



Involvement of Opioidergic and Serotonergic systems in the anti-nociceptive effect of *Tanacetum parthenium*

Masoud Fereidoni^{1,2*}, Leila Etemadi¹

1. Dept. Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran
2. Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

Received: 21 Dec 2007 Revised: 11 May 2008 Accepted: 21 May 2008

Abstract

Introduction: Feverfew (*Tanacetum parthenium*) (*T.p.*) is widely used in folk medicine to treat many diseases. We have reported the analgesic effect of *T.p.* flowers and leaves previously. The present study was designed to find the mechanisms underlying the anti-nociceptive effect of the aqueous extract of *T.p.* flower.

Methods: Based on our previous study, the dose of 50 mg/kg i.p. of the *T.p.* aqueous extract has a potent analgesic effect on mice (NMRI) (20 ± 2 g) in formalin test. The same dose was used in the present study. Here, we studied the roles of opioidergic, serotonergic and α -adrenergic systems in the anti-nociceptive effect of the *T.p.* extract. 15 min before the administration of the extract, animals were pretreated with drugs, including opioid antagonist naloxane (5mg/kg, i.p.), serotonergic antagonist cyproheptadine (4 mg/kg, i.p.) and α -adrenergic antagonist phentolamine (20 mg/kg, i.p.) separately ($n \geq 6$ in each group). Saline and the *T.p.* extract were used as controls.

Results: Pretreatment with naloxane increased the pain sensation in the neurogenic phase of formalin test compared to the control ($p < 0.001$). Pretreatment with cyproheptadine increased the sensation of pain in both early and late phases ($p < 0.05$). Inhibition of α -adrenergic system was not able to attenuate the anti-nociceptive effect of the extract.

Conclusion: These results propose the involvement of serotonergic and opioidergic systems in the anti-nociceptive effect of the *T.p.* extract.

Keywords: *Tanacetum parthenium*, opioidergic system, serotonergic system, α -adrenergic system, formalin test, mice

* Corresponding author e-mail: fereidoni@yahoo.com
Available online @: www.phypha.ir/ppj

مداخله سیستم‌های اپیوئیدرژیک و سرتونرژیک در تأثیر ضد دردی گیاه بابونه کبیر (*Tanacetum parthenium*)

مسعود فریدونی^{۱*}، لیلا اعتمادی^۱

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد

۲- پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد

دریافت: دی ۸۶ بازبینی: اردیبهشت ۸۷ پذیرش: خرداد ۸۷

چکیده

مقدمه: از جمله گیاهان دارویی با قدمت دیرینه در طب سنتی بابونه کبیر یا *Tanacetum parthenium* می‌باشد که امروزه جهت درمان بسیاری از بیماریها کاربرد دارد. قبلا اثر ضد دردی گل و برگ این گیاه را گزارش کرده بودیم، تحقیق حاضر برای بررسی مکانیسم اثر ضددردی عصاره آبی گل این گیاه طرح شده است.

روش‌ها: بر اساس تحقیقات قبلی دوز (۵۰ mg/kg, i.p.) عصاره موثرترین دوز در بروز بیدردی ناشی از فرمالین در موش کوچک آزمایشگاهی (NMRI) (۲۰±۲ g) شناخته شد که در تحقیق حاضر نیز بکار گرفته رفته است. عملکرد هریک از سیستم‌های اپیوئیدی، سرتونینی و آلفا-آدرنرژیک در بروز بیدردی ناشی از عصاره به ترتیب با استفاده از پیش‌درمانی با آنتاگونیست اپیوئیدی، نالوکسان (۵ mg/kg, i.p.)، آنتاگونیست سرتونرژیک، سیپروهیتادین (۴ mg/kg, i.p.) و آنتاگونیست آلفا-آدرنرژیک، فنتیل آمین (۲۰ mg/kg, i.p.)، ۱۵ دقیقه قبل از تجویز عصاره ارزیابی شد، از تجویز سالین و عصاره به عنوان کنترل استفاده شد (در هر گروه $n \geq 6$).

یافته‌ها: در مقایسه با اثر ضد دردی عصاره گیاه، پیش‌درمانی با نالوکسان در فاز نوروزنیک آزمون فرمالین باعث افزایش احساس درد شد ($p < 0/001$)، پیش‌درمانی با سیپروهیتادین منجر به افزایش درد در هردو فاز نوروزنیک و التهابی آزمون فرمالین شد ($p < 0/05$)، مهار سیستم آلفا-آدرنرژیک توسط فنتیل آمین نتوانست تأثیر ضددردی عصاره را در هر دو فاز کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل درگیری سیستم سرتونرژیک در بروز بیدردی ناشی از مصرف عصاره آبی این گیاه را پیشنهاد می‌کند. با این حال نباید نقش سیستم اپیوئیدرژیک را نیز از نظر دور داشت.

واژه‌های کلیدی: بابونه کبیر، سیستم اپیوئیدی، سیستم سرتونینی، سیستم آلفا-آدرنرژیک، آزمون فرمالین، موش کوچک آزمایشگاهی

مقدمه

همراه دارد. بنابراین، تحقیق جهت دستیابی به ترکیبات ضد درد با عوارض کمتر ضروری به نظر می‌رسد [۱۵]. مواد اولیه موثری در گیاهان به صورت ذخیره موجود هستند که به دلیل همراه بودن با ترکیبات دیگر در بسیاری موارد از یک حالت متعادل زیستی برخوردار خواهند بود به نحوی که در بدن انباشته نشده لذا اثرات جانبی کمتری بر جای می‌گذارند. این نکته دلیل خوبی بر

در حال حاضر کنترل درد با استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی و داروهای ضد درد اپیوئیدی انجام می‌گیرد. مصرف این داروها عوارض جانبی متعددی به

feridoni@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

۵۰ گرم پودر حاصل از گل خشک شده در سایه را به نسبت وزنی ۱/۱۰۰ با آب داغ (زیر نقطه جوش) مخلوط و پس از قرار دادن در حمام آب گرم به مدت ۲۰ دقیقه عصاره‌گیری نموده، سپس محلول را با استفاده از یک تنظیف صاف کرده و مجدداً آن را در حمام قرار داده تا آب اضافی آن تبخیر و نهایتاً عصاره‌ای عسلی بدست آید. برای انجام آزمایشات درصد رطوبت این عصاره تعیین گردیده و دوز بندیها بر اساس میزان ماده خشک عصاره تعیین گردیدند.

به منظور مطالعه اثر عصاره بر درد مزمن از آزمون فرمالین که برای مطالعه دردهای مزمن حساس به عوامل ضد درد فعال محیطی و همچنین مرکزی بکار می‌رود، استفاده شد [۵،۱۰]. به این ترتیب ۳۰ دقیقه قبل از شروع آزمایش مقدار ۵۰ میلی‌گرم عصاره به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن حیوان، به صورت داخل صفاقی (i.p.) به حیوان تزریق شده و حیوان برای انطباق با محیط بلافاصله در جعبه شفاف مشاهده (به ابعاد ۳۰×۳۰×۳۰) قرار گرفت. پس از نیم ساعت ۰/۰۲ml فرمالین ۲/۵٪ به زیر پوست کف پای حیوان تزریق گردید و پاسخ‌های رفتاری ناشی از درد حیوان در فواصل زمانی ۱۵ ثانیه‌ای به مدت ۵۰ دقیقه ثبت شد [۱۴]. (فاز اول ۵ دقیقه پس از تزریق فرمالین و فاز دوم از دقیقه ۱۵ تا ۴۵). آزمون ذکر شده در گروه‌های پیش درمانی داخل صفاقی داروهای مختلف قبل از تجویز عصاره انجام گردید.

در این پژوهش گروه‌های آزمایشی در ۵ دسته تنظیم شده و کلیه تیمارها به صورت داخل صفاقی حد فاصل ساعات ۳۰: ۹ تا ۳۰: ۱۵ در طول روز [۱۹] صورت گرفت. برای بررسی عملکرد داروها بر اثر ضد دردی عصاره، در کلیه موارد، تجویز دارو ۱۵ دقیقه قبل از تزریق عصاره انجام گرفت. گروهها عبارت بودند از: ۱- گروه کنترل سالین، ۲- سالین ۱۵ دقیقه قبل از تجویز دوز (۵۰ mg/kg) عصاره، ۳- فنتل آمین (۲۰ mg/kg) (محلول در آب مقطر) بعنوان آنتاگونیست آلفا آدرنژیک [۲۴] ۴- نالوکسان (۲ mg/kg) آنتاگونیست سیستم اپیوئیدی [۴] ۵- ترکیب سیپروهپتادین (۴ mg/kg) آنتاگونیست سرتونین [۱۲].

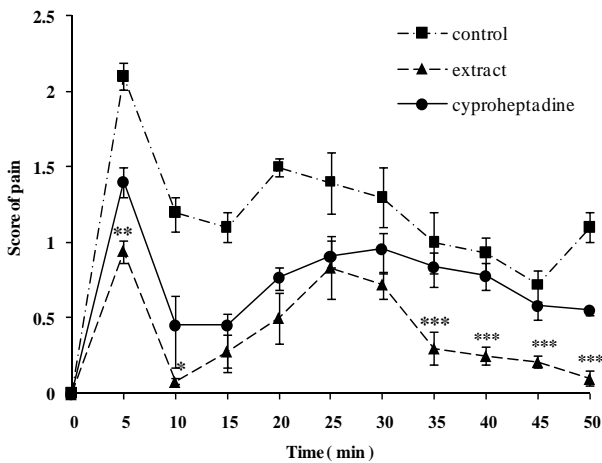
داده‌ها با بهره‌بری از نرم افزار InStat Graph Pad مورد آنالیز واریانس قرار گرفته و میانگین‌ها با استفاده از آزمون (Tukey) مورد تجزیه تحلیل قرار گرفت. در تمام موارد ($P < 0.05$) به عنوان سطح معنی داری در نظر گرفته شد و

تحقیقات علوم جدید روی اطلاعات حاصل از طب سنتی فراهم می‌آورد [۲۶]. در این رابطه گیاه بابونه به عنوان یکی از گیاهان پر طرف دار در موارد درمانی بسیاری از جمله فشار خون، اسپاسم، ناراحتی‌های پوستی، انواعی از سرطانها و میگرن مورد توجه بوده است [۲۳، ۲۲، ۲۱، ۹، ۱]. بعلاوه در تحقیق اولیه روی اثبات خاصیت ضد دردی این گیاه که در کتب طب سنتی به آن اشاره شده [۳] ما توانستیم این فعالیت را مورد بررسی قرار داده و اثبات کنیم [۱]، وجود اثر ضد دردی گیاه در فاز نوروزنیک آزمون فرمالین [۱] و ترکیباتی نظیر کامفور و مونوترپین‌ها در عصاره این امکان را که عصاره دارای تاثیر ضد دردی مرکزی باشد را نیز قوت بخشید [۱۱، ۱۷]، همچنین گزارشات متعددی مبنی بر بکارگیری سیستم سرتونرژیک توسط عصاره و تاثیر عصاره بر جلوگیری از رها سازی اسید آراشیدونیک [۱، ۱۸] (ماده مؤثر در فاز التهابی درد در آزمون فرمالین) وجود دارد و نیز اثبات وجود اثر کاهنده درد توسط عصاره گیاه در فاز التهابی، مجموعاً ما را بر آن داشت با توجه به اهمیت مطالعه و شناخت ترکیبات ضد درد به بررسی چگونگی بروز این خاصیت گیاه و مکانیسم عملکرد آن بپردازیم.

مواد و روش‌ها

در تمام آزمایشات انجام شده از موش‌های کوچک آزمایشگاهی نژاد NMRI در محدوده وزنی 20 ± 2 g استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه دانشکده علوم تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی - ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری و از غذای استاندارد و آب شهری با دسترسی آزاد تغذیه شدند. نگهداری حیوانات تمامی آزمایشات ضمن رعایت کلیه مقررات بین المللی حمایت از حیوانات و اخلاق علمی انجام شد. در هر گروه آزمایشی حداقل از ۶-۷ سر موش استفاده گردید.

بخش هوایی گیاه بابونه در فصل گلدهی (اواخر ماه خرداد) از منطقه شمال خراسان جمع آوری و جنس و گونه آن توسط هرباریوم دانشگاه فردوسی تایید شد (شماره شناسایی و نگهداری در هرباریوم ۱۶۷). پس از آن گلها جهت تهیه عصاره آبی در شرایط مناسب خشک گردیدند.

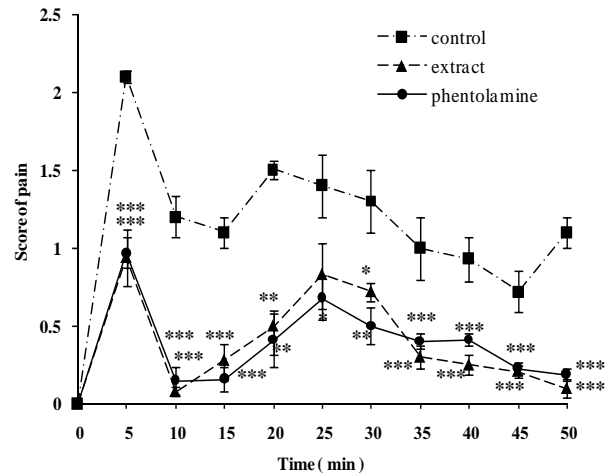


شکل ۳- اثر تجویز سیپروهپتادین بر اثر ضد دردی گل بابونه کبیر. سیپروهپتادین در هر دو مرحله آزمون فرمالین توانسته است بخشی از خاصیت ضد دردی عصاره را مهار نماید. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطای استاندارد در مقایسه با گروه هم درمانی با سیپروهپتادین ، $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.001$.

عملکرد ضد دردی خود را در هر دو فاز آزمون فرمالین اعمال نماید ($p > 0.05$) (نمودار ۱) که احتمالاً حاکی از تاثیر اندک این سیستم در ایفای عملکرد ضد دردی عصاره مورد آزمایش می باشد. این در حالیست که در مورد پیش درمانی با نالوکسان و سیپروهپتادین که به ترتیب مهار کننده سیستم های اپیوئیدی و سرتونژیک هستند نتایج متفاوتی بدست آمد. مهار هر کدام از این دو سیستم سبب کاهش تاثیر ضد دردی عصاره به صورت معنی داری گردید ($p < 0.01$) (نمودارهای ۳ و ۲). درصد کاهش اثر ضد دردی عصاره به تنهایی و هنگام هم درمانی با نالوکسان و سیپروهپتادین در فاز اول و دوم به تفکیک قابل محاسبه نیز می باشد که در نمودارهای ۴ و ۵ نشان داده شده است.

بحث

ما قبلاً در آزمونهای درد انجام شده (آزمون فرمالین) خاصیت ضد دردی گیاه بابونه کبیر را به اثبات رساندیم و مشخص گردیده بود که دوز (۵۰ mg/kg) عصاره آبی گل این گیاه توانایی تخفیف درد در هر دو مرحله آزمون فرمالین را دارا است [۱]. درد مرحله اول آزمون فرمالین (فاز نوروزنیک) که پس از تزریق آغاز و تا حدود ۱۰ دقیقه ادامه دارد [۵] احتمالاً ناشی از تحریک مستقیم گیرنده های نوع C توسط فرمالین می باشد [۴]. از آنجا که عصاره حدود ۷۰٪ در تخفیف درد این مرحله موثر بوده است (نمودار ۴) احتمالاً دارای تاثیر مرکزی

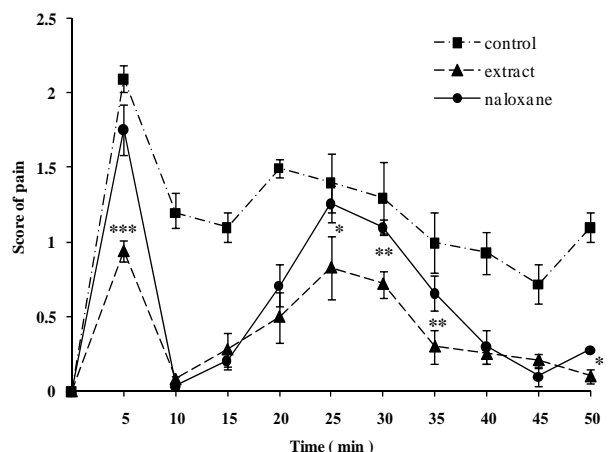


شکل ۴- اثر تجویز فنتل آمین بر اثر ضد دردی گل بابونه کبیر. فنتل آمین در هر دو مرحله آزمون فرمالین فاقد هر تاثیری روی خاصیت ضد دردی عصاره بوده است. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطای استاندارد در مقایسه با گروه کنترل ، $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.001$.

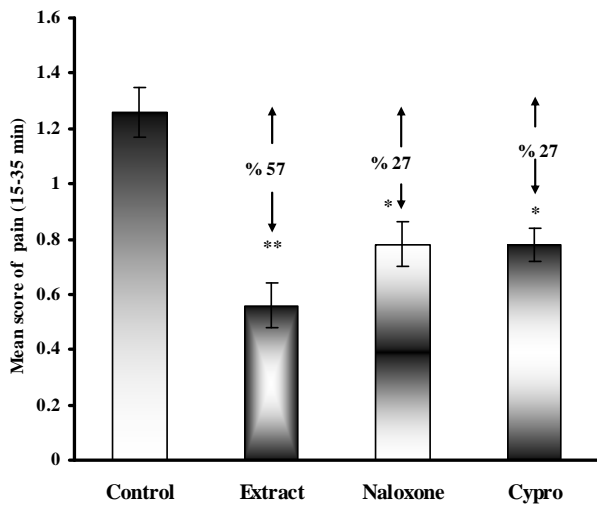
داده ها به صورت میانگین \pm انحراف استاندارد از میانگین (SEM) بیان گردید. نمودارها با استفاده از نرم افزار Excel ترسیم شد.

یافته ها

نتایج حاصله از بررسی عملکرد عصاره در مقایسه با هریک از داروهای بکاررفته نشان داد که عصاره مذکور در جانورانی که تحت پیش درمانی با داروی فنتل آمین بعنوان آنتاگونیست آلفا آدرنژیک قرار گرفته اند همچنان می تواند بدون تغییر معنی داری



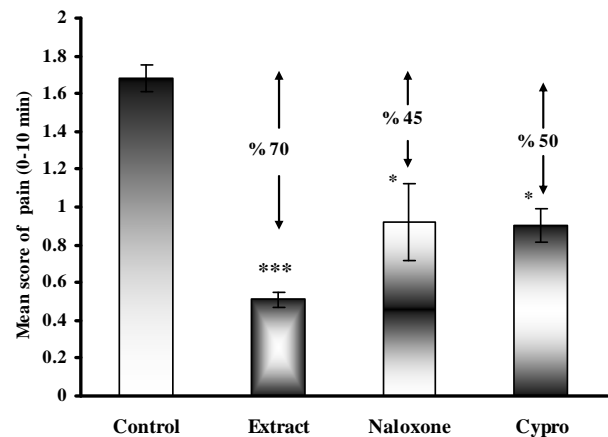
شکل ۵- اثر تجویز نالوکسان بر اثر ضد دردی گل بابونه کبیر. نالوکسان در هر دو مرحله آزمون فرمالین توانسته است بخشی از خاصیت ضد دردی عصاره را مهار نماید. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطای استاندارد در مقایسه با گروه هم درمانی با نالوکسان ، $p < 0.05$ ، $p < 0.01$ ، $p < 0.001$.



شکل ۵- اثر ضد دردی عصاره به تنهایی و هنگام هم درمانی با نالوکسان و سیپروهپتادین (Cypro) در فاز دوم (میانگین درد در طی ۱۵-۲۵) به همراه در صد مهار درد درج شده در بالای هر ستون. هم درمانی با هریک از این دو دارو منجر به کاهش میانگین اثر ضد دردی عصاره در دقایق فاز دوم شده است. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطای استاندارد، $p < 0.01$ ، $p < 0.05$.*

ناشی از اعمال اثری مشابه سیستم اپیوئیدی باشد.

گزارشات متعددی مبنی بر بکارگیری سیستم سرتونژیک توسط عصاره وجود دارد [۱،۱۸]، بر این اساس بررسی‌های آماری داده‌ها نشان داد که در مرحله اول آزمون فرمالین سیپروهپتادین به عنوان بلوکر گیرنده‌های $5HT_{1-2}$ [۱۶،۲۰] باعث معکوس شدن بخشی از اثر ضد دردی عصاره بویژه در ۱۰ دقیقه پس از آغاز سنجش ($P < 0.01$) می‌شود. این پاسخ نشان دهنده بکارگیری احتمالی مسیر سرتونژیک مرکزی پس از تجویز عصاره جهت کاهش حداقل بخشی از درد می‌باشد، در این میان این احتمال نیز قابل توجه است که شاید مسیر سرتونژیک از طریق فعال کردن مسیر ناکوتیکی توسط ترکیبات موجود در عصاره مورد استفاده قرار گرفته باشد [۲۰،۸]. از آنجا که در فاز التهابی نیز سیپروهپتادین توانسته کاهش معنی داری را در اثر ضد دردی عصاره نشان دهد، لذا احتمال بکارگیری مکانیسم سرتونژیک توسط عصاره برای کاهش بخشی از درد در این فاز نیز، قابل طرح می‌باشد. این نکته حائز اهمیت است که چون گیرنده $5HT_2$ بیشتر محیطی عمل می‌کند بیشترین تحریک این گیرنده در فاز التهابی مطرح باشد [۲۰،۸]. در نهایت چون داروی سیپروهپتادین به تنهایی نتوانسته به طور کامل اثر ضد دردی بابونه را در هر دو فاز بلوکه کند، احتمالاً مکانیسم‌های دیگری نیز به طور هم زمان (با توجه به



شکل ۴- اثر ضد دردی عصاره به تنهایی و هنگام هم درمانی با نالوکسان و سیپروهپتادین (Cypro) در فاز اول (میانگین درد در طی ۰-۱۰) به همراه در صد مهار درد درج شده در بالای هر ستون. هم درمانی با هریک از این دو دارو منجر به کاهش میانگین اثر ضد دردی عصاره در دقایق فاز اول شده است. داده ها بصورت میانگین \pm انحراف از خطای استاندارد، $p < 0.001$ ، $p < 0.05$.*

می‌باشد وجود ترکیباتی نظیر کامفور و مونوترپن‌ها در عصاره این امکان را که عصاره دارای تاثیر مرکزی باشد را قوت می‌بخشد [۱۱،۱۷]. در عین حال عصاره قادر است درد ایجاد شده در مرحله دوم (فاز التهابی) را نیز حدود ۵۷٪ کاهش دهد (نمودار ۵). در این مرحله که تقریباً از حدود دقایق ۱۵ آغاز می‌شود واکنش‌های التهابی محیطی دخالت دارند و حضور موادی نظیر هیستامین ها، پروستاگلندینها، برادیکینین‌ها و اتاکوئیدهایی از این قبیل به اثبات رسیده است [۴]. علاوه بر نتایج حاصله که نشان دهنده تاثیر تخفیف دهنده درد در فاز دوم توسط عصاره است گزارشاتی مبنی بر تاثیر مهار بیوستنز پروستاگلاندین‌ها [۶،۲۵] و ره‌ایش گلوکوکورتیکوئیدهای داخلی برای عصاره عنوان شده است که بر تایید احتمال اثر ضد دردی گیاه، بطور محیطی، می‌افزاید [۱،۴]. بخش عمده‌ای از اثرات ضد درد مرکزی و محیطی اپیوئیدی توسط گیرنده‌های μ اعمال می‌شود [۱۳]، پیش درمانی با نالوکسان بعنوان آنتاگونیست این گیرنده سبب می‌شود در مرحله اول آزمون فرمالین میزان اثر ضد دردی عصاره به کمتر از نصف برسد ($P < 0.01$) به این ترتیب تا حدودی اثر عصاره را معکوس می‌نماید. مشاهده شده ترکیبات ناکوتیک به عنوان ضد دردهای دارای تاثیر مرکزی [۷]، درد را در این مرحله به خوبی کنترل می‌کنند، لذا ممکن است که بخشی از اثر ضد دردی عصاره خصوصاً بیشتر در طی فاز اول،

therapeutics. McGraw-Hill Companies, 2008, p. 327-340.

- [9] Cady RK, Schreiber CP, Beach ME, Hart CC, Gelstat migraine (sublingually administered feverfew and ginger compound) for acute treatment of migraine when administered during the mild pain phase. *Med Sci Monit* 11 (2005) 65-69.
- [10] Dubuisson D, Dennis SG, The formalin test: A Quantitative study of the analgesic effects of morphine and brain stem stimulation in rats and cats. *Pain* 4 (1997) 161-174.
- [11] El-Shamy AM, El-Hawary SS, Rateb ME, Quantitative estimation of parthenolide in *Tanacetum parthenium* (L.) Schultz-Bi. Cultivated in Egypt. *J AOAC Int* 90 (2007) 21-27.
- [12] Esterle TM, Bushe N, Serotonin agonist increase transferin level via activation of 5HT1c receptors in choroids plexus epithelium. *J Neurosci* 12 (1992) 4775-4782.
- [13] Flucher EM, Soto CD, Flucher RM, editors. *Pharmacology principles & applications*. Elsevier Science, 2003, p. 602-610.
- [14] Franklin BJ, Abbott FR, Pentobarbital, Diazepam and Ethanol abolish the interphase diminution of pain in the formalin test, evidence for pain modulation by GABA receter. *Pharmacol Behav* 46 (1993) 661 - 666.
- [15] Gard P, editor. *Human pharmacology*. Taylor & Francis Group, 2001, p.40-43.
- [16] Gradin A, Stearman A, Chan Bj, Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadin. *Serotonin Abs* 16(1998) 615-619
- [17] [Harborne FRS JB, Baxter H, editors. *Dictionary of plant toxins*. John wiley & sons, 1998, p.65-66.
- [18] Hewlett MJ, Begley M, Groenewgen WA, Heptinstall S, Knight D, May J, Salan U, Toplis D, Sesquiterpen lactones from Feverfew (*Tanacetum parthenium*) isolation structural revision activity against human blood platelet function and implication for migraine therapy. *Chem Soc* 16 (1996) 1979-1986.
- [19] Kassed CA, Herkenham M, NF-KBp50-deficient mice show reduced anxiety-like behaviors in tests of exploratory drive and anxiety. *Behav Brain Res* 154 (2004) 577-584.
- [20] Lorenzetti G, Souza EP, Myrcene mirmics the peripheral analgesic activity of lemongrass tea. *J Ethnopharmacol* 34 (1) (1991) 43-50.

نتایج همین پژوهش، شاید مکانیسم ایپوئیدی) در اثر ضد دردی عصاره قابل طرح می‌باشند که باید مورد بررسی‌های بیشتر قرار بگیرند.

پیش درمانی با داروی فنتل آمین بعنوان آنتاگونیست آلفا آدرنژیک نشان داد که عصاره بدون تغییر معنی داری عملکرد ضد دردی خود را در هر دو فاز آزمون فرمالین اعمال می‌نماید ($p > 0.001$) (نمودار ۱) و این دلیلی بر تاثیر اندک این سیستم در ایفای عملکرد ضد دردی عصاره مورد آزمایش می‌باشد.

در جمع‌بندی اثرات مشاهده شده، می‌توان برای عصاره بکارگیری توأم مکانیسم‌های ایپوئیدی و سرتونژیک را در بروز اثرات ضد دردی محتمل تر دانست، با این وجود چون هیچ یک از دو سیستم اخیر قادر نبودند تا اثر ضد دردی عصاره را بطور کامل معکوس کنند، نمی‌توان احتمال تداخل مکانیسم‌های دیگری را در نحوه عملکرد عصاره از نظر دور داشت.

منابع

- [۱] فریدونی مسعود، اعتمادی لیلا، بروک اعظم، بررسی اثر ضد دردی گل و برگ بابونه بوسیله آزمون فرمالین بر روی موش سوری. *فیزیولوژی فارماکولوژی* ۵ (۱۳۸۰) ۱۹۷ تا ۱۸۹.
- [۲] موسوی محمدرضا-کاظم، *داروشناسی و درمان*، چاپ تابش، (۱۳۶۳) ۵۸۳ تا ۵۹۰.
- [۳] میر حیدر حسین، *معارف گیاهی*، جلد پنجم، دفتر نشر فرهنگ اسلامی، (۱۳۷۳) ۹۵ تا ۱۰۲.
- [4] Ahmadiani A, Fereidoni M, Semnanian S, Kamalinejad M, Saremi S, Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Sambucus ebulus* rhizome extract in rats. *J Ethnopharmacol* 61 (1998) 229-235.
- [5] Atta AH, Alkofhi A, Anti-nociceptive and anti-inflammatory effect of some Jordanian medicinal plant extract. *J Ethnopharmacol* 6 (1998) 117-120.
- [6] Beiar E, Parthenolide inhibits the contractile responses of rat stomach fundus to fenfluramine and dextroamphetamine but not serotonin. *J Ethnopharmacol* 50 (1996) 1-12.
- [7] Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA, editors. *Physiology*. Mosby, 2004, p. 115-116.
- [8] Brunton L, Blumenthal D, Buxton I, Parker K, *The Goodman and Gilman manual of pharmacology and*

- during psychological stress. **Doklady of the national academy of sciences of Belarus** 42 (1998) 74-77.
- [25] Sumner H, Salan U, Inhibition of 5-Lipoxygenase and cyclo-oxygenase in leukocytes by feverfew. Involvement of sesquiterpene lactones and other components. **Biochem Pharmacol** 43 (1992) 231-240.
- [26] Volak J, Stodola J, *The illustrated book of herbs*. London: Caxton edition, 1998, p. 2-3.
- [21] Pajak B, Antiapoptotic proteins as targets for bioactive compounds. **Pol J Vet Sci** 10 (2007) 127-130
- [22] Pittler MH, Ernst E, Feverfew for preventing migraine. **Cochrane Database Syst Rev** 1 (2004) CD002286.
- [23] Sharma VK, Sethuraman G, Parthenium dermatitis. **Dermatitis** 18 (2007) 183-190.
- [24] Sidovorich VE, The effect of adrenoblockers on the blood concentration of nerve growth factor in mice