[Article in Persian] Physiology and Pharmacology Vol. 10, Summer 2006, 143-150.

Valuation of Origanum vulgare (leaves, stems and flowers) extract on spatial learning in male rats

Mehdi Abbasnejad[1*], Mansour Mirtajadini[1], Mohammad Reza Afarinesh[2] and Neda Hassibi[1]

*[*1]Biology Department of Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.*
[2]Neuroscience Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

Abstract

Introduction: Origanum vulgare a rich source of natural phenolic antioxidants and has potential to be a source of nutritional ingredients for functional food. Herbs such as Origanum have long been used in food preservation and in traditional medicine in the treatment of common ailments and have potential for positive modulation of oxidation-linked diseases such as diabetes. Here we investigated the effect of aqueous extract of Origanum (leaves, stems and flowers) on spatial learning.

Methods: After scientific identification, the leaves were used for extraction. 35 adult NMRI male rats weighing 250-350 gr were utilized in 5 groups. Control group (no injection), the second group (saline injected), the extracts with different doses (150, 300, 450) mg/kg were injected intraperitoneally to experimental animals. All animals were trained for a spatial learning task using T-maze and were then trained subsequently daily based on standard method.

Results: Statistic analysis ANOVA showed that Origanum aqueous extract significantly decreased the number of learning and error in simple and reverse learning ($p<0.05$) and it had no significant effect on delay time in both type of learning.

Conclusion: It can be concluded that the effect of Origanum extract on learning can be due to its antioxidant and presence of anti acetylcholine estrase compounds such as ursolic acid.

Keywords: Medicinal plant; Origanum vulgare; Spatial learning; T-maze.

* Corresponding Author Email: mabbas@mail.uk.ac.ir

فیزیولوژی و فارماکولوژی
جلد ۱۰، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۵

بررسی اثر عصاره آبی برگ، گل و سر شاخه های جوان گیاه مرزنجوش *(Origanum vulgare)* بر یادگیری فضایی در موش های صحرایی نر در دستگاه ماز T– شکل

مهدی عباس نژاد[1*]، منصور میرتاج الدینی[1]، محمدرضا آفرینش[2]، ندا حسیبی[1]
۱- دانشگاه شهید باهنر، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی
۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، ایران

دریافت: تیر ۱۳۸۴ بازبینی: اسفند ۱۳۸۴ پذیرش: مهر ۱۳۸۵

چکیده

مقدمه: مرزنجوش (*Origanum vulgare*) گیاهی است که سرشار از آنتی اکسیدانهای فنولی و یک منبع مهم برای افزودنی های غذایی محسوب می شود. علف هایی مثل مرزنجوش سالها است که بعنوان محافظ غذایی مورد استفاده هستند و در طب سنتی در درمان بیماریهای مزمن و در رابطه با درمان بیماریهای مرتبط با اکسیدانها نظیر دیابت اهمیت بالقوه ای دارند. در اینجا ما نقش عصاره آبی مرزنجوش را در یادگیری فضایی موش های صحرایی بررسی کردیم.

مواد: بعد از شناسایی علمی گیاه برگ ها جدا شد و عصاره آبی گیاه مذکور تهیه گردید. از ۳۵ سر موش صحرایی نر از نژاد NMRI در محدوده وزنی (۲۵±۲۷۵) گرم در ۵ گروه استفاده شد. در گروه کنترل هیچگونه تجویزی صورت نگرفت. در گروه شاهد سرم فیزیولوژی و همچنین در گروه های آزمایشی عصاره با دوزهای ۱۵۰، ۳۰۰ و۴۵۰ میلی گرم در کیلوگرم بصورت داخل صفاقی در حیوانات تزریق شد. به منظور ارزیابی یادگیری فضایی، تمامی موش ها با دستگاه ماز T – شکل بر طبق روش استاندارد طی ۹ روز متوالی مورد مطالعه قرار گرفتند و پارامترهای تعداد دفعات صحیح و خطا در رسیدن به خانه صحیح در ماز در طی شکل گیری یادگیری ساده و معکوس و نیز زمانهای تأخیر در روزهای یادگیری و تست خاموشی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: استفاده از آنالیز آماری ANOVA نشان داد که عصاره آبی مرزنجوش در دوز ۴۵۰ mg/kg میانگین تعداد دفعات خطا در یادگیری ساده و دفعات آموزش تا رسیدن به معیار صحیح یادگیری معکوس را کاهش می دهد ($p<0.05$). همچنین دوز ۳۰۰ mg/kg میانگین تعداد دفعات خطا تا رسیدن به معیار صحیح یادگیری معکوس را در مقایسه با کنترل کاهش می دهد ($p<0.05$). اما بر زمان تأخیر یادگیری و تست خاموشی اثر معنی داری نشان نمی دهد.

نتیجه گیری: بنظر می رسد که اثر تقویت کنندگی عصاره مرزنجوش در یادگیری مربوط به آنتی اکسیدان ها و نیز عوامل مهار کننده آنزیم کولین استراز موجود در آن از جمله اسید اورسالیک باشد.

کلمات کلیدی: گیاهان دارویی ، مرزنجوش ، یادگیری فضایی، ماز T – شکل.

مقدمه

گیاهان داروئی از سالیان بسیار دور در درمان امراض بشر مورد استفاده قرار گرفته اند. گواه این ادعا می تواند تاریخ چند هزار ساله طب و داروسازی باشد که اطلاعات ارزشمندی از گیاه درمانی در اختیار می گذارد [۴۱،۹،۲]. تا چند دهه گذشته آنچه که بعنوان دارو مورد استفاده قرار می گرفت، از منابع طبیعی و به طور عمده از گیاهان بدست می آمد. با پیشرفت سریع علوم کمتر از این داروهای گیاهی جهت درمان استفاده می شود. اما داروهای صناعی در قیاس با این داروها اثرات سوء بیشتری بر بدن می گذارند. امروزه موضوع بسیاری از تحقیقات در سراسر جهان بررسی اثرات درمانی گیاهان مختلف می باشد [۹]. گیاه مرزنجوش با اسم علمی *Origanum vulgare* ssp. viridie از تیره Lamiaceae (Labiatae) از جمله گیاهانی می باشد که پراکنش وسیع جهانی دارد. این گیاه در بخش وسیعی از اروپا خصوصاً در جنوب این قاره، شمال آفریقا و نیز در قسمت وسیعی از آسیا دیده می شود. در ایران نیز بیشتر در مناطق شمالی و شمال غرب پراکندگی دارد و در مناطق گرم جنوبی یافت نمی

* پست الکترونیک نویسنده مسئول مکاتبات:
mabbas@mail.uk.ac.ir

شـود [۴۰]. بایـد متذکـر شـد کـه تغییـرات فصلـی نیـز در عصـاره گیاهان و نیز میزان اثر درمانی و یا اثر سمی آنها دیده می شود [۱۷].

گیاه مرزنجوش در بعضی از کشـورها از جمله مراکش بعنوان شـل کننده عضلانی استفاده می شود. در طب سنتی برضد بیماریهای تنفسی و در جهـت برطـرف نمودن زکام نیز بـکار مـی رود [۷]. همچنین این گیـاه در افراد مبتـلا به بیماری قند ملیتوس اثـرات درمانی قابل توجهی ایجاد می کند. مشـخص شـده که اثرات آن قابل مقایسه با داروهای ضد قندی از جمله وانادیت سـدیم می باشـد [۳۲،۳۰]. برای درمان لوسـمی نیز عصاره مرزنجوش مورد اسـتفاده قرار گرفته اسـت [۱۹]. از مهمترین ترکیباتی که در عصاره این گیاه مشـخص شده، می توان به مونوترپنهای فنلی تیمول (Thymole) ۳۵٪ و کارواکرول (Carvacrol) ۳۲٪ اشاره کرد. مشـخص شـده که مونوترپنهای فنلی تیمول بـه راحتی می توانند از سـد خونی مغز عبور کرده و به صورت وابسـته به دوز اثرات ضد آنتی اکسـیدانی اعمال کننـد [۴۹،۴۸]. از دیگـر ترکیبات مهم مـی توان به هیدروکربنهای p – سـیمین (p-cymene) ۹/۱٪، آلفـا و گاما ترپینین (α and γ Terpinene) (به ترتیب ۳/۶ و ۱۰/۵٪) اشاره کرد [۳۰]. این ترکیبات نیز می توانند با عبور از سد خونی مغز اثرات خود را اعمال نمایند [۲۶]. همچنین وجود ترکیبات اکسـیژن دار مثل بورنئول (Borneol) و اسـید اورسالیک (Ursolic Acid) نیز در عصاره آن مشخص شده است [۴۶،۳۰،۲۳]. بورنئول یک مونوترپن دو حلقه ای اسـت که دارای اثر ضد دردی و افزایـش دهنـده گیرنده GABA A می باشـد [۲۰]. همچنین اسید اورسـالیک دارای خواص سیکوفارماکولوژیکی می باشد. بطوری که با دوز ۵۰ mg/kg بر الگوی حرکات اکتشافی، تونوس عضلانی و خواب القاء شـده توسـط فنوباربیتورات سـدیم اثر دارد [۸]. تیمول، کارواکرول، (p-cymene) و بورنئول بصورت وابسته به دوز آنزیم استیل کولین استراز را مهار می کند [۳۴]. اورسـالیک اسـید در مهار عوامل همولیتیک خون نیز اثر دارد و دارای اثرات ضد سـرطانی و ضد التهابی نیز می باشد [۳۱]. همچنین گیاهان سبز یک منبع سرشار از ترکیبات آنتی اکسیدان می باشند [۳۶،۳۰]. اصولاً رادیکالهای آزاد موجب پراکسیداسـیون فسـفولیپیدهای غشایی، شکسته شدن زنجیره DNA و دناتوره شدن پروتئین ها می شوند [۲۵]. ترکیبـات آروماتیک فنلی همچون تیمول و کارواکرول اثرات آنتی اکسیدانی و آنتی باکتریال قابل توجهی دارند. مرزنجوش گیاهی است که سرشار از آنتی اکسیدانهای فنولی و یک منبع مهم برای افزودنی های غذایی محسوب می شود [۳۰]. مشخص شده که مصرف آنتی اکسیدانها در رژیم غذایی علاوه بر کاهش خطر ابتلا به انواع سـرطان سبب به تأخیر افتادن بیماری فراموشـی وابسـته بـه پیـری و آلزایمر می شـود [۳۸،۳۰،۱۸]. فلاونوئیدهـای گیاهـی همچنیـن مـی تواننـد بیمـاری MS و یـا آنسفالوسـیلیت حـاد ایجاد شـده در موشـهای صحرایـی را بهبود دهند [۲۲]. رادیـکال هـای آزاد باعـث کاهـش انعطـاف پذیری سیناپسـی می شـود. به عنـوان مثال مشـاهده شـده افزایـش H2O2 از طریق افزایـش رادیکالهـای آزاد اکسـیژن سـبب مهـار تقویـت بلنـد مدت Long Term Potentiation (LTP) در نواحـی CA1 و شـکنج دندانه ای هیپوکامپ در شـرایط in vitro می شـود. اساساً یکی از جنبه های شـناختی، یادگیری و درک فضایی اسـت و در ایـن زمینه، تاکنون مطالعات بسـیاری انجام شده اسـت [۳۴]. اما هنوز گزارشی درباره اثرات گیاه مرزنجوش بر یادگیری فضایی داده نشـده است. از آنجا که این گیاه، اثـر آنتی اکسـیدانی قوی دارد و نیز با توجه بـه اهمیت مبحث مربوط به یادگیـری در زندگی روزمره، و نیز بـا توجه به اینکه در حال حاضر از این گیاه در کشورمان بصورت سنتی به عنوان چاشنی غذا استفاده می شود و تنوع ترکیبات در عصاره این گیاه بسیار زیاد است، و این که ترکیبات این گیاه می توانند طیف وسیعی از اثرات آنتی اکسیدانی تا تعدیل اثر میانجی هـای عصبی و پیک های ثانویه داشـته باشـد، لذا در ایـن مطالعه نقش عصاره آبی مرزنجوش بر یادگیری موش های صحرایی نر در دستگاه ماز T–شکل بررسی شد.

مواد وروش ها

حیوان ها

در این کار پژوهشی از موشهای صحرایی نر نژاد NMRI، با میانگین وزنی (۲۵±۲۷۵) گرم (۵–۴/۵) ماهه، تهیه شده از انستیتو رازی حصارک کرج مورد اسـتفاده قرار گرفته شـد. حیوانات در قفسـهای مخصوص در شـرایط ۱۲ سـاعت نور و ۱۲ سـاعت تاریکی در دمـای (۲±۲۳) درجه سـانتیگراد در حیوان خانه، نگهداری می‌شـدند. در ضمـن همه حیوانات آزادانه به آب و غذا دسترسـی داشتند. غذای حیوان ها از کارخانه خوارک دام و طیور پارس تهران تهیه و بصورت پلیتهای فشـرده در اختیار موشها قرار داده می‌شد.

روش عصاره گیری وتعیین میزان رطوبت

اجزاء مورد نظر گیاه شـامل گل ، برگ و سـر شـاخه های جوان از گیاهـان کاشـته شـده در منطقه یزد جمـع آوری و در اواخـر خرداد ماه ۱۳۸۳، توسـط کارشناسـان گروه گیاهشناسـی و هرباریوم گروه زیست شناسـی دانشکده علوم دانشگاه شـهید باهنر مورد شناسایی قرار گرفتند. پس از جداسـازی و خشک کردن در سـایه، نمونه به صورت پودر درآمده و هـر بخش بـه نسـبت وزنی–حجمی ۱/۱۰۰ بـا آب گـرم (زیر نقطه جوش) مخلوط می شـود. سـپس در حمـام آب گرم زیـر نقطه جوش ۴۵ درجه به مدت۲۰–۱۵ دقیقه خیسـانده می شـود. پس از صاف کردن محلـول مورد نظر، مجـدداً در حمام آب گرم زیر نقطـه جوش قرار داده، تـا آب اضافی آن تبخیر و نهایتاً عصاره عسـل مانند به دسـت آید برای تعیین میزان رطوبت مقدار مشـخصی از عصاره عسـلی بـا ترازو توزین شـده و در اتـو ۳۸ درجه سـانتیگراد قرار می گیرد. پـس از اینکه عصاره آب خود را از دست داد وکاملاً خشک شد، دوباره وزن شده و با توجه به اختلاف وزن که نمودار میزان رطوبت عصاره اسـت، درصد رطوبت نسبت به وزن اولیه (۱۶/۸٪) به دست می آید [۳]. سپس غلظت های مورد نظر تهیه گردید.

ارزیابی یادگیری فضایی، دستگاه ماز T –شکل

در این پژوهش، از دستگاه مازT-شکل با دیواره‌ها و کف سیاه استفاده گردید. این ماز شامل یک جعبه شروع (۲۰ cm عرض، ۱۵ cm طول و ۱۵ cm ارتفاع) می‌باشد که بوسیله یک درب گیوتینی به بازوی شروع (۱۰ cm عرض، ۴۸ cm طول و ۱۵ cm ارتفاع) منتهی می گردد که در انتهای آن دو بازوی انتخابی وجود دارد. بازوی انتخابی (۱۰ cm عرض ، ۳۸ cm طول و ۱۵ cm ارتفاع) به دو بازوی هدف (۱۰ cm عرض ، ۳۸ cm طول و ۱۵ cm ارتفاع) راه دارد و در انتهای هر بازوی هدف یک جعبه هدف (۲۰ cm عرض، ۱۵ cm طول و ۱۵ cm ارتفاع) قرار دارد. هر جعبه هدف توسط یک درب گیوتینی از بازوی هدف جدا می‌گردد. در آزمون رفتاری با ماز T– شکل، اساس کار بر وجود یک عامل مشوق یا اصطلاحاً تقویت کننده قرار دارد. عامل مشوق در این آزمایش غذا می‌باشد که می‌بایستی حیوانات را قبل از انجام هر بار آموزش گرسنه نگهداشت و با قرار دادن غذا در انتهای جعبه هدف اقدام به آموزش نمود. پس از طی دوره رژیم غذایی تا رسیدن به ۸۵٪ وزن اولیه در حیوانات، آموزش با مازT شکل طی ۹ روز متوالی انجام گرفت.

۱) در روز اول آموزش، به مدت ۵ دقیقه به حیوان اجازه داده می‌شد که با ماز آشنا شود.

۲) روزهای دوم و سوم آموزش، به حیوان یکبار اجازه داده می‌شد تا غذای موجود در هر دو جعبه هدف را پیدا کرده و به مدت ۴۰ ثانیه در آنجا محبوس می‌گردید.

۳) روزهای چهارم و پنجم آموزش ، در هر دفعه آموزش در هر کدام از جعبه های هدف دو عدد پلیت قرار داده شد و اجازه داده می شد که حیوان غذا را در هر جعبه پیدا کند جمعاً برای هر موش،۱۱ دفعه متوالی این کار تکرار شد.

۴) روزهای ششم، هفتم و هشتم آموزش، در هر دفعه آموزش فقط در یکی از جعبه های هدف پلیت غذایی (پاداش) قرار داده شد. دفعات آموزش در این مرحله تا حدی ادامه داده شد تا به معیار ۵ پاسخ صحیح متوالی برسند. بلافاصله پس از رسیدن به معیار ۵ پاسخ صحیح متوالی محل غذا را عوض کرده و در جعبه هدف مقابل قرار داده شد. این کار تا معیار ۵ پاسخ متوالی ادامه داده شد. در هر دفعه آموزش، دفعات صحیح وخطا، زمان ترک جعبه شروع و وارد شدن به جعبه هدف در جدول یادداشت گردید. منظور از معیار صحیح برای یادگیری ساده این است که دفعات آموزش را آنقدر باید تکرار کرد که هر موش ۵ بار متوالی به جعبه هدفی که در آن پلیت غذایی قرار دارد و منظور ازمعیار صحیح یادگیری معکوس برای هر موش دسترسی به غذا در جعبه هدف مقابل برای ۵ بار متوالی است. که مربوط به روزهای ششم، هفتم و هشتم آموزش است. در این مراحل تعداد خطاها نیز شمارش شد [۴،۱].

۵) روز نهم آموزش (تست خاموشی): در این مرحله پلیت های غذایی را از مازT– شکل برداشته و به هر موش ۱۰ بار اجازه داده شد که این مرحله را تکرار کند زمان تأخیر بین ترک جعبه شروع و وارد شدن به جعبه هدف یادداشت شد.

دارو و گروه ها

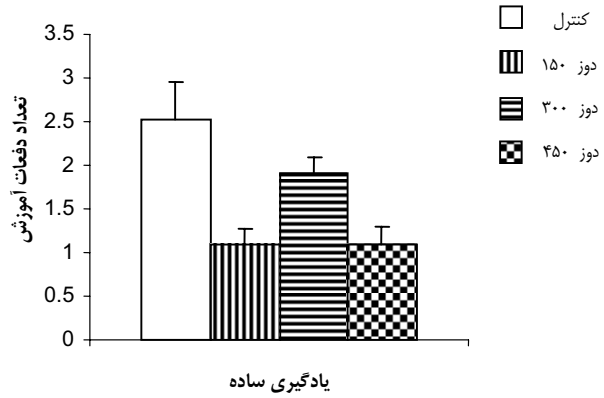
در این مطالعه از ۳۵ سر موش صحرایی نر از نژاد NMRI در محدوده وزنی (۲۵±۲۷۵) گرم استفاده شد. حیوان ها به صورت تصادفی به ۵ گروه هفت تایی تقسیم شدند. در گروه اول (گروه کنترل) هیچ تجویزی صورت نگرفت. در گروه دوم (گروه شاهد) سرم فیزیولوژی به عنوان حلال عصاره و در گروههای سوم تا ششم عصاره آبی مرزنجوش با دوزهای ۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم بصورت داخل صفاقی در حجم ۱/۰ ml /۱۰ gBW به مدت ۹ روز متوالی به حیوانات تزریق شد. همچنین تمامی تجویزها هر روز یک ساعت قبل از آزمایش صورت می گرفت.

ارزیابی آماری

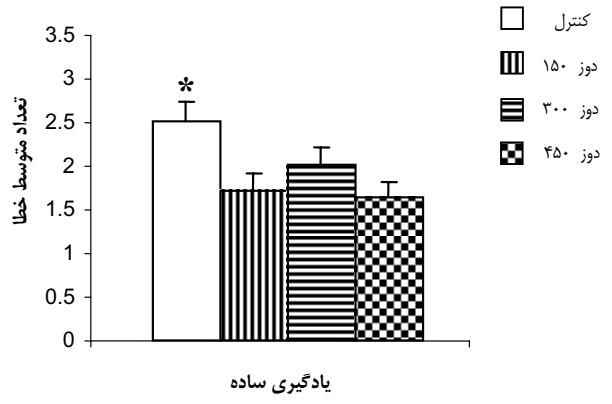
برای تحلیل وتجزیه آماری از آزمون t-test برای مقایسه گروه کنترل با گروه شاهد و نیز از روش آزمون تحلیل واریانس یکطرفه ANOVA برای مقایسه گروه شاهد با گروه های مربوط به دوزهای متفاوت عصاره استفاده شد و در مواردی که اختلاف معنی دار بود از پس آزمون توکی جهت پیدا کردن جایگاه معنی داری استفاده شد. همچنین سطح معنی داری ($p<0.05$) در نظر گرفته شد.

نتایج

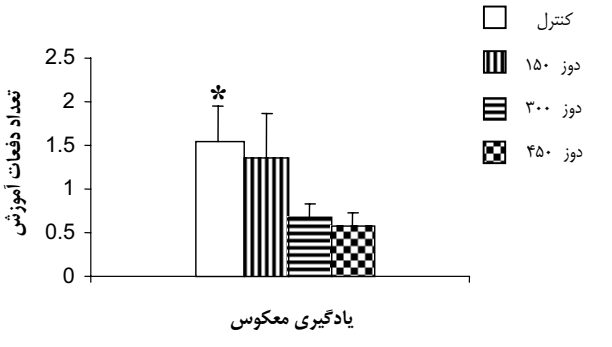
مقایسه گروه کنترل (گروهی که در آن هیچ نوع تجویزی صورت نگرفته بود) با گروه شاهد (سالین) نشان داد که بین این دو گروه اختلافی وجود ندارد. بنابراین نرمال سالین در تست یادگیری بی تأثیر می باشد. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یکطرفه بین گروه شاهد با گروههای آزمایش عصاره با دوزهای ۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم در کیلوگرم نشان داد که در این گروهها، اما هیچ کدام از دوزهای تجویز شده مرزنجوش میانگین دفعات آموزش تا رسیدن به یادگیری ساده را به طور معنی داری کاهش ندادند (نمودار۱). دوز ۴۵۰ mg/kg میانگین تعداد دفعات خطا در یادگیری ساده (نمودار۲) و دفعات آموزش تا رسیدن به معیار صحیح



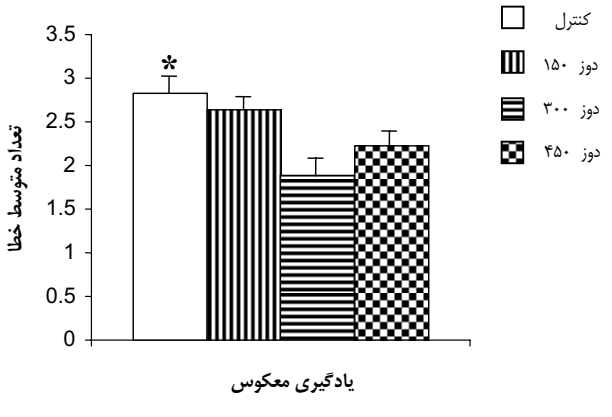
شکل ۱– مقایسه متوسط تعداد دفعات آموزش تا رسیدن به یادگیری ساده بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰ mg/kg) اختلاف معنی داری نشان نداد (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.



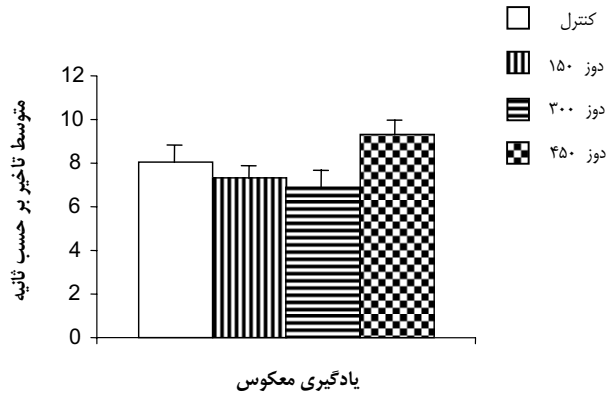
شکل ۲- مقایسه متوسط تعداد دفعات خطا تا رسیدن به یادگیری ساده بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (mg/kg ۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰). همانطور که از نمودار بر می آید مرزنجوش با دوز mg/kg ۴۵۰ با گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان می دهد P<۰/۰۵* (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.



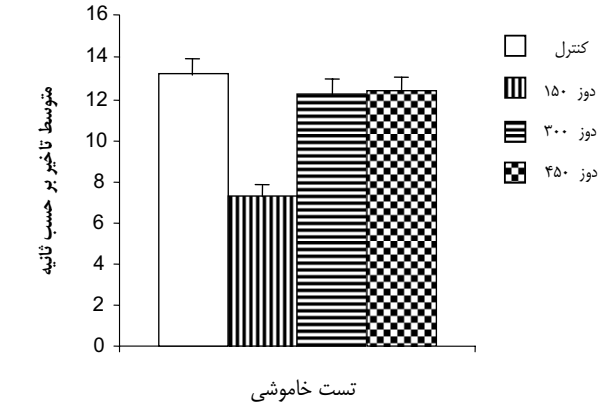
شکل ۳- مقایسه متوسط تعداد دفعات آموزش تا رسیدن به یادگیری معکوس بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (mg/kg ۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰). همانطور که از نمودار بر می آید مرزنجوش با دوز mg/kg ۴۵۰ با گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان می دهد P<۰/۰۵* (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.



شکل ۴- مقایسه متوسط تعداد دفعات خطا تا رسیدن به یادگیری معکوس بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (mg/kg ۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰). همانطور که در نمودار مشخص است، مرزنجوش با دوز mg/kg ۳۰۰ با گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان می دهد P <۰/۰۵* (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.



شکل ۵- مقایسه متوسط تاخیرها از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش طی روزهای یادگیری بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (mg/kg ۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰) تفاوت معنی داری نشان نداد (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.



شکل ۶- تجویز داخل صفاقی عصاره آبی مرزنجوش بر متوسط تاخیرها از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش در طی تست خاموشی نشان داد که بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (mg/kg ۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰) اختلاف معنی داری وجود ندارد (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.

یادگیری معکوس را کاهش می دهد (نمودار۳) ($p<0.05$). همچنین دوز mg/kg ۳۰۰ میانگین تعداد دفعات خطا تا رسیدن به معیار صحیح یادگیری معکوس را در مقایسه با کنترل کاهش می دهد (نمودار۴) ($p<0.05$). همچنین میانگین کلی تاخیرها طی روزهای یادگیری و تست خاموشی بین گروههای آزمایش با مقادیر مذکور با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری نشان نمی دهد (نمودار ۵ و ۶).

بحث ونتیجه گیری

در این مطالعه اثر عصاره آبی مرزنجوش بر یادگیری فضایی موش صحرایی بررسی شد. نتایج نشان داد که تزریق داخل صفاقی عصاره مرزنجوش با دوزهای mg/kg ۴۵۰ و ۳۰۰ سبب بهبود یادگیری فضایی در دستگاه ماز T-شکل می شود (نمودار۲،۳،۴). گونه های متعددی از جنس گیاه مرزنجوش وجود دارد که ترکیب شیمیایی هر گیاه نیز

بستگی به نوع گونه، ارتفاع، زمان جمع آوری و مرحله رشد گیاه دارد. اما قسمت اعظم ترکیبات شیمیایی این گیاهان را مواد آروماتیک معطر فنلی یعنی کارواکرول وتیمول تشکیل می دهند [۱۶،۱۴،۱۱،۵]. این ترکیبات توانایی ورود به مغز را دارند و از طریق اثر بر کانال های پتاسیمی وابسته به کلسیم بر فعالیت های عصبی و نوروانداوکرینی اعمال اثر می کنند [۴۸،۱۶]. همچنین دارای خواص آنتی اکسیدانی بسیار قویی می باشند [۳۰،۵]. به طور مثال تجویز خوراکی تیمول در موش های صحرایی غلظت سوپراکسید موتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را کاهش می دهد [۴۹]. گزارشات بسیار نشان می دهد که حضور آنتی اکسیدان ها در مغز سبب بهبود بیماری های دستگاه عصبی می شود [۴۴،۳۷،۲۴]. مشخص شده با افزایش سن، یادگیری و حافظه در بیشتر افراد مختل می شود. این اختلالات در ارتباط با تغییرات ساختاری و بیوشیمیایی در نواحی هیپوکامپ می باشد[۳۴،۲۸]. بنابراین هر گونه تغییر در هیپوکامپ عملکرد و مورفولوژی آن را تحت تأثیر قرار می دهد [۴۳]. گزارش شده که تجویز دپرنیل (نوعی آنتی اکسیدان) سبب افزایش کمی خارهای دندریتی در نواحی هیپوکامپ می شود [۲۹]. همچنین مشخص شده که استرس اکسیداتیو می تواند آپوپتوزیس سلولی ایجاد نماید.[۲۹،۶] مشخص شده که آنتی اکسیدانها باعث کاهش آپوپتوزیس در سلولهای مغزی حیوانات پیر آزمایشگاهی می شود [۶]. قبلاً نیز اشاره شده که می توان از اثرات ضد استرس اکسیداتیوی عصاره گیاهی از جمله گیاه Apoynum venetum از تیره خرزه برای درمان دپرسیون عصبی استفاده کرد [۴۵]. بنابراین ممکن است کارواکرول وتیمول موجود در عصاره آبی مرزنجوش، با ایفای نقش آنتی اکسیدانی خود سبب کاهش و یا تأخیر در مرگ نرونهای موش ها شود. علاوه بر این کارواکرول وتیمول دارای خاصیت شلاته کنندگی Fe(III) و حذف رادیکال های ۱و۱ دی فنیل ۱ و۱ بیکریل هیدرازیل می باشند. این ترکیبات از تخریب ۲-دی اکسی دی ریبوز نیز جلوگیری می کنند [۳۶،۵]. بافت مغز فعالیت اکسیداتیو بالایی دارد و بنابراین پتانسیل تخریب ناشی از فعالیت اکسیداتیو آن بالا می رود [۶]. رادیکال های اکسیژن فعال آزاد (Reactive oxygen spices[ROS]) می توانند با اسید های چرب اشباع نشده واکنش داده و تشکیل پراکسید های لیپیدی در مغز شده و پیری زودرس ایجاد کنند [۳۰،۶]. پراکسیداسیون لیپیدها یکی از روشهای تعیین آسیب های استرس اکسیداتیو ناشی از [ROS] می باشد. بنابراین وجود ترکیبات آنتی اکسیدان ممکن است از طریق کاهش پراکسیداسیون لیپیدها در سیالیت غشاء و در نتیجه انعطاف پذیری سیناپسی نقش مهمی داشته باشد [۴۴]. گزارش شده که عصاره مرزنجوش سبب کاهش پراکسیداسیون لیپیدها در سلولهای عصبی می شود[۴۱،۳۶،۱۵،۵]. فوربل که یکی از ترکیبات موجود در عصاره مرزنجوش است از طریق پروتئین کیناز c اثر محافظتی بر نورونهای مغز اعمال می کند[۱۳]. در همین خصوص گفته شده اثرات آنتی پراکسیدیونی و مهار آپوپتوسیز نورونها یادگیری را هم در حیوانات جوان و مسن افزایش می دهد [۴۷].

ترکیبات فنلی واسید اورسالیک موجود در عصاره مرزنجوش توانایی عبور از سد خونی مغز را دارند[۴۵،۸]. بدین لحاظ پیشنهاد شده که این ترکیبات به دلیل اثر ضد استرس اکسیداتیوی که در سیستم عصبی اعمال می کنند، خاصیت ضد افسردگی داشته [۴۵] و شاید به همین دلیل در بهبود حافظه نیز نقش داشته باشند. به علاوه فلاونوئیدهای موجود در این گیاه موجب تحریک آنزیم ترانس کریپشن مربوط به عناصر پاسخی به CAMP شده و بدین روش جوانه زنی نورون ها را افزایش داده[۳۹] و از این طریق می توانند باعث بهبود حافظه گردند. نکته دیگر در رابطه با اثر عصاره های گیاهی بر سیستم عصبی می توان به نقش مهاری که این ترکیبات بر ناقلین سروتونین (SERTs) در غشاء پیش سیناپسی دارند، اشاره کرد که بدین روش میزان پاکسازی سروتونین را از شکاف سیناپسی کاهش داده [۲۶] و باعث تقویت حافظه می گردند. بخشی از اثرات تقویت کنندگی عصاره مرزنجوش بر حافظه می تواند مربوط به وجود بورنئول به عنوان یک مونوترپن در آن باشد، زیرا این ترکیب سبب افزایش غلظت سروتونین را در بعضی از نواحی مغز می شود [۳۳].

مشخص شده اسید اورسالیک مهار کننده فعالیت آنزیم استیل کولین استراز می باشد [۴۶،۱۲]. گزارش شده بیماری های در ارتباط با سیستم کولینرژیک از جمله بیماری آلزایمر را می توان با افزایش سطح غلظت استیل کولین در شکاف سیناپسی از طریق، تجویز پیش ساز های آن مثل لسیتین، آگونیست های کولینرژیک و یا مهار کننده های استیل کولین استراز نظیر تاکرین و فیزوستیگمین که از هیدرولیز استیل کولین جلوگیری می کنند، درمان نمود [۱۲]. مهار کننده های استیل کولین استراز به طور طبیعی در بسیاری از علف های طبی از جمله مرزنجوش وجود دارند [۷]. بنابراین ممکن است که تجویز اسید اورسالیک باعث افزایش سطح استیل کولین در پیوندگاه نورون های کولینرژیک مغز شده و از این طریق اثر بهبود دهندگی در یادگیری شود. گیرنده های نیکوتینی در تنظیم شبکه عصبی و انتقالات بین هسته ای در نواحی مختلف مغز نقش دارند [۱۰]. در همین رابطه مشخص شده اورسالیک اسید در غلظت ۵۰ mg/kg دارای اثرات سیکوفارماکولوژیک می باشد [۸]. اورسالیک اسید در حیواناتی که در آنها بوسیله اتانول، استرس اکسیداتیو ایجاد شده، باعث کاهش محصولات پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش جاذب های رادیکال آزاد نظیر سوپراکسیداسیون موتاز، کاتالاز، گلوتاتیون پراکسیداز ونیز باعث افزایش آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی مثل گلوتاتیون احیاء ، آسکوربیک اسید وآلفاتوکوفرول می شود [۴۲]. طبیعی است که کاهش محصولات پراکسیداسیونی و افزایشی آنتی اکسیدانی ها می توانند موجب تقویت حافظه گردد [۳۵]. همچنین اورسالیک اسید بطور غیر مستقیم از طریق اثر بر عوامل تنظیم کننده متابولیسمی مثل افزایش سطح انسولین نیز می تواند باعث بهبود حافظه گردد [۲۷]. در این مطالعه نشان داده شد که عصاره مرزنجوش سبب افزایش یادگیری فضایی در موش های صحرایی می شود. مکانیسم اثر مرزنجوش به احتمال زیاد به خواص آنتی اکسیدانی و استیل کولین استرازی آن مربوط می شود که از آن طریق سبب افزایش پلاستیسیته در نورونهای کولینرژیک مغز شده و نتیجه این اثر بهبود یادگیری باشد. بنابراین استعمال این گیاه به

صورت چاشنی مواد غذایی و نوشیدنیهای گرم برای رفع نواقص یادگیری پیشـــنهادمی گردد.

منابع

[۱] آفرینش محمدرضا، معاضدی احمد علی، عباس نژاد مهدی، اثر تجویز توأم خوراکی رتینوئیک اسید ولسیتین بر یادگیری فضایی موش های صحرایی نر بالغ نژاد NMRI در دستگاه ماز T–شکل. **مجله زیست شناسی ایران** ۱۷ (۱۳۸۳) ۱۶۲ تا ۲۷۲.

[۲] صمصام شریعت هادی. افشاری پور، س: **درمان با گیاه**، انتشارات مشعل، اصفهان (۱۳۷۰) صفحه ۱۳۵.

[۳] صمصام شریعت هادی: **عصاره گیری و استخراج مواد دارویی و روش های شناسایی و ارزشیابی آنها**، انتشارات مانی اصفهان (۱۳۷۱) ۵ تا ۲۰.

[4] Annet LE, Grego A, Robbins TW, The effects of Ibotenic acid lesion of the nucleus the rat. ***Behav Brain Res*** (1989) 231-24. Please correct format of references. There are errors in names of authors and plants and their written format.

[5] Arcila – Lozano CC, Loarca – pina G, Lecona – Uribe S, Gonzalez de mejia E, Oregano: properties, composition and biological activity. ***Arch La tinoam Nutr*** 54 (2004) 100-11.

[6] Blomhoff R, Antioxidant and oxidative stress. ***Tidsskr Nor Laegeforen*** 17 (2004) 124(12):1643-5.

[7] Brouke D, Lemi J.A, Antispasmodic activity of origanum compactum. ***Medicinal plant Res*** 38 (1980) 317-331.

[8] Chattopadhyay D, Arunachalam G, Mandal SC, Bhadra R, Mandal AB. CNS activity of the methanol extract of Mallotus peltatus (Geist) Muell Arg. leaf: an ethnomedicine of Onge. ***J Ethnopharmacol*** 85 (2003) 99-105.

[9] Chevalier A: The encyclopedia of medicinal plants. London-Dorling, Kinderseley book. (1996) 171.

[10] Cho CH, Song W, Leitzell K, Teo E, Meleth AD, Quick MW, Lester RA, Rapid upregulation of alpha7 nicotinic acetylcholine receptors by tyrosine dephosphorylation. ***J Neurosci*** 25 (2005) 3712-23.

[11] Chorianopoulos N, Kalpoutzanis E, Aligiannos N, Mitaku S, Nychas G.J, Haroutounian S.A, Essential oils of, satureja, origanum, and thymus species: Chemical composition and antibacterial activities against food borne pathogens. ***Agric Food Chem*** 52 (2004) 8261-67.

[12] Chung Y, Heo H, Kim E, Kim H, Huh T, Lim Y, Kim S, Shin D, Inhibitory effect of ursolic acid purified from origanum majorana L on the acetyl cholinesterase. ***Mol Cell*** 11 (2001) 137-143.

[13] Cordey M, Pike CJ, Conventional protein kinase C isoforms mediate neuroprotection induced by phorbol ester and estrogen. ***J Neurochem*** 96 (2006) 204-17.

[14] Dadalioglu I, Evrendiek GA, Chemical composition and antibacterial effects of essential oils of Turkish oregano (Origanum minutiflorum), Bay laurel (Laurus nobilis), Spanish Lavender (Lavendula stoechas L), and Fennel (Foeniculum vulgare) on common food borne pathogens. ***Agric Food Chem*** 52 (2004) 8255-60.

[15] Dorman HJ, Bachmayer O, Kosar M, Hiltunen R, Antioxidant properties of aqueous extracts from selected Lamiaceae species grown in Turkey. ***Agric Food Chem*** 52 (2004) 762-70.

[16] Economakis C, Skaltsa Demetzos C, Socovic M, Thanos C, Effect of phosphorus concentration of the nutrient solution on the volatile constituents of leaves and bracts of origanum dictamus. ***Agric Food Chem*** 52 (2002) 6276-6280.

[17] Farhat GN, Affara NI, Gali-Muhtasib HU, Seasonal changes in the composition of the essential oil extract of East Mediterranean sage (Salvia libanotica) and its toxicity in mice***. Toxicon*** 39 (2001) 1601-5.

[18] Fawcett JR, Bordayo EZ, Jackson K, Liu H, Peterson J, Svitak A, Frey WH, Inactivation of the human brain muscarinic acetylcholine receptor by oxidative damage catalyzed by a low molecular weight endogenous inhibitor from Alzheimer's brain is prevented by pyrophosphate analogs, bioflavonoids and other antioxidants. ***Brain Res*** 20 (2002)10-20.

[19] Goun E, Cunningham G, Solodnikov O, Miles H, Antithrombin activity of some constituents from Origanum vulgare. ***Fitoterapia*** 73 (2002) 692-4.

[20] Granger RE, Campbell EL, Johnston GA, (+)- And (-)-borneol: efficacious positive modulators of GABA

[31] Lee HK, Nam GW, Kim SH, Lee SH, Phytocomponents of triterpenoids, oleanolic acid and ursolic acid, regulated differently the processing of epidermal keratinocytes via PPAR-alpha pathway. ***Exp Dermatol*** 15 (2006) 66-73.

[32] Lemhardi A, Zeggwagh N.A, Maghrani M, Jouad H, Eddouks M, Anti- hyperglycaemic activity of the aqueous extract of Origanum Vulgare growing wild in Tafilalet region. ***Ethnopharmacol*** 92 (2004)251-256.

[33] Li W, Yao L, Mi S, Wang N, The effect of borneol on level of HA and 5-HT in rat's hypothalamus**.** ***Zhong Yao Cai*** 27 (2004) 937-9.

[34] Lynch M.A, Long term potentiation and Memory. Physiol rev 84 (2004)87-136.

[35] Maidana M, Carlis V, Galhardi FG, Yunes JS, Geracitano LA, Monserrat JM, Barros DM, Effects of microcystins over short- and long-term memory and oxidative stress generation in hippocampus of rats. ***Chem Biol Interact*** 25 (2006) 223-34.

[36] Matsuura H, Chiji H, Asakaw C, Amano M, Toshihara T, Mizotani J, DPPH radical scavengers from dried leaves of oregano (Origanum vulgare). Biosci ***Biotechnol Biochem*** 67 (2003)2311-6.

[37] Mecocci P, Mariani E, Cornacchiola V, Polidori MC, Antioxidants for the treatment of mild cognitive impairment. ***Neurol Res*** 26 (2004)598-602.

[38] Moreira PI, Smith MA, Zhu X, Honda K, Lee HG, Aliev G, Perry G, Oxidative damage and Alzheimer's disease: are antioxidant therapies useful?. ***Drug News Perspect*** 18(2005)13-9.

[39] Nagase H, Omae N, Omori A, Nakagawasai O, Tadano T, Yokosuka A, Sashida Y, Mimaki Y, Yamakuni T, Ohizumi Y, Nobiletin and its related flavonoids with CRE-dependent transcription-stimulating and neuritegenic activities. ***Biochem Biophys Res Commun*** 337 (2005) 1330-6.

[40] Rechinger, Karl-Heinz, Flora iranica, Labiatae, Akademische Druk, Verlagsoutalt Austria, (1982) 150.

[41] Salah SM, Jager AK, Screening of traditionally used Lebanese herbs for neurological activities. ***Ethnopharmaco*** l 97 (2005) 145-9.

action at human recombinant alpha1beta2gamma2L GABA(A) receptors. ***Biochem Pharmacol*** 69 (2005) 1101-11.

[21] Grundman M, Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials. ***Clin Nutr*** 71 (2000) 630-636.

[22] Hendriks JJ, Alblas J, van der Pol SM, van Tol EA, Dijkstra CD, de Vries HE, Flavonoids influence monocytic GTPase activity and are protective in experimental allergic encephalitis. ***J Exp Med*** 20 (2004) 1667-72.

[23] Heo HJ, Cho HY, Hong B, Kim Hk, Heo TR, Kim EK, Kim CJ, Shin DH, Ursolic acid of Origanum majorana L. reduces Abeta- induced oxidative injury**.** ***Mol Cells*** 13 (2002) 5-11.

[24] Huang MH, Wu SN, Shen AY, Stimulatory actions of thymol, a natural product, on Ca(2+)-activated K(+) current in pituitary GH(3) cells. ***Planta Med*** 71 (2005) 1093-8.

[25] Inoue S, Kawanishi S, Oxidative DNA damage Induced by simultaneous generation of nitric –oxide and super oxide. ***FEBS Lett*** 371 (1995) 86-88.

[26] Ito M, Haito S, Furumoto M, Kawai Y, Terao J, Miyamoto K, Approach to novel functional foods for stress control 4. Regulation of serotonin transporter by food factors. ***J Med Invest*** 52 (2005) 245-8.

[27] Jayaprakasam B, Olson LK, Schutzki RE, Tai MH, Nair MG, Amelioration of obesity and glucose intolerance in high-fat-fed C57BL/6 mice by anthocyanins and ursolic acid in Cornelian cherry (Cornus mas). ***J Agric Food Chem*** 54 (2006) 243-8.

[28] Kelein J .A, Acckerman S.L, Oxidative stress, cell cycle and neurodegeneration, ***Clin Invest*** 111 (2003) 785-793.

[29] Kiray M, Bagriyanik H.A, Pekcetin C, Ergur B, Uysal N, Ozyurt D, Buldan Z, Deprenyl and the relationship between its effects on spatial learning memory, oxidative stress and hippocampal neuron in aged male rats. ***Physiol Res*** 55 (2006) 205-12.

[30] Kulisic T, Radonic V, Katalinic M, Use of different methods for testing antioxidative activity of oregano essential oil. ***Food Chem*** 85 (2004) 633-640.

[42] Saravanan R, Pugalendi V, Impact of ursolic acid on chronic ethanol-induced oxidative stress in the rat. ***Pharmacol Rep*** 58 (2006) 41-7.

[43] Savelev S, Okello E, Perry NS, Wilkins RM, Perry EK, Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in Salvia lavandulaefolia essential oil***. Pharmacol Biochem Behav*** 75 (2003) 661-8.

[44] Serrano F, Klann E, Reactive oxygen species and synaptic plasticity in the aging hippocampus. ***Ageing Res Rev*** 3 (2004) 431-43

[45] Shirai M, Kawai Y, Yamanishi R, Terao J, Approach to novel functional foods for stress control 5. Antioxidant activity profiles of antidepressant herbs and their active components. ***J Med Invest*** 52 (2005) 249-51.

[46] Vagi E, Rapavi E, Hadolin M, Vasarheline K, Balazs A, blazovics A, Simandi B, Phenolic and triterpenoid antioxidants from origanum majorina L. herb and extracts obtained with different solvents***. Agric Food Chem*** 55 (2005) 17-21.

[47] Wang WX, Wang W, Chen KJ, Protective effect and mechanism of ginsenosides on central nerve system of animals. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. 25 (2005) 89-93.

[48] Youdim KA, Deans SG, Beneficial effects of thyme oil on age-related changes in the phospholipid C20 and C22 polyunsaturated fatty acid composition of various rat tissues***. Biochim Biophys Acta*** 19 (1999) 140-6.

[49] Youdim KA, Deans SG, Effect of thyme oil and thymol dietary supplementation on the antioxidant status and fatty acid composition of the ageing rat brain. ***Br J Nutr*** 83 (2000) 87-93.

متن کامل این مقاله از طریق وب سایت مجله قابل دسترسی است www.phypha.ir/ppj