اثر عصاره گیاه جینسنگ (*Panax ginseng*) بر تغییرات هیستومورفومتریک مخ و مخچه در نوزادان چهارده روزه موش صحرایی مادران دیابتی

اعظم کرمی[1*]، ذبیح‌الله خاکسار[2]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵، ایران

۲- گروه علوم تشریح، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

* مسئول مکاتبات: pkarami79@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۵/۲۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۲/۱۷

چکیده

دیابت بارداری عدم تحمل گلوکز با شدت متغیر است که اولین بار در طی بارداری شروع و یا تشخیص داده می‌شود و می‌تواند در بخش‌های مختلف سیستم عصبی مرکزی ایجاد اختلال کند. هدف از این تحقیق، مطالعه اثر عصاره جینسنگ (*Panax ginseng*) بر تغییرات هیستومورفومتریک مخ و مخچه در نوزادان ۱۴ روزه موش صحرایی مادران دیابتی بود. تعداد ۱۶ موش صحرایی به چهار گروه مساوی شامل کنترل غیر دیابتی، غیر دیابتی دریافت‌کننده عصاره، کنترل دیابتی و دیابتی دریافت‌کننده عصاره تقسیم شد. دیابت در موش‌های گروه‌های دیابتی توسط داروی استرپتوزوتوسین القا گردید و هر چهار گروه با جفت‌گیری طبیعی باردار شدند. گروه‌های دریافت‌کننده عصاره در طول بارداری روزانه به‌میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره جینسنگ را به‌صورت خوراکی دریافت کردند. ۱۴ روز پس از زایمان طبیعی، نوزادان بیهوش شدند. با ایجاد برش در جمجمه، مخ و مخچه خارج گردید. پس از بکارگیری روش‌های بافت‌شناسی، برخی فاکتورهای بافتی اندازه‌گیری گردید. در پایان اطلاعات به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست دانکن مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت ($p\leq ۰/۰۵$). ضخامت و تعداد سلول‌های ماده خاکستری مخ و تعداد سلول‌های ماده سفید مخچه در گروه کنترل دیابتی نسبت به دو گروه غیر دیابتی کاهش معنی‌دار داشت ($p\leq ۰/۰۵$). همچنین کاهش معنی‌داری در تعداد سلول‌های ماده سفید مخ در گروه کنترل دیابتی نسبت به سایر گروه‌ها وجود داشت ($p\leq ۰/۰۵$). عصاره *Panax ginseng* از طریق افزایش تحریک سلول‌های بتای پانکراس و تولید هورمون انسولین، قادر به کنترل هیپرگلیسمی در مادران دیابتی باردار و کاهش اختلالات حاصل از دیابت بر مخ و مخچه نوزادان آنها می‌شود.

کلمات کلیدی: دیابت، مخ، مخچه، عصاره، *Panax ginseng*، استرپتوزوتوسین

مقدمه

پانکراس با ترشح هورمون انسولین میزان قند خون را در حد مناسبی نگه می‌دارد. دیابت شیرین، یک بیماری متابولیک پیشرونده مزمن است که با افزایش قند خون تشخیص داده می‌شود (۵). افزایش قند خون به دلیل عدم جذب سلولی قند خون در اثر کاهش ترشح انسولین (دیابت نوع ۱) و یا مقاومت سلول‌های بدن در برابر انسولین (دیابت نوع ۲) ایجاد می‌شود (۵، ۳۶). دستگاه عصبی یکی از مهم‌ترین دستگاه‌هایی است که در اثر دیابت آسیب می‌بیند (۲۱). شواهدی از اختلالات مغزی در هیپوتالاموس، قشر مخ و

مخچه، بخش‌های مختلف نخاع در مدل‌های آزمایشگاهی القاء دیابت گزارش شده است (٦، ١٩، ٣٩، ٤٠).

جنین در دوران بارداری تحت تأثیر تغییرات هورمونی و متابولیکی بدن مادر قرار دارد و این تغییرات می‌تواند تأثیر قابل ملاحظه‌ای بر رشد و نمو اندام‌های مختلف بدن جنین ایجاد کند (٣٦).

مطالعه بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان داده که افزایش میزان قند خون مادر از طریق جفت به جنین منتقل می‌شود. بنابراین هیپرگلیسمی مادر سبب هیپرگلیسمی جنین خواهد شد (٣٢).

افزایش قند خون و واکنش سریع انسولین مادری منجر به ایجاد ناهنجاری‌هایی در سیستم عصبی جنین از جمله سیستم عصبی مرکزی می‌گردد. آنانسفالی، مننگوسل، حالات غیر طبیعی در مخ، مخچه، نخاع و مهره‌ها مثال‌هایی از این مورد است (١، ٩).

مطالعات خاکسار و همکاران نشان داده است که دیابت مادری می‌تواند باعث بروز تغییراتی در بخش‌های مختلف سیستم اعصاب مرکزی از جمله مخ و مخچه در جنین‌ها و نوزادان موش صحرایی گردد و ابعاد و تعداد نورون‌ها را در این نواحی تحت تأثیر قرار دهد (٢٣، ٢٤، ٢٥، ٢٦).

امروزه به‌دلیل اثرات جانبی زیان‌بار ناشی از مصرف انسولین و داروهای خوراکی کاهنده قند خون، بیماران دیابتی تمایل زیادی به مصرف ترکیبات و داروهای گیاهی دارند (٤٢).

از سوی دیگر استفاده مستمر از داروهای ضددیابتی خوراکی، به‌دلیل تخریب عملکرد سلول‌های بتای پانکراس، نمی‌تواند پاسخگوی کاهش قند خون در درازمدت باشد (١٠).

دست‌یابی به ترکیباتی که بتواند در دوران بارداری با کمترین عوارض جانبی، قند خون را کاهش دهد و همچنین کمترین اثر سوء را بر جنین داشته باشد؛ ضروری به‌نظر می‌رسد. گیاهان دارویی منابع غنی از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی هستند که در طب سنتی برای کنترل و درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله دیابت به‌کار می‌روند. اثرات کاهندگی قند خون در بسیاری از گیاهان دارویی در نمونه‌های حیوانی و آزمایش‌های بالینی بررسی و تأیید شده است (٣٨).

در این تحقیق از ریشه گیاه جینسنگ آسیایی با نام علمی *Panax ginseng* از خانواده Araliaceae استفاده شده است. جینسنگ یک گیاه دارویی شناخته شده در طب سنتی شرقی است و غالباً به‌عنوان سلطان گیاهان دارویی توصیف می‌شود. در طب شرقی، جینسنگ معمولاً در درمان دیابت مورد استفاده قرار می‌گیرد (٤٧).

خاصیت دارویی گیاه جینسنگ مربوط به ریشه آن است. ریشه این گیاه دارای ترکیبات فعال مانند ساپونین‌های تری‌ترپنی، لیپیدها، پلی‌استیلن‌ها، آلکالوییدها، پلی‌ساکاریدها، الیگوپپتیدها، فلاونوییدها، ویتامین‌ها، پپتیدوگلیکان‌ها، اسیدهای چرب و ترکیبات فنولی می‌باشد (٣١، ٤٥).

مهم‌ترین جزء فعال این گیاه، جینسنوزایدها (ساپونین‌ها) هستند که فعالیت‌های فارماکولوژیکی متعدد از جمله خاصیت ضددیابتی و کاهندگی قند خون را دارند (٤).

دیابت بارداری پیامدهای متعدد و خطرناکی در سیستم اعصاب مرکزی جنین به همراه دارد. نظر به خاصیت هیپوگلیسمیک ریشه گیاه جینسنگ و اینکه در کشور ما تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با تأثیر این گیاه در کاهش قند خون مادران باردار دیابتی انجام نشده است؛ بنابراین هدف از این پژوهش مطالعه تغییرات هیستومورفومتریک احتمالی حاصل از تجویز عصاره الکلی ریشه گیاه *Panax ginseng* بر مخ و مخچه جنین‌ها و نوزادان موش صحرایی مادران مبتلا به دیابت تجربی بود.

مواد و روش کار

حیوانات آزمایشگاهی: تعداد ۱۶ موش صحرایی سفید ماده بالغ از نژاد *Sprague dawley* با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم و هشت سر موش صحرایی نر با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم از مؤسسه حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی شیراز تهیه شد.

موش‌ها، در شرایط آزمایشگاهی یعنی ۱۲ ساعت در تاریکی و ۱۲ ساعت در روشنایی و نیز درجه حرارت ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد، قرار گرفتند و به‌منظور سازگاری با محیط جدید به مدت ۱۰ روز با غذای استاندارد و آب کافی تغذیه شدند. درون هر قفس دو قطعه موش قرار گرفت.

آماده‌سازی عصاره الکلی: پس از تهیه ریشه خام گیاه جینسنگ (*Panax ginseng*) و تأیید آن توسط بخش گیاهان دارویی دانشگاه علوم پزشکی شیراز، این ریشه در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد به مدت دو ساعت بخارپز شد. پس از این مرحله ریشه‌ها در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد خشک شدند. فرآورده حاصل، جینسنگ قرمز نامیده می‌شود (۳۳).

ریشه‌های جینسنگ قرمز توسط آسیاب برقی، پودر شد. ۱۰۰۰ گرم از پودر ریشه جینسنگ قرمز در دو لیتر اتانول ۹۰ درصد خیسانده و به مدت ۵ روز در یخچال نگه‌داری و این مخلوط روزانه به‌هم زده می‌شد. پس از گذشت پنج روز محلول حاصل از کاغذ صافی عبور داده شد و درون آون ۳۷ درجه سانتی‌گراد خشک گردید (۲).

پودر خشک شده عصاره جینسنگ قرمز، روزانه به‌میزان مصرف مورد نیاز، در آب حل و توسط لوله دهانی مخصوص (نیدل گاواژ) به حیوانات خورانده شد.

گروه‌های مورد مطالعه: پس از ۱۰ روز موش‌های ماده به‌صورت تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند:

گروه اول (گروه کنترل غیردیابتی) که دیابتی نشدند و در طول بارداری روزانه معادل حجم گروه‌های دوم و چهارم آب مقطر را به‌صورت خوراکی دریافت کردند.

گروه دوم (گروه غیردیابتی دریافت‌کننده عصاره) که دیابتی نشدند و در طول بارداری روزانه به میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره جینسنگ قرمز را به‌صورت خوراکی دریافت کردند (۲).

گروه سوم (گروه کنترل دیابتی) که دیابتی شدند و در طول بارداری روزانه معادل حجم گروه‌های دوم و چهارم آب مقطر را به‌صورت خوراکی دریافت کردند.

گروه چهارم (گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره) که دیابتی شدند و در طول بارداری روزانه به‌میزان ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره جینسنگ قرمز را به‌صورت خوراکی دریافت کردند (۲).

ایجاد دیابت القایی در موش‌های صحرایی: برای دیابتی کردن موش‌ها، داروی استرپتوزوتوسین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن و به‌صورت داخل صفاقی به موش‌های گروه سوم و چهارم تزریق شد (۳). آزمایش قند خون قبل از تزریق، یک روز و ۱۰ روز بعد از تزریق برای برای تأیید دیابت انجام شد. مبنای دیابتی شدن، قند خون بالاتر از ۲۵۰ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر در نظر گرفته شد (۲۰).

انجام آزمایش: پس از تثبیت دیابت (افزایش قند خون و افزایش حجم ادرار)، موش‌ها برای ایجاد باروری در مرحله استروس سیکل جنسی (با توجه به گسترش واژن)، در کنار موش نر قرار داده شد. تأیید جفت‌گیری با روش مشاهده پلاک‌های واژینال انجام می‌گرفت. در طول دوره بارداری چهار گروه مورد آزمایش قرار گرفتند. پس از اتمام دوران بارداری و انجام زایمان طبیعی، نوزادان متولد شده در تمام گروه‌های مورد مطالعه، در شرایط یکسان و در خانه حیوانات نگهداری شدند.

چهارده روز پس از تولد، از هر گروه ۵ نوزاد بیهوش شدند. سپس توسط وسایل معمول تشریح و ایجاد برش در جمجمه، مخ و مخچه خارج گردید تا مراحل روند تشکیل و تکامل سیستم عصبی مرکزی آنها مورد بررسی هیستومورفومتریک قرار گیرد.

مخ و مخچه پس از شستشو با سرم فیزیولوژی، در محلول بافر فرمالین ۱۰ درصد تثبیت گردید.

پس از انجام مراحل آماده‌سازی بافتی، تهیه بلوک‌های پارافینی و ایجاد برش‌های سریال ۵ میکرونی از بلوک‌ها و قرارگیری برش‌ها بر روی لام‌های میکروسکوپی، مقاطع با هماتوکسیلین-ائوزین و ماسون‌تری‌کروم سبز رنگ‌آمیزی شدند. سپس موارد زیر توسط میکروسکوپ نوری مطالعه و اندازه‌گیری گردید: ضخامت ماده سفید و خاکستری، نسبت ماده خاکستری به ماده سفید، تعداد سلول‌های عصبی و نوروگلی در ماده سفید و خاکستری در واحد سطح، ضخامت لایه‌های مولکولی ماده خاکستری مخ و همچنین قطر سلول‌های پورکینژ در ماده خاکستری مخچه. اندازه‌گیری‌ها به دو روش استاندارد میکرومتری و میکروسکوپ نوری Olympus BX51 (ساخت ژاپن) و نرم‌افزار Olysia انجام شد.

جهت شمارش تعداد سلول‌ها، اندازه‌گیری ضخامت ماده خاکستری و سفید و تعیین نسبت ماده خاکستری به سفید، حداقل ٦ منطقه از ناحیه مورد نظر مورد بررسی قرار گرفت و میانگین آنها به‌طور جداگانه ثبت شد.

تجزیه و تحلیل آماری: اطلاعات به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و تست دانکن مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت. مرز استنتاج آماری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

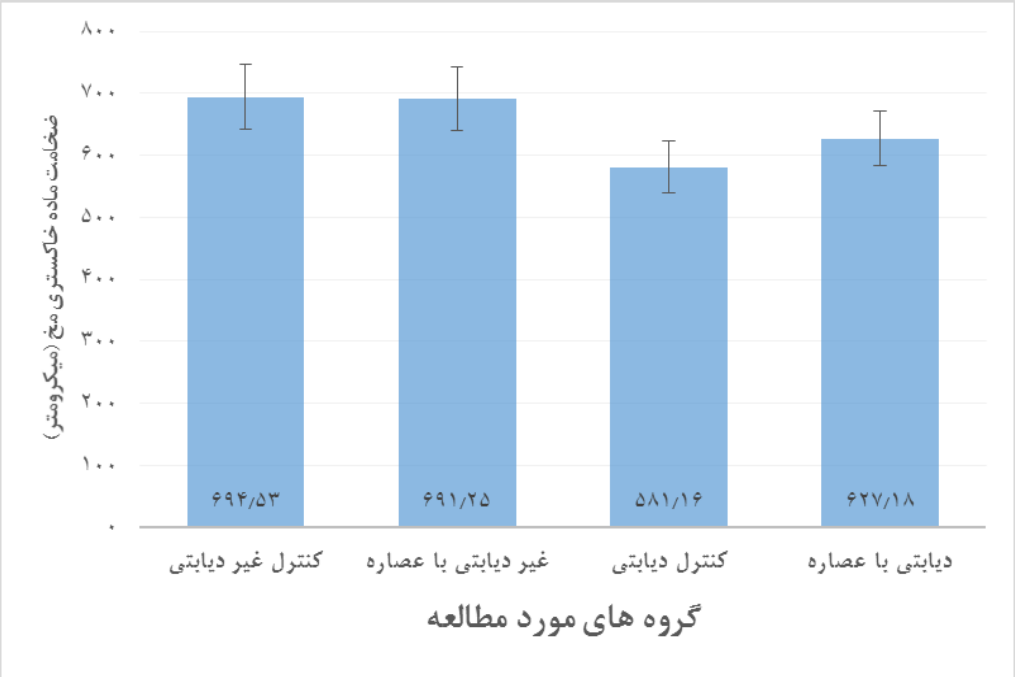
نتایج

جدول ۱ و نمودارهای ۱ تا ٤ نشان‌دهنده تعداد سلول‌ها و ابعاد مخ و مخچه در نوزادان ١٤ روزه در هر چهار گروه مورد مطالعه می‌باشد. ضخامت و تعداد سلول‌های ماده خاکستری مخ و تعداد سلول‌های ماده سفید مخچه در نوزادان ١٤ روزه متولد شده از گروه کنترل مادران دیابتی نسبت به دو گروه مادران غیر دیابتی کاهش معنی‌دار داشته است ($p \leq ۰/۰۵$). این فاکتورها در نوزادان ١٤ روزه متولد شده از گروه مادران دیابتی دریافت‌کننده عصاره *Panax ginseng*، نسبت به هر دو گروه نوزادان مادران غیر دیابتی کاهش و نسبت به گروه کنترل مادران دیابتی افزایش داشت اما در مطالعات آماری، این تغییرات معنی‌دار نبود ($p>۰/۰۵$). کاهش معنی‌داری در تعداد سلول‌های ماده سفید مخ در نوزادان ١٤ روزه گروه کنترل مادران دیابتی نسبت به دو گروه مادران غیردیابتی و گروه مادران دیابتی دریافت‌کننده عصاره وجود داشت ($p\leq ۰/۰۵$) (نمودارهای ۱ تا ٤).

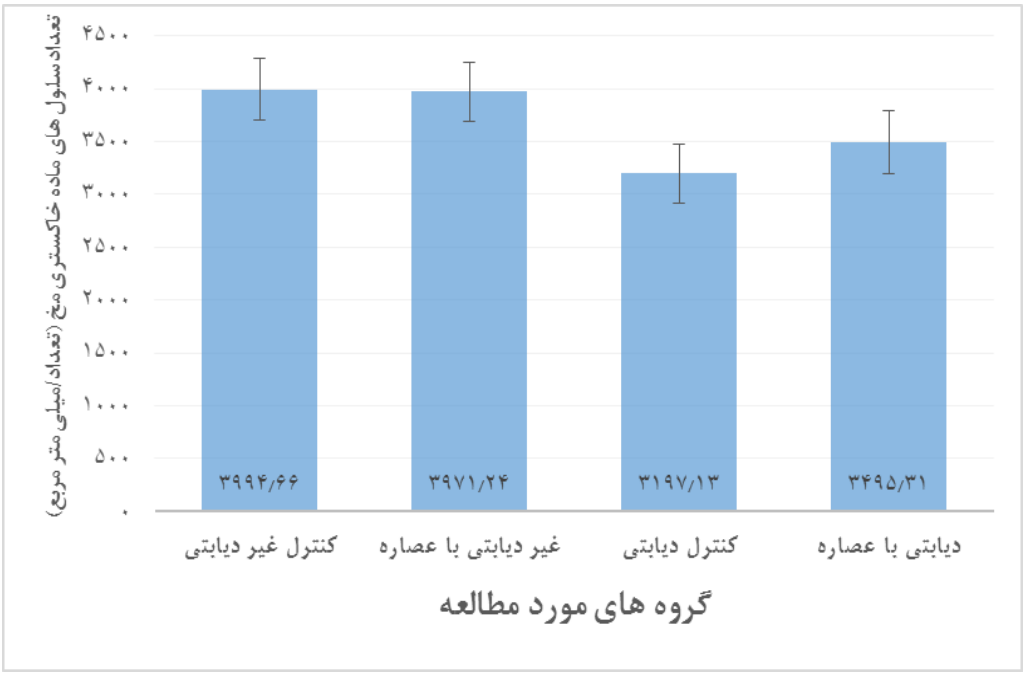
جدول ۱- مقایسه میانگین ± انحراف معیار تعداد سلول‌ها و ابعاد مخ و مخچه در نوزادان ۱۴ روزه در چهار گروه مورد مطالعه

گروه / فاکتورهای مورد مطالعه	مادران غیردیابتی		مادران دیابتی	
	کنترل	عصاره جینسنگ	کنترل	عصاره جینسنگ
ضخامت ماده خاکستری مخ (میکرومتر)	۶۹۴/۵۳ ± ۵۱/۷۵ A	۶۹۱/۲۵ ± ۵۰/۶۶ A	۵۸۱/۱۶ ± ۴۲/۱۶ B	۶۲۷/۱۸ ± ۴۴/۳۶ AB
ضخامت ماده سفید مخ (میکرومتر)	۵۳۰/۴۸ ± ۴۱/۲۷	۵۳۲ /۷۵ ± ۴۰/۶۲	۴۹۱/۳۲ ± ۳۹/۶۷	۵۰۹/۲۸ ± ۴۳/۲۲
تعداد بر واحد سطح سلول‌های ماده خاکستری مخ	۳۹۹۴/۶۶± ۲۸۸/۱۲ A	۳۹۷۱/۲۴ ± ۲۸۱/۶۵ A	۳۱۹۷/۱۳ ± ۲۷۸/۳۴ B	۳۴۹۵/۳۱ ±۲۹۴/۱۱ AB
تعداد بر واحد سطح سلول‌های ماده سفید مخ	۲۶۸۵/۳۴ ± ۲۱۴/۲۸ A	۲۷۰۴/۶۲ ± ۲۲۹/۳۵ A	۲۰۹۲/۳۹± ۱۹۴/۱۸ B	۲۵۴۷/۱۷ ± ۱۸۷/۱۶ A
ضخامت لایه مولکولار مخ (میکرومتر)	۱۵۱/۷۶ ±۱۴/۸۹	۱۴۸/۹۲ ± ۱۲/۲۷	۱۳۱/۱۲ ± ۱۳/۳۹	۱۴۰/۶۸ ± ۱۲/۲۹
نسبت ماده خاکستری به سفید در مخ	۱/۲۲ ± ۰/۰۹	۱/۲۱ ± ۰/۰۸	۱/۱۳ ± ۰/۰۸	۱/۱۷ ± ۰/۰۷
ضخامت ماده خاکستری مخچه (میکرومتر)	۴۶۰/۳۸ ± ۴۲/۱۷	۴۵۷/۶۶ ± ۳۹/۳۷	۴۰۲/۱۷ ± ۳۸/۹۵	۴۳۹/۰۱ ± ۴۳/۸۱
ضخامت ماده سفید مخچه (میکرومتر)	۹۱/۲۹ ± ۹/۲۷	۹۳/۰۴ ± ۱۰/۲۴	۸۰/۴۸ ± ۹/۵۶	۸۵/۹۵ ±۸/۶۶
تعداد بر واحد سطح سلول‌های ماده خاکستری مخچه	۱۲۶۹۱/۳۶ ± ۷۸۱/۴۳	۱۲۶۲۸/۷۵ ± ۷۰۱/۳۸	۱۲۰۱۳/۵۹ ± ۶۱۴/۳۶	۱۲۵۰۲/۸۳ ± ۷۲۲/۱۱
تعداد بر واحد سطح سلول‌های ماده سفید مخچه	۴۴۳۸/۷۵ ± ۲۵۶/۱۹ A	۴۴۷۲/۲۱ ± ۲۷۵/۱۶ A	۳۷۶۹/۱۱ ± ۲۱۸/۴۲ B	۴۰۸۷/۳۶ ±۲۳۹/۲۱ AB
قطر سلول‌های پورکنژ مخچه (میکرومتر)	۱۸/۳۹ ± ۱/۷۸	۱۸/۲۴ ± ۱/۶۵	۱۶/۰۴ ± ۱/۶۹	۱۷/۳۸ ± ۱/۴۱
نسبت ماده خاکستری به سفید در مخچه	۹/۴۵ ± ۰/۹۱	۹/۳۸ ± ۰/۸۷	۷/۹۸ ± ۰/۷۹	۸/۶۱ ± ۰/۸۳

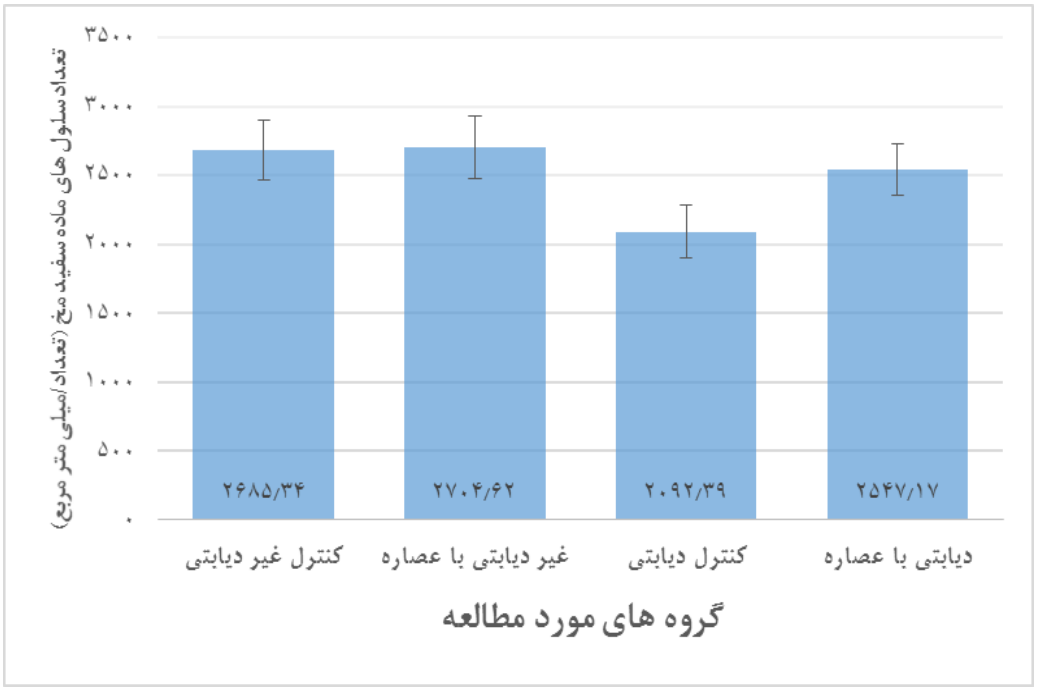
حروف انگلیسی غیر مشابه در ردیف‌های افقی نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها می‌باشد ($p\leq ۰/۰۵$).



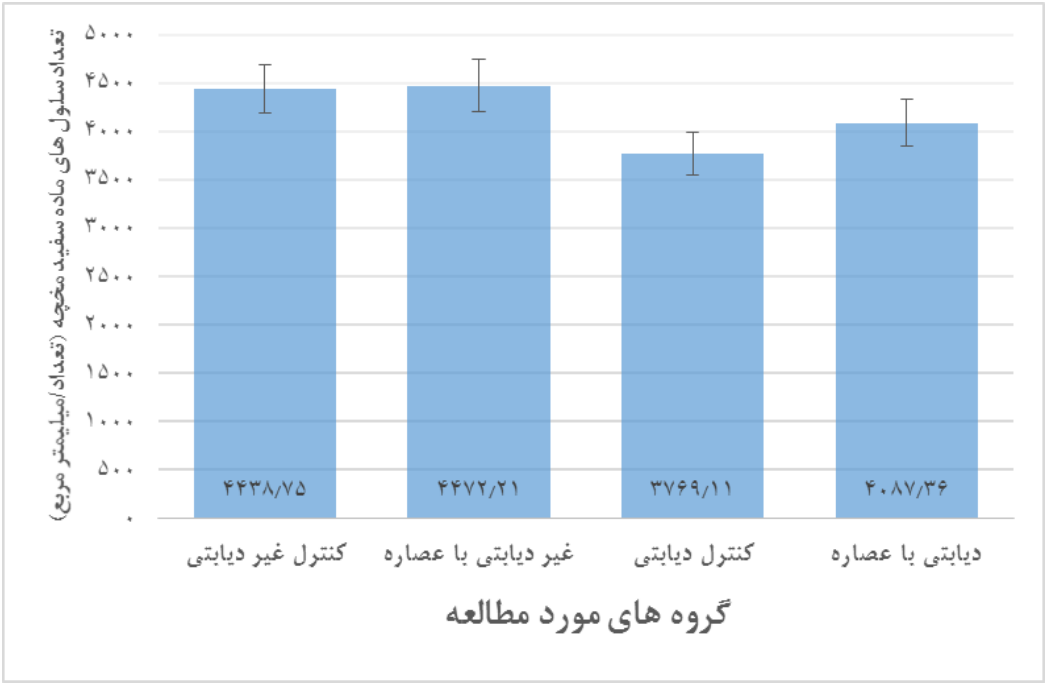
نمودار ۱- مقایسه میانگین ± انحراف معیار ضخامت ماده خاکستری مخ در نوزادان ۱۴ روزه در چهار گروه مورد مطالعه



نمودار ۲- مقایسه میانگین ± انحراف معیار تعداد سلول‌های ماده خاکستری مخ در نوزادان ۱٤ روزه در چهار گروه مورد مطالعه



نمودار ۳- مقایسه میانگین ± انحراف معیار تعداد سلول‌های ماده سفید مخ در نوزادان ۱٤ روزه در چهار گروه مورد مطالعه



نمودار ٤- مقایسه میانگین ± انحراف معیار تعداد سلول‌های ماده سفید مخچه در نوزادان ١٤ روزه در چهار گروه مورد مطالعه

بحث

فاکتورهای مورد مطالعه در این تحقیق در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه‌های غیردیابتی کاهش داشته است. از بین این فاکتورها، ضخامت ماده خاکستری مخ، تعداد سلول‌های ماده خاکستری و سفید مخ و تعداد سلول‌های ماده سفید مخچه در گروه کنترل دیابتی نسبت به گروه‌های غیردیابتی تفاوت معنی‌دار داشت. مقایسه اندازه این فاکتورها در گروه دیابتی دریافت‌کننده عصاره نسبت به سایر گروه‌های مورد مطالعه، نشان داد که فاکتورهای مورد مطالعه در این گروه به گروه‌های غیر دیابتی نزدیک شده بود و حتی تعداد سلول‌های ماده سفید مخ با گروه‌های غیردیابتی تفاوت اندک و غیر معنی‌داری را نشان داد. در واقع این موضوع موفقیت عصاره *Panax ginseng* را در کاهش قند خون مادران دیابتی و در نتیجه کاهش آسیب‌های دیابت مادر بر جنین‌ها و نوزادان، تأیید می‌کند.

مشخص شده است دیابت بارداری می‌تواند باعث القای اختلال تکاملی در سیستم عصبی مرکزی شود و در نتیجه، منجر به تغییر در وقایع تکاملی مانند نوروژنزیس، مهاجرت نورونی و تمایز و بقای سلولی گردد. دیابت بارداری می‌تواند بر روی بیان برخی از ژن‌هایی که تکامل و رشد مغز را تنظیم می‌کنند؛ اثر سوء داشته باشد (٢٢).

در مطالعه صورت‌گرفته بر روی اثرات دیابت مادری بر بطن‌های جانبی مغز نوزادان موش صحرایی مشخص شد که دیابت مادری با اثر بر روی نفوذپذیری سد خونی-مغزی باعث تولید مقدار زیادی مایع مغزی-نخاعی و در نتیجه ایجاد بی‌نظمی‌های مغزی مثل هیدروسفالی می‌گردد (٤٣).

مطالعات مختلف نشان داده‌اند دیابت مادری منجر به کاهش تعداد سلول‌های ماده خاکستری و سفید مخ، ضخامت ماده خاکستری، نسبت ماده خاکستری به سفید و ضخامت لایه مولکولار مخ در جنین‌ها و نوزادان موش‌های صحرایی می‌گردد (١٥، ١٦، ٢٥،

(۲۶).

تشکیلات هیپوکامپ، ساختار مهمی در پردازش حافظه است و منطقه مستعد و حساسی از مغز است که در یادگیری و حافظه فضایی مهم است. هیپوکامپ به‌طور وسیعی مستعد آسیب در برابر بیماری‌ها و عوامل توکسیک شامل هیپوکسی، ایسکمی، هیپوگلیسمی و هیپرگلیسمی می‌باشد (۱٤و ٤۳). در مطالعات دیگر مشخص شده است که تشکیلات هیپوکامپ، یکی از نواحی حساس به گلوکز و ناحیه اصلی در تشکیل و تداوم حافظه درازمدت است که در جریان دیابت بارداری تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۲۹).

مخچه یکی دیگر از ساختارهای مغز است که به‌شدت تحت تأثیر دیابت قرار می‌گیرد. در مطالعات انجام شده، ناهنجاری‌هایی مانند عدم تشکیل مخچه و هیپوپلازی مخچه در نوزادان مادران مبتلا به دیابت گزارش شده است (۱۸). علاوه بر این، نتایج مطالعه انجام شده بر روی اثر دیابت مادری بر تغییرات هیستومورفومتریک مخچه نوزادان موش صحرایی، نشان داد که هیپرگلیسمی که در اثر دیابت مادری در جنین رخ می‌دهد، سبب کاهش تعداد سلول‌ها و ضخامت ماده خاکستری و سفید مخچه می‌گردد (۲٤).

در حال حاضر گیاهان دارویی خوراکی با خاصیت ضد دیابتی به‌ویژه آن دسته که خواص سمی کمتری دارند؛ مورد توجه هستند. جینسنگ و جینسنوزایدهای آن دارای چند عمل فارماکولوژیکی مهم برای درمان بیماری‌های مختلف مانند قند خون بالا، محافظت کبد، ایسکمی مغزی، فشار خون بالا و چربی خون در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می‌باشند (۲، ۸). خاصیت دارویی گیاه جینسنگ مربوط به ریشه آن است. تاکنون بیش از ۲۰۰ ماده مؤثر از ریشه *Panax ginseng* استخراج شده است. این ترکیبات فعال شامل ساپونین‌های تری‌ترپنی، لیپیدها، پلی‌استیلن‌ها، آلکالوئیدها، پلی‌ساکارید، الیگوساکاریدها، الیگوپپتیدها، فلاونوییدها، ویتامین‌ها، پپتیدوگلیکان، ترکیبات نیتروژنی، اسیدهای چرب و ترکیبات فنولی می‌باشد (۳۱، ۵۱). مهم‌ترین جزء فعال این گیاه، جینسنوزایدها (ساپونین‌ها) هستند که فعالیت‌های فارماکولوژیکی و اثرات درمانی متعدد از جمله خاصیت کاهندگی قند خون و ضد دیابت را دارند (٤).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که پلی‌پپتیدهای فعال در گیاه می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو سبب بهبود مقاومت به انسولین شود (۵۰). همچنین گزارش شده که محتوای ترکیبات فنولیک بیواکتیو موجود در ریشه جینسنگ سبب کاهش گلوکز پلاسما و افزایش انسولین و سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی می‌شود (٤۹). در مطالعه‌ای اثرات متوسط آنتی‌اکسیدانی و کاهشی در قند خون توسط ساپونین گزارش شد (۷).

خاصیت آنتی‌هیپرگلیسمیک و ضد چاقی ترکیبات حاوی ساپونین به‌دلیل تحریک ترشح انسولین و لپتین توسط این ترکیبات است (٤۸). گزارش شده است که ساپونین‌های موجود در گیاهان نسبت به فلاونوییدها در ایجاد خاصیت ضددیابتی بسیار مهم‌تر هستند. فلاونوییدها بیشتر خواص ضد اکسیداتیو دارند (۱۳). مکانیسم اثر گیاهانی که خاصیت هیپوگلیسمیک دارند می‌تواند از طریق افزایش آزادسازی انسولین و یا افزایش مصرف گلوکز در سلول‌های محیطی و حساس‌تر کردن سلول‌ها نسبت به انسولین باشد. عصاره گیاهان با جلوگیری از دفع و تخریب انسولین توسط کلیه‌ها و اثر مهارکنندگی بر آنزیم‌های کاتابولیزه‌کننده انسولین مانند گلوتاتیون انسولین ترانس هیدرولاز و انسولیناز می‌توانند اثرات کاهشی بر قند خون داشته باشند (۱۲).

چو و همکاران در سال ۲۰۰٦ نشان دادند که

جینسنوزایدهای استخراج شده از ریشه گیاه جینسنگ باعث کاهش سطوح گلوکز، کلسترول، تری‌گلیسرید و همچنین استرس اکسیداتیو در چشم و کلیه موش‌های دیابتی می‌شود (۱۱).

لو در سال ۲۰۰۹ با بررسی مکانیسم اثر گیاه جینسنگ بر دیابت القا شده توسط استرپتوزتوسین نشان دادند که این گیاه از طریق افزایش تولید هورمون انسولین و کاهش آپوپتوز سلول‌های بتای پانکراس قادر به کنترل هیپرگلیسمی در موش صحرایی است (۳۵).

حسینی و همکاران در سال ۲۰۱۱ با بررسی اثر عصاره جینسنگ بر میزان قند خون، لیپید سرم و بیومارکرهای کبدی و کلیوی در موش‌های صحرایی دیابتی گزارش کردند که جینسنگ علاوه بر کاهش قند خون، قادر به کاهش عوارض ناشی از دیابت مانند کنترل افزایش چربی خون و همچنین بهبود آسیب‌های کلیوی در این حیوانات می باشد (۱۷).

فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره جینسنگ ممکن است پانکراس و بافت‌های دیگر را از استرس اکسیداتیو در طول هیپرگلیسمی محافظت نماید (۳۰).

آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیب‌هایی هستند که غشاهای سلولی و ترکیب‌های مختلف موجود زنده را در مقابل اکسیدان‌ها محافظت می‌کنند. مکانیسم عمل این ترکیب‌ها، جمع‌آوری رادیکال‌های آزاد، واگذاری الکترون به اکسیدان‌ها و غیرفعال کردن آنها می‌باشد (٤٤).

عصاره ریشه جینسنگ ممکن است عمل ضد دیابتی خود را از طریق انواع مکانیسم‌های عمل بر روی سلول‌های بتای پانکراس و بافت هدف اعمال نماید. درمان با جینسنگ سبب افزایش ترشح انسولین از طریق افزایش تحریک سلول‌های بتای پانکراس می‌گردد (۲۸).

درمان دراز مدت با جینسنگ، منجر به افزایش متابولیسم و بهبود ترشح انسولین برای دفع گلوکز می‌شود (٤). افزایش میزان متابولیسم ممکن است ناشی از توانایی جینسنگ برای افزایش گلیکولیز هوازی باشد (٤٦). در مطالعه Ohnishi در سال ۱۹۹٦، بیان شده است که جینسنگ منجر به افزایش فعالیت پروتئین ناقل گلوکز، کاهش میزان جذب گلوکز، کاهش گلیکوژنولیز و بنابراین کاهش قند خون می‌گردد (۳۷).

نتیجه‌گیری

ریشه گیاه جینسنگ از طریق افزایش تولید هورمون انسولین، مهار مقاومت به انسولین، کاهش آپوپتوز سلول‌های بتای پانکراس و در نهایت کاهش قند خون، قادر به کنترل هیپرگلیسمی است. بنابراین شاید این گیاه بتواند به عنوان گزینه‌ای مناسب برای ساخت دارویی برای مقابله با دیابت بارداری پیشنهاد گردد.

منابع

1. Aberg A., Westbom L., Kallen B., 2002. Congenital malformation among infants whose mothers had gestational diabetes or pre-existing diabetes. *Early Human Development*, 61: 85-95.

2. Abo-Raya A.O., Alfky N.A., Elgazar M.F., 2013. Anti-obesity and antidiabetic activities of red ginseng plant extract in obese diabetic male rats. *Global Journal of Pharmacology*, 7 (4): 390-397.

3. Anwar M.M., Meki A.R., 2004. Oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats: Effects of garlic oil and melatonin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular and Integrative Physiology*, 135(4): 539-547.

4. Attele A.S., Wu J.A., Yuan C.S., 1999. Ginseng pharmacology: multiple constituents and multiple actions. *Biochemistry and Pharmacology*, 58: 1685-1693.

5. Balakumar P., Chakkarwar V.A., Singh, M., 2009. Ameliorative effect of combination of benfotiamine and

Journal of Ethnopharmacology, 141(1): 228-233.

14. Hami J., Sadr-Nabavi A., Sankian M., Balali-Mood M., Haghir H., 2013. The effects of maternal diabetes on expression of insulin-like growth factor-1 and insulin receptors in male developing rat hippocampus. *Brain Structure and Function*, 218(1): 73-84.

15. Hashemi S., Khaksar Z., Rafati A.R., 2015. Morphometric study of the effect of walnut (*Juglans Regia*) leaf extract on cerebrum malformation in offsprings of diabetic rats. *Biomedical and Pharmacology Journal*, 8(1): 467-475.

16. Hashemi S., Khaksar Z., Tadjalli M., 2015. Morphometric study of the effect of Walnut (Juglans regia) leaf extract on cerebrum malformation in fetuses of diabetic rats. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2): 441-445.

17. Hosseini S., Amoghli-Tabrizi B., Mazlom Mogaddam S., 2011. Evaluation at ginseng on lipid profiles, liver and renal markers in diabetic rats. *ZUMS Journal*, 19(75): 11-17.

18. Hoveyda, N., Shield, J.P, Garrett, C., Chong, W.K., Beardsall, K. and Bentsi-Enchill. E. 1999. Neonatal diabetes mellitus and cerebellar hypoplasia/agenesis: report of a new recessive syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 36: 700-704.

19. Jackson-Guilford J., Leander J.D., Nisenbaum L.K., 2000. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cell proliferation in the rat dentate gyrus. *Neuroscience Letters*, 293(2): 91-94.

20. Jafari Barmak M., Khaksar Z., 2012. Effect of Aloe vera extract on testicular tissue of embryo of diabetic rats. *Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal*, 17(2): 149-155.

21. Jones C.W., 2001. Gestational diabetes and its impact on the neonate. *Neonatal Network*, 20(6): 17-23.

fenofibrate in diabetes-induced vascular endothelial dysfunction and nephropathy in the rat. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 320: 149-162.

6. Beauquis J., Saravia F., Coulaud J., Roig P., Dardenne M., Homo-Delarche F., 2008. Prominently decreased hippocampal neurogenesis in a spontaneous model of type 1 diabetes, thenonobese diabetic mouse. *Experimental Neurology*, 210(2): 359-367.

7. Bi L., Tian X., Dou F., Hong L., Tang H., Wang S., 2012. New antioxidant and antiglycation active triterpenoid saponins from the root bark of *Aralia taibaiensis*. *Fitoterapia*, 83(1): 234-240.

8. Bin N.H., Min G.J., Tong H.K., 2013. The efficacy of red ginseng in type 1 and type 2 diabetes in animals. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID 593181, 7 pages.

9. Braak E.W., Evers I.M., Willem Erkelens D., Visser G.H., 2002. Maternal hypoglycemia during pregnancy in type 1 diabetes: maternal and fetal consequences. *Diabetes Metabolism Research Review*, 18(2): 96-105.

10. Charpentier G., 2002. Oral combination therapy for type 2 diabetes. *Diabetes/ metabolism Research and Reviews*, 18(3): 70-76.

11. Cho W.C., Chung W.S., Lee S.K., Leung A.W., Cheng C.H., Yue K.K., 2006. Ginsenoside Re of *Panax ginseng* possesses significant antioxidant and anti hyperlipidemic efficacies in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 550: 173-179.

12. Dae Y., Daily J., Hyun J., Park S., 2010. Antidiabetic effects of fermented soybean products on type 2 diabetes. *Nutrition Research*, 30(1): 1-13.

13. Deng Y., He K., Ye X., Chen X., Huang J., Li X., 2012. Saponin rich fractions from *Polygonatum odoratum* (Mill.) Druce with more potential hypoglycemic effects.

22. Kainer F., Prechtl H.F., Engele H., Einspieler C., 1997. Assessment of the quality of general movements in fetuses and infants of women with type-I diabetes mellitus. *Early Human Development*, 50(1): 13-25.

23. Khaksar Z., Hematian H., Jelodar G.A., 2010. Morphological changes in the brachial enlargement of the spinal cord in offspring of diabetic rat. *Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University*, 11(2): 119-124.

24. Khaksar Z., Jelodar G.A., Hematian H., 2010. Effect of maternal diabetes on morphometric changes of cerebellum in offsprings of rats. *Journal of Shaheed Sadoughi University of Medical Sciences*, 18(1): 56-63.

25. Khaksar Z., Jelodar G.A., Hematian H., 2011. Cerebrum malformation in offspring of diabetic mothers. *Comparative Clinical Pathology*, *DOI*: 10.1007/s00580-010-1160-1169.

26. Khaksar Z., Jelodar G.A., Hematian H., 2011. Morphometric study of cerebrum in fetuses of diabetic mothers. *Iranian Journal of Veterinary Research, Shiraz University*, 12(3): 199-204.

27. Khaksar Z., Tajali M., Hashemi S.S., 2012. Effects of Juglans Regia Leaves thanolic Extract on Changes of Spinal Cord Lumbo-Sacral Region in Diabetic Rats Fetus. *Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences*, 17(5): 449-459.

28. Kimura M., Waki I., Chujo T., Kikuchi T., Hiyama C., Yamazaki K., Tanaka O., 1981. Effects of hypoglycemic components in ginseng radix on blood insulin level in alloxan diabetic mice and on insulin release from perfused rat pancreas. *Journal of Pharmacobiodynamics*, 4: 410-417.

29. Kinney B.A., Rabe M.B., Jensen R.A., Steger R.W., 2003. Maternal hyperglycemia leads to genderdependent deficits in learning and memory in offspring. *Experimental Biology and Medicine*, 228(2): 152-159.

30. Kitts D.D., Wijewickreme A.N., Hu C., 2000. Antioxidant properties of a North American ginseng extract. *Molecular and Cell Biochemistry*, 203: 1-10.

31. Kumar A., 1993. Chemopreventive action of ginseng on DMBA induced skin papillomagenesis in the skin of Swiss albino mice. Proceedings of the 6th International Ginseng Symposium; Sept 6-9; Seoul Olympic Parktel. Seoul, Korea: Korea Ginseng and Tobacco Research Institute, pp: 66-68.

32. Lampl M., Jeanty P., 2004. Exposure to maternal diabetes is associated with altered fetal growth patterns: A hypothesis regarding metabolic allocation to growth under hyperglycemic-hypoxemic conditions. *American Journal of Human Biology*, 16(3): 237-263.

33. Lee M.R., Yun B.S., In O.H., Sung C.K., 2011. Comparative Study of Korean White, Red, and Black Ginseng Extract on Cholinesterase Inhibitory Activity and Cholinergic Function. *Journal of Ginseng Research*, 35(4): 421-428.

34. Luis-Rodríguez D., Martínez-Castelao V., Gorriz J.L., De-Alvaro F., Navarro-Gonzalez J.F., .2012. Pathophysiological role and therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy. *World Journal of Diabetes*, 15: 7-18.

35. Luo J.Z., Luo L., 2009. Ginseng on Hyperglycemia: Effects and Mechanisms. *E CAM*, 6(4): 423-427.

36. Nakamura U., Iwase M., Uchizono Y., Sonoki K., Sasaki N., Imoto H., Goto D., Iida M., 2006. Rapid intracellular acidification and cell death by H2O2 and alloxan in pancreatic ß cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 40: 2047-2055.

37. Ohnishi Y., Takagi S., Miura T., Usami, M., Kako M., Ishihara E., Yano H., Tanigawa K., Seino Y., 1996. Effect of ginseng radix on GLUT2 protein content in mouse liver in normal and epinephrine induced hyperglycemic mice. *Biological*

Endocrine and Metabolic Agents, 1: 99-117.

45. Vuksan V., Sung M.K., Sievenpiper J.L., Stavro P.M., Jenkins A.L., Di Buono M., 2006. Korean red ginseng (*Panax ginseng*) improves glucose and insulin regulation in well-controlled, type 2 diabetes: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study of efficacy and safety. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 18: 46-56.

46. Wang B.X., Zhou Q.L., Yang M., Wang Y., Cui Z.Y., Liu Y.Q., Ikejima T., 2003. Hypoglycemic mechanism of ginseng glycopeptide. *Acta Pharmacologica Sinica*, 24: 61-66.

47. Xie J.T., Mehendale S., Yuan C.S., 2005. Ginseng and diabetes. *The American Journal of Chinese Medicine*, 33(3): 397-404.

48. Yang, C., Wang, J., Zhao, Y., Shen, L., Jiang, X. and Xie, Z., 2010. Anti-diabetic effects of *Panax notoginseng* saponins and its major anti-hyperglycemic components. *Journal of Ethnopharmacology*, 130(2): 231-236.

49. Yoo K., Lee C., Lo Y., Moon B., 2012. The hypoglycemic effects of American red ginseng (*Panax quinquefolius*) on a diabetic mouse model. *Journal of Food Science*, 77(7): 147-152.

50. Zhang W., Zheng L., Zhang Z., Hai C., 2012. Protective effect of a water-soluble polysaccharide from Salvia miltiorrhiza Bunge on insulin resistance in rats. *Carbohydrate Polymers*, 89: 890-898.

51. Zhu S., Zou K., Cai S., Meselhy M.R., Komatsu K., 2004. Simultaneous determination of triterpene saponins in ginseng drugs by high performance liquid chromatography. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 52: 995-998.

and Pharmaceutical Bulletin, 19: 1238-1240.

38. Omar E.A., Kam A., Alqahtani A., Li K.M., Razmovski V., Nammi S., 2010. Herbal medicines and nutraceuticals for diabetic vascular complications: mechanisms of action and bioactive phytochemicals. *Current Pharmaceutical Design*, 16: 3776-3807.

39. Reagan L.P., Gorovits N., Hoskin, E.K., Alves S.E., Katz E.B., Grillo C.A., 2001. Localization and regulation of GLUTx1 glucose transporter in the hippocampus of streptozotocin diabetic rats. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(5): 2820-2825.

40. Saravia F.E., Revsin Y., Gonzalez Deniselle M.C., Gonzalez S.L., Roig P. and Lima A., 2002. Increased astrocyte reactivity in the hippocampus of murine models of type 1 diabetes: the nonobese diabetic (NOD) and streptozotocin-treated mice. *Brain Research*, 957(2): 345-353.

41. Skyler J.S., 2004. Diabetes mellitus: Pathogenesis and treatment strategies. *Journal of Medical Chemistry*, 47: 4113-4117.

42. Sreelatha S., Inbavalli R., 2012. Antioxidant, antihyperglycemic, and antihyperlipidemic effects of Coriandrum sativum leaf and stem in alloxan induced diabetic rats. *Journal of Food Science*, 77(7): 119-123.

43. Tehranipour M., Khakzad M.R., 2008. Effect of maternal diabetes on hippocampus neuronal density in neonatal rats. *Journal of Biological Sciences*, 8: 1027-1032.

44. Vaya J., Aviram M., 2002. Nutritional antioxidants: mechanism of action, analyses of activities and medical applications. *Current Medicinal Chemistry-Immunology*,