

## Effect of Oral Administration of Ethanolic Extracts of Propolis on Passive Avoidance Learning and Memory in Adult Male Mice

Gheibi N<sup>1</sup>, Shahbazi J<sup>2</sup>, Zarmohammadi Z<sup>2</sup>, Alipoor Heydari M<sup>3</sup>, Kakaeie E<sup>4</sup>, Sofiabadi M<sup>5\*</sup>

1. Department of Biotechnology, Faculty of Paramedicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2. Department of Anesthesiology, Faculty of Paramedicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

3. Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

4. Institute of Applied Social and Security Sciences, Tehran, Iran

5. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\* *Corresponding author*. Tel: +982813330534, Fax: +982813324970, E-mail: Mohasofi@yahoo.com

Received: Nov 21, 2016 Accepted: Mar 10, 2017

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Propolis is a natural product with powerful antioxidant and therapeutic effects. The aim of this study was to investigate the effect of propolis on passive avoidance memory in adult male mice.

**Methods:** In this study, 40 adult male mice were divided into 8 groups, including control, sham (solvent) and 3 treatment groups orally treated with 50, 100 and 200 mg/kg of propolis, respectively for two weeks before and one week after treatment. Then, passive avoidance learning and memory were recorded in timescales of 24 and 48 hours, 4 days and a week after shock by the shuttle box. Data were analyzed by ANOVA and Dunnett's post hoc tests, and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** Administration of propolis (50 mg/kg) significantly increased the dark chamber entering time at intervals of 24 and 48 hours ( $p < 0.001$ ) and at concentrations of 100 and 200 mg/kg in all time periods after the shock ( $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** Oral administrations of propolis can improve learning and memory dose-dependently in adult male mice.

**Keywords:** Propolis; Passive Avoidance Memory; Mice.

## اثر مصرف خوراکی عصاره هیدروالکلی بره موم بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال در موش‌های سوری نر بالغ

نعمت اله غیبی<sup>۱</sup>، جواد شهبازی<sup>۲</sup>، زهرا زرمحمدی<sup>۳</sup>، محمود علیپور حیدری<sup>۴</sup>، افتخار کاکایی<sup>۵</sup>؛  
محمد صوفی آبادی<sup>\*۵</sup>

۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۲. گروه هوشبری، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۳. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۴. موسسه علمی- کاربردی بهزیستی و تامین اجتماعی، تهران، ایران

۵. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

\*نویسنده مسؤول، تلفن: ۰۲۸۳۳۳۶۰۰۱ فاکس: ۰۲۸۳۳۳۲۴۹۷۰ پست الکترونیک: mohasofi@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** بره موم سرشار از ترکیبات پلی فنلی است که اثر حفاظتی بر نورون‌ها دارند. لذا در مطالعه حاضر تاثیر بره موم بر روی حافظه احترازی غیر فعال، در موش سوری نر بالغ بررسی شد.

**روش کار:** در این مطالعه، ۴۰ سر موش سوری نر در ۸ گروه قرار گرفتند. شامل: گروه کنترل، گروه شم (دریافت حلال) و گروه‌های تیمار که به ترتیب غلظت‌های ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم از بره موم را به مدت دو هفته قبل از شوک و یک هفته پس از آن دریافت کردند. یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال موش‌ها در بازه‌های زمانی، ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت، چهار روز و یک هفته پس از دادن شوک توسط دستگاه شاتل باکس ثبت شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های ANOVA و تعقیبی دانت تحلیل و  $p < 0/05$  تفاوت معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** تجویز عصاره هیدروالکلی بره موم با غلظت ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم زمان ورود به اتاقک تاریک را در بازه‌های زمانی ۲۴، ۴۸ ساعت ( $p < 0/001$ ) و در غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم / کیلوگرم این پارامتر را در همه بازه‌های زمانی بعد از شوک ( $p < 0/001$ ) بصورت معنی دار افزایش داد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف خوراکی بره موم به صورت وابسته به دوز موجب بهبود یادگیری و حافظه در موش سوری نر بالغ می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** بره موم، حافظه احترازی غیر فعال، موش سوری

پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۰

دریافت: ۱۳۹۵/۰۹/۰۱

### مقدمه

یکی از تکامل یافته‌ترین اعمال سیستم عصبی، توانایی اکتساب و ذخیره اطلاعات می‌باشد. یادگیری احترازی غیر فعال که اساس آن برقراری ارتباط بین دو محرک شرطی و غیر شرطی است، شامل سه مرحله

عادت، آموزش و به خاطر آوری می‌باشد. از منظر فیزیولوژی طی فرایند یادگیری فعالیت سیناپسی در مناطق مربوط بویژه مسیر هیپوکامپ به قشر بره فرونتال افزایش می‌یابد، همچنین هیپوکامپ نقش بسیار مهمی در یادگیری فضایی و تثبیت حافظه دارد

و در جریان این فرآیندها جریان خون و مصرف اکسیژن آن افزایش یافته و عملکرد آن می‌تواند تحت تاثیر هورمون‌ها، داروها و مواد مختلف قرار گیرد. آمیگدال نیز که به عنوان عضو ی از سیستم لیمبیک محسوب می‌شود در ذخیره این نوع از یادگیری‌ها دخالت دارد همچنین در این نوع از یادگیری که عمدتاً از نوع غیر اخباری است هسته‌های قاعده ای اهمیت بیشتری دارند [۱-۳]. در دهه‌های اخیر توجه خاصی به بیمارهای مربوط به نقص و اختلال حافظه مرتبط با سن شده که نتایج آن منجر به ارائه روش‌ها و تکنیک‌های درمانی جدیدی در جهت بهبود حافظه گردیده است. استفاده از گیاهان دارویی و مواد طبیعی یکی از کهن ترین شیوه‌های درمانی است که انسان در چالش با طبیعت فراگرفته، پرورانده و گسترش داده است. مواد طبیعی و گیاهی علاوه برداشتن مواد مؤثره اصلی، در بسیاری موارد سمیت و اثرات ناخواسته کمتری نسبت به مواد شیمیایی صناعی ایجاد می‌کنند. مهمترین دلایلی که این مواد را برای تقویت حافظه مناسب ساخته است وجود مواد آنتی اکسیدان و ضد التهاب ناشی از پلی فنول‌ها و انواع متنوع فلاونوئید می‌باشد [۴-۶]. بره موم یک محصول طبیعی مشتق از رزین (صمغ) گیاهان مختلف بوده که زنبورهای عسل پس از جمع آوری، به آن ترشحاتی اضافه نموده و پس از عمل آوری نهایی از آن برای مقاصد مختلف از جمله؛ پوشش دیواره داخلی کندوها، اندود کردن درزها و شکاف ورودی کندو، پوشاندن سطح بدن حیوانات نفوذی به کندو و محافظت از خود استفاده می‌کنند [۷]. بیش از ۳۰۰ ترکیب مختلف نظیر پلی فنل‌ها (فلاونوئیدها و اسیدهای فنولی)، استرها، کافیلونیک اسید، مونوترپن‌ها، آمینواسیدها، استروئیدها، اسید کافئیک، روغن‌های ضروری و ترکیبات غیر آلی در بره موم یافت شده است [۸]. بره موم از زمان‌های بسیار دور به عنوان یک داروی سنتی در درمان بسیاری از بیماری‌ها، مورد استفاده

بوده است و دارای فعالیت بیولوژیک متنوع است که مهم ترین آن‌ها شامل خواص ضد التهابی، آنتی اکسیدانی، ضد پاتوژنی، آنتی توموری، تنظیم کننده ایمنی، ترمیم سوختگی و حفاظت کبدی می‌باشد [۹-۱۲]. همچنین حاوی حدود ۵۰ درصد صمغ یا رزین گیاهان، ۳۰ درصد موم، ۱۰ درصد اسیدهای چرب ضروری، ۵ درصد گرده گل و ۵ درصد دیگر آن از ترکیبات آلی، ویتامین‌ها و عناصر معدنی مانند نقره، سدیم، جیوه، مس، منگنز، آهن، کلسیم، وانادیم و سیلیس است. مقدار و نوع ترکیبات بره موم بسته به مکان، زمان جمع آوری و روش تولید آن متفاوت است [۷]. از آنجایی که یادگیری و حافظه نقش اساسی در زندگی روزمره انسان‌ها داشته و پایه و مبنای تمام آموزش‌ها و توانمندی‌ها می‌باشد. لذا شناسایی ترکیباتی که بتواند این دو پدیده رفتاری را تقویت کند، از ارزش زیادی برخوردار خواهد بود. با توجه به این که این ماده طبیعی منبع غنی از انواع مواد ضدالتهابی، فلاونوئیدها و آنتی اکسیدان در بره موم که پژوهش‌های متعددی اثر مفید آنها را بر یادگیری و به‌خاطر آوری حافظه در مدل‌های مختلف سنجش حافظه و نیز در موش‌های آلزایمری شده، نشان داده است به نظر می‌رسد که این ماده دارای اثرات مفیدی بر یادگیری و حافظه باشد [۱۳، ۱۴]. تا کنون در مورد اثر بره موم بر یادگیری و حافظه احترازی مطالعه ای انجام نشده است. لذا در این مطالعه تاثیر تجویز خوراکی بره موم با دوزهای مختلف بر یادگیری و حافظه احترازی غیر فعال در موش‌های سوری نر مورد بررسی قرار گرفت.

### روش کار

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۴ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین بر روی ۴۰ سر موش سوری نر بالغ با وزن حدود ۳۰ گرم مورد انجام گرفت. موش‌ها در قفس‌های مناسب تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای  $23 \pm 2$

درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند، حیوانات به صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. پروتکل این تحقیق براساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به شماره Ir.Qums.Res.1394.172 به تصویب رسید.

بره موم مورد استفاده در این تحقیق از نواحی شمالی شهر قزوین تهیه شد. در ابتدا قطعات بزرگ آن به قطعات ریز خرد شده سپس مقدار ۲۵ گرم از آن در ۱۰۰ میلی لیتر اتانول ۸۰ درصد به مدت ۴۸ ساعت در یک ظرف دربسته و در  $4^{\circ}\text{C}$  روی دستگاه شیکر قرار گرفت. سپس محلول حاصل با استفاده از کاغذ صافی واتمن شماره ۱، در دمای اتاق دو بار فیلتر گردید. مایع حاصله در دستگاه روتاری (تقطیر در شرایط خلأ)، در انکوباتور ۳۸ درجه سانتیگراد قرار گرفت سپس عصاره به دست آمده جهت تهیه دوزهای مختلف مورد استفاده در این مطالعه با الکل ۱۰ درصد رقیق گردید و تا زمان استفاده در ظرف شیشه‌ای تیره رنگ در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد نگه داری شد [۱۵].

حیوانات بطور تصادفی در ۵ گروه ۸ تایی تحت عنوان گروه کنترل، گروه شم (حلال)، و ۳ گروه تحت تیمار با بره موم ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم تقسیم شدند. این گروه‌ها طی ۱۴ روز (هفت روز قبل از دادن شوک و هفت روز پس از آن) عصاره بره موم یا حلال آن را بصورت گاوآژ در ساعت ۹-۱۰ صبح دریافت کردند [۱۶].

برای سنجش یادگیری و حافظه غیرفعال از دستگاه شاتل باکس استفاده شد. این دستگاه شامل یک اتاق تاریک و یک اتاق روشن هر یک به ابعاد  $25 \times 25 \times 50$  سانتی متری که درب گیوتینی بین آنها قرار دارد. کف اتاق فلزی بوده و دارای میله‌های فلزی به قطر ۲٫۵ میلی متر و به فاصله ۱ سانتی متر می‌باشد

که به دستگاه مولد شوک الکتریکی وصل شده اند. آزمون در سه مرحله انجام شد؛ در دو مرحله اول هر موش به تنهایی در اتاقک روشن قرار داده شد و با توجه به تمایل و ترجیح محیط تاریک، موش وارد محیط تاریک می‌شد. سپس درب گیوتینی بسته شده و حیوان پس از ۲ دقیقه از این محیط خارج می‌شد. در این دو مرحله چنانچه حیوانی بیش از ۳۰۰ ثانیه در محیط روشن باقی می‌ماند از آزمایش خارج می‌گردید. در مرحله سوم آزمایش هم همین موارد انجام شد با این تفاوت که پس از ورود موش به محیط تاریک از طریق میله‌های کف اتاقک تاریک شوک الکتریکی به مقدار نیم میلی آمپر و با فرکانس ۵۰ هرتز به مدت سه ثانیه به موش داده که با جست و خیز و هیجان زدگی موش همراه بود. سپس درب باز شده و به حیوان اجازه داده می‌شد به محیط روشن بیاید و آن گاه از دستگاه خارج می‌گردید. برای اطمینان از یادگیری شوک توسط حیوان پس از بیست دقیقه آن را دوباره در محیط روشن قرار می‌دادیم و عدم رفتن موش به اتاقک تاریک به منزله یادگیری حیوان تلقی می‌شد. اما در صورتی که حیوان دوباره به محیط تاریک می‌رفت از آزمایش حذف می‌گردید. سپس آزمون سنجش یادگیری و حافظه در زمان‌های ۳، ۲۴، ۴۸ ساعت و ۴ روز و ۱ هفته پس از شوک دهی انجام و میزان تاخیر در ورود موش‌ها به محیط تاریک مورد بررسی قرار گرفت و در روز چهارم و هفتم در صورتی که موش وارد محیط تاریک می‌شد ماندگاری آن در محیط تاریک نیز اندازه‌گیری و ثبت می‌گردید [۱۷]. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون‌های آماری ANOVA و تعقیبی دانست تجزیه و تحلیل شد. مقادیر تفاوت آماری با  $p < 0.05$  به عنوان معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج حاصل به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نمایش داده شده است.

تمامی نتایج گروه‌های کنترل و شم فاقد تفاوت معنی‌دار بود. نتایج سنجش زمان تاخیر ورود به اتاق تاریک بین گروه‌های تحت تیمار با عصاره بره موم نسبت به گروه کنترل تفاوت‌های معناداری را در زمان‌های مختلف به شکل وابسته به دوز به شرح زیر نشان داد. در گروه دریافت کننده بره موم با غلظت ۵۰ میلی گرم تنها در بازه‌های زمانی ۲۴ ساعت ( $F(6)=10.08$  و  $p<0.001$ )، ۴۸ ساعت ( $F(6)=6.98$  و  $p<0.001$ )، ۷۲ ساعت ( $F(6)=5.05$  و  $p<0.001$ )، یک هفته ( $F(6)=4.64$  و  $p<0.001$ ) تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشت. زمان ماندگاری موش‌ها در محیط تاریک در گروه دریافت کننده بره موم در بازه‌های زمانی مختلف کاهش یافت که این پارامتر در یک هفته بعد از شوک فقط در غلظت ۲۰۰ میلی گرم ( $F(6)=2.11$  و  $p<0.001$ ) در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه (Mean $\pm$ SEM) زمان تأخیر در ورود به محیط تاریک در گروه‌های آزمایش

گروه‌ها	۲۴ ساعت	۴۸ ساعت	۷۲ ساعت	۱ هفته
کنترل	۱۵۳ ( $\pm ۳/۰۴$ )	۱۳۳ ( $\pm ۲/۱۷$ )	۱۱۵ ( $\pm ۲/۳۶$ )	۸۵ ( $\pm ۱/۹$ )
بره موم ۵۰ mg/kg	۲۷۰ ( $\pm ۱۶/۵۴$ )*	۲۲۵ ( $\pm ۳۲/۰۷$ )*	۱۲۶ ( $\pm ۳۳/۲۶$ )	۹۶ ( $\pm ۳۴/۲۶$ )
بره موم ۱۰۰ mg/kg	۳۱۱ ( $\pm ۱۶/۵۳$ )*	۲۶۱ ( $\pm ۳۲$ )*	۲۳۵ ( $\pm ۳۳/۲۶$ )*	۱۹۳ ( $\pm ۳۴$ )*
بره موم ۲۰۰ mg/kg	۳۱۲ ( $\pm ۱۴/۵$ )*	۳۱۶ ( $\pm ۱۴/۶۴$ )*	۲۸۶ ( $\pm ۳۵/۶۱$ )*	۲۰۸ ( $\pm ۳۱/۱۲$ )*

تعداد ۸ سر موش در هر گروه،  $p<0.001$ \* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل.

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف خوراکی بره موم به صورت وابسته به دوز عملکرد حافظه اخترازی موش‌های سوری را بهتر می‌سازد. در همین رابطه وانگ و همکاران عصاره بره موم را به مدت یک هفته به موشها خوراندند و اثر آن را بر نقص یادگیری ناشی از تجویز اسکوپولامین با استفاده از روش ماز Y مطالعه نمودند که نتایج آنها مشابه یافته‌های ما بود یعنی مصرف بره موم توانست بطور قابل ملاحظه ای مانع اختلال یادگیری ناشی از تزریق اسکوپولامین شود [۱۸]. همچنین در مطالعه دیگری اثر مشتقات محلول در آب بره موم [WSDP]<sup>۱</sup> چینی با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم/اکسیدانی [۲۱] آن تاکید بیشتری دارند. ایجاد

کیلوگرم بر اختلال یادگیری فضایی موش سوری با استفاده از ماز آبی موریس بررسی و مشاهده شد که تجویز داخل معده مشتقات محلول بره موم در دوز ۱۰۰ میلی گرم/ کیلوگرم می‌تواند فراموشی ناشی از اسکوپولامین را کاهش دهد. که این نتایج صحت یافته‌های ما را تایید می‌کند [۱۹]. امروزه تحقیقات فراوانی در خصوص استفاده‌های درمانی از مواد طبیعی برای بهبود نقایص عملکرد حافظه ناشی از افزایش سن و یا بیماریهای تخریبی و از جمله در مورد اثرات مفید بره موم در حال انجام است. با این همه هنوز به طور کامل مکانیسم عمل آن مشخص نشده است، هرچند که تاکنون عمده محققان بر نقش اثرات ضدالتهابی [۲۰] و آنتی

<sup>1</sup> Water-Soluble Derivative of Propolis

رادیکال‌های آزاد و فعالیت‌های اکسیداسیون در طی زمان می‌تواند اثرات مضر فراوانی بر عملکرد سیستم عصبی و حافظه داشته باشد. آسیب اکسیداتیو، با اختلالات شناختی ارتباط دارد و درمان با آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان یک روش درمانی در چندین بیماری نورودژنراتیو مطرح شده است [۲۲]. به نظر می‌رسد ترکیبات فنولیک و فلاونوئیدی موجود در بره موم به عنوان آنتی‌اکسیدان عمل کرده و باعث می‌شوند روند تخریب اکسیداتیو سلول‌های عصبی کاهش چشم‌گیری داشته باشد [۲۳]. از سوی دیگر بره موم حاوی اسیدهای آمینه و سایر مواد مغذی مختلف است که می‌توانند انرژی لازم را برای متابولیسم و ترمیم سلول‌ها افزایش دهد [۲۴].

مطالعات اپیدمیولوژیک نشان می‌دهد که رژیم‌های غذایی حاوی مقدار زیادی مواد پلی‌فنولی، سبب بهبود عملکرد حافظه در رت‌های مسن شده است [۶،۵]. با توجه به اهمیت رادیکال‌های آزاد در ایجاد بیماری‌های نورودژنراتیو و نقش مهم آنتی‌اکسیدان‌ها خصوصاً فلاونوئیدها در پیشگیری از آسیب‌های عصبی و یا بهبود آن‌ها، این ماده در بهبود یادگیری و بقای حافظه موثر می‌باشد. در مطالعات قبلی مشخص شده است که با افزایش سن، تولید رادیکال‌های اکسیژن‌واکنشگر و در نتیجه استرس اکسیداتیو بیشتر شده و می‌تواند موجب کاهش فعالیت عادی مغز گردد [۲۴]. اکسیداسیون لیپیدهای غشاء از طریق افزایش خاصیت هیدروفیلی آن باعث تغییر در ساختار، نفوذپذیری و اتصال گیرنده‌ها و آنزیم‌ها به غشاء می‌شود. همچنین رادیکال‌های آزاد باعث تولید آلدئیدهای گوناگون از جمله مالون دی‌آلدئید در غشاء می‌شوند [۲۵] و کاهش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مثل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز منجر به نقص عملکرد فعالیت‌های شناختی در رت می‌شود [۲۶]. در همین

ارتباط ثابت شده است که بره موم به عنوان یک آنتی‌اکسیدان آب دوست اثرات مفیدی اعمال کرده و در جذب ویتامین C که یک آنتی‌اکسیدان است نیز نقش دارد و سطح ویتامین‌های C و E و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی مغز را افزایش می‌دهد [۲۷].

علاوه بر فلاونوئیدها، ترکیبی به نام استر فنیل کافئیک اسید (CAPE)<sup>۲</sup> موجود در بره موم نیز خواص آنتی‌اکسیدانی دارد که این ترکیب از غشاء سلول‌های سیستم عصبی مرکزی در برابر پراکسیداسیون لیپیدها محافظت و از آسیب نوروها جلوگیری می‌کند [۲۸-۳۰].

با مطالعات جدید اظهار شده است که بره موم بر فعالیت استیل کولین استراز قشر مغز و هیپوکامپ اثر دارد و می‌تواند فعالیت این آنزیم را بطور قابل توجهی بویژه در هیپوکامپ موش‌های تحت درمان مهار سازد [۱۶] و مهار استیل کولین استراز بهبود عملکرد حافظه را در پی خواهد داشت [۳۰].

علاوه بر موارد مورد اشاره، اثرات ضد التهابی فلاونوئیدها و تاثیر آنها بر آنزیم نیتریک اکساید سنتاز که در مطالعات مختلف گزارش شده است می‌تواند در افزایش اثرات شناختی بره موم دخیل باشند [۱۵،۲۹]. دیگر اینکه، فلاونوئیدها می‌توانند از طریق فعال‌سازی سیگنالینگ عصبی و بیان ژن در مغز بر تقویت اکتساب، تثبیت و ذخیره سازی حافظه اثر گذار باشند. در این مطالعه نیز ممکن است فلاونوئیدهای موجود در عصاره با ایجاد تغییرات پلاستیسیته سیناپسی و نوروزنیک در مغز، در نهایت بر حافظه و یادگیری موثر بوده باشند [۳۲]. همچنین در مطالعه تصویربرداری نشان داده شده است که مصرف برخی از فلاونوئیدها جریان خون قشر مغز را به خصوص در هیپوکامپ افزایش می‌دهد [۳۳،۳۴]، لذا

<sup>۲</sup> Caffeic Acid Phenethyl Ester

ممکن است این امر نیز موجب تسهیل حافظه در موش‌های دریافت کننده بره موم باشد.

### نتیجه گیری

به‌طورکلی، نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که، مصرف خوراکی بره موم به صورت وابسته به دوز موجب تقویت یادگیری و حافظه در مدل یادگیری احترازی غیر فعال می‌شود. بنابر این ممکن است مصرف آن بصورت مکمل‌های غذایی و یا دارویی، برای پیشگیری یا درمان بیماری‌های تضعیف حافظه مفید باشد. لذا توصیه می‌شود این روش تیمار روی نمونه انسانی هم مورد مطالعه قرار گیرد.

### محدودیت‌ها

با توجه به محدودیت بودجه تحقیق، امکان بررسی اثر بره موم بر انواع دیگر تست‌های سنجش حافظه میسر نبود و این از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل کار تحقیقاتی مصوب معاونت پژوهشی دانشکده پیراپزشکی علوم پزشکی قزوین می‌باشد. از حمایت و همکاری دوستان در اجرای هر چه بهتر این پژوهش، قدردانی می‌گردد.

### References

- 1- Laroche S, Davis S, Jay TM. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*. 2000; 10(4):438-46.
- 2- El-Sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J, Wieraszko A. Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: comparative studies on different strains of mice. *Brain Res*. 2002 Aug; 945(2):191-201.
- 3- Izadpanah F, Arab F, Zarghami A, Bijani A, Kazemi S, Moghadamnia AA. The effect of lamotrigine on learning in mice using the passive avoidance model. *Epilepsy Behav*. 2017 Feb 14; 69:1-6.
- 4- Emami M, Hosseini A, Saeedi A, Golbidi D, Reisi P, Alaei H. Effect of red grape juice on learning and passive avoidance memory in rats. *J Isfahan Med School*. 2010; 104 (28): 1-7. [Full text in Persian]
- 5- Joseph JA, Shukitt-Hale B, Casadesus G. Reversing the deleterious effects of aging on neuronal communication and behavior: beneficial properties of fruit polyphenolic compounds. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan; 81: 313S-316S.
- 6- Bastianetto S, Quirion R. Natural extracts as possible protective agents of brain aging. *Neurobiol Aging*. 2002; 23(5): 891-897.
- 7- Sforcin JM. Propolis and the immune system: a review. *J Ethnopharmacol*. 2007; 113: 1-14.
- 8- Khalil ML. Biological activity of bee propolis in health and disease. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006; 7: 22-31.
- 9- Bankova VS, De Castro SL, Marcucci MC. Propolis: recent advances in research on chemistry and plant origin. *Apidologie*. 2000 Jan-Feb; 31: 3-15.
- 10- Banskota AH, Tezuka Y, Kadota S. Recent progress in pharmacological research of propolis. *Phytother Res*. 2001 Nov; 15(7):561-71.
- 11- Bankova V. Recent trends and important developments in propolis research. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2005 Mar; 2(1): 29-32.
- 12- Gheibi N, Sofiabadi M, Asghari S, Ahmadi E. Topical effects of Aloevera and Propolis on open wound healing in male rats. *J Ilam Univ Med Sci*. 2014; 23(4):32-40. [Full text in Persian]
- 13- Darbandi N, Hezavehi M, Ghadimi F, Noori M. The effect of hydroalcoholic extract of *Cornus mas* L. seed on memory retention and some serum parameters in Alzheimer induced male mice. *J Cell Tissue*. 2015; 6(3): 269-280. [Full text in Persian]

- 14- Assunção M, Santos-Marques MJ, Carvalho F, Lukoyanov NV, Andrade JP. Chronic green tea consumption prevents age-related changes in rat hippocampal formation. *Neurobiol Aging*. 2011 Apr; 32: (4): 707–17.
- 15- Sameni H, Kavakebian F, Tabriziamjad M, Bandegi A, Yousefi B, Taherian A. Effects of hydroalcoholic extract of Propolis on oxidative stress indices of rat fetal brain induced by chronic prenatal stress. *Koomesh*. 2014; 15 (4):482-492. [Full text in Persian]
- 16- Ghassemi L, Zabihi E, Mahdavi R, Seyedmajidi M, Akram S, Motalebnejad M. The effect of ethanolic extract of propolis on radiation-induced mucositis in rats. *Saudi Med J*. 2010 Jun; 31: 622-26.
- 17- Karimizadeh Moneh T, Hosseini SE. Effect of simultaneous use of ritalin with grape seed extract on passive avoidance learning in adult male rats. *J Ardabil Univ Med Sci*. 2016; 16(3): 232-240. [Full text in Persian]
- 18- Wang H, Zhang Q, Xu L, Chen M, Gao Y, Zhu Y. Improvement of learning and memory functions by extraction of Propolis in mice. *Apicul Chin*. 2008; 8: 285-95.
- 19- Chen J, Long Y, Han M, Wang T, Chen Q, Wang R. Water-soluble derivative of propolis mitigates scopolamine-induced learning and memory impairment in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2008 Sep; 90(3):441-6.
- 20- Hu F, Hepburn H, Li Y, Chen M, Radloff S, Daya S. Effects of ethanolic and water extracts of propolis (beeglue) on acute inflammatory animal models. *J Ethnopharmacol*. 2005 Sep; 100(3):276-83.
- 21- Schipper HM. Brain iron deposition and the free radical-mitochondrial theory of ageing. *Ageing Res Rev* 2004 Jul; 3(3): 265-301.
- 22- Hasanein P, Shahidi S. The effect of long term administration of ascorbic acid on the learning and memory deficits induced by diabetes in rat. *Tehran Univ Med J*. 2010; 68(1): 12-18. [Full text in Persian]
- 23- Shakespeare KH. Propolis: composition, health, medicine. *Bee Product Sci*. 2016; 13: 1-29.
- 24- Soholm B. Clinical improvement of memory and other cognitive functions by Ginkgo biloba: review of relevant literature. *Adv Ther*. 1998 Jan; 15(1): 54-65.
- 25- Sato H, Takeyuki T, Sumitani K, Tkastu H, Urano S. Glucocorticoid generates ROS to induce oxidative injury in the hippocampus leading to impairment of cognitive function of rats. *J Clin Biochem Nutr*. 2010 Nov; 47: 224-32.
- 26- Hosseinzadeh H, Sadeghnia HR. Safranal a constituent of *Crocus sativus* (saffron) attenuated cerebral ischemia induced oxidative damage in rat hippocampus. *J Pharm Pharm Sci*. 2005 Aug; 8(3): 394-9.
- 27- El-Masry TA, Emara AM, El-Shitany NA. Possible protective effect of propolis against lead induced neurotoxicity in animal model. *J Evolut Biol Res*. 2011 Jan; 3(1): 4-11.
- 28- Gheybi N, Bakhshi BR, Jahani Hashemi H, Chegini R, Azhdari Zarmehri H, Sofiabadi M. Effect of ethanolic extract of Propolis on serum biochemical factors level and total antioxidant capacity in adult male rats. *Q Horizon Med Sci*. 2016; 22(2):145-150. [Full text in Persian]
- 29- Kasai M, Fukumitsu H, Soumiya H, Furukawa S. Ethanol extract of chinese propolis facilitates functional recovery of locomotor activity after spinal cord injury. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011: 1-9.
- 30- Weon JB, Jung YS, Choong JM. Cognitive enhancing effect of *Dianthus superbus* var. *Longicalycinus* on scopolamine-induced memory impairment in mice. *Biomol Ther (Seoul)*. 2016 May; 24(3): 298–304.
- 31- Guan LP, Liu BY. Antidepressant like effects and mechanisms of flavonoids and related analogues. *Eur J Med Chem*. 2016 Oct 4; 121:47-57.
- 32- Spencer JP. Flavonoids and brain health: multiple effects underpinned by common mechanisms. *Genes Nutr*. 2009 Dec; 4(4): 243–50.



- 33- Francis ST, Head K, Morris PG, Macdonald IA. The effect of flavanol-rich cocoa on the fMRI response to a cognitive task in healthy young people. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2006; 47 Suppl 2: S215–20.
- 34- Nassiri-Asl M, Mortazavi SR, Samiee-Rad F, Zangivand AA, Safdari F, Saroukhani S, et al. The effects of rutin on the development of pentylentetrazole kindling and memory retrieval in rats. *Epilepsy Behav.* 2010 May; 18(1-2):50-3.