Anethum Extract Improves Memory in Hypercholesterolemic Rats Through the Inhibition of Oxidative Stress in the Hippocampus

Ebrahim Abbasi[1], Fatemeh Mirzaei[2], Ali Nikkhah[3], Heidar Tayebinia[4], Mohammad Taghi Goodarzi[5], Alireza Komaki[6], Iraj Khodadadi[7]

1. Associate Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ORCID: 0000-0002-3405-562X
2. Assistant Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ORCID: 0000-0003-3293-9461
3. Medical Student, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ORCID: 0000-0002-7704-8200
4. Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ORCID: 0000-0002-7243-660X
5. Professor, Department of Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ORCID: 0000-0002-5546-5812
6. Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Neurophysiology Research Center, Neuroscience and Mental Health Research Institute, Avicenna Health Research Institute, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran. ORCID ID:0000-0003-3865-9583
7. Professor, Department of Clinical Biochemistry, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran., (Corresponding Author), Tel: 081-38380572, Email: khodadadi@umsha.ac.ir, ikhodadadi@yahoo.com. ORCID ID: 0000-0001-9048-4528

ABSTRACT

Background and Aim: A high-cholesterol diet can damage the hippocampus, increase oxidative stress, and ultimately impair memory and learning. Therefore, this study aimed to investigate the effect of Anthem tablets and Anthem extract on memory and antioxidant status in hypercholesterolemic rats.

Materials and Methods: In this experiment, 36 male Wistar rats were randomly divided into six groups (6/group): group one, control; group two, hypercholesterolemic; group three, control + 300 mg/kg Anethum tablet; group four, hypercholesterolemic + 300 mg/kg Anethum extract; group five, control + 300 mg/kg Anethum tablet; and group six, hypercholesterolemic + 300 mg/kg Anethum extract. Two months after drug administration, the memory test was performed. The malondialdehyde level (MDA), total antioxidant capacity (TAC), and total oxidant status (TOS) were measured, and histological changes were also examined.

Results: Treatment with Anethum tablets and Anethum extract improved memory ($p < 0.05$), reduced MDA levels, and significantly reduced TOS ($p < 0.05$). Anthem treatment also increased TAC and glutathione levels ($p < 0.05$). Histological results showed that the anthem improved the morphological change.

Conclusion: Anethum tablets and extract improved memory and reduced oxidative stress in the hippocampus.

Keywords: Anethum Extract, Antioxidant, Cholesterol, Malondialdehyde

Received: Jan 31, 2021 **Accepted:** Feb 2, 2026

How to cite the article: Ebrahim Abbasi, Fatemeh Mirzaei, Ali Nikkhah, Heidar Tayebinia, Mohammad Taghi Goodarzi, Alireza Komaki, Iraj Khodadadi. Anethum Extract Improves Memory in Hypercholesterolemic Rats Through the Inhibition of Oxidative Stress in the Hippocampus. SJKU 2026;30(1):1-15.

Copyright © 2026 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

عصارۀ شوید با مهار استرس اکسیداتیو هیپوکمپ سبب بهبود حافظه در رت‌های هیپرکلسترولمیک می‌شود

ابراهیم عباسی[۱]، فاطمه میرزایی[۲]، علی نیکخواه[۳]، محمدتقی گودرزی[۴]، علیرضا کمکی[۵]، حیدر طیبی نیا[۶]، ایرج خدادادی[۷]

۱. دانشیار، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکدۀ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۳۴۰۵-۵۶۲X

۲. استادیار، گروه آناتومی، دانشکدۀ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید:۰۰۰۰-۰۰۰۳-۳۲۹۳-۹۴۶۱

۳. دانشجوی پزشکی، دانشکدۀ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید:۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۷۰۴-۸۲۰۰

۴. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکدۀ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۲۴۳-۶۶۰ X

۵. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکدۀ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران. کد ارکید:۰۰۰۰-۰۰۰۲-۵۵۴۶-۵۸۱۲

۶. استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکدۀ پزشکی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، پژوهشکدۀ علوم اعصاب و سلامت روان، پژوهشگاه سلامت ابن‌سینا، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران، کد ارکید:۰۰۰۰-۰۰۰۳-۳۸۶۵-۹۵۸۳

۷. استاد، گروه بیوشیمی بالینی، دانشکدۀ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران (نویسندۀ مسئول) پست الکترونیک: khodadadi@umsha.ac.ir, ikhodadadi@yahoo.com، شماره تماس: ۰۸۱۳۸۳۸۰۵۷۲، کد ارکید:۰۰۰۰-۰۰۰۱-۹۰۴۸-۴۵۲۸

چکیده

زمینه و هدف: رژیم غذایی با کلسترول بالا می‌تواند به هیپوکامپ آسیب برساند و بنابراین استرس اکسیداتیو را افزایش و در نهایت، حافظه را کاهش دهد. لذا، هدف از این تحقیق بررسی تأثیر قرص آنتوم و عصارۀ هیدروالکلی شوید در حافظه و وضعیت آنتی‌اکسیدانی در رت‌های هیپرکلسترولمیک بود.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق ۳۶ رت نر ویستار هشت‌هفته‌ای به‌صورت تصادفی به شش گروه شش‌تایی تقسیم شدند: ۱. گروه کنترل، ۲. گروه هیپرکلسترولمی، ۳. گروه کنترل+آنتوم (۳۰۰ mg/kg)، ۴. گروه هیپرکلسترولمی+آنتوم (۳۰۰ mg/kg)، ۵. گروه کنترل+عصارۀ هیدرو الکلی شوید (۳۰۰ mg/kg)، ۶. گروه هیپرکلسترولمی+عصارۀ هیدرو الکلی شوید (۳۰۰ mg/kg). پس از تجویز دارو به‌مدت دو ماه، بررسی حافظۀ فضایی انجام شد. سپس سطح مالون دی آلدهید (MDA)، آنتی‌اکسیدانی تام (TAC)، گلوتاتیون و اکسیدان تام (TOS) اندازه گرفته شد. همچنین، تغییرات بافت‌شناسی بررسی شد.

یافته‌ها: درمان با قرص آنتوم و عصارۀ شوید سبب بهبود حافظه شد ($p<0/05$) و سطح MDA و TOS را به‌طور قابل‌ملاحظه ای کاهش داد ($p<0/05$). همچنین، درمان با شوید سبب افزایش TAC و گلوتاتیون شد ($p<0/05$). نتایج بافت‌شناسی نشان داد که آنتوم سبب بهبود تغییرات بافت‌شناسی شدن.

نتیجه‌گیری مصرف قرص آنتوم و عصارۀ شوید حافظه را بهبود بخشید و سبب کاهش استرس اکسیداتیو هیپوکمپ شد.

کلمات کلیدی: عصارۀ شوید، آنتی‌اکسیدان، کلسترول، مالون دی آلدهید

وصول مقاله:۱۳۹۹/۱۱/۱۲ اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۴/۱۰/۰۹ پذیرش:۱۴۰۴/۱۱/۱۳

مقدمه

افزایش کلسترول خون (هیپرکلسترولمی) به‌عنوان فاکتور خطر مهم قلب‌وعروق شناخته می‌شود و با اختلالات مختلفی، ازجمله آترواسکلروز، بیماری عروق کرونر، آلزایمر، پارکینسون، ناباروری و ... مرتبط است. مشخص شده است که هیپرکلسترولمی با افزایش التهاب و رادیکال‌های آزاد، ریسک آلزایمر را افزایش دهد (۱). مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که بین سطح کلسترول و بیماری آلزایمر رابطه‌ای قوی وجود دارد. همچنین HDL-C (High-Density Lipoprotein) پایین با کاهش حافظه در میانسالی مرتبط است (۲). مطالعات حیوانی نیز نشان‌دهندهٔ ارتباط کلسترول بالا و کاهش حافظه و یادگیری است. برای مثال، مشخص شده است تغذیهٔ موش‌ها با رژیم کلسترول ۲ درصد به‌مدت هشت هفته، به نقص در حافظه منجر می‌شود (۳).

هیپرکلسترولمی همچنین می‌تواند سبب افزایش شکل‌گیری بتا آمیلوئید در مغز شود که با بیماری‌های مغز و اعصاب، ازجمله آلزایمر، در ارتباط است (۴). گزارش شده است که رژیم پرچرب و پرکلسترول سبب افزایش کلسترول و تری‌گلیسرید خون می‌شود. در این حالت، رسوب کلسترول در هیپوکمپ تسریع و سبب افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش حافظه در خرگوش می‌شود (۵). همچنین، گزارش شده است که هیپرکلسترولمی سبب افزایش بیان سایتوکین‌های التهابی در هیپوکمپ و به افزایش التهاب و آسیب این ناحیه از مغز منجر می‌شود (۶).

گیاه شوید با نام علمی Anethum graveolens، نوعی گیاه یک‌ساله و از خانوادهٔ چتریان است که خاصیت‌های درمانی متعددی دارد. در زبان انگلیسی، به این گیاه Dill و در زبان فارسی شوید یا شبت می‌گویند. این گیاه فعالیت آنتی‌اکسیدان، ضدمیکروبی و آثار ضد زخم معده دارد. عصارهٔ شوید به‌علت داشتن ترکیبات فلاونوییدی، بر مخاط معده اثر حفاظتی دارد. این ترکیبات با تسهیل تشکیل لایهٔ ویسکوز روی غشای معده، از نفوذ عوامل ایجاد زخم به غشا جلوگیری می‌کنند (۷). قرص آنتوم دارویی گیاهی است که ۴ درصد شاه‌تره، ۵ درصد کاسنی و ۵ درصد لیموعمانی دارد. شاه‌تره موجب مهار تشکیل سنگ‌های صفراوی می‌شود و لیموعمانی در کاهش قند و چربی خون مؤثر است. از طرف دیگر، تحقیقات گذشته نشان می‌دهند که کاسنی در کاهش قند و چربی خون مفید است (۸). همچنین، گزارش شده است که ریشهٔ این گیاه در درمان زردی، آسیب کبدی، نقرس و روماتیسم مؤثر است. مشخص شده است که کاسنی خاصیت ضد سمیت کبدی دارد (۹).

عباسی و همکاران با تجویز آنتوم به حیوانات دریافت‌کنندهٔ رژیم با کلسترول بالا نشان دادند که عصارهٔ هیدروالکلی شوید و قرص آنتوم با غلظت‌های mg/kg ۱۰۰ و ۲۰۰ از طریق کاهش فعالیت و بیان ژن آنزیم HMG-CoAR(β-Hydroxy β-methylglutaryl-CoA)، میزان کلسترول تام و (Low-Density Lipoprotein) LDL-C، (Very Low-Density Lipoprotein) VLDL-C خون را کاهش می‌دهد و سبب افزایش HDL-C پلاسما در گروه‌های درمان‌شده با شوید می‌شود (۱۰). هیپرکلسترولمی می‌تواند باعث تغییر در عملکرد یا ساختار سلول‌های هیپوکمپ شود و در نتیجه، با افزایش استرس اکسیداتیو و رسوب بتا آمیلوئید، سبب تخریب سلول‌ها شود. لذا، کنترل هیپرکلسترولمی نه‌تنها در کاهش ریسک بیماری‌های قلبی مؤثر است، بلکه ممکن است سبب کاهش ریسک بیماری‌های مغز و اعصاب شود. امروزه، اهمیت گیاهان دارویی در یادگیری و حافظه مورد توجه محققان قرار گرفته است (۱۱).

تحویز شوید به حیوانات هیپرلیپیدمیک سبب کاهش شدید سطح توتال کلسترول و تری‌گلیسرید می‌شود. نشان داده شده است که شوید سبب مهار سنتز کلسترول می‌شود. مطالعهٔ عباسی و همکاران نشان داد که گیاه شوید با کاهش سنتز کلسترول در کبد، سبب کاهش LDL-C و تری‌گلیسرید و افزایش سطح HDL-C می‌شود (۱۰، ۱۲).

مطالعات دیگر نشان می‌دهد که عصارهٔ آبی شوید خواص آنتی‌اکسیدانی و ضددیابتی دارد (۱۳). تجویز عصارهٔ شوید به رت‌های دیابتی سبب کاهش قند خون می‌شود و مقاوت به انسولین را به حالت نرمال برمی‌گرداند. همچنین، عصارهٔ شوید سبب بهبود اختلالات اسپرم در رت‌های دیابتی می‌شود (۱۴).

اکبری و همکاران نشان دادند که تجویز گیاه شوید همراه با ورزش باعث بهبود شاخص‌های لیپیدی می‌شود و میزان قند خون را کاهش می‌دهد (۱۵). نیکوتینیک اسید تنها ترکیبی است که به‌طور عمده باعث افزایش سطح HDL-C می‌شود، اما ازآنجاکه آثار جانبی زیادی دارد، کمتر استفاده می‌شود. مصرف هم‌زمان آنتوم و داروهای دیگر (مانند استاتین، رزین‌های صفراوی، نیکوتینیک اسید) به کاهش سطح LDL-C و تری‌گلیسرید و توتال کلسترول منجر می‌شود و همچنین باعث افزایش عمده در سطح HDL-C می‌شود (۱۶). در این مطالعه، در قدم اول، تغییرات هیپوکمپ در شرایط هیپرکلسترولمیک بررسی می‌شود و با توجه به اینکه قرص آنتوم و عصارهٔ هیدروالکلی شوید خاصیت هیپوکلسترولمیک و آنتی‌اکسیدانی دارند، ممکن است سبب بهبود بافت هیپوکمپ و افزایش آنتی‌اکسیدان هیپوکمپ شوند که نتیجهٔ آن بهبود حافظه است.

مواد و روش‌ها

گروه‌بندی حیوانات و تجویز دارو

این پژوهش از نوع تجربی است که روی رت‌های نر نژاد ویستار دوماهه با میانگین وزنی ۲۲۰ گرم انجام شد. ابتدا رت‌ها در اتاق حیوانات به‌مدت دو هفته برای سازگاری با محیط جدید در دمای ۱±۲۲ درجهٔ سانتی‌گراد با غذای استاندارد یکسان و در چرخهٔ دوازده ساعت تاریکی روشنایی طبیعی و تهویهٔ مناسب نگهداری شدند. سپس حیوانات به‌طور تصادفی به شش گروه شش‌تایی به‌شرح ذیل تقسیم شدند: ۱. گروه دریافت‌کنندهٔ غذای استاندارد (کنترل)؛ ۲. گروه دریافت‌کنندهٔ غذای حاوی کلسترول ۲ درصد (هیپرکلسترولمی)؛ ۳. گروه دریافت‌کنندهٔ غذای استاندارد+آنتوم (۳۰۰ mg/kg)، ۴. گروه دریافت‌کنندهٔ غذای حاوی کلسترول ۲ درصد+آنتوم (۳۰۰ mg/kg)، ۵. گروه دریافت‌کنندهٔ غذای استاندارد+عصارهٔ هیدرو الکلی شوید (۳۰۰ mg/kg)، ۶. گروه دریافت‌کنندهٔ غذای حاوی کلسترول ۲ درصد+عصارهٔ هیدرو الکلی شوید (۳۰۰ mg/kg) (۱۷). ازآنجاکه براساس مطالعه‌هایی که پیش‌تر به انجام رسیده است، دوز ۳۰۰ mg/kg از داروی آنتوم یا عصارهٔ شوید از دیگر دوزهای به‌کاررفته مؤثرتر بوده است، در این پژوهش نیز درمان با دوز یادشده به‌کار گرفته شد (۱۸). تجویز دارو براساس گروه‌بندی ذکرشده به‌مدت دو ماه انجام و سپس تست حافظه گرفته شد.

تهیهٔ عصارهٔ شوید

گیاه شوید از بازار خریده و بعد از شناسایی، به‌صورت پودر درآورده شد. ۱۰۰ گرم از پودر شوید در ارلن ریخته سپس به آن اتانول و آب اضافه شد. سپس سوسپانسون به‌مدت یک ساعت با هم‌زن الکتریکی هم زده و ارلن به‌مدت ۴۸ ساعت روی هم‌زن الکتریکی در شرایط تاریکی و در حرارت اتاق قرار داده شد. عصارهٔ حاصل با کاغذ صافی از تفاله‌ها جدا شد و با دستگاه تقطیر تغلیظ می‌شد. محلول حاصل در سه مرحله دکانته شد و سپس در یک پلیت ریخته و در انکوباتور ۴۰°C خشک شد. تجویز عصارهٔ هیدرو الکلی شوید و قرص آنتوم (۳۰۰ mg/kg) به‌صورت گاواژ انجام شد. قرص آنتوم از شرکت ایران داروک تهیه شد.

تست حافظهٔ فضایی

دستگاه ماز آبی برای بررسی یادگیری و حافظهٔ فضایی طراحی شده است و جعبهٔ استوانه‌ای سیاه‌رنگ با قطر ۱۸۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر دارد که با آب تا ارتفاع ۲۵ سانتی‌متری پر می‌شود. این حوضچه به‌صورت فرضی به چهار ربع دایره تقسیم می‌شود و سکوی کوچکی از جنس پلکسی گلاس با قطر ۱۰ سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز یکی از چهار ربع دایره قرار دارد که رت می‌تواند برای

فرار از آب روی آن قرار گیرد. برای ارزیابی حافظهٔ فضایی براساس مطالعات قبلی، از سه ملاک استفاده شد (۱۹): مدت‌زمانی که طول می‌کشد تا سکوی مخفی را پیدا کند (Escape Latency)، مسافتی که رت برای پیداکردن سکوی مخفی طی می‌کند (Travel Distance) و در نهایت، مدت‌زمان باقی‌ماندن در ربع هدف (Time in Target Quadrant). در نهایت، براساس مقالات تست به‌خاطرآوری (Probe) برای ارزیابی به خاطرآوری در روز آخر ثبت شد.

تشریح حیوانات و جداسازی بافت‌ها

در پایان طرح از قلب حیوانات خون‌گیری شد. بدین ترتیب که پس از بیهوشی با دی اتیل اتر، شکم باز می‌شد و بعد از کنارزدن احشا، با استفاده از سرنگ ۱۰ ml خون‌گیری صورت می‌گرفت. سپس نمونهٔ خون در لولهٔ عاری از ضدانعقاد ریخته می‌شد و سرم آن در دوز ۳۰۰۰ g به‌مدت پنج دقیقه جدا و سرم‌ها در ۲۰°C- تا روز آزمایش شدند. هیپوکمپ حیوانات بلافاصله پس از کشتن رت‌ها جدا و در نیتروژن مایع فریز شدند و تا زمان انجام کارهای بیان ژن، در دمای ۸۰°C- نگهداری شدند (۲۰).

انجام تست‌های آنتی‌اکسیدانی

اندازگیری TAC (Total Antioxidant Capacity) به روش دستی FRAP (Ferric Reducing/ Antioxidant Power) انجام شد. در این روش ترکیبات آنتی‌اکسیدان در pH پایین با احیا (Fe III FerricTripyridyltriazine (TPTZ به فرم Fe II یک محصول با رنگ مایل به آبی تولید می‌شود که در طول موج ۵۹۳ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود. برای اندازه‌گیری میزان MDA (Malondialdehyde) از روش تیوباربیتوریک اسید TBA (Thiobarbituric Acid) پس از تهیهٔ هموژنات استفاده شد. وقتی استرس اکسیداتیو رخ می‌دهد، پراکسیداسیون لیپیدی اسیدهای چرب غیراشباع افزایش می‌یابد (۱۲، ۲۱، ۲۲). براثر حملهٔ رادیکال‌های آزاد به لیپیدها، آلدهیدهای گوناگونی ازجمله MDA (مالون دی آلدهید) تولید می‌شود که با تیوباربیتوریک اسید در pH اسیدی و دمای بالا واکنش می‌دهد (۲۳). ماکزیمم جذب کمپلکس صورتی‌رنگ حاصل در ۵۳۲ نانومتر است (۲۲). همچنین، میزان گلوتاتیون با استفاده از کیت ZellBio GmbH, Germany انجام شد.

مطالعات هیستوپاتولوژیک

برای انجام مطالعات هیستوپاتولوژیک مغز، حیوانات موجود در هر گروه بلافاصله جدا شد. سپس بافت‌ها در فرمالین ۱۰ درصد به‌مدت حداقل ۲۴ ساعت فیکس شدند. در مرحلهٔ بعد، مقاطع پارافین تهیه و با میکروتوم چرخشی برش‌هایی با ضخامت ۵ میکرومتر زده شد. برش‌ها با هماتوکسیلین ائوزین رنگ‌آمیزی و فیکس شدند و اسلایدهای هیستوپاتولوژیک با میکروسکوپ نوری بررسی شدند. تغییرات پاتولوژیک بر اساس تغییرات ساختمانی و تغییرات سلولی مشاهده و گزارش شدند (۲۰).

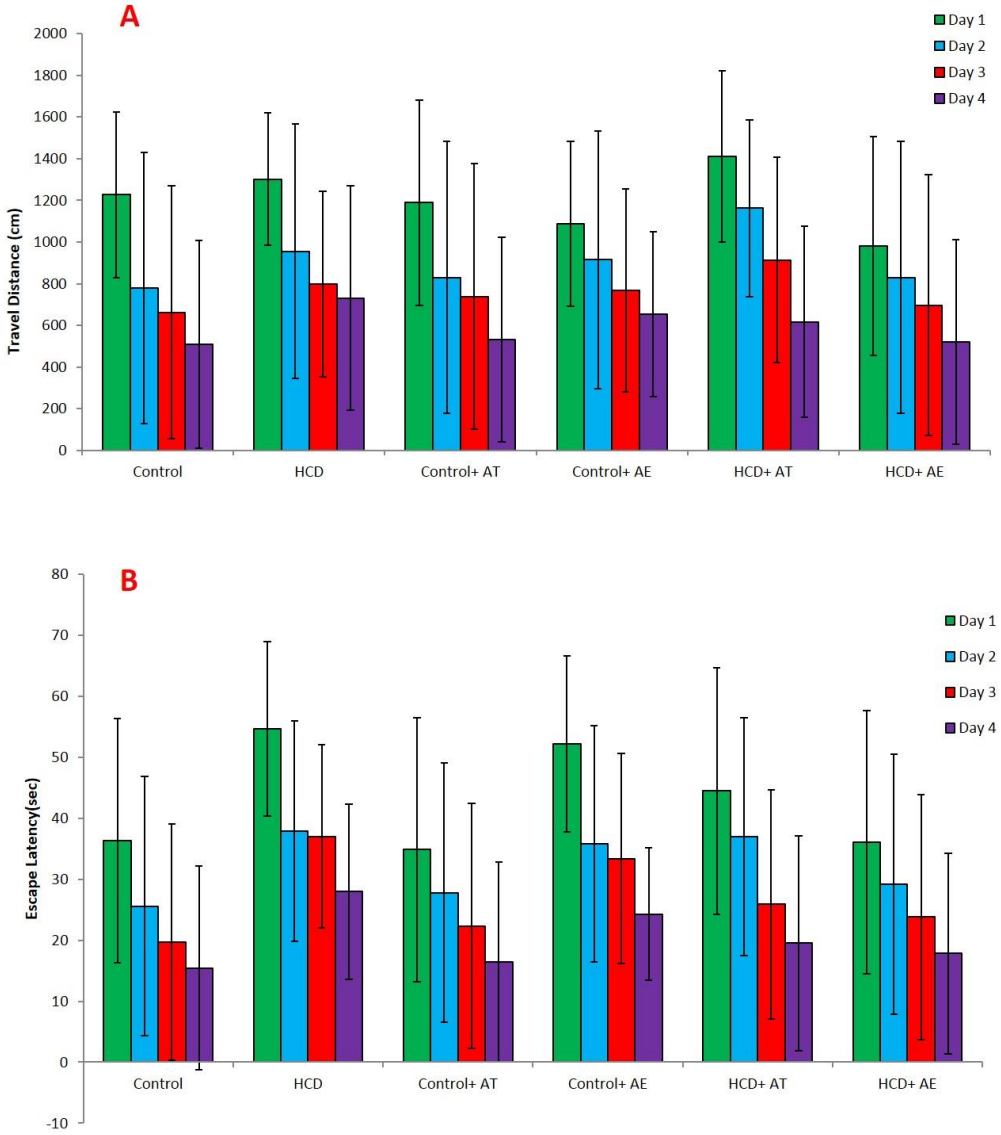
آنالیز آماری

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 16 انجام و نتایج برحسب Mean±SD گزارش شد. تست تعقیبی Tukey برای مقایسهٔ اختلاف میانگین گروه‌ها استفاده شد. در ابتدا، برای اطمینان از طبیعی‌بودن توزیع یافته‌ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد. در بخش مربوط به تست‌های رفتاری برای مقایسهٔ پارامترهای چهار روز اول، از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-Way ANOVA) و با مدل Repeated measures و آزمون Tukey استفاده شد. داده‌های دیگر با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و سپس با آزمون Tukey برای ارزیابی مقایسه بین گروه‌ها آنالیز شدند. تفاوت‌ها در سطح معنی‌داری P کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حافظه

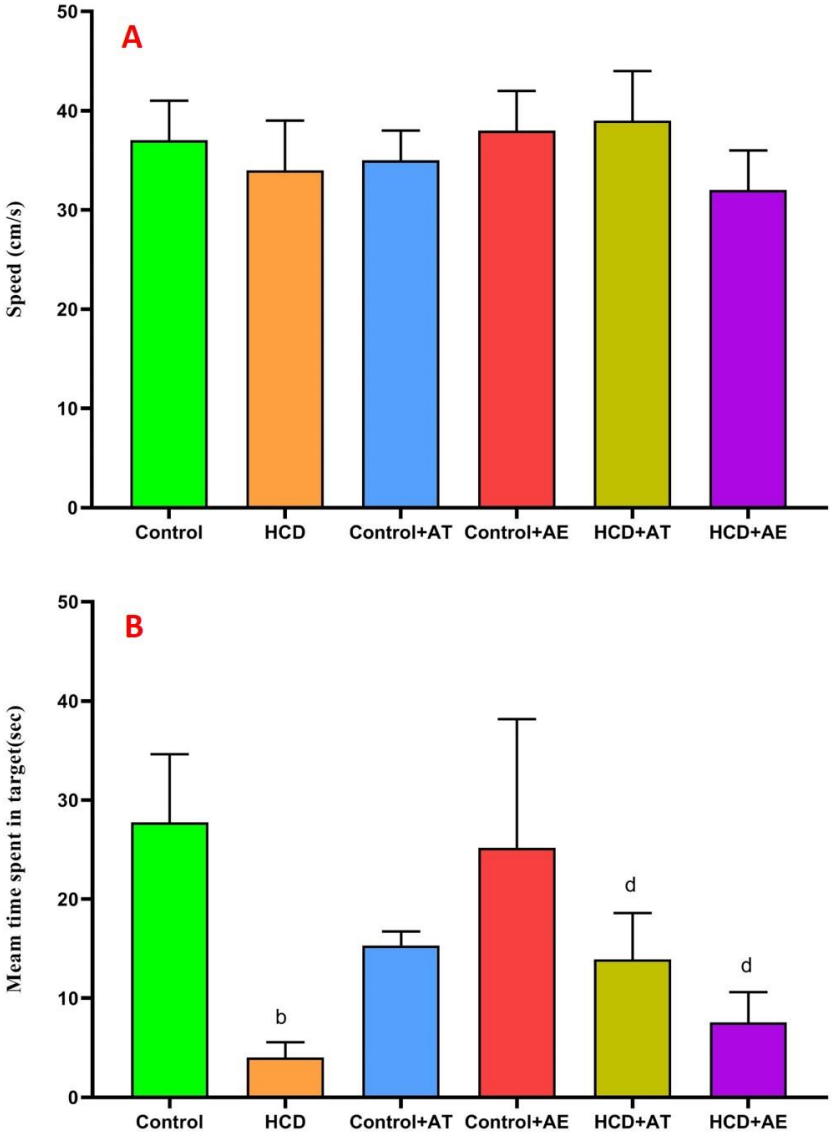
با توجه به آزمون تحلیل واریانس دوطرفهٔ زمان سپری‌شده تا یافتن سکوی پنهان، در طول روزهای آموزش تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد. براساس نتایج، زمان آموزش در طول روزهای آموزش کمتر شده است که نشان می‌دهد یادگیری در همهٔ گروه‌های مورد مطالعه در طول روزهای آموزش وجود داشته است (شکل ۱). مسافت طی‌شده تا یافتن سکوی پنهان در گروه HCD بیشتر از گروه کنترل است، اما این تغییر معنی‌دار نبود. یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که یادگیری در طول این روزهای مختلف در همه گروه‌های مورد مطالعه انجام گرفته است (شکل ۱).



شکل ۱. مسافت طی‌شده (A) تا یافتن سکوی پنهان در طول روزهای آموزش در تست ماز آبی موریس و زمان سپری‌شده تا یافتن سکوی پنهان (B) در طول روزهای آموزش در تست ماز آبی موریس. داده‌ها به‌صورت Mean±SD نشان داده شده‌اند.

HCD: High Cholesterol Diet, AT: Anethum Tablet, AE: Anethum Extract.

طبق شکل ۲، در سرعت شناکردن در گروه‌های مختلف درمانی، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود نداشت. مدت‌زمان سپری‌شده در ربع هدف بین گروه‌های مختلف معنی‌دار بود (p<۰/۰۰۱). در گروه هیپرکلسترولمیک و گروه کنترل سالم در مدت‌زمان سپری‌شده در ربع هدف تفاوت معناداری دیده شد (p<۰/۰۱). اختلال حافظهٔ فضایی القاشده با رژیم هیپرکلسترولمیک با مصرف قرص آنتوم و عصارهٔ شوید بهبود یافت (p<۰/۰۵) (شکل ۲).

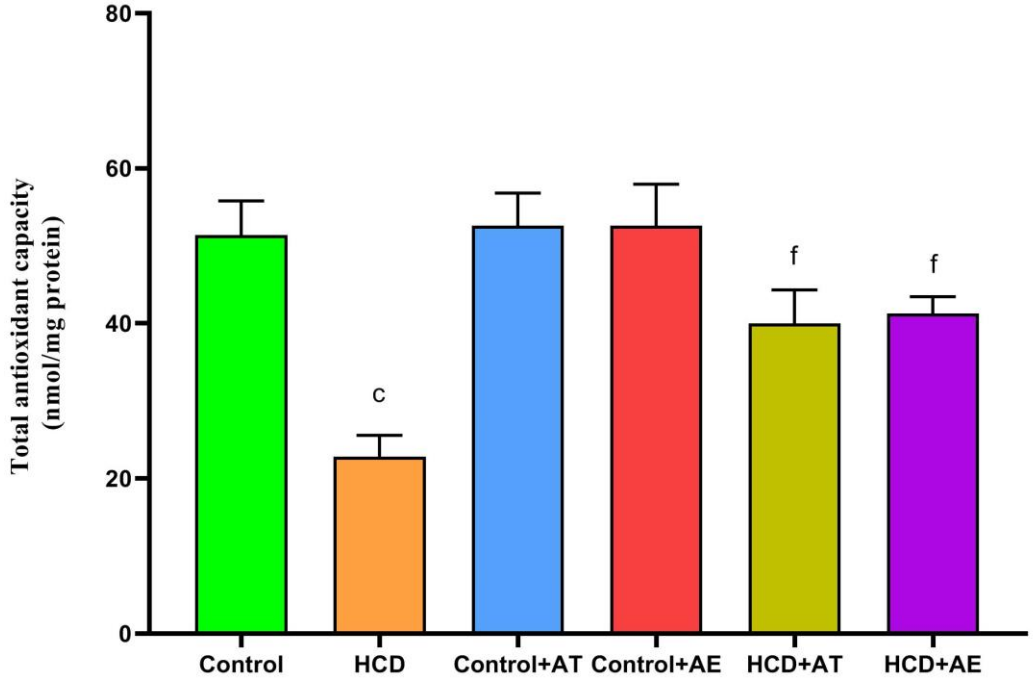


شکل ۲. میانگین سرعت شناکردن (A) و زمان شناکردن در ربع هدف (B) در روز تست ماز آبی موریس. داده‌ها به‌صورت Mean±SD نشان داده شده‌اند. معنی‌داری به‌صورت p<۰/۰۱ [b] در مقایسه با گروه کنترل درما نشده و p<۰/۰۵ [d] در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده نمایش داده شده است.

HCD: High Cholesterol Diet, AT: Anethum Tablet, AE: Anethum Extract

یافته‌های آنتی‌اکسیدانی

نتایج آماری ANOVA حاکی از اختلاف معنی‌دار میزان آنتی‌اکسیدان تام در گروه‌های مختلف تحت درمان بود (p<۰/۰۰۱). میزان آنتی‌اکسیدان تام در گروه هیپرکلسترولمیک در مقایسه با گروه کنترل کاهش قابل‌ملاحظه‌ای را نشان داد (p<۰/۰۰۱). در گروه هیپرکلسترولمیک، دریافت‌کنندهٔ قرص آنتوم و عصارهٔ شوید در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده، در میزان آنتی‌اکسیدان تام افزایش معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) دیده شد (شکل ۳).

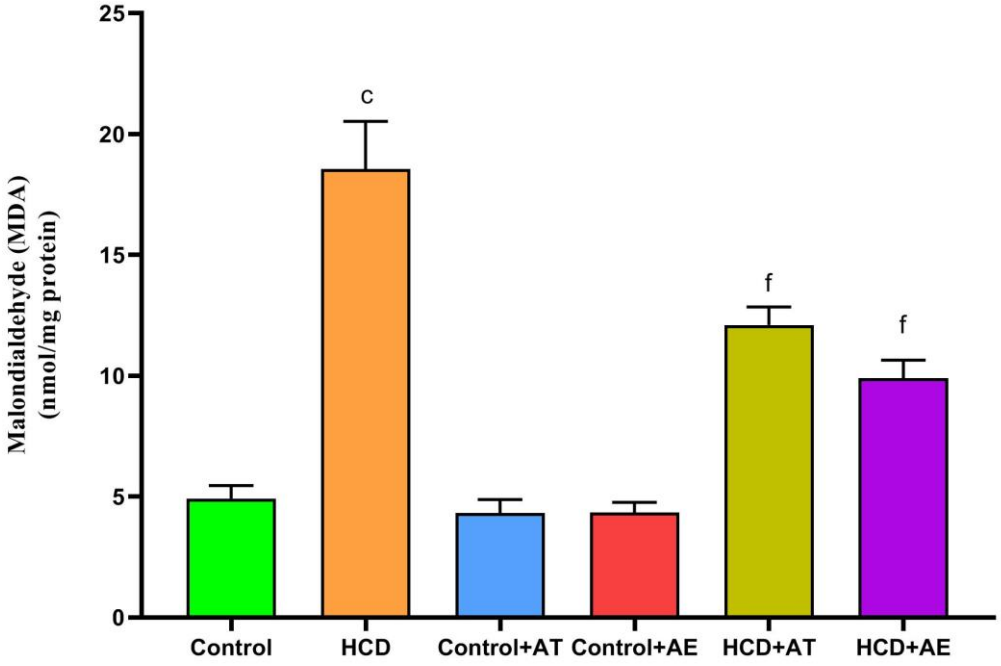


شکل ۳. میزان آنتی‌اکسیدان تام در گروه‌های مختلف درمانی. داده‌ها به‌صورت Mean±SD نشان داده شده‌اند. معنی‌داری به‌صورت ^{c}p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل درمان‌نشده و ^{f}p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده نمایش داده شده است.

HCD: High Cholesterol Diet, AT: Anethum Tablet, AE: Anethum Extract

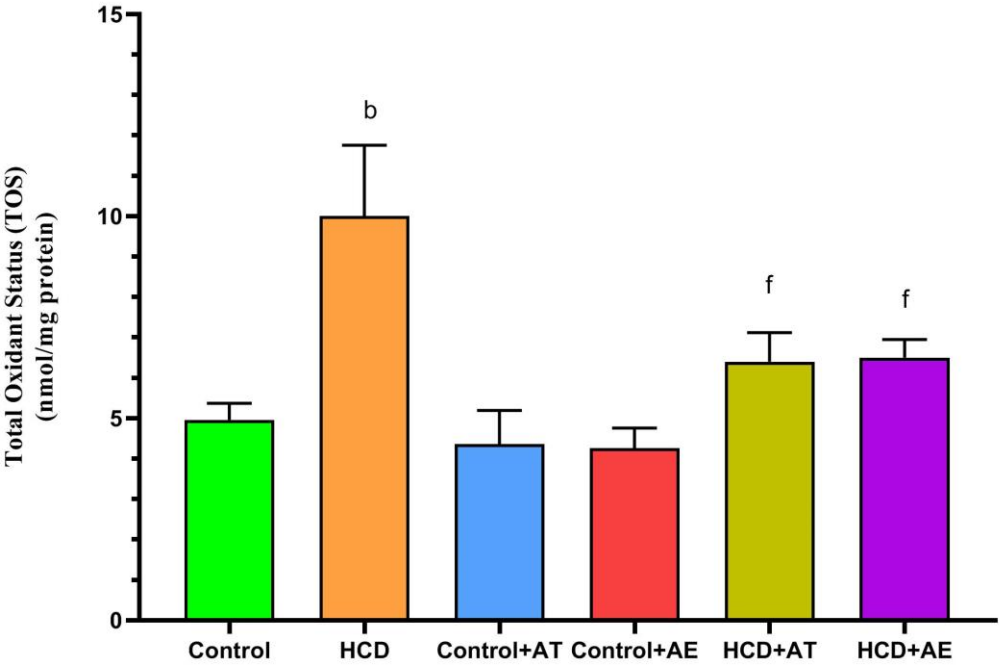
نتایج آنالیز آماری ANOVA حاکی از اختلاف معنی‌دار در میزان MDA در گروه‌های مختلف تحت درمان بود (p<۰/۰۰۱). در گروه هیپرکلسترولمیک در مقایسه با گروه کنترل، MDA به‌میزان قابل‌ملاحظه‌ای افزایش یافت (p<۰/۰۰۱). در گروه هیپرکلسترولمیک دریافت‌کنندهٔ قرص آنتوم و عصارهٔ شوید در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده میزان MDA به مقدار قابل‌ملاحظه‌ای کاهش داشت (p<۰/۰۰۱) (شکل۴).

نتایج آماری ANOVA حاکی از اختلاف معنی‌دار میزان اکسیدان تام در گروه‌های مختلف تحت درمان بود (p<۰/۰۰۱). میزان اکسیدان تام در گروه هیپرکلسترولمیک در مقایسه با گروه کنترل، افزایش قابل‌ملاحظه‌ای را نشان داد (p<۰/۰۰۱). در گروه هیپرکلسترولمیک دریافت‌کنندهٔ قرص آنتوم و عصارهٔ شوید، در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده، در میزان اکسیدان تام کاهش معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) دیده شد (شکل ۵).



شکل ۴. میزان MDA در گروه‌های مختلف درمانی. داده‌ها به‌صورت Mean±SD نشان داده شده‌اند. معنی‌داری به‌صورت ^{c} P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل درمان‌نشده و ^{f}P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده نمایش داده شده است.

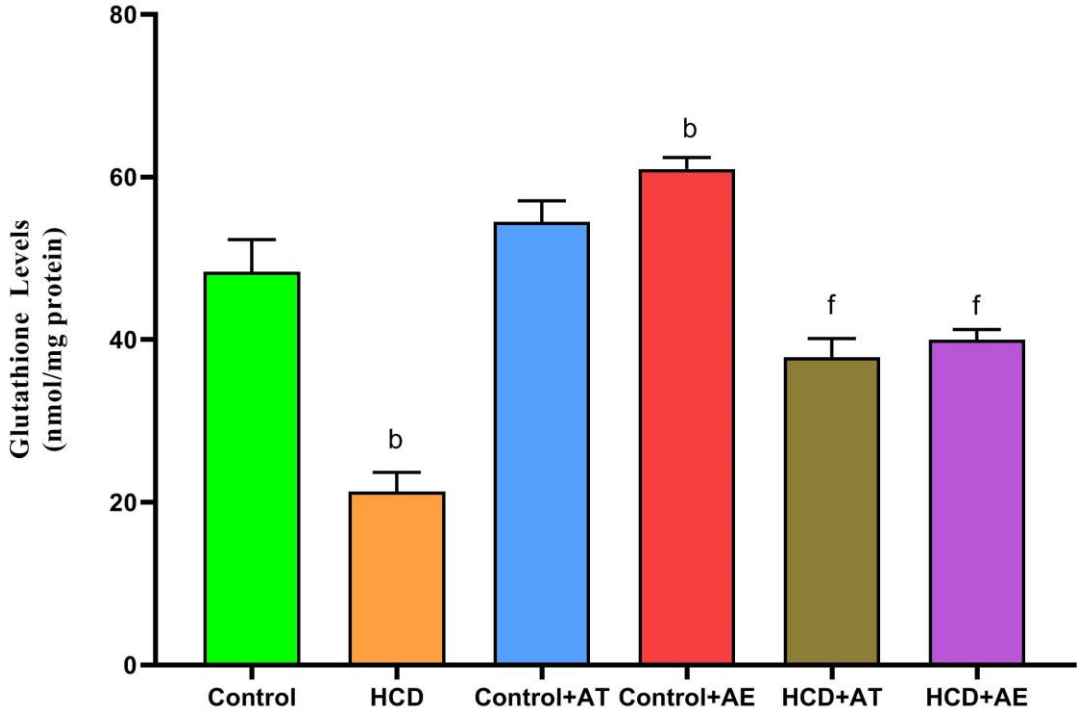
HCD: High Cholesterol Diet, AT: Anethum Tablet, AE: Anethum Extract



شکل ۵. میزان اکسیدان تام در گروه‌های مختلف درمانی. داده‌ها به‌صورت Mean±SD نشان داده شده‌اند. معنی‌داری به‌صورت ^{b} p<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل درمان‌نشده و ^{f}p<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده نمایش داده شده است.

HCD: High Cholesterol Diet, AT: Anethum Tablet, AE: Anethum Extract

نتایج آنالیز آماری ANOVA حاکی از اختلاف معنی‌دار میزان گلوتاتیون در گروه های مختلف تحت درمان بود (p<۰/۰۰۱). میزان گلوتاتیون در گروه هیپرکلسترولمیک در مقایسه با گروه کنترل افزایش قابل‌ملاحظه‌ای را نشان داد (p<۰/۰۱). در گروه هیپرکلسترولمیک دریافت‌کنندهٔ قرص آنتوم و عصارهٔ شوید در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک درمان‌نشده، در میزان گلوتاتیون افزایش معنی‌داری (p<۰/۰۱) دیده شد (شکل ۶).

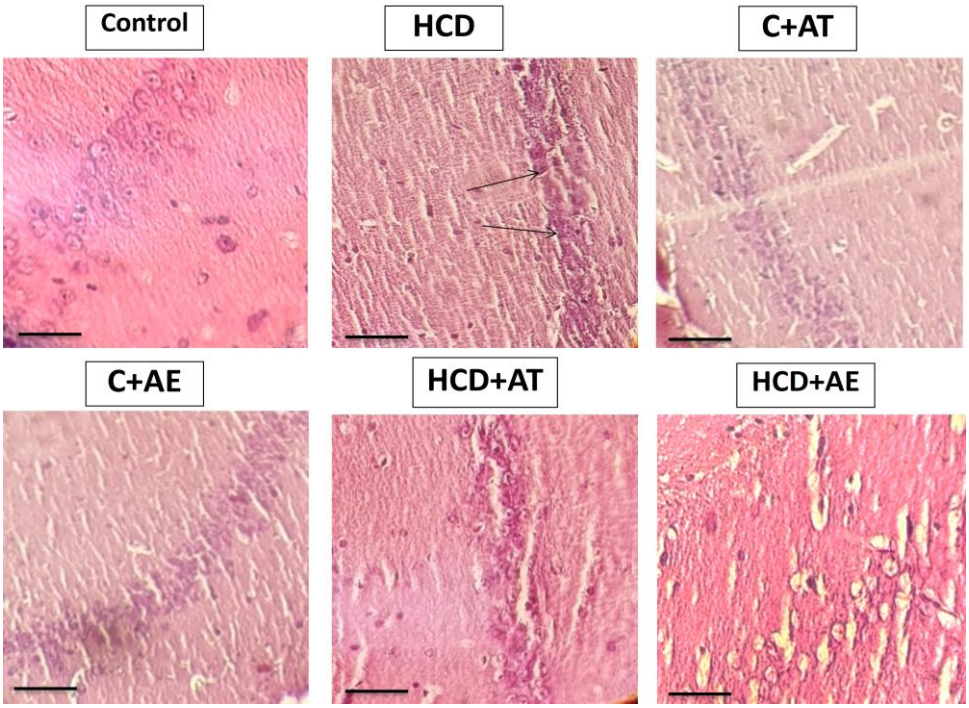


شکل ۶. میزان گلوتاتیون در گروه‌های مختلف درمانی. داده‌ها به‌صورت Mean±SD نشان داده شده‌اند. معنی‌داری به‌صورت $p<۰/۰۱^{b}$ و $p<۰/۰۰۱^{c}$ در مقایسه با گروه کنترل درمان‌نشده و $p<۰/۰۰۱^{f}$ در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک نمایش داده شده است.

HCD: High Cholesterol Diet, AT: Anethum Tablet, AE: Anethum Extract

تغییرات بافت‌شناسی

یافته‌های بافت‌شناسی نشان می‌دهد که ساختار بافت هیپوکمپ رت‌های گروه‌های کنترل سالم و کنترل سالم دریافت‌کنندهٔ قرص آنتوم و عصارهٔ شوید در نواحی هیپوکمپ، دندریت جایروس و Subiculum نرمال است. در گروه هیپرکلسترولمیک، کاهش ضخامت، سازمان‌دهی نامنظم و کوچک‌شدن سلول‌های پیرامیدال، نکروز، هستهٔ غیرعادی، آکسون ازهم‌پاشیده، تخریب و واکوئولاسیون دیده شد. درمان با قرص آنتوم و عصارهٔ شوید سبب بهبودی تغییرات هیستوپاتولوژی بافت هیپوکمپ شد (شکل ۷).



شکل ۷. هیپوکمپ گروه‌های مختلف با رنگ‌آمیزی H&E (×۴۰۰). در گروه هیپرکلسترولمیک کاهش ضخامت، سازمان‌دهی نامنظم و کوچک‌شدن سلول‌های پیرامیدال، نکروز، هستهٔ غیرعادی، آکسون ازهم‌پاشیده، تخریب و واکوئولاسیون دیده شد. درمان با قرص آنتوم و عصارهٔ شوید سبب بهبودی تغییرات هیستوپاتولوژی بافت هیپوکمپ شد (scale bar=50μm).

HCD: High Cholesterol Diet, AT: Anethum Tablet, AE: Anethum Extract

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد که مصرف قرص آنتوم و عصارهٔ شوید، سطح MDA و TOS را به‌طور قابل‌ملاحظه‌ای کاهش و سطح TAC و گلوتاتیون را به‌طور قابل‌توجهی افزایش داد. همچنین، باعث بهبود حافظه شد. آنالیز بافت‌شناسی نشان داد که در گروه هیپرکلسترولمیک آسیب بافت هیپوکمپ دیده شد، درحالی‌که در گروه دریافت قرص آنتوم و عصارهٔ شوید در مقایسه با گروه هیپرکلسترولمیک، از بروز تغییرات پیشگیری کرده است.

در این تحقیق، میزان استرس اکسیداتیو در رت‌های هیپرکلسترولمیک در مقایسه با کنترل نرمال افزایش قابل‌ملاحظه‌ای داشت. درمان رت‌ها با قرص آنتوم و عصارهٔ شوید باعث کاهش استرس اکسیداتیو در هیپوکمپ شد. در شرایط هیپرکلسترولمیک، احتمال آسیب بافتی ناشی از رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن وجود دارد. افزایش تولید رادیکال‌های آزاد سبب شروع پراکسیداسیون لیپید و تولید آلدهیدها می‌شود (۲۴). در مطالعهٔ گذشته نیز ما نشان دادیم که قرص آنتوم (dill) و عصارهٔ شوید می‌تواند با کاهش کلسترول و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سبب بهبود کبد چرب شود (۱۷).

آلدهیدها سبب تشدید صدمات مغزی و همچنین اختلال در حافظه و یادگیری می‌شوند. این ترکیبات همچنین در بیماری‌زایی بیماری‌های مختلفی ازجمله بیماری‌های قلبی و عروقی، دیابت و آلزایمر نقش دارند. تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی در این حالت می‌تواند تا حدودی مانع از ایجاد پیشرفت این عوارض شود. MDA به‌عنوان محصول نهایی پراکسیداسیون لیپید در این تحقیق اندازه‌گیری شد. افزایش معنی‌دار غلظت مالون دی آلدئید و کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان‌ها در شرایط هیپرکلسترولمیک

ممکن است در پیشرفت عوارض خطرناک آن نقش مهمی ایفا کند؛ زیرا افزایش MDA و کاهش میزان آنتی‌اکسیدانی مغزی به تخریب نرونی منجر می‌شود (۲۵). افزایش MDA و کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدان‌ها در شرایط هیپرکلسترولمیک ممکن است در پیشرفت عوارض خطرناک آن نقش مهمی داشته باشند؛ زیرا این تغییرات می‌تواند به تخریب سلولی و کاهش حافظه و یادگیری منجر شود (۲۶). ازآنجاکه مغز به مقدار قابل زیادی انرژی و اکسیژن نیاز دارد، این بافت مستعد آسیب‌های اکسیداتیو است و افزایش رادیکال‌های آزاد در در این بافت در سنین بالا، زمینه‌ساز بروز آلزایمر می‌شود. همچنین، مغز به‌دلیل دفاع آنتی‌اکسیدانی کم و محتوای چربی بالا، به آسیب استرس اکسیداتیو حساسیت زیادی دارد. مشخص شده است که افزایش استرس اکسیداتیو سبب کاهش حافظه و یادگیری می‌شود (۲۷، ۲۸). تقویت سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در مغز، به‌ویژه در شرایط هیپرکلسترولمیک، قادر است تاحدودی مانع ایجاد و پیشرفت این عوارض شود. در این تحقیق، میزان حافظه در گروه هیپرکلسترولمیک به‌طور معنی داری کاهش یافت. بااین‌حال، درمان با قرص آنتوم و عصارهٔ شوید باعث بهبود حافظه شد. همان‌طور که اشاره شد، استرس اکسیداتیو در کاهش حافظه نقش قابل توجهی ایفا می‌کند. لذا، گیاه شوید با کاهش استرس اکسیداتیو سبب بهبود حافظه شد. بسیاری از تحقیقات استفاده از گیاهان دارویی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی را برای کاهش سطح رادیکال‌های آزاد و پیشگیری از توسعهٔ بیماری‌های مرتبط با حافظه و یادگیری پیشنهاد کرده‌اند (۲۹). Kengkoom و همکاران گزارش دادند که رژیم هیپرکلسترولمیک سبب افزایش کلسترول خون و همچنین القای استرس اکسیداتیو در هیپوکمپ می‌شود و در نتیجه، حافظه را مختل می‌کند (۳۰). محمدعلی و همکاران نشان دادند که قرص آنتوم و عصارهٔ ریجان اثر مفیدی در آنزیم سوپراکسید دسموتاز و آنتی‌اکسیدان‌های دیگر دارد و سبب بهبود حافظه در رت‌های دریافت رژیم پرکلسترول می‌شود (۳۱).

نشان داده شده است که کلسترول سبب افزایش پلاک‌های آمیلوئید بتا در مغز رت می‌شود. مطالعهٔ عباسی و همکاران نشان داد که گیاه شوید قرص آنتوم با مهار آنزیم HMG-CoA ردوکتاز، آنزیم تنظیمی اصلی مسیر سنتز کلسترول، سبب کاهش کلسترول خون می‌شود (۳۲). بهرامی‌کیا و همکاران نشان دادند که عصاره‌های مختلف آنتوم به‌طور معنی‌داری باعث افزایش فعالیت‌های سیستم آنتی‌اکسیدانی کبدی، مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و کلسترول خون در رت‌های هیپرکلسترولمیک شد (۳۳). رژیم پرچرب و پرکلسترول سبب افزایش میزان تری‌گلیسرید و کلسترول خون می‌شود که در این حالت، رسوب کلسترول در هیپوکمپ تسریع و سبب افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود (۲).

تحقیقات گذشته نشان دادند که هیپرکلسترولمی سبب تغییر بتاآمیلوئید در مغز می‌شود و مشابه فرایندی که در آلزایمر دیده می‌شود، تغییرات نوروپاتولوژیک ایجاد می‌کند. هیپرکلسترولمی سبب آسیب سلول‌های اندوتلیال عروق مغزی و مویرگ‌ها و افزایش سرعت شکل‌گیری آترواسکلروز و کاهش جریان خون مغزی می‌شود. نتیجهٔ این تغییرات سبب تغییر در متابولیسم سلول‌های مغزی می‌شود و احتمال افزایش اختلالات حافظه را بیشتر می‌کند (۳۴، ۳۵). همچنین، هیپرکلسترولمی به‌طور مستقیم به تحلیل اعصاب مربوط به عملکرد شناختی منجر می‌شود. تجمع آمیلوئید بتا در مغز سبب کاهش حافظه و بروز دژنراسیون و اختلال در عملکرد نورون‌ها می‌شود. هیپرکلسترولمی از طریق افزایش تجمع آمیلوئید بتا و استرس اکسیداتیو باعث اختلال در عملکرد مغز می‌شود (۳۶). رادیکال‌های آزاد به‌عنوان واسطهٔ مسمومیت عصبی ناشی از بتا آمیلویید در ایجاد بیماری آلزایمر شناخته شده‌اند، به‌طوری که براساس گزارش‌های موجود، بتا آمیلویید تولید رادیکال آزاد و اکسیداسیون لیپیدها را در سلول‌های عصبی افزایش می‌دهد

و به مرگ سلولی منجر می‌شود (۳۷)، درحالی‌که درمان با قرص آنتوم و عصارهٔ شوید به‌عنوان مانع ایجاد واکنش‌های اکسیداسیون ناشی از بتا آمیلویید، می‌تواند در بهبود حافظه مؤثر باشد.

در این تحقیق تغییرات هیستوپاتولوژیک ایجاد در هیپوکمپ با گیاه شوید بهبود یافت. احتمالاً توانایی کاهندگی کلسترول و خاصیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه سبب بهبود این وضعیت شده است. پیشنهاد می‌شود با توجه به آثار مفید قرص شوید و عصارهٔ شوید، میزان حافظه در انسان نیز بررسی شود.

آنالیز شیمیایی نشان می‌دهد که ترکیبات اصلی گیاه شوید شامل α-پینن (α-Pinene)، کارون (carvone)، دیلاپیول (dillapiole)، و لیمونن (limonene)، کاروتاناستون (carvotanacetone)، پیپریتون (piperitone)، ترانس دی هیدروکارون (trans-dihydrocarvone) و کامفور (camphor) است. بسیاری از این ترکیبات خاصیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی و محافظت نرونی دارند (۳۸). مقدم و همکاران با تجویز α-Pinene به موش‌های مبتلابه اسکیزوفرنی نشان دادند که این ترکیب سطح گلوتاتیون، TAC، سطوح دوپامین، کاتالاز و فعالیت‌های سوپراکسید دیسموتاز را به‌طور قابل‌توجهی افزایش داد، درحالی‌که MDA را کاهش داد. آن‌ها نشان دادند که درمان با α-Pinene به‌طور مؤثر آسیب اکسیداتیو، نقص‌های شناختی و رفتارهای افسردگی و اضطراب‌زا را در مغز موش‌های مبتلابه اسکیزوفرنی کاهش می‌دهد (۳۹). مطالعات مختلف نشان می‌دهند که لیمونن با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، در بیماری‌های عصبی، ازجمله بیماری آلزایمر، مولتیپل اسکلروزیس، صرع، اضطراب و سکتهٔ مغزی، نقش محافظت‌کنندهٔ عصبی ایفا می‌کند (۴۰).

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که مصرف قرص آنتوم و عصارهٔ شوید حافظه را بهبود بخشید و خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی از خود نشان داد که می‌تواند به‌عنوان درمان‌های مکمل در بیماری آلزایمر پیشنهاد شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان، که در اجرای این طرح ما را یاری کردند، تقدیر و تشکر می‌شود. مقالهٔ حاضر منتج از طرح تحقیقاتی، مصوب شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان است که شمارهٔ گرنت آن ۹۵۰۳۰۴۹۴۶ و کد اخلاق آن IR.UMSHA. REC. 1395. 25 است. کار با حیوان براساس پروتکل کار با حیوانات ازمایشگاهی انجام گرفت و تمام مراحل این طرح تحت نظر کمیتهٔ اخلاق کار با حیوانات دانشگاه علوم پزشکی همدان نجام شد.

منابع

1. Saeed A, Lopez O, Cohen A, Reis SE. Cardiovascular disease and alzheimer's disease: the heart–brain axis. Journal of The American Heart Association. 2023;12(21):e030780.
2. Schreurs BG. The effects of cholesterol on learning and memory. Neurosci Biobehav Rev. 2010;34(8):1366-79.
3. Li L, Cao D, Garber DW, Kim H, Fukuchi K. Association of aortic atherosclerosis with cerebral beta-amyloidosis and learning deficits in a mouse model of Alzheimer's disease. Am J Pathol. 2003;163(6):2155-64.
4. Shin KC, Ali Moussa HY, Park Y. Cholesterol imbalance and neurotransmission defects in neurodegeneration. Experimental & Molecular Medicine. 2024;56(8):1685-90.
5. Ghribi O, Larsen B, Schrag M, Herman MM. High cholesterol content in neurons increases BACE, β-amyloid, and phosphorylated tau levels in rabbit hippocampus. Exp Neurol. 2006;200(2):460-7.
6. Zou L, Tian Y, Wang Y, Chen D, Lu X, Zeng Z, et al. High-cholesterol diet promotes depression-and anxiety-like behaviors in mice by impact gut microbe and neuroinflammation. J Affect Disord. 2023;327:425-38.

7. Goodarzi MT, Khodadadi I, Tavilani H, Abbasi Oshaghi E. The role of anethum graveolens l. (dill) in the management of diabetes. J Trop Med. 2016;2016:1098916.
8. Srivastava S, Choudhary G. Pharmacognostic and pharmacological study of Fumaria vaillantii Loisel: a review. J Pharmacogn Phytochem. 2014;3(1):194-7.
9. Mortazavi SR, Nassiri-Asl M, Farahani-Nick Z, Savad S, Farzam SK. Protective effects of Fumaria vaillantii extract on carbon tetrachloride-induced heaptotoxicity in rats. Pharmacol Online. 2007;3:385-93.
10. Abbasi Oshaghi E, Khodadadi I, Saidijam M, Yadegarazari R, Shabab N, Tavilani H, et al. Lipid Lowering effects of hydroalcoholic extract of Anethum graveolens L. and dill tablet in high cholesterol fed hamsters. Cholesterol. 2015;2015:958560.
11. Raheem HA, Albazi W, Altaee R, Al-Thuwaini TM, Jhoni GH. Effect of hypercholestermic diet on the β-amyloid deposition and microglial cells with some biomarkers alterations in male rats. Iraqi Journal of Veterinary Sciences. 2023;37:251-7.
12. Abbasi-Oshaghi E, Khodadadi I, Tavilani H, Mirzaei F, Goodarzi MT. Dill-normalized liver lipid accumulation, oxidative stress, and low-density lipoprotein receptor levels in high cholesterol fed hamsters. ARYA Atherosclerosis. 2018;14(5):218-24.
13. Oshaghi EA, Khodadadi I, Tavilani H, Goodarzi MT. Aqueous extract of anethum graveolens L. has potential antioxidant and antiglycation effects. Iranian Journal of Medical Sciences. 2016;41(4):328-33.
14. Abbasi-Oshaghi E, Khodadadi I, Mirzaei F, Ahmadi M, Tayebinia H, Goodarzi MT. Anethum graveolens L. alleviates sperm damage by limiting oxidative stress and insulin resistance in diabetic rats. Open J Med Chem. 2020;14(1).
15. Askari M, Hosseini S. Effect of hydroalcoholic extracts of Anethum graveolens L. with swimming training on lipid profile of diabetic rats. Horiz Med Sci. 2016;22(4):345-51.
16. Hajhashemi V, Abbasi N. Hypolipidemic activity of Anethum graveolens in rats. Phytother Res. 2008;22(3):372-5.
17. Abbasi E, Goodarzi MT, Tayebinia H, Saidijam M, Khodadadi I. Favorable effects of Anethum graveolens on liver oxidative stress and cholesterol 7 alpha-hydroxylase levels in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) rat models. Metab open. 2021;12:100140.
18. Oshaghi EA, Khodadadi I, Mirzaei F, Khazaei M, Tavilani H, Goodarzi MT. Methanolic extract of dill leaves inhibits ages formation and shows potential hepatoprotective effects in CCl(4) induced liver toxicity in rat. J Pharm (Cairo). 2017;2017:6081374.
19. Mirzaei F, Soleimani Asl S, Shahidi S, Shariati H, Bakhtiar M, Mehdizadeh M, et al. Chronic and sub-acute effects of 3, 4-Methylenedioxy Methamphetamine (MDMA) on spatial memory and passive avoidance learning in Wistar rats. Anat Sci J. 2013;10(4):24-8.
20. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Pourjafar M. NLRP3 inflammasome, oxidative stress, and apoptosis induced in the intestine and liver of rats treated with titanium dioxide nanoparticles: in vivo and in vitro study. Int J Nanomed. 2019;14:1919-36.
21. Mazloomi S, Sanoeei Farimani M, Tayebinia H, Karimi J, Amiri I, Abbasi E, et al. The Association of Mitochondrial Translocator Protein and Voltage-Dependent Anion Channel-1 in Granulosa Cells with Estradiol Levels and Presence of Immature Follicles in Polycystic Ovary Syndrome. J Reprod Infertil. 2022;23(3):148-59.
22. Abbasi-Oshaghi E, Mirzaei F, Mirzaei A. Effects of ZnO nanoparticles on intestinal function and structure in normal/high fat diet-fed rats and Caco-2 cells. Nanomed. 2018;13(21):2791-816.
23. Artimani T, Karimi J, Mehdizadeh M, Yavangi M, Khanlarzadeh E, Ghorbani M, et al. Evaluation of Pro-Oxidant-Antioxidant Balance (PAB) and its association with inflammatory cytokines in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). Gynecol Endocrinol. 2018;34(2):148-52.
24. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. J Clin Biochem Nutr. 2014;54(3):151-60.
25. Liu L, Cao J, Chen J, Zhang X, Wu Z, Xiang H. Effects of peptides from Phascolosoma esculenta on spatial learning and memory via anti-oxidative character in mice. Neurosci Lett. 2016;631:30-5.
26. Ismail M, Al-Naqeep G, Chan KW. Nigella sativa thymoquinone-rich fraction greatly improves plasma antioxidant capacity and expression of antioxidant genes in hypercholesterolemic rats. Free Radic Biol Med. 2010;48(5):664-72.
27. Agahi A, Hamidi GA, Daneshvar R, Hamdieh M, Soheili M, Alinaghipour A, et al. Does severity of alzheimer's disease contribute to its responsiveness to modifying gut microbiota? a double blind clinical trial. Front neurol. 2018;9:662.
28. Malekiyan R, Abdanipour A, Sohrabi D, Jafari Anarkooli I. Antioxidant and neuroprotective effects of lycopene and insulin in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. Biomed Rep. 2019;10(1):47-54.

30. Kengkoom K, Klinkhamhom A, Sirimontaporn A, Singha O, Ketjareon T, Panavechkijkul Y, et al. Effects on high cholesterol-fed to liver, retina, hippocampus, and Harderian gland in Goto-Kakizaki rat. Int J Clin Exp Pathol. 2013;6(4):639.
31. Mohammadali S, Heshami N, Komaki A, Tayebinia H. Dill tablet and Ocimum basilicum aqueous extract: Promising therapeutic agents for improving cognitive deficit in hypercholesterolemic rats. J Food Biochem. 2020;44(12):e13485.
32. Abbasi Oshaghi E, Khodadadi I, Saidijam M, Yadegarazari R, Shabab N, Tavilani H, et al. Lipid lowering effects of hydroalcoholic extract of Anethum graveolens L. and dill tablet in high cholesterol fed hamsters. Cholesterol. 2015;2015.
33. Bahramikia S, Yazdanparast R. Efficacy of different fractions of Anethum graveolens leaves on serum lipoproteins and serum and liver oxidative status in experimentally induced hypercholesterolaemic rat models. Am J Chin Med. 2009;37(4):685-99.
34. Gottesman RF, Schneider AL, Zhou Y, Coresh J, Green E, Gupta N, et al. Association Between Midlife Vascular Risk Factors and Estimated Brain Amyloid Deposition. Jama. 2017;317(14):1443-50.
35. Machado AE, de Sousa G, Mancini G, Faria MS, de Bem AF, Moreira ELG. Hypercholesterolemia impairs contextual fear conditioning memory formation in female mice: evidence for cholinergic dysfunction. Neuroreport. 2018;29(13):1140-3.
36. Shin KC, Ali Moussa HY, Park Y. Cholesterol imbalance and neurotransmission defects in neurodegeneration. Exp Mol Med. 2024;56(8):1685-90.
37. Varadarajan S, Yatin S, Aksenova M, Butterfield DA. Review: Alzheimer's amyloid beta-peptide-associated free radical oxidative stress and neurotoxicity. J Struct Biol. 2000;130(2-3):184-208.
38. Hadi N, Drioiche A, Bouchra EM, Baammi S, Abdelaziz Shahat A, Tagnaout I, et al. Phytochemical Analysis and Evaluation of Antioxidant and Antimicrobial Properties of Essential Oils and Seed Extracts of Anethum graveolens from Southern Morocco: In Vitro and In Silico Approach for a Natural Alternative to Synthetic Preservatives. Pharmaceuticals (Basel). 2024;17(7).
39. Hajizadeh Moghaddam A, Malekzadeh Estalkhi F, Khanjani Jelodar S, Ahmed Hasan T, Farhadi-Pahnedari S, Karimian M. Neuroprotective effects of alpha-pinene against behavioral deficits in ketamine-induced mice model of schizophrenia: Focusing on oxidative stress status. IBRO Neurosci Rep. 2024;16:182-9.
40. Eddin LB, Jha NK, Meeran MFN, Kesari KK, Beiram R, Ojha S. Neuroprotective Potential of Limonene and Limonene-Containing Natural Products. Molecules. 2021;26(15).