

## **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 الله غیبی<sup>۱</sup>، جواد شهبازی<sup>۲</sup>، زهراء زرمحمدی<sup>۳</sup>، محمود علیپور حیدری<sup>۴</sup>، افتخار کاکایی<sup>۵</sup>، محمد صوفی آبادی<sup>\*</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. موسسۀ علمی - کاربردی بهزیستی و تامین اجتماعی، تهران، ایران
  - ۵ گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

\*نویسنده مسؤول تلفن: ۰۱۰-۲۸۳۳۳۶۰- فاکس: ۰۱۰-۲۸۳۳۳۴۹۷- پست الکترونیک: mohasfi@yahoo.com

جکیدہ

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

**روش کار:** در این مطالعه، ۴ سر موش سوری نر در ۸ گروه قرار گرفتند. شامل: گروه کنترل، گروه شم (دربافت حلال) و گروه های تیمار که به ترتیب غلظت های ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم از بره موم را به مدت دو هفته قبل از شوک و یک هفته پس از آن دریافت کردند. یادگیری و حافظه احترازی غیرفعال موش ها در بازه های زمانی، ۲۴ ساعت، ۴ ساعت، چهار روز و یک هفته پس از دادن شوک توسط دستگاه شاتل باکس ثبت شد. داده ها با استفاده از آزمون های ANOVA و تعقیب دانست تحلیل و  $p < 0.05$  تفاوت معنی دار در نظر گرفته شد.

**یافته ها:** تجویز عصاره هیدرو الکلی بره موم با غلظت ۵۰ میلی گرم / کیلوگرم زمان ورود به اتاقک تاریک را در بازه های زمانی ۲۴، ۴۸ ساعت (۱۰۰</p>)، و در غلظت های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم / کیلوگرم این پارامتر را در همه بازه های زمانی بعد از شوک (۱۰۰</p>) بصورت معنی دار افزایش داد.

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

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

دریافت: ۱۳۹۵/۰۹/۰۱ | پذیرش: ۱۳۹۵/۱۲/۲۰

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

## مقدمة

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

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 ۵ درصد صمغ یا رزین گیاهان، ۳۰ درصد مووم، 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 مووم 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 مووم که پژوهش‌های متعددی اثر مفید آنها را بر یادگیری و به خاطرآوری حافظه در مدل‌های مختلف سنجش حافظه و نیز در موش‌های آلتزایمری 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 مووم بریادگیری و حافظه احترازی مطالعه‌ای انجام نشده است. لذا در این مطالعه تاثیر تجویز خوراکی بره مووم 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 برروی 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  $۲۳ \pm ۲$

و در جریان این فرآیندها جریان خون و مصرف اکسیژن آن افزایش یافته و عملکرد آن می‌تواند تحت تاثیر هورمون‌ها، داروهای مواد مختلف قرار گیرد. آمیگداں نیز که به عنوان عضوی از سیستم لیمبیک محسوب می‌شود در ذیخره این نوع از یادگیری‌ها دخالت دارد همچنین در این نوع از یادگیری که عمدتاً از نوع غیر اخباری است هسته‌های قاعده‌ای 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 کمین ترین شیوه‌های درمانی است که انسان در چالش با طبیعت فراگرفته، پرورانده و گسترش داده است. مواد طبیعی و گیاهی علاوه بر داشتن 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 [۶-۱۴]. بره مووم 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)، استرهای کافیولنیک اسید، مونوترپین‌ها، آمینواسیدهای استروپریدهای، اسید کافئیک، روغن‌های ضروری و ترکیبات غیرآلی در بره مووم یافت شده است [۸]. بره مووم از زمان‌های بسیار دور به عنوان یک داروی سنتی در درمان بسیاری از بیماری‌ها، مورد استفاده

که به دستگاه مولد شوک الکتریکی وصل شده اند. آزمون در سه مرحله انجام شد؛ در دو مرحله اول هر موش به تنهایی در اتاق 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 اتاق 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 اتاق 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 ۴۸، ۲۴، ۱۲، ۸ ساعت و ۴ روز و ۱ هفته پس از شوک دهی انجام و میزان تأخیر 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 اندازه گیری 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.

درجه سانتی گراد نگهداری می‌شدند، حیوانات به صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. پروتکل این تحقیق براساس قوانین بین المللی 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 ۰.۸ درصد به مدت ۴۸ ساعت در یک ظرف دربسته و در ۴۲°C روی دستگاه شیکر قرار گرفت. سپس محلول حاصل با استفاده از کاغذ صافی و اتمن شماره ۱، در دما ای اتاق دو بار فیلتر گردید. مایع حاصله در دستگاه روتاری (تقطیر در شرایط خلاء)، در انکوباتور ۳۸ درجه سانتیگراد قرار گرفت سپس عصاره به دست آمده جهت تهیه دوزهای مختلف مورد استفاده در این مطالعه با الكل ۱۰ درصد رقیق گردید و تا زمان استفاده در ظرف شیشه‌ای تیره رنگ در دمای ۴ درجه سانتی گراد 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 کیلو گرم تقسیم شدند. این گروه‌ها طی ۱۴ روز (هفت روز قبل از دادن شوک و هفت روز پس از آن) عصاره بره موم یا حلal آن را بصورت گاواز 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  $۲۵ \times ۲۵ \times ۵۰$  سانتی متری که درب گیوتینی بین آنها قرار دارد. کف اتاق‌ک فلزی بوده و دارای میله‌های فلزی به قطر ۲.۵ میلی متر و به فاصله ۱ سانتی متر می‌باشد

( $F(6)=6.98$  و  $p<0.001$ ) تفاوت معنی‌دار بود. اما در غلظت‌های ۱۰۰ و ۲۰۰ میلی گرم با گروه کنترل در تمامی بازه‌های زمانی، ۲۴ ساعت ( $F(6)=10.08$  و  $p<0.001$ ), (۱۰.۰۸  $F(6)=6.98$  و  $p<0.001$ )، ۲۴ ساعت (۱۰.۰۸  $F(6)=5.05$  و  $p<0.001$ )، یک هفته (۴.۶۴  $F(6)=4.64$  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 (۲.۱۱  $F(6)=2.11$  و  $p<0.001$ ) در مقایسه با گروه کنترل معنی‌دار بود (جدول ۱).

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

### یافته‌ها

تمامی نتایج گروه‌های کنترل و شم فاقد تفاوت معنی‌دار بود. نتایج سنجش زمان تأخیر 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 (۱۰.۰۸  $F(6)=10.08$  و  $p<0.001$ ) در مقایسه با گروه کنترل

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

گروه‌ها				
میانگین مدت زمان تأخیر ورود موش‌ها به محیط تاریک «ثانیه»				
۱ هفته	۴ روز	۴ ساعت	۲۴ ساعت	
۸۵ ( $\pm 1/9$ )	۱۱۵ ( $\pm 2/36$ )	۱۳۳ ( $\pm 2/17$ )	۱۵۳ ( $\pm 3/04$ )	کنترل
۹۶ ( $\pm 34/26$ )	۱۲۶ ( $\pm 33/26$ )	۲۲۵ ( $\pm 32/07$ ) *	۲۷۰ ( $\pm 16/54$ ) *	بره موم ۵۰ mg/kg
۱۹۳ ( $\pm 34$ ) *	۲۳۵ ( $\pm 33/26$ ) *	۲۶۱ ( $\pm 32$ ) *	۳۱۱ ( $\pm 16/53$ ) *	بره موم ۱۰۰ mg/kg
۲۰۸ ( $\pm 31/12$ ) *	۲۸۶ ( $\pm 35/61$ ) *	۳۱۶ ( $\pm 14/64$ ) *	۳۱۲ ( $\pm 14/5$ ) *	بره موم ۲۰۰ mg/kg

تعداد ۸ سر موش در هر گروه. \* اختلاف معنی‌دار نسبت به گروه کنترل.

کیلوگرم بر اختلال یادگیری فضایی موش سوری با استفاده از ماز آبی موریس بررسی و مشاهده شد که تجویز داخل معدی 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 بیبود 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 عمدۀ محققان بر نقش اثرات ضدالتهابی [۲۰] و آنتی اکسیدانی [۲۱] آن تاکید بیشتری دارند. ایجاد

### بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مصرف خوراکی بره موم به صورت وابسته به دوز عملکرد حافظه احترازی موش‌های سوری را بهتر می‌سازد. در همین رابطه وانگ و همکاران عصاره بره موم را به مدت یک هفته به موش‌ها خورانده و اثر آن را برنقص یادگیری ناشی از تجویز اسکوپولامین با استفاده از روش ماز Z مطالعه نمودند که نتایج انها 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 /

<sup>۱</sup> Water-Soluble Derivative of Propolis

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

علاوه بر فلاونوئیدها، ترکیبی به نام استر فنتیل کافئیک اسید (CAPE)<sup>۲</sup> موجود در بره موم نیز خواص آنتی اکسیدانی دارد که این ترکیب از غشاء سلول‌های سیستم عصبی مرکزی در برابر پراکسیداسیون لیپیدها محافظت و از آسیب نورون‌ها 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 اکسایدستاز که در مطالعات مختلف گزارش شده است می‌تواند در افزایش اثرات شناختی بره موم دخیل باشد در افزایش سیگنالینگ عصبی و بیان ژن در مغز بر فعال‌سازی اکتساب، ثبت و ذخیره سازی حافظه اثرگذار باشد. در این مطالعه نیز ممکن است فلاونوئیدهای موجود در عصاره با ایجاد تغییرات پلاستیسیته سیناپسی و نوروژنیک 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

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 آنتی اکسیدان‌ها 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 آنتی اکسیدان عمل کرده و باعث می‌شوند روند تخریب اکسیداتیو سلول‌های عصبی کاهش چشم گیری 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 پلی فنولی، سبب بهبود عملکرد حافظه در رت‌های مسن شده است [۶، ۵]. با توجه به اهمیت رادیکال‌های آزاد در ایجاد بیماری‌های نورودژنراتیو و نقش مهم آنتی اکسیدان‌ها 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 اکسیژن واکنشگر و در نتیجه استرس اکسیداتیو بیشتر شده و میتواند موجب کاهش فعالیت عادی مغز گردد [۲۴]. اکسیداسیون لیپیدهای غشاء از طریق افزایش خاصیت هیدروفلیک آن باعث تغییر در ساختار، نفوذپذیری و اتصال گیرندهای آنزیم‌ها به غشاء می‌شود. همچنین رادیکال‌های آزاد باعث تولید آلدئیدهای گوناگون از جمله مالون دی آلدئید در غشاء می‌شوند [۲۵] و کاهش آنزیم‌های آنتی اکسیدان مثل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز منجر به نقص عملکرد فعالیت‌های شناختی در رت می‌شود [۲۶]. در همین

<sup>2</sup> Caffeic Acid Phenethyl Ester

**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.

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

**نتیجه گیری**

به طور کلی، 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 مضعف حافظه مفید باشد. لذا توصیه می‌شود این روش تیمار روی نمونه انسانی هم مورد مطالعه قرار گیرد.

**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, Motallebnejad 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, ZhuY. 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, Hepbum 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 pentylenetetrazole kindling and memory retrieval in rats. *Epilepsy Behav.* 2010 May; 18(1-2):50-3.