

اثر عصاره هیدروالکلی مریم گلی (*Salvia officinalis* L.) بر کاهش التهاب در موش کوچک آزمایشگاهی نر

شهرزاد خاکپور^۱، مریم خسروی^۲، سایه جعفری مرندي^۲، میترا احدی عالی^۳

^۱ استادیار، گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم پزشکی تهران

^۲ استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال

چکیده

سابقه و هدف: با توجه به مقاومت میکروارگانیزمها به داروهای شیمیایی، گیاهان دارویی بیشتر مورد توجه قرار گرفته اند. بر این اساس اثرات ضد افسردگی، ضد میکروبی، ضد دردی و آنتی اکسیدانی گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis* L.) نیز مورد بررسی قرار گرفته است. در تحقیق حاضر نقش عصاره هیدروالکلی مریم گلی بر کاهش التهاب القا شده ناشی از تزریق گزین در گوش راست موشهای کوچک آزمایشگاهی نر مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، در گروههای تجربی ۳/۰ میلی لیتر گزین در لاله گوش راست موشهایی با وزن ۲۵-۳۰ گرم به صورت زیر جلدی تزریق شد. عصاره هیدروالکلی مریم گلی (۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ mg/kg) و دگزامتازون (۱۵۰ mg/kg) ۳۰ دقیقه قبل از تزریق گزین به صورت داخل صفاقی به گروههایی از حیوانات تجویز شد. التهاب براساس تفاوت وزنی قطعات ۶mm جدا شده از هر یک از دو گوش آزمایش شده و آزمایش نشده موشها سنجیده شد. پس از تزریق، تعداد گلبولهای سفید سرم خون حیوانات شمرده شد. یافتهها: نتایج نشان داد که عصاره هیدروالکلی مریم گلی باعث کاهش التهاب می شود که با اثر دگزامتازون قابل مقایسه است. نتیجه گیری: عصاره هیدروالکلی مریم گلی دارای اثر ضد التهابی است که احتمالاً به دلیل وجود فلاونوئیدها و ترپن های موجود در گیاه است. واژگان کلیدی: *Salvia officinalis* L.، اثر ضد التهابی، دگزامتازون، موش کوچک آزمایشگاهی.

مقدمه

در عصر حاضر با وجود پیشرفت و توسعه چشمگیر کاربرد داروهای شیمیایی، هنوز گیاهان دارویی و اشکال دارویی حاصل از آن در مقیاس وسیعی مورد استفاده قرار می گیرند (۱).

از آنجایی که پرورش گیاهان دارویی در ایران از موقعیت خوبی برخوردار است و عوارض جانبی و سمی گیاهان دارویی (در صورت کاربرد صحیح) در مقایسه با داروهای شیمیایی بسیار ناچیز و در بسیاری از موارد قابل چشم پوشی است و هزینه آن

نیز کم است؛ بر این اساس تاثیر ضد التهابی عصاره هیدروالکلی

مریم گلی مورد بررسی قرار گرفت (۲).

گیاه مریم گلی با ارزش ترین نوع دارویی تیره نعناع و دارای اختصاصات درمانی مهمی است. مریم گلی با نام علمی *Salvia officinalis* متعلق به خانواده Labiatea، گیاهی چند ساله، پرشاخه به ارتفاع ۶۰-۳۰ سانتی متر با ظاهری پرپشت است. برگها به صورت متقابل به رنگ سبز روشن (به علت دارا بودن کرکهای کوتاه و سفید رنگ)، ضخیم و دارای شبکه‌ای از رگبرگها است.

گلها در فاصله ماههای خرداد و تیر ظاهر می شوند و به صورت دسته‌های ۳ تا ۴ تایی در طول قسمت‌های انتهایی ساقه پدید می آیند (۳).

آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، دانشکده علوم زیستی، دکتر مریم

خسروی (email: Maryam.khosravi@yahoo.com)

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۹/۱۲

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۱۳

آمد. جهت تهیه عصاره از روش خیساندن (Maceration) استفاده شد. ۶۰ گرم پودر خشک شده گیاه مریم گلی در یک ارلن شیشه‌ای ریخته و به آن ۶۰۰ میلی‌لیتر حلال (اتانول ۷۰ درصد) اضافه گردید و به مدت ۴۸ ساعت در دستگاه شیکر قرار داده شد. در تمام مراحل کار ارلن به وسیله ورق فویل پوشانده شده بود تا از برخورد نور با محلول جلوگیری شود. سپس، محلول با کاغذ صافی صاف شده و درون بالن یک لیتری در دستگاه روتاری با دور rpm ۱۵۰ و دمای ۵۰ درجه سانتی‌گراد قرار گرفت. بعد از حدود ۴ ساعت، باقی مانده محلول به حجم ۱۵۰ میلی‌لیتر از کاغذ صافی عبور داده شد و سپس عصاره در داخل پلیت هایی به درون آون منتقل شد تا خشک شود (۱۵). عصاره پس از توزین در ۱۰ میلی لیتر سالیین حل شده و بصورت داخل صفاقی به حیوانات تزریق شد.

موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر با میانگین وزنی ۲۵-۲۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و در اتاق حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند.

حیوانات از غذای آماده (پلت) تهیه شده از شرکت دام و طیور پارس تغذیه شده و در دمای ۲۴-۱۸ درجه سانتیگراد و دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. گروه‌های تجربی شامل:

- ۱- کنترل (موش‌های دست نخورده)
- ۲- گروه تجربی التهاب (دریافت‌کننده گزین)
- ۳- گروه شاهد (دریافت کننده سالیین)
- ۴- گروه تجربی کنترل مثبت (دریافت کننده دگزامتازون ۱۵ mg/kg)
- ۵، ۶، ۷ و ۸ - گروه‌های تجربی دریافت کننده عصاره هیدروالکلی مریم گلی با چهار دوز (۱۵۰ mg/kg، ۱۰۰، ۵۰، ۱۰)
- ۹- گروه تجربی دریافت کننده عصاره هیدروالکلی (۱۰۰ mg/kg) و دگزامتازون ۱۵ mg/kg
- ۱۰ - گروه تجربی دریافت کننده عصاره هیدروالکلی (۱۰۰ mg/kg) و دگزامتازون ۱۵ mg/kg

نیم ساعت پس از تزریق داخل صفاقی عصاره هیدروالکلی مریم گلی با دوزهای مختلف، گزین در لاله گوش راست موش‌ها (به صورت زیر جلدی) به مقدار ۰/۰۳ میلی لیتر تزریق شد و گوش چپ بدون تزریق باقی ماند. پس از دو ساعت قطعات (۶mm) از هر دو گوش حیوان برداشته و

این گیاه در درمان بیماری نفرس، روماتیسم مزمن، آلزایمر، سرگیجه‌های عصبی، سردردهای با منشأ عصبی یا ناشی از سوءهاضمه، سرماخوردگی و دردهای ناحیه شکمی اثرات نافع دارد (۴-۶).

تحقیقاتی که در کشور برزیل انجام شده نشان می‌دهد که استعمال موضعی عصاره گیاه مریم گلی میزان التهاب را کاهش می‌دهد (۷).

التهاب تغییر واکنش موضعی بافت به دنبال تحریک می‌باشد که یک واکنش دفاعی موضعی بافت‌های بدن نسبت به تحریکات و عوامل بیماری‌زا بوده و در نتیجه این واکنش، سلول‌های مخصوص در نسوج تحریک شده و تجمع می‌یابند نسوج را از آسیب بیشتر حفظ می‌کنند (۸، ۹). حرکت لوکوسیت‌ها یک عامل اصلی و اساسی در التهاب است و رگ‌های خونی حرکت این عوامل دفاعی را به محل‌های آسیب دیده تسهیل می‌کنند (۱۰). ایکوزانوئیدها از واسطه‌های التهابی هستند و اسیدآراشیدونیک پیش ساز اصلی برای بسیاری از ایکوزانوئیدها مانند پروستاگلاندین‌ها، ترومبوکسانها و لوکوترین‌ها است (۱۱، ۱۲).

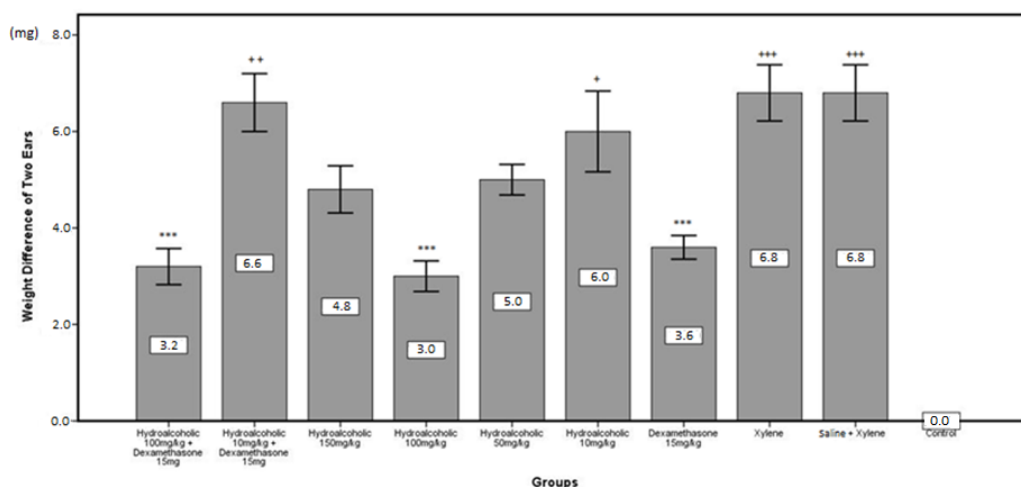
مهار کننده‌های سیکلواکسیژناز (آنزیم تبدیل کننده اسیدآراشیدونیک به ایکوزانوئیدها) تظاهرات التهاب را کاهش می‌دهند، هر چند اثری بر آسیب بافتی یا واکنش‌های ایمنولوژیک زمینه ساز التهاب ندارند (۱۳).

خاصیت ضد التهابی گیاه مریم گلی در نمونه‌های مختلف بومی و محلی تغییر می‌کند (۱۴). این اختلاف احتمالاً بدلیل تفاوت در مواد موثر گیاه به دلیل شرایط مختلف آب و هوایی است که گیاه در آن پرورش یافته است و با توجه به اینکه اثر ضد التهابی بر اساس نحوه استعمال عصاره نیز می‌تواند متفاوت باشد. در تحقیق حاضر، اثر ضد التهابی احتمالی عصاره هیدروالکلی مریم گلی با تجویز درون صفاقی بر کاهش التهاب در گوش موش کوچک آزمایشگاهی نر مورد بررسی قرار گرفت. در این تحقیق از داروی دگزامتازون که اثرات ضد التهابی دارد برای مقایسه عملکرد ضد التهابی عصاره استفاده شد.

مواد و روشها

گیاه مریم گلی از مرکز ذخایر ژنتیکی گیاهان دارویی در پل کردان کرج تهیه گردید.

برای تهیه عصاره هیدروالکلی مریم گلی، پس از خشک شدن گیاه برگ و سر شاخه‌های آن جدا شده و به صورت پودر در



نمودار ۱. اثر دگزامتازون ۱۵ mg/kg، عصاره هیدروالکلی مریم گلی (۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰ mg/kg)، عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰ mg/kg + دگزامتازون ۱۵ mg/kg و عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون ۱۵ mg/kg بر کاهش التهاب ناشی از تجویز گزین در گوش حیوانات و مقایسه آن با گروه های کنترل، sham و گزین. n=۷
 $p < 0.05$ + $p < 0.01$ ++ $p < 0.001$ +++
 + تفاوت با دگزامتازون، * تفاوت با گزین یا sham (سالین + گزین)

تجویز داخل صفاقی دگزامتازون ۱۵ mg/kg، عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg و عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون در مقایسه با گروه sham و گزین موجب کاهش معنی دار التهاب گوش حیوانات شدند. تجویز داخل صفاقی دوزهای (۱۵۰، ۱۰۰، ۵۰ mg/kg) عصاره هیدروالکلی، عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون تفاوت معنی داری با گروه دگزامتازون نشان ندادند.

میزان ادم گوش موشها در همه گروههای مورد آزمایش نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی داری نشان داد (نمودار ۱).

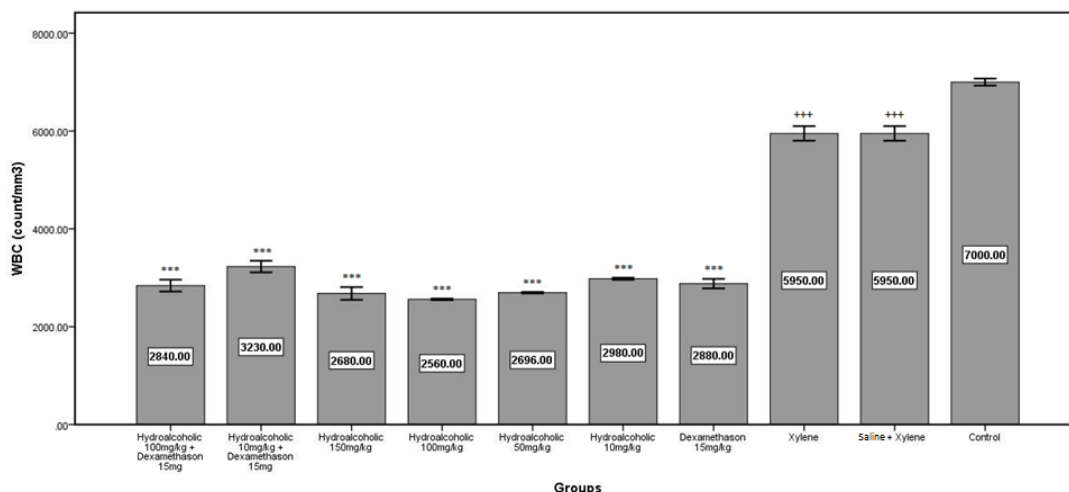
تجویز داخل صفاقی دگزامتازون ۱۵ mg/kg، عصاره های هیدروالکلی مریم گلی (۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰)، عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون و عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون در مقایسه با گروه sham و گزین موجب کاهش معنی دار گلبولهای سفید خون حیوانات شدند.

تجویز داخل صفاقی دوزهای (۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۱۵۰) عصاره هیدروالکلی مریم گلی، عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون، عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون در مقایسه با تزریق دگزامتازون بر گلبولهای سفید تفاوت معنی داری نداشت.

بر اساس تفاوت وزنی بین دو قطعه گوش راست و چپ میزان تورم بافت سنجیده شد (۱۴). دو ساعت پس از تزریق گزین از ناحیه قلب موشها خونگیری شد تا تعداد لوکوسیت های خون شمرده شود. داده ها به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد (Mean ± SEM) بیان شدند. به منظور تحلیل اطلاعات از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست توکی استفاده شد. $p < 0.05$ مرز معنی دار بودن اطلاعات در نظر گرفته شد.

یافته ها

تحقیق ما نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی در کاهش التهاب ناشی از تجویز زیرجلدی گزین موثر است. دوزهای ۱۰، ۵۰، ۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی مریم گلی التهاب را کاهش داد، اما دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم موثرتر عمل کرده و توانست مقدار التهاب را نسبت به گروه کنترل به مقدار بیشتری پایین آورد و اثر آن تقریباً مشابه اثر دگزامتازون بود. تعداد گلبولهای سفید خون محیطی نیز در حیوانات دریافت کننده دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم عصاره هیدروالکلی مریم گلی و دگزامتازون کمتر از حیوانات دریافت کننده بقیه ی دوزهای عصاره بود.



نمودار ۲. اثر دگزامتازون ۱۵ mg/kg، عصاره هیدروالکلی مریم گلی (۱۵۰ ، ۱۰۰ ، ۵۰ ، ۱۰ mg/kg) عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۰۰ mg/kg + دگزامتازون ۱۵ mg/kg و عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۵ mg/kg + دگزامتازون ۱۵ mg/kg بر تعداد گلبولهای سفید (WBC) خون محیطی حیوانات و مقایسه آن با گروه های کنترل و sham و گزیلین. n=۷

+++ p < ۰/۰۰۱ ، ++ p < ۰/۰۱ ، + p < ۰/۰۵

+ تفاوت با دگزامتازون، * تفاوت با گزیلین یا sham (سالیین + گزیلین)

معیاری برای سنجش اثر ضد التهابی عصاره هیدروالکلی مریم گلی استفاده شد.

آسیب سلولی فسفولیپاز A₂ را فعال می کند، فسفولیپاز A₂ باعث ساخته شدن اسیدآراشیدونیک و در نهایت آن نیز منجر به تولید ایکوزانوئیدها می شود. ایکوزانوئیدها واسطه های التهابی هستند (۷).

تحقیق حاضر نشان داد که عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی در کاهش التهاب ناشی از تجویز زیرجلدی گزیلین موثر است. این نتایج همسو با تحقیقاتی است که در ارتباط با اثر ضد التهابی عصاره هیدروالکلی مریم گلی به صورت مصرف موضعی بر کاهش التهاب گوش موش ها صورت گرفته است (۷).

تحقیقات Baricevic و همکاران نشان داده که عصاره کلروفورم و n هگزان برگهای گیاه مریم گلی بعد از استعمال موضعی از ادم گوش القاشده با روغن کرچک در موش کوچک آزمایشگاهی نر جلوگیری می کند. اما عصاره کلروفورم نسبت به عصاره متانولی گیاه مریم گلی مؤثرتر است (۱۴).

محققان دیگر نشان دادند که عصاره اتیل استات و عصاره متانولی گیاه مریم گلی فقط در دوز ۲۵ mg/kg خاصیت ضدالتهابی دارد (۲۰).

پژوهش دیگری نیز بیان می کند که عصاره های آبی، متانولی، n بوتانولی و کلروفورم از سه گونه سالویا (*S. fruticosa* , *S. verticillate* , *S. trichoclada*) ضد التهابی دارند که

تعداد گلبولهای سفید در همه گروه های مورد آزمایش نسبت به گروه کنترل تفاوت معنادار نشان داد (نمودار ۲). نتایج بررسی نمودارهای ۱ و ۲ نشان دهنده اثر کاهش التهابی عصاره هیدروالکلی مریم گلی می باشد و این اثر با اثر ضدالتهابی دگزامتازون قابل مقایسه است.

بحث

گیاهان از مهم ترین منابع با فعالیت بیولوژیکی هستند که در طب سنتی کاربرد دارند. تاکنون تحقیقات زیادی در مورد بررسی اثرات گیاه مریم گلی (*Salvia officinalis* L.) انجام گرفته است. از جمله اثر آنتی اکسیدانی (۱۶)، ضد میکروبی (۱۷)، و ضد دردی مریم گلی (۲) گزارش شده است.

بسیاری از مطالعات، محصولات طبیعی را برای دارا بودن اثرات ضد التهابی مورد بررسی قرار داده اند (۷). تاکنون تحقیق جامعی در مورد توانایی عصاره هیدروالکلی مریم گلی در مهار التهاب گوشها تزریق درون صفاقی انجام نشده است.

فرآیند التهاب حاد یکی از مهم ترین مکانیسم های حفاظتی بر علیه پاتوژن ها و دیگر محرک ها است (۷). التهاب سبب بروز علائم موضعی چون تورم، قرمزی، گرمی، درد، تب و تغییر در تعداد گلبولهای سفید می گردد (۱۸، ۱۹). از آنجا که مقدار ادم بافتی در واکنش های التهابی، نمایانگر میزان التهاب حاد است (۱۴)، لذا در تحقیق حاضر از این اندازه گیری به عنوان

عصاره n بوتانول *fruticosa* نسبت به سایر عصاره‌ها فعال‌تر بوده است (۲۱).

عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی دارای ترکیباتی مانند اسید اورسولیک، اسیدرزمارینیک و بورنئول می‌باشد. آثار ضد التهابی ترکیبات اسیداورسولیک و اسیدرزمارینیک ثابت شده است. تحقیقات نشان داده‌اند که اثر ضد التهابی اسیداورسولیک، دو برابر ایندومتاسین (داروی ضد التهاب غیراستروئیدی) است (۲۲). از طرفی اسید رزمارینیک موجود در عصاره گیاه مریم گلی باعث کاهش لکوترین B₄ و در نتیجه کاهش التهاب می‌شود (۲۳).

در تحقیقات قبلی نیز خاصیت ضد التهابی موضعی برخی از ترکیبات جدا شده از *Lavandula multifida* (از تیره نعناعیان) مانند اسید اولئانولیک (Oleanolic)، اورسولیک (Ursolic) و مازلینیک (maslinic) گزارش شده بود (۲۴).

فعالیت ضد التهابی در شرایط *in vivo*، به موارد مختلفی از جمله جلوگیری از آزاد شدن هیستامین، متابولیسم اسیدآراشیدونیک، فعالیت الاستازی elastase، سیستم کمپلمان (مکمل) و همچنین تولید اکسیدنیتریک ارتباط دارد (۲۴).

در گزارشات دیگری نیز آمده است که اسیداورسولیک به عنوان جزئی از *sage* خاصیت ضد التهابی قوی دارد. بعضی از ترکیبات گیاهی مانند تری ترپن اسیداولنولیک و اسیداورسولیک یا دی‌ترپن کارنوسول خاصیت ضد التهابی دارند (۱۴).

فعال سازی لوکوسیت‌ها در طی التهاب حاد موجب تراوش بسیاری از واسطه‌های پیش التهابی مانند فاکتورهای نکروز توموری (TNF α)، اینترلوکین-6 (IL-6) و ایکوزانوئیدها، نیتریک اکساید (NO) و پروستاگلاندین‌ها (PGs) می‌شود. در صورت عدم کنترل التهاب، مهاجرت لوکوسیت‌ها می‌تواند فاکتور تشدید کننده باشد، زیرا لوکوسیت‌ها، آنزیم‌های پروتئولیتیک (تجزیه کننده پروتئین) و متابولیت‌های واکنش پذیر اکسیژن و نیترژن را آزاد می‌کنند که می‌توانند سمی باشند و موجب آسیب بافت گردند (۷).

جلوگیری از ساخته شدن و آزاد شدن این واسطه‌ها با داروهای ضد التهابی استروئیدی و داروهای غیر استروئیدی می‌تواند در درمان التهاب مفید باشد. اما این عوامل می‌توانند اثرات مضر نظیر بروز ناراحتی‌های معدی- روده‌ای، جلوگیری از تجمع پلاکت‌ها و مسمومیت کلیوی را به بار آورند. بنابراین به کار بردن محصولات طبیعی با عوارض جانبی کمتر حایز اهمیت است (۷).
ادم بافت و افزایش فعالیت MPO (Myeloperoxidase activity) که از نشانه‌های پاسخ التهابی است، در بافت آسیب

دیده مشاهده می‌شود. آنزیم MPO نشانگر هجوم لوکوسیت‌های دانه دار به بافت ملتهب است.

این آنزیم در نوتروفیل‌ها و سلول‌های دیگر با منشأ میلوئیدی وجود دارد. عصاره هیدروالکلی مریم گلی و عوامل ضد التهابی دیگر با مهار MPO می‌توانند اثر ضد التهابی داشته باشند (۷). در تحقیق حاضر با انجام خونگیری بین ۲ تا ۳ ساعت پس از القاء ادم گوش در حیوانات، تعداد گلبول‌های سفید نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد، میزان کاهش متناسب با میزان التهاب ایجاد شده در گوش حیوانات متفاوت بود.

تحقیقات BaatzHolger و همکاران در ارتباط با التهاب در عنبیه چشم موشها نشان دادند که تعداد گلبول‌های سفید در خون محیطی در ساعات اولیه بعد از التهاب کاهش پیدا می‌کند و تا مدت ۴ ساعت به حداقل می‌رسد (۲۵) و گزارشات فوق با نتایج این مطالعه همخوانی دارد.

کاهش اولیه تعداد گلبول‌های سفید می‌تواند به دلیل مهاجرت لوکوسیت‌ها به محل آسیب باشد، زیرا تعداد لوکوسیت‌هایی که به سطح داخلی رگ در ناحیه ملتهب می‌چسبند در طی دو ساعت اول بیشتر می‌شود و در طی ۴ ساعت به میزان قابل توجهی بالا می‌رود (۷). نوتروفیل‌ها اولین سلول‌هایی هستند که در مراحل اولیه التهاب وارد بافت ملتهب می‌شوند و به همین دلیل تعدادشان در خون به حداقل می‌رسد (۱۱).

بر اساس این تحقیق، عصاره هیدروالکلی مریم گلی به صورت وابسته به دوز اثر ضد التهابی نشان داد. کاهش اثر ضد التهابی عصاره هیدروالکلی مریم گلی ۱۵۰ mg/kg نسبت به مقدار کمتر آن یعنی ۱۰۰ mg/kg ممکن است به دلیل تغییر در آزادسازی میانجی‌های التهابی مختلف در دوز بالاتر باشد که بررسی آن نیاز به تحقیقات بیشتری دارد.

در یک نتیجه گیری کلی می‌توان بیان کرد که عصاره هیدروالکلی گیاه مریم گلی باعث مهار التهاب می‌شود و اثرات مضر داروهای استروئیدی را ندارد. البته مسیری که در این راستا در تسکین التهاب موثر است نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مرکز تحقیقات علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد پزشکی تهران که امکانات این پژوهش را فراهم کردند، از خانم دکتر فریبا شریف نیا و خانم دکتر فهیمه سلیم‌پور که در شناسایی گیاه ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

REFERENCES

1. Ghassemi Dehkordi N, Sajjadi SE, Ghannadi A, Amanzadeh Y, Azadbakht M, Asghari GR, et al. Iranian herbal pharmacopoeia (IHP). Hakim Research Journal 2003; 16: 63-69. [In Persian]
2. Arzi A, Sarkaki A, Aghel N, Nazari Z, Zarei Naserabadi M. The effect of *Saliva Officinalis* Hydroalcoholic extract on analgesic effect of morphine in rat. Jundishapur Scientific Medical Journal 2011; 10: 506-12. [In Persian]
3. Zargari A, editor. Medicinal plant. Tehran: Tehran University, Iran, Press; 1990. P.59-64. [In Persian]
4. Levey AL. Immunological localization of M1-M5 Muscarinic acetylcholine receptors in peripheral tissues and brain. Life Sci 1993; 52: 441-48.
5. Silva Brum LF, Elisabet Sky E, Souza D. Bradykinin lowers the threshold temperature for heat activation of vanilloid receptor 1. J Neurophysiol 2001; 88: 544-48.
6. Yoshikawa M, Shimoda H, Uemura T, Morikawa T, Kawahara Y, Matsuda H. Alcohol absorption inhibitors from Bay leaf (*Laurus nobilis*): structure – requirements of sesquiterpens of the activity. Bioorgan Med Chem 2000; 8: 2071-77.
7. Melo GA, Fonseca JP, Oliveira Farinha Th, Pinho RJ, Damião MJ, Grespan R, et al. Anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. Journal of Medicinal Plants Research 2012; 6: 4934-39.
8. Cross SA. Pathophysiology of pain. Mayo Clin Proc 1994; 69: 375-83.
9. Dickenson AH. Pain transmission and analgesia in: neurotransmitters, drugs and disease. Blackwell Scientific Publications: Oxford; 1989; 446- 464.
10. Castelucci S, de Paula Rogerio A, Ambrosio SR, Arakawa NS, de Lira SP, Faccioli LH, et al. Anti – inflammatory activity of *Decyphyllum brasiliensis* (Asteraceae) on acute peritonitis induced by B-glycan from *histoplasma capsulatum*. J Ethnopharm 2007; 112: 192-98.
11. Nikseresht A, Fehresti Haghighi Sh, Solhjoo K, Kargar Jahromy H. Effect of maximum activity on the immune system cells in diabetic rats. Journal of Jahrom University of Medical Sciences 2013; 10: 49-54. [in Persian]
12. Evans David H. Osmotic and ionic regulation cells and animals. Neurohormones and receptors 2009; 120-130.
13. Katzung B, Trevor A, editors. Translated by: Mirzaie M, Razavi A, Akhgari A, Alaie B. Pharmacology. 5th ed. Teimourzadeh Publications: Tehran; 1998; p.325-328. [in Persian]
14. Baricevic D, Sosa S, Della Loggia R, Tubaro A, Simonovska B, Krasna A, et al. Topical anti-inflammatory activity of *Salvia officinalis* L. leaves: the relevance of ursolic acid. Ethnopharmacology 2001; 75: 125-32.
15. Eidi M, Eidi A, Bahar M. Effects of *Salvia officinalis* L. (sage) leaves on memory retention and its interaction with the cholinergic system in rats. Nutrition 2006; 22: 321-26.
16. Oboh G, Henle T. Antioxidant and inhibitory effects of aqueous extracts of *Salvia officinalis* leaves on peroxidant-induced lipid peroxidation in brain and liver in vitro. J Med Food 2009; 12: 77-84.
17. Hayouni A, Chraïaf I, Abedrabba M, Bovix M, Leveau J, Mohammed H, et al. Tunisian *Salvia officinalis* L. and schinus molle. Essential oil: their chemical compositions and their preservative effects against salmonella inoculated in minced beef meat. Int J Food Microb 2008; 125: 242-51.
18. Akamatsu H, Komura J, Asada Y, Niwa Y. Mechanism of anti-inflammatory action of glycyrrhizin: effect on neutrophil functions including reactive oxygen species generation. Planta Med 1991; 57: 119-21.
19. Moalem G, Tracey DJ. Immune and inflammatory mechanisms in neuropathic pain. Brain Res Rev 2006; 51: 240-64.
20. Dal Pra V, Bisol L B, Detoni S, Denti M, Grandi J, Pollo C, et al. Anti-inflammatory activity of fractionated extracts of *Salvia officinalis*. Journal of Applied Pharmaceutical Science 2011; 01: 67-71.
21. Çadırcı E, Suleyman H, Gurbuz P, Kruuzum Uz A, Guvenalp Z, Demirezer LU. Anti-inflammatory effects of different extracts from three *Salvia* species. Turk J Biol 2011; 35: 1- 6.
22. Pereira P, Tysca D, Oliveira P, Dasilbabrum IF, Picada JN, Ardenghi P. Neurobehavioral and genotoxic aspects of rosemarinic acid. Pharmacol Res 2005; 52: 199-203.
23. Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of rosemary and its therapeutic potentials. Indian J Exp Biol 1999; 37: 124-30.

24. Sosa S, Altinier G, Politi M, Braca A, Morelli I, Della Loggia R. Extracts and constituents of *Lavandula multifida* with topical anti-inflammatory activity. *Phytomedicine* 2005;12:271-77.
25. Baatz H, Pleyer U, Thiel HJ, Hammer C. In vivo study of leukocyte-endothelium interaction in endotoxin-induced uveitis. *Investigative ophthalmology and visual science* 1995;36: 1960-67.