

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

Mehdi Abbasnejad<sup>1\*</sup>, Mansour Mirtajadini<sup>1</sup>, Mohammad Reza Afarinesh<sup>2</sup> and Neda Hassibi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Biology Department of Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.

<sup>2</sup>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 esterase compounds such as ursolic acid.

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

---

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

# 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<sup>۱\*</sup>، منصور میرتاج الدینی<sup>۱</sup>، محمدرضا آفرینش<sup>۲</sup>، ندا حسینی<sup>۱</sup>  
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 (۲۷۵±۲۵) 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 و ۴۵۰ 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

علوم کمتر از این داروهای گیاهی جهت درمان استفاده می شود. اما داروهای صنعتی 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 پراکنده گیاهی دارد و در مناطق گرم جنوبی یافت نمی

گیاهان دارویی 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

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

دندانه ای هیپوکامپ در شرایط *in vitro* می شود. اساساً یکی از جنبه های شناختی، یادگیری و درک فضایی است و در این زمینه، تاکنون مطالعات بسیاری انجام شده است [۳۴]. اما هنوز گزارشی درباره اثرات گیاه مرزنجوش بر یادگیری فضایی داده نشده است. از آنجا که این گیاه، اثر آنتی اکسیدانی قوی دارد و نیز با توجه به اهمیت مبحث مربوط به یادگیری در زندگی روزمره، و نیز با 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 های عصبی و پیک های ثانویه داشته باشد، لذا در این مطالعه نقش عصاره آبی مرزنجوش بر یادگیری موش های صحرایی نر در دستگاه ماز T-شکل بررسی شد.

## مواد و روش ها

### حیوان ها

در این کار پژوهشی از موشهای صحرایی نر نژاد NMRI، با میانگین وزنی (275±25) گرم (5-4/5) ماهه، تهیه شده از انستیتو رازی حصارک کرج مورد استفاده قرار گرفته شد. حیوانات در قفسهای مخصوص در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای (23±2) درجه سانتیگراد در حیوان خانه، نگهداری می شدند. در ضمن همه حیوانات آزادانه به آب و غذا دسترسی داشتند. غذای حیوان ها از کارخانه خوارک دام و طیور پارس تهران تهیه و بصورت پلیتهای فشرده در اختیار موشها قرار داده می شد.

### روش عصاره گیری و تعیین میزان رطوبت

اجزاء مورد نظر گیاه شامل گل، برگ و سر شاخه های جوان از گیاهان کاشته شده در منطقه یزد جمع آوری و در اواخر خرداد ماه ۱۳۸۳، توسط کارشناسان گروه گیاهشناسی و هرباریوم گروه زیست شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید باهنر مورد شناسایی قرار گرفتند. پس از جداسازی و خشک کردن در سایه، نمونه به صورت پودر درآمد و هر بخش به نسبت وزنی -حجمی ۱/۱۰۰ با آب گرم (زیر نقطه جوش) مخلوط می شود. سپس در حمام آب گرم زیر نقطه جوش ۴۵ درجه به مدت ۲۰-۱۵ دقیقه خیسانده می شود. پس از صاف کردن محلول مورد نظر، مجدداً در حمام آب گرم زیر نقطه جوش قرار داده، تا آب اضافی آن تبخیر و نهایتاً عصاره عسل مانند به دست آید برای تعیین میزان رطوبت مقدار مشخصی از عصاره عسلی با ترازو توزین شده و در اتو ۳۸ درجه سانتیگراد قرار می گیرد. پس از اینکه عصاره آب خود را از دست داد و کاملاً خشک شد، دوباره وزن شده و با توجه به اختلاف وزن که نمودار میزان رطوبت عصاره است، درصد رطوبت نسبت به وزن اولیه (۱۶/۸٪) به دست می آید [۳]. سپس غلظت های مورد نظر تهیه گردید.

شود [۴۰]. باید متذکر شد که تغییرات فصلی نیز در عصاره گیاهان و نیز میزان اثر درمانی و یا اثر سمی آنها دیده می شود [۱۷]. گیاه مرزنجوش در بعضی از کشورها از جمله مراکش بعنوان شل کننده عضلانی استفاده می شود. در طب سنتی بر ضد بیماریهای تنفسی و در جهت برطرف نمودن زکام نیز بکار می رود [۷]. همچنین این گیاه در افراد مبتلا به بیماری قند ملیتوس اثرات درمانی قابل توجهی ایجاد می کند. مشخص شده که اثرات آن قابل مقایسه با داروهای ضد قندی از جمله وانادیت سدیم می باشد [۳۲،۳۰]. برای درمان لوسمی نیز عصاره مرزنجوش مورد استفاده قرار گرفته است [۱۹]. از مهمترین ترکیباتی که در عصاره این گیاه مشخص شده، می توان به مونوترپنهای فنلی تیمول (Thymole) ۳۵٪ و کارواکرول (Carvacrol) ۳۲٪ اشاره کرد. مشخص شده که مونوترپنهای فنلی تیمول به راحتی می توانند از سد خونی مغز عبور کرده و به صورت وابسته به دوز اثرات ضد آنتی اکسیدانی اعمال کنند [۴۹،۴۸]. از دیگر ترکیبات مهم می توان به هیدروکرپنهای p - سیمین (p-cymene) ۹/۱٪، آلفا و گاما ترپنین (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 اکسیژن دار مثل بورنتول (Borneol) و اسید اورسالیک (Ursolic Acid) نیز در عصاره آن مشخص شده است [۴۶،۳۰،۲۳]. بورنتول یک مونوترپن دو حلقه ای است که دارای اثر ضد دردی و افزایش دهنده گیرنده GABA می باشد [۲۰]. همچنین اسید اورسالیک دارای خواص سیکوفارماکولوژیکی می باشد. بطوری که با دوز ۵۰ mg/kg بر الگوی حرکات اکتشافی، تونوس عضلانی و خواب القاء شده توسط فنوباریتورات سدیم اثر دارد [۸]. تیمول، کارواکرول، (p-cymene) و بورنتول بصورت وابسته به دوز آنزیم استیل کولین استراز را مهار می کند [۳۴]. اورسالیک اسید در مهار عوامل همولیتیک خون نیز اثر دارد و دارای اثرات ضد سرطانی 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 پراکسیداسیون فسفولیپیدهای غشایی، شکسته شدن زنجیره DNA و دنا توره شدن پروتئین ها می شوند [۲۵]. ترکیبات 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 سرطان سبب به تأخیر افتادن بیماری فراموشی وابسته به پیری و آلزایمر می شود [۳۸،۳۰،۱۸]. فلاونوئیدهای گیاهی همچنین می توانند بیماری MS و یا آنسفالوسیلیت حاد ایجاد شده در موشهای صحرایی را بهبود دهند [۲۲]. رادیکال های آزاد باعث کاهش انعطاف پذیری سیناپسی می شود. به عنوان مثال مشاهده شده افزایش H2O2 از طریق افزایش رادیکالهای آزاد اکسیژن سبب مهار تقویت بلند مدت Long Term Potentiation (LTP) در نواحی CA1 و شکنج

## ارزیابی یادگیری فضایی، دستگاه ماز T-شکل

در این پژوهش، از دستگاه ماز T-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 می‌گردد 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 ماز T 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 می‌شد 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 از معیار 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 ماز T-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 گروه‌ها

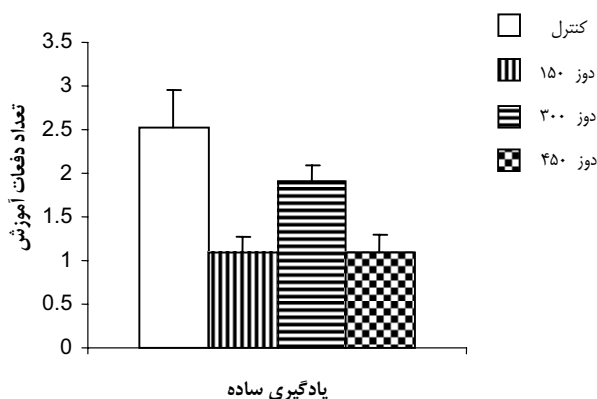
در این مطالعه از ۳۵ سر موش صحرایی نر از نژاد NMRI در محدوده وزنی (۲۷۵±۲۵) گرم استفاده شد. حیوان‌ها به صورت تصادفی به ۵ گروه هفت تایی تقسیم شدند. در گروه اول (گروه کنترل) هیچ تجویزی صورت نگرفت. در گروه دوم (گروه شاهد) سرم فیزیولوژی به عنوان حلال عصاره و در گروه‌های سوم تا ششم عصاره آبی مرزنجوش با دوزهای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

## ارزیابی آماری

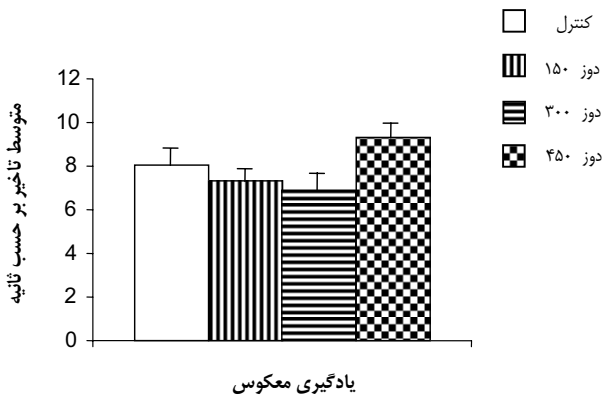
برای تحلیل و تجزیه آماری از آزمون t-test برای مقایسه گروه کنترل با گروه شاهد و نیز از روش آزمون تحلیل واریانس یکطرفه ANOVA برای مقایسه گروه شاهد با گروه های مربوط به دوزهای متفاوت عصاره استفاده شد و در مواردی که اختلاف معنی دار بود از پس آزمون توکی جهت پیدا کردن جایگاه معنی داری استفاده شد. همچنین سطح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

## نتایج

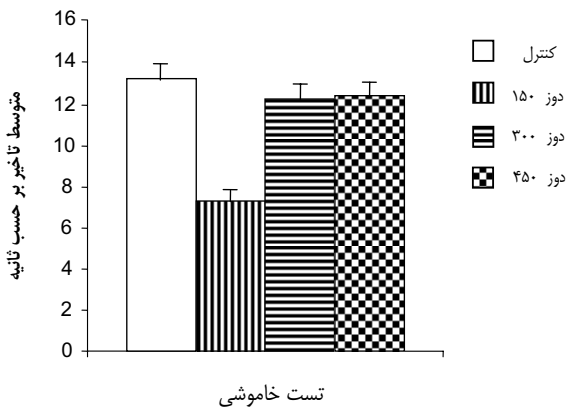
مقایسه گروه کنترل (گروهی که در آن هیچ نوع تجویزی صورت نگرفته بود) با گروه شاهد (سالین) نشان داد که بین این دو گروه اختلافی وجود ندارد. بنابراین نرمال سالین در تست یادگیری بی تأثیر می‌باشد. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یکطرفه بین گروه شاهد با گروه‌های آزمایش عصاره با دوزهای ۱۵۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم در 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 (نمودار ۱). دوز ۴۵۰ mg/kg میانگین تعداد دفعات خطا در یادگیری ساده (نمودار ۲) 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 (۴۵۰، ۳۰۰، ۱۵۰ mg/kg) اختلاف معنی داری نشان نداد (n=7). مقادیر Mean±SEM می‌باشد.



**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 (۴۵۰، ۳۰۰، ۱۵۰ mg/kg) تفاوت معنی داری نشان نداد (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.

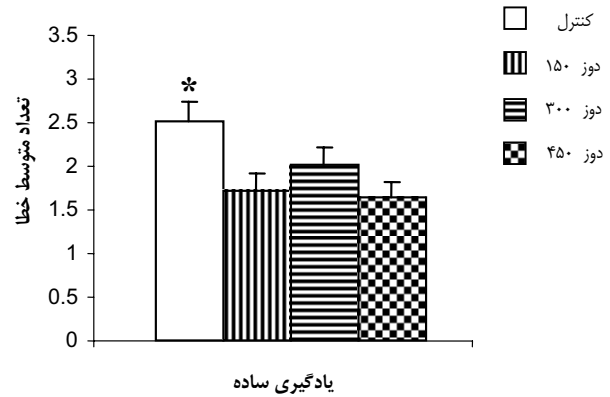


**شکل ۶-** تجویز داخل صفاقی عصاره آبی مرزنجوش بر متوسط تاخیرها از ترک جعبه شروع تا وارد شدن به جعبه هدف در دفعات آموزش در طی تست خاموشی نشان داد که بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (۴۵۰، ۳۰۰، ۱۵۰ mg/kg) اختلاف معنی داری وجود ندارد (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.

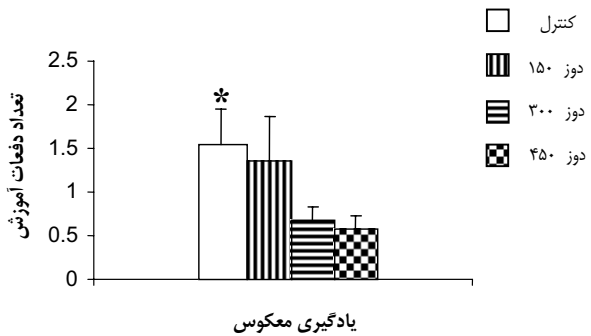
یادگیری معکوس را کاهش می دهد (نمودار ۳) ( $p < 0.05$ ). همچنین دوز ۳۰۰ mg/kg میانگین تعداد دفعات خطا تا رسیدن به معیار صحیح یادگیری معکوس را در مقایسه با کنترل کاهش می دهد (نمودار ۴) ( $p < 0.05$ ). همچنین میانگین کلی تاخیرها طی روزهای یادگیری و تست خاموشی بین گروههای آزمایش با مقادیر مذکور با گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان نمی دهد (نمودار ۵ و ۶).

### بحث و نتیجه گیری

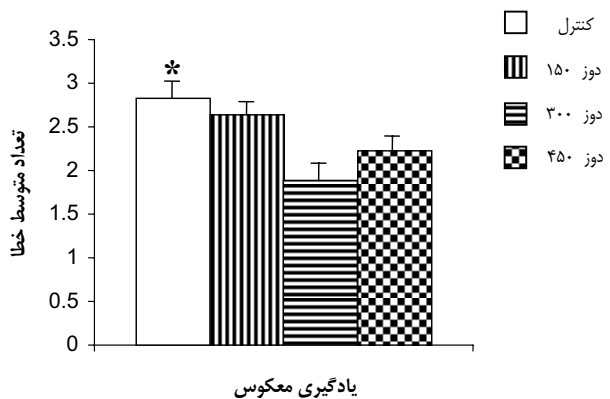
در این مطالعه اثر عصاره آبی مرزنجوش بر یادگیری فضایی موش صحرائی بررسی شد. نتایج نشان داد که تزریق داخل صفاقی عصاره مرزنجوش با دوزهای ۴۵۰ و ۳۰۰ mg/kg سبب بهبود یادگیری فضایی در دستگاه ماز T-شکل می شود (نمودار ۲، ۳، ۴). گونه های متعددی از جنس گیاه مرزنجوش وجود دارد که ترکیب شیمیایی هر گیاه نیز



**شکل ۲-** مقایسه متوسط تعداد دفعات خطا تا رسیدن به یادگیری ساده بین گروه کنترل با گروههای آزمایش مرزنجوش با دوزهای (۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰ mg/kg). همانطور که از نمودار بر می آید مرزنجوش با دوز ۴۵۰ mg/kg با گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان می دهد ( $P < 0.05$ ) (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 (۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰ mg/kg). همانطور که از نمودار بر می آید مرزنجوش با دوز ۴۵۰ mg/kg با گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان می دهد ( $P < 0.05$ ) (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 (۱۵۰، ۳۰۰، ۴۵۰ mg/kg). همانطور که در نمودار مشخص است، مرزنجوش با دوز ۳۰۰ mg/kg با گروه کنترل اختلاف معنی داری نشان می دهد ( $P < 0.05$ ) (n=۷). مقادیر Mean±SEM می باشد.

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 مهارتی 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 بورنتول 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 سازهای 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 دهنده 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، گلوکاتینون پراکسیداز و نیز باعث افزایش آنتی اکسیدان های غیر آنزیمی مثل گلوکاتینون احیاء، آسکوربیک اسید و آلفاتوکوفرول 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 نورون های کولینرژیک مغز شده و نتیجه این اثر بهبود یادگیری باشد. بنابراین استعمال این گیاه به

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 و تیمول 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 نورواندوکرینی اعمال اثر می کنند [۴۸،۱۶]. همچنین دارای خواص آنتی اکسیدانی بسیار قوی می باشند [۳۰،۵]. به طور مثال تجویز خوراکی تیمول در موش های صحرایی غلظت سوپراکسید موتاز و گلوکاتینون 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 *Apocynum venetum* از تیره خرز به برای درمان دپرسیون عصبی استفاده کرد [۴۵]. بنابراین ممکن است کارواکرول و تیمول موجود در عصاره آبی مرزنجوش، با ایفای نقش آنتی اکسیدانی خود سبب کاهش و یا تأخیر در مرگ نرونها موش ها شود. علاوه بر این کارواکرول و تیمول دارای خاصیت شلاته کنندگی  $Fe(III)$  و حذف رادیکال های ۱ و ۱ دی فنیل و ۱ و ۱ 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 ( $Reactive\ oxygen\ species [ROS]$ ) 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]. فوریل 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 آپوپتوزیس نورونها یادگیری را هم در حیوانات جوان و مسن افزایش می دهد [۴۷].

ترکیبات فنلی و اسید اورسالیک موجود در عصاره مرزنجوش توانایی

- 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. *Toxicol* 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
- صورت چاشنی مواد غذایی و نوشیدنیهای گرم برای رفع نواقص یادگیری پیشنهاد می گردد.
- ### منابع
- [۱] آفرینش محمدرضا، معاضدی احمد علی، عباس نژاد مهدی، اثر تجویز توأم خوراکی رتینوئیک اسید و لسیتین 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] مصمصام شریعت هادی. افشاری پور، س: *درمان با گیاه*. انتشارات مشعل، اصفهان (۱۳۷۰) صفحه ۱۳۵.
- [۳] مصمصام 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, organum, and thymus species:

- [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. *Ethnopharmacol* 197 (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.



- 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.
- [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

متن کامل این مقاله از طریق وب سایت مجله قابل دسترسی است [www.phypha.ir/ppj](http://www.phypha.ir/ppj)