

بررسی فیتوشیمیایی عصاره متانولی گل آذین گیاه *Ferula persica* Willd. و اثر ضددردی آن در موش کوچک نر

سیما نصری^{۱*}، مجید قربانی نهوجی^۲، غلامرضا امین^۳، اعظم السادات شریفی^۴، معصومه بوربور^۴، فرشته شامحمدی^۵، مانا مقدسی^۴

- ۱- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران
 - ۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج، ایران
 - ۳- استاد، گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی دانشگاه تهران، تهران، ایران
 - ۴- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران
 - ۵- مربی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران
- *آدرس مکاتبه: تهران، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، کدپستی: ۴۶۹۷-۱۹۳۹۵
 تلفن و نمابر: ۷۷۳۱۲۷۵۲ (۰۲۱)
 پست الکترونیک: s_nasri@pnu.ac.ir

تاریخ تصویب: ۹۷/۵/۲۸

تاریخ دریافت: ۹۷/۲/۳۱

چکیده

مقدمه: امروزه کنترل و درمان درد هنوز یکی از موارد مشکل‌زا در امر درمان است و داروهای ضددردی سنتزی دارای عوارض-جانبی متعددی می‌باشند.

هدف: پژوهش حاضر با توجه به عوارض داروهای شیمیایی به بررسی اثر ضددردی و فیتوشیمیایی *Ferula persica* پرداخته است. روش بررسی: عصاره گل آذین گیاه به روش پرکولاسیون تهیه شد. جهت انجام بررسی‌های فیتوشیمیایی از HPLC استفاده شد. به منظور تست‌های درد از موش‌های کوچک نر در تست اسید استیک، تست غوطه‌وری دم و تست فرمالین استفاده شد. موش‌ها در هر تست به گروه‌های تجربی، کنترل و کنترل مثبت (دریافت‌کننده مورفین) تقسیم شدند.

نتایج: در بررسی فیتوشیمیایی چهار ترکیب فلاوونوئیدی Quercetin, Luteolin, Apigenin و Rutin شناسایی شد. در هر سه تست درد گروه تجربی با گروه کنترل تفاوت معنی‌داری داشت ($P < 0/05$) اما با گروه دریافت‌کننده مورفین تفاوت معنی‌داری نداشت ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری: عصاره متانولی گل آذین *Ferula persica* دارای اثرات ضددردی می‌باشد که احتمالاً مربوط به سزکویی‌ترین‌ها و فلاوونوئیدهای مؤثره موجود در آن می‌باشد.

کل واژگان: اثر ضددردی، عصاره متانولی *Ferula persica*، موش کوچک نر، HPLC



مقدمه

درد یک سیستم هشداردهنده در بدن است. وقتی ما درد را تجربه می‌کنیم، آسیب بافتی واقعی یا قوی را درک می‌کنیم. درد دارای جنبه‌های مختلف حسی، هیجانی، شناختی و اجتماعی است. درد تجربه‌ای است که نیاز به هوشیاری دارد و توسط شبکه شبکه‌های دینامیک عصبی در مغز میانجی‌گری می‌شود که فعالیت الکتروشیمیایی را ایجاد می‌کنند [۱]. امروزه توجه زیادی به درمان بیماری‌ها از جمله درد از طریق گیاهان دارویی شده است. یکی از این گیاهان گیاه کمای ایرانی با نام علمی *Ferula persica* Willd. است که متعلق به خانواده چتریان (Apiaceae= Umbeliferae) می‌باشد. گونه‌های مختلفی از جنس *Ferula* در سراسر آسیای مرکزی بویژه ایران انتشار یافته‌اند [۲].

در ایران گونه‌های مختلف جنس *Ferula* عموماً با نام کما یا کوما نامیده می‌شوند [۳]. در طب سنتی گیاهان این جنس عموماً به عنوان عوامل مهارکننده درد و التهاب مورد توجه بوده‌اند. کمای بیابانی (*Ferula szowitsiana* DC.) در طب سنتی به عنوان تسکین‌دهنده مصرف شده و در تست التهابی کف پای ناشی از تزریق فرمالین در موش سبب کاهش التهاب می‌شود [۴]. گونه *Ferula gummosa* از این جنس دارای اثرات ضدسرطانی، ضد اسپاسم، ضد تشنج، مقوی معده، ترمیم‌کننده زخم‌های سطحی، شیرافزا، ملین و مهارکننده رشد سلول‌های سرطان پستان MCF7 است [۵]. گونه دیگر این جنس که در این تحقیق نیز از آن استفاده شده است با نام علمی *Ferula persica* و نام فارسی کمای ایرانی در طب سنتی به عنوان ملین، ضد نفخ، ضد هیستری و جهت درمان دیابت، رماتیسم و درد پشت استفاده می‌شده است. همچنین، تزریق وریدی عصاره آبی این گیاه در موش‌های صحرایی فشار خون را کاهش می‌دهد [۶]. در مطالعه دیگری نیز مشخص شده است که *Ferula persica* در تعدیل علائم قطع مورفین اثر ندارد ولی دارای اثرات خواب‌آور می‌باشد [۷].

این گیاه علفی چندساله به ارتفاع بیشتر از یک متر و دارای گل‌های زرد بوده و بومی ایران، ترکیه و افغانستان است [۸]. *Ferula persica* غنی از سزکویی‌ترین‌های کومارینی،

سزکویی‌ترین کومارین گلیکوزیدها و ترکیبات سولفور است. ترکیبات زیستی فعالی نظیر Auraptene (ضد فشار خون، ضد التهاب و ضد سرطان)، Umbelliprenin (ضد التهاب و ضد سرطان) و Galbanic acid (ضد تومور و ضد رگزایی) از آن گزارش شده است. ترکیبات اصلی موجود در اسانس حاصل از بخش‌های هوایی این گیاه شامل dillapiole (۵۷/۳ درصد) و elemicine (۵/۶ درصد) می‌باشد. از ریشه گیاه سزکویی‌ترین سزکویی‌ترین‌های کومارینی جدا شده است که شامل Umbelliprenin, Farnesiferol A & B, Badrakemone, Gummosin, Farnesiferone A می‌باشد [۹]. اثر ضد التهابی ماده مؤثره Umbelliprenin به عنوان یکی از ترکیبات شناسایی شده در این گونه گزارش شده است. بعلاوه، این ترکیب مهارکننده لیپوآکسیژناز می‌باشد. لیپوآکسیژناز آنزیم مبدل آراشیدونیک اسید به میانجی‌های پیش التهابی لوکوترین می‌باشد [۱۰].

مواد و روش‌ها

مواد گیاهی: گیاه موردنظر این مطالعه از عرصه‌های رویشی طبیعی آن در ارتفاعات منطقه حفاظت شده البرز (موقعیت جغرافیایی (E: 51 ° 16' 60", N: 36 ° 06' 86")) در اواخر خردادماه جمع‌آوری شده و پس از انتقال به هرباریوم پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی با استفاده از منابع معتبر و متناسب گیاه‌شناسی مورد شناسایی دقیق قرار گرفت. درنهایت به صورت معتبر و مؤثر در هرباریوم پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی با اختصاص کد و شماره معتبر (4503-IMPH) ثبت و مستندسازی شد. به طور همزمان سرشاخه‌های هوایی گیاه جدا شده و در دمای اتاق و به دور از شرایط نور و دمای بالا خشک شد تا در مراحل عصاره‌گیری مورد استفاده قرار گیرد.

روش عصاره‌گیری: عصاره‌گیری از گل آذین گیاه به روش پرکولاسیون و با استفاده از حلال متانول و در مدت زمان پنج روز صورت گرفت. عصاره حاصله با استفاده از روش تقطیر در خلا و توسط دستگاه Rotary Evaporator تغلیظ شد.



(جدول شماره ۱). ترکیبات نامبرده حاضر به دلیل تنوع زیاد در ساختار شیمیایی مواد مؤثره و مکانیسم‌های اثر ضد دردی آنها انتخاب شده‌اند تا برآورد دقیقی نسبت به ترکیبات و اثرات ضد دردی آنها در گیاه مورد مطالعه انجام پذیرد.

تست اسید استیک: یک ساعت پس از دریافت دوز معین عصاره، اسید استیک ۰/۷ درصد به صورت درون صفاقی به حیوان تزریق شده [۱۴] و تعداد رابیتینگ به مدت نیم ساعت شمارش شد [۱۳].

تست فرمالین: در تست فرمالین از تزریق زیر جلدی ml ۰/۰۲ فرمالین ۲/۵ درصد که در آب مقطر حل شد به پنجه پای راست موش استفاده شد. عصاره متانولی عصاره در دوزهای ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg به روش درون صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از تست فرمالین تزریق شد. گروه کنترل نرمال سالیین دریافت کردند و گروه مورفین به عنوان کنترل مثبت دوز ۱۰ mg/kg را دریافت کردند. زمان لیسیدن فاز حاد ۰ تا ۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین و فاز مزمن ۲۰ تا ۳۰ دقیقه پس از تزریق فرمالین در نظر گرفته شد [۱۵].

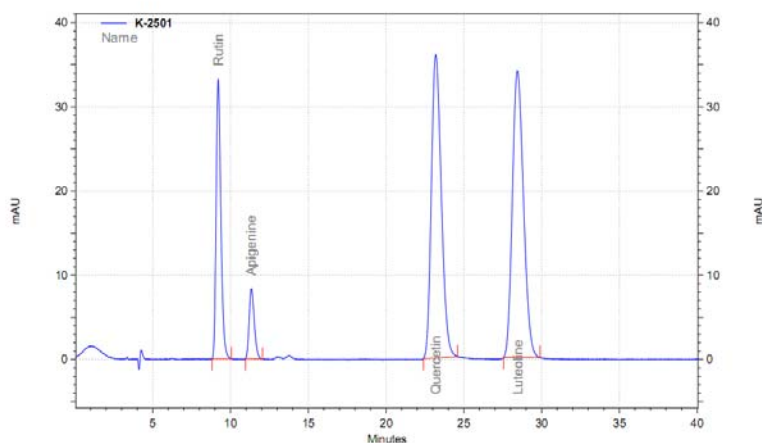
تست غوطه‌وری دم: سی دقیقه بعد از تزریق عصاره یا مورفین، موش‌ها به مدت یک دقیقه در مقید کننده قرار گرفته و سپس دم حیوان در آب 49°C قرار گرفته و تأخیر زمانی که موش دم خود را از آب بیرون می‌کشد ۴ بار در فواصل زمانی ۰، ۲، ۴ و ۶ دقیقه تکرار شد [۱۶].

بازده عصاره‌گیری در این روش برابر با ۲۲/۸۳ درصد بود. در مرحله بعد، عصاره حاصله در نرمال سالین حل و به حیوانات به روش درون صفاقی به حیوانات تزریق شد [۱۱].

روش بررسی فیتوشیمیایی: در ابتدا ترکیبات استاندارد های مربوط به هر چهار ترکیب فلاونوئیدی که در مطالعات قبلی به عنوان ترکیبات شاخص و مؤثر ضد درد معرفی شده‌اند به دستگاه HPLC (High performance Liquid Chromatography) تزریق شده و طیف‌های مربوطه ملاحظه شد (شکل شماره‌های ۱ و ۲). سپس با تزریق عصاره گیاه *Ferula persica*، کمیت و کیفیت حضور هر یک از ترکیبات ارزیابی شده توسط شاخص‌های دستگاه HPLC به دست آمد [۱۲].

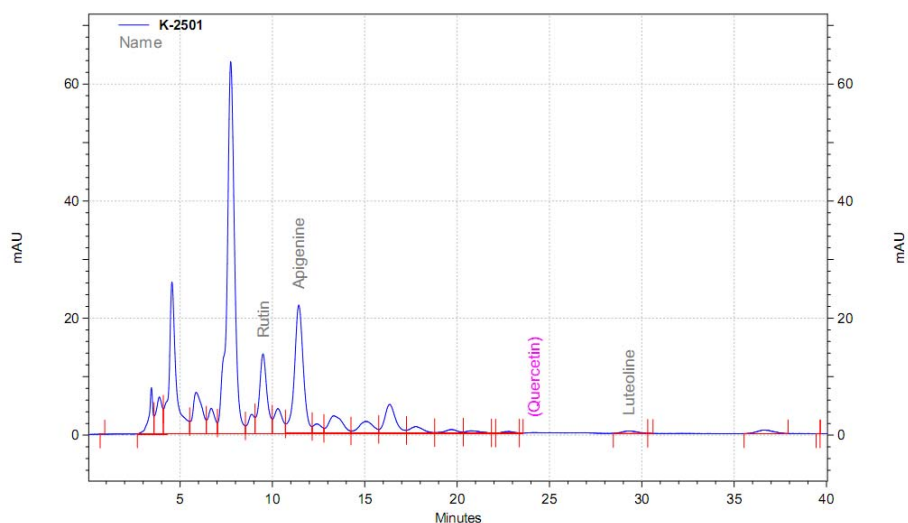
نمونه‌های آماده‌سازی شده توسط دستگاه HPLC مدل Knauer که به پمپ Knauer-K1001، دتکتور Knauer UV K2501 و ستون آنالیتیکال مدل phenomenex Gemini 5 μm NX-C18 250 \times 4.6 mm مجهز شده است مورد آنالیز و ارزیابی قرار گرفتند. جداسازی و شناسایی ترکیبات در مدت زمان ۴۰ دقیقه و به روش ایزوکراتیک و توسط استفاده از حلال‌های اسید فسفریک ۰/۲ درصد و استونیتریل با نسبت ۶۵ به ۳۵ در فاز مایع (سرعت ۱/۳ ml/min) و در طول موج ۳۷۰ nm انجام پذیرفت.

ترکیبات فلاونوئیدی به دست آمده از آنالیز فیتوشیمیایی شامل Quercetin, Luteolin, Apigenin و Rutin می‌باشد.



شکل شماره ۱- کروماتوگرام ترکیبات استاندارد فلاونوئیدی استفاده شده در آنالیز HPLC





شکل شماره ۲- کروماتوگرام آنالیز HPLC مربوط به ترکیبات فلاونوئیدی در عصاره متانولی گیاه *F. persica*

جدول شماره ۱- مشخصات مربوط به ترکیبات فلاونوئیدی سنجش شده در آنالیز HPLC عصاره متانولی گیاه *F. persica*

ردیف	نام ترکیب فلاونوئیدی	Retention Time (RT)	درصد ترکیب در عصاره
۱	Rutin	۹/۴۲۳	۷/۸۴
۲	Apigenin	۱۱/۳۶۷	۱۲/۶۴
۳	Quercetin	۲۳/۴۵۰	۰/۰۳
۴	Luteolin	۲۹/۲۳۳	۰/۲۶

طیف آنالیز HPLC مربوط به ترکیبات استاندارد سنجش شده در شکل شماره ۱ نشان داده شده است. در ادامه با مشاهده طیف مربوط به آنالیز عصاره متانولی گیاه *F. persica*، کمیت و کیفیت حضور ترکیبات چهارگانه مورد بحث به خوبی نشان داده شد (شکل شماره ۲). میزان Retention Time ترکیبات و درصد آنها در عصاره متانولی گیاه مذکور در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

مشخصات و زمان جداسازی (Retention Time) ترکیبات نامبرده در طیف HPLC و همچنین درصد ترکیبات موردنظر در عصاره متانولی گیاه در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست اسید استیک: عصاره متانولی *Ferula persica* باعث کاهش تعداد رایتنینگ در تست اسید استیک در دوزهای ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ mg/kg شد ($P \leq 0.05$). در مقایسه با مورفین، گروه دریافت کننده

روش آنالیز آماری: داده‌ها به صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان شده است و به منظور تجزیه و تحلیل آماری از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی با سطح معنی‌داری $P < 0.05$ در نرم‌افزار SPSS استفاده شد [۱۷].

نتایج

نتایج بررسی فیتوشیمیایی عصاره متانولی: نتایج بررسی فیتوشیمیایی نشان می‌دهد (شکل شماره ۲ و جدول شماره ۱) که اولین ترکیب فلاونوئیدی شناسایی شده از عصاره گیاه که ترکیبی از دسته فلاونول‌ها است ترکیب Quercetin می‌باشد. دومین ترکیب که از دسته فلاون‌ها است ترکیبی به نام Luteolin است. سومین ترکیب سنجش شده Apigenin است که از دسته فلاون‌ها بوده و چهارمین ترکیب هم که از دسته گلیکوزیدهای فلاونوئیدی است ترکیب Rutin می‌باشد.

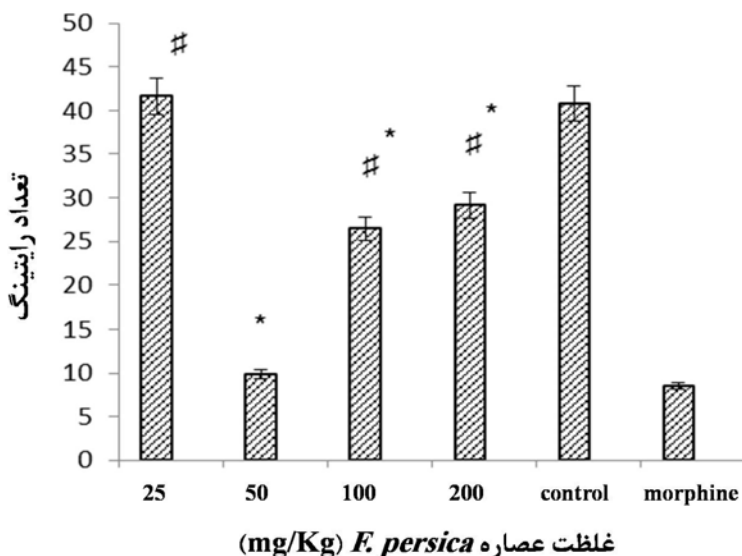


مورفین دوز ۵۰ mg/kg تفاوت معنی داری با گروه دریافت کننده مورفین در هر دو فاز حاد و مزمن نداشت (نمودار شماره ۲).

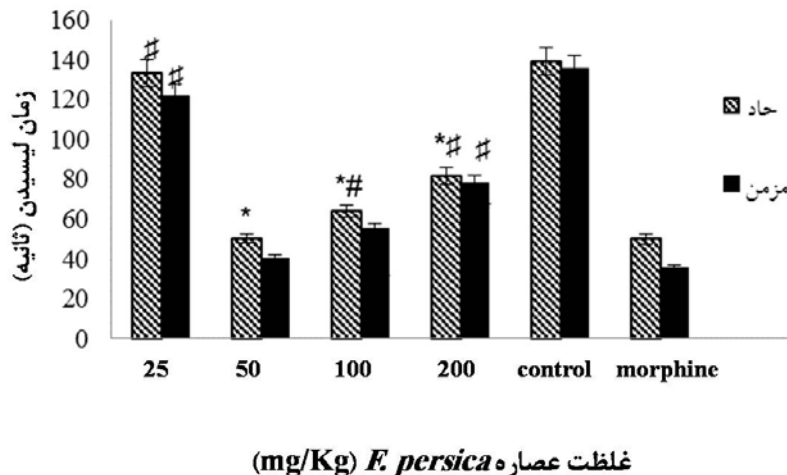
اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست غوطه غوطه‌وری دم: عصاره متانولی *Ferula persica* باعث کاهش درد در تست غوطه‌وری دم شده است. تمام دوزها با گروه کنترل تفاوت معنی دار داشتند ($P \leq 0/05$). در مقایسه با مورفین تفاوت معنی داری با گروه دریافت کننده مورفین در هر دو این تست‌ها مشاهده نشد (نمودار شماره ۳).

دوز ۵۰ mg/kg عصاره گیاه تفاوت معنی داری با گروه دریافت کننده مورفین نداشت (نمودار شماره ۱).

اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست فرمالین: عصاره متانولی *Ferula persica* باعث کاهش درد در تست فرمالین شده است. در فاز حاد دوزهای ۵۰ mg/kg، ۱۰۰ و ۲۰۰ نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی دار داشتند ($P \leq 0/05$). در فاز مزمن به غیر از دوز ۲۵ mg/kg سایر دوزها با گروه کنترل تفاوت معنی دار داشتند ($P \leq 0/05$). در مقایسه با

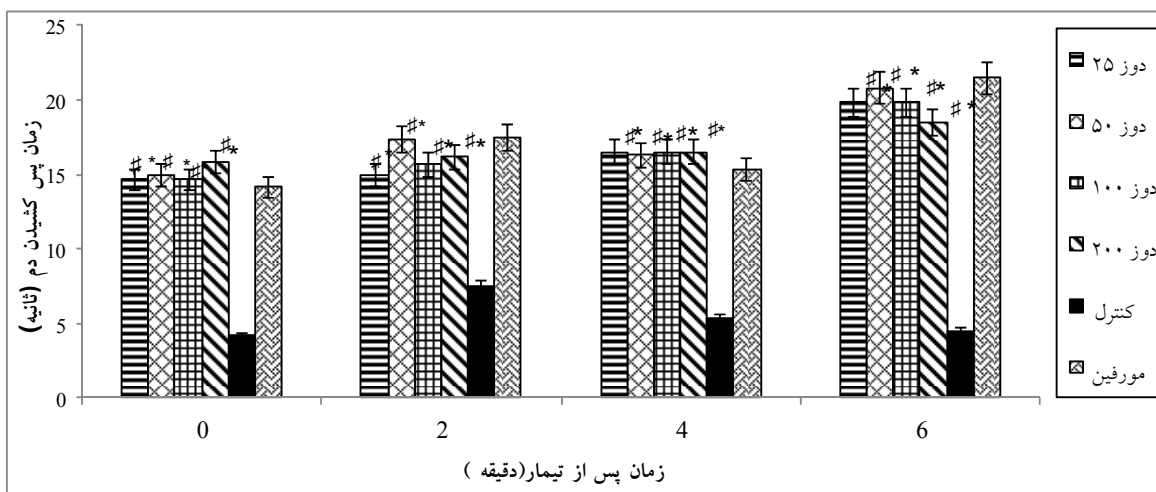


نمودار شماره ۱- بررسی اثر ضددردی عصاره متانولی *Ferula persica* در تست اسیداستیک. علامت * بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $P \leq 0/05$ نسبت به گروه کنترل می‌باشد. علامت # بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $P \leq 0/05$ نسبت به گروه مورفین می‌باشد.



نمودار شماره ۲- اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست فرمالین بر درد حاد و مزمن. علامت * بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $P \leq 0/05$ نسبت به گروه کنترل می‌باشد. علامت # بیانگر تفاوت معنی دار در سطح $P \leq 0/05$ نسبت به گروه مورفین می‌باشد.





نمودار شماره ۳- اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست غوطه‌وری در گروه‌های مورد مطالعه. علامت * بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح $P > 0.05$ نسبت به گروه کنترل می‌باشد. علامت # بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح $P > 0.05$ نسبت به مورفین می‌باشد.

بحث

است که در محیط کشت افزایش فعالیت NF- κ B در آستروسیت‌ها رونویسی کاته کول او- متیل ترانسفراز (COMT)، آنزیمی که کاته کولامین‌ها را غیرفعال می‌کند، را کاهش می‌دهد. کاته کولامین‌ها سبب مهار درد می‌شوند [۲۱]. سزکوئین‌ترین تولید نیتریک اکسید را در سلول‌های ماکروفاژ تحریک شده با LPS مهار می‌کند که نتیجه آن تحریک پروتئین شوک گرمایی HSP72 است. فعالیت NF- κ B بیان نیتریک اکسید سنتتاز را تنظیم می‌کند [۲۲]. گیاهان حاوی کومارین اثرات ضد دردی دارند [۲۳]. فعالیت ضد التهابی Umbelliprenin از ترکیبات اصلی *Ferula persica* در تست ادم پای موش مشاهده شده است [۲۴].

به دلیل تنوع زیاد در ساختار شیمیایی ترکیبات مؤثره و مکانیسم‌های اثر ضد دردی آنها، تعداد قابل توجهی از مطالعات نشان داده است که برخی ترکیبات فلاونوئیدی موجود در گیاهان دارویی می‌توانند به عنوان کاندیداهایی برای داروهای جدید و طبیعی ضد درد در نظر گرفته شوند. از بین این ترکیبات برخی ترکیبات شاخص مانند Quercetin, Luteolin, Apigenin و Rutin قابل اشاره هستند [۲۵].

درد یکی از شایع‌ترین حالت‌هایی است که کیفیت زندگی را محدود می‌کند. با وجود تعداد زیادی داروی اپیوئیدی و غیراپیوئیدی برای کاهش درد، به دلیل بعضی از عوارض جانبی و اثرات آنها بر سلامت، استفاده بالینی از این داروها محدود شده است [۱۸].

لیسیدن پنجه پای القا شده توسط فرمالین یک مدل درد شیمیایی قابل قبول دو فازی است: فاز اولیه درد نوروزنیک بوده که به دلیل تحریک مستقیم فیبرهای آوران حسی ایجاد می‌شود و توسط فاز دوم یعنی درد التهابی دنبال می‌شود که به دلیل تأثیر میانجی‌های التهابی متفاوت است [۱۹]. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که هر دو فاز به داروهای با اثرات مرکزی نظیر اپیوئیدها حساس هستند. به علاوه، فاز دوم به داروهای غیراستروئیدی و کورتیکواستروئیدها حساس است [۲۰].

در تست اسید استیک پروستاگلندین‌ها، سروتونین، برادی کینین، هیستامین و TNF در بافت‌های محیطی آزاد می‌شوند که سبب درد می‌شوند [۱۴]. فاکتور هسته‌ای کاپا ب (NF- κ B) در التهاب و درد نقش دارد. افزایش فعالیت NF- κ B در سیستم عصبی و هورمونی به دردهای مختلف مزمن در انسان و درد ناشی از التهاب و آسیب در حیوانات مرتبط است. ثابت شده



کوئرستین با ۰/۰۳ درصد و لوتولین با ۰/۲۶ درصد عصاره مشاهده می‌شود. از طرفی نیز عصاره متانولی سرشاخه‌های هوایی *F. persica* اثرات ضددردی در تست‌های اسید استیک، فرمالین و غوطه‌وری دم داشت که احتمالاً به دلیل سزکوئی‌ترین‌ها و فلاونوئیدهای مؤثره موجود در آن می‌باشد. به نظر می‌رسد عصاره مطالعه شده از طریق تداخل با مسیر نیتریک اکسید، آنزیم سیکلواکسیژناز و تولید سیتوکین‌ها و اینترلوکین‌ها و مسیرهای متفاوت عصبی نظیر اپیوئیدرژیک، سروتونرژیک و گابائریک اثر ضددردی داشته است که نیاز به پژوهش‌های بیشتر دارد. با توجه به مصرف خوراکی این گیاه در طب سنتی که نشان‌دهنده سمیت پایین آن می‌باشد و اثرات ضددردی آن که در این پژوهش نیز نشان داده شد گروه دریافت‌کننده عصاره نسبت به مورفین تفاوت معنی‌داری نداشتند. لذا به نظر می‌رسد که این گیاه می‌تواند جانشین مناسبی برای داروهای شیمیایی ضددردی باشد. به علاوه گیاه مذکور بومی و اندمیک ایران بوده و بنابراین به راحتی می‌تواند در دسترس باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر حاصل طرح پژوهشی است که با شماره ۷۷۶/ص/۱۰۰۲ مورخ ۱۳۹۴/۱/۳۱ در معاونت پژوهشی دانشگاه پیام‌نور به تصویب رسیده است.

روتین جدا شده از *Polygala paniculata* که به صورت درون صفافی در موش تجویز شد، اثر ضددردی داشته و درد القا شده با گلوتامات را مهار کرده است [۲۶]. روتین با آنزیم سیکلواکسیژناز تداخل کرده و تعدادی از اتصالات هیدروژنی اختصاصی را می‌دهد و از این طریق اثر ضددردی و ضدالتهابی اعمال می‌کند [۲۷].

اثرات ضد دردی برگ گیاه *Orbignya speciosa* به دلیل وجود آپی‌ژنین در آن است که اثرات ضددردی آپی‌ژنین احتمالاً از طریق سیستم‌های اپیوئیدی و کولینرژیک اعمال می‌شود [۲۸]. آپی‌ژنین دارای خاصیت مهارکننده تقسیم سلولی، ضد دردی و ضد التهابی می‌باشد که احتمالاً ناشی از مهار پروستاگلندین E2 و سیتوکین‌های پیش التهابی همچون اینترلوکین 1 β ، اینترلوکین 6 و فاکتور نکروز توموری α است [۲۹].

کوئرستین دارای اثر ضد دردی در هر دو فاز نوروژنیک و التهابی تست فرمالین است که از طریق مکانیزم‌هایی است که با ال-آرژنین-نیتریک اکسید، سیستم‌های گابائریک و سروتونرژیک تداخل می‌کند [۳۰].

لوتولین سبب مهار درد نوروپاتی می‌شود که می‌تواند از طریق فعال کردن گیرنده‌های گابا و گیرنده‌های میو اپیوئیدی باشد [۳۱].

در بررسی فیتوشیمیایی عصاره متانولی گیاه در پژوهش حاضر مشخص شد که بیشترین میزان ترکیبات فلاونوئیدی شناسایی شده مربوط به ترکیب Apigenin با ۱۲/۶۴ درصد است و در رتبه‌های بعدی ترکیب Rutin با ۷/۸۴ درصد،

منابع

1. Alcock M.M. Defining pain: Past, present, and future. *Pain* 2017; 158 (4): 761-2.
2. Iranshahi M, Amin G, Shafiee A. Anew coumarin from *Ferula persica*. *Pharmaceutical Biology* 2004; 42 (6): 440-42.
3. Mozaffarian V. A dictionary of Iranian plant names: Latin, English, Persian. Farhang Moaser. Iran. 1996. [Persian]
4. Saghrvanian SJ, Fereidoni M, Asadollahi A. Effect of hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* DC. On paw edema in rat. *Feyz* 2016; 20 (2): 125-132 [Persian].
5. Eslami Jadidi B, Dehpouri A, Nemati F, Rezaei B. Cytotoxicity effects of the *Ferula gummosa* extract on the cancer cell line MCF7. *J. Animal Biology* 2013; 5 (4): 1-7 [Persian]
6. Ghanbari M, Zahedi Khorasani M, Vakili A, Aali Taherian A and Sameni H.R. Acute and chronic effects of aqueous *Ferula persica* extract on blood pressure of normotensive rats. *Komesh* 2012; 14 (1): 104-8.



7. Jadidi M, Vafaei A.A, Miladi Gorgi H and Babaei Saeed Abady A. The effect of *Ferula persica* L extracts, (Sakbinag) on symptoms of morphine withdrawal and sleeping time in mice. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2010; 34 (4): 225-230.
8. Sahebkar A and Iranshahi M. Biological activities of essential oils from the genus *Ferula* (Apiaceae): *Asian Biomed.* 2010; 4: 835-847.
9. Sattar Z, Iranshahi M. Phytochemistry and pharmacology of *Ferula persica* Bioss.: Areview. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences* 2017; 1 (20): 1-8.
10. Iranshahi M, Askari M, Sahebkar A and Adjipavlou-Litina D. Evaluation of antioxidant, anti-inflammatory and lipoxygenase inhibitory activities of the prenylated coumarin umbelliprenin. *Daru* 2009; 17: 99-103.
11. Shafiee F, Khoshvishkaie E, Davoodi A, Dashti Kalantar A, Bakhshi Jouybari H and Atae R. The determination of blood glucose lowering and metabolic effects of *Mespilus germanica* L. hydroacetic extract on streptozocin-induced diabetic Balb/c mice. *Medicines* 2018; 5 (1): 1-7.
12. Norlily Sharni A, Mohd Noor A. G, Abdul Manaf A, Syed Ahmad Tajudin J and Mohd Hazlan H. High performance liquid chromatography (HPLC) profiling analysis and bioactivity of *Baeckea frutescens* L. (Myrtaceae). *Journal of Plant Studies* 2012; 1 (2): 101-108.
13. Keramati K, Asghari Baghkheirati, Abdollahi M, Yaghmaee M, Abdollahi M. The effect of hydro alcoholic extract of *Ferula gummosa* on visceral pain in mice: Experimental study. *J. Anesthesiology and Pain.* 2016; 7 (1): 30-37.
14. Nasrin T, Khandaker M, Akter S and Imam M.Z. Antinociceptive activity of methanol extract of leaves of *Solanum sisymbriifolium* in heat and chemical-induced pain. *J. Applied Pharmaceutical Science* 2017; 7 (11): 142-6.
15. Ramezani M, Nasri S and Yassa N. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of isolated fractions from *Apium graveolens* seeds in mice. *Pharmaceutical Biology* 2009; 47 (8): 740-743.
16. Tajirali SH, Setorki M and Hooshmandi Z. Analgesic effect of *Satureja bachtiarica* essential oil on mice using hot plate and tail immersion tests. *ZUMJ.* 2018; 26 (114): 103-112.
17. Nasri S and Ahmadpour Yazdi M. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of hydro alcoholic extract of aerial parts of *Thymus carmanicus* in male mice. *Journal of Paramedical Sciences* 2018; 9 (1): 36-44.
18. Jage J. Opioid tolerance and dependence. Do they matter? *Eur. J. Pain.* 2005; 9: 157-162.
19. Parada CA, Tambeli CH, Cunha FQ and Ferreira SH. The major role of peripheral release of histamine and 5-hydroxytryptamine in formalin-induced nociception. *Neurosci.* 2001; 102: 937-944.
20. Hunskaar S and Hole K. The formaline test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. *Pain* 1987; 30: 103-114.
21. Hartung J.E, Eskew O, Wong T, Tchivileva I.E, Oladosu F.A, Buckley S. C.O and Nackley A.G. Nuclear factor-kappa B regulates pain and COMT expression in a rodent model of inflammation. *Brain Behav. Immun.* 2015; 50: 196-202.
22. Orlando R.A, Gonzales A.M, Hunsaker L.A, Franco C.R, Royer R.E, Vander D.L and et al. Inhibition of Nuclear Factor κ B activation and cyclooxygenase-2 expression by aqueous extracts of Hispanic medicinal herbs. *J. Med. Food* 2010; 13 (4): 888-95.
23. Leal L.K.A.M, Silva A.H and de Barros Viana G.S. *Justicia pectoralis*, a coumarin medicinal plant have potential for the development of antiasthmatic drugs. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 2017; 27: 794-802.
24. Shakeri A and Iranshahi M. Biological properties and molecular targets of umbelliprenin-a mini-review. *J. Asian Nat. Prod. Res.* 2014; 16: 884-889.



25. Xiao X, Wang X, Gui X, Chen L and Huang B. Natural Flavonoids as Promising Analgesic Candidates: A Systematic Review. *Chem. Biodivers.* 2016; 13 (11): 1427-1440.
26. Lapa Fda R, Gadotti VM, Missau FC, Pizzolatti MG, Marques MC, Dafre AL and et al. Antinociceptive properties of the hydroalcoholic extract and the flavonoid rutin obtained from *Polygala paniculata* L. in mice. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2009; 104 (4): 306-15.
27. Selvaraj G, Kalamurthi S, Thirungnasambandam R, Vivekanandan L and Balasubramanian T. Antinociceptive effect in mice of thillai flavonoid rutin. *Biomed. Environ. Sci.* 2014; 27 (4): 295-9.
28. Pinheiro M.M.G, Boylan F and Fernandes P.D. Antinociceptive effect of the *Orbignya speciosa* Mart. (Babassu) leaves: Evidence for the involvement of apigenin. *Life Sciences* 2012; 91 (9-10): 293-300.
29. El Shoubaky GA, Abdel-Daim MM, Mansour MH and Salem EA. Isolation and identification of a flavone Apigenin from marine red alga *Acanthophora spicifera* with antinociceptive and anti-inflammatory activities. *J. Exp. Neurosci.* 2016; 10: 21-29.
30. Filho AW, Filho VC, Olinger L and de Souza MM. Quercetin: further investigation of its antinociceptive properties and mechanisms of action. *Arch. Pharm. Res.* 2008; 31 (6): 713-21.
31. Hara K, Haranishi Y, Terada T, Takahashi Y, Nakamura M and Sata T. Effects of intrathecal and intracerebroventricular administration of luteolin in a rat neuropathic pain model. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2014; 125: 78-84.



Phytochemical Study of Methanolic Extract of *Ferula persica* Willd. Inflorescence and its Antinociceptive Effect in Male Mice

Nasri S (Ph.D.)^{1*}, Ghorbani Nohooji M (Ph.D.)², Amin Gh.R (Ph.D.)³, Sharifi AS (M.Sc.)⁴, Borbor M (M.Sc.)⁴, Shamohammadi F (M.Sc.)⁴, Moghaddasi M (M.Sc.)⁴

1- Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran

2- Medicinal Plants Research Center, Institute of Medicinal Plants, ACECR, Karaj, Iran

3- Department of Pharmacognosy, Pharmacy Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- MSc of biology department, Payame noor Univ., Tehran, Iran

*Corresponding author: Department of Biology, Payame Noor University, ZipCode: 19395-4697, Tehran, Iran

Tel & Fax: +98-21-77312752

E-mail: s_nasri1@pnu.ac.ir

Abstract

Background: Nowadays treatment and control of pain is still one of problematic cases and syntetic analgesic drugs have several side effects.

Objective: The aim of this study is to investigate the antinociceptive effects and phytochemical analysis of *Ferula persica* with respect to side effects of chemical drugs.

Methods: The extract of plant inflorescence was prepared by percolation method. HPLC was used for phytochemical studies. In order to nociception test, male mice were used in acetic acid, immersion and formalin test. Mice were divided into experimental, control and positive control groups (receiving morphine) in each test.

Results: In phytochemical analysis, four flavonoids consist of Quercetin, Luteolin, Apigenin and Rutin were identified. In all 3 pain tests, the experimental group had a significant difference with control group ($P < 0.05$), but there was no significant difference with morphine group ($P > 0.05$).

Conclusion: Methanolic extract of *Ferula persica* has antinociceptive effects, probably due to its sesquiterpenes and flavonoids.

Keywords: Antinociceptive, HPLC, Male mice, Methanolic extract of *Ferula persica*

