

مطالعه مروری بر گیاهان دارویی با خاصیت آنتی اکسیدانی در درمان ایسکمی مغزی و خونرسانی مجدد

زهرا ربیعی (MSc)^{1*}، محمدرضا بیگدلی (PhD)²، زهرا لری گوئینی (PhD)¹

1- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

2- دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران

دریافت: 94/3/18، اصلاح: 94/5/7، پذیرش: 94/7/6

خلاصه

سابقه و هدف: سکته مغزی سومین عامل مرگ و میر و اولین عامل ناتوانی افراد بالای 65 سال می باشد. به دلیل فرآیند پاتولوژیک پیچیده، استفاده از تنها یک عامل در درمان ایسکمی ایده آل به نظر نمی رسد و بنابراین مطالعات برای یافتن ترکیبات و روش های موثر در حال گسترش می باشد. در سال های اخیر توجه روز افزونی نسبت به گیاهان دارویی به عنوان یک منبع بالقوه در درمان ایسکمی-خونرسانی مجدد شده است. هدف مطالعه حاضر ضمن معرفی ایسکمی مغزی و پاتوژنز بیماری مروری بر مطالعات انجام شده در رابطه با اثرات گیاهان دارویی بر ایسکمی مغزی و مکانیسم اثر آنها می باشد.

مواد و روش ها: در این مطالعه مقالات معتبر علمی نمایه شده در بانک های اطلاعاتی ISI، SID، PubMed، PubMed Central، Scopus، Web of Science با استفاده از واژه های کلیدی فارسی ایسکمی و خونرسانی مجدد، گیاهان دارویی، خاصیت آنتی اکسیدانی و واژه های کلیدی انگلیسی Ischemia and reperfusion، Medicinal plants، Antioxidant properties مورد بررسی قرار گرفت.

یافته ها: مروری بر مطالعات انجام شده نشان می دهد گیاهان دارویی و ترکیبات آنها قادرند حجم ضایعه مغزی، ادم مغزی، آسیب نورونی و اختلالات حسی و حرکتی را از طریق مکانیسم های کاهش استرس اکسیداتیو و تیراتیو، کاهش بیان واسطه های التهابی، ممانعت از قطعه قطعه شدن و آسیب اکسیداتیو DNA، کاهش فعالیت میکروگلیاها و آستروسیت ها، افزایش بیان ژن های میتوکندریایی، مهار بیان پروتئین های آپتوتیک، کاهش ایکوزانوئیدها و افزایش بیان پروتئین های ضد آپتوتوز کاهش دهند. **نتیجه گیری:** گیاهان دارویی و ترکیبات آنها قادرند از طریق چندین مسیر مختلف آسیب ایجاد شده توسط ایسکمی مغزی را کاهش دهند و بنابراین می توانند به عنوان منبع جدیدی برای تولید دارو بر علیه ایسکمی مغزی باشند.

واژه های کلیدی: ایسکمی و خونرسانی مجدد، گیاهان دارویی، خاصیت آنتی اکسیدانی.

مقدمه

همچون کاهش ادراک و آپراکسی، اختلال شناخت، فراموشی آنتروگرد و اختلال یادگیری فضایی و حافظه می گردد (4). مغز برای نیازهای متابولیک خود به 25% برون ده قلبی نیازمند می باشد و بنابراین هرگونه کاهش در جریان خون مغزی ممکن است منجر به ایسکمی و اختلالات عصبی گردد (5). ایسکمی در اثر عواملی چون ترومبوز، آمبولی و کاهش خونرسانی سیستمیک به وجود می آید (2). در طی ایسکمی، کاهش موقت یا دائم جریان خون به مغز سبب کاهش یا عدم انتقال گلوکز و اکسیژن مورد نیاز برای تأمین هموستازی سلولی می شود. در این مرحله فرآیندهایی همانند سمیت سلولی ناشی از تحریک، اسیدوز، بهم خوردن تعادل یون ها، استرس اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدها، التهاب و آپتوتوز سبب مرگ سلول ها می گردد. در مرحله بعد که مرحله خونرسانی مجدد است سبب اختلال در کارایی میتوکندری، آزاد شدن گلوتامات و واسطه های التهابی، تولید

سکته مغزی یکی از علل عمده ناتوانی و سومین عامل مرگ و میر انسان به شمار می رود. در چند دهه گذشته شیوع سکته مغزی به ویژه در جوامع در حال توسعه به طور قابل توجهی افزایش داشته است (1). حدود 20% بیماران در ماه اول پس از سکته می میرند و آنهایی که بیش از شش ماه زنده می مانند، برای زندگی کردن به سایرین وابسته اند، این افراد عوارضی چون فلج ناحیه ای از بدن، اختلال در حافظه، فکر کردن، حرف زدن و حرکت کردن را نشان می دهند (2). فشار خون بالا، دیابت، استعمال دخانیات، مصرف مشروبات الکلی، دیس لیپیدی، هیپرکلسترولمی از جمله فاکتورهایی هستند که خطر ابتلا به سکته مغزی را افزایش می دهند (3). 15% سکته های مغزی به علت هموراژی و 85% توسط ایسکمی به وقوع می پیوندد (2). ایسکمی مغزی منجر به اختلالات عصبی نظیر اختلالات حرکتی، حسی و بینایی، اختلال تکلم و نقایص نوروسایکوپاتریک

* مسئول مقاله: دکتر زهرا ربیعی

E-mail: zahrarabiei@ymail.com

آدرس: شهرکرد، دانشگاه علوم پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، تلفن: 038-33346692

گونه‌های فعال اکسیژنی و پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود (1). به دلیل فرآیند پاتولوژیک پیچیده، استفاده از تنها یک عامل در درمان ایسکمی ایده‌آل به نظر نمی‌رسد و بنابراین مطالعات برای یافتن ترکیبات و روش‌های موثر در حال گسترش می‌باشد (1). تا به امروز، هیچ درمان کارآمدی، به جز ترومبولیتیک نو ترکیب فعال کننده پلازمینوژن بافتی (R-TPA)، وجود ندارد که در کمتر از 3 ساعت پس از شروع علائم ایسکمی موثر باشد (2). با توجه به اینکه مرگ سلولی آپوپتوز در فاز تاخیری ایسکمی و با سرعتی پایین اتفاق می‌افتد، استفاده از مهارکننده‌های آپوپتوز در مرحله بعدی درمان قرار گرفته است (6). در سال‌های اخیر توجه روز افزونی نسبت به گیاهان دارویی و ترکیبات فعال آنها به عنوان یک منبع بالقوه در درمان ایسکمی -خون‌رسانی مجدد شده است (7). گیاهان دارویی به علت هزینه کم، در دسترس بودن، تاریخچه استفاده طولانی مدت، قرار گرفتن جزو ترکیبات GRAS، تمایل بیشتر مصرف کنندگان و همچنین عوارض جانبی کمتر توجه زیادی را به خود جلب کرده‌اند (8). تاکنون مطالعات متعددی در رابطه با اثرات نوروپروتکتیو گیاهان دارویی در نقاط مختلف جهان صورت گرفته است و تعدادی از مطالعات نیز به اثرات گیاهان دارویی و ترکیبات موثر آنها بر ایسکمی مغزی و شناسایی مکانیسم اثر گذاری آنها پرداخته‌اند. در مطالعه حاضر ضمن معرفی ایسکمی مغزی و پاتوژنز بیماری مروری بر مطالعات انجام شده در رابطه با اثرات محافظتی گیاهان دارویی بر ایسکمی مغزی و مکانیسم اثر گذاری آن خواهد شد.

پاتوژنز ایسکمی مغزی و خون‌رسانی مجدد: طی سکنه مغزی، دو پاسخ سلولی از نظر زمانی نسبت به ایسکمی در بافت مغزی اتفاق می‌افتد.

1- پاسخ حاد به ایسکمی، کاهش انرژی و تولید رادیکالهای آزاد: طی ایسکمی، مغز به علت کاهش غلظت اکسیژن به گلیکولیز بی‌هوازی روی می‌آورد که این فرآیند از نظر تامین انرژی ناکارآمد است (9). در طی گلیکولیز بی‌هوازی پیرووات توسط لاکتات دهیدروژناز به لاکتات تبدیل شده و غلظت لاکتات در بافت تحت ایسکمی افزایش یافته و سبب اسیدوز داخل سلولی می‌شود (10). رادیکال‌های آزاد (ناشی از تجزیه متابولیت‌های ATP توسط مسیر گزانتین اکسیداز) و پروستاگلاندین‌های ساخته شده به اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (PUFAs) غشای پلاسمایی حمله کرده، موجب آسیب و افزایش نفوذپذیری آن می‌شوند. زنجیره تنفسی میتوکندری، همچنین منبعی اصلی برای تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) است و در پی تخریب عملکرد میتوکندری مرگ سلولی از نوع نکروز اتفاق می‌افتد. مرگ سلول‌های اندوتلیالی باعث تخریب سد خونی - مغزی و در نتیجه ایجاد ادم مغزی می‌شود (11). آسیب پمپ‌های یونی وابسته به انرژی، سبب دیپلاریزه شدن سلولی و رها شدن گلوتامات به فضای خارج سلولی می‌شود. گیرنده‌های NMDA فعال شده و در نتیجه کلسم داخل سلولی افزایش می‌یابد، که خود مسئول تولید ROS و نیتریک اکسید (NO) است. هنگامی که NO با سوپراکسید ترکیب می‌شود، پراکسی نیتريت به وجود می‌آید که سبب پراکسیداسیون لیپیدها می‌شود (12).

2- پاسخ تاخیری به ایسکمی، التهاب: موج دوم مرگ سلولی در پاسخ به ایسکمی توسط واسطه‌های التهاب نورونی اتفاق می‌افتد. طی ایسکمی میکروگلیاهای فعال شده می‌توانند سیتوکین‌های التهابی مثل $IL-1\beta$ ، $TNF\alpha$ و مولکول‌های سیتوتوکسیک دیگری مثل NO و ROS تولید کنند (13). آستروسیت‌ها نیز مانند میکروگلیاها، قادر به تولید فاکتورهای التهابی مثل

سیتوکین‌ها، کموکین‌ها و NO هستند. سیتوکین‌ها بیان ملکولهای چسبانی سلول‌ها را افزایش داده، به طوریکه 4 تا 6 ساعت پس از شروع ایسکمی، لکوسیت‌ها به دیواره رگ‌ها چسبیده و به بافت مغزی مهاجرت و شروع به ترشح واسطه‌های پیش برنده التهابی و آسیب ثانیه مغزی می‌کنند (14). تغییرات التهابی نورون‌ها در نهایت سبب تخریب سد خونی - مغزی، تشکیل ادم مغزی و مرگ سلولی می‌شود (2). مسیرهای آشنای بیوشیمیایی، ملکولی و الکتروفیزیولوژی متعددی مسئول مرگ سلولی پس از ایسکمی هستند، مرگ سلولی در فاز اولیه ایسکمی از نوع نکروز می‌باشد، مرگی ساده و سریع که به دنبال آن محتوی التهابی سلول‌ها رها می‌شود. این نوع از مرگ سلولی بیشتر در مواقعی که انرژی در دسترس نیست اتفاق می‌افتد (مثل اوایل فاز ایسکمی). در واقع مرگ نکروز انرژی کمتری مصرف می‌کند و از این نظر در شرایط ایسکمی مساعد است (6). این نوع مرگ سلولی با علائمی چون تورم اندامک‌های سیتوپلاسمی و هسته، تخریب میتوکندری‌ها و گسیختگی غشای پلاسمایی مشخص می‌شود (15). در فاز تاخیری ایسکمی مرگ سلولی از نوع آپوپتوز می‌باشد که با علائمی چون انقباض کروماتین هسته‌ای، تکه تکه شدن DNA، چروک شدن سیتوپلاسم و حبایی شکل شدن غشا اتفاق می‌افتد (16). آپوپتوز مرگی است که مانع رها شدن محتوی اندامک‌هایی چون لیزوزوم به ماتریکس خارج سلولی و در نتیجه آسیب ثانویه به بافت‌ها از طریق التهاب می‌شود. مرگ از نوع آپوپتوز بیشتر زمانی به وقوع می‌پیوندد که انرژی به میزان کافی وجود دارد (مثلا هنگام خون‌رسانی مجدد) (6). استرس اکسیداتیو یکی از عوامل اصلی آسیب نورونی در طی ایسکمی مغزی می‌باشد. استرس اکسیداتیو به شرایطی گفته می‌شود که تعادل فیزیولوژیکی بین اکسیدان‌ها و آنتی اکسیدان‌ها به هم خورده و در جهت اکسیدان‌ها پیش می‌رود و آسیب‌های جدی به بافت‌ها می‌زند. استرس اکسیداتیو سبب تشکیل گونه‌های واکنشی اکسیژن (ROS) و گونه‌های واکنشی نیتروژن (RNS) شده و مکانیسم‌های متعدد مخربی چون مهار عملکرد میتوکندری، افزایش سطح کلسم، آسیب خون‌رسانی مجدد و التهاب را به وجود می‌آورد (17). در بافت‌های هوازی مثل مغز به دلیل حضور اکسیژن زیاد، امکان تشکیل ROS بیشتر از سایر بافت‌های بدن است. 20 % از کل اکسیژن مصرفی بدن توسط سلول‌های مغز مصرف می‌شود، این در حالی است که بافت مغز تنها 2 % وزن بدن را تشکیل می‌دهد (18). افزایش ROS سبب آسیب اکسیداتیو به اجزای سلولی، تغییر بازهای اسیدهای نوکلئیک، شکستن اسکلت DNA به دو فرم تک و دو رشته‌ای و شکستن باندهای گلیکوزیلی بین ریبوز و بازها می‌شود (19). مغز در مقابل این رادیکال‌ها توسط جمع کننده‌های رادیکال‌های آزاد دورن‌زا مثل آسکوربات و آلفا توفرول و یا توسط آنزیم‌های آنتی اکسیدانی دورن‌زا مثل سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز حفاظت می‌شود. مسیر ARE-Nrf2 یکی از عمده‌ترین مسیرهای سلولی در مقابله با استرس اکسیداتیو و تنظیم حالت ردوکس سلولی می‌باشد. تحت شرایط هومئوستاتیک طبیعی فاکتور رونویسی اریترئوئید-2 مربوط به عامل 2 (Nrf2)، به وسیله Keap1 مهار می‌شود. ولی در شرایط مواجه با ROS فاکتور رونویسی Nrf2 از Keap1 رها شده و به درون هسته منتقل شده و در آنجا به ARE در ناحیه پروموتور ژن‌های کدکننده آنزیم‌های آنتی اکسیدانی متصل شده و تولید آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را القا می‌کند (20). مطالعات محققان نشان داده که در طی ایسکمی مغزی بیان Nrf2 و تولید آنزیم‌های آنتی اکسیدانی افزایش می‌یابد، ولی ظرفیت آنها محدود است و

گزارش شده که گیاه *Ginkgo biloba* و ترکیب فعال آن bilobalide قادرند با تنظیم بیان ژن COX آسیب نرونی ایجاد شده در اثر ایسکمی را کاهش دهند (24). علاوه بر حوادث پاتولوژیک داخل سلولی، اختلال در مسیرهای سیگنالینگ فضای اطراف سلولی شامل فعل و انفعالات سلول به سلول یا سلول به ماتریکس نیز به عنوان مکانیسم‌های درگیر در آسیب نرونی طی ایسکمی معرفی شده‌اند. بیان شده که القای ایسکمی خونرسانی مجدد در رت‌ها سبب افزایش بیان ژن‌های ماتریکس متالوپروتئیناز-2 (MMP-2)، متالوپروتئیناز-9 (MMP-9) و در نتیجه آنزیم‌های فعال شده سبب تخریب اجزای ماتریکس غشای پایه و تخریب یکپارچگی مویرگ‌های مغزی می‌شوند. مهار ژنتیکی و فارماکولوژیکال این آنزیم‌ها نیز در بحث درمان و پیشگیری ایسکمی مغزی مورد توجه قرار گرفته است (25). با توجه به مطالب عنوان شده، استراتژی‌های جدید درمان ایسکمی و سکتة مغزی بر اساس شناسایی و معرفی ترکیبات خنثی کننده ROS، شلاته کننده‌های یون‌های فلزی، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، داروهای آنتی آپوپتوز و داروهای بیوانژتیک به صورت تنها یا ترکیبی می‌باشد (8). اثرات خنثی کننده رادیکال‌های آزاد، شلاته کننده‌های یون‌های فلزی و ضدالتهابی گیاهان دارویی در مدل‌های مختلف جانوری و انسانی نشان داده شده است و بنابراین تحقیقات اخیر به تأثیر استفاده از گیاهان دارویی و ترکیبات فعال آنها در درمان اختلالات سیستم عصبی و احیاناً ایسکمی متمرکز شده‌اند (26).

گیاهان دارویی مورد مطالعه برای درمان ایسکمی مغزی-خونرسانی مجدد: خلاصه‌ای از مطالعات انجام شده در رابطه با اثرات حفاظتی گیاهان دارویی و تعدادی از ترکیبات فعال آنها آورده شده است. در رابطه با هر گیاه نام علمی، نام فارسی، نام خانواده، بخش‌های مورد استفاده گیاه، غلظت مورد مطالعه و مکانیسم اثر گذاری، آورده شده است (جدول 1).

در نتیجه غلظت رادیکال‌های آزاد رو به افزایش می‌گذارد (17). نشان داده شده ترکیبات متعددی با خواص آنتی اکسیدانی از جمله پلی فنول‌ها که در برخی منابع غذایی یافت می‌شوند قادرند بیان فاکتور رونویسی Nrf2 و به دنبال آن تولید آنزیم‌های آنتی اکسیدانی را در سلول‌های مغزی افزایش دهند (21و 17). حضور غلظت بالایی از آهن که تولید رادیکال‌های آزاد را کاتالیز کند و همچنین مقادیر بالای اسیدهای چرب فوق غیراشباع در مغز از دیگر عواملی هستند که حساسیت مغز را نسبت به استرس اکسیداتیو افزایش می‌دهند (18). گزارش شده است که در طول ایسکمی، غلظت اسیدهای چرب آزاد به خصوص اسید آراشیدونیک به میزان زیادی افزایش می‌یابد (13). در واقع افزایش کلسیم درون سلولی در ایسکمی باعث فعال شدن فسفولیپاز C و A شده و این آنزیم‌ها سبب هیدرولیز فسفولیپیدها و آزاد شدن اسیدهای چرب می‌شوند و این در حالی است که سنتز مجدد فسفولیپیدها نیازمند حضور ATP است. در نتیجه به دنبال افزایش غلظت کلسیم درون سلولی و کاهش ATP در ایسکمی، اسیدهای چرب آزاد، رها شده و غشا آسیب می‌بیند (22). رها شدن اسیدهای چرب آزاد آثار مخربی چون مهار فسفوریلاسیون اکسیداتیو، تبدیل اسید آراشیدونیک توسط سیکلواکسیژناز به ایکوزانوییدها همانند ترومبوکسان و پروستاگلاندین‌ها، پراکسیداسیون لیپیدها توسط رادیکال‌های آزاد، واکنش‌های زنجیره‌ای واسطه شده با پراکسید لیپیدها و سمیت سلولی ناشی از محصولات پراکسید لیپیدها مثل هیدروکسی نونال که ممکن است آپوپتوز را القا کند را در پی دارد (17). اخیراً بیان شده که اختلال در بیان ژن‌های میتوکندریایی در طی ایسکمی مغزی سبب آسیب نورون‌های ناحیه CA1 مغز خواهد شد (23). القای ایسکمی گلوبال مغزی در رت‌ها سبب کاهش بیان ژن سیتوکروم اکسیداز (COX) کد شده توسط mtDNA میتوکندریایی و در نتیجه اختلال در متابولیسم انرژی و فسفوریلاسیون اکسیداتیو خواهد شد (24).

جدول 1. گیاهان دارویی مورد مطالعه برای درمان ایسکمی مغزی-خونرسانی مجدد

نام محلی (نام علمی)	خانواده (بخش مورد استفاده)	غلظت	اثرات
زیتون (<i>Olea europaea</i>)	Oleaceae	عصاره برگ زیتون	کاهش نسبت LDL/HDL، کاهش حجم ضایعه مغزی، ادم مغزی، نفوذ پذیری سدخونی مغزی ونمره نقایص نورولوژیک (27)
		عصاره انتاولی برگ	کاهش تولید نیتریک اکسید (NO) و سوپر اکسید، کاهش پراکسیدهای لیپیدی، افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی، کاهش آسیب‌های نرونی در ناحیه CA1 هیپوتالاموس (28)
		روغن	کاهش حجم ضایعه مغزی، کاهش اختلالات عصبی حرکتی، کاهش تعداد نورونهای انوزینوفیلیک و آسیب دیده نواحی ایسکمیک (7)
انار (<i>Punica granatum</i> L)	Punicaceae	عصاره	کاهش حجم ضایعه مغزی، ادم مغزی، نفوذ پذیری سد خونی مغزی و نمره نقایص نورولوژیک (29)
		تیمار خوراکی با غلظت 50، 75 و 100 mg/kg به موشهای نر	افزایش سطح کلسترول، کلسترول استر و تری گلیسرید مغزی (30)
		تیمار خوراکی در غلظت‌های 250 و 500 mg/kg به موشهای نر	کاهش پروکسیدهای لیپیدی همانند مالون دی آلدئید و اکسید نیتریک، افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مغز همانند سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و گلوکاتایون ردوکتاز، کاهش فاکتورهای التهابی مغز p65 NF- κ B، TNF- α ، افزایش تولید IL-10 و ATP مغز (5)
رز تاکی (<i>Rosa laevigata</i>)	Rosaceae	عصاره غنی از فلاونوئید (عصاره انار)	افزایش بقا رت‌ها، کاهش قطعه قطع شدن DNA، کاهش بیان مولکول‌های آپوپتوزیس، افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوز، کاهش
		تیمار خوراکی در غلظت‌های 50، 100 و 200 mg/kg به رت‌های نر	نژاد اسپراک-دالی مبتلا به ایسکمی مغزی

بیان واسطه‌های التهابی شامل iNOS، MMP-9، COX-2، IL-1 β ، IL-4، TNF- α (1)			
سیر (<i>Allium sativum</i> L.)	Alliaceae (عصاره هیدروآلتانولی پوست و دانه سیر)	تیمار خوراکی در غلظت‌های 360 mg/kg به رت‌های نر نژاد ویستار میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش بیان زیرواحدهای رسیپتور NMDA شامل NR1 و NR2B، افزایش تولید ATP در مغز، جلوگیری از کاهش آنتی ژن‌های هسته‌ای نرون (NeuN) (31)
افسنطین (<i>absinthium Artemisia</i>)	Asteraceae (عصاره متانولی بخش‌های هوایی)	خوراکی در غلظت‌های 100 و 200 mg/kg به رت آلبینوی سوئسی نر میتلا به ایسکمی مغزی فوکال	کاهش حجم سکنه مغزی، افزایش حافظه کوتاه مدت و بالانس، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش آنتی اکسیدانهای درونزا (32)
ریحان (<i>Ocimum basilicum</i>)	Lamiaceae (عصاره اتیل استات برگ‌ها)	تیمار خوراکی در غلظت‌های 100 و 200 mg/kg به رت‌های آلبینوی سوئسی نر میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش حجم سکنه مغزی، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، افزایش گلوکاتیون مغز، افزایش حافظه کوتاه مدت و بالانس (3)
کهن دار (<i>Ginkgo biloba</i>)	Ginkgoaceae عصاره bilobalide	تیمار خوراکی عصاره در غلظت‌های 25، 50 و 100 و ترپن جداسازی شده در غلظت 3 و 6 mg/kg به موشهای صحرایی نر میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش مرگ نرون‌ها، افزایش بیان ژن‌های میتوکندیایی همانند COX III (24)
		تزریق سفاقی عصاره در غلظت 100 mg/ml به موشهای صحرایی نر میتلا به ایسکمی مغزی فوکال	افزایش آسکوربات و حفظ پیروات (10)
		تیمار خوراکی عصاره در غلظت‌های 100 و ترکیبات جداسازی شده در غلظت 6 mg/kg به موشهای صحرایی نر میتلا به ایسکمی مغزی	افزایش بیان هموکسیژناز یک (HO1)، فاکتور هسته‌ای اریترئوید-2 مربوط به عامل 2 (Nrf2)، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، کاهش واسطه‌های التهابی مثل سلول‌های میکروگلیا و آستروسیت (21)
سرخ ولیک (<i>oxyacantha Crataegus</i>)	Rosaceae (عصاره الکلی)	تیمار خوراکی در غلظت 100 mg/kg به رت‌های نر نژاد اسپراگ-دالی میتلا به ایسکمی مغزی	بهبود یادگیری و حافظه، کاهش حجم سکنه مغزی، افزایش گلوکاتیون مغز، کاهش پراکسیدهای لیپیدی، (8)
جین سنگ (<i>Panax ginseng</i>)	Araliaceae (جوشانده)	تیمار خوراکی جوشانده در غلظت 350 mg/kg به رت‌های آلبینوی سوئسی نر میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش پراکسید لیپیدها، افزایش گلوکاتیون، گلوکاتیون ردوکتاز، ردوکتاز، گلوکاتیون S—ترانسفراز، گلوکاتیون پروکسیداز و سوپراکسید دسموتاز (33)
کارلا (<i>Momordica charantia</i>)	Cucurbitaceae e(پودر لیوفلیزه آب میوه)	پیش‌تیمار خوراکی پودر لیوفلیزه در غلظت 200 و 800 mg/kg به رت‌های آلبینوی سوئسی نر میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش حجم سکنه مغزی، کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود بالانس و حافظه کوتاه مدت (34)
بونیا بونیا (<i>Araucaria bidwillii</i>)	Araucariaceae (عصاره غنی از بیوفلاون)	پیش‌تیمار خوراکی عصاره در غلظت 100 و 200 mg/kg به رت‌های نر ویستار میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش پراکسید لیپیدها، افزایش گلوکاتیون، کاتالاز و سوپراکسید دسموتاز، افزایش تعادل و کاهش آسیب نورونی (35)
چای سبز (<i>Camellia sinensis</i>)	Theaceae	عصاره اتانولی	کاهش حجم سکنه مغزی، کاهش پراکسید لیپیدها و هیدروژن پراکسید، کاهش آپوپتوز و آسیب نورونی، افزایش تعادل، کاهش 8-oxodG (شاخص آسیب اکسیداتیو DNA) (36)
		عصاره اتانولی	کاهش حجم سکنه مغزی، کاهش ایکوزانوییدها شامل لوکوترین C4، پروستاگلاندین E2، ترومبوکسان A2، کاهش هیدروپروکساید و پروکسید لیپید، کاهش 8-oxodG (شاخص آسیب اکسیداتیو DNA) (37)
		پیش‌تیمار خوراکی در غلظت 25 و 50 mg/kg به موشهای اسپراگ-دالی نر میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش حجم ضایعه مغزی، کاهش نمره نقایص نورولوژیک، کاهش مالون دی آلدید و گلوکاتیون اکسید شده (38)
عرقچین (<i>Scutellaria baicalensis</i>)	Labiata e(فلاونوئید جداسازی شده)	تزریق داخل سفاقی در غلظت 50 mg/kg به موشهای C57BL/6 نر میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش حجم ضایعه مغزی، بیان ژن ماتریکس متالوپروتیناز میتوکندری (25)
		تیمار در غلظت 25، 50 و 100 mg/kg به موشهای صحرایی نر میتلا به ایسکمی مغزی	کاهش آسیب نرونی در غلظت‌های بالای 10 میلی گرم بر کیلوگرم (39)
		پیش‌تیمار خوراکی عصاره در غلظت 30، 40 و 60 mg/kg به موشهای نر کانمینگ میتلا به ایسکمی مغزی	افزایش بقا پس از ایسکمی، کاهش پراکسید لیپیدها، افزایش سوپراکسیددسموتاز، جلوگیری از تجمع پلاکتها (40)
بابونه (<i>Asteraceae</i>)	Asteraceae	تیمار خوراکی در غلظت 100، 200 و 300 mg/kg به رت‌های نر نژاد	کاهش پراکسید لیپیدها، افزایش گلوکاتیون، کاتالاز، سوپراکسیددسموتاز

(Matricaria recutita)	(عصاره متانولی کاپیتول‌های گیاه)	اسپرگ-دالی مبتلا به ایسکمی مغزی	و گروه تیولی (41)
کاه مکی	Graminae	پیش‌تیمار خوراکی در غلظت 50 و 100 mg/kg به رت‌های نر نژاد	کاهش حجم سکنه مغزی، کاهش پراکسید لیپیدها، افزایش کاتالاز، سوپراکسیددسموتاز و گروه تیولی (42)
(Cymbopogon martini)	(اسانس برگ)	ویستار مبتلا به ایسکمی مغزی	
اسطوخودوس	Labiatae	نژاد کومینگ مبتلا به ایسکمی مغزی فوکال	کاهش حجم سکنه و ادم مغزی، کاهش پراکسید لیپیدها، افزایش کاتالاز، سوپراکسیددسموتاز و ظرفیت آنتی اکسیدانی کل، افزایش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، عدم مهار بیان پروتئین‌های آپتوتیک (43)
(Lavandula angustifolia)	اسانس بخشهای	تیمار خوراکی در غلظت‌های 100، 200 و 400 mg/kg به رت‌های نر نژاد ویستار مبتلا به ایسکمی مغزی	کاهش نمره نقایص نرولوژیک، حجم ضایعه مغزی، استرس اکسیداتیو (44)
پنج انگشت	Verbenaceae	تیمار خوراکی در غلظت 80 mg/kg به موشهای سوری اورکتومی	کاهش حجم سکنه مغزی، اختلالات نرولوژیک، اختلالات حسی - رفتاری (45)
(Vites agnus castus)	(عصاره)	شده مبتلا به سکنه مغزی	
زعفران	Iridaceae	تیمار خوراکی در غلظت 100 میلی گرم بر کیلوگرم به موشهای نر	کاهش ضایعات مغزی، کاهش ادم مغزی، کاهش مالون دی آلدئید، افزایش آنزیم‌های آنتی اکسیدانی (46)
(Crocus Sativus)	(عصاره)	ویستار مبتلا به سکنه مغزی	
نوروزک	Lamiaceae	تزریق داخل سفاقی در غلظت 100، 200 و 400 mg/kg به موشهای نر	کاهش MDA یافت مغز (4)
(Salvia leriifolia Benth)	(عصاره آبی و الکلی ریشه گیاه)	نر ویستار مبتلا به سکنه مغزی	
پونه	Lamiaceae	تزریق داخل سفاقی در غلظت 50، 100 و 200 mg/kg به موشهای نر	کاهش حجم آسیب مغزی، افزایش ظرفیت آنتی اکسیدانی در ناحیه پنومبرا و کانون مغز، کاهش سطح مالون دی آلدئید مغز (47)
(Mentha longifolia)	(عصاره ساقه و برگ پونه)	ویستار مبتلا به سکنه مغزی	
انگور	Vitaceae	تیمار خوراکی در غلظت 30 mg/kg به موشهای نر صحرایی مبتلا	کاهش قطعه قطعه شدن و آسیب اکسیداتیو DNA، کاهش فعالیت میکروگلیاها و استروسیته‌ها، کاهش مرگ تاخیری نورون‌ها، استفاده از عصاره 4 روز پس از القای ایسکمی موثرتر از ایزیش از القای ایسکمی بود (48)
(Vitis vinifera)	(پلی فنول‌های عصاره انگور)	به سکنه مغزی	
پیاز	Amaryllidaceae (عصاره متانولی)	تیمار خوراکی در غلظت 100 و 200 mg/kg به موشهای نر سوییسی	کاهش حجم ضایعه مغزی، بهبود حافظه کوتاه مدت و تعادل حرکتی، کاهش معنی دار رادیکال‌های TBRs میتوکندری (26)
(Allium cepa)	پوسته و بخش خوراکی)	مبتلا به سکنه مغزی	
(Achillea millefolium)	بومادران (عصاره)	در غلظت 50 و 500 mg/ml بر پیامد ناشی از سکنه مغزی در موشهای صحرایی ماده بعد از برداشته تخمدان	کاهش حجم سکنه مغزی، کاهش اختلالات حسی و حرکتی و نورولوژیک (49)

بحث و نتیجه گیری

تاکنون اثرات مثبت تعداد زیادی از گیاهان دارویی در جهت تعدیل اثرات زیان بار ایسکمی-خون‌رسانی مجدد نشان داده شده است. در مطالعات مختلف مشاهده شده که گیاهان دارویی و برخی ترکیبات فعال آنها قادرند حجم ضایعه مغزی، ادم مغزی، آسیب نورونی را کاهش داده و میزان اختلالات حسی، حرکتی و نورولوژیک متعاقب ایسکمی را به حداقل برسانند. مکانیسم‌های پیشنهاد شده برای اثرات حفاظتی گیاهان دارویی شامل کاهش استرس اکسیداتیو و نیترا تیو، کاهش پراکسیداسیون لیپیدها، ممانعت از قطعه قطعه شدن و آسیب اکسیداتیو DNA، کاهش فعالیت میکروگلیاها و استروسیته‌ها، مهار بیان پروتئین‌های آپتوتیک، افزایش بیان ژن‌های میتوکندریایی، کاهش ایکوزانوئیدها شامل لوکوترین، پروستاگلاندین‌ها و ترومبوکسان، افزایش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوز و کاهش بیان واسطه‌های التهابی می‌باشد. در اغلب مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات محافظتی گیاهان دارویی و ترکیبات آنها بر علیه ایسکمی مغزی، اثرات سمی آنها ارزیابی نشده و حاشیه امنیت بین اثرات درمانی و سمی تعیین نشده است. در مطالعه Chandrashekhara و همکاران عصاره گیاه ریحان در غلظت‌های 10-2000 میلی گرم بر کیلوگرم به رت‌ها خوراندند و پس از 24 ساعت LD₅₀ آن تعیین گردید و در نهایت عصاره در غلظت‌های 10، 20 و 30 %

LD₅₀ بر روی مدل ایسکمیک مورد مطالعه قرار گرفت (50). در مطالعه Buch و همکاران سمیت حاد عصاره کاه مکی بر روی رت‌ها در غلظت 500 میلی گرم بر کیلوگرم تعیین شد و در نهایت عصاره در غلظت 10 و 20 % LD₅₀ بر علیه ایسکمی در رت‌ها مورد مطالعه قرار گرفت (42). هرچند دیگر شاخص‌های مورد بررسی در مطالعات سم‌شناسی شامل وزن بدن و دیگر ارگان‌ها و همچنین تغییرات پاتولوژیکی و بافت شناسی اندام‌ها در دو مطالعه ذکر شده تعیین نشده است. بنابراین به منظور تامین ایمنی مصرف کننده توصیه می‌شود، علاوه بر بررسی اثرات درمانی گیاهان دارویی و ترکیبات فعال آنها اثرات سمیت آنها نیز مورد بررسی قرار گیرد (51). مروری بر مطالعات صورت گرفته بر روی اثرات محافظتی گیاهان دارویی در برابر ایسکمی مغزی نشان می‌دهد که اغلب مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی صورت گرفته و تاکنون مطالعه‌ای بر روی اثر حفاظتی گیاهان دارویی بر روی ایسکمی مغزی در انسان صورت نگرفته است. با توجه به این که ترکیبات بیوشیمیایی گیاهان تحت فرآیندهای آنزیمی بدن و کبد متابولیزه می‌شوند و ممکن است ساختار و در نتیجه اثر گذاری آنها دگرگون گردد، لذا توصیه می‌شود که علاوه بر مطالعات پیش بالینی، مطالعات بالینی نیز صورت گیرد. طی ایسکمی و خون‌رسانی مجدد، وقوع مجموع فرآیندهای سلولی و ملکولی

مسیر امیدوار کننده در درمان آسیب ایسکمیک مغزی و بیماری‌های عصبی مرتبط می‌باشد. پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده بر روی اثرات گیاهان دارویی و ترکیبات آنها در مدل‌های انسانی متمرکز شده و ضمن تعیین سمیت آنها و میزان عبور آنها از سد خونی مغزی نیز تعیین گردد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد به دلیل حمایت مالی از این تحقیق تقدیر و تشکر می‌گردد.

سبب آسیب سلول‌های عصبی و غیر عصبی و همچنین مویرگ‌های مغزی می‌شود. از جمله این وقایع می‌توان به سمیت سلولی ناشی از تحریک، استرس اکسیداتیو و نیتراتیو، پراکسیداسیون لیپیدها، اختلال در موازنه یون‌ها، آزاد شدن واسطه‌های التهابی و اختلال عملکرد میتوکندری اشاره کرد. با توجه به وقایع پاتولوژیک پیچیده در فرآیند ایسکمی خونرسانی مجدد، استفاده از تنها یک عامل در درمان ایسکمی ایده‌آل به نظر نمی‌رسد. مروری بر مطالعات انجام شده در رابطه با اثر حفاظتی گیاهان دارویی و ترکیبات آنها نشان می‌دهد که این ترکیبات از طریق چندین مسیر مختلف سبب کاهش آسیب ایجاد شده در اثر ایسکمی مغزی می‌شوند. بنابراین، توسعه عوامل پروتکتیو از گیاهان دارویی می‌تواند یک

A Review of Medicinal Herbs with Antioxidant Properties in the Treatment of Cerebral Ischemia and Reperfusion

Z. Rabiei (MSc)¹, M.R. Bigdeli (PhD)², Z. Lorigooini (PhD)¹

1.Medicinal Plant Research Center, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R.Iran

2.Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, I.R.Iran

J Babol Univ Med Sci; 17(12); Dec 2015; PP:47-56

Received: Jun 8th 2015, Revised: Jul 29th 2015, Accepted: Sep 28th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Stroke is the second most common cause of death and a major cause of disability in individuals aged over 65 years, worldwide. Considering the complex pathological process of ischemia, use of one single agent does not seem ideal for treatment. Therefore, studies in search of effective compounds and methods are under way. In recent years, increased attention has been paid to medicinal plants as potential sources for the treatment of ischemia and reperfusion. This study aimed to introduce the pathogenesis of cerebral ischemia and review the effects of medicinal plants and their mechanisms of action in cerebral ischemia.

METHODS: In this study, articles indexed in scientific databases including ISI, SID, PubMed, PubMed Central, Scopus, and Web of Science were evaluated, using the following keywords in Farsi and English: "Ischemia and reperfusion", "medicinal herbs", and "antioxidant properties".

FINDINGS: The review of conducted studies showed that medicinal plants and their compounds are capable of reducing infarct volume, cerebral edema, neuronal damages, sensory problems, and motor disorders through reducing oxidative and nitrative stress. Moreover, these plants are able to decrease the expression of inflammatory mediators, inhibit DNA fragmentation and oxidative DNA damage, reduce microglial and astrocyte activities, increase the expression of mitochondrial genes, inhibit apoptotic protein expression, reduce eicosanoids, and boost anti-apoptotic protein expression.

CONCLUSION: Medicinal herbs and their compounds are able to diminish the damages caused by cerebral ischemia through several pathways; therefore, they can be used as new sources against cerebral ischemia.

KEY WORDS: *Antioxidant Properties, Ischemia, Medicinal Herbs, Reperfusion.*

Please cite this article as follows:

Rabiei Z, Bigdeli MR, Lorigooini Z. A Review of Medicinal Herbs with Antioxidant Properties in the Treatment of Cerebral Ischemia and Reperfusion. J Babol Univ Med Sci. 2015;17(12):47-56.

*Corresponding Author: Z. Rabiei (MSc)

Address: Medical Plant Research Center, Shahrekord University of Medical Science, Shahrekord, I.R.Iran

Tel: +98 38 33346692

E-mail: zahrarabiei@ymail.com

References

1. Zhang S, Qi Y, Xu Y, Han X, Peng J, Liu K, et al. Protective effect of flavonoid-rich extract from *Rosa laevigata* Michx on cerebral ischemia-reperfusion injury through suppression of apoptosis and inflammation. *Neurochem Int*. 2013;63(5):522-32.
2. Lakhan S, Kirchgessner A, Hofer M. Inflammatory mechanisms in ischemic stroke: therapeutic approaches. *J Transl Med*. 2009;7(1):97-103.
3. Bora KS, Arora S, Shri R. Role of *ocimum basilicum* L. in prevention of ischemia and reperfusion-induced cerebral damage, and motor dysfunctions in mice brain. *J Ethnopharmacol*. 2011;137(3):1360-5.
4. Sadeghnia H, Nassiriasl M, Haddadkhodaparast M, Hosseinzadeh H. The effect of *Salvia leriifolia* Benth root extracts on lipid peroxidation level during global ischemic-reperfusion in rats. *J Med Plants*. 2003;2(7):19-28.[In Persian]
5. Ahmed MA, El Morsy EM, Ahmed AA. Pomegranate extract protects against cerebral ischemia/reperfusion injury and preserves brain DNA integrity in rats. *Life Sci*. 2014;110(2):61-9.
6. Rami A, Langhagen A, Steiger S. Focal cerebral ischemia induces upregulation of Beclin 1 and autophagy-like cell death. *Neurobiol Dis*. 2008;29(1):132-41.
7. Sarshoori JR, Asadi MH, Mohammadi MT. Effect of olive oil on the cerebral reperfusion following ischemia injuries in rats. *J Birjand Univ Med Sci*. 2014;21(1):56-67.[In Persian]
8. Elango C, Jayachandaran KS, Niranjali Devaraj S. Hawthorn extract reduces infarct volume and improves neurological score by reducing oxidative stress in rat brain following middle cerebral artery occlusion. *Int J Dev Neurosci*. 2009;27(8):799-803.
9. Vannucci S, Seaman L, Vannucci R. Effects of hypoxia-ischemia on GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in immature rat brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16(1):77-81.
10. Lee MS, Yang DY, Cheng CL, Liang YJ, Yang LL, Chengd FC. Ginkgo biloba extract preserves pyruvate and enhances ascorbate in the cortex of gerbils during focal cerebral ischemia, A microdialysis-liquid chromatography study. *J Chromatograph*. 2003;985(1-2):387-94.
11. Cunningham L, Wetzel M, Rosenberg G. Multiple roles for MMPs and TIMPs in cerebral ischemia. *Glia*. 2005;50(4):329-39.
12. Shalak L, Perlman J. Hypoxic-ischemic brain injury in the term infant-current concepts. *Early Hum Dev*. 2004;80(2):125-41.
13. Henon H, Godefroy O, Leys D, Mounier-Vehier F, Lucas C, Rondepierre P. Early predictors of death and disability after acute cerebral ischemic event. *Stroke*. 1995;26(3):392-8.
14. Swanson RA, Ying W, Kauppinen TM. Astrocyte influences on ischemic neuronal death. *Curr Mol Med*. 2004;4(2):193-205.
15. Lipton P. Ischemic cell death in brain neurons. *Physiol Rev*. 1999;79(4):1431-568.
16. Graham SH, Chen J. Programmed cell death in cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2001;21(2):99-109.
17. Warner D, Sheng H, Batinić-Haberle I. Oxidants, antioxidants and the ischemic brain. *J Exp Biol*. 2004; 207(Pt 18):3221-31.
18. White B, Sullivan J, DeGracia D, O'Neil BJ, Neumar RW, Grossman LI, et al. Brain ischemia and reperfusion: molecular mechanisms of neuronal injury. *J Neurol Sci*. 2000;179(1):1-33.
19. Xiong ZG, Zhu XM, Chu XP, Minami M, Hey J, Wei WL, et al. Neuroprotection in ischemia: blocking calcium-permeable acid-sensing ion channels. *Cell*. 2004;118(6):687-98.
20. Babaie Abraki S, Chavoshi-Nezhad S. Alzheimer's disease: The effect of nrf2 signaling pathway on cell death caused by oxidative stress. *Neurosci J Shefaye Khatam*. 2014;3(1):145-56.[In Persian]

- 21.Tulsulkar J, Shah ZA. Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochem Int.* 2013;62(2):189-97.
- 22.Rao VL, Dogan A, Todd KG, Bowen KK, Kim BT, Rothstein JD, et al. Antisense knockdown of the glial glutamate transporter GLT-1, but not the neuronal glutamate transporter EAAC1, exacerbates transient focal cerebral ischemia-induced neuronal damage in rat brain. *J Neurosci.* 2001;21(6):1876-83.
- 23.Abe K, Aoki M, Kawagoe J, Yoshida T, Hattori A, Kogure Y, et al. Ischemic delayed neuronal death. A mitochondrial hypothesis. *Stroke.* 1995;26(8):1478-89.
- 24.Chandrasekaran K, Mehrabian Z, Spinnewyn B, Drieu K, Fiskum G. Neuroprotective effects of bilobalide, a component of the Ginkgo biloba extract (EGb 761), in gerbil global brain ischemia. *Brain Res.* 2001;992(2):282-92.
- 25.Park JW, Hong JS, Lee KS, Kim HY, Lee JJ, Lee SR. Green tea polyphenol (–)-epigallocatechin gallate reduces matrix metalloproteinase-9 activity following transient focal cerebral ischemia. *J Nutr Biochem.* 2010;21(11):1038-44.
- 26.Shri R, Bora KS. Neuroprotective effect of methanolic extracts of *Allium cepa* on ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *Fitoterapia.* 2008;79(2):86-96.
- 27.Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasoulia B, Hashemi P, Pourd MR. The neuroprotective effect of olive leaf extract is related to improved blood–brain barrier permeability and brain edema in rat with experimental focal cerebral ischemia. *Phytomedicine.* 2011;18(2-3):170-5.
- 28.Dekanski D, Selaković V, Piperski V, Radulović Ž, Korenić A, Radenović L. Protective effect of olive leaf extract on hippocampal injury induced by transient global cerebral ischemia and reperfusion in Mongolian gerbils. *Phytomedicine.* 2011;18(13):1137-43.
- 29.Mohagheghi F, Bigdeli MR, Rasoulia B, Zeinanloo AA, Khoshbaten A. Dietary virgin olive oil reduces blood brain barrier permeability, brain edema, and brain injury in rats subjected to ischemia-reperfusion. *Sci World J.* 2010;10:1180-91.
- 30.Rabiei Z, Bigdeli MR, Mohagheghi F, Rasoulia B, Sharifi A. Effect of dietary olive leaf extract on brain cholesterol, cholesterol ester and triglyceride levels and of brain edema in rat stroke model. *Razi J Med Sci.* 2012;9(103):18-25.[In Persian]
- 31.Cervantes MI, Balderas PM, Gutiérrez-Baños J, Orozco-Ibarra M, Fernández-Rojas B, Medina-Campos ON, et al. Comparison of antioxidant activity of hydroethanolic fresh and aged garlic extracts and their effects on cerebral ischemia. *Food Chem.* 2013;140(1-2):343-52.
- 32.Bora KS, Sharma A. Neuroprotective effect of *Artemisia absinthium* L. on focal ischemia and reperfusion-induced cerebral injury. *J Ethnopharmacol.* 2010;129(3):403-9.
- 33.Shah ZA, Gilani RA, Sharma P, Vohora SB. Cerebroprotective effect of Korean ginseng tea against global and focal models of ischemia in rats. *J Ethnopharmacol.* 2005;101(1-3):299-307.
- 34.Malik ZA, Singh M, Sharma PL. Neuroprotective effect of *Momordica charantia* in global cerebral ischemia and reperfusion induced neuronal damage in diabetic mice. *J Ethnopharmacol.* 2011;133(2):729-34.
- 35.Mukherjee PK, Ahamed KFHN, Kumar V, Mukherjee K, Houghton PJ. Protective effect of biflavones from *Araucaria bidwillii* Hook in rat cerebral ischemia/reperfusion induced oxidative stress. *Behav Brain Res.* 2007;178(2):221-8.
- 36.Hong JT, Ryu SR, Kim HJ, Lee JK, Lee SH, Yun YP, et al. Protective effect of green tea extract on ischemia/reperfusion-induced brain injury in Mongolian gerbils. *Brain Res.* 2001;888(1):11-8.
- 37.Hong JT, Ryu SR, Kim HJ, Lee JK, Lee SH, Kim DB, et al. Neuroprotective effect of green tea extract in experimental ischemia-reperfusion brain injury. *Brain Res Bull.* 2000;53(6):743-9.
- 38.Choi YB, Kim YI, Lee KS, Kim BS, Kim DJ. Protective effect of epigallocatechin gallate on brain damage after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *Brain Res.* 2004;1019(1-2):47-54.

39. Lee S-R, Suh S-I, Kim S-P. Protective effects of the green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate against hippocampal neuronal damage after transient global ischemia in gerbils. *Neurosci Lett*. 2000;287(3):191-4.
40. Zhang Y, Wang X, Wang X, Xu Z, Liu Z, Ni Q, et al. Protective effect of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* Georgi on cerebral ischemia injury. *J Ethnopharmacol*. 2006;108(3):355-60.
41. Chandrashekhar VM, Ranpariyaa VL, Ganapaty S, Parashar A, Muchandia AA. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* Linn against global model of ischemia in rats. *J Ethnopharmacol*. 2010;127(3):645-51.
42. Buch P, Patel V, Ranpariya V, Sheth N, Parmar S. Neuroprotective activity of *Cymbopogon martinii* against cerebral ischemia/reperfusion-induced oxidative stress in rats. *J Ethnopharmacol*. 2012;142(1):35-40.
43. Vakili A, Sharifat S, Akhavan MM, Bandegi AR. Effect of lavender oil (*Lavandula angustifolia*) on cerebral edema and its possible mechanisms in an experimental model of stroke. *Brain Res*. 2014;1548:56-62.
44. Wang D, Yuan X, Liu T, Liu L, Hu Y, Wang Z, et al. Neuroprotective activity of lavender oil on transient focal cerebral ischemia in mice. *Molecules*. 2012;17(8):9803-17.
45. Alimohammadi R, Naderi S, Imani E, Shamizadeh A, Mobini M, Rezazadeh H, et al. The effects of the ethanolic extract of *Vitesx agnus castus* on stroke outcomes in ovariectomized mice. *J Babol Univ Med Sci*. 2015;17(3):20-5. [In Persian]
46. Vakili A, Eianali MR, Bandegi AR. The protective effects of Saffron against the oxidative damage in a transient model of focal cerebral ischemia in rats. *Tehran Univ Med J*. 2011;69(7):405-12. [In Persian]
47. Fathi F, Oryan S, Rafieian M, Eidi A. Neuroprotective effect of *Mentha longifolia* L. extract on ischemia/reperfusion-induced brain injury in male wistar rats. *J Med Plants*. 2015;14(54):169-81. [In Persian]
48. Wang Q, Sun AY, Simonyi A, Miller DK, Smith RE, Luchtefeld RG, et al. Oral administration of grape polyphenol extract ameliorates cerebral ischemia/reperfusion-induced neuronal damage and behavioral deficits in gerbils: comparison of pre- and post-ischemic administration. *J Nutr Biochem*. 2009;20(5):369-77.
49. Imani E, Esmaili A, Alimohammadi R, Ehsani V, Shamsizadeh A, Mobini M, et al. Effects of *Achillea millefolium* on the consequences of stroke in ovariectomized rats. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci*. 2015;22(6):1725-36. [In Persian]
50. Chandrashekhar VM, Ranpariya VL, Ganapaty S, Parashar A, Muchandi AA. Neuroprotective activity of *Matricaria recutita* Linn against global model of ischemia in rats. *J Ethnopharmacol*. 2010;127(3):645-51.
51. Cassani J, Alberto Ferreyra-Cruz O, María Dorantes-Barrón A, Vigueras Villaseñor R, Arrieta-Baez D, Estrada-Reyes R. Antidepressant-like and toxicological effects of a standardized aqueous extract of *Chrysactinia mexicana* A. Gray (Asteraceae) in mice. *J Ethnopharmacol*. 2015;171:295-306.