Archive of SID

بررسی آسیب شناسی اثرات ضد ایسکمی عصاره‌های آبی برگ و دانه گیاه نوروزک پس از ایجاد ایسکمی کامل مغزی در رت

*دکتر علیرضا خویی، **دکتر حسین حسین زاده، ***محسن ایمن شهیدی

*بخش آسیب شناسی، بیمارستان امام رضا(ع)، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده بوعلی و دانشکده داروسازی ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*** دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

خلاصه

در این پژوهش اثرات ضد ایسکمی مغزی عصاره‌های آبی برگ و دانه گیاه نوروزك در رت مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفته است. برای ایجاد ایسکمی مغزی از روش مسدود نمودن چهار رگ اصلی خون رساننده به مغز استفاده شده و نتایج بافتی حاصل در مغز رت با میکروسکوپ مورد بررسی قرار گرفته است.

بررسی فیتوشیمی عصاره‌ها نشان داد که هر دو عصاره حاوی تانن بوده و علاوه بر آن عصاره برگ گیاه دارای ساپونین نیز می‌باشد. در رت‌های مبتلا به ایسکمی عصاره آبی برگ گیاه، کاهش معنی داری در آسیب بافتی ناشی از ایسکمی ایجاد ننمود اما عصاره آبی دانه گیاه (۲/۴ g/kg, i.p.) به طور واضح سبب کاهش میزان آسیب سلولهای عصبی در نورونهای ناحیه هیپوکامپ گردید. فنی توئین نیز (۵۰ mg/kg, i.p.) به عنوان شاهد مثبت مورد استفاده قرار گرفته و دارای اثرات ضد ایسکمی مشخص بود. نتایج این تحقیق حاکی از آن است که عصاره دانه گیاه نوروزك دارای اثر محافظتی قابل توجهی در مقابله با ایسکمی مغزی می‌باشد.

کلمات کلیدی : گیاه نوروزك، اثر ضد ایسکمی، هیپوکامپ، دانه گیاه، برگ گیاه.

مقدمه

سکته و ایسکمی مغزی یکی از علل مهم مرگ و میر انسان و یا ایجاد ناتوانی دایمی می‌باشد که در حال حاضر برای آن درمان مؤثری وجود ندارد. به منظور کاهش آسیب های بافتی ناشی از ایسکمی مغزی تلاشهای بسیاری صورت پذیرفته و عوامل فراوانی به طور تجربی مورد آزمایشات مختلف قرار گرفته‌اند. مشخص گردیده در این میان برخی گیاهان نظیر ریشه *Panax ginseng* (۶) *Scutellaria baicalensis*. (۲۳) برگ چای سبز (۱۳) و ترکیبات پلی فنولیك آن (۲۶) ، *Ginko biloba* (۵) دارای تأثیر بر عوارض ناشی از ایسکمی یا هیپوکسی مغزی می‌باشند.

گیاهان جنس سالویا *(Salvia)* که شامل حدود ۹۰۰ گونه گیاه (۴) می‌باشند، به واسطه اثرات متعدد دارویی آنها نظیر اثر ضد دردی و ضد التهابی (۱۲)، اثر ضد تب (۲۷) ، اثر ضد اکسیدان (۳۴،۷) ، اثر محافظتی بر روی کبد (۳۵) و اثر پایین آورنده قند خون (۴۰،۲۲) شناخته شده می‌باشند.

گیاه نوروزك *(Salvia leriifolia)* که در سال ۱۹۸۲ به عنوان فلورگیاهی ایران (۳۱) معرفی گردید، از نظر گسترش جغرافیایی در نواحی جنوبی و گرمسیر خراسان و دشت سمنان رشد می‌نماید. در سالهای اخیر اثرات مختلف فارماکولوژیك این گیاه نظیر کاهش وابستگی به مورفین (۱۸)، اثر پایین آورنده قند خون (۱۶)، اثر ضد تشنج (۱۴) و اثر ضد زخم معده (۱۵) مورد ارزیابی قرار گرفته است. از آنجا که اثرات محافظتی برخی از گونه‌های سالویا نظیر S.hematodes و *S.miltiorrhiza* (۳۹،۱) بر روی نورونها گزارش گردیده و همچنین عصاره‌های برگ و دانه گیاه نوروزك دارای اثرات محافظتی در مقابله با مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش می‌باشند،

www.SID.ir

Archive of SID

بنابراین اثرات محافظتی عصاره‌های آبی دانه و برگ این گیاه در رت مورد بررسی و تحقیق قرار گرفت.

مواد و روش کار

حیوانات مورد آزمایش: رتهای نر نژاد Wistar به وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم تهیه گردیده و در خانه حیوانات وابسته به دانشگاه علوم پزشکی مشهد در دمای معمول محیط مربوطه (۲±۲۱ درجه سانتیگراد) و در چرخه نوری مساوی ۱۲ ساعت روشنایی، ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری می‌شدند. حیوانات به طور مشابه دسترسی آزاد به آب و مواد غذایی داشتند. اصول مراقبت و نگهداری جانوران آزمایشگاهی در مورد آنها به طور کامل رعایت گردید.

مواد گیاهی: دانه و برگ گیاه نوروزك از روستای برون در جنوب خراسان و به فاصله چهل کیلومتری از شهر فردوس و با ارتفاع ۱۳۵۰ متر از سطح دریا در خردادماه سال ۱۳۷۶ جمع آوری و در سایه خشك گردیده و سپس خرد شدند وگیاه توسط مرکز هرباریوم دانشگاه فردوسی مشهد مورد شناسایی قرار گرفت (۰۵-۱۹۱۲-۱۵۳).

تهیه عصاره: پودر دانه و برگ گیاه در ۵۰۰ سی سی آب به مدت ۱۵ دقیقه جوشانده شدند. سپس مخلوط های حاصله صاف گردیده و در شرایط کم فشار (خلا) در دمای ۳۵ درجه سانتیگراد تغلیظ گردیدند. بازده حاصله برای عصاره‌های آبی برگ و دانه گیاه پس از تبخیر حلال به ترتیب در حدود غلظتی ۱۶w/w٪ و ۷٪ بودند.

آزمایشات شیمیایی مقدماتی: غربالگری فیتوشیمیایی با استفاده از مواد شیمیایی و معرفها شامل ژلاتین و محلول کلرور سدیم ده درصد و ساپونین با توانایی کاهش کف انجام شد (۳۳،۳۰).

ایجاد ایسکمی و تهیه بافت مغزی: ایسکمی کامل مغزی در رت با استفاده از روش انسداد چهار رگ انجام پذیرفت (۲۹). جانوران با استفاده از گزیلازین (6 mg/kg, i.p.) و کتامین (60 mg/kg, i.p.) بیهوش گردیده، پس از پیدا کردن سوراخهای آلار، سرخرگهای مهره‌ای دو طرف توسط الکتروکوتر سوزانده شدند. روز بعد سرخرگهای کاروتید مشترك دو طرف از بافتهای اطراف جدا و مشخص گردیده و با انسداد آنها توسط گیرنده‌های فلزی در مغز ایسکمی ایجاد گردید.

پس از مدت ۲۰ دقیقه ایسکمی مغزی گیرنده‌های فلزی برداشته شده و جریان خون در سرخرگهای مسدود شده برقرار گردید. سپس مواد تهیه شده به داخل صفاق جانوران تزریق گردید. سه روز پس از ایسکمی جمجمه جانوران باز شده، مغز آنها بیرون آورده شد و هیپوکامپ هر دو طرف با میکروسکوپ معمولی مورد ارزیابی آسیب شناسی قرار گرفت.

آسیب شناسی: برای مطالعه با میکروسکوپ نوری، پس از بازنمودن جمجمه، تمام مغز هر یك از جانوران به طور کامل برداشته شد و بلافاصله در میزان کافی محلول فرمالین ۱۰٪ (فرمالدئید۳۷٪) و برای مدت ۲۴ ساعت قرار گرفتند. برشهای متعدد ساژیتال پیاپی از مغز تهیه و با روش معمول آزمایشگاه آسیب شناسی پردازش گردیدند. سپس برشهای مربوط به هر یك از نیمکره‌های هر جانور در قالبهای پارافینی مجزا قرار داده شدند و از هر یك از آنها برشهای متعدد به ضخامت ۵ میکرون تهیه گردید. برشهای حاصل بنا روش معمول آسیب شناسی بافتی با هماتوکسیلین و ائوزین رنگ آمیزی شدند. تمامی اسلایدهای تهیه شده توسط پاتولوژیست بدون اطلاع از مشخصات تزریق به هر جانور (یك سو ناآگاه) با میکروسکوپ نوری مورد بررسی و مطالعه دقیق قرار گرفته و میزان نکروز فقط با درنظر گرفتن تغییرات واضح نکروز سلولی (۱۱،۹) شامل پیکنوز (تیره و چروکیده شدند هسته‌ها) کاریورکسی (قطعه قطعه شدن هسته سلول) و کاریولیز (تجزیه و ریزشدن هسته سلول) به روش نیم کمی در هر سه ناحیه هیپوکامپ (CA1 ,CA2 , CA3-4) در هر نیمکره مغز هر جانور درجه بندی گردیدند (۳۸،۱۰). در این روش کاربردی درجه بندی نکروز، درجه (۱) نکروز (نکروز خفیف) به عنوان تغییرات نکروتیك در کمتر از ۱۰٪ نورونهای هیپوکامپ، درجه (۲) (نکروز متوسط) در ۱۰ تا ۵۰٪ نورونها و درجه

www.SID.ir

Archive of SID

(۳) در بیشتر از ۵۰٪ نورونهای هیپوکامپ در نظر گرفته شد. درجه صفر (۰) حاکی از عدم وجود تغییرات نکروتیک قابل توجه درنظر گرفته شد. سپس درجات نکروز برای هر گروه از جانوران تحت آزمایش با مواد مختلف (چهار گروه، هر گروه متشکل از ۱۲ هیپوکامپ ۶ جانور) در هر سه ناحیه هیپوکامپ جمع زده شده و یك درجه نکروز نهایی برای هر گروه محاسبه گردید.

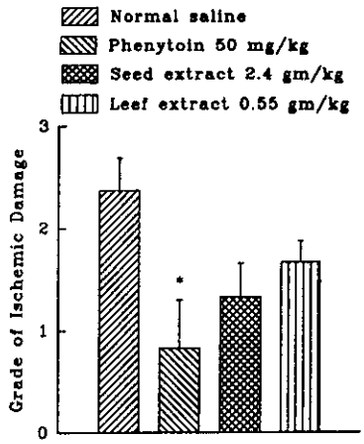
تزریق مواد : عصاره‌های برگ و دانه گیاه، فنی توئین (به عنوان شاهد مثبت) و محلول سالین نرمال (به عنوان شاهد منفی) به صورت داخل صفاقی (i.p.) ده دقیقه پس از ایسکمی تزریق گردیدند. تعداد جانوران در هر یك از گروههای چهارگانه فوق ۶ تا ۸ رت بود.

مطالعه آماری : از آزمون Kruskal-Wallis و به دنبال آن Dunn test برای مقایسه اطلاعات حاصل از نتایج ضد ایسکمی (داده‌های غیر پارامتری) استفاده گردید. داده‌ها به صورت مقادیر میانگین ± S.E.M. بیان گردیدند.

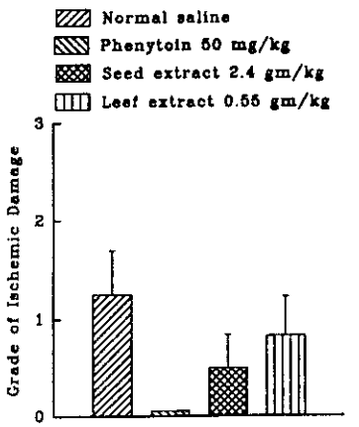
نتایج

آزمایشات فیتوشیمیایی اولیه، حاکی از وجود تانن‌ها در عصاره آبی دانه گیاه نوروزك بودند. همچنین در عصاره برگ گیاه تانن و ساپونین وجود داشت. گرچه عصاره برگ گیاه باعث کاهش آسیب های ناشی از ایسکمی شد اما این اثر ازنظر آماری معنی دار نبود (P< ۰/۰۵).

تجویز عصاره دانه گیاه سبب کاهش آسیب نورونی به صورت کاهش جمع امتیاز درجات آسیب بافتی در تمام نواحی هیپوکامپ رت (CA1, CA2 , CA3-4) گردید (P< ۰/۰۵) (تصاویر ۵-۱). در گروه جانوران تحت تزریق با نرمال سالین نکروز شدید ناشی از ایسکمی مشاهده گردید. در گروه تحت تزریق با فنی توئین (به عنوان گروه شاهد مثبت) نکروز حدود ۲۵٪ گروه نرمال سالین بود (P< ۰/۰۰۱) در هر دو گروه تزریق شده با عصاره های برگ و دانه گیاه نوروزك مجموع امتیاز درجات نکروز حدود ۵۰٪ کمتر از گروه نرمال سالین بودند.گر چه که تمام امتیازات درجه بندی نکروز در گروه تزریق با عصاره دانه گیاه کمتر از گروه تزریق با برگ گیاه بود. همچنین ذکر این نکته ارزشمند و حائز اهمیت می‌باشد که همه نورونهای یك ناحیه هیپوکامپ یك جانور به صورت مساوی و یکسان آسیب ندیده بودند. به طور مشخص نوعی تأثیر انتخابی بر نورونها وجود داشته و میزان آسیب پذیری و حساسیت نورونها به آسیب ناشی از ایسکمی کاملاً متفاوت بود. همچنین پاسخ نورونها به اثر محافظتی عوامل شیمیایی مختلف در مقابله با هیپوکسی نیز متفاوت بود.



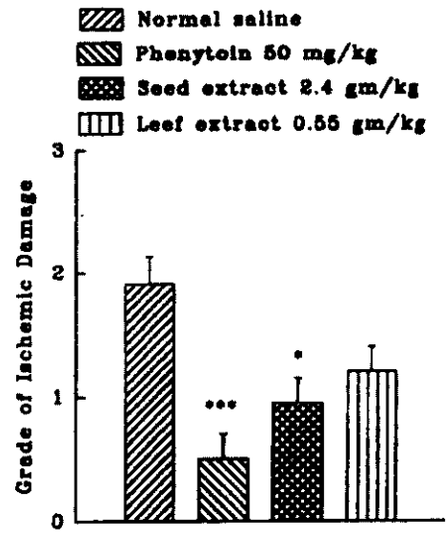
تصویر شماره ۱ : اثر محافظتی عصاره‌های دانه و برگ گیاه نوروزک و فنی توئین در نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ رت پس از ایسکمی کامل مغزی. مواد به صورت داخل صفاقی تزریق گردیده، مقادیر به صورت میانگین + S.E.M درجات آسیب ناشی از ایسکمی در ٦ تا ٨ رت با P< ۰/۰۵ * بیان شده و با گروه شاهد مقایسه گردیده‌اند (آزمون Dunn).



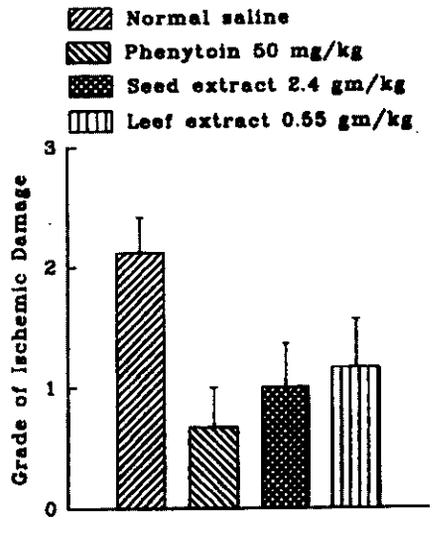
تصویر ۲ : اثر محافظتی عصاره‌های دانه و برگ گیاه نوروزک و فنی توئین در نورونهای ناحیه CA2 هیپوکامپ رت پس از ایسکمی کامل مغزی. مواد به صورت داخل صفاقی تزریق گردیده، مقادیر به صورت میانگین + S.E.M درجات آسیب ناشی از ایسکمی در ٦ تا ٨ رت با P<۰/۰۰۱ *** بیان شده و با گروه شاهد مقایسه گردیده‌اند (آزمون Dunn).

www.SID.ir

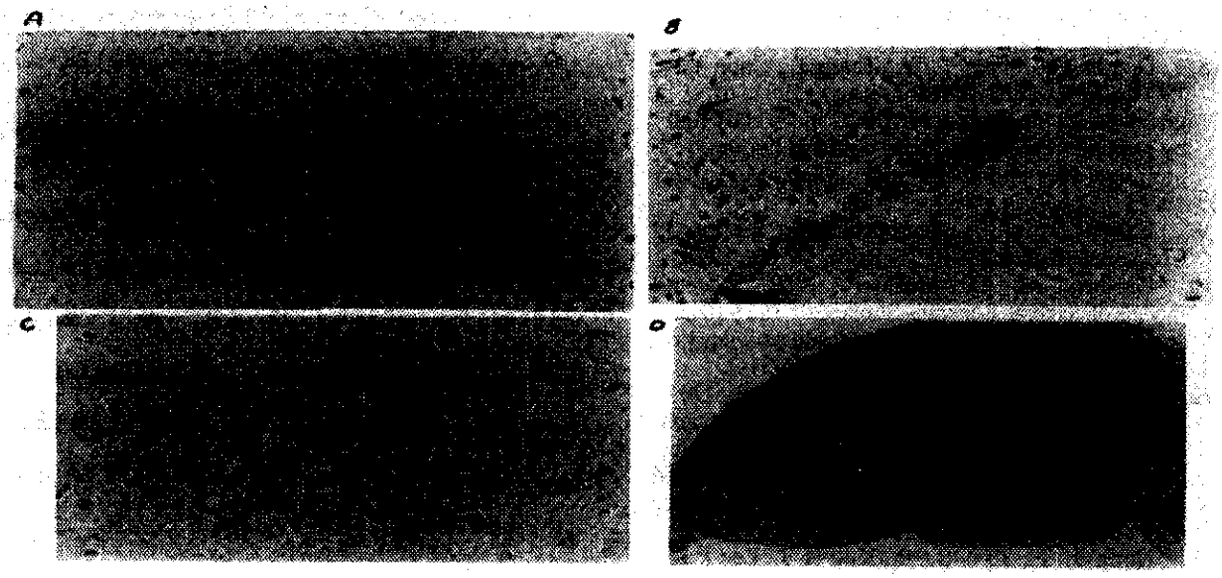
Archive of SID



تصویر ۳ : اثر محافظتی عصاره‌های دانه و برگ گیاه نوروزک و فنی توئین در نورونهای ناحیه CA3-4 هیپوکامپ رت پس از ایسکمی کامل مغزی. مواد به صورت داخل صفاقی تزریق گردیده، مقادیر به صورت میانگین + S.E.M درجات آسیب ناشی از ایسکمی در ٦ تا ٨ رت بیان شده و با گروه شاهد مقایسه گردیده‌اند (آزمون Dunn).



تصویر ٤ : اثر محافظتی عصاره‌های دانه و برگ گیاه نوروزک و فنی توئین در نورونهای تمام نواحی (CA1, CA2, CA3-4) هیپوکامپ رت پس از ایسکمی کامل مغزی. مواد به صورت داخل صفاقی تزریق گردیده، مقادیر به صورت میانگین + S.E.M درجات آسیب ناشی از ایسکمی در ٦ تا ٨ رت با $p<0/001$ *** و $P<0/05$ * بیان شده و با گروه شاهد مقایسه گردیده‌اند (آزمون Dunn).



تصویر شماره ٥ : تصاویر فتومیکروگرافی میکروسکوپ نوری اسلایدهای رنگ آمیزی شده با هماتوکسیلین و ائوزین مربوط به ناحیه CA1 هیپوکامپ رتها در گروه سالین نرمال (A)، در گروه عصاره برگ گیاه با مقدار تزریق ۰/٥٥g/kg, i.p. (B)، در گروه عصاره دانه گیاه با مقدار تزریق ۲/٤g/kg, i.p. (C)، و در گروه فنی توئین با مقدار تزریق ٥۰mg/kg, i.p. (D) که به مدت بیست دقیقه تحت ایسکمی مغزی قرار گرفته‌اند.

A : ناحیه CA1 در هیپوکامپ رت، گروه سالین نرمال، نکروز کامل نورونها در تمام لایه‌ها (H/E x 200)

B : ناحیه CA1 در هیپوکامپ رت، گروه عصاره برگ گیاه، نکروز لایه‌ای نورونها در مجاور نورونهای غیرنکروزه (H/E x 200)

C : ناحیه CA1 در هیپوکامپ رت، گروه عصاره دانه گیاه، تعداد کم نورونهای نکروزه پراکنده در بین نورونهایی که اغلب دچار نکروز نشده و سالم باقیمانده‌اند. (H/E x 400)

D : نمای میکروسکوپی هر سه ناحیه هیپوکامپ رت، گروه فنی توئین، بدون تغییرات نکروتیک قابل توجه (H/E x 50)

www.SID.ir

Archive of SID

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه حاکی از اثرات ضد ایسکمی مغزی عصاره‌های آبی برگ و به ویژه دانه گیاه نورزك در رت می‌باشد. همچنین فنی توئین نیز (۳،۲۱) در این مطالعه اثرات ضد ایسکمی را نشان داده که در مقایسه با عصاره‌ها، تأثیر فنی توئین به ویژه در نورونهای ناحیه CA1 هیپوکامپ بسیار بارزتر بود. آزمایشات فیتوشیمیایی نشان می‌دهد که عصاره‌ها حاوی ساپونین و تانن می‌باشند. اثرات ضد هیپوکسی و ضد ایسکمی برخی از این ترکیبات گزارش شده است (۳۶،۳۲،۸). ترکیبات Diterpene ممکن است نقشی در اثرات ضد هیپوکسی عصاره‌ها داشته باشند.

چنین تأثیری برای S.Miltiorrhiza گزارش شده است (۳۷). مکانیسم دقیق اثر ضد ایسکمی عصاره‌ها مشخص نمی‌باشد. نتایج به دست آمده از گونه‌های دیگر سالویا به ویژه *S.Miltiorrhiza* حاکی از آن است که مکانیسم‌های دیگر شامل اثر ضد اکسیدان (۳۴،۷) اثر انبساط عروقی (۲۸) کاهش تولید NO (۲۵) و کاهش رهاسازی گلوتامات (۲۴) ممکن است در این امر دخالت داشته باشند.

در *S.Miltiorrhiza* برخی ترکیبات نظیر اسید سالویلونیك A و B، اسید روز مارینیك و تانشیون A (۲۰) با فعالیت ضد اکسیدان شناسایی شده اند. گزارش شده است که عصاره دانه گیاه نوروزك در مقایسه با عصاره برگ آن دارای مقدار بیشتری اسیدهای چرب غیراشباع (عوامل ضد اکسیدان) می‌باشد (۲). این امر می‌تواند گویای اثر بیشتر محافظتی دانه گیاه در این تحقیق نسبت به برگ آن در مقابله با آسیب ناشی از ایسکمی باشد. در پایان چنین استنتاج می‌شود که عصاره آبی دانه گیاه نوروزك دارای اثر محافظتی در مقابله با آسیب‌های ناشی از ایسکمی مغزی در نورونهای هیپوکامپ رت است.

تشکر و قدردانی

مؤلفین مراتب تشکر و سپاس خود را از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد به واسطه حمایت های معنوی و مادی اعلام می‌نمایند.

References

1. Akbar S., Tariq M., Nisa M., 1984, A study on CNS depressant activity of *Salvia haematodes* wall, Int. J. Crude Drug Res., 22: 41-44.
2. Arash A. R., 1997, Evaluation of *Salvia leriifolia* acute toxicity, analgesic and anti-inflammatory effect in mice and rats, Pharm. D. Theses, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences.
3. Boehm F. H., Liem L. K., Stanton P. K., Potter P. E., Moskal J. R., 1994, Phenytoin protects against hypoxia-induced death of cultured hippocampal neurons, Neurosci. Lett., 175:171-174.
4. Brickell C., Encyclopedia of Garden Plants, Dorling Kindersley, London, 1996, 926.
5. Calapai G., Crupi A., Firenzuoli F., Marciano M. C., Squadrito F., Inferrera G., Parisi A., Rizzo A., Crisafulli C., Fiore A., Caputi A. P., 2000, Neuroprotective effects of *Ginkgo biloba* extract in brain ischemia are mediated by inhibition of nitric oxide synthesis, Life Sci., 67, 2673-2683.
6. Choi S. R., Saji H., Iida Y., Magata Y., Yokoyama A., 1996, Ginseng pretreatment protects against transient global cerebral ischemia in the rat: measurement of local cerebral glucose utilization by (14C)deoxyglucose autoradiography, Biol. Pharmac. Bull., 19: 644-646.
7. Cuppett S. L., Hall C. A., 1998, Antioxidant activity of the Labiatae, Adv. Food. Nut. Res., 42: 245-271.
8. Dou D. Q., Zhang Y. W., Zhang L., Chen Y. J., Yao X. S., 2001, The inhibitory effects of ginsenosides on protein tyrosine kinase activated by hypoxia/reoxygenation in cultured human umbilical vein endothelial cells, Planta Med., 67, 19-23.
9. Ellison D., *et al.*, Neuropathology, Section 3; Chapters 8 (8.1) and 9 (9.21- 9.26), Mosby, 1998.
10. Ginsberg M. D., Busto R., 1989, Rodent-models of cerebral ischemia, Stroke, 20 : 1627-1642.
11. Hakim A., 1999, Physiology and pathology of cerebral ischemia, Rev Neurol., 155(9):631-7.
12. Hernandez-Perez M., Rabanal R. M., De la Torre M. C., Rodriguez B., 1995 Analgesic, anti-inflammatory, antipyretic and haematological effect of aethiopinone, an o-naphthoquinone diterpenoid from *Salvia aethiopis* roots and two hemisynthetic derivatives, Planta Med., 61, 505-509.
13. Hong J. T., Ryu S. R., Kim H. J., Lee J. K., Lee S. H., Yun Y. P., Lee B. M., Kim P. U., 2001, Protective effect of green tea extract on ischemia/reperfusion-induced brain injury in Mongolian gerbils, Brain Res. 888:11-18.
14. Hosseinzadeh H., Arabsanavi J., 2001, Anticonvulsant effect of *Salvia leriifolia* Benth. seed and leaf extracts in mice, Irn. J. Basic Med. Sci., 3, 166-170.
15. Hosseinzadeh H., Haddadkhodaparast M. H., Hosseini E., 2000, Anti-ulcer effect of *Salvia leriifolia* Benth. leaf extracts in mice, Pharmac. Pharmacol. Lett., 2, 63-64.

www.SID.ir

Archive of SID

16. Hosseinzadeh H., Haddadkhodaparast M. H., Shokoohizadeh H., 1998 Antihyperglycemic effect of *Salvia leriifolia* Benth. leaf and seed extract in mice, Irn. J. Med. Sci., 23, 74-80.
17. Hosseinzadeh H., Imanshahidi M., 1999, Effect of leaf and seed of *Salvia leriifolia* Benth. on survival time in hypoxic mice, Irn. J. Basic Med. Sci., 2, 75-81.
18. Hosseinzadeh H., Lari P., 2000, Effect of *Salvia leriifolia* extract on morphine dependence in mice, Phytother. Res., 14, 384-387.
19. Hosseinzadeh H., Yavari M., 1999, Anti-inflammatory effects of *Salvia leriifolia* Benth. leaf extract in mice and rats, Pharmac. Pharmacol. Lett., 9, 60-61.
20. Huang Y. S., 1992, Antioxidative effect of three water-soluble components isolated from *Salvia miltiorrhiza* in vitro, Acta. Pharm. Sci., 27, 96-100.
21. Imaizumi S., Suzuki J., Kinouchi H., Yoshimoto T., 1988, Superior protective effects of phenytoin against hypoxia in a pharmacological screening test, Neurol. Res., 10:18-24.
22. Jimenez J., Risco S., Ruiz T., Zarzuelo A., 1996, Hypoglycemic activity of *Salvia lavandulifolia*, Planta Med., 4, 260-262.
23. Kim Y. O., Leem K., Park J., Lee P., Ahn D. K., Lee B. C., Park H. K., Suk K., Kim S. Y., Kim H., 2001, Cytoprotective effect of *Scutellaria baicalensis* in CAl hippocampal neurons of rats after global cerebral ischemia, J. Ethnopharmacol., 77, 183-188.
24. Kuang P., 1994, Effect of radix *Salvia miltiorrhizae* on EAA and IAA during cerebral ischemia in gerbil: a microdialysis study, J. Tradit. Chin. Med., 14: 45-50.
25. Kuang P., 1996, Effect of radix *Salvia miltiorrhizae* on nitric oxide in cerebral ischemia-reperfusion injury, J. Tradit. Chin. Med., 16: 224-27.
26. Lee C. M., Wong H. N., Chui K. Y., Choang T. F., Hon P. M., Chang H. M., Lee S. R., Suh S.I. I., Kim S. P., 2000, Protective effects of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate against hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils, Neuroscie. Lett., 287: 191-194.
27. Maklad Y. A., Aboutabl E. A., El-Sherei M. M., Meselhy K. M., 1999, Bioactivity studies of *Salvia transsylvanica* (Schur ex Griseb) grown in Egypt, Phytother. Res., 13:147-50.
28. Masahiro N., 1996., Vasodilator effects of des [α-carboxy-3, 4 dihydroxyphenethyll lithospermic acid β-epilechnic acid), a derivative of lithospermic acids in *Salvia miltiorrhizae* radix, Biol. Pharmac. Bull., 19: 228-32.
29. Pulsinelli W. A., Buchan A. M., 1979, A new model of bilateral hemispheric ischemia in the unanesthetized rat, Stroke, 10, 267-272.
30. Ramezani M., Saadi Z., Rad O., 1999, Phytochemical and antimicrobial studies on *Salvadora persica,* Irn. J. Basic Med. Sci., 2, 82-89.
31. Rechinger K. H., Flora Iranica, No. 150, Tab 582, Labiatae, Akademische Druck-U. Verlagsantalt, Graz-Austeria, 1982, pp. 439-440.
32. Sui D. Y., Lu Z. Z., Ma L. N., 1994, Effect of the leaves of *Acanthopanax senticosus* on myocardial infarct size were studied in acute ischemic dogs, Chung. Kuo. Chung. Xao. Tsa. Chin, 19,746-7,764.
33. Trease G. E., Evans W. C., Pharmacognosy, Bailliere Tindall Press, London, 1983, pp. 309-706.
34. Wang T., 1999, Effects of Chinese medicine Zhenxianling in 239 cases of epilepsy, J. Tradit. Chin.Med., 16, 94-97.
35. Wasser S., Ho J. M., Ang H. K., Tan C. E., 1998, *Salvia miltiorrhiza* reduce experimentally-induced hepatic fibrosis in rats, J. Hepatol., 29, 760-771.
36. Wen T .C., Yoshimura H., Matsuda S., Lim J. H., Sakanaka M., 1996, Genseng root prevents learning disability and neuronal loss in gerbils with minute forebrain ischemia, Acta. Neuropathol., 91, 15-22.
37. Yagi A., 1991, Effect of abietane-type pigments from *Salvia miltiorrhiza* on post-hypoxic recovery of cardiac contractile force in rats, Planta Med., 57, 288-289.
38. Yang Y., Shuaib A., Li Q., 1998, Quantification of infarct size on focal cerebral ischemia model of rats using a simple and economical method, Journal of Neuroscience Methods, 84 : 9-16.
39. Yu W. G., 1994, Effect of acetylsalvianolic acid A on platelet function, Yao Hsueh Pao, 29, 412-16.
40. Zarzuelo A., Risco S., Gamez M. J., Jimenez J., Camara M., Martinez M. A., 1990, Hypoglycemic action of *Salvia lavandulifolia* Vahl. Spp. Oxyodon: a contribution to studies on the mechanism of action, Life Sci., 47, 909-915.

www.SID.ir