BRIEF REPORT

Effects of Hydroalcoholic Extract of Ferula szowitsiana on Pain in Rats

Seyed Javad Saghravanian[1],
Masoud Fereidoni[2],
Ali Asadollahi[3]

[1] MSc in Animal Physiology, Rayan Center for Neuroscience and Behavior, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[2] Associate Professor, Rayan Center for Neuroscience and Behavior, Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
[3] Assistant Professor, Rayan Center for Neuroscience and Behavior, Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

(Received October 11, 2015 ; Accepted April 23, 2016)

Abstract

Background and purpose: *Ferula szowitsiana* is one of the Iranian medicinal plants that could be effective for pain relief since it affects opioid, cannabinoid and adenosine receptors. In this study the effects of hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* on pain was investigated in rats.

Materials and methods: Hydroalcoholic extract of *Ferula szowitsiana* was solved in saline, ethanol and tween 80 (8:1:1). Male rats weighing 200-250g were placed in different groups: control, control with visceral pain, intraperitoneal administration (i.p.) of solvent, solvent with visceral pain, doses of 50, 100, 200, and 400 mg/kg of extract, naloxone, extract with naloxone, extract with visceral pain, intrathecal administration (i.t.) of solvent, 8µg/10µl of extract and 8µg/10µl of extract with visceral pain groups. Tail flick apparatus were used for thermal pain assessment.

Results: *Ferula szowitsiana* extract reduced thermal pain threshold ($P<0.01$). The i.t administration of equivalent concentration of effective dose of extract which was used in i.p administration did not lead to a significant hyperalgesia unlike the systemic administration. On the other hand, the results showed no significant difference between the group receiving the extract and extract-naloxone groups. Also i.p. administration of extract caused a visceral pain ($P<0.001$).

Conclusion: *Ferula szowitsiana* extract leads to visceral pain in i.p. administration and referred pain in tail region, therefore, it causes the activation of TRPV1 receptors in indirect pathway and then reduce thermal pain threshold.

Keywords: *Ferula szowitsiana*, pain, intraperitoneal, intrathecal

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(139): 203-208 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و ششم شماره ۱۳۹ مرداد سال ۱۳۹۵ (۲۰۸-۲۰۳)

اثرات عصاره هیدروالکلی گیاه کمای بیابانی [*Ferula szowitsiana*] بر درد در موش صحرایی

سیدجواد ساغروانیان[۱]
مسعود فریدونی[۲]
علی اسداللهی[۳]

چکیده

سابقه و هدف: گیاه کمای بیابانی (*Ferula szowitsiana*) از گیاهان دارویی بومی ایران است که به دلیل تأثیر بر گیرنده‌های اپیوئیدی، کانابینوئیدی و آدنوزینی بر درد مؤثراست. در این مطالعه اثرات عصاره هیدروالکلی گیاه کمای بیابانی بر درد موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفته ست.

مواد و روش‌ها: عصاره هیدروالکلی گیاه کمای بیابانی در سالین، اتانول و توین ۸۰ به نسبت ۱:۱:۸ حل شد، سپس موش‌های صحرایی نر با وزن تقریبی ۲۰۰تا۲۵۰ گرم در گروه‌های کنترل، کنترل با درد احشایی، دریافت‌کننده حلال (تجویز داخل صفاقی،.i.p)، حلال با درد احشایی، دوزهای ۵۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم عصاره، نالوکسان، عصاره به همراه نالوکسان، عصاره با درد احشایی، تجویز نخاعی حلال (.i.t)، تجویز نخاعی ۸ میکروگرم/۱۰ میکرولیتر عصاره و ۸ میکروگرم/۱۰ میکرولیتر عصاره با درد احشایی قرار گرفتند. برای سنجش درد حرارتی در این تحقیق از دستگاه Tail flick استفاده گردید.

یافته‌ها: عصاره گیاه کمای بیابانی باعث کاهش آستانه درد حرارتی گردید ($p<۰/۰۱$). تجویز نخاعی غلظت معادل مؤثرترین دوز عصاره در تجویز صفاقی آن بر خلاف تجویز سیستمیک منجر به افزایش درد نشد. از طرفی نتایج، نشان دهنده عدم تفاوت معنی‌دار بین گروه‌های دریافت‌کننده عصاره و عصاره بهمراه نالوکسان بود، هم‌چنین تجویز صفاقی عصاره باعث ایجاد درد احشایی گردید ($p<۰/۰۰۱$).

استنتاج: احتمالاً عصاره گیاه کمای بیابانی به دلیل ایجاد درد احشایی در تجویز صفاقی، علاوه بر ایجاد درد ارجاعی در ناحیه دم، باعث فعالسازی گیرنده‌های TRPV1 به صورت غیر مستقیم شده و منجر به کاهش آستانه درد حرارتی می‌شود.

واژه های کلیدی: کمای بیابانی، درد، تجویز صفاقی، تجویز نخاعی

مقدمه

درد یک تجربه حسی با جوانب مختلف است که به واسطه آسیب بافتی ایجاد می‌گردد(۱). گونه *Ferula szowitsiana*، بومی ایران است(۲) و حاوی مواد مختلفی است هم‌چون آلفا پینن (α pinene)، بتا پینن (β pinene)، لیمونین (limonene)، کاریوفیلین (caryophyllene) و میرسین (myrcene) می‌باشد(۴،۳)

مولف مسئول: مسعود فریدونی– مشهد: دانشگاه فردوسی مشهد، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی E-mail: fereidoni@um.ac.ir
۱. کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و رفتار رایان، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.
۲. دانشیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و رفتار رایان، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استادیار، مرکز تحقیقات علوم اعصاب و رفتار رایان، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.
تاریخ دریافت : ۱۳۹۴/۷/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۳۹۴/۸/۹ تاریخ تصویب : ۱۳۹۵/۲/۴

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

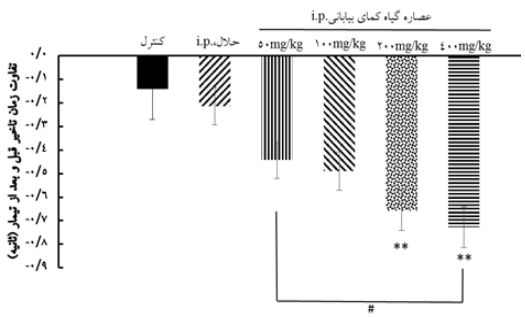
اثرات ضد دردی α pinene و β pinene، در آزمون Tail flick مشخص شده است(۶،۵). Limonene، به عنوان آگونیست گیرنده A2a آدنوزین در فرآیند ضد دردی ایفای نقش می‌کند(۷-۹). کاریوفیلین هم به عنوان یک آگونیست برای گیرنده‌های کانابینوئیدی نوع ۲ (CB2) عمل می‌کند که عموماً در فرآیندهای ضد دردی ایفای نقش می‌کنند(۱۰). myrcene هم در درد حرارتی ایجاد شده به وسیله Hot Plate، اثر ضددردی نشان داده است(۱۱). با توجه به اهمیت داروهای ضد دردی با کم‌ترین عوارض ممکن و بیش‌ترین قدرت اثر و با توجه به این‌که بخش بزرگی از اقتصاد دارویی در ارتباط با داروهای ضد درد است(۱۲) و هم‌چنین با توجه به این که گیاهان به عنوان منابع جدید شناسایی عوامل دارویی و ضد دردی مطرح هستند، جستجو برای یافتن داروهای ضد درد، از اهمیت ویژه ای برخوردار است(۱۳).

مواد و روش ها

در این پژوهش، موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در ۱۴ گروه قرار گرفتند. کلیه تحقیقات و عملیات آزمایشگاهی روی جانوران، با رعایت مقررات بین‌المللی اخلاق علمی صورت گرفت(۱۴). گیاه کمای بیابانی (*Ferula szowitsiana*)، از منطقه سرخس استان خراسان رضوی جمع‌آوری گردید و با روش ماسراسیون عصاره گیری شد(۱۵). از اتانول، توئین ۸۰ و سالین به نسبت ۸:۱:۱ به عنوان حلال عصاره، استفاده گردید(۱۶). به منظور سنجش آستانه درد حرارتی، از آزمون Tail flick استفاده شد و اختلاف در آستانه بروز درد، قبل و بعد از تیمار، نشان دهنده تغییر در آستانه درد حرارتی بود(۱۸،۱۷). برای بررسی درد احشایی، حیوانات پس از تجویز، به مدت ۳۰ دقیقه، برای ثبت تعداد دفعات بروز رفتار رایتینگ مورد پایش قرار گرفتند(۱۹). داده‌های به‌دست آمده، میانگین‌گیری شده و توسط آزمون‌های آماری شامل تجزیه و تحلیل یک طرفه ANOVA و سپس آزمون متعاقب Newman-keuls به منظور مقایسه میانگین ها با حداقل سطح معنی‌داری p۰/۰۵ مورد ارزیابی قرار گرفتند.

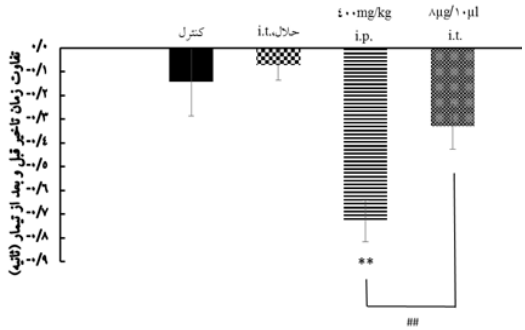
یافته ها و بحث

تجویز عصاره با دوزهای ۴۰۰mg/kg و ۲۰۰ به صورت معنی‌داری (p۰/۰۱) سبب کاهش آستانه درد حرارتی گردید (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: اثر تجویز صفاقی دوزهای عصاره بر آستانه درد حرارتی طی آزمون Tail flick. داده ها به صورت mean±SEM ارائه شده است و n= ۷ می باشد

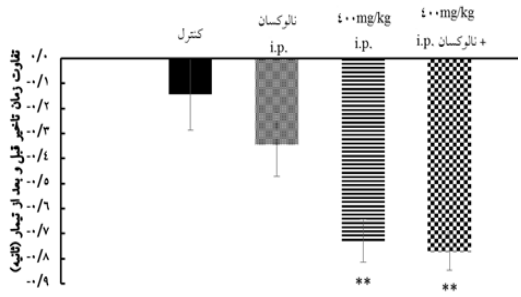
هم‌چنین مقایسه نتایج حاصل از آزمون Tail flick نشان داد که تجویز نخاعی، بر خلاف تجویز صفاقی عصاره تأثیر معنی‌داری بر آستانه درد حرارتی نداشته و دوز ۴۰۰mg/kg به صورت معنی‌دار (p<۰/۰۱) منجر به بروز پردردی شده است (نمودار شماره ۲).



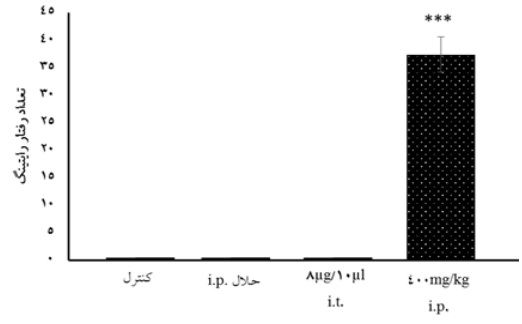
نمودار شماره ۲: اثر تجویز صفاقی و نخاعی بر آستانه درد حرارتی طی آزمون Tail flick. داده ها به صورت mean±SEM ارائه شده است و n= ۷ می باشد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

از طرفی دوز ۴۰۰mg/kg عصاره نسبت به گروه نالوکسان (i.p.) به صورت معنی‌داری (p<۰/۰۱) آستانه درد حرارتی را کاهش داد(نمودار شماره ۳). هم‌چنین تفاوت در کاهش آستانه درد حرارتی به وجود آمده در بین گروه‌های دریافت کننده دوز ۴۰۰mg/kg عصاره و دریافت کننده عصاره به همراه نالوکسان معنی‌دار نبود. در آزمون رایتینگ، درد احشایی تنها در حیوانات دریافت کننده عصاره طی تجویز صفاقی ایجاد شد (P<۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۴).



نمودار شماره ۳: مقایسه اثر نالوکسان بر تجویز صفاقی عصاره بر آستانه درد حرارتی طی آزمون Tail flick. داده ها به صورت mean±SEM ارائه شده است و n=۷ می باشد



نمودار شماره ۴: مقایسه نتایج حاصل از آزمون درد احشایی داده ها به صورت mean±SEM ارائه شده است و n=۷ می باشد

گیرنده‌های TRPV1 که روی فیبرهای Aδ و C یافت می شود از جمله گیرنده های دخیل در درک درد حرارتی هستند(۲۰). با توجه به این که گیرنده‌های TRPV1 هم در سیستم عصبی محیطی و هم مرکزی حضور دارند، تصور می‌شود که اگر کاهش آستانه درد حرارتی به دلیل تأثیر عصاره بر افزایش فعالیت گیرنده‌های TRPV1 باشد، تجویز مرکزی عصاره نیز باید کاهش معنی‌داری را در آستانه درد حرارتی ایجاد کند. اما نتایج نشان داد که تجویز مرکزی عصاره تأثیر مستقیمی در فعال‌سازی مرکزی گیرنده های TRPV1 ندارد. از آن‌جایی که فیبرهای انتقال دهنده درد احشایی به دلیل خاتمه در لامینای مشترک با فیبرهای انتقال دهنده درد حرارتی، می توانند باعث ایجاد درد ارجاعی در نقطه ای از پوست شوند(۴). تجویز عصاره گیاه در تجویز صفاقی باعث ایجاد دردهای احشایی (Writhing) گردید و طی مطالعات قبلی مشخص شده که درد احشایی منجر به کاهش آستانه درد حرارتی در آزمون Tail flick در موش صحرایی می‌شود(۲۱). پس احتمالاً کاهش آستانه درد حرارتی ایجاد شده، توسط عصاره گیاه، به واسطه القاء درد احشایی و حساس‌تر شدن گیرنده‌های TRPV1 به صورت غیر مستقیم می‌باشد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان نامه برای اخذ درجه کارشناسی ارشد بوده است که در دانشگاه فردوسی مشهد انجام پذیرفته است. بدین وسیله از آن سازمان قدردانی و تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Scholz J, Woolf CJ. Can we conquer pain? Nat Neurosci 2002; 5 (Suppl): 1062-1067.
2. Kanani MR, Rahiminejad MR, Sonboli A, Mozaffarian V, Kazempour Osaloo S, Nejad Ebrahimi S. Chemotaxonomic significance of the essential oils of 18 Ferula species (Apiaceae) from Iran. Chem Biodivers. 2011; 8(3): 503-517.
3. Dehghan G, Solaimanian R, Shahverdi AR, Amin G, Abdollahi M, Shafiee A. Chemical

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

composition and antimicrobial activity of essential oil of Ferula szovitsiana DC. Flavour Frag J 2007; 22(3): 224-227.

4. Habibi Z, Aghaie HR, Ghahremanzadeh R, Masoudi S, Rustaiyan A. Composition of the Essential Oils of Ferula szowitsiana DC. Artedia squamataL. and Rhabdosciadium petiolare Boiss & Hausskn.ex Boiss. Three Umbelliferae Herbs Growing Wild in Iran. Journal of Essential oil Research 2006; 18(5): 503-505.
5. Him A, Ozbek H, Turel I, Oner AC. Antinociceptive activity of alpha-pinene and fenchone. Pharmacologyonline 2008; 3: 363-369.
6. Liapi C, Anifandis G, Chinou I, Kourounakis AP, Theodosopoulos S, Galanopoulou P. Antinociceptive properties of 1,8-Cineole and beta-pinene, from the essential oil of Eucalyptus camaldulensis leaves, in rodents. Planta Med 2007; 73(12): 1247-1254.
7. Park HM, Lee JH, Yaoyao J, Jun HJ, Lee SJ. Limonene, a natural cyclic terpene, is an agonistic ligand for adenosine A(2A) receptors. Biochem Biophys Res Commun 2011; 404(1): 345-348.
8. Essawy SS, Elbaz AA. Role of adenosine receptors in the anti-nociceptive effects of allopurinol in mice. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(14): 1857-1863.
9. Sjolund KF, Sollevi A, Segerdahl M, Lundeberg T. Intrathecal adenosine analog administration reduces substance P in cerebrospinal fluid along with behavioral effects that suggest antinociception in rats. Anesth Analg 1997; 85(3): 627-632.
10. Klauke AL, Racz I, Pradier B, Markert A, Zimmer AM, Gertsch J, et al. The cannabinoid CB(2) receptor-selective phytocannabinoid beta-caryophyllene exerts analgesic effects in mouse models of inflammatory and neuropathic pain. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24(4): 608-620.
11. do Vale TG, Furtado EC, Santos JG Jr Viana GS. Central effects of citral, myrcene and limonene, constituents of essential oil chemotypes from Lippia alba (Mill.) n.e. Brown. Phytomedicine 2002; 9(8): 709-714.
12. Gaskin DJ, Richard P. The economic costs of pain in the United States. J Pain 2012; 13(8): 715-724.
13. Dey YN, Ota S, Srikanth N, Jamal M, Wanjari M. A phytopharmacological review on an important medicinal plant-Amorphophallus paeoniifolius. AYU 2012; 33(1): 27-32.
14. Zimmermann M. Ethical guidelines for investigations of experimental pain in conscious animals. Pain 1983; 16(2): 109-110.
15. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Dehpour AA. Antioxidant activity of hydroalcholic extract of Ferula gummosa Boiss roots. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15(6): 658-664.
16. Urushidani T, Forte JG, Sachs G. Mechanisms and consequences of proton transport. Boston, Mass. London: Kluwer Academic; 2002.
17. Bannon AW, Malmberg AB. Models of nociception: hot-plate, tail-flick, and formalin tests in rodents. Curr Protoc Neurosci. 2007; Chapter 8: Unit 8.9.
18. Yaksh TL, Rudy TA. Chronic catheterization of the spinal subarachnoid space. Physiol Behav 1976; 17(6): 1031-1036.
19. Le Bars D, Gozariu M, Cadden SW. Animal models of nociception. Pharmacol Rev 2001; 53(4): 597-652.
20. Mitchell K, Bates BD, Keller JM, Lopez M, Scholl L, Navarro J, et al. Ablation of rat TRPV1-expressing Adelta/C-fibers with

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]

Somatic pain sensitivity during formation and healing of acetic acid-induced gastric ulcers in conscious rats. Auton Neurosci 2006; 126-127: 100-105.

resiniferatoxin: analysis of withdrawal behaviors, recovery of function and molecular correlates. Mol Pain 2010; 6: 94.

21. Yarushkina N, Bogdanov A, Filaretova L.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-03-29]