

بررسی اثر فراکسیون‌های اتیل استاتی و ان - بوتانلی «کندر» بر حافظه و یادگیری رت به روش ماز آبی موریس

حسین حسین‌زاده^{۱*}، محمد رضانی^۲، یاسمین اختر^۳، سیده تکت‌م ضیائی^۳

۱- استاد، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۲- استاد، گروه بیوتکنولوژی و فارماکوگنوزی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی و علوم دارویی و دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد

۳- داروساز، گروه فارماکودینامی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد
* آدرس مکاتبه: مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، دانشکده داروسازی، صندوق پستی ۹۱۷۷۵ - ۱۳۶۵
تلفن و نمابر: ۸۸۲۳۲۵۱ (۰۵۱۱)

پست الکترونیک: hosseinzadehh@mums.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۷/۶/۳۱

تاریخ تصویب: ۸۸/۹/۹

چکیده

مقدمه: کندر، صمغ به دست آمده از گیاه *Boswellia carterii* از دیرباز در طب سنتی مورد استفاده بوده و به عنوان افزایش دهنده حافظه و مهارت‌های یادگیری استفاده می‌شده است.

هدف: در این تحقیق اثرات تزریق داخل صفاقی فراکسیون‌های کندر روی حافظه سالم و حافظه تخریب شده با هیوسین به روش ماز آبی موریس در رت بررسی شد.

روش بررسی: هر رت به مدت ۵ روز و هر روز یک نوبت (هر نوبت شامل ۴ تجربه) از ۴ ربع حوضچه ماز به طور تصادفی آزمایش شد. مواد و عصاره‌ها به جز هیوسین (۲۰ دقیقه) یک ساعت قبل از شروع آزمایش به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در روز پنجم آزمون حرکتی جعبه باز^۱ جهت بررسی مواد بر روی فعالیت حرکتی صورت گرفت.

نتایج: فراکسیون‌های اتیل استاتی (۰/۱ g/kg) و -N بوتانولی (۰/۱ g/kg) باعث کاهش زمان یافتن سکو در حافظه سالم شد. این اثر با فراکسیون اتیل استاتی بارزتر بود ($p < 0/001$). اثر این فراکسیون‌ها بر روی حافظه تخریب شده توسط هیوسین (۰/۵ mg/kg) نیز بررسی شد. فراکسیون اتیل استاتی (۰/۱ g/kg)، زمان یافتن سکو را نسبت به گروه هیوسین کاهش داد ($p < 0/001$). اثرات این فراکسیون‌ها بر روی فعالیت حرکتی رت به روش جعبه باز بررسی شد. میزان حرکت با این فراکسیون‌ها افزایش معنی‌داری نسبت به کنترل نداشت.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که کندر می‌تواند در رت باعث افزایش توانایی حافظه هم در حافظه سالم و هم در حافظه تخریب شده با هیوسین شود که مکانیسم احتمالی آن ممکن است از طریق سیستم کولینرژیک باشد.

کل واژگان: کندر، حافظه و یادگیری، ماز آبی موریس، هیوسین

¹ Open field



مقدمه

زوال مغزی^۱ ممکن است با علل مختلف از جمله بیماری Alzheimer، Pick، Leury body و اختلالات مغزی و عروقی به وجود آید. به دنبال زوال مغزی اختلالات شناختی و به طور عمده از دست رفتن حافظه رخ می‌دهد. بیماری آلزایمر شایع‌ترین نوع زوال مغزی است که علت ۶۰ - ۵۰ درصد زوال مغزی در سنین بالای ۶۵ است. تاکنون درمان موفقی جهت درمان زوال مغزی و به طور عمده بیماری آلزایمر معرفی نشده است. طی مطالعات گذشته تعدادی مهارکننده AchE مانند Rivastigmine و Galantamine، استروژن‌ها و داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی جهت درمان یا پیشگیری بیماری آلزایمر استفاده شده‌اند [۱]. علی‌رغم استفاده وسیع مهارکننده‌های AchE، مطالعات جدید نشان می‌دهد این ترکیبات اثر چندانی در درمان زوال مغزی با علل غیر از بیماری آلزایمر ندارد [۲].

علاوه بر داروهای شیمیایی به طور گسترده‌ای از گیاهان نیز جهت درمان اختلالات شناختی استفاده یا به طور تجربی مورد تحقیق قرار گرفته‌اند. از این گونه گیاهان می‌توان به *S. lavandulaefolia* [۴]، *Ginko biloba* [۳]، *Mريم گلی* [۴]، *Bacopa monniera* [۵]، *Melissa officinalis* [۶] و *Panax ginseng* [۶] و غیره اشاره کرد.

گیاه کندر^۲ از خانواده Burseraceae درختی و تماماً پوشیده از کرک‌های پنبه‌ای است. صمغی معطر، تلخ با نام *Olibanum* دارد که واجد اثرات فارماکولوژیکی است. از ترکیبات شیمیایی و اجزای آن می‌توان آرابین و سورین غیرمحلول در الکل [۷] و اولیبا نورزن و بتا اسید بوزویلیک به صورت آزاد، اسانس، α و β پینن، هودولین، بورنئول، کاریوفیلین، سیمن و کارون نام برد [۸]. به طور کلی ۲۱ گونه آن به طور سنتی در جنوب نیجریه توسط گیاه‌شناسان برای بهبود اختلالات مغزی (گونه *B. dalzielii*) مانند فراموشی، کم‌خوابی، جنون و تب روماتیسمی در سالخورده‌گی گزارش شده است [۹]. پوست ساقه همین‌گونه خاصیت ضدقارچی

نشان داده است [۱۰] و برای درمان اختلالات گوارشی استفاده شده است [۱۱] و ریشه و ساقه آن آنتی دوت مارگزیدگی و تیره‌های زهرآلود بوده است. برگ‌ها و ساقه در درمان کزاز، تاول، خونریزی‌های داخلی، سرفه، زکام و بیماری‌های پوستی مورد استفاده بوده و اسید بوزویلیک بر علیه رد پیوند به جای استروئید قابل استفاده است چون اثر ضدالتهابی دارد [۱۲].

در تحقیقات صورت گرفته به روش یادگیری توسط محرک‌های شرطی، عصاره آبی کندر سرعت یادگیری و تقویت حافظه را در رت افزایش داده [۱۳] و همچنین تجویز آن در دوران بارداری و شیردهی باعث تقویت روند یادگیری و حافظه در موش‌های نسل بعدی شده است [۱۴]. روش ماز آبی موریس قبلاً جهت بررسی اثر گیاهان یا داروها مانند زعفران [۱۵] و باکلوفن [۱۶] بر حافظه و یادگیری رت استفاده شده است، ولی اثر فراکسیون‌های کندر تا به حال با این روش بررسی نشده است، از این رو در این مطالعه اثر عصاره‌های اتیل استاتی و ان - بوتانلی کندر بر روی حافظه سالم و تخریب شده با هیوسین به روش ماز آبی موریس در رت بررسی شد.

مواد و روش‌ها

حیوان

رت‌های نر بالغ از نژاد ویستار^۱ با محدوده وزنی ۲۵۰ - ۱۸۰ گرم در مرکز نگهداری و تکثیر حیوانات دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی مشهد تهیه و مورد استفاده قرار گرفتند. حیوانات به گروه‌های ۶ تایی تقسیم شدند و در قفس‌های مخصوص با شرایط دوره روشنایی - تاریکی ۱۲ ساعته و دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. هیچ‌گونه محدودیت غذا یا آب برای حیوانات وجود نداشت.

مواد

مواد مورد بررسی شامل فراکسیون اتیل استاتی و ان - بوتانلی کندر تهیه شده از صمغ گیاه و پودر هیوسین از شرکت فلوکا بودند.

^۱ Wistar^۱ Dementia^۲ *Boswellia carterii*

عصاره‌گیری

فراکسیون اتیل استاتی

برای عصاره‌گیری از روش خیساندن در حضور گرما استفاده شد. ۵۰ گرم صمغ کندر پودر شد سپس داخل ظرف شیشه‌ای ریخته و به آن ۳۰۰ میلی‌لیتر اتیل استات افزوده و سپس روی بن‌ماری گرم شد. بعد مخلوط توسط پنبه و کاغذ صافی، صاف شد. با کمک دستگاه حذف حلال در خلاء اتیل استات حذف شد و تولید عصاره تغلیظ شده اتیل استاتی نمود.

فراکسیون ان- بوتانلی

رسوب حاصل از مرحله قبلی خشک شده و دوباره با ۳۰۰ میلی‌لیتر، ان - بوتانول استخراج شد. مخلوط ابتدا توسط پنبه و سپس کاغذ صافی صاف شد. محلول حاصل حذف حلال شد که تولید فراکسیون ان - بوتانلی نمود. عصاره‌ها در یخچال نگهداری شدند و از نظر اثرات بر روی حافظه و یادگیری بررسی شدند.

شناسایی کندر

کندر در سال ۱۳۸۱ از عطاری معتبر در مشهد خریداری شده و در بخش هرباریوم دانشکده داروسازی مشهد تایید اولیه شده است. برای تایید بیشتر، از روش TLC استفاده و کروماتوگرام حاصل با نمونه‌های دیگر کندر مقایسه شد [۱۷]. مقایسه نقاط کروماتوگرام حاصل از محلول اولیه کندر با نمونه‌های شاهد، شباهت گونه مورداستفاده را بیشتر با گونه *B. carterii* تأیید می‌کند.

آزمون حافظه و یادگیری

جهت ارزیابی اثر مواد بر روی حافظه و یادگیری فضایی روش ماز آبی موریس استفاده شد. دستگاه ماز آبی موریس^۱ مورد استفاده از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه رنگ با قطر ۱۳۶ و ارتفاع ۶۰ سانتی‌متر تشکیل شده بود که تا ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر آن با آب 1 ± 20 درجه سانتی‌گراد پر می‌شد.

یک سکوی کوچک از جنس فلز تیره رنگ شده با قطر ۱۰ سانتی‌متر تا یک سانتی‌متر زیر سطح آب در مرکز ربع دایره جنوب غربی قرار داشت. آزمایش‌ها در اتاق نسبتاً تاریکی انجام می‌گرفت که علایم قابل رؤیتی در چهارطرف آن نصب شده بود و حیوان می‌توانست با استفاده از این علایم موقعیت سکوی پنهان را پیدا کند. موش به طور تصادفی از یکی از ربع‌های حوضچه آزاد می‌شد و زمان پیدا کردن سکو توسط آزمایشگر ثبت می‌شد. هر موش به مدت ۵ روز و هر روز یک نوبت (هر نوبت شامل ۴ تجربه) از ۴ ربع حوضچه به طور تصادفی تحت آزمایش قرار می‌گرفت. در هر تجربه حیوان به طوری که صورتش به طرف دیواره استوانه باشد از یکی از چهار نقطه شروع (شمال، جنوب، شرق یا غرب) در آب رها می‌شد. هر یک از چهار نقطه شروع در هر نوبت یک بار استفاده می‌شد. یک تجربه زمانی به اتمام می‌رسید که موش بر روی سکو رفته و یا ۹۰ ثانیه گذشته باشد. سپس ۳۰ ثانیه به حیوان فرصت داده می‌شد و پس از آن، تجربه بعدی شروع می‌شد. موش‌هایی که محل سکو را پیدا نمی‌کردند توسط آزمایشگر به روی سکو منتقل شده و اجازه می‌یافتند ۳۰ ثانیه در آنجا بمانند. پس از اتمام تجربه چهارم موش‌ها از حوضچه خارج می‌شدند. مواد و عصاره‌ها به جز هیوسین (۳۰ دقیقه) یک ساعت قبل از شروع آزمایش به صورت داخل صفاقی تزریق شد. در روز پنجم یک سری آزمون‌های حرکتی به صورت جعبه باز بر روی حیوانات انجام می‌شد [۱۵، ۱۶].

تعیین فعالیت حرکتی، آزمون جعبه باز^۱

پس از تزریق ماده مورد بررسی این آزمون در اتاقی که شرایط اتاق نگهداری حیوانات را داشت در محفظه‌ای چوبی به طول‌های ۱۰۰ × ۱۰۰ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر که با رنگ سفید پوشیده شده بود، انجام شد. داخل محفظه چوبی با خط‌های قرمز رنگ به ۲۵ خانه تقسیم شده بود که هر خانه ۲۰ × ۲۰ سانتی‌متر بود. حیوانات در زمان مقرر در خانه مرکزی قرار داده می‌شدند و اعمال آنها به مدت ۵ دقیقه مورد

¹ Open field activity¹ Morris Water Maze

در روز پنجم باعث کاهش معنی‌دار ($p < 0.001$) در زمان یافتن سکو در حیوانات شد (شکل شماره ۱).

حافظه تخریب شده

هیوسین با دوز ۰/۵ mg/kg باعث افزایش زمان یافتن سکو نسبت به گروه کنترل شد. در روز پنجم دوز ۰/۱ g/kg عصاره اتیل استاتی با هیوسین باعث کاهش معنی‌دار ($p < 0.001$) زمان پیدا کردن سکو توسط حیوانات نسبت به هیوسین شد (شکل شماره ۲).

آزمون جعبه باز

عصاره ان- بوتانولی کندر باعث کاهش و عصاره اتیل استاتی باعث افزایش فاکتورهای آزمون حرکتی نسبت به کنترل شدند. عصاره اتیل استاتی کندر به همراه هیوسین باعث افزایش فاکتورهای حرکتی نسبت به هیوسین گردید که از نظر آماری معنی‌دار نبود (شکل شماره ۳).

بررسی قرار می‌گرفت. فاکتورهای موردبررسی شامل تعداد دفعاتی بود که حیوان در ۹ خانه مرکزی^۱ و ۱۶ خانه محیطی^۲ قرار می‌گرفت. تعداد دفعاتی که حیوان در کل خانه‌های جدول^۳ قرار می‌گرفت نیز شمارش می‌شد [۱۸].

آنالیز آماری داده‌ها

داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار گزارش شده است. پس از انجام آزمون ANOVA و در صورت معنی‌دار بودن آن از آزمون Tukey-Kramer استفاده شد. نتایج با $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

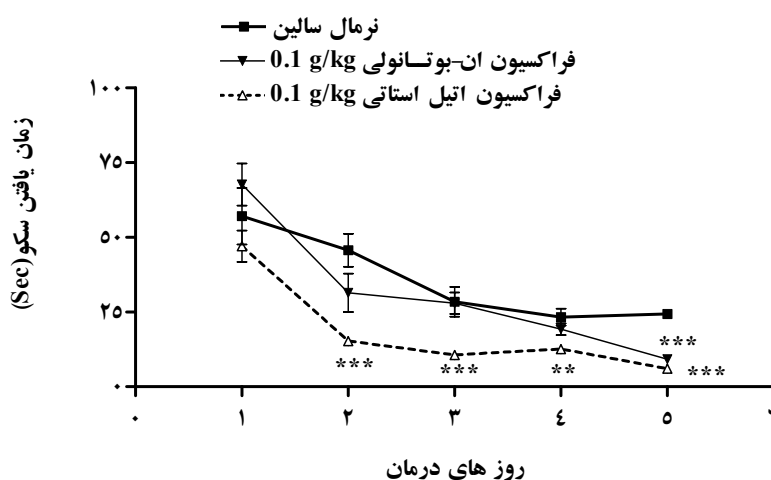
نتایج

آزمون ماز آبی موریس

حافظه سالم

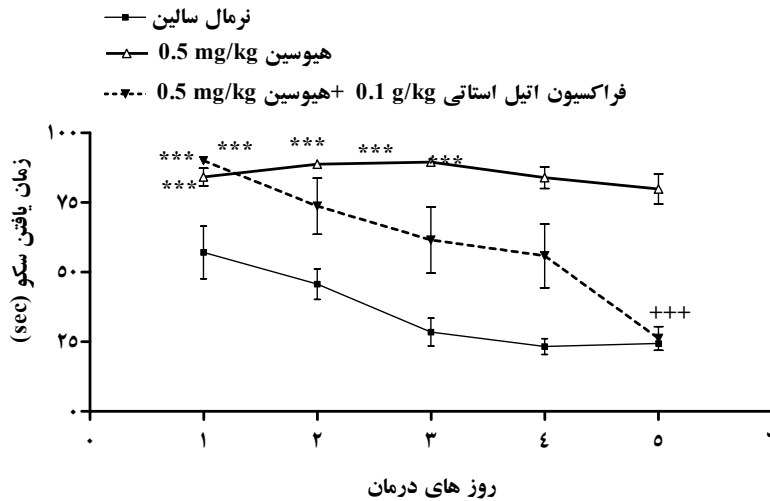
عصاره اتیل استاتی کندر با دوز ۰/۱ g/kg در روزهای دوم تا پنجم آزمون باعث کاهش معنی‌دار زمان یافتن سکو در حیوانات شد. عصاره ان- بوتانولی کندر با دوز ۰/۱ g/kg فقط

¹ Central Locomotion ² Peripheral L.
³ Total L.

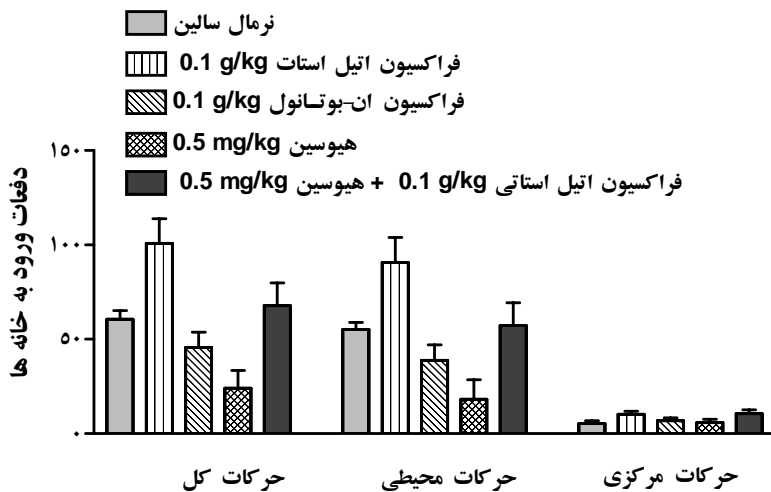


شکل شماره ۱- اثر عصاره ان- بوتانولی و اتیل استاتی صمغ رزینی گیاه *Boswellia carterii* (کندر) بر زمان پیدا کردن سکو توسط ۶ رت نر در آزمون ماز آبی موریس در حافظه سالم. نتایج با گروه کنترل مقایسه شده‌اند، هر نقطه نشانگر میانگین \pm خطای معیار می‌باشد (آزمون Tukey-Kramer $p < 0.001$ ، $p < 0.01$ (**)).





شکل شماره ۲- اثر عصاره اتیل استاتی صمغ رزینی گیاه *Boswellia carterii* (کندر) بر زمان پیدا کردن سکو توسط ۶ رت در آزمون ماز آبی موریس در حافظه تخریب شده با هیوسین. نتایج با گروه کنترل منفی (نرمال سالین $p < 0.001$) و کنترل مثبت (هیوسین $p < 0.001$) مقایسه شده‌اند، هر نقطه نشانگر میانگین \pm خطای معیار می‌باشد (آزمون Tukey-Kramer).



شکل شماره ۳- اثر عصاره ان- بوتانولی و اتیل استاتی صمغ رزینی گیاه *Boswellia carterii* (کندر) بر حرکات ۶ رت در حرکات کلی (Total Locomotion)، محیطی (Peripheral L.) و مرکزی (Central L.) در آزمون جعبه باز در حافظه سالم و تخریب شده با هیوسین. نتایج با گروه کنترل مقایسه شده‌اند، هر نقطه نشانگر میانگین \pm خطای معیار می‌باشد (آزمون ANOVA).

بحث

که روی کندر صورت گرفته ثابت شده که عصاره آبی کندر دارای اثرات افزایش‌دهنده حافظه و یادگیری به میزان ۹۰ درصد با غلظت‌های ۱۰ - ۵ درصد است [۱۳]. کندر در دوران بحرانی رشد و نمو سیستم عصبی جنین و نوزاد رت روی افزایش قابلیت‌های یادگیری موثر است [۱۴]. مطالعه ما

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که در مجموع کندر در رت می‌تواند باعث افزایش توانایی حافظه در حافظه سالم و هم در حافظه تخریب شده با هیوسین شود و به نظر می‌رسد عصاره اتیل استات این گیاه بهترین اثر را داراست. اخیراً در تحقیقاتی



مهاری روی انقباض روده‌ها داشته‌اند [۲۳] و برای درمان اسهال نیز مؤثر می‌باشند. بتا - کاریوفیلین (β -Caryophyllene) که از اجزای کندر می‌باشد، اثر مهاری روی استیل کولین در روده‌ها داشته است [۲۴]. ممکن است این اثر نشان از تفاوت فعالیت کندر در محیط و مغز باشد.

نتیجه‌گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که مصرف کندر در رت می‌تواند باعث افزایش توانایی حافظه و یادگیری، هم در حافظه سالم و هم در حافظه تخریب شده با هیوسین شود که مکانیسم احتمالی آن تقویت سیستم کولینرژیک می‌باشد. به نظر می‌رسد که عصاره اتیل استات از این گیاه اثر بهتری داشته باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تامین هزینه‌های این طرح قدردانی می‌شود.

نیز نشان‌دهنده تاثیر قابل توجه کندر در بالابردن روند افزایش سرعت یادگیری و تقویت حافظه است. عصاره کندر به طور اعم و عصاره اتیل استاتی به عنوان جزئی از کندر به طور خاص در افزایش حافظه و میزان یادگیری موثر است. مطالعات نشان داده است که سیستم کولینرژیک و به خصوص استیل‌کولین نقش مهمی در فرآیند حافظه و یادگیری ایفا می‌کند [۱۹]. آلفا - پینن در کندر [۸] موجود بوده و دارای اثر مهاری روی استیل کولین استراز می‌باشد [۲۰] که باعث تقویت سیستم کولینرژیک در مغز می‌شود. احتمالاً کندر از طریق این مکانیسم می‌تواند باعث افزایش قدرت حافظه و یادگیری شود.

مطالعات نشان داده است که اسید بوزولیک موجود در کندر، به عنوان مهارکننده به خصوص COX-I و تا حدودی COX-II مطرح می‌باشد [۲۱]. سیکلو اکسیژنازها در آسیب‌شناسی آلزایمر نقش داشته ولی تاثیر مهارکننده‌های آنها در درمان این بیماری اندک یا بی‌اثر است [۲۲]. همچنین نتایج آزمون حرکت نشان داد که کندر اثر معنی‌داری بر فعالیت حرکتی نداشته است و اثر بر حافظه جدا از این فعالیت است. دو ترکیب آلفا و بتا - پینن که در کندر موجود می‌باشند اثر

منابع

1. Bejar C, Wang RH and Weinstock M. Effect of rivastigmine on scopolamine-induced memory impairment in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2001; 383: 231 - 40.
2. Perry NS, Houghton PJ, Theobald A, Jenner P and Perry E.K. In vitro inhibition of human erythrocyte acetylcholine-sterase by *Salvia lavandulafolia* essential oil and constituent terpens. *J. Pharm. Pharmacol.* 2000; 62: 845 - 902.
3. Gajewski A and Hensch SA. *Ginkgo biloba* and memory for amaze. *Psychol. Rep.* 1999; 84: 481 - 4.
4. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi AH and Khani M. *Salvia officinalis* extract in the treatment of patients with moderate Alzheimer's disease: a double blind, randomized and placebo-controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003; 28: 53 - 9.
5. Perry NSL, Houghton PJ, Jenner P, Keith A and Perry EK. *Salvia lavandulaefolia* essential oil inhibits cholinesterase in vivo. *Phytomed.* 2002; 9: 48 - 51.
6. Nitta H, Matsumoto K, Shimizu M, Ni, XH and Watanabe H. *Panax ginseng* extract improves the scopolamine-induced disruption of 8-arm radical maze performance in rats. *Biol. Pharmac. Bull.* 1995; 18: 1439 - 42.
7. Mahajan B, Taneja SC, Sethi VK and Dhar KL. Two triterpenoids from *Boswellia serrata* gum resin. *J. Phytochem.* 1995; 39: 453 - 5.
8. Duke JA. Handbook of Phytochemical Constituent of GRAS Herbs and other Economic



- Plants. 1st ed. CRC Press. Washington. 2001, pp: 285 - 6.
9. Nwosu MO. Herbs for mental disorders. *Fitoterapia*. 1999; 70: 28 - 63.
10. Adelakum EA, Finbar EAV, Agina SE and Makinde AA. Antimicrobial activity of *Boswellia dalzielii* stem bark. *Fitoterapia*. 2001; 72: 822 - 4.
11. Kriegelstein CF, Anthony C and Rijiken EJM. Acetyl-11 keto- β -boswellic acid, a constituent of a herbal medicine from *Boswellia serrata* resin, attenuates experimental ileitis. *Int. J. Colorectal Dis.* 2001; 16: 88 - 95.
12. Dahmen V, Dirsch O, Fan LM, Shen K and Broelsch CC. Boswellic acid, potent anti-inflammatory drug, inhibits rejection to the same extent as high dose steroids. *Trans. Proc.* 2001; 33: 539 - 41.
13. Alaei H, Moatar F, Toori L Alaei H, Moatar F and Toori L. Effects of the abstract of Oliban on learning and memory. *J. Qazvin Univ. Med. Sci.* 1999; 11: 21 - 28.
14. Behnam-Rrasouli M, Hoseinzadeh H and Ghafari G. The effects of olibanum aqueous extraction during pregnancy and lactation on the learning behavior and memory near rat newborns *J. SCI. (Teacher Training University)*. 2001; 1: 1 - 13.
15. Hosseinzadeh H and Ziaee T. Effects of saffron extract and its constituents, safranal and crocin, on scopolamine induced deficit and impact memory in rat spatial learning. *J. Med. Plants* 2006; 19: 40 - 50.
16. Nakagawa Y and Takashima T. The GABA_B receptor antagonist CGP36742 attenuates the baclofen on scopolamine induced deficit in Morris water maze task in rats. *Brain Res.* 1997; 766: 101 - 6.
17. Harrfield EM, Hairfield HJ and Pentzlundy HA. Rapid test for identification of incens resins. *Perfum. Flavor.* 1984; 9: 33 - 6.
18. Pardon MC, Perez-Diaz F, Joubert C and Cohen-salmon C. Age-dependent effects of a chronic ultramild stress procedure on open-field behavior in B6DZF1 femal mice. *Physiol. Behav.* 2000; 70: 7 - 13.
19. Buccafusco JJ and Terry AV Jr. Multiple central nervous system targets for eliciting beneficial effects on memory and cognition. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 295: 438 - 46.
20. Savelev S, Okello E, Perry NS, Wilkins RM and Perry EK. Synergistic and antagonistic interactions of anticholinesterase terpenoids in *Salvia lavandulaefolia* essential oil. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2003; 75: 661 - 8.
21. Siemoneit U, Hofmann B, Kather N, Lamkemeyer T, Madlung J, Franke L, Schneider G, Jauch J, Poeckel D and Werz O. Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids. *Biochem. Pharmacol.* 2008; 15: 503 - 13.
22. Ho L, Qin W, Stetka BS and Pasinetti GM. Is there a future for cyclo-oxygenase inhibitors in Alzheimer's disease? *CNS Drugs.* 2006; 20: 85 - 98.
23. Sadraei H, Asghari GR, Hajhashemi V, Kolagar A and Ebrahimi M. Spasmolytic activity of essential oil and various extracts of *Felula gummosa* Boiss. on ileum contractions. *Phytomedicine.* 2001; 8: 370 - 6.
24. Limberger RP, Sobral MEG, Zuanazzi JAS, Moreno PRH, Schaporal EES and Henriques AT. Biological activities and essential oil composition of leaves of *Blepharocalyx salicifolius*. *Pharmac. Biol.* 2001; 39: 308 - 11.

