اثر عصاره آبی اسطوخدوس بر پاک سازی پلاک های آمیلوئیدی

مسعود سهیلی کاشانی[1]، محمود سلامی[2]، مصطفی رضایی طاویرانی[*3]، محمد رضا کفاشیان[4]

1) کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
2) مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان
3) مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
4) گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام

تاریخ دریافت: 91/8/9 **تاریخ پذیرش: 91/11/15**

چکیده

مقدمه: یکی از عوامل دخیل در ایجاد بیماری آلزایمر تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا و تشکیل پلاک های آمیلوئیدی در مغز می باشد. کاهش میزان این پلاک ها سبب بهبود بیماری آلزایمر می شود. عوامل مختلفی از جمله فاگوسیتوز توسط سلول های سیستم ایمنی، آنزیم های پروتئولیتیک و کبد در پاک سازی مغز از پلاک های آمیلوئیدی نقش دارند. در مطالعات قبلی نشان دادیم که عصاره آبی اسطوخدوس سبب بهبود حافظه موش های صحرایی آلزایمری می شود. در این مطالعه به بررسی اثر عصاره اسطوخدوس بر پاک سازی پلاک ها از مغز موش های صحرایی آلزایمری پرداخته شده است.

مواد و روش ها: مدل حیوانی آلزایمر با تزریق پپتید آمیلوئید بتا درون بطن مغز حیوانات ایجاد شد. برای تایید تشکیل پلاک برش های مغزی با استفاده از روش کنگو رد رنگ آمیزی شدند. 20 روز بعد از تزریق آمیلوئید بتا حیوانات دوزهای 50، 100 و 200 میلی گرم عصاره اسطوخدوس را برای مدت 20 روز متوالی به صورت دورن صفاقی دریافت کردند.

یافته های پژوهش: نتایج به دست آمده نشان داد که دوز 50 میلی گرم عصاره اثری روی پلاک ها نداشته است. دوز 100 میلی گرم عصاره تا حدودی سبب از بین رفتن پلاک ها شد. این در حالی است که دوز 200 میلی گرم به طور کاملاً موثری سبب پاک سازی مغز از پلاک های آمیلوئیدی شد.

بحث و نتیجه گیری: چنین استنباط می شود که عصاره به صورت وابسته به دوز سبب از بین رفتن پلاک ها از مغز حیوانات آلزایمری می شود. شناسایی مکانیسم دقیق اثر عصاره نیاز به انجام مطالعات بیشتری دارد.

واژه های کلیدی: آلزایمر، آمیلوئید بتا، اسطوخدوس

***نویسنده مسئول:** مرکز تحقیقات پروتئومیکس، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

Email: tavirany@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

مقدمه

بیماری آلزایمر یک بیماری نورودژنراتیو پیش رونده می باشد که سبب کاهش توانایی فکر کردن و تغییرات رفتاری در افراد می شود. این بیماری رایج ترین شکل زوال عقل است که بیشتر در زنان شایع بوده و 7 تا 10 درصد افراد بالای 65 سال از این بیماری رنج می برند،(3-1). مکانیسم های بیولوژیکی ایجاد کننده آلزایمر ناشناخته است. افزایش سن، فعالیت زیاد آنزیم استیل کولین استراز و در نتیجه کاهش میزان استیل کولین، استرس های اکسیداتیو، عوامل التهابی، نوروتوکسیسیتی وابسته به افزایش میزان گلوتامات و عوامل محیطی متعددی در ایجاد این بیماری دخیل هستند،(۴،۵). از عوامل پاتولوژیک این بیماری تجمع پپتیدهای آمیلوئید بتا در اطراف سلول های مغزی و نوروفیلامنت های نوروفیبریلاری درون سلول های مغزی می باشد،(8-6). آمیلوئید بتا در نتیجه نقص در خانواده آنزیمی سکرتازها و برش ناقص پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا(APP) ایجاد می شود،(۹،۱۰). پلاک های آمیلوئیدی با استفاده از مکانیسمی که هنوز مشخص نیست سبب از بین رفتن فعالیت سیناپسی، ایجاد التهاب، واکنش های اکسیداتیو و کاهش نورونی در نواحی مختلف مغز می شود و از مهم ترین عوامل دخیل در ایجاد بیماری آلزایمر می باشد. در نتیجه این کاهش نورونی یادگیری و حافظه دچار اختلال می شود،(۱۱،۱۲). در این خصوص یکی از نواحی درگیر در حافظه که دچار اختلال در عملکرد آن می شود هیپوکمپ است. هیپوکمپ وظیفه پردازش اطلاعات اولیه برای شکل دهی و ایجاد حافظه را برعهده دارد،(۱۳،۱۴). تحقیقات نشان داده است که تزریق آمیلوئید بتا درون هیپوکمپ مغز سبب اختلال در یادگیری و حافظه موش های صحرایی و بروز نورودژنراسیون و اختلال در عملکرد نورونی می شود،(۱۵،۱۶). پاک سازی نواحی مختلف مغز از حضور آمیلوئید بتا می تواند در بهبود بیماری آلزایمر نقش به سزایی ایفا کند،(17). مکانیسم های مختلفی برای حذف آمیلوئید بتا وجود دارد. یکی از مکانیسم های حذف آمیلوئید بتا به واسطه کبد و با میانجی گری پروتئین وابسته به رسپتور LDL (LRP-1) صورت می گیرد. پروتئین LRP-1 یک رسپتور درگیر در پروسه حذف آمیلوئید بتا توسط کبد می باشد،(۱۸،۱۹). از دیگر مکانیسم های درگیر در این زمینه می توان به بلعیده شدن پپتیدها به وسیله سلول های میکروگلیا و فاگوسیتوز آن ها اشاره کرد،(۲۰،۲۱). میکروگلیاها با ترشح آنزیم های مختلف از جمله نپریلیزین، ماتریکس متالوپروتئاز 9 و پلاسمینوژن در پاک سازی بدن از حضور آمیلوئید بتا نقش مهمی دارد. نپریلیزین یکی از آنزیم های مهم در پروسه کاتابولیسم آمیلوئید بتا و حزف آن از بدن می باشد،(۲۲،۲۴). مطالعات اخیر نشان می دهد که روش های ایمونوتراپی و استفاده از آنتی بادی اختصاصی آمیلوئید بتا در پیشگیری از پیشرفت بیماری آلزایمر موثر می باشد. هم چنین وجود پروتئازهای مختلف در محل سد مغزی-نخاعی یکی دیگر از مکانیسم درگیر در روند زدودن آمیلوئی بتا از بدن می باشد.(۲۵،۲۶)

امروزه گیاهان دارویی به دلیل داشتن اثرات متعدد و عوارض جانبی کمتر توجه جوامع بشری را برای درمان بیماری ها به خود جلب کرده است. اسطوخدوس از جمله گیاهان دارویی خوشبو و معطر می باشد که خواص درمانی متعددی دارد،(27). از جمله اثرات درمانی این گیاه که از خانواده نعناییان می باشد خاصیت ضد التهابی آن می باشد. تحقیقات نشان داده که استفاده از این گیاه سبب کاهش عوامل پیش التهابی در مغز می شود،(28). از دیگر فواید این گیاه می توان به خاصیت آنتی اکسیدانی آن اشاره نمود (29). همچنین این گیاه دارای خاصیت آنتی استیل کولین استرازی و آنتی گوتانات نوروتوکسیسیتی می باشد،(30). اسطوخدوس با دارا بودن این خواص از گیاهانی است که می تواند در بهبود اختلالات حافظه از جمله آلزایمر موثر باشد،(31). در این مطالعه قصد داریم اثر این گیاه را بر پاک سازی آمیلوئید بتا از هیپوکمپ موش های صحرایی آلزایمری بررسی کنیم.

مواد و روش ها

حیوانات

در این آزمایش از موش های صحرایی نر بالغ 220 تا 280 گرمی استفاده شد. حیوانات در شرایط

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

آزمایشگاهی مناسب با درجـــه حرارت 22 درجه سانتی گراد و سیکل نوری 12 ساعت روشنایی/ 12 ساعت تاریکی و نیز رطوبت نسبی هوای بین 40 تا 60 درصد نگهداری شدند. آب و غذای کافی همواره در دسترس حیوانات قرار داشت. در این تحقیق از 40 رت استفاده گردید. حیوانات در دو گروه اصلی سالم و آلزایمری قرار گرفتند. سپس گروه آلزایمری به 4 زیر گروه آلزایمری شاهد، گروه آلزایمری دریافت کننده mg/kg 50، گروه آلزایمری دریافت کننده mg/kg 100 و گروه دریافت کننده mg/kg 200 عصاره اسطوخدوس تقسیم شدند.

ایجاد مدل حیوانی آلزایمری

حیوانات مورد آزمایش به وسیله تزریق کتامین و زایلوزین به نسبت 1 به 7 بیهوش شده و درون دستگاه استرئوتکس قرار گرفتند. سپس جمجه حیوانات توسط دریل دندان پزشکی سوراخ شد و مقدار 2 میکرولیتر از مایع بتا آمیـــلوئید که حـــاوی 10 میـــکروگرم پپتید آمیلوئید بتا بود به وسیله سرنگ همیلتون درون بطن مغز حیوانات تزریق شد. پس از 20 روز مغز تعدادی از حیوانات جدا شد و جهت تایید هیستولوژیکی، لام پاتولوژیک تهیه شد و با استفاده از رنگ آمیزی کنگو رد، پلاک رویت شد. سپس گروه های دریافت کننده عصاره به مدت 20 روز و هروز یک نوبت دوزهای مختلف عصاره را به صورت درون صفاقی دریافت کردند.

تهیه عصاره گیاهی و آماده سازی

بعد از جداکردن سر شاخه های گیاه، شستن و خشک کردن آن ها، 250 گرم از پودر خشک شده گیاه درون یک لیتر آب مقطر قرار می گیرد. لازم به ذکر است که آب باید از قبل جوشانده شده باشد و دمای آن نزدیک نقطه جوش باشد. سپس درب ظرف محتوی مخلوط آب و گیاه به طور کامل بسته شده و بعد از 4 ساعت محتوی ظرف با استفاده از فیلتر صاف می شود. مایع به دست آمده را روی بن ماری قرار داده تا آب آن بخار شود تا جایی که یک ماده قیر مانند به دست آید. عصاره به دست آمده تا زمان استفاده در یخچال(4 درجه) نگهداری می شود. می توان در این مرحله با استفاده از دستگاه فریز درایر و زدودن آب عصاره به دست آمده، آن را به صورت پودر نگهداری کرد.

آزمایشات هیستوپاتولوژیکی

در انتهای آزمایشات مغز حیوانات جدا شد و به منظور فیکس شدن اولیه به مدت 48 ساعت درون فرمالین قرار گرفت. سپس به دستگاه اتوپروسسور منتقل شد و در نهایت درون پارافین مایع قالب گیری شد. بعد از برش گیری با دستگاه میکروتوم و قرار گرفتن روی لام، رنگ آمیزی مخصوص پلاک انجام شد. به طور مختصر برش ها بعد از به آب رسیدن به مدت 20 دقیقه درون محلول آلکالین اشباع شده با نمک NaCl قرار گرفتند سپس 30 دقیقه درون محلول آلکالین کنگو رد قرار گرفت و در نهایت درون گزیلول و آب قرار گرفت. بعد از خشک شدن و فیکس شدن با چسب Entellan زیر میکروسکوپ مشاهده شد و تشکیل پلاک آمیلوئیدی در هیپوکمپ مغز مورد بررسی قرار گرفت.

یافته های پژوهش

در این مطالعه به بررسی تغییرات بافت شناسی هیپوکمپ به عنوان یکی از مناطق حیاتی درگیر در حافظه پرداخته شده است. تزریق پپتید آمیلوئید بتا به صورت i.c.v سبب تشکیل پلاک های آمیلوئیدی درون مغز حیوانات می شود که به صورت لکه های قرمز رنگ به وضوح قابل مشاهده است.(شکلB-1) نتایج به دست آمده نشان می دهد که تزریق عصاره آبی اسطوخدوس سبب کاهش تعداد پلاک ها می شود.

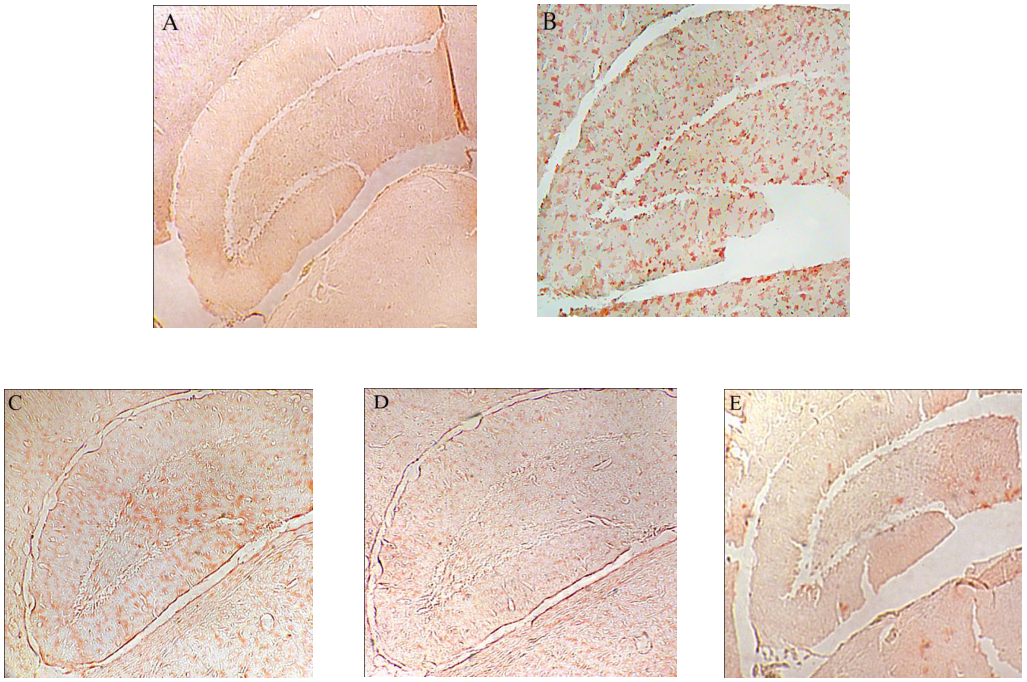
الف-حیوانات گروه سالم و آلزایمری

مقایسه برش های مغزی حیوانات گروه های سالم و آلزایمری نشان دهنده تغییرات قابل مشاهده ای در هیپوکمپ این دو گروه می باشد. هیپوکمپ حیوانات گروه سالم عاری از وجود هرگونه پلاک می باشد (شکل A-1) در حالی که برش های بافتی به دست آمده از گروه دریافت کننده آمیلوئید بتا نشان دهنده تشکـــیل پلاک های آمیـــلوئیدی در ناحیه هیـــپوکمپ می باشـــد.(شـــکلB-1) پـــلاک های آمیلوئیدی به صورت لکه هـــای قرمز رنگ قابل مشاهده هستند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

ب-اثر عصاره اسطوخدوس بر پلاک های آمیلوئیدی تشکیل شده در هیپوکمپ

بعد از تایید تشکیل پلاک های آمیلوئیدی در ناحیه هیپوکمپ، حیوانات گروه های آلزایمری دوزهای مختلف عصاره گیاه را به مدت 20 روز متوالی برای بررسی اثر عصاره بر پاک سازی پلاک های آمیلوئید بتا دریافت نمودند. برش های مغزی به دست آمده از گروه دریافت کننده دوز 50 mg/kg عصاره اسطوخدوس بسیار شبیه گروه آلزایمری شاهد بود که هیچ دوز عصاره ای دریافت نکرده بود.(شکل 1-C) پلاک ها به صورت واضح قابل مشاهده بود که نشان می دهد این دوز از گیاه اثری بر پاک سازی پلاک ها نداشته است. دریافت 100 mg/kg عصاره به مدت 20 روز متوالی سبب زدودن تعدادی از پلاک های ناحیه هیپوکمپ شد. به طوری که مقایسه آن ها با برش های گروه آلزایمری شاهد و نیز گروه دریافت کننده دوز 50 mg/kg، تغییرات قابل ملاحظه ای را در تعداد پلاک ها و نیز تراکم آن ها نشان می داد.(شکل 1-D) افزایش غلظت عصاره به 200 mg/kg سبب پاک سازی هرچه بیشتر پلاک ها از ناحیه هیپوکمپ شد به طوری که برش های این گروه بسیار شبیه به گروه سالم بود.(شکل 1-E) این امر نشان می دهد که عصاره آبی اسطوخدوس به صورت وابسته به دوز سبب پاک سازی پلاک های آمیلوئیدی از مغز حیوانات آلزایمری می شود.



شکل شماره 1.

A: هیپوکمپ گروه کنترل که عاری از وجود هرگونه پلاک آمیلوئیدی می باشد.(39×52 میلی متر)

B: هیپوکمپ گروه آلزایمری شاهد 20 روز بعد از تزریق آمیلوئید بتا که نشان دهنده وجود پلاک های آمیلوئیدی به صورت لکه های قرمز رنگ می باشد.(39×52 میلی متر)

C: هیپوکمپ حیوانات گروه آلزایمری 20 روز بعد از دریافت 50 میلی گرم عصاره اسطوخدوس. پلاک های آمیلوئیدی به وضوح قابل مشاهده می باشد به طوری که هیچ گونه تفاوتی با گروه آلزایمری شاهد ندارد.(39×52 میلی متر)

D: هیپوکمپ حیوانات گروه آلزایمری دریافت کننده 100 میلی گرم عصاره اسطوخدوس. پلاک های آمیلوئیدی در مقایسه با گروه آلزایمری شاهد کاهش پیدا کرده است.(39×52 میلی متر)

E: هیپوکمپ حیوانات گروه آلزایمری دریافت کننده 200 میلی گرم عصاره اسطوخدوس. تعداد و تراکم پلاک های آمیلوئیدی به طور محسوسی کاهش پیدا کرده است به طوری که تفاوتی بین این گروه و گروه کنترل دیده نمی شود.(39×25 میلی متر)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

بحث و نتیجه گیری

تجمع پپتید های آمیلوئید بتا در مغز یکی از مهم ترین عوامل ایجاد نقص نورونی و ایجاد نوروتوکسیسیتی است،(32). مقدار آمیلوئید بتای موجود در مغز بستگی به میزان تولید آن از پروتئین پیش ساز آمیلوئید بتا و میزان دفع آن می باشد. ورود آنتی بادی مخصوص آمیلوئید بتا به مغز و اتصال آن به پپتید های آمیلوئید بتا یکی از مکانیسم های دفع آمیلوئید بتا از مغز می باشد.(۳۳،۳۴)

مطالعه حاضر نشان می دهد که عصاره آبی اسطوخدوس به طور موثری سبب حذف پلاک های آمیلوئیدی از مغز حیوانات آلزایمری می شود. ما در مطالعات قبلی نشان دادیم که عصاره اسطوخدوس به عنوان یک داروی گیاهی سبب بهبود حافظه از دست رفته در حیوانات آلزایمری می شود. اثرات ذکر شده برای عصاره اسطوخدوس اعم از حذف آمیلوئید بتا و بهبود حافظه در یک دوز مشخصی از عصاره نشان داده شده است.(31)

این که عصاره از طریق چه مکانیسمی سبب پاک سازی پلاک های آمیلوئیدی شده است نیاز به مطالعات بیشتری دارد. با توجه به تزریق عصاره به صورت درون صفاقی و اثر آن درون مغز به نظر می رسد که از مایع مغزی نخاعی عبور کرده باشد. از طرفی ممکن است عصاره اسطوخدوس با تحریک سیستم پاک سازی کبد سبب حذف پلاک های آمیلوئیدی شده باشد.

پپتید های آمیلوئید بتا سبب التهاب مغز می شوند،(۳۵،۳۶). شواهد زیادی وجود دارد که نشان می دهد داروهای ضدالتهابی نظیر داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی(NSAIDs) اثر مستقیمی بر پاتولوژی آمیلوئید بتا دارند. از سوی دیگر استفاده از NSAIDs در محیط های حاوی نورون و پپتید آمیلوئید بتا، اثر محافظت کنندگی روی نورون ها را نشان داد،(۳۷،۳۸). عصاره اسطوخدوس نیز دارای اثر ضدالتهابی می باشد. در نتیجه ممکن است اسطوخدوس با اعمال اثر ضدالتهابی، سبب حذف آمیلوئید بتا از مغز شده باشد.(۳۹،۴۰)

برخی عوامل آنزیمی در بدن وجود دارند که مسئول حذف پپتیدهای آمیلوئید بتا از بدن و جلوگیری از تشکیل پلاک در مغز می باشند. یکی از این آنزیم ها نپریلیزین می باشد که در ناحیه پری سیناپتیک و اطراف نورون ها در هیپوکمپ وجود دارد. این آنزیم مسئول تنظیم غلظت آمیلوئید بتا در ناحیه پری سیناپتیک می باشد. کاهش فعالیت این آنزیم منجر به افزایش میزان تشکیل پلاک های آمیلوئیدی در مغز بیماران آلزایمری می شود(۴۱،۴۲). عصاره اسطوخدوس می تواند از طریق افزایش میزان آنزیم نپریلیزین و یا افزایش فعالیت این آنزیم اثر خود را روی پاک سازی پلاک ها گذاشته باشد.

نتایج به دست آمده از مطالعه حاضر نشان داد که عصاره گیاه اثر خود را وابسته به دوز نشان داد به طوری که با افزایش دوز عصاره میزان پلاک ها کاهش یافته است. از طرفی عصاره برای 20 روز متوالی به حیوانات تزریق شد. بنا بر این ممکن است استفاده از دوزهای پایین برای مدت زمان بیشتر سبب پاک سازی بیشتری مشابه دوز بالاتر عصاره شود که نیاز به انجام آزمایشات بیشتری دارد.

سپاسگزاری

این مطالعه برگرفته از پایان نامه و طرح تحقیقاتی 8835 و با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشگاه علوم پزشکی کاشان انجام شده است که بدین وسیله از همکاری این معاونت ها تشکر به عمل می آید.

References

1-Celone KA, Calhoun VD, Dickerson BC, Atri A, Chua EF, Miller SL, et al. Alterations in Memory Networks in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: An Independent Component Analysis. J Neurosci 2006;26:10222-31.

2-Querfurth HW, LaFerla FM . Alzheimer's disease. N Engl J Med 2010;362:329-44.

3-Coyle JT PDaDM. Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. Science 1983;219:1184-90.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

4-Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. Psychol Med 2006;36:441-54.
5-Wilson RS, Bennett DA, Bienias JL, Aggarwal NT, Mendes de Leon CF, Morris MC, et al. Cognitive activity and incident AD in a population-based sample of older persons. Neurology 2002;59:1910-4.
6-Goto Y, Niidome T, Akaike A, Kihara T, Sugimoto H. Amyloid beta-peptide preconditioning reduces glutamate-induced neurotoxicity by promoting endocytosis of NMDA receptor. Biochem Biophys Res Commun 2006;351:259-65.
7-Hoppe JB, Frozza RL, Horn AP, Comiran RA, Bernardi A, Campos MM, et al. Amyloid-beta neurotoxicity in organotypic culture is attenuated by melatonin: involvement of GSK-3beta, tau and neuroinflammation. J Pineal Res 2010;48:230-8.
8-Iqbal K, Alonso Adel C, Chen S, Chohan MO, El-Akkad E, Gong CX, et al. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies. Biochim Biophys Acta 2005; 1739:198-210.
9-Froestl B, Steiner B, Müller WE. Enhancement of proteolytic processing of the [beta]-amyloid precursor protein by hyperforin. Biochem Pharmacol 2003;66: 2177-84.
10-Howlett DR, Simmons DL, Dingwall C, Christie G. In search of an enzyme: the beta-secretase of Alzheimer's disease is an aspartic proteinase. Trends Neurosci 2000; 23:565-70.
11-Wiltfang J, Esselmann H, Cupers P, Neumann M, Kretzschmar H, Beyermann M, et al. Elevation of beta -Amyloid Peptide 2-42 in Sporadic and Familial Alzheimer's Disease and Its Generation in PS1 Knockout Cells. J Biol Chem 2001;276: 42645-57.
12-Cracchiolo JR, Mori T, Nazian SJ, Tan J ,Potter H, Arendash GW. Enhanced cognitive activity-over and above social or physical activity-is required to protect Alzheimer's mice against cognitive impairment, reduce Abeta deposition, and increase synaptic immunoreactivity. Neurobiol Learn Mem 2007;88:277-94.
13-Gulbrandsen TL, Sparks FT, Sutherland RJ. Interfering with post-learning hippocampal activity does not affect long-term consolidation of a context fear memory outside the hippocampus. Behav Brain Res 2013;240:103-9.
14-Horner AJ, Gadian DG, Fuentemilla L, Jentschke S, Vargha-Khadem F, Duzel E. A rapid, hippocampus-dependent, item-memory signal that initiates context memory in humans. Curr Biol 2012;22:2369-74.
15-Podolski IY, Podlubnaya ZA, Kosenko EA, Mugantseva EA, Makarova EG, Marsagishvili LG, et al. Effects of hydrated forms of C60 fullerene on amyloid 1-peptide fibrillization in vitro and performance of the cognitive task. J Nanosci Nanotechnol 2007;7:1479-85.
16-Yamada K, Nabeshima T. Animal models of Alzheimer's disease and evaluation of anti-dementia drugs. Pharmacol Ther 2000;88:93-113.
17-Selkoe DJ. Clearing the brain's amyloid cobwebs. Neuron 2001;32:177-80.
18-Shibata M, Yamada S, Kumar SR, Calero M, Bading J, Frangione B, et al. Clearance of Alzheimer's amyloid-ss(1-40) peptide from brain by LDL receptor-related protein-1 at the blood-brain barrier. J Clin Invest 2000;106:1489-99.
19-Jeynes B, Provias J. Evidence for altered LRP/RAGE expression in Alzheimer lesion pathogenesis. Curr Alzheimer Res 2008;5: 432-7.
20-Cameron B, Landreth GE. Inflammation, microglia, and alzheimer's disease. Neurobiol Dis 2010;37:503-9.
21-Kim YS ,Joh TH. Microglia, major player in the brain inflammation: their roles in the pathogenesis of Parkinson's disease. Exp Mol Med 2006;38:333-47.
22-Fukami S, Watanabe K, Iwata N, Haraoka J, Lu B, Gerard NP, et al. Abeta-degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse brain: synaptic and axonal localization inversely correlating with Abeta pathology. Neurosci Res 2002;43:39-56.
23-Yan P, Hu X, Song H, Yin K, Bateman RJ, Cirrito JR, et al. Matrix metalloproteinase-9 degrades amyloid-beta fibrils in vitro and compact plaques in situ. J Biol Chem 2006;281:24566-74.
24-Iwata N, Tsubuki S, Takaki Y, Shirotani K, Lu B, Gerard NP, et al. Metabolic regulation of brain Abeta by neprilysin. Science 2001; 292: 1550-2.
25-Levites Y, Jansen K, Smithson LA, Dakin R, Holloway VM, Das P, et al. Intracranial Adeno-Associated Virus-Mediated

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

Delivery of Anti-Pan Amyloid beta, Amyloid beta40, and Amyloid beta42 Single-Chain Variable Fragments Attenuates Plaque Pathology in Amyloid Precursor Protein Mice. J Neurosci 2006;26:11923-8.
26-Fakhfouri G, Ahmadiani A, Rahimian R, Grolla AA, Moradi F, Haeri A. WIN5-5212-2 attenuates amyloid-beta-induced neuroinflammation in rats through activetion of cannabinoid receptors and PPAR-gamma pathway. Neuropharmacology 2012;63:653-66.
27-Lis-Balchin M, Hart S. Studies on the mode of action of the essential oil of lavender (Lavandula angustifolia P. Miller). Phytother Res 1999;13:540-2.
28-Huang MY, Liao MH, Wang YK, Huang YS, Wen HC. Effect of lavender essential oil on LPS-stimulated inflamemation. Am J Chin Med 2012;40:845-59.
29-Parejo I, Viladomat F, Bastida J, Rosas-Romero A, Flerlage N, Burillo J, et al. Comparison between the radical scavenging activity and antioxidant activity of six distilled and nondistilled mediterranean herbs and aromatic plants. J Agric Food Chem 2002;50:6882-90.
30-Kraus B, Wolff H, Heilmann J, Elstner EF. Influence of Hypericum perforatum extract and its single compounds on amyloid-[beta] mediated toxicity in microglial cells. Life Sci 2007;81:884-94.
31-Kashani MS, Tavirani MR, Talaei SA, Salami M. Aqueous extract of lavender (Lavandula angustifolia) improves the spatial performance of a rat model of Alzheimer's disease. Neurosci Bull 2011;27:99-106.
32-Forestier A, Douki T, Sauvaigo S, Rosa VD, Demeilliers C, Rachidi W. Alzheimer's disease-associated neurotoxic Peptide amyloid-beta impairs base excision repair in human neuroblastoma cells. Int J Mol Sci 2012;13:14766-87.
33-Nishida Y, Ito S, Ohtsuki S, Yamamoto N, Takahashi T, Iwata N, et al. Depletion of vitamin E increases amyloid beta accumulation by decreasing its clearances from brain and blood in a mouse model of Alzheimer disease. J Biol Chem 2009;284: 33400-8.
34-Bacskai BJ, Kajdasz ST, Christie RH, Carter C, Games D, Seubert P, et al. Imaging of amyloid-beta deposits in brains of living mice permits direct observation of clearance of plaques with immunotherapy. Nat Med 2001;7:369-72.
35-Piermartiri TC, Figueiredo CP, Rial D, Duarte FS, Bezerra SC, Mancini G, et al. Atorvastatin prevents hippocampal cell death, neuroinflammation and oxidative stress following amyloid-beta(1-40) administeration in mice: evidence for dissociation between cognitive deficits and neuronal damage. Exp Neurol 2010;226:274-84.
36-White JA, Manelli AM, Holmberg KH, Van Eldik LJ, Ladu MJ. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid-beta 1-42 on astrocyte-mediated inflammation. Neurobiol Dis 2005;18:459-65.
37-Yan Q, Zhang J ,Liu H, Babu-Khan S, Vassar R, Biere AL, et al. Anti-inflammatory drug therapy alters beta-amyloid processing and deposition in an animal model of Alzheimer's disease. J Neurosci 2003;23:7504-9.
38-Int' Veld BA, Ruitenberg A, Hofman A, Launer LJ, van Duijn CM, Stijnen T, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and the risk of Alzheimer's disease. N Engl J Med 2001;345:1515-21.
39-Lyons A, Griffin RJ, Costelloe CE, Clarke RM, Lynch MA. IL-4 attenuates the neuroinflammation induced by amyloid-beta in vivo and in vitro. J Neurochem 2007;101:771-81.
40-Salminen A, Ojala J, Kauppinen A, Kaarniranta K, Suuronen T. Inflammation in Alzheimer's disease: amyloid-beta oligomers trigger innate immunity defence via pattern recognition receptors. Prog Neurobiol 2009;87:181-94.
41-Iwata N, Takaki Y, Fukami S, Tsubuki S, Saido TC. Region-specific reduction of A beta-degrading endopeptidase, neprilysin, in mouse hippocampus upon aging. J Neurosci Res 2002;70:493-500.
42-Yasojima K, McGeer EG, McGeer PL . Relationship between beta amyloid peptide generating molecules and neprilysin in Alzheimer disease and normal brain. Brain Res 2001; 919: 115-21.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]

Effect of Aqueous Extract of Lavandula Angustifolia on Clearance of Amyloid Beta Plaques

Soheili Kashani M[1], Salami M[2], Rezaei Tavirani M[3], Kafashian M.R[4]*

(Received: 30 Oct. 2012 Accepted: 3 Feb. 2013)

Abstract

Introduction: One of the most common markers in Alzheimer's disease (AD) is amyloid beta (Aβ) plaques. Anti-inflammatory agents including phagocytosis by immune cells, proteolytic enzymes and liver are known to decline the risk of Aβ plaques formation. In the previous study we showed that aqueous extract of Lavandula angustifolia (lavender) improved memory deficits in Alzheimeric rats. Here, we evaluated effect of the lavender extract on the clearance of Aβ plaques in the hippocampus.

Materials & Methods: The animal model of Alzheimer was created with the injection of Aβ 1-42 fragment into the cerebroventricular space of brain. The brain sections were stained using Congo red to confirm formation of Aβ plaques. Twenty days after injection of Aβ 1-42 fragment, the animals received different doses (50, 100 and 200 mg/kg) of the aqueous extract of lavender for a period of 20 days.

Findings: Our results showed that 50 mg/kg of lavender extract did not effectively influence the Aβ plaques. On the other hand, the doses of 100 and 200 mg/kg of the herbal medicine markedly decreased the extent of Aβ aggregates. The higher concentration was more effective.

Discussion & Conclusion: The lavender extract eliminates Aβ plaques in a dose dependent manner. The exact mechanism by which the herbal medicine removes the Aβ aggregates needs to be elucidated.

Keywords: alzheimer, amyloid beta, lavandula angustifolia

1. Student Research Committee, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Physiology Research Center, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran
3. Proteomics Research Center, Faculty of Paramedical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Physiology Department, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
**(corresponding author)*

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-03-28]