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

سیما نصری[1*]، مجید قربانی‌نهوجی[2]، غلامرضا امین[3]، اعظم‌السادات شریفی[4]، معصومه بوربور[4]، فرشته شامحمدی[5]، مانا مقدسی[4]

۱- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام‌نور، تهران، ایران
۲- مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد دانشگاهی، کرج، ایران
۳- استاد، گروه فارماکوگنوزی 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_nasri1@pnu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۷/۲/۳۱ **تاریخ تصویب:** ۹۷/۵/۲۸

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 گل‌آذین 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 ($P< ۰/۰۵$) اما با گروه دریافت‌کننده مورفین تفاوت معنی‌داری نداشت ($P> ۰/۰۵$).

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

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

Archive of SID
www.SID.ir

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 بوده اند. 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 می شود [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 سزکویی‌ترپن‌های کومارینی، سزکویی‌ترپن 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 سزکویی‌ترپن سزکویی‌ترپن‌های 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 لیپواکسیژناز می‌باشد. لیپواکسیژناز 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 (" 86 ´06 °36 :N ،" 60 ´16 °51 :E)) 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.

Archive of SID
www.SID.ir

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 استانداردهای مربوط به هر چهار ترکیب فلاوونوئیدی 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 هریک از ترکیبات ارزیابی شده توسط شاخص‌های دستگاه HPLC به دست آمد [۱۲].

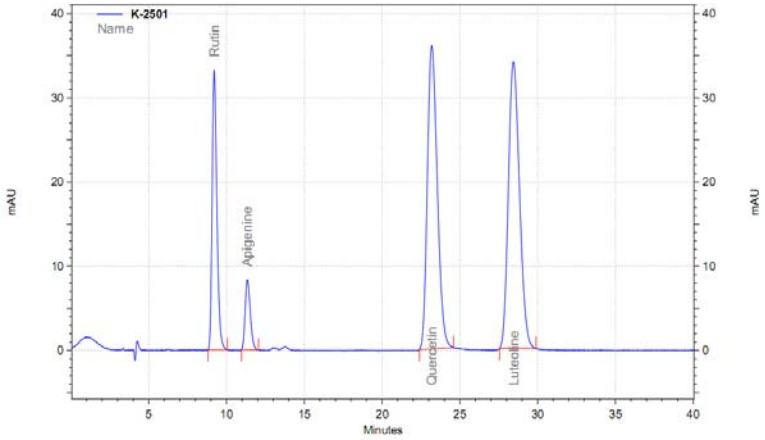
نمونه‌های آماده‌سازی شده توسط دستگاه HPLC مدل Knauer که به پمپ Knauer-K1001، دتکتور Knauer-UV K2501 و ستون آنالیتیکال مدل (phenomenex Gemini 5µm NX-C18 250×4.6 mm) مجهز شده است مورد آنالیز و ارزیابی قرار گرفتند. جداسازی و شناسایی ترکیبات در مدت زمان ۴۰ دقیقه و به روش ایزوکراتیک و توسط استفاده از حلال‌های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

ترکیبات فلاوونوئیدی به دست آمده از آنالیز فیتوشیمیایی شامل Quercetin، Luteolin، Apigenin و Rutin می‌باشد (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 رایتینگ به مدت نیم ساعت شمارش شد [۱۳].

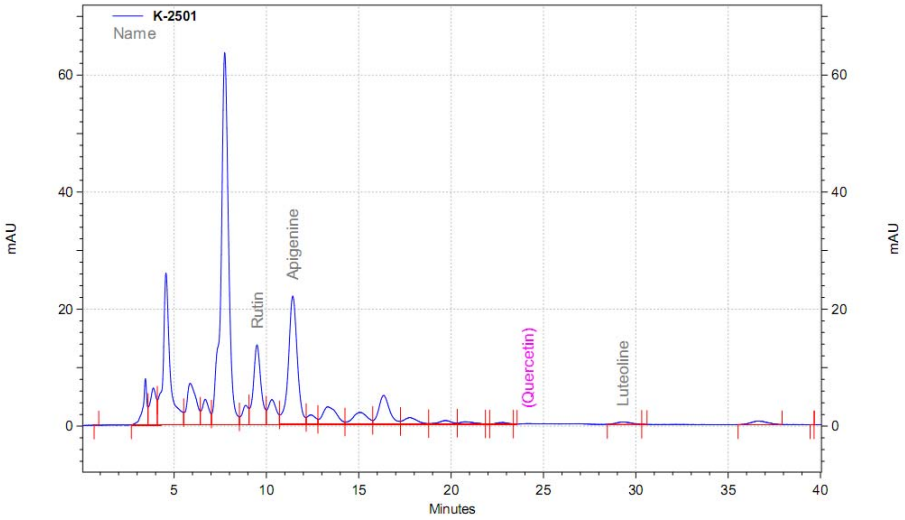
تست فرمالین: در تست فرمالین از تزریق زیر جلدی ml ۰/۰۲ فرمالین ۲/۵ درصد که در آب مقطر حل شد به پنجه پای راست موش استفاده شد. عصاره متانولی عصاره در دوزهای mg/kg ۲۵، ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ به روش درون صفاقی ۳۰ دقیقه قبل از تست فرمالین تزریق شد. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند و گروه مورفین به عنوان کنترل مثبت دوز mg/kg ۱۰ 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 C° ۴۹ 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].



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

www.SID.ir



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	۹/۴۳۳	۷/۸۴
۲	Apigenin	۱۱/۳۶۷	۱۲/۶۴
۳	Quercetin	۲۳/۴۵۰	۰/۰۳
۴	Luteolin	۲۹/۲۳۳	۰/۲۶

روش آنالیز آماری: داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده است و به منظور تجزیه و تحلیل آماری از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی با سطح معنی‌داری P< ۰/۰۵ 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.

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.

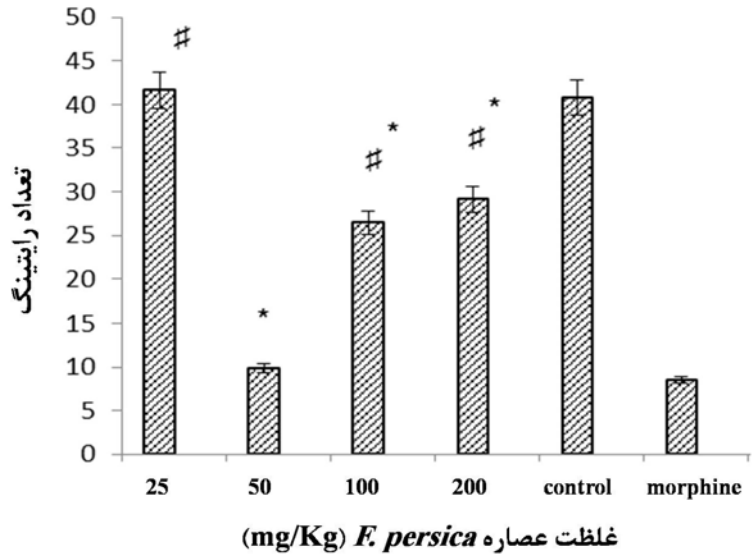
اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست اسید استیک: عصاره متانولی *Ferula persica* باعث کاهش تعداد رایتینگ در تست اسید استیک در دوزهای mg/kg ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ شد (P≤۰/۰۵). در مقایسه با مورفین، گروه دریافت‌کننده

Archive of SID
www.SID.ir

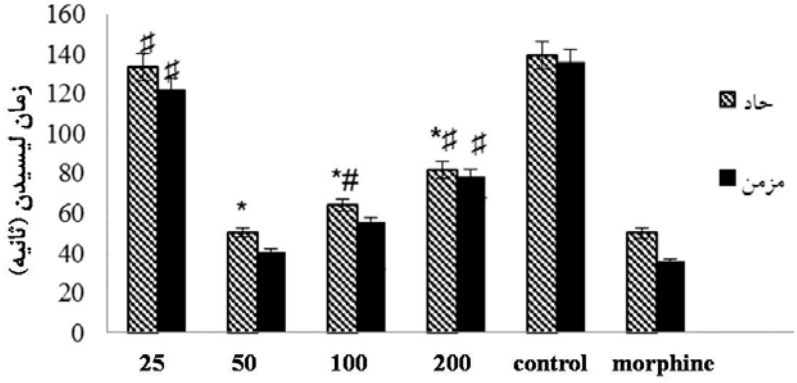
دوز mg/kg ۵۰ عصاره گیاه تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده مورفین نداشت (نمودار شماره ۱).

اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست فرمالین: عصاره متانولی *Ferula persica* باعث کاهش درد در تست فرمالین شده است. در فاز حاد دوزهای mg/kg ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی‌دار داشتند ($P\leq$۰/۰۵). در فاز مزمن به غیر از دوز mg/kg ۲۵ سایر دوزها با گروه کنترل تفاوت معنی‌دار داشتند ($P\leq$۰/۰۵). در مقایسه با مورفین دوز mg/kg ۵۰ تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده 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 معنی‌دار داشتند ($P\leq$۰/۰۵). در مقایسه با مورفین تفاوت معنی‌داری با گروه دریافت‌کننده مورفین در هر دو این تست‌ها مشاهده نشد (نمودار شماره ۳).

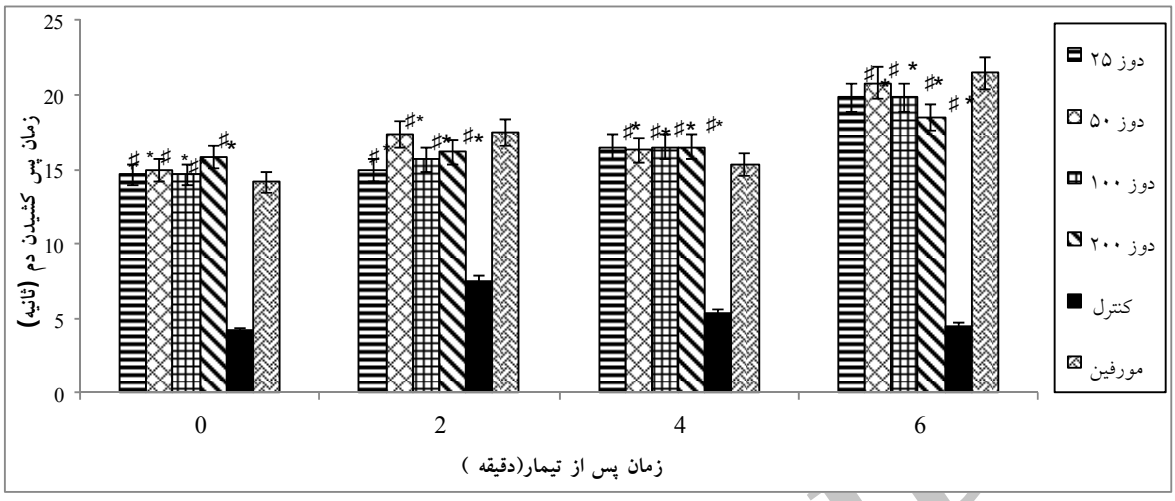


نمودار شماره ۱- بررسی اثر ضددردی عصاره متانولی *Ferula persica* در تست اسیداستیک. علامت * بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح $P\leq$ ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل می‌باشد. علامت # بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح $P\leq$ ۰/۰۵ نسبت به گروه مورفین می‌باشد.



نمودار شماره ۲ – اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست فرمالین بر درد حاد و مزمن. علامت * بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح $P\leq$ ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل می‌باشد. علامت# بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح $P\leq$ ۰/۰۵ نسبت به گروه مورفین می‌باشد.

www.SID.ir



نمودار شماره ۳- اثر ضددردی عصاره *Ferula persica* در تست غوطه‌وری در گروه‌های مورد مطالعه. علامت * بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح P≤ ۰/۰۵ نسبت به گروه کنترل می‌باشد. علامت# بیانگر تفاوت معنی‌دار در سطح P>۰/۰۵ نسبت به مورفین می‌باشد.

بحث

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 نوروژنیک 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 داروهایی 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-κB) در التهاب و درد نقش دارد. افزایش فعالیت NF-κB در سیستم عصبی و هورمونی به دردهای مختلف مزمن در انسان و درد ناشی از التهاب و آسیب در حیوانات مرتبط است. ثابت شده است که در محیط کشت افزایش فعالیت NF-κB 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].

سزکوئی‌ترپن تولید نیتریک اکسید را در سلول‌های ماکروفاژ تحریک شده با LPS مهار می‌کند که نتیجه آن تحریک پروتئین شوک گرمایی HSP72 است. HSP72 فعالیت NF-κB را مهار می‌کند. NF-κB 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 درنظر گرفته شوند. از بین این ترکیبات برخی ترکیبات شاخص مانند Quercetin، Luteolin، Apigenin و Rutin قابل اشاره هستند [۲۵].

Archive of SID
www.SID.ir

روتین جدا شده از *Polygala paniculata* که به صورت درون صفاقی 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 آپی ژنین احتمالاً از طریق سیستم‌های اپیوئیدی و کولینرژیک اعمال می‌شود [۲۸]. آپی ژنین دارای خاصیت مهارکننده تقسیم سلولی، ضد دردی و ضد التهابی می‌باشد که احتمالاً ناشی از مهار پروستاگلندین E2 و سیتوکین‌های پیش التهابی همچون اینترلوکین 1β، اینترلوکین۶ 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 گابائرژیک و سروتونرژیک تداخل می‌کند [۳۰].

لوتئولین سبب مهار درد نوروپاتیک 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، کوئرستین با ۰/۰۳ درصد و لوتئولین 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 سزکوئی‌ترپن‌ها و فلاوونوئیدهای 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 گابائرژیک 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.

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 piant 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.

Archive of SID
www.SID.ir

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 Ataee R. The determination of blood glucose lowering and metabolic effects of *Mespilus germanica* L. hydroacetonic 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. Anesthiology 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? *Eut. 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 factorkappa 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 κB 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.

Archive of SID
www.SID.ir

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, Kaliamurthi 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 te 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 flavones 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.

Archive of SID

www.SID.ir