Archive of SID

مجلّه‌ی طب سنّتی اسلام و ایران، سال نهم، شماره‌ی اول، بهار ۱۳۹۷

بررسی فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استرازی روغن ثابت و روغن فرار میوهٔ گیاه برگ بو

علی‌محمد رنجبر[الف*]، ناهید حاجی‌محمدی[ب]، علیرضا مرادی[ج]، حمید ندری[د]، وحید رمضانی[هـ]، احمد مصدق[و]، مینو برومند[ز]

[الف] استادیار، گروه فارماکوگنوزی دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران. مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

[ب] دکترای عمومی داروسازی، گروه فارماکوگنوزی دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

[ج] استادیار، گروه شیمی دارویی دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

[د] دانشیار، گروه شیمی دارویی دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

[هـ] استادیار، گروه فارماسیوتیکس دانشکدهٔ داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

[و] مربی، گروه میکروبیولوژی دانشکدهٔ پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

[ز] دکترای عمومی داروسازی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

چکیده

سابقه و هدف: بیماری آلزایمر از مهم‌ترین انواع دمانس مغزی در بین افراد مسن است که در آن قدرت شناخت و حافظه فرد تحت تأثیر قرار می‌گیرد. تاکنون درمان‌های متنوعی برای بهبود و کند کردن روند بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است که بیشتر بر مبنای مهار آنزیم استیل کولین استراز در مغز بوده‌اند. مطابق منابع طب سنتی، گیاه برگ بو دارای یک نقش مهم در تقویت ذهن و حافظه است. هدف مطالعهٔ کنونی، تعیین فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استرازی روغن ثابت و روغن فرار میوهٔ گیاه برگ بو است.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش تجربی انجام شده است. به این روش که میوه‌های گیاه برگ بو بعد از جمع‌آوری، خشک شده و با روش سوکسله و با استفاده از حلال n- هگزان عصاره‌گیری شدند. در نهایت به کمک روش Ellman فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استراز روغن ثابت و فرار میوه گیاه برگ بو مورد بررسی قرار گرفت و درصد مهار مورد مقایسه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: روغن ثابت با غلظت ۱/۳۵ mg.mL-1 آنزیم استیل کولین استراز را ۲/۴ ± ۳۴/۳۳ درصد مهار و روغن فرار با غلظت ۱/۸ µg.mL-1 آنزیم را به میزان ۵۰ درصد مهار کرد.

بحث و نتیجه‌گیری: باتوجه به نتایج حاصل از این تحقیق، یکی از شیوه‌های احتمالی تأثیر میوهٔ گیاه برگ بو در تقویت ذهن و حافظه می‌تواند به علت فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استرازی اسانس و روغن ثابت میوهٔ گیاه باشد.

کلیدواژه‌ها: آلزایمر، استیل کولین استراز، برگ بو.

تاریخ دریافت: اسفند ۹۶

تاریخ پذیرش: فروردین ۹۷

مقدمه:

بیماری آلزایمر یک اختلال عصبی مزمن و پیش‌رونده است که در ۹۵ درصد موارد غیر ژنتیکی است (۱). این بیماری قدرت شناخت و رفتار فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهد و به‌عنوان یک اختلال شناختی یا حافظه مطرح است (۲). ایجاد این بیماری را به عامل‌های گوناگون از جمله تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئید، از بین رفتن نورون‌های کولینرژیک، التهاب، فعال‌سازی میکروگلیا و پاتولوژی پروتئین Tau نسبت می‌دهند (۱). از مهم‌ترین انواع دمانس مغزی در بین افراد مسن بیماری آلزایمر است که این بیماری ۷۰-۶۰ درصد کل بیماری‌های زوال عقل را شامل می‌شود. طبق آمار سازمان جهانی بهداشت، مشکلات شناختی و حافظه در بین افراد مسن به‌سرعت در

* فرد مسئول مکاتبات: amranjbar@alumnus.tums.ac.ir

www.SID.ir

Archive of SID

حال پیشرفت است، به طوری که تعداد کل افرادی که در جهان دچار فراموشی هستند در سال ۲۰۱۰ حدود ۳۵/۶ میلیون نفر تخمین زده شده و هر ۲۰ سال دو برابر می‌شود؛ تا سال ۲۰۳۰، ۶۵/۷ میلیون و در سال ۲۰۵۰، ۱۱۵/۴ میلیون نفر به این بیماری مبتلا خواهند شد. تعداد کل افراد جدیدی که هر سال به این بیماری مبتلا می‌شوند معادل ۷/۷ میلیون نفر است، به عبارت دیگر هر ۴ ثانیه یک نفر به این بیماری مبتلا می‌شود. هزینهٔ کلی این بیماری در سال ۲۰۱۰، ۶۰۴ بیلیون دلار آمریکا، تخمین زده شده است (۳). بنابراین باتوجه به شیوع بالا و هزینه‌های زیاد این بیماری پیدا کردن راهی برای کاهش سرعت روند پیشرفت آن که به تنهایی و یا به‌صورت کمکی بتواند باعث بهبود بیماران و عوارض ناشی از بیماری شود بسیار حائز اهمیت خواهد بود. تاکنون درمان‌های متنوعی برای بهبود و کند کردن روند بیماری آلزایمر پیشنهاد شده است که بیشتر بر مبنای مهار آنزیم استیل کولین استراز در مغز بوده‌اند. این ترکیبات با مهار استیل کولین استراز میزان دسترسی به استیل کولین را در رسپتورهای مغز، افزایش می‌دهند، در نتیجه انتقال بین سیناپسی راحت‌تر انجام می‌شود و به‌تبع آن عملکرد شناختی فرد بهبود می‌یابد. دونپزیل و تاکرین، ۲ نمونه از داروهای سنتتیک هستند که می‌توانند استیل کولین استراز را مهار کرده و در کند کردن روند بیماری آلزایمر مؤثر واقع شوند. گالانتامین وهوپرزین، نمونه‌هایی از آلکالوئیدهای گیاهی هستند که در فارماکولوژی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۴). آنتاگونیست‌های رسپتور N- متیل دی آسپارتات (NMDA) نیز از جملهٔ داروهایی هستند که در بیماری آلزایمر مورد تأیید هستند (۵). پژوهشگران همواره در تلاش‌اند تا به درمان‌های جدید، با عوارض کمتر برای بیماری آلزایمر دست یابند؛ در راستای این هدف گیاهان از جمله منابعی هستند که اواخر مورد توجه زیادی قرار گرفته‌اند. گیاهانی از جمله Sage Ginko, balmLemon (۶), Cinnamon (۷) , Curcumin (۸) از گیاهان دارویی هستند که اثرات آن‌ها در درمان بیماری آلزایمر تأیید شده است.

گیاه برگ بو متعلق به خانوادهٔ لوراسه یا برگ بو است. گیاهان این تیره به صورت‌های مختلف درخت، درختچه و به ندرت علفی وجود دارند و مخصوص نواحی گرمسیری کرهٔ زمین هستند. برگ بو بومی مدیترانهٔ جنوبی و اروپای جنوبی است و در نواحی شمالی ایران نیز کشت می‌شود. در گذشته برگ گیاه برگ بو به‌عنوان معرق و رفع نزله مورد استفاده بوده است و امروزه به‌عنوان چاشنی غذا و جهت معطر ساختن کنسروها به‌کار می‌رود. همچنین برگ‌ها اثرات بادشکن، قی‌آور، مدر، ضد تشنج و قاعده‌آور دارند. میوهٔ گیاه به‌صورت خشک‌شده برای رفع کم‌اشتهایی و ضعف معده مورد مصرف است. اسانس گیاه در پیچ‌خوردگی مفاصل، بواسیر و رفع دردهای روماتیسمی مصرف دارد (۹). تاکنون پژوهش‌های زیادی بر روی بخش‌های مختلف در زمینهٔ بررسی اثرات آنتی‌اکسیدانی و آنتی پرولیفراتیو اسانس دانه و برگ (۱۰)، اثرات آنتی‌باکتریال اسانس، روغن ثابت و عصارهٔ کلروفرمی دانه (۱۱)، اثر محافظت‌کنندگی از دستگاه گوارش دانه (۱۲)، فعالیت سایتوتوکسیسیتی اسانس برگ و میوه (۱۳)، اثرات ضد التهابی و ضد دردی اسانس برگ (۱۴) و فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استراز عصارهٔ برگ (۱۵) این صورت گرفته است. مطابق با منابع طب سنتی، مدارکی وجود دارد که نشان می‌دهد گیاه برگ بو دارای یک نقش مهم در تقویت ذهن و حافظه است و همچنین در درمان بیماری‌های بلغمی مغز و بافت‌های عصبی به‌کار می‌رود. باتوجه به این اثرات، به‌عنوان یک کاندیدای‌احتمالی‌در درمان بیماری آلزایمر مطرح می‌شود (۱۶).

www.SID.ir

Archive of SID

هدف مطالعهٔ کنونی، بررسی فعالیـت مهارکننـدگی اسـتیل کولین استرازی روغن ثابت و روغن فرار میـوهٔ گیـاه بـرگ بـو است.

مواد و روش‌ها:

نمونهٔ میوهٔ رسیدهٔ گیاه برگ بـو در مـاه مهـر سـال ۱۳۹۳ از درختـان موجـود در شـهر اصـفهان جمـع‌آوری شـد. بـرای جلوگیری از فسـاد نمونـه، نمونـه‌هـا در شـرایط آزمایشـگاهی خشک شدند. دو نمونه از سرشاخه‌های گیـاه حـاوی میـوه بـه هرباریوم دانشکدهٔ داروسازی شهید صدوقی یـزد منتقـل و نـام علمی و اصالت آن تعیین شد و کد هرباریومی گرفت.

تهیهٔ روغن ثابت و روغن فرار:

قبل از استخراج روغن ثابت و روغن فرار، میـوه‌هـای گیـاه توسط هاون نیم‌کوب شدند. مقدار ۱۰۰ گرم از نمونهٔ نیم‌کـوب شده با روش سوکسله و با استفاده از حلال n- هگزان به مدت ۸ ساعت عصاره‌گیری شد. حلال بـه‌وسـیلهٔ دسـتگاه تقطیـر در خلأ پرانده شد و در نهایت درصد روغن به‌دست آمده محاسبه شد. برای تهیهٔ روغن فرار، مقدار ۵۰ گرم از پودر نمونه به‌مدت ۶ سـاعت بـا اسـتفاده از دسـتگاه اسـانس‌گیـری مـدل BP (Clevenger) اسانس‌گیری شـد و بـرای حـذف آب اضـافی همراه اسانس مقدار کمی سدیم سولفات به آن افزوده شـد کـه تمام آب اسـانس را بـه خـود جـذب کـرد و اسـانس خـالص به‌دست آمد. اسانس به‌دست آمده توزین و درصد اسانس گیـاه محاسبه شـد. اسـانس و روغـن ثابـت تهیـه شـده درون ویـال درپوش‌دار قرار گرفتند و برای محافظت در برابـر نـور بـه دور ویال فویل آلومینیومی پیچیده شد و در نهایت تا شـروع انجـام تست آنزیمی در یخچال نگهداری شدند.

روش Ellman به‌منظور بررسی فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استراز:

اساس این روش به این صورت اسـت کـه در اثـر واکـنش آنزیم استیل کولین استراز با سوبسترای خود (استیل تیو کولین) تیوکولین تولید می‌شود، این ماده به محض تولید با ۵- دی تیـو بیس- ۲- نیتروبنزوئیک اسید واکنش می‌دهد و یک آنیـون زرد رنگ به اسم ۵- تیو- ۲ – نیتروبنزوات تولید می‌کند. با استفاده از دستگاه اسپکتروفوتومتر در طول موج ۴۱۲ نـانومتر، سـرعت تولید رنگ اندازه‌گیری می‌شود (۱۷).

در ابتدا، از روغن ثابت استوک بـا غلظـت mg.mL-1 ۹۰ و از روغن فرار استوک با غلظت mg.mL-1 ۴۴، ساخته شد. از استوک رقت‌های متعدد تهیه شد و تست مهار آنزیم بر روی آن‌ها صورت گرفت؛ به‌طوری که درصـد مهـار بـین ۲۰ تـا ۸۰ درصد به‌دست آید. بر روی هر غلظت ۳ بار آزمایش انجام شد و سپس میانگین درصد مهـار بـرای هـر غلظـت محاسـبه و بـا استفاده از منحنی Dose/Response، IC50 محاسبه شد.

قبل از شروع انجام آزمـایش، آنـزیم از فریـزر خـارج و در دمای اتاق ذوب شد و سپس تمـامی محلـول‌هـای مـورد نیـاز به‌وسیلهٔ حمام آب به دمای ۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد رسیدند.

۳۰۰۰ میکرولیتر بـافر فسـفات (۰/۱ مـولار، ۸ =PH)، ۱۰۰ میکرولیتر محلول DTNB (۰/۰۱ مولار)، ۷۰ میکرولیتر محلـول آنزیم با غلظت ۲/۵ واحد در میلی لیتر و ۵۰ میکرولیتر محلـول جسـم بـه لولـهٔ آزمـایش منتقـل شـد و در دمـای ۲۵ درجـهٔ سانتی‌گراد و در ۴۱۰ دور در دقیقه، به مدت ۱۵ دقیقـه انکوبـه شد. سپس ۱۰ میکرولیتر محلول استیل تیوکولین یدیـد (۰/۰۷۵ مولار) به لولهٔ آزمایش افزوده شد و به مـدت ۵ ثانیـه هـم زده شد و در نهایت میزان جـذب در طـول مـوج ۴۱۲ نـانومتر بـه مدت ۶ دقیقه انـدازه‌گیـری و سـرعت بـه‌دسـت آمـده توسـط دستگاه خوانده و درصد مهار آنزیم محاسبه شد.

یافته‌ها:

میزان رطوبت، درصد اسانس و درصد روغن ثابـت میـوهٔ گیـاه

www.SID.ir

Archive of SID

برگ بو به ترتیب ۷/۲۲ درصد، (mL/g) ۰/۶۹۲ درصد و (g/g)۱۴/۴ درصد به‌دست آمد. آزمایش مهار آنزیم استیل کولین استراز بر روی روغن ثابت و روغن فرار میوهٔ گیاه برگ بو انجام شد. روغن ثابت اثر مهاری استیل کولین استراز در غلظت mg.mL-1 ۱/۳۵ برابر با ۲/۴ ± ۳۴/۳۳ درصد داشت، در حالی که روغن فرار با غلظت µg.mL-1 ۱/۸ آنزیم را به میزان ۵۰ درصد مهار کرد (IC50=۱/۸ ± ۰/۴ µg.mL-1). تست مهار آنزیم استیل کولین استراز بر روی غلظت µg.mL۱ روغن ثابت و روغن فرار انجام شد. روغن ثابت در این غلظت آنزیم استیل کولین استراز را ۲۷ درصد و همین غلظت از روغن فرار آنزیم را ۴۲ درصد مهار کرد.

بحث و نتیجه‌گیری:

تحقیق حاضر نشان داد که روغن ثابت استخراج شده از میوهٔ گیاه در غلظت mg.mL-1 ۱/۳۵ به میزان کم فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استراز را از خود نشان داد (۳۴/۳۳ درصد)، امکان انجام آزمایش با غلظت‌های بالاتر و محاسبهٔIC50، به علت تشکیل رسوب وجود نداشت، در حالی که اثر مهارکنندگی استیل کولین استراز روغن فرار آن قوی‌تر بود (IC50.=۱/۸ ± ۰/۴ µg.mL-1)

ترکیبات آلفا پینن، بتا پینن، ۱و۸ سینئول، متیل اوژنول، کامفن، بتا کوبنن و لینالول فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استراز دارند (۲۱)، مطابق با مطالعات قبل اسانس میوه گیاه برگ بو دارای ترکیبات ذکر شده است (۲۲). بنابراین این فعالیت مهارکنندگی می‌تواند به‌علت حضور ترکیبات ذکر شده در گیاه برگ بو باشد.

در این مطالعه، روغن ثابت گیاه با روش سوکسله استخراج شد که ممکن است حرارت به‌کار رفته در این روش منجر به تخریب روغن شده باشد و اگر روغن با روش دیگری مثل cold press استخراج شود این امکان وجود دارد که نتیجهٔ بهتری حاصل شود. از طرفی احتمال اینکه مقداری از اثر روغن ثابت مربوط به روغن فرار استخراج شده به همراه آن باشد، وجود دارد. فرکشن‌های دیگر میوهٔ گیاه نیز ممکن است اثرمهارکنندگی استیل کولین استرازی داشته باشند. فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استرازی برگ گیاه برگ بو قبل از این بررسی شده است؛ A. Ferreira و همکاران، در مطالعه‌ای به بررسی فعالیت مهارکنندگی استیل کولین استرازی چندین گونهٔ گیاهی پرداختند که گیاه برگ بو نیز از جمله آن گیاهان بود. در این مطالعه، اسانس و عصارهٔ اتانولی برگ گیاه برگ بو مورد ارزیابی قرار گرفت که هر دو عصاره فعالیت مهارکنندگی خوبی از خود نشان دادند (متوسط رو به بالا). اسانس با غلظت mg.mL-1 ۰/۵ آنزیم را ۱/۷± ۵۱/۳ درصد و عصارهٔ اتانولی با غلظت‌های mg.mL-1 ۰/۵ و ۱ آنزیم را به ترتیب ۶/۹ ± ۴۸/۴ درصد و ۹ ± ۶۴/۳ درصد مهار کردند. در این مطالعه برگ بو اثر آنتی‌اکسیدانی و مهارکنندگی استیل کولین استراز خوبی از خود نشان داد و پیشنهاد شد که می‌تواند در جلوگیری از بیماری آلزایمر و یا بهبود علائم آن مؤثر باشد (۱۵). در مقایسه با مطالعهٔ کنونی روغن ثابت و اسانس میوه نسبت به اسانس و عصاره متانولی برگ گیاه برگ بو، فعالیت مهارکنندگی بسیار قوی‌تری داشتند، بنابراین در درمان آلزایمر از اهمیت بیشتری برخوردار هستند. طبق بررسی‌های انجام شده مطالعهٔ دیگری در خصوص مهارکنندگی استیل کولین استرازی بر روی این گیاه صورت نگرفته است که نتایج به‌دست آمده نیاز به بررسی‌های بیشتر در این زمینه را تقویت می‌کند.

مکانیسم دیگری که تأثیر گیاه برگ بو را در تقویت ذهن و حافظه توجیه می‌کند خاصیت آنتی‌اکسیدانی گیاه است. باتوجه به این که استرس اکسیداتیو، یک فاکتور مهم در پاتوژنز بیماری آلزایمر است و یک نقش مرکزی در تشکیل پروتئین بتا

www.SID.ir

Archive of SID

آمیلوئید و آپوپتوز عصبی دارد، بنابراین گیاهان دارویی کـه اثـر آنتی‌اکسیدانی دارند می‌توانند در بهبـود بیمـاری آلزایمـر مـؤثر باشـند (۲). در مطالعـه‌ای Pacifico S و همکـاران فعالیـت آنتی‌اکسیدانی عصارهٔ الکلی برگ گیاه برگ بو را مورد ارزیـابی قرار دادند (۲۳)، همچنین چندین مطالعهٔ دیگر نیـز وجـود دارد که در آن‌ها اثر آنتی‌اکسیدانی عصاره‌های مختلف بـرگ و میـوهٔ برگ بو اثبات شده است (۲۴، ۲۵). از آنجا کـه التهـاب نیـز در روند ایجاد بیماری آلزایمر نقش پاتوژنز دارد (۱) و گیـاه بـرگ بـــو بـــه‌علـــت داشـــتن ترکیبـــات Costunolide و Dehydrocostuslactone دارای اثرات ضد التهابی نیز هست (۲۶)، اثر ضدالتهابی گیـاه بـرگ بـو در چنـدین مطالعـه مـورد ارزیابی قرار گرفته است (۱۴، ۲۷). در نتیجه ممکن است نقش گیـاه بـرگ بـو در تقویـت ذهـن و حافظـه بـه‌علـت اثـرات آنتی‌اکسیدانی و یا ضد التهـابی آن نیـز باشـد. بـرای بـه‌دسـت آوردن نتایج قابل استناد، به مطالعات بیشتری در این زمینه نیـاز هست.

باتوجه به شیوع بالا و هزینه‌های زیـاد مربـوط بـه بیمـاری آلزایمر (۳)، و نقش مهارکنندگان آنزیم استیل کولین اسـتراز در کند کردن روند پیشرفت این بیماری (۴)، یافتن داروهای جدید با فعالیت مهارکنندگی این آنزیم جهت درمـان و جلـوگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر اهمیت ویژه‌ای دارد. امروزه ترکیبات گیاهی به علت کمتر بودن عوارض جانبی، تداخلات دارویی و سهولت دسترسی، مورد توجه بسیاری از پژوهشگران قرار گرفته‌اند. گیاه برگ بو از جمله گیاهان دارویی مورد مصرف در طب سنتی است که اثرات درمانی مختلف آن مورد بررسی قرار گرفته است. مطابق با منابع طب سنتی این گیاه در تقویت ذهن و حافظه نقش بسزایی دارد بنابراین به‌عنوان کاندیدای احتمـالی جهت درمان بیماری آلزایمر مطرح است (۱۶). در ایـن تحقیـق اثر مهارکنندگی استیل‌کولین استرازی روغن ثابت و روغن فرار میوهٔ گیاه برگ بو، بـا اسـتفاده از روش Ellman بررسـی شـده است که روشی دارای اعتبـار و در دسـترس اسـت (۱۷) و در مطالعات زیادی جهت بررسی فعالیت مهارکنندگی آنزیم استیل کولین استراز مورد استفاده قرار گرفته است (۱۸-۲۰).

باتوجه به نتایج حاصل از این تحقیق، روغن فرار و روغـن ثابت میوهٔ گیـاه بـرگ بـو فعالیـت مهارکننـدگی اسـتیل کـولین استرازی خوبی از خود نشـان دادنـد. باتوجـه بـه نقـش آنـزیم استیل کولین استرازدر روند ایجاد بیماری آلزایمر(۲۸) می‌تـوان تأثیر گیاه برگ بو در تقویت ذهن و حافظه را به علت فعالیـت مهارکنندگی استیل کولین استرازی اسانس و روغن ثابـت میـوهٔ گیاه نسبت داد. اثبات اینکـه ایـن اثـرات مشـاهده شـده دقیقـاً مربوط به کدام ترکیب اسـانس و روغـن ثابـت اسـت نیـاز بـه جداسازی اجزای تشکیل دهندهٔ عصـاره‌هـا و بررسـی فعالیـت مهارکنندگی استیل کولین استرازی آن‌ها دارد.

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Humpel C. Chronic mild cerebrovascular dysfunction as a cause for Alzheimer's disease?. Experimental Gerontology. 2011 Apr 1;46(4):225-32.
2. Yankner BA. Mechanisms of neuronal degeneration in Alzheimer's disease. Neuron. 1996 May 1;16(5):921-32.
3. Available from: https://www.who.int/mental_health/publications/appendix_dementia_report.pdf. Accessed March 10,2013
4. Pohanka M. Inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase meet immunity. International Journal of Molecular Sciences. 2014 Jun;15(6):9809-25.
5. Joshi YB, Praticò D. The 5-lipoxygenase pathway: oxidative and inflammatory contributions to the Alzheimer's disease phenotype. Frontiers in Cellular Neuroscience. 2015 Jan 14;8:436.
6. Santos-Neto LL, de Vilhena Toledo MA, Medeiros-Souza P, de Souza GA. The use of herbal medicine in Alzheimer's disease—a systematic review. Evidence-Based Complementary and Alternative Edicine. 2006;3(4):441-5.
7. Shaltiel-Karyo R, Davidi D, Frenkel-Pinter M, Ovadia M, Segal D, Gazit E. Differential inhibition of α-synuclein oligomeric and fibrillar assembly in parkinson's disease model by cinnamon extract. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects. 2012 Oct 1;1820(10):1628-35.
8. Pandey N, Strider J, Nolan WC, Yan SX, Galvin JE. Curcumin inhibits aggregation of α-synuclein. Acta Neuropathologica. 2008 Apr 1;115(4):479-89
9. Zargari A. Medicinal Plants. 7th ed. Tehran:University of Tehran Press; 1810/4. vol. 4. p:240-3.
10. Saab AM, Tundis R, Loizzo MR, Lampronti I, Borgatti M, Gambari R, Menichini F, Esseily F, Menichini F. Antioxidant and antiproliferative activity of Laurus nobilis L.(Lauraceae) leaves and seeds essential oils against K562 human chronic myelogenous leukaemia cells. Natural Product Research. 2012 Sep 1;26(18):1741-5.
11. Ozcan B, Esen M, Sangun MK, Coleri A, Caliskan M. Effective antibacterial and antioxidant properties of methanolic extract of Laurus nobilis seed oil. Journal of Environmental Biology. 2010 Sep 1;31(5):637-41.
12. Afifi FU, Khalil E, Tamimi SO, Disi A. Evaluation of the gastroprotective effect of Laurus nobilis seeds on ethanol induced gastric ulcer in rats. Journal of Ethnopharmacology. 1997 Sep 1;58(1):9-14.
13. Loizzo MR, Tundis R, Menichini F, Saab AM, Statti GA, Menichini F. Cytotoxic activity of essential oils from Labiatae and Lauraceae families against in vitro human tumor models. Anticancer Research. 2007 Sep 1;27(5A):3293-9.
14. Sayyah M, Saroukhani G, Peirovi A, Kamalinejad M. Analgesic and anti-inflammatory activity of the leaf essential oil of Laurus nobilis Linn. Phytotherapy Research. 2003 Aug;17(7):733-6.
15. Ferreira A, Proença C, Serralheiro ML, Araujo ME. The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. Journal of Ethnopharmacology. 2006 Nov 3;108(1):31-7.
16. Aghili Khorasani MH. *makhzan al-Advieh*. ed by: MR shams ardekani, R rahimi, F farjadmand. Tehran: Tehran Univercity of Medical Sciences; 1389. p:178-80.
17. Ellman GL, Courtney KD, Andres Jr V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochemical Pharmacology. 1961 Jul 1;7(2):88-95.
18. Adewusi EA, Moodley N, Steenkamp V. Medicinal plants with cholinesterase inhibitory activity: a review. African Journal of Biotechnology. 2010;9(49):8257-76.
19. Szwajgier D, Borowiec K. Screening for cholinesterase inhibitors in selected fruits and vegetables. Ejpau. 2012 Jun 25;15(2):06.

www.SID.ir

Archive of SID

20. Nadri H, Pirali-Hamedani M, Moradi A, Sakhteman A, Vahidi A, Sheibani V, Asadipour A, Hosseinzadeh N, Abdollahi M, Shafiee A, Foroumadi A. 5, 6-Dimethoxybenzofuran-3-one derivatives: a novel series of dual Acetylcholinesterase/Butyrylcholinesterase inhibitors bearing benzyl pyridinium moiety. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2013 Dec;21(1):15

21. Kang JS, Kim E, Lee SH, Park IK. Inhibition of acetylcholinesterases of the pinewood nematode, Bursaphelenchus xylophilus, by phytochemicals from plant essential oils. Pesticide Biochemistry and physiology. 2013 Jan 1;105(1):50-6.

22. Marzouki H, Piras A, Marongiu B, Rosa A, Dessi M. Extraction and separation of volatile and fixed oils from berries of Laurus nobilis L. by supercritical CO2. Molecules. 2008;13(8):1702-11.

23. Pacifico S, Gallicchio M, Lorenz P, Duckstein SM, Potenza N, Galasso S, Marciano S, Fiorentino A, Stintzing FC, Monaco P. Neuroprotective potential of Laurus nobilis antioxidant polyphenol-enriched leaf extracts. Chemical Research in Toxicology. 2014 Feb 27;27(4):611-26.

24. Ouchikh O, Chahed T, Ksouri R, Taarit MB, Faleh H, Abdelly C, Kchouk ME, Marzouk B. The effects of extraction method on the measured tocopherol level and antioxidant activity of L. nobilis vegetative organs. Journal of Food Composition and Analysis. 2011 Feb 1;24(1):103-10.

25. Simić M, Kundaković T, Kovačević N. Preliminary assay on the antioxidative activity of Laurus nobilis extracts. Fitoterapia. 2003 Sep 1;74(6):613-6.

26. Lin X, Peng Z, Su C. Potential anti-cancer activities and mechanisms of costunolide and dehydrocostuslactone. International Journal of Molecular Sciences. 2015 May;16(5):10888-906.

27. Kaileh M, Berghe WV, Boone E, Essawi T, Haegeman G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. Journal of Ethnopharmacology. 2007 Sep 25;113(3):510-6.

28. Giacobini E. Cholinesterases: new roles in brain function and in Alzheimer's disease. Neurochemical Research. 2003 Apr 1;28(3-4):515-22.

www.SID.ir