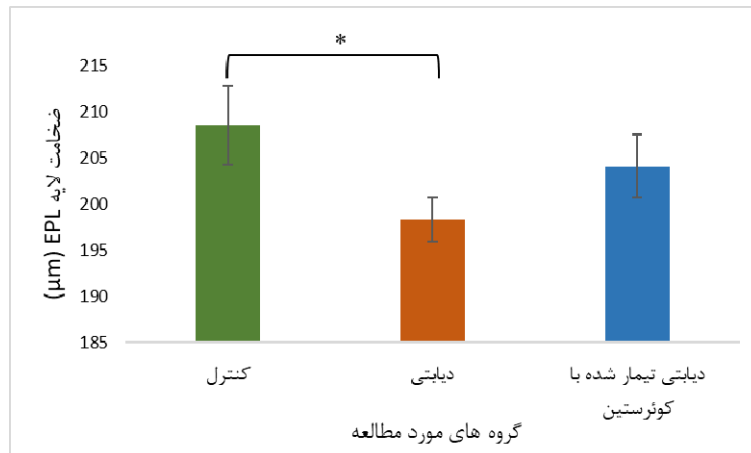
نمودار ۲- مقایسه ضخامت لایه رشته عصبی پیازبویایی در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار، $n = 8$). اختلاف آماری معنی‌داری بین سه گروه مورد مطالعه مشاهده نشد.



نمودار ۳- مقایسه ضخامت لایه گلومرولی پیازبویایی در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار، $n = 8$). اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد.



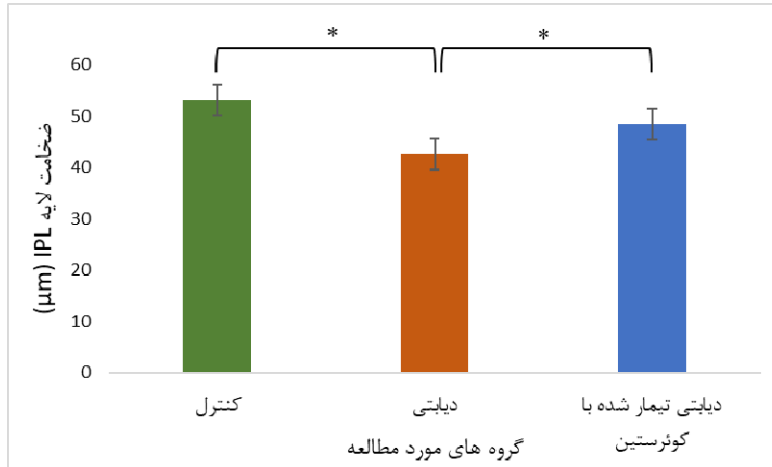
نمودار ۴- مقایسه تعداد گلومرول‌ها در لایه گلومرولی در هر میلی‌متر مربع پیاز بویایی بین گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار، $n = 8$ ، $P < 0.05$).



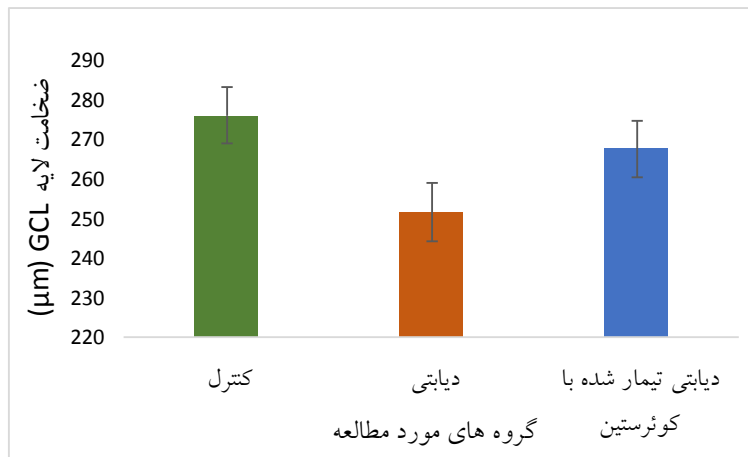
نمودار ۵- مقایسه ضخامت لایه شبکه‌ای خارجی پیازبویایی در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار، $n = 8$ ، $P < 0.05$).



نمودار ۶- مقایسه ضخامت لایه سلولی میترا پیازبویایی در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار، $n = 8$). اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد.



نمودار ۷- مقایسه ضخامت لایه شبکه‌ای داخلی پیازبویایی در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار، $n = 8$ ، $P < 0.05$ *).



نمودار ۸- مقایسه ضخامت لایه گرانولار پیازبویایی در گروه‌های مورد مطالعه (میانگین \pm انحراف معیار، $n = 8$). اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد.

درمان اختلالات متابولیسم گلوکز در دیابت نوع دو پیشنهاد شده است (۷ و ۱۳). با توجه به نتایج تحقیقات قبلی مبنی بر تغییر در ساختار پیاز بویایی تحت القاء دیابت، در تحقیق حاضر، اثرات ضد دیابتی و محافظتی کوئرستین بر ساختار پیاز بویایی موش‌های صحرایی دیابتی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تحقیق حاضر نشان داد که کوئرستین می‌تواند تغییرات بافتی پیاز بویایی را که بر اثر هایپرگلیسمی به وجود آمده است را تعدیل کند. یافته‌ها نشان می‌دهد که ضخامت هر شش لایه پیاز بویایی در موش‌های گروه دیابتی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است که کوئرستین توانسته است تا حدودی این تغییرات ساختاری

همچنین در مطالعات حیوانی اختلال در تشخیص بو در موش‌های مبتلا به هایپرگلیسمی با استفاده از برآورد میانگین زمان استشمام رایحه‌های مختلف و زمان یافتن یک شی معطر تأیید شده است. نتایج نشان می‌دهد که موش‌های دیابتی در مقایسه با گروه غیر دیابتی، زمان بیشتری را برای استشمام بوهای جدید صرف می‌کنند. احتمالاً هایپرگلیسمی از طریق تخریب عصبی و اختلال عملکرد عروقی منجر به بروز این عوارض می‌گردد (۱۰ و ۱۲). در تحقیقات مختلف، استفاده از ترکیبات گیاهی جهت بهبود عوارض دیابت همواره مورد توجه بوده است (۱ و ۲). کوئرستین یک ترکیب گیاهی امیدوارکننده برای

درمان با کورستین باعث سنتز مجدد مولکول‌های کلیدی سیگنال دهنده انسولین مانند IRS-1 و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز (PI3K) شده و در نتیجه جذب گلوکز با واسطه انسولین را در مغز موش‌های دیابتی ناشی از STZ افزایش می‌دهد (۸). نتایج تحقیق حاضر نشان داد که کوئرستین می‌تواند تغییرات مورفولوژیکی ناشی از دیابت را در پیاز بویایی موش صحرایی نژاد ویستار به طور معنی‌داری کاهش دهد. اگر چه تأثیرات کوئرستین به تداوم مصرف این مکمل غذایی، شرایط محیطی غالب بر زندگی و همچنین ژنتیک فرد نیز بستگی دارد، اما به نظر می‌رسد این ترکیب می‌تواند به‌عنوان یک مکمل غذایی بی‌خطر برای تعدیل اختلالات بویایی ناشی از دیابت و یا بیماری‌های تحلیل‌برنده سیستم عصبی مطرح شود.

تضاد منافع: نویسندگان اعلام می‌کنند که هیچ تضاد منافی ندارند.

سپاسگزاری

مقاله‌ی حاضر مربوط به داده‌های پایان‌نامه کارشناسی ارشد آقای حمیدرضا یحیایی‌پور دانشجوی مقطع کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری دانشگاه گلستان می‌باشد. لذا نویسندگان مقاله از دانشگاه گلستان و دانشگاه علوم پزشکی گلستان به خاطر حمایت‌های مالی تشکر و قدردانی می‌نمایند.

را جبران کرده و باعث بازگشت نسبی مورفولوژی این ساختار به حالت نرمال شود. به طوری که در موش‌های دیابتی دریافت‌کننده کوئرستین نسبت به موش‌های دیابتی تیمار نشده، تعداد گومرول‌ها در لایه گومروله پیاز بویایی و همچنین ضخامت لایه شبکه‌ای داخلی به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرده و به گروه کنترل نزدیک شده است. کاهش ضخامت لایه‌های پیاز بویایی در نمونه‌های دیابتی می‌تواند به علت آپوپتوز سلولی رخ داده باشد. اگرچه آپوپتوز بخشی از فرایندهای رشد طبیعی سیستم بویایی است، ولی در هایپرگلیسمی افزایش تخریب بافتی بصورت غیرطبیعی رخ می‌دهد (۲۲). تغییر ضخامت لایه گومرولی و کاهش تعداد گومرول‌های این لایه منجر به اختلال در پردازش اولیه اطلاعات بویایی می‌گردد. این تغییرات در نهایت تمامی نواحی از مغز که در بویایی نقش دارند را تحت تأثیر قرار داده و در حافظه بویایی و همچنین پردازش نهایی اطلاعات بویایی اختلال ایجاد می‌کند. در گروه تیمار شده با کوئرستین بازسازی لایه گومرول رخ داده است که ممکن است از تأثیرات منفی دیابت نوع دو بر عملکرد فیزیولوژیک این لایه بکاهد. کوئرستین ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختلف، از جمله بهبود ترشح انسولین، بهبود مقاومت به انسولین، حفظ هموستاز گلوکز، و مهار التهاب، مهار آپوپتوز و کاهش استرس اکسیداتیو منجر به کاهش عوارض ناشی از دیابت بر سیستم بویایی شود. مطالعات نشان داده اند که

منابع

۲. نوروزی، م.، و ولی پور چهارده چریک، س.، ۱۴۰۰. اثر عصاره هیدرو الکلی گیاه بوقناق (*Eryngium campestre*) بر میزان شاخص‌های لیپیدی سرم در موش‌های صحرایی نر بالغ دیابتی. مجله پژوهش‌های جانوری، دوره ۳۴، شماره ۳، صفحه ۲۰۴-۲۱۴

۱. امینی، ن.، شیروی، ع.، میرازی، ن.، حجتی، و.، و عباسعلی پورکبیر، ر.، ۱۳۹۹. اثرات حفاظتی عصاره میوه گیاه تمشک (*Rubus fruticosus* L.) بر عملکرد آنتی‌اکسیدانی در موش‌های صحرایی نر دیابتیک القا شده با استریتوزوتوسین. مجله پژوهش‌های جانوری دوره ۳۳، شماره ۲، صفحات ۱۰۵-۱۱۳.

3. Aime, P., Hegoburu, C., and Jaillard, T., et al. 2012. A physiological increase of insulin in the olfactory bulb decreases detection of a learned

aversive odor and abolishes food odor-induced sniffing behavior in rats. *PLoS One* 7(12), e51227 p.

4. Bhutada, P., Mundhada, Y., and Bansod, K., et al. 2010. Ameliorative effect of quercetin on memory dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Neurobiol Learn Mem* ,94(3), PP: 293-302.
5. Cruz, I.A., and Juarez, R.G., 2016. The role of insulin resistance and glucose metabolism dysregulation in the development of Alzheimer's disease, *Revista de investigacion clinica*, 68(2), 53-58.
6. Cryer, P.E., 2007. Hypoglycemia, functional brain failure, and brain death, *Journal Clin Invest*, 117(4), PP:868-870.
7. Dhanya, R., 2022. Quercetin for managing type 2 diabetes and its complications, an insight into multitarget therapy, *Biomed Pharmacother*, 146, 112560 p.
8. Eitah, H.E., Maklad, Y.A., Abdelkader, N.F., El Din, A.A.G., Badawi, M.A., and Kenawy, S.A., 2019. Modulating impacts of quercetin/sitagliptin combination on streptozotocin-induced diabetes mellitus in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 365, PP:30-40.
9. Eldamarawi, M., and Abdelazeem, M., 2020. Effect of quercetin and metformin on glucose transporter-4 expression, oxidative stress, inflammation markers and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus. *Bull Egypt Soc Physiol Sciences*, 40(2), PP:70-85.
10. Faour, M., Magnan, C., Gurden, H., Martin, C., 2022. Olfaction in the context of obesity and diabetes: insights from animal models to humans. *Neuropharmacology* 206:108923.
11. Furman, BL., 2021. and *Curr Protoc* 1(4), doi:10.1002/cpz1.78 p.
12. Gouveri, E., and Papanas, N., 2021. Olfactory Dysfunction: A complication of diabetes or a factor that complicates glucose metabolism? A narrative review, *Journal Clin Med* 10(23), 5637 p.
13. Hosseini, A., Razavi, B.M., Banach, M., and Hosseinzadeh, H., 2021. Quercetin and metabolic syndrome: A review, *Phyther Res*, 35(10), PP: 5352-5364.
14. Jafarinaia, M., Sadat Hosseini, M., and Kasiri, N., et al, 2020. Quercetin with the potential effect on allergic diseases. *Allergy, Asthma Clin Immunol*. doi:10.1186/s13223-020-00434-0.
15. Kim, S.J., Windon, M.J., and Lin, S.Y., 2019. The association between diabetes and olfactory impairment in adults: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 4(5), PP:465-475.
16. Lietzau, G., Davidsson, W., and Östenson, C.G., et al. 2018. Type 2 diabetes impairs odour detection, olfactory memory and olfactory neuroplasticity; effects partly reversed by the DPP-4 inhibitor Linagliptin, *Acta Neuropathol Commun*, 6(1), PP:1-15.
17. Lietzau, G., Nyström, T., Östenson, C.G., Darsalia, V., and Patrone, C., 2016. Type 2 diabetes-induced neuronal pathology in the piriform cortex of the rat is reversed by the GLP-1 receptor agonist exendin-4. *Oncotarget* 7(5), PP:5865-5876. doi:10.18632/oncotarget.6823.
18. Maciel, R.M., Carvalho, F.B., and Olabiyi, A.A., et al. 2016. Neuroprotective effects of quercetin on memory and anxiogenic-like behavior in diabetic rats: Role of ectonucleotidases and acetylcholinesterase activities, *Biomed Pharmacother*, 84, PP:559-568.
19. Mozzanica, F., Ferrulli, A., and Vujosevic, S., et al. 2022. Olfactory dysfunction and diabetic complications in type 2 diabetic patients: a pilot study. *Endocrine*, 75(3), PP:760-767.
20. Pei, Y., Otieno, D., and Gu, I., et al., 2021. Effect of quercetin on nonshivering thermogenesis of brown adipose tissue in high-fat diet-induced obese mice, *Journal Nutr Biochem*, doi:10.1016/j.jnutbio.2020.108532 p.
21. Poessel, M., Breuer, N., and Joshi, A., et al. 2020. Reduced Olfactory Bulb Volume in Obesity and Its Relation to Metabolic Health Status. *Front Hum Neurosci* 14:586998. doi:10.3389/fnhum.2020.586998 p.
22. Salihoglu, M., Kurt, O., and Ay, S.A., et al. 2018. Retro- and orthonasal olfactory function in relation to olfactory bulb volume in patients with hypogonadotrophic hypogonadism, *Braz Journal Otorhinolaryngol*, doi:10.1016/j.bjorl.2017.07.009 .
23. Sapra, A., and Bhandari, P., 2021. Diabetes Mellitus, Sep 18. *StatPearls [Internet] Treasure Isl StatPearls Publ*.
24. Yang, D.K., and Kang, H.S., 2018. Anti-Diabetic Effect of Cotreatment with Quercetin and Resveratrol in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Biomol Ther (Seoul)* 26(2), PP:130-138. doi:10.4062/biomolther,2017, 254 p.
25. Zaghoul, H., Pallayova, M., Al-Nuaimi, O., Hovis, K.R., and Taheri, S., 2018. Association between diabetes mellitus and olfactory dysfunction: current perspectives and future directions, *Diabet Med* 35(1), PP:41-52.

The effect of quercetin on the olfactory bulb structural changes caused by diabetes in Wistar rats

Yahyaiepour H.R.¹, Ganji F.¹, Nazari Z.^{1*} and Sepehri H.²

¹ Dept. of Biology, Faculty of Science, Golestan University, Gorgan, I.R. of Iran

² Dept. of Physiology, Neuroscience Research Center, Golestan University of Medical Science, Gorgan, I.R. of Iran

Abstract

Quercetin is a flavonoid with antioxidant and anti-inflammatory properties. Considering the effect of diabetes. Since diabetes leads to olfactory dysfunctions, this research was conducted with the aim of the effect of quercetin on the histomorphometric changes of the olfactory bulb caused by diabetes in male Wistar rats. In this experimental study, 24 male Wistar rats were used in this research. Animals were randomly divided into three groups (control group, diabetic group, and quercetin-treated diabetic group). In the second and third groups, diabetes was induced by intraperitoneally injecting 20 mg/kg of streptozotocin for five consecutive days. Rats in the third group were treated with oral administration of 100 mg/kg of quercetin for 35 days. Finally, the olfactory bulbs of all groups were isolated for histomorphometric analysis of the olfactory bulbs. The thickness of the olfactory bulb in the diabetic group decreased compared to the control group. In the quercetin-treated group, an increase in the thickness of the olfactory bulb layers was observed. The number of glomeruli and also the thickness of the inner plexiform layer in the quercetin group significantly increased compared to untreated diabetic rats ($p < 0.05$). The present study indicated that quercetin can modulate the olfactory bulb morphologic changes caused by hyperglycemia. Therefore, quercetin can be used as a food supplement to treat olfactory disorders in diabetic patients.

Keywords: Diabetes mellitus, Flavonoids, Olfactory dysfunction, Streptozotocin.