

## The Effect of Royal Jelly on the Learning and Memory of Streptozotocin-Diabetic Male Rats

Sofiabadi M<sup>1</sup>, Esmacili MH<sup>1</sup>, Haghdoost-Yazdi H\*<sup>1</sup>, Aali M<sup>2</sup>

1. Department of Physiology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2. Department of Pharmacology, School of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

\* *Corresponding author.* Tel: +982813330534, Fax: +982813324971, E-mail: haghdoost@yahoo.com

received: Apr 19, 2017

accepted: Sep 21, 2017

### ABSTRACT

**Background & objectives:** Diabetes mellitus cause cognitive defects. Royal Jelly has been claimed to improve the neurological damage caused by diabetes. In this study, the effect of oral administration of royal jelly on memory and passive avoidance learning was studied in diabetic male rats.

**Methods:** This experimental study was conducted in Qazvin University of Medical Sciences on 48 male Wistar rats. The animals were divided into control, diabetic without treatment, diabetic recipient of glibenclamide (600 µg/kg) and three diabetic groups treated with 50, 100 and 200 mg/kg royal jelly (n=8). Diabetes was induced in the animals by intraperitoneal injection of streptozotocin (60mg/kg/ip). Treatment in the groups performed by gavage from the onset of hyperglycemia for 30 days. At the end of the test, the passive avoidance learning and memory and blood glucose were measured. Data were analyzed by by SPSS software using ANOVA and post-hoc LSD tests, and  $p<0.05$  was considered significant.

**Results:** Diabetes reduced the latency time of dark room entering. Royal jelly treatment delayed the entrance to the dark room significantly at 24 h, 48 h and 2 weeks after the shock, especially at doses of 100 ( $p<0.05$ ) and 200 mg/kg ( $p<0.01$ ) compared to untreated diabetic animals.

**Conclusion:** According to the results, diabetes causes memory impairment, and royal jelly administration can reduce the memory impairment due to diabetes.

**Keywords:** Diabetes; Royal Jelly; Learning; Memory; Rat

## اثر ژل رویال برحافظه و یادگیری موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استر پتوزوتوسین

محمد صوفی آبادی<sup>۱</sup>، محمد حسین اسماعیلی<sup>۱</sup>، هاشم حقدوست یزدی<sup>۱\*</sup>، مصطفی عالی<sup>۲</sup>

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

۲. گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۸ ۳۳۳۳۰۵۳۴. فاکس: ۰۲۸ ۳۳۳۳۴۹۷۱. پست الکترونیک: hhaghdost@yahoo.com

### چکیده

**زمینه و هدف:** دیابت قندی موجب اختلالات شناختی می‌گردد. ادعا شده است که ژل رویال، سبب بهبود نواقص عصبی ناشی از دیابت می‌شود. در این مطالعه اثرات تجویز خوراکی ژل رویال برحافظه و یادگیری اجتنابی شرطی شده در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استر پتوزوتوسین بررسی شد.

**روش کار:** این مطالعه تجربی در دانشگاه علوم پزشکی قزوین و بر روی ۴۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار انجام شد. حیوانات به گروه‌های کنترل (سالم)، دیابتی بدون درمان، دیابتی دریافت کننده گلین کلامید (۶۰۰ میکروگرم/کیلوگرم) و ۳ گروه دیابتی تحت درمان با ژل رویال ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ( $n=8$ ) تقسیم شدند. دیابت با تزریق داخل صفاقی استرپتوزوتوسین ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم به حیوانات القاء شد. درمان در گروه‌ها از شروع هیپرگلیسمی به مدت ۳۰ روز با روش گاواژ ادامه یافت. در پایان آزمون یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال، انجام و قند خون حیوانات نیز اندازه‌گیری شد. داده‌ها توسط نرم افزار SPSS و آزمون ANOVA و تست تعقیبی LSD تحلیل و  $p$  کمتر از ۰/۰۵ سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** دیابت سبب کاهش زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک شد. درمان با ژل رویال، زمان تأخیر در ورود به اتاق تاریک را بطور قابل توجهی در ۲۴، ۴۸ ساعت و ۲ هفته پس از شوک به خصوص در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ( $p<0/01$ ) در مقایسه با حیوانات دیابتی تیمار نشده افزایش داد.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس نتایج حاصله، دیابت موجب اختلالات حافظه شده و تجویز ژل رویال می‌تواند اختلالات حافظه ناشی از دیابت را کاهش دهد.

**واژه‌های کلیدی:** دیابت، ژل رویال، یادگیری، حافظه، موش صحرایی

پذیرش: ۱۳۹۶/۰۶/۳۰

دریافت: ۱۳۹۶/۰۱/۳۰

### مقدمه

بیماری دیابت اختلالی متابولیکی است که با افزایش قند خون مشخص و به سبب اختلال در ترشح انسولین، مقاومت به عمل انسولین یا هر دو ایجاد می‌گردد. این بیماری در دراز مدت با عوارض چشمی، کلیوی، قلبی و عصبی همراه است [۱]. دیابت القا شده با سم استرپتوزوتوسین منجر به آسیب سلول‌های  $\beta$  پانکراس می‌شود و در نتیجه انسولین کاهش و قند

خون افزایش می‌یابد [۲]. دیابت با عوارض عصبی در سیستم عصبی مرکزی و محیطی همراه است و اختلالات عصبی ناشی از دیابت همواره از پیامدهای چالش برانگیز دیابت قندی محسوب می‌شود [۳]. از سوی دیگر یادگیری و حافظه به عنوان یکی از فعالیت‌های شناختی بنیادی و مهم ارزیابی می‌گردد [۴]. اختلال در توانایی‌های ذهنی به عنوان یکی از عوارض دیابت شناخته شده است و نیز در نمونه‌های حیوانی

دیابت، مانند موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین اختلالات حافظه فضایی گزارش شده است [۳]. یکی از مکانیسم‌های موجد عوارض دیابت افزایش سطح اکسیدان‌های بدن و بروز استرس اکسیداتیو می‌باشد و امروزه مطالعات اثرات مفید آنتی‌اکسیدان‌ها تبدیل به یکی از مهمترین جنبه‌های تحقیقات بیماری دیابت شده است، در تحقیقات متعددی نشان داده شده است که بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌ها در بهبود عملکرد شناختی موش‌های صحرایی آسیب دیده در اثر افزایش سن، مفید بوده و نیز برای جلوگیری از کاهش حافظه و یادگیری متعاقب آلزایمر موثر می‌باشند [۵]. ژل رویال ماده لزجی است که توسط غدد زیرحلقی و تحت فکی زنبورهای کارگر جوان ترشح می‌شود و غذای ضروری را برای لاروهای جوان زنبور عسل و ملکه فراهم می‌کند. نشان داده شده است که این ژل رویال ترکیبی غنی بوده و دارای فعالیت‌های زیستی مختلفی بر سلول‌ها و بافت‌های بدن می‌باشد [۶، ۷]. ژل رویال بطور عمده از انواع پروتئین، قند، چربی (شامل استرول‌ها و اسیدهای چرب) و مقادیر ناچیزی از نمک‌های معدنی، ویتامین‌ها و فلاونوئیدها تشکیل شده است [۸]. مشخص شده است که این مواد اثرات درمانی متعددی از قبیل خواص ضدتوموری، ضد میکروبی، اتساع دهنده عروق، کاهش دهنده فشار خون و همچنین تحریک کننده رشد، و مقاومت در مقابل عفونت‌ها، ضد افزایش کلسترول خون و فعالیت‌های ضدالتهابی، نشان می‌دهد. به همین دلیل است که ژل رویال برای استفاده‌های تجاری در تولیدات دارویی، غذاهای مقوی و لوازم آرایشی بکار می‌رود [۹]. گزارش شده است که ژل رویال و یا ترکیبات آن می‌تواند نوروپاتی را در هیپوکامپ تسهیل کند [۱۰، ۱۱] و باعث تمایز انواع سلول‌های مغزی مانند نوروپاتی‌ها و سلول‌های نوروگلیال از سلول‌های بنیادی پیش‌ساز در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ شود [۷]. از طرفی دیابت موجب القاء

استرس اکسیداتیو شده که بدنبال آن عوارض جدی عصبی روی خواهد داد. در همین زمینه نشان داده شده است که ژل رویال می‌تواند به عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل کرده و از سلول‌های عصبی در برابر صدمات اکسیداتیو محافظت کند [۱۴-۱۲]. بنابراین احتمالاً بتواند اختلالات یادگیری ناشی از دیابت را کاهش دهد. از سوی دیگر بسیاری از فرآورده‌های دارویی که در درمان دیابت به کار می‌روند عوارض متعددی را به همراه دارند که ادامه مصرف آن‌ها را با چالش مواجه می‌کند، از این روی، استفاده از مواد طبیعی برای پیشگیری و یا درمان دیابت و اختلالات ناشی از آن اهمیت زیادی خواهد داشت [۱۵]. لذا هدف تحقیق حاضر بررسی اثرات ژل رویال بر حافظه و یادگیری اجتنابی شرطی شده در موش‌های صحرایی نر دیابتی شده با استرپتوزوتوسین بود. در این مطالعه قندخون حیوانات هم در پایان تیمار اندازه‌گیری شد تا تاثیر ژل رویال بر قندخون و نقش احتمالی آن بر یادگیری و حافظه مشخص شود.

### روش کار

در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۳ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد، از ۴۸ سر موش صحرایی نر جوان، نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم استفاده گردید که از مرکز رازی کرج تهیه شده و در دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و در رطوبت ۶۰-۵۵ و سیکل روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. حیوانات به صورت تصادفی به ۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند شامل: گروه کنترل، گروه دیابتی بدون تیمار، گروه تیمار شده با داروی گلی بن کلامید (۶۰۰ میکروگرم/کیلوگرم) و ۳ گروه دریافت کننده ژل رویال (۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم). بجز گروه کنترل بقیه گروه‌ها با تزریق ۶۰ میلی‌گرم/کیلوگرم داروی استرپتوزوتوسین دیابتی شدند و سه روز بعد نمونه خون از ورید دمی گرفته و با استفاده از نوار و دستگاه

۵۰ هرتز را به مدت ۳ ثانیه از طریق میله‌های شوک‌دهنده به بدن حیوان انتقال می‌دهد. حیوانات در روز آموزش به محض ورود به اتاقک تاریک شوک دریافت کرده و شوک در خاطر آنها می‌ماند و از ورود به این اتاقک و ماندن در آن پرهیز می‌کنند. زمان تاخیر ورود به این اتاقک و مدت ماندن در آن شاخص یادگیری و حافظه می‌باشد [۱۷]. در پایان آزمون نیز مجدداً میزان قند خون نمونه‌ها اندازه‌گیری شد.

#### روش‌های آماری

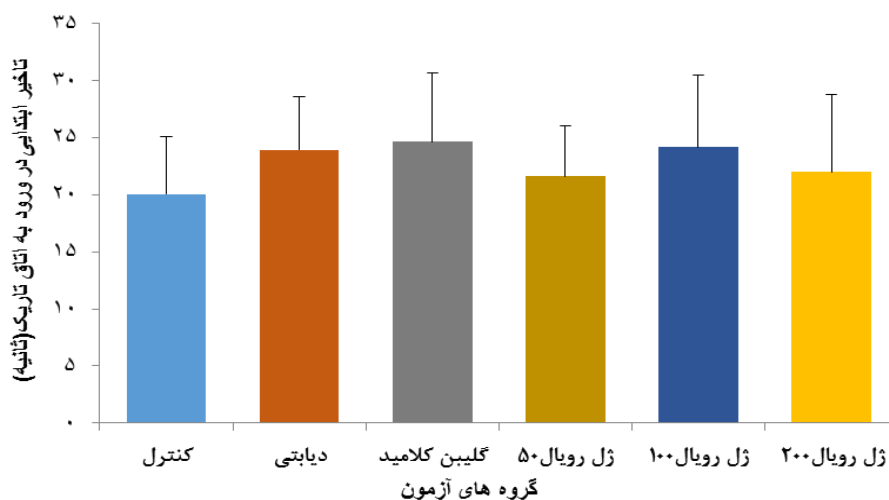
برای تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS-19 و تحلیل واریانس یک طرفه و به دنبال آن از آزمون LSD استفاده شد و  $p < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

**مقایسه زمان تاخیر ابتدایی در ورود به اتاق تاریک**  
همانطور که در نمودار ۱ نشان داده شده است، میانگین زمان ورود ابتدایی به اتاق تاریک قبل از اعمال شوک الکتریکی در تمام گروه‌های مورد آزمایش تفاوت معنی‌داری ندارد.

گلوکویاب (Bionime rightest GM110، شرکت خسرو مدیسا طب ایران)، میزان قند خون نمونه‌ها اندازه‌گیری و تنها حیواناتی که سطح گلوکز خون آن‌ها  $200 \text{ mg/dl}$  و یا بالاتر بود دیابتی محسوب شده و مورد استفاده قرار می‌گرفتند. انتخاب دوزها بر اساس مطالعات مشابه در این زمینه بود [۱۶]. ژل رویال از شرکت پارس عسل تهیه و در یخچال نگهداری شد. تجویز مواد به مدت ۸ هفته در ساعت ۱۰ تا ۱۱ صبح و به صورت گاواژ بود. آزمون حافظه با استفاده از دستگاه شاتل باکس<sup>۱</sup> انجام گردید. این دستگاه دارای دو محفظه، هر یک با طول و عرض ۲۰ و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر بوده و از اتاقک روشن با دیواره‌های شفاف و اتاقک تاریک با دیواره‌های سیاه رنگ تشکیل شده است. در کف آن میله‌های شوک‌دهنده از جنس استیل ضد زنگ قرار داشته و این دو اتاقک توسط یک درب گیوتینی که در قسمت وسط و پایین دیواره مابین اتاقک‌های روشن و تاریک قرار دارد از هم جدا شده اند و میله‌های اتاقک تاریک به یک الکتروشوک متصل شده است. این دستگاه جریان الکتریکی با شدت  $0.5$  میلی‌آمپر و با فرکانس

<sup>۱</sup> Shuttle Box

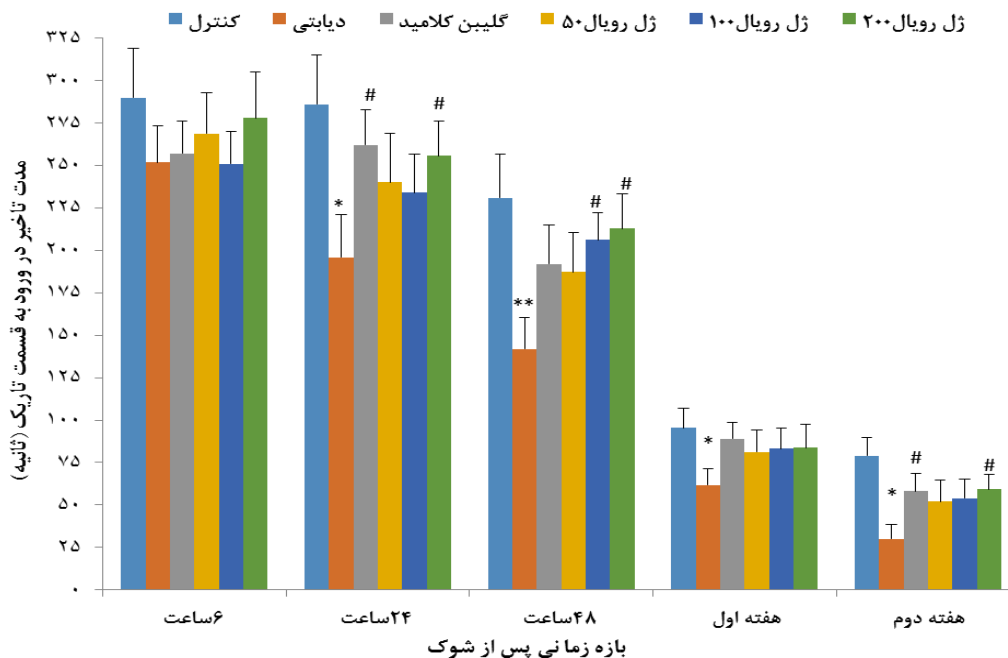


نمودار ۱. میانگین زمان تاخیر ابتدایی در گروه‌های مورد مطالعه؛ ایجاد دیابت باعث افزایش اندکی در زمان تاخیر ورود همه گروه‌های دیابتی شده به اتاق تاریک نسبت به گروه کنترل شد ولی این تفاوت‌ها معنی‌دار نبود.

### مقایسه زمان تاخیر در ورود به اتاق تاریک در گروه‌های مورد مطالعه

میانگین زمان تأخیر ورود به اتاق تاریک پس از اعمال شوک، که اصلی‌ترین پارامتر سنجش حافظه احترازی غیرفعال است در موش‌های دیابتی شده در تمامی بازه‌های زمانی به جز ۶ ساعت بعد از شوک بطور معنی‌داری کاهش یافت. تجویز گلیبن کلامید (p<۰/۰۵) و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۲۴ ساعت بعد از شوک (p<۰/۰۵) و در دوزهای ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/

کیلوگرم در ۴۸ ساعت بعد از شوک (p<۰/۰۵)، موجب افزایش معنی‌دار زمان ورود به اتاق تاریک در موش‌های دیابتی در مقایسه با حیوانات تیمار نشده گردید. همچنین تجویز ژل رویال در دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم و یا گلیبن کلامید موجب افزایش معنی‌دار زمان ورود به اتاق تاریک در دوم بعد از شوک (p<۰/۰۵) در موش‌های دیابتی در مقایسه با حیوانات دیابتی تیمار نشده گردید (نمودار ۲).



نمودار ۲. مقایسه زمان تاخیر در ورود به اتاق تاریک در بازه‌های زمانی مختلف پس از اعمال شوک در گروه‌های مورد مطالعه: تجویز ژل رویال بطور معنی‌داری این زمان (بخاطر آوری حافظه) را در حیوانات دیابتی در ۲۴ و ۴۸ ساعت و هفته دوم پس از شوک را افزایش می‌دهد. \*p<۰/۰۵ و \*\*p<۰/۰۱ در مقایسه با کنترل، # p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه دیابتی

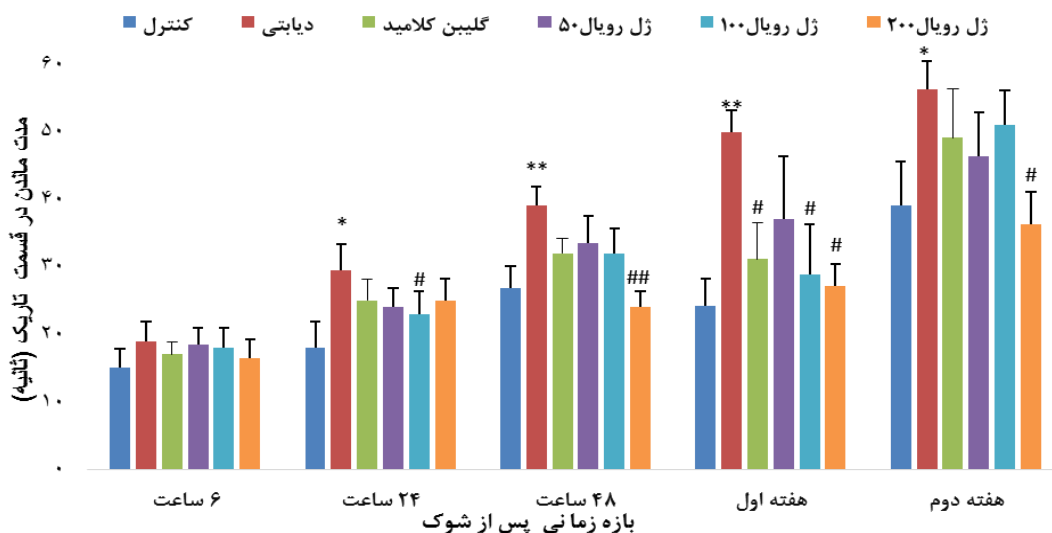
### مقایسه مدت زمان کل حضور در اتاق تاریک در گروه‌های مورد مطالعه

میانگین زمان حضور در اتاق تاریک پس از اعمال شوک در گروه دیابتی تیمار نشده در مقایسه با گروه کنترل بطور معنی‌داری افزایش یافت که شاخص تخریب بخاطر آوری حافظه می‌باشد. این زمان بطور معنی‌داری برای گروه‌های دریافت کننده ژل رویال و

گلیبن کلامید نسبت به گروه دیابتی تیمار نشده کاهش یافت که در دوز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۲۴ ساعت (p<۰/۰۵) و دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در ۴۸ ساعت بعد از شوک معنی‌دار بود. این الگو در یک و دو هفته بعد از شوک نیز تکرار شد، یعنی زمان حضور در اتاق تاریک برای گروه‌های دریافت کننده دوز ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم ژل رویال و گلیبن کلامید

( $p < 0/05$ ) در هفته اول و دوز ۲۰۰ میلی گرم ژل رویال ( $p < 0/01$ ) نسبت به گروه دیابتی تیمار نشده

بطور معنی داری کمتر بود (نمودار ۳).



نمودار ۳. مقایسه مدت کل حضور در اتاق تاریک در بازه‌های زمانی مختلف پس از شوک در گروه‌های مورد مطالعه: دیابت باعث افزایش میانگین زمان سپری شده در اتاق تاریک در زمان‌های مختلف پس از شوک نسبت به گروه کنترل شد. تجویز ژل رویال بطور معنی داری مدت حضور حیوانات دیابتی را در اتاق تاریک کاهش داد. \*  $p < 0/05$  و \*\*  $p < 0/01$  در مقایسه با کنترل، #  $p < 0/05$  ##  $p < 0/01$  در مقایسه با گروه دیابتی.

#### مقایسه میزان قند خون در گروه‌های مورد مطالعه

در موش‌های صحرایی مبتلا به دیابت به طور معنی داری میزان قند خون بیشتر از گروه کنترل بود ( $p < 0/0001$ ) و تجویز یک ماهه گلین کلامید و یا هر سه دوز ژل رویال به حیوانات مبتلا به دیابت، توانست

به طور معنی داری غلظت گلوکز سرم را نسبت به حیوانات دیابتی درمان نشده کاهش دهد ( $p < 0/001$ ) (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین و انحراف معیار سطح گلوکز سرم (mg/dl) در ابتدا و انتهای تیمار

گروه‌ها	گلوکز سرم در شروع تیمار	گلوکز سرم در پایان تیمار
کنترل	۱۲۶/۹ ± ۱۳/۳	۱۳۶/۵۲ ± ۲۷/۲۱
دیابتی	۴۱۱/۱۳ ± ۳۲/۱*	۵۳۱/۵۲ ± ۲۴/۱۷*
دیابتی + گلین کلامید	۴۱۱/۱۳ ± ۳۲/۱*	۲۰۵/۱۲ ± ۲۰/۳#
دیابتی + ژل رویال ۵۰	۳۹۳/۱۲ ± ۲۶/۳۱*	۲۰۷/۷۵ ± ۲۲/۵#
دیابتی + ژل رویال ۱۰۰	۳۸۷/۴۶ ± ۲۶/۳*	۱۷۱/۵۲ ± ۲۹/۶#
دیابتی + ژل رویال ۲۰۰	۴۰۳/۲۱ ± ۳۱/۵*	۲۱۷/۱۲ ± ۱۶/۲۱#

تجویز گلین کلامید و یا ژل رویال در هر سه دوز، باعث کاهش معنی دار سطوح گلوکز خون موش‌های دیابتی شده در مقایسه با گروه دیابتی شده بدون تیمار شد. \*  $p < 0/0001$  در مقایسه با کنترل، #  $p < 0/001$  در مقایسه با گروه دیابتی.

#### بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که دیابت موجب کاهش زمان ورود به اتاق تاریک و افزایش مدت حضور در آن شده و تجویز ژل رویال مشابه با اثر داروی گلین

کلامید باعث بهبود این پارامترها در تمامی بازه‌های زمانی به جز ۶ ساعت بعد از شوک می‌شود. این نتایج بیانگر این معنی است که احتمالاً دیابت حاد ناشی از تزریق محیطی استرپتوزوتوسین بسرعت موجب بروز

اختلالات حافظه نمی‌شود و بر فرایند یادگیری تأثیری ندارد ولی با گذشت زمان، به یادآوری خاطرات و حافظه را متاثر می‌سازد. بنابراین بیماران دیابتی در خطر آسیب و اختلالات حافظه بوده و مصرف ژل رویال باعث جلوگیری از تخریب حافظه شده و می‌تواند بطور قابل ملاحظه ای اختلالات ذهنی ناشی از آن را بهبود دهد. در همین زمینه، در یک مطالعه مشابه، اثر تجویز خوراکی ژل رویال بصورت ترکیب با پودر غذا به مدت ۱۰ روز بر حافظه فضایی و نیز یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های آلزایمری شده بررسی شد و گزارش گردید که تجویز غذای حاوی ژل موجب کاهش اختلالات حافظه در یک هفته پس از تزریق داخل بطن مغزی استریوتوزوتوسین در هر دو مدل مورد بررسی می‌شود [۱۸، ۱۹] که این نتایج تا حدودی در راستای یافته‌های مطالعه حاضر بوده و بر اثرات مفید ژل رویال در بهبود عملکرد حافظه تأکید می‌کند. در مطالعه حاضر تجویز ژل رویال اثرات معنی‌داری بر بهبود عملکرد حافظه در ۸ ساعت و دو هفته پس از شوک داشت که تفاوت اندک نتایج این دو مطالعه می‌تواند در روش تجویز، مدت زمان مصرف ژل و همچنین مدل ایجاد شده دیابت قندی و آلزایمر باشد که در تحقیق مورد اشاره تجویز ژل رویال بصورت ترکیب با پودر غذای مصرفی موش‌ها بود که بر این اساس میزان دریافت آن دقیق و یکسان نبود. در مطالعه حاضر ژل رویال بصورت گاوآژ و با دوز مشخص و بمدت حدود یک ماه به موش‌های دیابتی شده داده شد.

لازم به ذکر است که در مورد علت دقیق عوامل ایجاد عوارض ذهنی در بیماران دیابتی اطلاعات دقیقی وجود ندارد، اما غالب مطالعات نشان داده است که اختلالات متابولیک و بویژه هیپرگلیسمی مزمن ناشی از دیابت، موجب افزایش شکل‌گیری و تولید عوامل واکنش‌گر اکسیداتیو می‌شود و مسلم شده است که استرس اکسیداتیو یکی از عوامل اصلی در بروز دیابت و بیماری‌های تخریبی و عوارض آن‌ها به حساب

می‌آید [۲۱، ۲۰]. رادیکال‌های آزاد واکنش‌گر به پروتئین‌ها، اسیدهای نوکلئیک و چربی صدمه زده و در پی آن رشد و نمو و نیز عملکرد سلول‌ها را مختل می‌سازند [۲۱]. بافت مغز به علت داشتن مقادیر زیادی از اسیدهای چرب غیر اشباع در مقابل حملات رادیکال‌های آزاد آسیب‌پذیری بیشتری دارد [۲۲]. بنابراین مواد طبیعی که حاوی آنتی‌اکسیدان باشند می‌توانند نقش مهمی در جلوگیری و درمان عوارض بیماری‌های تخریبی مغز ایفا کنند [۲۳]. در این باره باید گفت که طبق تحقیقات موجود ژل رویال دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی موثر و ظرفیت مهارکننده رادیکال‌های آزاد مناسبی می‌باشد [۲۴]. برای مثال نشان داده شده است که ژل رویال می‌تواند بصورت *invivo* و *invitro* آنزیم پراکسیداز را مهار و از DNA در مقابل آسیب اکسیداتیو محافظت کند [۲۵، ۱۰]. از سوی دیگر به نظر می‌رسد ژل رویال اثر تحریک‌کننده رشد عصبی هم داشته باشد، چنانکه گزارش شده است که تجویز آن موجب تسهیل تمایز سلول‌های عصبی از سلول‌های بنیادی/پیش ساز می‌شود [۱۸]. یکی از نواحی مغز که نورونز بطور مستمر در آن رخ می‌دهد ناحیه شکنج دنداندار تشکیلات هیپوکامپ می‌باشد که از اجزای اصلی مرتبط با یادگیری و حافظه است، نشان داده شده است که ژل رویال نورون‌زایی را در شکنج دنداندار هیپوکامپ تسهیل می‌کند [۲۶]. یکی از ترکیبات منحصراً بگرد ژل رویال، اسید چرب ترانس غیر اشباع هیدروکسی دکانوئیک است که بعلت کوچک بودن مولکول‌هایش قادر است از سد خونی مغزی عبور کند. نشان داده شده که این ماده اثرات فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز را تقلید می‌کند و احتمالاً نورونز را در مغز بالغین تحریک می‌کند [۱۸]. در این مطالعه میزان قند خون نمونه‌ها جهت بررسی اثر ژل رویال بر میزان قند خون و تأثیر این مسئله بر حافظه اندازه‌گیری شد. بر اساس نتایج حاصله، تجویز ژل رویال توانست تا حدود زیادی هیپرگلیسمی ناشی

رد یا اثبات همه این فرضیات آزمایشات تکمیلی و مجزا انجام گیرد.

### نتیجه گیری

داده‌های مطالعه حاضر نشان داد که دیابت موجب تضعیف توان حافظه گردیده و تیمار با ژل رویال، احتمالاً از طریق تنظیم قند خون، کاهش استرس اکسیداتیو، تحریک رشد و حفاظت از نورون‌ها عملکرد حافظه را در موش‌های صحرایی دیابتی شده بهبود می‌بخشد. مطالعه حاضر ارزش زیادی در زمینه بهداشت دارد و با انجام کارآزمایی‌های بالینی شاید بتوان در آینده ژل رویال را به‌عنوان یک مکمل غذایی برای بهبود اختلالات شناختی ناشی از دیابت به بیماران توصیه کرد.

### محدودیت‌های پژوهش

از محدودیت‌های پژوهش حاضر عدم امکان بررسی مکانیسم مولکولی اثر ژل رویال بر حافظه و تاثیر آن بر سطح ترشح انسولین و نیز ارزیابی سطح آنتی‌اکسیدان‌های بافت مغز بود که به علت محدودیت‌های مالی انجام نشد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه افرادی که در اجرای این مطالعه همراهی کرده اند، تشکر و قدردانی می‌نمایند.

از دیابت القا شده با استرپتوزوتوسین را مهار کند. بنابراین حداقل بخشی از اثرات مفید ژل بر بهبود فرایند حافظه از طریق کاهش قندخون صورت می‌گیرد. در همین رابطه گزارش شده است که احتمالاً افزایش مزمن قندخون مستقیماً و یا از طریق اختلالات متابولیکی - آنزیمی موجب اختلالات حافظه شود، بنابراین ممکن است بین کاهش قند خون ناشی از مصرف ژل رویال از یک سو و بهبود اختلالات حافظه ناشی از دیابت رابطه واقعی وجود داشته باشد. در همین زمینه ادعا شده است که ژل رویال موجب بهبود مقاومت به انسولین نیز می‌شود [۱۲،۲۷]. از طرف دیگر، در شرایط دیابت و هیپرگلیسمی مزمن، میزان تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی<sup>۱</sup> که عامل آسیب اکسیداتیو هستند، افزایش می‌یابد و ژل رویال می‌تواند بطور غیرمستقیم و از طریق پاکسازی عوامل اکسیداتیو از تخریب حافظه پیشگیری نماید [۲۸]. همچنین احتمال می‌رود ژل رویال با اثر بر برخی از گیرنده‌ها و یا مسیرهای عصبی دخیل در فرایند یادگیری و حافظه سبب بهبود حافظه موش‌های دیابتی شده باشد [۲۴]. البته ممکن است که همه این اثرات مورد اشاره در مکانیسم بهبوددهنده حافظه ناشی از مصرف ژل رویال دخیل باشند که باید برای

<sup>1</sup> Reactive Oxygen Species

### References

- 1- Uusitupa MI, Mustonen JN, Juhani Airaksinen KE. Diabetic heart muscle disease. *Ann med.* 1990 Dec; 22(6):377-386.
- 2- Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia.* 2008 Feb; 51(2):216-226.
- 3- Spruce MC, Potter J, Coppini DV. The pathogenesis and management of painful diabetic neuropathy: a review. *Diabet Med.* 2003 Feb; 20(2):88-98.
- 4- Arsic S, Eminovic F, Stankovic I, Jankovic S, Despotovic M. The Role of Executive Functions at Dyscalculia. *Health MED.* 2012 Mar; 6(1):314-318 .
- 5- Haddadi M, Jahromi SR, Sagar BC, Patil RK, Shivanandappa T, Ramesh SR. Brain aging, memory impairment and oxidative stress: a study in *Drosophila melanogaster*. *Behav Brain Res.* 2014 Feb; 259:60-9.
- 6- Hashimoto M, Kanda M, Ikeno K, Hayashi Y, Nakamura T, Oqawa Y, et al. Oral administration of royal jelly facilitates mRNA expression of glial line-derived neurotrophic factor and neurofilament H in the hippocampus of the adult mouse brain. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2005Apr; 69 (4):800-5.



- 7- Nakajima Y, Tsuruma K, Shimazawa M, Mishima S, Hara H. Comparison of bee products based on assays of antioxidant capacities. *BMC Complement Altern Med*. 2009 Feb; 9(1):4
- 8- Hattori N, Nomoto H, Fukumitsu H, Mishima S, Furukawa S. Royal Jelly-induced neurite outgrowth from rat pheochromocytoma PC12 cell requires integrin signal independent of activation of extracellular signal regulated kinases. *Biomed Res*. 2007 Jun; 28 (3): 139-46.
- 9- Kanbur M, Eraslan G, Silici S, Karabacak M. Effects of sodium fluoride exposure on some biochemical parameters in mice: Evaluation of the ameliorative effect of royal jelly applications on these parameters. *Food Chem Toxicol*. 2009 Jun; 47(6): 1184-9.
- 10- Hattori N, Ohta S, Sakamoto T, Mishima S, Furukawa S. Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011; 2011: 165968.
- 11- Teixeira RR, de Souza AV, Peixoto LG, Machado HL, Caixeta DC, Vilela DD, et al. Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold stressed rats. *Neurosci Lett*. 2017 Aug; 655:179-185.
- 12- Solanki I, Parihar P, Shetty R, Parihar MS. Synaptosomal and mitochondrial oxidative damage followed by behavioral impairments in streptozotocin induced diabetes mellitus: restoration by *Malvastrum tricuspidatum*. *Cell Mol Biol*. 2017 Aug; 63(7):94-101.
- 13- El-Nekeety AA, El-Kholy W, Abbas NF, Ebaid A, Amra HA, Abdel-Wahhab MA. Efficacy of royal jelly against the oxidative stress of fumonisin in rats. *Toxicol*. 2007 Aug; 50(2): 256-69.
- 14- Jamnik P, Goranovic D, Raspor P. Antioxidative action of royal jelly in the yeast cell. *Exp Gerontol*. 2007 Jul; 42(7):594-600.
- 15- Porte D, Kahn SE. Mechanisms for hyperglycemia in type II Diabetes mellitus; Therapeutic implications for Sulfonylurea treatment- an update. *Am J Med*. 1991 Jun; 90(6A):8S-14S.
- 16- Kamaei L, Fathi Moghaddam H, Mokhtari M, Moghadamnia D. Effects of *Avicennia Marina* Leaf and Fruit Hydro Alcoholic Extract on streptozotocin –Induced Diabetic Male Rats. *Alborz Univ Med J*. 2017; 6 (1):41-50. (Full text in Persian)
- 17- Homauni Afshari Z, Sofiabadi M, Dezfulian M, HaghdoostYazdy H. Effects of prenatal exposure to combined stress on memory retention of passive avoidance learning in rats. *JQUMS*. 2015 Jan; 19 (4): 12-18. (Full text in Persian)
- 18- Zamani Z, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian A. Effect of royal jelly on improving passive avoidance learning and spatial learning and memory in rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2012; 20(2): 211-19. (Full text in Persian)
- 19- Zamani Z, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian A, Zamani Z. Effect of Royal Jelly (RJ) on Learning and Memory in Rats after Intracerebroventricular Injection of Streptozotocin (icv-STZ). *Journal of Isfahan Medical School*. 2011 Mar; 28(123): 1925-34. (Full text in Persian)
- 20- Lannert H, Hoyer S. Intracerebroventricular administration of streptozotocin causes long-term diminutions in learning and memory abilities and in cerebral energy metabolism in adult rats. *Behav Neurosci*. 1998 Oct; 112:1199-208.
- 21- Sharma M, Gupta YK. Intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats produces both oxidative stress in the brain and cognitive impairment. *Life Sci*. 2001 Jan; 68(9): 1021-9.
- 22- Aksenov MY, Aksenova MV, Butterfield DA, Geddes JW, Markesbery WR. Protein oxidation in the brain in Alzheimer's disease. *Neuroscience*. 2001 Mar; 103(2): 373-83.
- 23- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem*. 1995 Dec; 41(12pt 2): 1819-28.
- 24- Pyrzanowska J, Piechal A, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Graikou K, Chinou I, et al. Long-term administration of Greek Royal Jelly improves spatial memory and influences the concentration of brain neurotransmitters in naturally aged Wistar male rats. *J Ethnopharmacol*. 2014 Aug; 155(1):343-51.
- 25- Azab KS, Bashandy M, Salem M, Ahmed O, Tawfik Z, Helal H. Royal jelly modulates oxidative stress and tissue injury in gamma irradiated male Wister Albino rats. *N Am J Med Sci*. 2011 Jun; 3(6): 268-276.
- 26- Kaur B, Singh N, Jaggi AS. Exploring mechanism of pioglitazone-induced memory restorative effect in experimental dementia. *Fundam Clin Pharmacol*. 2009 Oct; 23(5):557-66.

- 27- Zhou Y, Qu ZQ, Zeng YS, Lin YK, Li Y, Chung P, et al. Neuroprotective effect of preadministration with *Ganoderma lucidum* spore on rat hippocampus. *Exp Toxicol Pathol*. 2012 Nov; 64(7-8): 673-80.
- 28- Serpell M. Anatomy, physiology and pharmacology of pain. *Anaesth Intensive Care Med*. 2005 Jan; 6(1):7-10.