

مقاله مروری

اثرات نورولوژیک و محافظت عصبی گیاه *بادرنجبویه* با نام علمی *Melissa officinalis L.*

میلاذ ایرانشاهی^۱، بهجت جوادی^{۲*}

^۱ استادیار گروه فارماکوتوزی، دانشکده داروسازی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
^۲ استادیار گروه داروسازی سنتی، دانشکده داروسازی مشهد، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۲/۲۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۱۲/۲۸

چکیده

مقدمه: *بادرنجبویه* با نام علمی *Melissa officinalis L.* گیاهی است از خانواده نعنائیان که در طب سنتی ایران در درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های نورولوژیک همچون فراموشی، صرع، فلج، سکنه مغزی، میگرن و سرگیجه مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات فارماکولوژیک بسیاری نشان‌دهنده اثرات محافظت عصبی *بادرنجبویه* و ماده مؤثر اصلی آن (رزمارینیک اسید) می‌باشند. با توجه به شیوع بالای بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی و آلزایمر و نیز با توجه به استفاده از *بادرنجبویه* به‌عنوان داروی مؤثر در درمان این بیماری‌ها در طب سنتی، در مقاله مروری حاضر به تعیین اثرات این گیاه و ترکیبات اصلی آن بر بیماری‌های عصبی و نیز اثرات محافظت عصبی آن‌ها پرداخته شد.

مواد و روش‌ها: مطالعه حاضر از نوع مرور منابع (Review Article) می‌باشد. در این مطالعه کتاب‌های مهم طب و داروسازی سنتی و همچنین پایگاه‌های داده‌پردازی معتبر علمی جهت یافتن کاربردهای گیاه در بیماری‌های عصبی و مرتبط با سیستم اعصاب مرکزی از دیدگاه طب سنتی مورد جستجو و بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: *بادرنجبویه* با مکانیزم‌های متفاوتی از جمله سرکوب استرس اکسیداتیو، مهار استیل‌کولین‌استراز، تحریک گیرنده‌های استیل‌کولین و گابا-A و مهار آنزیم‌های متالوپروتئیناز-۲ و مونوآمین اکسیداز اثرات خود را اعمال می‌نماید. شکل خوراکی *بادرنجبویه* به مدت هشت هفته عموماً در درمان بیماری‌های مذکور مؤثر بوده و بدون عارضه می‌باشد.

نتیجه‌گیری: استفاده از گیاه *بادرنجبویه* به‌عنوان داروی کمکی برای درمان برخی از بیماری‌های سیستم عصبی به‌ویژه آلزایمر می‌تواند باعث بهبود و جلوگیری از پیشرفت این بیماری‌ها گردد.

کلمات کلیدی: آلزایمر، استیل‌کولین‌استراز، *بادرنجبویه*، بیماری‌های عصبی، بیماری‌های نورولوژیک

مقدمه

بادرنجبویه با نام علمی *Melissa officinalis L* گیاهی است از خانواده نعنائیان که در طب سنتی ایران در درمان طیف وسیعی از بیماری‌ها از جمله بیماری‌های روانی و نورولوژیک، بیماری‌های قلبی-عروقی، آسم، دیابت و مشکلات گوارشی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱). بیماری‌هایی همچون فراموشی، صرع، فلج، سکته مغزی، لرزش، میگرن و سرگیجه از جمله مهم‌ترین بیماری‌های نورولوژیکی می‌باشند که در طب ایرانی به کمک *بادرنجبویه* درمان می‌شوند. این گیاه در بسیاری از فارماکوپه‌های گیاهی جهان از جمله فارماکوپه‌های گیاهی ایران، بریتانیا و اروپا وجود دارد. در مونوگراف‌های کمسیون E نیز به *بادرنجبویه* و ویژگی‌ها و اثرات درمانی آن اشاره شده است (۲-۵). این گیاه به‌عنوان یک سبزی خوراکی و یک غذای فراسودمند به‌منظور پیشگیری از بسیاری از بیماری‌ها همچون سرطان و فراموشی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۶). مطالعات فارماکولوژیک درون‌کشتگاهی، حیوانی و بالینی بسیاری نشان‌دهنده اثرات محافظت عصبی و نورولوژیک *بادرنجبویه* و ماده مؤثر اصلی آن (رزمارینیک اسید) می‌باشند (۷،۸). در دهه‌های اخیر، بسیاری از داروهای بسیار مؤثر از جمله وین‌کریستین و وین‌بلاستین، تاکسول و دیگوکسین از منابع طبیعی استخراج گردیده‌اند (۹)؛ بنابراین بررسی اثرات مختلف گیاهان دارویی به‌ویژه گیاهان مورد استفاده در طب سنتی سرزمین‌های مختلف می‌تواند برای کشف و تولید داروهای جدید راه‌گشا باشد. با توجه به شیوع بالای بیماری‌های سیستم اعصاب مرکزی و آلزایمر و نیز با توجه به مورد توجه بودن گیاه *بادرنجبویه* به‌عنوان داروی مؤثر در درمان این بیماری‌ها در طب سنتی، در مقاله مروری حاضر به تعیین اثرات این گیاه و ترکیبات اصلی آن بر بیماری‌های عصبی و نیز اثرات محافظت عصبی آن‌ها

پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مرور منابع (Review Article) می‌باشد. به‌منظور انجام این مطالعه، ابتدا کتاب‌های مهم طب و داروسازی سنتی ایران از جمله "ذخیره خوارزمشاهی" تألیف سید اسماعیل جرجانی، "قانون در طب" تألیف ابن‌سینا، "کامل الصناعه الطبیه" تألیف اهوازی و "مخزن الادویه" تألیف عقیلی خراسانی برای یافتن کاربردهای اندام‌های مختلف گیاه *بادرنجبویه* در درمان بیماری‌های مختلف سیستم اعصاب مرکزی از دیدگاه طب سنتی ایران مورد بررسی قرار گرفتند. واژه‌های کلیدی مورد استفاده در این جستجو شامل "بادرنجبویه"، "بادرنبویه"، "ترنجان" و "مفرح القلب" می‌باشند. در مرحله بعد، پایگاه‌های داده‌پردازی معتبر علمی همچون Pubmed، Science direct، Scopus و Google scholar با استفاده از کلمات کلیدی "Melissa officinalis"، نام انگلیسی گیاه (*Lemon Balm*) و نیز مهم‌ترین ترکیبات فیتوشیمیایی آن (از جمله رزمارینیک اسید و سیترال) جهت یافتن اثرات محافظت عصبی و نیز اثرات گیاه بر خلق، عملکردهای شناختی و حافظه مورد جستجو قرار گرفتند. نتایج حاصل از این دو جستجو در بخش یافته‌ها ارائه گردیده‌اند. جزئیات مطالعات فارماکولوژیک مورد استفاده در جدول ۱ گزارش شده است.

نتایج

الف. ویژگی‌های گیاه‌شناسی

بادرنجبویه گیاهی است چندساله با رایحه لیمو که ساقه افراشته، منشعب و چهارگوش آن تا ارتفاع ۳۰ تا ۱۲۵ سانتی‌متر رشد می‌کند. تمامی اندام‌های این گیاه پوشیده از موهای کوتاه و نرم می‌باشند. همچنین برگ‌های آن دارای

جدول ۱: اثرات نورولوژیک و محافظت عصبی گزارش شده بادرنجبویه

اثرات	نوع عصاره	مقدار مصرف	مدل مطالعه	ارگانیزم مورد مطالعه	نتایج	منابع
اثرات محافظت عصبی	تیمار سلول‌ها با عصاره متانولی	۶۰ تا ۸۰ میکروگرم بر میکرولیتر	برون تن	سلول‌های PC12	محافظت سلول‌های PC12 در مقابل سمیت آب‌اکسیژنه در آزمون‌های MTT و LDH	(۷)
	عصاره‌های آبی و متانولی	۲۰ تا ۱۲۰ میکروگرم بر میکرولیتر	برون تن	سلول‌های PC12	کاهش درصد تولید گونه‌های فعال اکسیژن	(۷)
	عصاره اتانولی فراکسیون اسیدی آن	۱۰ میکروگرم بر میکرولیتر	برون تن	سلول‌های PC12	محافظت سلول‌های PC12 در مقابل تغییرات اکسیداتیو و مرگ سلولی حاصل از بتا آمیلوئید	(۸)
	عصاره آبی	۱۰ میکروگرم بر میکرولیتر	برون تن	کشت نورون‌های ابتدایی ناحیه هیپوکامپ	۲۰ درصد کاهش در مرگ نورونی ناشی از آپوپتوز	(۲۱)
	روغن فرار	۱۰ میکروگرم بر میکرولیتر	برون تن	نورون‌های ابتدایی انسانی	محافظت کشت نورون‌ها در برابر هیپوکسی	(۲۳)
	روغن فرار	۱۰ میکروگرم بر میکرولیتر	درون تن	موش‌های صحرایی نر نژاد اسپراگ دالی (Sprague Dawley)	کاهش فعالیت کاسپاز ۳ و سلول‌های تانل مثبت و آسیب نورونی هیپوکامپ	(۸)
	عصاره اتانولی	-	برون تن	-	اثرات مهارکننده استیل کولین استراز برابر با $1/72 \pm 0.16$ معادل فیزوستیگمین بر میلی گرم عصاره	(۲۸)
	فراکسیون اتیل استاتی عصاره هیدروالکلی	۱ میلی‌گرم بر میکرولیتر	برون تن	-	تقریباً ۵۰ درصد مهار استیل کولین استراز	(۲۹)
	عصاره اتانولی روغن فرار جوشانده آبی	۰/۵ میلی‌گرم بر میکرولیتر ۱ میلی‌گرم بر میکرولیتر ۵ میلی‌گرم بر میکرولیتر	برون تن	-	اثرات مهارکننده استیل کولین استراز عصاره اتانولی، آبی و روغن فرار به ترتیب برابر با ۰/۸، ۵۳/۱ و ۶۵/۳ درصد	(۳۱)
	اثرات بر خلق، عملکردهای شناختی و حافظه	فراکسیون اسیدی عصاره اتانولی	۱-۳۰ میکروگرم بر میکرولیتر	برون تن	کشت نورون‌های گرانولی مخچه‌ای	محافظت از سمیت سلولی ناشی از آمیلوئید بتا، کاهش میزان فعالیت آنزیم استیل کولین استراز
عصاره اتانولی		۲۰۰ میلی‌گرم بر میکرولیتر، تزریق داخل صفاقی	درون تن	موش صحرایی نر نژاد ویستار	افزایش یادگیری و حافظه در رت‌های نرمال و بهبود نقص یادگیری القاشده با اسکوپولامین	(۳۹)
عصاره هیدروالکلی (۵۰ درصد)		تجویز خوراکی ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم	درون تن	موش صحرایی	بهبود حافظه درازمدت در آزمون آموزش یادگیری اجتنابی غیرفعال در رت‌ها	(۴۰)
روغن فرار		دو بار در روز ماساژ صورت و بازوها	کارآزمایی بالینی دوسویه ناآگاه کنترل شده با دارونما	مبتلایان به دمانس شدید	۳۵ درصد بهبود بی‌قراری در گروه مداخله و ۱۱ درصد در گروه دارونما افزایش معنادار کیفیت زندگی در گروه مداخله	(۴۵)
عصاره اتانولی		تجویز خوراکی تک‌دوز ۶۰۰ میلی‌گرم	کارآزمایی بالینی دوسویه ناآگاه کنترل شده با دارونما	داوطلبین سالم	بهبود خلق و عملکرد شناختی	(۴۶)

ادامه جدول ۱.

(۴۷)	کاهش بی‌قراری و بهبود عملکردهای رفتاری و شناختی	بیماران مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط	کارآزمایی بالینی دوسویه ناآگاه کنترل شده با دارونما	۶۰ قطره (حاوی ۵۰۰ میکروگرم سیترال در هر میلی‌لیتر) در روز به مدت ۱۶ هفته	عصاره هیدروالکلی
(۴۸)	کاهش معنادار رتبه‌های علائم روان‌تنی، اضطراب، اختلالات خواب و عملکرد اجتماعی گروه مداخله نسبت به گروه دارونما	زنان بزرگسال سالم	کارآزمایی بالینی دوسویه ناآگاه کنترل شده با دارونما	۶۰۰ میلی‌گرم در روز در سه دوره قاعدگی پی‌در پی	روغن فرار
(۴۹)	بهبود معنادار یادآوری کلمات در افراد زیر ۶۳ سال	داوطلبین سالم با میانگین سنی ۶۲ سال	کارآزمایی بالینی دوسویه ناآگاه کنترل شده با دارونما	دوز عصاره معادل ۵ گرم ترکیب گیاهی در روز به مدت دو هفته	عصاره اتانولی ترکیب گیاهی حاوی بادرنجبویه، رزماری و مریم‌گلی

موارد، گیاه مزبور به صورت ترکیب با سایر گیاهان مقوی مغز و دستگاه عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۶). بادرنجبویه از گیاهان اصلی مورد استفاده در طب سنتی اروپا می‌باشد؛ به طوری که دیوسکوریدوس (سال ۹۰-۴۰ پس از میلاد)، پدر دانش فارماکولوژی در کتاب معروف خود به نام "De Materia Medica" به اثرات درمانی متعدد آن اشاره نموده است (۱۷).

ج. اثرات محافظت عصبی بادرنجبویه

در سنجش سمیت سلولی با استفاده از روش (MTT) 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide و LDH (Lactate Dehydrogenase)، تیمار سلول‌های PC12 توسط عصاره متانولی بادرنجبویه باعث حفاظت این سلول‌ها در برابر سمیت حاصل از آب‌اکسیژنه گردید. همچنین عصاره‌های آبی و متانولی این گیاه موجب کاهش معنادار تولید گونه‌های فعال اکسیژن گردیدند که این امر نشان‌دهنده اثرات محافظت نورونی این عصاره‌ها می‌باشد (۷). تیمار سلول‌های PC12 با فراکسیون اسیدی حاصل از عصاره اتانولی بادرنجبویه که حاوی پلی‌فنل‌ها، فلاونوئیدها و ترپنوئیدها می‌باشد، اثرات محافظت سلولی در برابر سمیت ناشی از بتا-آمیلوئید و استرس اکسیداتیو را ایجاد می‌نماید (۸). در این راستا، Wake و همکاران نشان

دمبرگ، تخم‌مرغی با طول ۶ و عرض ۳ سانتی‌متر، کرک‌دار و دندانه‌ای هستند. برگ‌های بالایی دارای قاعده گوه‌ای و برگ‌های پایینی دارای قاعده قلبی می‌باشند. گل‌های این گیاه سفید یا صورتی کم‌رنگ بوده و مشتمل بر خوشه‌های کوچک متشکل از ۴ تا ۱۲ شکوفه هستند. دانه‌های آن نیز بسیار کوچک، تخم‌مرغی و به رنگ سیاه یا قهوه‌ای تیره می‌باشند (۱۰). شایان ذکر است که این گیاه بومی مدیترانه شرقی، آسیای غربی، اروپای جنوبی، قفقاز و شمال ایران می‌باشد؛ اما اکنون در همه جای دنیا کشت می‌شود (۱۱).

ب. کاربردهای بادرنجبویه در طب سنتی

در طب سنتی ایران، گیاه بادرنجبویه در درمان بسیاری از بیماری‌های عصبی و روانی مورد استفاده قرار گرفته است. ابن‌سینا دانشمند مشهور ایرانی معتقد است که بادرنجبویه در درمان افسردگی، اضطراب، وسواس و روان‌پریشی مؤثر می‌باشد (۱۳، ۱۲). این گیاه همچنین برای درمان بیماری‌هایی همچون دمانس، صرع، فلج، سکتة مغزی، لرزش، میگرن، سرگیجه و بی‌خوابی توصیه گردیده است (۱۵، ۱۴). بنا بر متون داروسازی سنتی، ۴۰ گرم از برگ‌های خشک گیاه و ۹ گرم از دانه‌های خشک آن به‌عنوان یک دوز دارویی جهت درمان این بیماری‌ها سودمند می‌باشد. البته باید توجه داشت که در بسیاری از

پروتوکتونیک، کافتاریک، کافتیک، فرولیک، شیکوریک اسیدها و لوتولین-۷-گلوکوزید است در غلظت‌های ۵۰ و ۲۰۰ میکرومولار دارای اثرات سمیت سلولی بر ضد سلول‌های گلیوبلاستوما با مکانیزم آپوپتوز می‌باشد (۲۴).

در یک مطالعه درون تن، اثرات تجویز خوراکی رزمارینیک اسید (۳، ۱۰ و ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بر تأخیر صرع میوکلونیک و تونیک-کلونیک ژنرالیزه و نیز مدت زمان صرع ژنرالیزه در موش‌ها مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان دادند که رزمارینیک اسید به صورت وابسته به دوز (بیشترین میزان اثر در دوز ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث افزایش تأخیر پرش‌های میوکلونیک و صرع ژنرالیزه ناشی از پنتوپرازول گردیده است. علاوه بر این، این ترکیب زمان شروع پرش‌های میوکلونیک ناشی از پیلوکارپین را افزایش داد. لازم به ذکر است که رزمارینیک اسید در غلظت ۳۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث افزایش تعداد عبورها و زمان قرارگرفتن در وسط میدان باز در آزمون میدان باز و افزایش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری گردید (۲۵).

د. اثرات بادرنجبویه بر خلق، عملکردهای شناختی و

حافظه

بادرنجبویه در طب سنتی ایران و سایر کشورها در درمان دمانس و فراموشی که دو اختلال وابسته به بیماری آلزایمر می‌باشند مورد استفاده قرار می‌گیرند. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که مهارکننده‌های آنزیم استیل‌کولین‌استراز باعث افزایش غلظت و مدت اثر استیل‌کولین در مغز می‌گردند. این اثرات کولینرژیک موجب بهبود آلزایمر و علائم شناختی آن می‌شوند (۲۶، ۲۷). از سوی دیگر، در مطالعه‌ای اثرات مهارکننده استیل‌کولین‌استراز عصاره اتانولی بادرنجبویه معادل $1/72 \pm 0/16$ فیزوستیگمین بر میلی‌گرم عصاره برآورد گردید. ایزومرهای سیس، ترانس

دادند که عصاره اتانولی بادرنجبویه می‌تواند باعث جابه‌جایی $[H^3]-N$ نیکوتین از غشاهای سلولی حاوی رسپتورهای استیل‌کولین در مغز انسان با IC_{50} کمتر از ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر شود (۱۸). با توجه به نتایج برخی از مطالعات که نشان‌دهنده اثرات محافظ نیکوتین بر سمیت، استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی ناشی از بتا-آمیلوئید در نورون‌ها است، اثرات محافظ بادرنجبویه ممکن است ناشی از اثرات محرک آن بر گیرنده‌های نیکوتینی باشد (۲۰، ۱۹). عصاره آبی بادرنجبویه اثرات محافظت عصبی در برابر آسیب ناشی از ۳ و ۴-متیلندی‌اکسی‌مت‌امفتامین (MDMA: Methylenedioxymethamphetamine) در کشت نورون‌های ابتدایی ناحیه هیپوکامپ از خود نشان داد. این اثر محافظتی می‌تواند ناشی از اثرات ضد رادیکال‌های آزاد و مهار فعالیت منوآمینو اکسیداز باشد (۲۱). پیش‌تیمار و پس‌تیمار نورون‌های ابتدایی انسانی با رزمارینیک اسید باعث حفظ یکپارچگی نورونی و کاهش آسیب عصبی ناشی از سمیت سیگواتوکسین می‌گردد (۲۲). علاوه بر این، روغن فرار بادرنجبویه اثرات محافظت نورونی در برابر مرگ سلولی ناشی از هیپوکسی را ایجاد می‌کند. همچنین، این روغن به‌طور معناداری باعث کاهش فعالیت کاسپاز ۳ و سلول‌های تانل مثبت می‌شود. در بررسی‌های حیوانی نیز گزارش شده است که تیمار حیوانات ایسکمیک با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم روغن فرار بادرنجبویه باعث کاهش میزان مالون‌دی‌آلدهید و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی معادل ترلکس (Trolox) در هیپوکامپ می‌گردد (۲۳).

رزمارینیک اسید دارای اثرات سمیت سلولی بر سلول‌های گلیوبلاستوما با LC_{50} معادل ۲۹۰/۵ میکرومولار پس از ۲۴ ساعت و ۱۷۱/۳ میکرومولار پس از ۴۸ ساعت می‌باشد. همچنین این ترکیب در غلظت ۸۰ تا ۱۳۰ میکرومولار قادر به سرکوب تکثیر این سلول‌ها می‌باشد. عصاره آبی بادرنجبویه که حاوی ترکیبات فنولی از قبیل

ارتباط، سودی و همکاران اثرات محافظتی فراکسیون اسیدی عصاره بادرنجبویه بر استرس اکسیداتیو و مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی ناشی از آمیلوئید بتا در کشت نورون‌های گرانولی مخچه‌ای (Cultured Cerebellar Granule) را بررسی نمودند. نتایج نشان داد که فراکسیون مذکور قادر به محافظت از سمیت سلولی ناشی از آمیلوئید بتا می‌باشد. در این مطالعه بادرنجبویه باعث کاهش میزان فعالیت آنزیم استیل‌کولین‌استراز گردید (۳۸).

در مطالعات حیوانی، عصاره اتانولی بادرنجبویه باعث افزایش قدرت یادگیری و حافظه در موش صحرایی نرمال گردید. علاوه‌براین، عصاره مزبور موجب بهبود نقص یادگیری القاشده با اسکوپولامین گردید که اثر مذکور مشابه با اثرات سایر داروهای مهارکننده کولین‌استراز بود (۳۹). در این راستا، Ozarowski و همکاران به بررسی اثر تجویز خوراکی ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از عصاره هیدروالکلی (۵۰ درصد) بادرنجبویه حاوی ۱۷/۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم رزمارینیک اسید بر نقص یادگیری کوتاه‌مدت و درازمدت القاشده با اسکوپولامین در رت‌ها پرداختند. نتایج حاکی از آن بودند که عصاره بادرنجبویه باعث بهبود حافظه درازمدت در آزمون آموزش یادگیری اجتنابی غیرفعال (Passive Avoidance Learning) در رت‌ها گردیده است. با این وجود، عصاره بادرنجبویه قادر به بهبود یادگیری در موش‌های دریافت‌کننده اسکوپولامین نبود (۴۰).

از سوی دیگر در یک مطالعه درون تن، لوتئولین (یکی از ترکیبات اصلی عصاره بادرنجبویه) قادر به بهبود اختلال در پاسخ احترازی غیرفعال القاشده با اسکوپولامین در موش‌های صحرایی بود و اختلال در یادگیری ناشی از تجویز بتا آمیلوئید را در آزمون ماز آبی کاهش داد (۴۱،۴۲). همچنین اورسولیک اسید با مکانیزم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی موجب بهبود نقص شناختی مرتبط با پیری گردید (۴۳).

رزمارینیک اسید و مشتقات متیل استر و متوکسی آن ترکیبات اصلی تشکیل‌دهنده فراکسیون دارای بیشترین اثر مهارکنندگی استیل‌کولین بودند (۲۸). علاوه‌براین، فراکسیون اتیل استاتی عصاره هیدروالکلی بادرنجبویه که حاوی مقادیر بالای فلاونوئیدها با خواص آنتی‌اکسیدان می‌باشد، به‌طور معناداری باعث مهار این آنزیم گردید (۲۹)؛ اما عصاره‌های آبی و متانولی گیاه فاقد این اثرات بودند (۳۰). از سوی دیگر، روغن فرار بادرنجبویه و ترکیب اصلی آن (سیترال) و برخی دیگر از منوترپن‌ها قادر به مهار آنزیم کولین‌استراز بودند (۳۱،۳۲).

گالیک اسید یکی دیگر از ترکیبات اصلی موجود در بادرنجبویه، قادر به مهار آنزیم متالوپروتئیناز-۲ می‌باشد. برخی از مطالعات درون‌کشتگاهی نشان داده‌اند که آنزیم مذکور در آسیب‌شناسی بیماری آلزایمر نقش دارد (۲۹).

بررسی‌های متعددی نشان داده‌اند که تحریک گیرنده‌های استیل‌کولین یکی از روش‌های درمان آلزایمر می‌باشد (۳۳). عصاره اتانولی (۸۰ درصد) بادرنجبویه قادر به جابه‌جایی $[H^3]$ -N-نیکوتین و $[H^3]$ -N-اسکوپولامین (لیگاند‌های گیرنده‌های موسکارینی) از غشای نورون‌های حاوی گیرنده‌های نیکوتینی یا موسکارینی استیل‌کولین می‌باشد. این امر ممکن است ناشی از آن باشد که ترکیباتی که دارای انحلال‌پذیری بیشتری در اتانول ۸۰ درصد نسبت به آب هستند، مسئول اثرات مزبور می‌باشند (۱۸).

اختلال در عملکرد سیستم گابا‌رژیک ممکن است موجب بروز اختلالات شناختی و آلزایمر گردد (۳۴). مطالعات الکتروفیزیولوژیک نشان داده‌اند که روغن فرار بادرنجبویه قادر به اتصال به گیرنده‌های گابا-A بوده و دارای اثرات ضد بی‌قراری می‌باشد (۳۵،۳۶). ترانس اوسیمین که یکی از مونوترپن‌های موجود در روغن بادرنجبویه می‌باشد، دارای اثرات مذکور بوده (۴۰ میکرومتر IC_{50}) و می‌تواند مسئول اثرات ضد بی‌قراری بادرنجبویه باشد (۳۷). در این

به مدت ۱۶ هفته در رابطه با ۴۲ بیمار مبتلا به آلزایمر خفیف تا متوسط باعث کاهش بی‌قراری و بهبود عملکردهای رفتاری و شناختی آن‌ها گردید (۴۷).

علاوه‌براین در یک مطالعه بالینی تصادفی کنترل‌شده با دارونما، اثرات کپسول حاوی ۶۰۰ میلی‌گرم اسانس *بادرنجبویه* بر بهداشت روانی ۱۰۰ زن بزرگسال در سه دوره قاعدگی پی در پی بررسی گردید. نتایج نشان دادند که رتبه‌های علائم روان‌تنی (Psychosomatic Symptoms Score)، اضطراب، اختلالات خواب و عملکرد اجتماعی گروه مداخله به شکل معناداری کمتر از گروه دارونما بود (۴۸).

در مطالعه بالینی دیگری، اثرات تجویز خوراکی یک ترکیب گیاهی حاوی *بادرنجبویه*، *رزماری* و *مریم‌گلی* (*Rosmarinus Officinalis L.* و *Salvia Officinalis L.*) بر یادآوری کلامی ۴۴ فرد سالم با میانگین سنی ۶۲ سال بررسی شد. شرکت‌کنندگان به مدت دو هفته عصاره اتانولی ترکیب گیاهی مذکور و یا دارونما (عصاره اتانولی Scop) (*Myrrhis Odorata (L.)*) را دریافت نمودند. در این مطالعه آنالیز داده‌ها در دو گروه جوان‌تر و یا بیشتر از ۶۳ سال انجام شد. نتایج نشان دادند که ترکیب گیاهی حاوی *بادرنجبویه* باعث بهبود معنادار یادآوری کلمات در افراد زیر ۶۳ سال گردیده است (۴۹).

بحث

مطالعات فارماکولوژیک و بالینی متعددی نشان‌دهنده اثرات نورولوژیک و محافظ نوروئی قوی عصاره‌های مختلف گیاه *بادرنجبویه* و روغن فرار آن در درمان بیماری‌هایی از جمله کاهش حافظه، اختلالات شناختی، اختلالات خواب و صرع می‌باشند. این گیاه با مکانیزم‌های متفاوت از جمله سرکوب استرس اکسیداتیو، مهار استیل‌کولین‌استراز، تحریک گیرنده‌های استیل‌کولین و گابا-A و مهار آنزیم‌های متالوپروتئیناز-۲ و منوآمینو اکسیداز اثرات خود را اعمال

در پژوهشی اثرات تجویز خوراکی لینالول که یکی از ترکیبات اصلی روغن فرار *بادرنجبویه* است (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هر ۴۸ ساعت به مدت سه ماه) بر مدل آلزایمر موشی xTg-AD³ توسط Sabogal Guáqueta مورد بررسی قرار گرفت. بر مبنای نتایج، تجویز لینالول باعث بهبود یادگیری شد و رفتار ارزیابی ریسک را در آزمون ماز به همراه شکل مرتفع تصحیح نمود. همچنین، هیپوکامپ و آمیگدال مغز موش‌های تیمار شده با لینالول، کاهش معناداری را در میزان بتا آمیلوئید، تائوپاتی، آستروگلیا، میکروگلیا و نیز سطح نشانگرهای پیش‌التهابی COX2، p38 MAPK، NOS2 و IL-1 β نشان دادند (۴۴).

اثرات مفید *بادرنجبویه* بر بهبود برخی از علائم آلزایمر و اختلال در عملکرد شناختی توسط برخی از مطالعات بالینی به اثبات رسیده است. در یک کارآزمایی بالینی دوسویه ناآگاه کنترل‌شده با دارونما، اثرات ماساژ با روغن فرار *بادرنجبویه* (دو بار در روز بر روی صورت و بازوها) بر رفتارهای بی‌قراری مبتلابان به دمانس شدید مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان دادند که در ۶۰ درصد از افراد گروه مداخله و ۱۴ درصد از گروه دارونما، ۳۰ درصد کاهش در رتبه پرسشنامه بی‌قراری کوهن-منسفیلد (CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory) مشاهده شده است. به‌طور کلی، در این مطالعه بهبود بی‌قراری در گروه مداخله ۳۵ درصد و در گروه دارونما ۱۱ درصد گزارش گردید. شایان ذکر است که کیفیت زندگی در گروه مداخله به شکل معناداری افزایش یافت (۴۵).

نتایج مطالعه بالینی دیگری نشان داد که تجویز خوراکی تک‌دوز ۶۰۰ میلی‌گرم عصاره اتانولی *بادرنجبویه* باعث بهبود خلق و عملکرد شناختی می‌گردد (۴۶). آخوندزاده و همکاران نیز در پژوهش خود گزارش نمودند که تجویز عصاره هیدروالکلی *بادرنجبویه* به میزان ۶۰ قطره (حاوی ۵۰۰ میکروگرم سیترال در هر میلی‌لیتر) در روز و

می‌نماید (۳۴،۳۸،۳۹). عصاره آبی بادرنجبویه و ماده ترکیب اصلی آن (رزمارینیک اسید) مسئول اصلی اثرات محافظت نوروئی این گیاه می‌باشند. با این وجود، ترکیباتی همچون سیترال، کوئرستین، روتین و اورسولیک اسید نیز تا حدودی در این اثرات نقش دارند (۱۰). براساس مطالعات بالینی انجام‌شده، دوز خوراکی ۶۰۰ میلی‌گرم در روز عصاره بادرنجبویه به مدت هشت هفته عموماً در درمان بیماری‌های مذکور مؤثر بوده و بدون عارضه می‌باشد (۴۸،۵۰). با این وجود، تعداد اندکی از مطالعات برخی از عوارض ناخواسته از قبیل تهوع و استفراغ، بی‌قراری، درد شکمی و گیجی را در پی مصرف این گیاه گزارش نموده‌اند که البته در بیشتر مواقع، عوارض مذکور در مقایسه با دارونما فاقد تفاوت معنادار بوده است (۴۷). با وجود مطالعات بسیاری که در ارتباط با گیاه بادرنجبویه انجام شده‌اند، هنوز جنبه‌های بسیاری از اثرات این گیاه و مکانیزم‌های آن‌ها در مطالعات مورد غفلت قرار گرفته است؛ برای مثال مطالعات فارماکولوژیک چندانی به‌منظور بررسی اثرات ضد صرع، ضد میگرن، ضد سرگیجه، ضد پارکینسون و بهبوددهنده فلج این گیاه که در طب ایرانی به تکرار به آن‌ها اشاره شده است، موجود نمی‌باشد. علاوه‌براین، مطالعات بالینی اندکی به بررسی اثرات اثبات‌شده این گیاه در مطالعات برون تن پرداخته‌اند. با توجه به اینکه در طب سنتی ایران بادرنجبویه در بیشتر مواقع به‌صورت ترکیب با دیگر گیاهان دارویی مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۲)، انجام مطالعات بالینی در مورد ترکیبات گیاهی پرکاربرد می‌تواند در یافتن داروهای جدید برای درمان بیماری‌های سیستم عصبی راه‌گشا باشد. نکته قابل‌توجه دیگر این است که بسیاری از مطالعات فارماکولوژیک انجام‌شده در ارتباط با اثرات محافظت نوروئی عصاره‌های مختلف این گیاه در دوزهایی صورت گرفته‌اند که به دلیل بالابودن، قابل‌بازیابی جهت انجام مطالعات بالینی نمی‌باشند (۵۱)؛ بنابراین در

مطالعات آینده در مورد عصاره‌های بادرنجبویه می‌بایست این نکته را مدنظر قرار داد. در مطالعه حاضر دسترسی به منابع انتشارنیافته در پایگاه‌های معتبر علمی همچون پایان‌نامه‌ها، مقالات ایندکس‌نشده ارائه‌شده در سمینارهای علمی و مقالات نوشته‌شده به زبان‌هایی غیر از انگلیسی و فارسی وجود نداشت؛ از این رو این موارد مورد بررسی قرار نگرفتند. بی‌شک، استفاده از این منابع بر غنای مطالعات آینده در مورد بادرنجبویه خواهد افزود. علاوه‌براین، در این مطالعه تنها به بررسی کاربردهای بادرنجبویه در طب سنتی ایران پرداخته شده است؛ از این رو مطالعه سایر سیستم‌های طب سنتی از جمله طب سنتی چین، ژاپن، اروپا و غیره می‌تواند افق‌های جدیدی را در راستای استفاده از این گیاه در بالین و مطالعات آینده در پیش رو قرار دهد.

نتیجه‌گیری

با توجه به مطالب بیان‌شده، استفاده از گیاه بادرنجبویه به‌عنوان داروی کمکی می‌تواند برای درمان برخی از بیماری‌های سیستم عصبی به‌ویژه آلزایمر و دمانس موجب کمک به بهبود و جلوگیری از پیشرفت این بیماری‌ها گردد. ترکیبات اصلی موجود در این گیاه از جمله رزمارینیک اسید و سیترال، مولکول‌های هدف جهت بررسی در مطالعات فارماکولوژیک و بالینی آینده می‌باشند. از سوی دیگر، انجام مطالعات فارماکولوژیک و بالینی مختلف از جمله بررسی اثرات ضد پارکینسون، ضد صرع، ضد سرگیجه، ضد میگرن و بهبوددهنده فلج به‌منظور تأیید کاربردهای بادرنجبویه در طب سنتی ضروری به نظر می‌رسد.

شایان ذکر است که یافته‌های مطالعه حاضر به دلیل در دسترس قراردادن کاربردهای مهم بادرنجبویه در طب سنتی می‌تواند ایده‌های جدیدی را به‌منظور انجام مطالعات فارماکولوژیک و بالینی در اختیار پژوهشگران این حوزه قرار دهند.

ملاحظات اخلاقی

است.

کلیه ملاحظات اخلاقی در ارائه نتایج مطالعات توسط

تیم پژوهش رعایت گردیده است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمامی پژوهشگرانی که از مطالعات آنها در مقاله مروری حاضر استفاده گردیده است، تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

هیچ‌گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر گزارش نشده

References

- Sobhani Z, Nami SR, Emami SA, Sahebkar A, Javadi B. Medicinal plants targeting cardiovascular diseases in view of Avicenna. *Curr Pharm Des.* 2017; 23(17):2428-43.
- Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J. Herbal medicine. Expanded commission E monographs. Arizona: Integrative Medicine Communications; 2000.
- British herbal pharmacopoeia. London: British Herbal Medicine Association; 1996.
- Commission BP, Commission GBM, Council GM. British pharmacopoeia 2000. London: Bernan Press (PA); 2000.
- Ghassemi Dehkordi N, Sajjadi SE, Ghannadi A, Amanzadeh Y, Azadbakht M, Asghari G. Iranian herbal pharmacopoeia (IHP). *Hakim R J.* 2003; 6(3):63-9.
- Javadi B. Diet therapy for cancer prevention and treatment based on traditional persian medicine. *Nutr Cancer.* 2018; 70(3):376-403.
- Lopez V, Martin S, Gomez-Serranillos MP, Carretero ME, Jager AK, Calvo MI. Neuroprotective and neurological properties of *Melissa officinalis*. *Neurochem Res.* 2009; 34(11):1955-61.
- Sepand MR, Soodi M, Hajimehdipoor H, Soleimani M, Sahraei E. Comparison of neuroprotective effects of *melissa officinalis* total extract and its acidic and non-acidic fractions against a beta-induced toxicity. *Iran J Pharm Res.* 2013; 12(2):415-23.
- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs from 1981 to 2014. *J Nat Prod.* 2016; 79(3):629-61.
- Shakeri A, Sahebkar A, Javadi B. *Melissa officinalis* L.—A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2016; 188:204-28.
- De Sousa AC, Gattass CR, Alviano DS, Alviano CS, Blank AF, Alves PB. *Melissa officinalis* L. essential oil: antitumoral and antioxidant activities. *J Pharm Pharmacol.* 2004; 56(5):677-81.
- Sina I. *Al-Qanun fi'l-Tibb (The Canon of Medicine)*. New Delhi: I.H.M.M.R. Printing Press; 1987.
- Javadi B, Emami SA. Avicenna's contribution to mechanisms of cardiovascular drugs. *Iran J Basic Med Sci.* 2015; 18(8):721-2.
- Ahwazi Arjani AA. *Kamel al-Sanaah al-Tibbiyah (The Perfect Art of the Medicine)*. Mashahd: Astan-e Quds-e Razavi; 1973. P. 408.
- Aqili Khorasani MH. *Makhzan al-Adwiah (Drug Treasure)*. Tehran: Enqelab-e Eslami Publishing and Educational Organization; 1844. P. 472-3.
- Si J. *Zakhireh Kharazmshahi (Treasure of Kharazmshah)*. Tehran: The Iranian Culture Foundation; 1976. P. 462.
- Osbaldeston TA. *Dioscorides de materia medica*. Johannesburg, South Africa: IBIDIS Press; 2000.
- Wake G, Court J, Pickering A, Lewis R, Wilkins R, Perry E. CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *J Ethnopharmacol.* 2000; 69(2):105-14.
- Kihara T, Shimohama S, Sawada H, Kimura J, Kume T, Kochiyama H, et al. Nicotinic receptor stimulation protects neurons against beta-amyloid toxicity. *Anna Neurol.* 1997; 42(2):159-63.
- Liu Q, Zhao B. Nicotine attenuates beta-amyloid peptide-induced neurotoxicity, free radical and calcium accumulation in hippocampal neuronal cultures. *Br J Pharmacol.* 2004; 141(4):746-54.
- Hassanzadeh G, Pasbakhsh P, Akbari M, Shokri S, Ghahremani M, Amin G, et al. Neuroprotective properties of *melissa officinalis* L. Extract against ecstasy-induced neurotoxicity. *Cell J.* 2011; 13(1): 25-30.
- Braidy N, Matin A, Rossi F, Chinain M, Laurent D, Guillemin GJ. Neuroprotective effects of rosmarinic acid on ciguatoxin in primary human neurons. *Neurotox Res.* 2014; 25(2):226-34.
- Bayat M, Azami Tameh A, Hossein Ghahremani M, Akbari M, Mehr SE, Khanavi M, et al. Neuroprotective properties of *Melissa officinalis* after hypoxic-ischemic injury both in vitro and in vivo.

- Daru. 2012; 20(1):42.
24. Ramanauskiene K, Raudonis R, Majiene D. Rosmarinic acid and Melissa officinalis extracts differently affect glioblastoma cells. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016:1564257.
 25. Grigoletto J, Oliveira CV, Grauncke AC, Souza TL, Souto NS, Freitas ML, et al. Rosmarinic acid is anticonvulsant against seizures induced by pentylenetetrazol and pilocarpine in mice. *Epilepsy Behav*. 2016; 62:27-34.
 26. Cummings JL. Cholinesterase inhibitors: a new class of psychotropic compounds. *Am J Psychiatry*. 2000; 157(1):4-15.
 27. Ellis JM. Cholinesterase inhibitors in the treatment of dementia. *J Am Osteopath Assoc*. 2005; 105(3): 145-58.
 28. Dastmalchi K, Ollilainen V, Lackman P, Boije af Gennas G, Dorman HJ, Jarvinen PP, et al. Acetylcholinesterase inhibitory guided fractionation of Melissa officinalis L. *Bioorg Med Chem*. 2009; 17(2):867-71.
 29. Pereira RP, Boligon AA, Appel AS, Fachineto R, Ceron CS, Tanus-Santos JE, et al. Chemical composition, antioxidant and anticholinesterase activity of Melissa officinalis. *Indust Crops Prod*. 2014; 53:34-45.
 30. Adsersen A, Gauguin B, Gudiksen L, Jager AK. Screening of plants used in Danish folk medicine to treat memory dysfunction for acetylcholinesterase inhibitory activity. *J Ethnopharmacol*. 2006; 104(3): 418-22.
 31. Ferreira A, Proenca C, Serralheiro ML, Araujo ME. The in vitro screening for acetylcholinesterase inhibition and antioxidant activity of medicinal plants from Portugal. *J Ethnopharmacol*. 2006; 108(1):31-7.
 32. Cunningham ML, Fairlamb AH. Trypanothione reductase from Leishmania donovani. Purification, characterisation and inhibition by trivalent antimonials. *Eur J Biochem*. 1995; 230(2):460-8.
 33. Kihara T, Shimohama S. Alzheimer's disease and acetylcholine receptors. *Acta Neurobiol Exp*. 2004; 64(1):99-105.
 34. Solas M, Puerta E, Ramirez MJ. Treatment options in alzheimer s disease: the GABA story. *Curr Pharm Des*. 2015; 21(34):4960-71.
 35. Huang L, Abuhamdah S, Howes MJ, Dixon CL, Elliot MS, Ballard C, et al. Pharmacological profile of essential oils derived from Lavandula angustifolia and Melissa officinalis with anti-agitation properties: focus on ligand-gated channels. *J Pharm Pharmacol*. 2008; 60(11):1515-22.
 36. Abuhamdah S, Huang L, Elliott MS, Howes MJ, Ballard C, Holmes C, et al. Pharmacological profile of an essential oil derived from Melissa officinalis with anti-agitation properties: focus on ligand-gated channels. *J Pharm Pharmacol*. 2008; 60(3):377-84.
 37. Mahita M, Abuhamdah R, Howes MJ, Ennaceur A, Abuhamdah S, Chazot P. Identification of a novel GABAA receptor channel ligand derived from melissa officinalis and lavandula angustifolia essential oils. *Eur J Med Plants*. 2014; 4(7):810-8.
 38. Soodi M, Dashti A, Hajimehdipoor H, Akbari S, Ataei N. Melissa officinalis acidic fraction protects cultured cerebellar granule neurons against beta amyloid-induced apoptosis and oxidative stress. *Cell J*. 2017; 18(4):556-64.
 39. Soodi M, Naghdi N, Hajimehdipoor H, Choopani S, Sahraei E. Memory-improving activity of Melissa officinalis extract in naive and scopolamine-treated rats. *Res Pharm Sci*. 2014; 9(2):107-14.
 40. Ozarowski M, Mikolajczak PL, Piasecka A, Kachlicki P, Kujawski R, Bogacz A, et al. Influence of the Melissa officinalis leaf extract on long-term memory in scopolamine animal model with assessment of mechanism of action. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016; 2016:9729818.
 41. Tsai FS, Peng WH, Wang WH, Wu CR, Hsieh CC, Lin YT, et al. Effects of luteolin on learning acquisition in rats: involvement of the central cholinergic system. *Life Sci*. 2007; 80(18):1692-8.
 42. Tsai FS, Cheng HY, Hsieh MT, Wu CR, Lin YC, Peng WH. The ameliorating effects of luteolin on beta-amyloid-induced impairment of water maze performance and passive avoidance in rats. *Am J Chin Med*. 2010; 38(2):279-91.
 43. Lu J, Zheng YL, Wu DM, Luo L, Sun DX, Shan Q. Ursolic acid ameliorates cognition deficits and attenuates oxidative damage in the brain of senescent mice induced by D-galactose. *Biochem Pharmacol*. 2007; 74(7):1078-90.
 44. Sabogal-Guáqueta AM, Osorio E, Cardona-Gómez GP. Linalool reverses neuropathological and behavioral impairments in old triple transgenic Alzheimer's mice. *Neuropharmacology*. 2016; 102:111-20.
 45. Ballard CG, O'Brien JT, Reichelt K, Perry EK. Aromatherapy as a safe and effective treatment for the management of agitation in severe dementia: the results of a double-blind, placebo-controlled trial with Melissa. *J Clin Psychiatry*. 2002; 63(7):553-8.
 46. Kennedy D, Scholey AB, Tildesley N, Perry E, Wesnes K. Modulation of mood and cognitive performance following acute administration of Melissa officinalis (lemon balm). *Pharmacol Biochem Behav*. 2002; 72(4):953-64.
 47. Akhondzadeh S, Noroozian M, Mohammadi M, Ohadinia S, Jamshidi A, Khani M. Melissa officinalis extract in the treatment of patients with mild to moderate Alzheimer's disease: a double blind,

- randomised, placebo controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74(7):863-6.
48. Heydari N, Dehghani M, Emamghoreishi M, Akbarzadeh M. Effect of *Melissa officinalis* capsule on the mental health of female adolescents with premenstrual syndrome: a clinical trial study. *Int J Adolesc Med Health*. 2018; 2018:1-6.
49. Perry N, Menzies R, Hodgson F, Wedgewood P, Howes MJ, Brooker H, et al. A randomised double-blind placebo-controlled pilot trial of a combined extract of sage, rosemary and melissa, traditional herbal medicines, on the enhancement of memory in normal healthy subjects, including influence of age. *Phytomedicine*. 2018; 39:42-8.
50. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutr Metab*. 2011; 4(3):211-8.
51. Guginski G, Luiz AP, Silva MD, Massaro M, Martins DF, Chaves J, et al. Mechanisms involved in the antinociception caused by ethanolic extract obtained from the leaves of *Melissa officinalis* (lemon balm) in mice. *Pharmacol Biochem Behav*. 2009; 93(1):10-6.



Review Article

Neurological and Neuroprotective effects of *Melissa officinalis*

Milad Iranshahy¹, Behjat Javadi^{2*}

¹ Assistant Professor, Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

² Assistant Professor, Department of Traditional Pharmacy, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 19 March 2019

Accepted: 14 May 2019

Abstract

Introduction: *Melissa officinalis* (Lamiaceae) has been used in Iranian Traditional Medicine for the treatment of neurological disorders, including dementia, epilepsy, paralysis, strokes, migraine, and vertigo. Several pharmacological studies showed neuroprotective effects of *M. officinalis* and its active constituent, namely rosmarinic acid. Regarding the high prevalence of Alzheimer's and other central nervous system diseases as well as the utilization of *M. officinalis* for the treatment of these diseases in traditional medicine, this review aimed to identify the neuroprotective effects of this plant and its major components for the treatment of neurological diseases.

Materials and Methods: This study is a review article. Major textbooks in traditional medicine and pharmacy as well as the scientific databases were searched to find the effect of this plant on neurological disorders and other central nervous system diseases in traditional medicine.

Results: *M. officinalis* acts through different mechanisms, including the reduction of oxidative stress, inhibition of acetylcholinesterase, stimulation of acetylcholine and GABAA receptors, and inhibition of metalloproteinase-2 and monoamine oxidase. Oral administration of *M. officinalis* for 8 weeks leads to the treatment of above-mentioned diseases without any side effects.

Conclusion: The utilization of *M. officinalis* as a complimentary treatment may be beneficial for the treatment of neurological disorders, especially Alzheimer's disease.

Keywords: Acetylcholinesterase, Alzheimer's disease, Central nervous system diseases, *Melissa officinalis*, Neurological disorders
