Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Effect of Trans-cinnamic Acid on Cognitive Deficit, Cell Density of CA1/CA3 Regions, and Cholinergic Activity of Hippocampus in Trimethylettin Model of Alzheimer's Disease

Shima Mokhtarkia [1], Mohammad Amin Edalatmanesh [1*]

[1] Dept of Biology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 06 June 2022
Revised: 05 September 2022
Accepted: 03 October 2022
Published Online:26 February 2023

**** Correspondence to:***
Mohammad Amin Edalatmanesh
Dept of Biology, Faculty of Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran.
Email:
amin.edalatmanesh@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Trimethyltin (TMT) intoxication is associated with damage to the cholinergic system in the hippocampus. The aim of this study was to evaluate the effect of trans-cinnamic acid on cognitive deficit and cell damage in CA1/CA3 regions of the hippocampus, as well as measure the activity of acetyl choline esterase (AChE) in the hippocampus of a rat model of Alzheimer's disease (AD).

Material & Methods: In this experimental study, 40 adult male Wistar rats were randomly divided into four groups: control, TMT+Saline, TMT+CIN20, and TMT+CIN40. The AD model was induced by intraperitoneal injection of 8 mg/kg TMT body weight, and 72 h after TMT administration, doses of 20 and 40 mg of trans-cinnamic acid were gavaged daily for four weeks. Subsequently, working memory, passive avoidance learning, neuronal density in hippocampal CA1 and CA3 regions, and AChE enzyme activity were measured in this study.
(Ethic Code: IR.IAU.SHIRAZ.REC.1400.014)

Findings: There was a significant increase in CA1/CA3 neuronal density, percentage of motor frequency, and improved passive avoidance memory in the groups receiving trans-cinnamic acid, compared to the group receiving normal saline. Moreover, AChE enzyme activity in the hippocampus, especially in the TMT+CIN40 group, increased significantly, compared to the TMT+Saline group.

Discussion & Conclusion: It seems that trans-cinnamic acid with AChE inhibitory effects improves cognitive decline and hippocampal cell damage in the TMT model of AD.

Keywords: Acetylcholinesterase, Cinnamic Acid, Dementia, Rat, Trimethylettin

➢ **How to cite this paper**
Mokhtakia S, Edalatmanesh MA. Effect of Trans-cinnamic Acid on Cognitive Deficit, Cell Density of CA1/CA3 Regions, and Cholinergic Activity of Hippocampus in Trimethylettin Model of Alzheimer's Disease. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2023;31(1): 1-12.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

© The Author(s) Publisher: Ilam University of Medical Sciences

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

اثر ترانس سینامیک اسید بر آسیب شناختی، دانسیتهٔ سلولی نواحی CA1/CA3 و فعالیت کولینرژیک هیپوکامپ در گونهٔ تری‌متیل‌تینی بیماری آلزایمر

شیما مختارکیا[۱]، **محمدامین عدالت‌منش**[*۱]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، واحد شیراز، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۱۶
تاریخ ویرایش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۴
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۷/۱۱
تاریخ انتشار: ۱۴۰۱/۱۲/۰۷

نویسنده مسئول:
محمدامین عدالت‌منش
گروه آسیب شناسی دهان و فک ، دانشکده دندان پزشکی ، دانشگاه شاهد ، تهران ، ایران.

Email:
amin.edalatmanesh@gmail.com

چکیده

مقدمه: مسمومیت ناشی از تری‌متیل‌تین (Trimethyltin; TMT) با آسیب دستگاه کولینرژیک در هیپوکامپ همراه است. مطالعهٔ حاضر با هدف ارزیابی اثر ترانس سینامیک اسید بر زوال شناختی، آسیب سلولی نواحی CA1/CA3 هیپوکامپ و سنجش فعالیت استیل کولین استراز (Acetyl Choline Esterase, AChE) در هیپوکامپ موش‌های صحرایی گونهٔ بیماری آلزایمر انجام شد.

مواد و روش ها: در این تحقیق تجربی، تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در ۴ گروه کنترل، TMT+Saline، TMT+CIN20 و TMT+CIN40 به‌صورت تصادفی تقسیم گردیدند. القای گونهٔ بیماری آلزایمر با تزریق درون صفاقی ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن TMT صورت گرفت. ۷۲ ساعت پس از تجویز TMT، دوزهای ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم ترانس سینامیک اسید روزانه به مدت ۴ هفته گاواژ شد؛ سپس سنجش حافظهٔ کاری، یادگیری اجتنابی غیرفعال، تراکم نورونی در نواحی CA1 و CA3 و فعالیت آنزیم AChE هیپوکامپ انجام گردید.

یافته‌ها: افزایش معنادار تراکم نورونی CA1/CA3، درصد تناوب حرکتی و بهبود حافظهٔ اجتنابی غیرفعال در گروه‌های دریافت‌کنندهٔ ترانس سینامیک اسید در مقایسه با گروه دریافت‌کنندهٔ نرمال سالین دیده شد؛ همچنین فعالیت آنزیم AChE در هیپوکامپ به‌ویژه در گروه TMT+CIN40، در مقایسه با گروه TMT+Saline، به‌طور معناداری افزایش یافت.

بحث و نتیجه‌گیری: به‌نظر می‌رسد ترانس سینامیک اسید با آثار مهارکنندگی AChE سبب بهبود زوال شناختی و آسیب سلولی هیپوکامپ در گونهٔ تری‌متیل‌تینی بیماری آلزایمر گردد.

واژه‌های کلیدی: سینامیک اسید، دمانس، تری‌متیل‌تین، استیل کولین‌استراز، موش صحرایی

استناد: مختارکیا، شیما؛ عدالت‌منش، محمدامین. اثر ترانس سینامیک اسید بر آسیب شناختی، دانسیتهٔ سلولی نواحی CA1/CA3 و فعالیت کولینرژیک هیپوکامپ در گونهٔ تری‌متیل‌تینی بیماری آلزایمر. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، فروردین ۱۴۰۲؛۳۱(۱): ۱۲-۱.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

CC BY NC

حق‌مؤلف © نویسندگان

مقدمه

بیماری آلزایمر نوعی زوال عقل است که به علل مختلف و سازوکارهای متعدد پاتوژنیک مانند عوامل ژنتیکی، افت متابولیسم انرژی مغزی، سمیت تحریکی و استرس اکسایشی ناشی از رادیکال های آزاد ایجاد می‌شود. در این میان، استرس اکسایشی مهم‌ترین علت در بیماری آلزایمر است (۱). از سویی، عواملی مانند آپوپتوز، کاهش تراکم عصبی، اختلالات متابولیک و استرس اکسایشی در پاتوژنز اختلالات شناختی و زوال حافظه نقش دارند (۲). به‌سبب نبودِ تعادل میان اکسیدان‌هایی نظیر گونه‌های فعال اکسیژن (Reactive Oxygen Species; ROS) و آنتی‌اکسیدان‌های بافتی (مانند کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز) استرس اکسایشی به‌وجود می‌آید .ROS محصول طبیعی متابولیسم هوازی است؛ اما تحت شرایط پاتوفیزیولوژیک، سرعت تولید آن چندین برابر می‌گردد که به سایتوپاتی میتوکندریایی منجر می‌شود(۳).

زوال شناختی با اختلال در عملکرد دستگاه کولینرژیک مانند کاهش فعالیت استیل کولین ترانسفراز (Choline Acetyltransferase; ChAT) و افزایش فعالیت کولین استراز (Acetylcholinesterase; AChE) در مغز دیده‌شده است. استیل کولین (Acetylcholine; ACh) نوروترانسمیتری است که نقش مهمی در فرایندهای یادگیری و حافظه دارد (۴). در دستگاه کولینرژیک مغز، ACh از کولین و استیل کوآنزیم A توسط ChAT سنتز می‌شود . ChAT و AChE به‌ترتیب مسئول سنتز و هیدرولیز ACh در نورون‌های کولینرژیک هستند. مهارکننده‌های AChE به‌طور گسترده برای بیماران مبتلا به AD تجویز می‌گردند. مهارکننده‌های سنتتیک AChE ازجمله تاکرین، دونپزیل و ریواستیگمین در کلینیک استفاده شده‌اند. با این حال، عوارض جانبی این داروها محققان را به‌سوی منابع طبیعی سوق داده است که مهارکننده‌های AChE هستند (۵).

ترکیبات فنلی به‌عنوان منبع آنتی‌اکسیدان های طبیعی مطالعه شده‌اند. بیش از ۱۰۰۰۰ ترکیب فنلی در گیاهان مختلف وجود دارد. پلی‌فنل‌های غذایی آثار بیولوژیکی مانند مهار رادیکال های آزاد، تعدیل فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و تغییر در انتقال سیگنال دارند (۶). دارچین (Cinnamomum cassia) برای قرن‌هاست که به‌عنوان یک ادویهٔ طبیعی و مادهٔ طعم‌دهنده در سراسر جهان استفاده می شود و در برخی کشورها کاربرد گسترده‌ای در طب سنتی دارد. دارچین حاوی روغن‌های فرار مانند سینامالدئید، اوژنول و اسید سینامیک، ترکیبات فنلی مانند تانن، کاتچین و پروآنتوسیانیدین، مونوترپن‌ها و سسکوئیترپن‌ها و کومارین است (۷). در میان این ترکیبات، اسید سینامیک و سینامالدئید اجزای اصلی عصارهٔ آبی دارچین را تشکیل می‌دهند. علاوه بر این، در دستگاه گوارش موش‌ها، سینامالدئید به اسید سینامیک متابولیزه می‌شود و پیش از ورود به خون، تقریباً به‌طور کامل در کبد به اسید سینامیک متابولیزه می‌گردد (۸). اسید سینامیک یک اسید کربوکسیلیک معطر است. دآمیناسیون فنیل آلانین توسط آنزیم فنیل آلانین آمونیاک لیاز (Phenylalanine Ammonia Lyase; PAL) باعث تولید اسید سینامیک می‌شود که تحت تغییرات آنزیمی بیشتر برای تولید ترکیبات فیتوشیمیایی متعددی ازجمله کومارین ها، فلاونوئیدها، ایزوفلاونوئیدها، فنیل-پروپانوئیدها و لیگنین ها قرار می‌گیرد. مطالعات متعددی نقش اسید سینامیک و مشتقات فعال دارویی آن را به‌عنوان عوامل ضدمیکروبی، آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی، ضدآتروژنیک، ضدسل و ضدقارچ برجسته کرده‌اند(۹).

تری‌متیل‌تین (Trimethyltin, TMT) یک ارگانوتین و نوروتوکسینی قدرتمند است که آسیب سلولی هیپوکامپ را به دنبال دارد. تزریق درون صفاقی TMT باعث افزایش سرعت تولید ROS در نواحی مغزی مختلف ازجمله هیپوکامپ، کورتکس فرونتال، کورتکس انتورینال و مخچه و افزایش سطح آسیب اکسیداتیو ناشی از ROS می‌گردد که سبب فعال شدن مسیر پیام‌رسانی آپوپتوز در مغز می‌شود (۱۰)؛ بنابراین، هدف از مطالعهٔ حاضر ارزیابی اثر ترانس سینامیک اسید روی اختلال حافظهٔ ناشی از TMT، تراکم نورونی نواحی CA1/CA3 هیپوکامپ و فعالیت آنزیم کولین

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

استراز در هیپوکامپ موش‌های صحرایی متعاقب مسمومیت ناشی از TMT است.

مواد و روش ها

حیوانات، گروه‌بندی و القای مدل: تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، با میانگین وزنی ۱۰±۲۱۰ گرم در مطالعهٔ حاضر استفاده شد. پس از یک هفته تا حصول سازش حیوانات با محیط آزمایشگاه، طراحی آزمایش‌ها و اجرای آن‌ها صورت گرفت. حیوانات تحت شرایط استاندارد دمایی ۲±۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت نسبی ۵±۵۰ درصد و چرخه ی روشنایی/ تاریکی ۱۲ ساعته (۶ صبح تا ۶ عصر) نگهداری گردیدند. در مدت‌زمان انجام آزمایش ها، تغذیهٔ حیوانات با غذای استاندارد موش آزمایشگاهی (محصول شرکت ۱۱۰ فارس) به همراه آب شرب شهری انجام شد. رعایت اصول اخلاقی بر اساس قوانین بین‌المللی و ضوابط کمیتهٔ اخلاقی زیست پزشکی و حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی شیراز با کد اخلاق IR.IAU.SHIRAZ.REC.1400.014 صورت گرفت.

موش‌های صحرایی به صورت تصادفی به ۴ گروه (N=10)شامل گروه کنترل (بدون هیچ تیماری)، گروه TMT+Saline (دریافت‌کنندهٔ تری‌متیل‌تین و نرمال سالین به‌عنوان حلال ترانس سینامیک اسید)، TMT+CIN20(دریافت‌کنندهٔ تری‌متیل‌تین و دوز ۲۰ میلی‌گرم ترانس سینامیک اسید) و TMT+CIN40 (دریافت‌کنندهٔ تری‌متیل‌تین و دوز ۴۰ میلی‌گرم ترانس سینامیک اسید) تقسیم شدند. برای القای گونهٔ بیماری آلزایمر، تری‌متیل‌تین (TMT; Sigma, Germany) به‌صورت تک‌دوز و با میزان ۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، به‌صورت درون صفاقی همراه با نرمال سالین تزریق گردید (۱۱). ۷۲ ساعت پس از تزریق TMT، گروه‌های دریافت‌کنندهٔ ترانس سینامیک اسید (Sigma, Germany)دوزهای ۲۰ و ۴۰ میلی‌گرم از این ماده را به روش دهانی (گاواژ) به مدت ۴ هفته در ساعات اولیه صبح دریافت کردند (۱۲).

آزمون های رفتاری؛ آزمون ماز Y: برای ارزیابی حافظهٔ کوتاه‌مدت از آزمون ماز Y استفاده شد. این ماز از سه بازوی شبیه به حرف Y تشکیل شده است. ابعاد هر بازو ۱۵×۳۰×۴۰ سانتی‌متر است. بازوها از طریق یک محوطهٔ مرکزی به‌هم متصل هستند. جوندگان به‌طورمعمول ترجیح می‌دهند به بررسی بازوی جدید بپردازند و تمایلی برای بازگشت به بازویی که پیش‌تر دیده‌اند، ندارند، مگر آن را فراموش کرده باشد. هر موش صحرایی به‌آرامی و بدون القای استرس، در بازوی شروع قرار گرفت و حرکات حیوان به مدت ۵ دقیقه مشاهده گردید. تعداد دفعات ورود به هر بازو ثبت شد. بر اساس قرارداد، ورود هر حیوان به داخل یک بازو زمانی در نظر گرفته شد که پاهای عقبی حیوان به‌طور کامل در داخل بازو قرار گرفت. برای تعیین میزان حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری، درصد رفتارهای تناوبی از حاصل جمع ورودهای موفق تقسیم بر ورودی های کل بازو منهای ۲ ضرب در صد محاسبه شد منظور از ورودهای موفق، ورودهای متناوب و پشت سر هم و سریالی در هر سه بازو است(۱۳).

آزمون ارزیابی حافظهٔ اجتنابی غیرفعال: با استفاده از االکتروشوک و جعبهٔ شاتل (شامل دو محفظهٔ روشن و تاریک که توسط یک درب گیوتینی از هم جدا می شوند)، حافظهٔ اجتنابی غیرفعال ارزیابی گردید. در کف محفظه‌ها میله‌های استیل تعبیه شده است که برای القای شوک در محفظهٔ تاریک به الکتروشوک وصل هستند. در مرحلهٔ سازگار شدن، حیوان وارد محفظه‌ی روشن میگردد و اجازه داده میشود تا خودش وارد محفظه‌ی تاریک گردد. زمان تأخیر تا ورود به محفظه‌ی تاریک و مدت‌زمان باقی ماندن در محفظه‌ی تاریک و روشن در مدت‌زمان ۳۰۰ ثانیه ثبت شد. در مرحلهٔ آموزش که ۲۴ ساعت پس از مرحلهٔ سازگار شدن انجام گرفت، پس از اولین ورود حیوان به محفظهٔ تاریک، بلافاصله

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

درب گیوتینی میان دو محفظه بسته و شوک الکتریکی به میزان ۲ میلی‌آمپر، ۵۰ هرتز و به مدت ۲ ثانیه به کف پای حیوان وارد گردید؛ سپس درب محفظه برداشته شد تا حیوان خود وارد محفظهٔ روشن شود. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از وارد شدن شوک و در مرحلهٔ آزمون، حیوان دوباره وارد محفظهٔ روشن گردید و زمان تأخیر در ورود به محفظهٔ تاریک و نیز مدت‌زمان باقی ماندن در محفظهٔ تاریک در بازه زمانی ۳۰۰ ثانیه ثبت شد. در این مرحله، حیوان پس از ورود به محفظهٔ تاریک شوک دریافت نکرد(۱۴).

هیستوپاتولوژی؛ ارزیابی تراکم نورونی هیپوکامپ: پس از انجام آزمون حافظهٔ اجتنابی و کاری و برای سنجش تراکم نورونی در نواحی CA1/CA3 هیپوکامپ، تعدادی از حیوانات در هر گروه (N=4) به‌صورت تصادفی انتخاب و با مخلوطی از دو داروی کتامین هیدروکلراید (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بی‌هوش و سپس پرفیوژن قلبی با محلول پارافرمالدهید ۴ درصد انجام شد. پس از اتمام پرفیوژن، مغز با دقت از جمجمه خارج گردید؛ سپس نمونه های مغز با کمک دستگاه پردازشگر بافتی و درجات اتانول پردازش شد و پس از تهیهٔ بلوک‌های پارافینی، برش‌گیری از ناحیهٔ هیپوکامپ طبق اطلس پاکسینوس و واتسون صورت گرفت. اسلاید های تهیه‌شده با هماتوکسیلین-ائوزین رنگ‌آمیزی شد و با میکروسکوپ نوری (Olympus-BH2, Japan)تصویربرداری انجام گردید.

برای سنجش تراکم نورونی در مناطق مختلف هیپوکامپ با نمونه‌برداری تصادفی و از روش دایسکتور استفاده گردید (۱۵). به‌طور خلاصه، در این روش سلول‌ها در یک چهارچوب مرجع شمارش می‌شوند. اگر سلولی در هر دو چهارچوب باشد، در شمارش محسوب نمی‌گردد؛ اما اگر سلولی در چهارچوب مرجع باشد، ولی در چهارچوب بعدی (برش دوم) نباشد، شمارش می‌شود. پس از شمارش سلول‌ها، تراکم نورونی با فرمول $NA=\sum Q/\sum P\times AH$ محاسبه گردید که در آن NA= دانسیتهٔ نورونی، $\sum Q$= مجموع سلول‌های شمارش‌شده در یک نمونه، $\sum P$= تعداد دفعات نمونه‌برداری شده در یک نمونه، A= مساحت چهارچوب نمونه‌برداری و H= فاصله میان دو برش متوالی یا ضخامت هر برش است.

آنالیز بیو شیمیایی؛ سنجش فعالیت AchE: هم‌زمان با ارزیابی های بافتی، تعدادی از حیوانات هر گروه (N=6)به کمک گاز کلروفورم بی‌هوش و بلافاصله سر حیوان با استفاده از گیوتین مخصوص جوندگان جدا شد. کل مغز به‌سرعت از بخش زیرین جمجمه خارج گردید و با استفاده از نرمال سالین روی یخ شستشو داده شد؛ سپس هیپوکامپ موشهای صحرایی با دقت در زیر استریوسکوپ(Olympus, Japan) ، از سایر قسمتهای مغز جدا گردید. با استفاده از هموژنایزر (IKA, Germany)با سرعت ۱۳۰۰۰ دور در دقیقه و به مدت ۳۰ دقیقه، یک هموژن ۱۰ درصد (w/v) از نمونه‌های هیپوکامپ با محلول ۰/۰۳ مولار بافر فسفات سدیم (pH=7.4) تهیه شد. سطح فعالیت AChE از طریق فعالیت هیدرولیز ACh و به روش Ellman اندازه‌گیری گردید (۱۶). مخلوط هموژنیزه مغز و بافر ۵۰ میلی‌مولار سدیم فسفات (pH=8.0) در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه انکوبه گردید و سپس به مخلوط واکنش (5/0 Ellman میلی‌مولار استیل تیوکولین و ۱ میلی‌مولار ۵،۵-2-dithiobis-′ nitrobenzoic acid); DTNB)در بافر ۵۰ میلی‌مولار فسفات سدیم اضافه شد. پس از انکوباسیون در دمای ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد (۲۰ دقیقه)، میزان جذب در ۴۰۵ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفتومتر سنجیده گشت (۱۶).

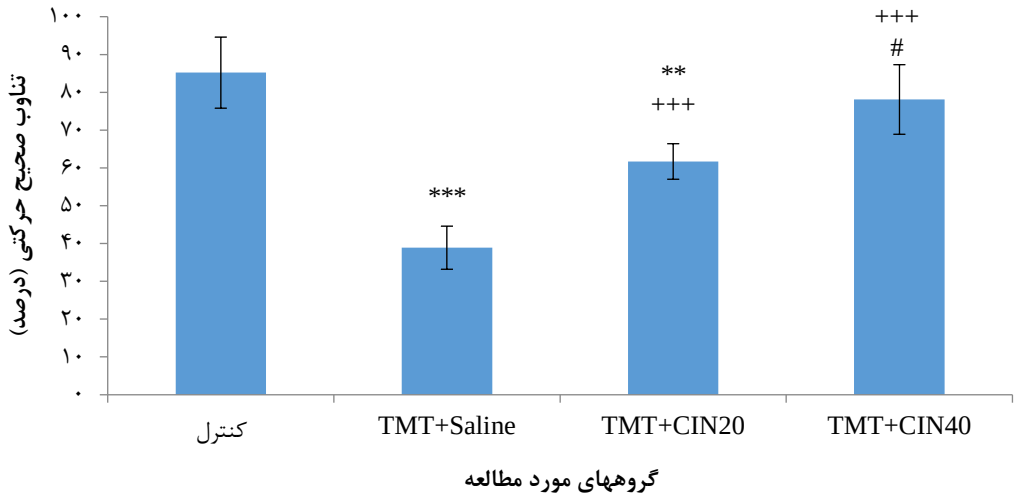
تحلیل آماری: برای تجزیه‌وتحلیل آماری میان گروه های مختلف از نرم‌افزار SPSS vol.20 استفاده گردید. داده‌های به‌دست‌آمده پس از مرتب شدن، به‌صورت میانگین±انحراف معیار گزارش داده شد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

برای ارزیابی توزیع طبیعی داده‌ها از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف استفاده گردید و پس از اطمینان طبیعی بودن توزیع داده‌ها، برای سنجش اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های مدنظر از آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی استفاده شد. از نظر آماری، مقادیر P<0.05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

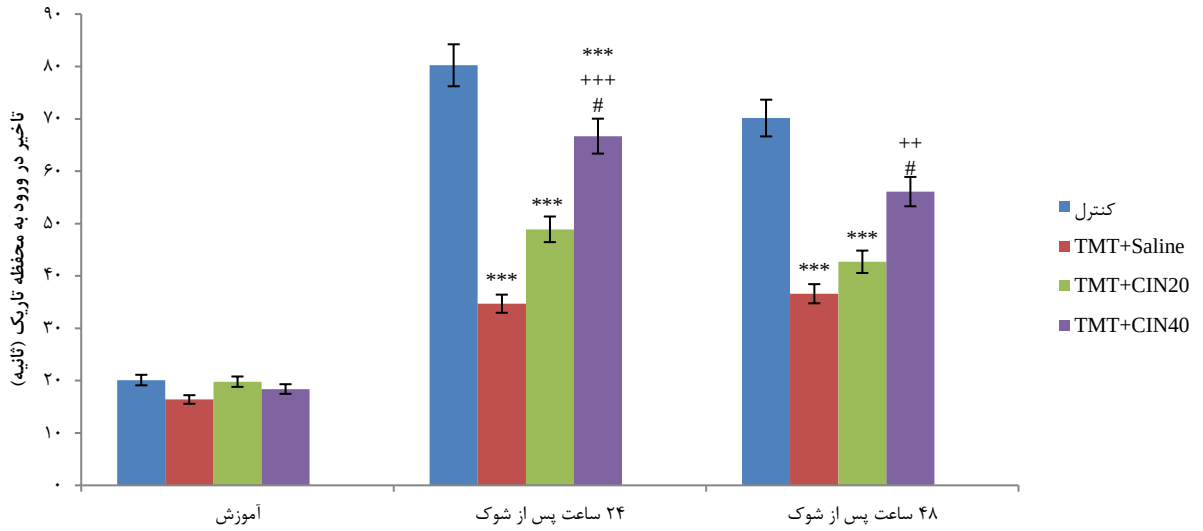
ارزیابی حافظهٔ کوتاه‌مدت کاری: نتایج ANOVA و آزمون تعقیبی توکی نشان داد که درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه TMT+Saline نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری دارد (P<0.001)، هرچند میان گروه کنترل و گروه TMT+CIN20 نیز اختلاف معنی‌داری دیده شد (P<0.01). مقایسهٔ میان گروه TMT+Saline با گروه‌های دریافت‌کنندهٔ سینامیک اسید نشان داد که در گروه‌های TMT+CIN20 و TMT+CIN40 نسبت به گروه TMT+Saline، افزایش معناداری در درصد تناوب حرکتی وجود دارد (P<0.001). درصد تناوب حرکتی در گروه دریافت‌کنندهٔ سینامیک اسید با دوز ۲۰ میلی‌گرم (TMT+CIN20) با گروه دریافت‌کنندهٔ دوز ۴۰ میلی‌گرم (TMT+CIN40) نیز اختلاف معناداری داشت (شکل شمارهٔ ۱، P<0.05).



شکل شمارهٔ ۱. مقایسهٔ میانگین±انحراف استاندارد درصد تناوب صحیح حرکتی در گروه‌های مختلف نتایج نشان می‌دهد که میان گروه کنترل با گروه TMT+Saline و TMT+CIN20 اختلاف معنادار است (P<0.001*** و P<0.01**). در گروه‌های TMT+CIN20 و TMT+CIN40 در مقایسه با گروه TMT+Saline، افزایش معنادار دیده شد (P<0.001+++)؛ همچنین میان گروه‌های TMT+CIN20 و TMT+CIN40 نیز اختلاف معناداری قابل‌مشاهده است (#P<0.05).

ارزیابی حافظهٔ اجتنابی غیرفعال: در مرحلهٔ آموزش تأخیر در ورود به محفظهٔ تاریک، تفاوت معناداری میان گروه‌های مطالعه وجود نداشت (شکل شمارهٔ ۲). ۲۴ پس از ساعت از دریافت شوک، در تأخیر ورود به محفظهٔ تاریک، گروه کنترل افزایش معناداری در مقایسه با گروه‌های TMT+Saline، TMT+CIN20و TMT+CIN40 نشان داد (P<0.001)؛ همچنین گروه TMT+CIN40 افزایش معناداری نسبت به گروه TMT+Saline داشت (P<0.001). از سویی، میان گروه TMT+CIN20 و TMT+CIN40 نیز اختلاف معنادار بود (شکل شمارهٔ ۲، P<0.05). ۴۸ ساعت پس از دریافت شوک، در گروه‌های TMT+Saline (P<0.001) و TMT+CIN20 (P<0.001) کاهش معنا داری در مدت‌زمان تأخیر ورود به محفظهٔ تاریک نسبت به گروه کنترل دیده شد؛ همچنین در گروه‌های TMT+CIN20و TMT+CIN40 در مقایسه با گروه TMT+Saline، افزایش معنادار بود (به‌ترتیب: P<0.05 و P<0.01) و نیز اختلاف معناداری میان دو گروه TMT+CIN20و TMT+CIN40 دیده شد (P<0.01).

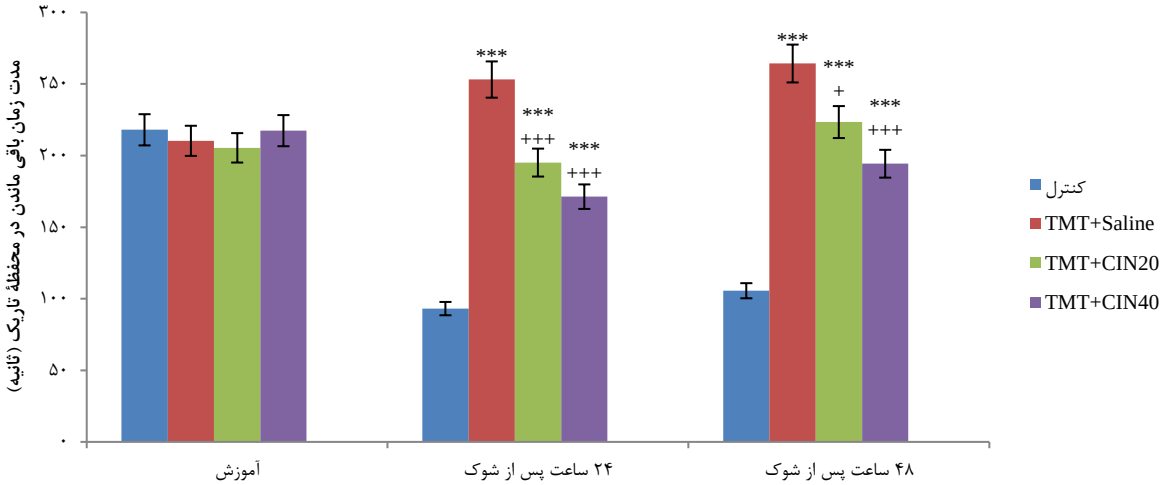
[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]



شکل شمارهٔ ۲. مقایسهٔ میانگین±انحراف استاندارد مدت‌زمان تأخیر ورود به محفظهٔ تاریک. در مرحلهٔ آموزش، اختلاف معناداری میان گروه‌ها دیده نشد. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از دریافت شوک، میان گروه کنترل با گروه‌های دیگر اختلاف معناداری دیده شد (P<0.001***)؛ همچنین میان گروه‌های مطالعه با گروه TMT+Salineدر بازه‌های زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از دریافت شوک، اختلاف معنادار بود (P<0.001+++ و P<0.01 ++). اختلافی معناداری میان دو گروه TMT+CIN20و TMT+CIN40 در هر دو بازه زمانی دیده شد (P<0.05#).

میانگین مدت‌زمان حضور حیوان در محفظهٔ تاریک (شکل شمارهٔ ۳) نشان داد که اختلافی میان گروه‌های مطالعه در مرحلهٔ آموزش وجود ندارد. ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از دریافت شوک، در گروه‌های TMT+Saline، TMT+CIN20و TMT+CIN40 نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری دیده شد (P<0.001).

۲۴ ساعت پس از دریافت شوک، در مقایسه با گروه TMT+Saline، گروه‌های TMT+CIN20و TMT+CIN40 کاهش معناداری نشان دادند (P<0.001). ۴۸ ساعت پس از دریافت شوک، کاهش معناداری در دو گروه TMT+CIN20و TMT+CIN40 نسبت به گروه TMT+Saline دیده شد (به‌ترتیب: P<0.05 و P<0.01).

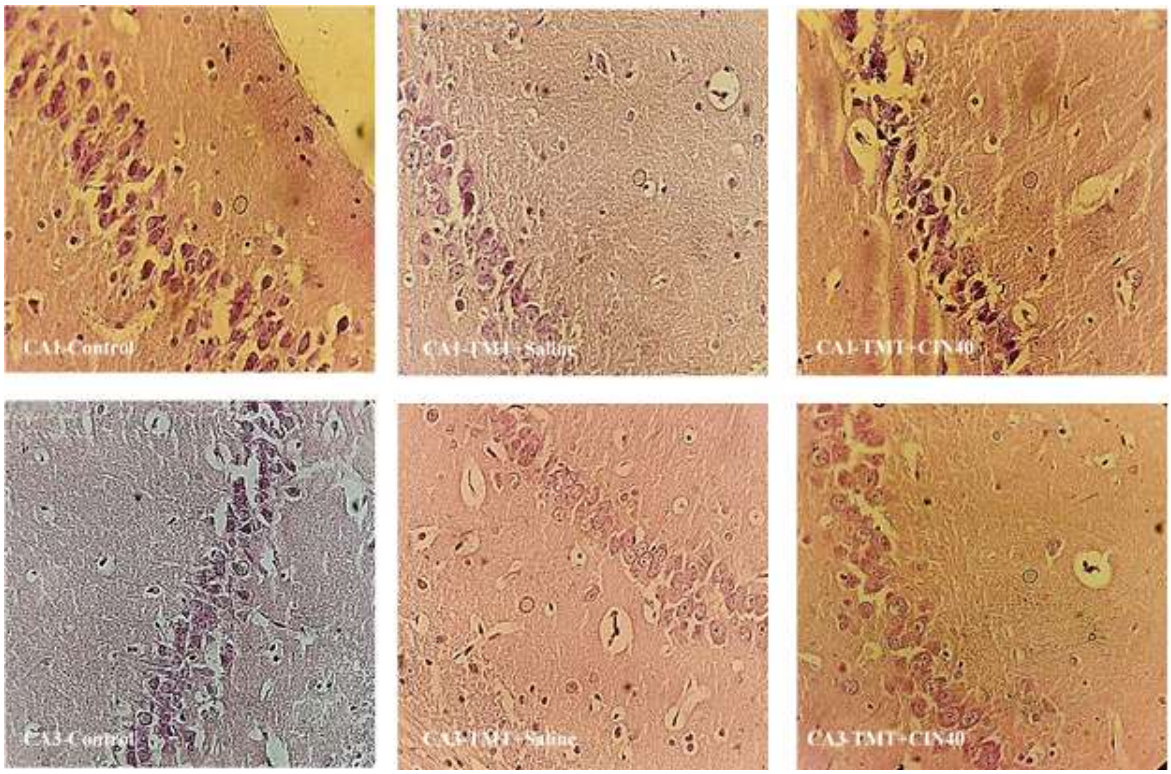


شکل شمارهٔ ۳. مقایسهٔ میانگین±انحراف استاندارد مدت‌زمان باقی ماندن در محفظهٔ تاریک. در مرحلهٔ آموزش، اختلاف معناداری میان گروه‌ها دیده نشد. پس از دریافت شوک در هر دو بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت، میان گروه کنترل با گروه‌های TMT+Saline، TMT+CIN20و TMT+CIN40 اختلاف معناداری مشاهده گردید (P<0.001***). در مقایسه با گروه TMT+Saline، گروه‌های TMT+CIN20و TMT+CIN40 اختلاف معناداری در هر دو بازه زمانی نشان دادند (P<0.05+و P<0.001 ++).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

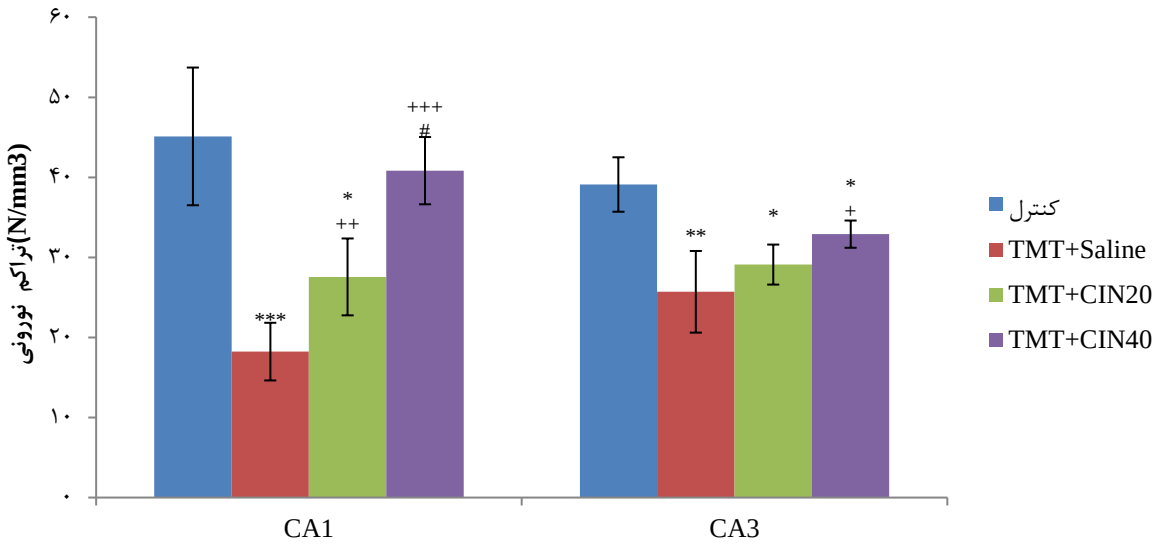
بافت‌شناسی: همان‌گونه که در شکل شمارهٔ ۴ دیده می شود، تراکم نورونی در نواحی CA1 و CA3 گروه TMT+Saline نسبت به گروه کنترل، کمتر است. این در حالی است که گروه دریافت‌کنندهٔ سینامیک اسید با دوز ۴۰ میلی‌گرم تراکم بالاتری را نسبت به گروه TMT+Saline نشان می‌دهد. نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه نیز نشان داد که تراکم نورونی در ناحیهٔ CA1 در گروه TMT+Saline نسبت به گروه کنترل، کاهش معناداری داشت ($P<0.001$). این در حالی است که میان گروه TMT+CIN20 و کنترل نیز اختلاف معنادار بود ($P<0.05$).

در میان گروههای تیمار، هر دو گروه TMT+CIN20 ($P<0.01$) و TMT+CIN40 ($P<0.001$) افزایش معناداری نسبت به گروه TMT+NS داشت ($P<0.01$). میان گروه TMT+CIN20 با گروه TMT+CIN40 اختلاف معناداری دیده شد ($P<0.05$). در ارزیابی تراکم نورونی ناحیهٔ CA3، کاهش معناداری در گروه TMT+Saline ($P<0.01$)، TMT+CIN20 و TMT+CIN40 ($P<0.05$) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید؛ همچنین افزایش معناداری در دانسیتهٔ نورونی ناحیهٔ CA3 در گروه TMT+CIN40 نسبت به گروه TMT+Saline دیده شد (شکل شمارهٔ ۵، $P<0.05$).



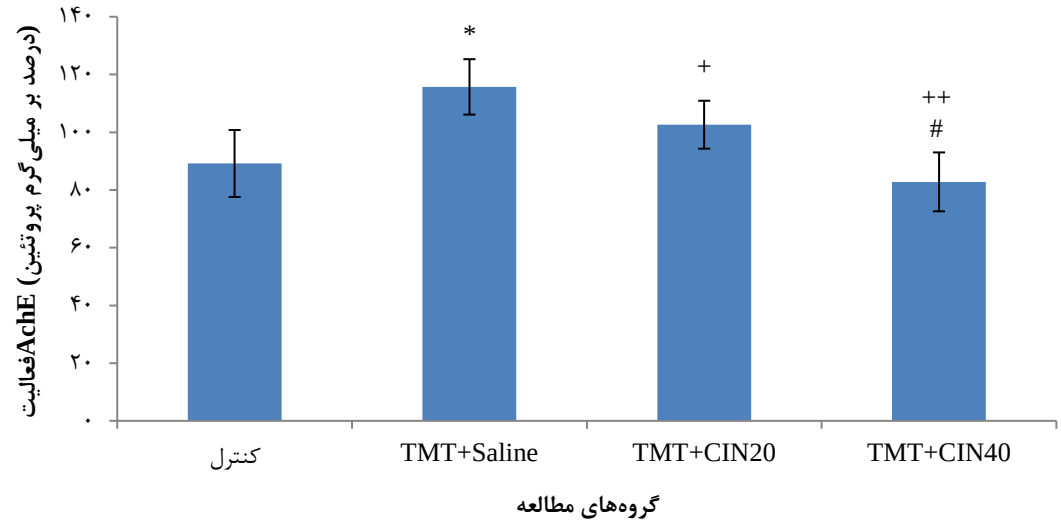
شکل شمارهٔ ٤. میکروگراف تهیه‌شده از هیپوکامپ موش‌های صحرایی در گروه‌های مطالعه، رنگ‌آمیزی H-E، بزرگ‌نمایی ۴۰۰. کاهش تراکم نورونی در گروه TMT+Saline نسبت به گروه کنترل و افزایش تراکم نورونی در گروه TMT+CIN40 و در مقایسه با گروه TMT+Saline در هر دو ناحیهٔ CA1 و CA3 هیپوکامپ دیده می‌شود.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]



شکل شمارهٔ ۵. مقایسهٔ میانگین±انحراف استاندارد تراکم نورونی نواحی CA1/CA3 هیپوکامپ در گروه‌های گوناگون. میان گروه کنترل با گروه‌های TMT+NS و TMT+GA200در نواحی CA1 و CA3، اختلاف معنادار بود (P<0.001***، P<0.01 **و P<0.05 *)؛ همچنین اختلاف معناداری میان هر دو گروه تیمارشده با سینامیک اسید با گروه TMT+Saline در CA1 و میان گروه TMT+CIN40 با گروه TMT+Saline در CA3 وجود داشت (P<0.001+++، ++ P<0.01 و P<0.05 +). میان گروه‌های TMT+CIN20و TMT+CIN40 اختلاف معناداری در ناحیهٔ CA1 مشاهده گردید (P<0.05#).

فعالیت کولینرژیک: برای سنجش فعالیت کولینرژیک در بافت هیپوکامپ، فعالیت AChE سنجیده شد (شکل شمارهٔ ۶). نتایج نشان داد که سطح فعالیت این آنزیم به دنبال تجویز TMT، به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش یافت (P<0.05)، درحالی‌که سطح فعالیت این آنزیم در گروه TMT+CIN20 نسبت به گروه TMT+Saline، کاهش معناداری داشت (P<0.05). فعالیت AchE در گروه TMT+CIN40 تقریباً با گروه کنترل برابر بود و اختلاف معناداری با گروه TMT+Saline نشان داد (P<0.05)؛ همچنین اختلاف میان دو گروه TMT+CIN20 و TMT+CIN40 معنادار بود (P<0.05).



شکل شمارهٔ ٦. مقایسهٔ میانگین±انحراف استاندارد درصد فعالیت AchE در گروه‌های مختلف. میان گروه کنترل با گروه TMT+Saline اختلاف معنادار است (P<0.05*). گروه‌های TMT+CIN20و TMT+CIN40 در مقایسه با گروه TMT+Saline، افزایش معناداری نشان دادند (P<0.05+ و P<0.01 ++). میان گروه-های TMT+CIN20 و TMT+CIN40 نیز اختلاف معناداری دیده شد (P<0.05#).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

بحث و نتیجه‌گیری

مطالعهٔ حاضر نشان داد که مسمومیت حاد با تری‌متیل‌تین (TMT) سبب اختلال در حافظهٔ فضایی، حافظهٔ کاری و آسیب سلولی در نواحی CA1/CA3 هیپوکامپ می‌شود و تجویز سینامیک اسید به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان می‌تواند سبب بهبود نواقص شناختی ناشی از TMT و افزایش تراکم سلولی در CA1/CA3 نسبت به گروه درمان‌نشده گردد.

بیماری آلزایمر (AD) یکی از پیچیده‌ترین اختلالات عصبی مغز است. این بیماری عمدتاً بر جمعیت سالخورده تأثیر می‌گذارد و به اختلال عملکرد شناختی پیش‌رونده، اختلالات رفتاری و مشکلات در زندگی روزمره منجر می‌شود. AD از نظر نوروپاتولوژیک، با زوال نورون‌های کولینرژیک مغز قدامی، اختلالات دستگاه عصبی مرکزی و پلاک‌های آمیلوئیدی قشر مغز و هایپرفسفریلاسیون حاوی پروتئین تاو مرتبط است (۱۷). استیل کولین (ACh) یکی از میانجی‌های عصبی درگیر در حافظه و یادگیری است. به‌نظر می‌رسد کاهش فعالیت دستگاه کولینرژیک مغزی در تشکیلات هیپوکامپ لوب تمپورال یکی از عوامل تعیین‌کننده در پیشرفت زوال حافظه، هم در طول پیری طبیعی و هم در بیماران آلزایمری باشد (۱۸). بر اساس فرضیهٔ کولینرژیک، کاهش فعالیت کولین استیل ترانسفراز (ChAT) و سنتز ACh ارتباط نزدیکی با اختلالات شناختی مانند AD دارد (۱۹).

TMT یک ترکیب نوروتوکسیک است که الگوی مشخصی از مرگ عصبی را در هیپوکامپ و سایر اجزای دستگاه لیمبیک القا می‌کند. آسیب هیپوکامپی ناشی از TMT می‌تواند مسئول اختلالات شناختی باشد. بسیاری از مطالعات گزارش داده‌اند که تجویز TMT در جوندگان سبب اختلالات نوروپاتولوژیک هیپوکامپ و زوال چشمگیری در حافظه و یادگیری می‌شود (۲۰). هیپوکامپ آوران‌ها و وابران های متعددی دارد. آکسون سلول‌های هرمی ناحیهٔ CA1 خروجی اصلی هیپوکامپ است که به ساختمان مختلف مغزی ارسال می‌شود. سپتوم یکی از نواحی‌ای است که از هیپوکامپ ورودی دریافت می‌کند. خروجی هیپوکامپ از نواحی CA1 و CA3 وارد سپتوم می‌گردد. امروزه نقش دستگاه سپتوم هیپوکامپی در انجام اعمال مختلف یادگیری و حافظه به اثبات رسیده است (۲۱). آسیب به نواحی CA1/CA3 هیپوکامپ در مسمومیت با TMT در این مطالعه، حساسیت بالای این نواحی را به استرس اکسایشی نشان می‌دهد. سمیت عصبی–رفتاری ناشی از TMT با تغییراتی در مؤلفه‌های کولینرژیک مشابهت دارد که در بیماران مبتلا به AD نیز مشاهده می‌شود (۲۰). مسمومیت با TMT سبب کاهش فعالیت دستگاه کولینرژیک، از دست دادن سلول، دژنراسیون آکسون و تغییر در آزادسازی میانجی‌های عصبی و گیرنده‌های آن‌ها می‌گردد. اثر TMT بر فعالیت AChE از کاهش هیستوشیمیایی در اتصال گیرنده‌های موسکارینی هیپوکامپ و همچنین تغییر در ظرفیت مغز برای آزادسازی ACh نشان دارد (۲۲)؛ بنابراین، زوال یادگیری و حافظهٔ ناشی از TMT را می‌توان از طریق افزایش سطح ACh توسط مهارکننده‌های AChE بهبود بخشید. مطالعات نشان داده است که TMT سبب کاهش فعالیت ChAT و افزایش AChE می‌گردد. از سویی، کاهش فعالیت AChE می‌تواند عملکرد شناختی را با افزایش سطح ACh افزایش دهد (۲۳). در مطالعهٔ حاضر، گروه TMT+Saline فعالیت AChE را در هیپوکامپ مغز در مقایسه با گروه کنترل کاهش داد (شکل شمارهٔ ۵)، هرچند درمان با ترانس سینامیک اسید به‌طور چشمگیری اختلال کولینرژیک ناشی از TMT را مهار کرد و سبب کاهش AChE گردید. مهارکننده‌های AChE مانند تاکرین، دونپزیل و فیزوستیگمین به‌صورت طولانی‌مدت در کلینیک برای درمان علائم بیماران AD استفاده‌شده است، با این حال، اگرچه این مهارکننده‌ها قادرند تا حدودی نقایص شناختی را بهبود بخشند، اما عوارض جانبی شدید، مشکلات فراهمی زیستی و هزینه‌های بالایی نیز دارند (۲۴)؛ بنابراین، یافتن مهارکننده‌های AChEطبیعی، ایمن‌تر و ماندگارتر ضروری به‌نظر می‌رسد. از ترکیبات طبیعی و مواد شیمیایی گیاهی می‌توان به‌عنوان منبع مهارکننده‌های AChE استفاده کرد.

سینامیک اسید یک ترکیب فعال زیستی طبیعی است که به‌وفور در میوه‌ها، سبزی‌ها و غلات کامل وجود دارد. به‌طورکلی می‌توان آن را از دارچین (Cinnamomum

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

cassia)، مرکبات، انگور، چای، کاکائو، اسفناج، کرفس و سبزی‌های براسیکا به‌دست آورد. علاوه بر اینکه مطالعات نقش سینامیک اسید را به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضددیابت و عامل ضدسرطان برجسته کرده است، این ترکیب خواص دارویی مختلفی دارد که می‌تواند در برابر اختلالات عصبی مختلف عمل کند (۲۵). یک مشتق ۲و۳ دی‌متیل اسید سینامیک استخراج‌شده از برگ‌های گیاه جوز هندی (pycnanthus angolensis) فعالیت بالقوهٔ مهاری کولین استراز داشته است (۲۶)؛ همچنین یکی دیگر از مشتقات جدید سینامیک اسید که پتانسیل بازدارندگی AChE بالایی در محدودهٔ غلظت ۷/۵–۳۰ نانومول در لیتر دارد، در مقایسه با مهارکنندهٔ استاندارد AChE، دونپزیل، بیش از سه برابر پتانسیل بازدارندگی بالاتری نشان می‌دهد (۲۶). علاوه بر این، برای این مشتق ویژگی ضدآلزایمری مانند مهار تجمع Aβ، محافظت عصبی در برابر سمیت ناشی از آمیلوئید و توانایی نفوذ به سد خونی مغزی گزارش‌شده است (۲۷). عصارهٔ بومادران سرشار از پلی‌فنول‌هایی است که مشتقات اسید سینامیک را شامل می‌شود. عصارهٔ این گیاه به‌طور رقابتی باعث مهار AChE می‌گردد و همچنین خواص آنتی‌اکسیدانی بالایی دارد و به‌عنوان یک عامل بالقوهٔ درمانی در برابر AD پیشنهاد می‌شود (۲۸). با این حال، مطالعات بالینی بیشتری برای درک پتانسیل کامل اسید سینامیک و مشتقات آن در مدیریت AD موردنیاز است.

ترانس سینامیک اسید، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان گیاهی، نقش حفاظت‌کنندهٔ عصبی در اختلالات شناختی و زوال حافظهٔ ناشی از TMT دارد و سبب بهبود آسیب سلولی و جلوگیری از کاهش تراکم نورونی در نواحی حساس به استرس اکسایشی هیپوکامپ می‌گردد. این عملکرد حفاظت‌کنندهٔ عصبی سینامیک اسید احتمالاً ناشی از آثار مهارکنندهٔ استیل کولین استراز (AChE) در هیپوکامپ مغز باشد؛ بنابراین، تجویز این ترکیب در کلینیک به‌عنوان درمان کمکی در بیماران مبتلا به بیماری آلزایمر توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از زحمات معاونت پژوهشی دانشگاه در فراهم آوردن امکانات آزمایشگاهی قدردانی می‌نمایند.

تعارض منافع

هیچگونه تعارض منافع وجود ندارد.

کد اخلاق: IR.IAU.SHIRAZ.REC.1400.014

References

1. Mantzavinos V, Alexiou A. Biomarkers for Alzheimer's Disease Diagnosis. Curr Alzheimer Res 2017;14:1149-54. doi: 10.2174/1567205014666170203125942.
2. Weller J, Budson A. Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. F1000Res 2018;7: F1000 Faculty Rev-1161. doi: 10.12688/f1000research.14506.1.
3. Tönnies E, Trushina E. Oxidative Stress, Synaptic Dysfunction, and Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis 2017;57:1105-21. doi: 10.3233/JAD-161088.
4. Hampel H, Mesulam MM, Cuello AC, Farlow MR, Giacobini E, Grossberg GT, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. Brain 2018;141:1917-33.doi: 0.1093/brain/awy132.
5. Gao H, Jiang Y, Zhan J, Sun Y. Pharmacophore-based drug design of AChE and BChE dual inhibitors as potential anti-Alzheimer's disease agents. Bioorg Chem 2021;114:105149.doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105149.
6. Ruwizhi N, Aderibigbe BA. Cinnamic Acid Derivatives and Their Biological Efficacy. Int JMolSci2020;215712.doi: 10.3390/ijms21165712.
7. Chandra S, Roy A, Jana M, Pahan K. Cinnamic acid activates PPARα to stimulate Lysosomal biogenesis and lower Amyloid plaque pathology in an Alzheimer's disease mouse model. Neurobiol Dis 2019; 124:379-95. doi: 10.1016/j.nbd.2018.12.007.
8. Caruso G, Godos J, Privitera A, Lanza G, Castellano S, et al. Phenolic Acids and Prevention of Cognitive Decline: Polyphenols with a Neuroprotective Role in Cognitive Disorders and Alzheimer's Disease. Nutrients 2022;14:819. doi: 10.3390/nu14040819.
9. Feng LS, Cheng JB, Su WQ, Li HZ, Xiao T, et al. Cinnamic acid hybrids as anticancer agents: A mini-review. Arch Pharm (Weinheim) 2022; 355:e2200052. doi: 10.1002/ardp.202200052.
10. Edalatmanesh MA, Hosseini M, Ghasemi S, Golestani S, Sadeghnia HR, et al. Valproic acid-mediated inhibition of trimethyltin-induced deficits in memory and learning in

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]

the rat does not directly depend on its anti-oxidant properties. Ir J Med Sci 2016;185:75-84. doi: 10.1007/s11845-014-1224-y.
11. Moghadas M, Edalatmanesh MA, Robati R. Histopathological Analysis from Gallic Acid Administration on Hippocampal Cell Density, Depression, and Anxiety Related Behaviors in A Trimethyltin Intoxication Model. Cell J 2016;17:659-67.doi: 10.22074/cellj.2016.3838.
12. Chae HK, Kim W, Kim SK. Phytochemicals of Cinnamomi Cortex: Cinnamic Acid, but not Cinnamaldehyde, Attenuates Oxaliplatin-Induced Cold and Mechanical Hypersensitivity in Rats. Nutrients 2019;11:432. doi: 10.3390/nu11020432.
13. Edalatmanesh MA, Nemati S, Khodabandeh H. Systemic Transplantation Effect of Human Adipose Tissue Derived Mesenchymal Stem Cells on Cognitive Deficits and Hippocampal Antioxidant Capacity in Trimethyltin Model of Alzheimer's Disease. J Ilam Uni Med Sci 2021; 29:32-43. doi: 10.52547/sjimu.29.5.32.
14. Safarpour M, Edalatmanesh MA, Hossini SE, Forouzanfar M. Neuroprotective Effect of Cinnamic Acid on Cognitive Impairment and the Level of Oxidative Stress Indicators in Rat's Offspring in an Uteroplacental Insufficiency Model. J Ilam Uni Med Sci 2020; 28:33-46. doi: 10.29252/sjimu.28.6.33.
15. Safarpour M, Edalatmanesh MA, Hosseini SE, Forouzanfar M. The effect of cinnamic acid on fetal hippocampus in pregnant rats. **Comp Clin Pathol** 2020; 29: 945-54. doi:10.1007/s00580-020-03118-8.
16. Han HJ, Park SK, Kang JY, Kim JM, Yoo SK, et al. Mixture of Phlorotannin and Fucoidan from *Ecklonia cava* Prevents the Aβ-Induced Cognitive Decline with Mitochondrial and Cholinergic Activation. Mar Drugs 2021;19:434. doi: 10.3390/md19080434.
17. Shekari A, Fahnestock M. Cholinergic neurodegeneration in Alzheimer disease mouse models. Handb Clin Neurol 2021; 182:191-209. doi: 10.1016/B978-0-12-819973-2.00013-7.
18. Sharma K. Cholinesterase inhibitors as Alzheimer's therapeutics (Review). Mol Med Rep2019;20:1479-87.doi: 10.3892/mmr.2019.10374.
19. Ferreira-Vieira TH, Guimaraes IM, Silva FR, Ribeiro FM. Alzheimer's disease: Targeting the Cholinergic System. Curr Neuropharmacol 2016;14:101-15. doi: 10.2174/1570159x13666150716165726.
20. Ye M, Han BH, Kim JS, Kim K, Shim I. Neuroprotective Effect of Bean Phosphatidylserine on TMT-Induced Memory Deficits in a Rat Model. Int J Mol Sci 2020;21:4901. doi: 10.3390/ijms21144901.
21. McDonald AJ, Mott DD. Functional neuroanatomy of amygdalohippocampal interconnections and their role in learning and memory. J Neurosci Res 2017;95:797-820. doi: 10.1002/jnr.23709.
22. Kim CR, Choi SJ, Kim JK, Park CK, Gim MC, et al. 2,4-Bis(1,1-dimethylethyl)phenol from Cinnamomum loureirii Improves Cognitive Deficit, Cholinergic Dysfunction, and Oxidative Damage in TMT-Treated Mice. Biol Pharm Bull 2017;40:932-5. doi: 10.1248/bpb.b16-00997.
23. Chainoglou E, Siskos A, Pontiki E, Hadjipavlou-Litina D. Hybridization of Curcumin Analogues with Cinnamic Acid Derivatives as Multi-Target Agents Against Alzheimer's Disease Targets. Molecules 2020;25:4958. doi: 10.3390/molecules25214958.
24. Jabir NR, Khan FR, Tabrez S. Cholinesterase targeting by polyphenols: A therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease. CNS Neurosci Ther 2018;24:753-62. doi: 10.1111/cns.12971.
25. Hemmati AA, Alboghobeish S, Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. Korean J Physiol Pharmacol 2018;22:257-67. doi: 10.4196/kjpp.2018.22.3.257.
26. Elufioye TO, Obuotor EM, Agbedahunsi JM, Adesanya SA. Cholinesterase inhibitory activity and structure elucidation of a new phytol derivative and a new cinnamic acid ester from *Pycnanthus angolensis*. Rev Bras Farmacogn 2016; 26:433-7. doi: 10.1016/j.bjp.2016.01.010.
27. Lan JS, Hou JW, Liu Y, Ding Y, Zhang Y, et al. Design, synthesis and evaluation of novel cinnamic acid derivatives bearing N-benzyl pyridinium moiety as multifunctional cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. J Enzyme Inhib Med Chem 2017;32:776-88. doi: 10.1080/14756366.2016.1256883.
28. Tadić V, Arsić I, Zvezdanović J, Zugić A, Cvetković D, et al. The estimation of the traditionally used yarrow (Achillea millefolium L. Asteraceae) oil extracts with anti-inflamatory potential in topical application. J Ethnopharmacol 2017;199:138-48. doi: 10.1016/j.jep.2017.02.002.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-07]