

ارزیابی اثرات فسلول (سکویی‌ترین کومارینی مشتق از گیاهان جنس فرولا) بر پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژیک در مدل حیوانی

مریم کریمی دهکردی^۱، فیروزه سقایی^۲، فروغ محمدی^۳

۱-دانشیار گروه دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران.

۲-استادیار گروه دامپزشکی، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران. نویسنده مسئول: fi.saghaei@iau.ac.ir

۳-دانشیار گروه دامپزشکی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۰۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۸/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: این مطالعه با هدف ارزیابی تأثیرات کوتاه‌مدت فسلول (یک سزکوئی‌ترین کومارینی استخراج‌شده از گیاهان جنس فرولا) بر عملکرد کبد و کلیه، پروفایل چربی، و پارامترهای هماتولوژیک در موش‌های نر انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۳۲ موش به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند: (۱) گروه کنترل، (۲-۳) گروه‌های دریافت‌کننده فسلول (۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به‌صورت داخل صفاقی) و (۴) گروه دریافت‌کننده حلال فسلول (توئین ۸۰ درصد) و به مدت ۷ روز تیمار شدند. در پایان دوره‌ی درمان، نمونه‌های خون جمع‌آوری شد و پارامترهای بیوشیمیایی شامل آنزیم‌های کبدی (ALT، AST، ALP)، بیلی‌روبین، آلبومین، اوره، کراتینین و پروفایل چربی (کلسترول کل، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL) اندازه‌گیری شدند. همچنین پارامترهای هماتولوژیک شامل PCV، تعداد گلبول‌های قرمز و سفید، هموگلوبین و پلاکت‌ها مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج: نتایج نشان داد که تجویز فسلول در هر دو دوز ۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم هیچ‌گونه تغییر معنی‌داری در پارامترهای بیوشیمیایی، هماتولوژیک یا پروفایل چربی ایجاد نکرد و همه‌ی مقادیر در محدوده‌ی نرمال باقی ماندند. علاوه بر این، هیچ مرگ و میر یا علامت بالینی از سمیت مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج نشان می‌دهد که تجویز کوتاه‌مدت فسلول (۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) هیچ تغییر قابل‌توجهی در پارامترهای بیوشیمیایی، هماتولوژیک یا پروفایل چربی ایجاد نکرد و هیچ علامت بالینی از سمیت مشاهده نشد. به‌عنوان نخستین گزارش جامع در مدل حیوانی، این یافته‌ها ایمنی کوتاه‌مدت فسلول را تأیید کرده و شواهد علمی ارزشمندی برای تحقیقات آینده فراهم می‌کنند.

کلمات کلیدی: فسلول، فرولا، پروفایل کبدی، پروفایل کلیوی، پروفایل لیپیدی، موش سوری.

مقدمه

گیاهان دارویی همواره به عنوان یکی از منابع مهم ترکیبات زیست فعال با کاربردهای درمانی متنوع شناخته شده‌اند و در دهه‌های اخیر، با افزایش آگاهی نسبت به عوارض جانبی داروهای شیمیایی، توجه پژوهشگران به آن‌ها بیش از پیش جلب شده است. در این میان، جنس *Ferula* از خانواده چتریان (*Apiaceae*) به دلیل غنای متابولیت‌های ثانویه از جمله سزکویی‌ترین‌ها، کومارین‌ها و ترکیبات فنلی، جایگاهی ویژه در تحقیقات دارویی و شیمی‌زیستی یافته است (۱). مطالعات متعدد نشان داده‌اند که گونه‌های مختلف این جنس دارای اثرات دارویی قابل توجهی از جمله فعالیت‌های ضدالتهابی، ضدسرطانی و ضد میکروبی هستند (۲).

در میان ترکیبات استخراج شده از این جنس، فسلول (*Feselol*) به عنوان یک سزکویی‌ترین کومارین با ساختاری منحصر به فرد، شامل حلقه کومارینی متصل به یک واحد سزکویی‌ترینی، توجه ویژه‌ای را به خود جلب کرده است. ترکیبات سزکویی‌ترین لیپوفیل، به دلیل توانایی عبور مؤثر از غشاهای بیولوژیک، از فراهمی زیستی بالایی برخوردار هستند و فعالیت‌های فارماکولوژیک بالقوه‌ای از جمله خواص ضدالتهابی و ضدتوموری برای آن‌ها گزارش شده است (۳). با وجود این، داده‌های مربوط به ایمنی‌زایی و سمیت ترکیب خاص فسلول، به ویژه در مدل‌های حیوانی، همچنان محدود و ناکافی است.

ارزیابی شاخص‌های هماتولوژیک، به عنوان معیارهای حساس و قابل اعتماد در مطالعات سم‌شناسی پیش‌بالینی، نقش مهمی در تعیین ایمنی ترکیبات گیاهی و دارویی ایفا می‌کند. این شاخص‌ها می‌توانند اطلاعات دقیقی در مورد اثرات یک ترکیب بر سیستم خون‌ساز (مغز استخوان) و همچنین وضعیت ایمنی و انعقادی بدن ارائه دهند. در همین راستا، مطالعات مختلف روی گونه‌های *Ferula* نشان داده‌اند که عصاره‌های این گیاهان معمولاً تأثیر نامطلوبی بر

پروفایل هماتولوژیک ندارند. برای نمونه، مطالعات سمیت حاد و تحت‌حاد بر روی میوه *Ferula communis* مراکشی، تغییری در پارامترهای خونی موش‌ها ایجاد نکرد (۴). همچنین، بررسی سمیت تحت‌حاد-*Ferula assa foetida* در موش‌های صحرایی ویستار نیز نشان داد که این گیاه اثری منفی بر شاخص‌های هماتولوژیک ندارد (۵). جالب آنکه نتایج مشابهی در گونه‌های غیرپستاندار نیز گزارش شده است. به طور مثال، افزودن پودر ریشه *Ferula elaeochytris* به جیره غذایی ماهی طلایی (*Carassius auratus*) نه تنها اثر سوء بر پارامترهای خونی نداشت، بلکه در برخی موارد باعث بهبود وضعیت هماتولوژیک شد (۶). در مجموع، این یافته‌ها حاکی از ایمنی نسبی ترکیبات مشتق شده از *Ferula* بر فرولا بر سیستم خون هستند. با این حال، داده‌های هماتولوژیک مربوط به ترکیب خالص و ایزوله‌ای مانند فسلول همچنان بسیار محدود است و نیاز به بررسی مستقیم و دقیق دارد.

علاوه بر ارزیابی‌های هماتولوژیک، اغلب مطالعات پیشین روی گونه‌های *Ferula* تمرکز خود را بر اثرات بیولوژیک کلی عصاره‌ها گذاشته‌اند. برای مثال، Rashidi و همکاران (۲۰۲۴) فعالیت‌های سیتوتوکسیک و القای آپوپتوز عصاره *Ferula gummosa* را بر روی رده سلولی سرطان پستان گزارش کردند (۷). همچنین، Moosavi و همکاران (۲۰۱۵) نشان دادند که عصاره هیدروالکلی این گیاه با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، از آسیب کلیوی ناشی از کمبود نیتریک اکسید در موش‌ها جلوگیری می‌کند (۸). در حوزه دیابت نیز، Jalili-Nik و همکاران (۲۰۱۹) اثرات عصاره اتانولی *Ferula gummosa* را در مدل دیابت القاشده با استرپتوزوتوسین نشان دادند؛ به گونه‌ای که این عصاره موجب کاهش قند خون، بهبود شاخص‌های استرس اکسیداتیو و تعدیل آسیب‌های بافتی در پانکراس و سایر اندام‌ها شد (۹). برخی مطالعات نیز به طور خاص‌تر به بررسی اثرات ترکیبات حاوی فسلول پرداخته‌اند. Amin و

همچنین متابولیسم لیپیدها در مطالعات پیش‌بالینی اهمیت ویژه‌ای دارد. بنابراین، تعیین پروفایل ایمنی و پتانسیل سمیت‌زایی فسلول یک ضرورت اجتناب‌ناپذیر به شمار می‌رود. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات تجویز داخل صفاقی فسلول بر شاخص‌های هماتولوژیک، عملکرد کبدی و کلیوی در موش‌های سوری نر طراحی شد تا داده‌های ارزشمندی در زمینه ایمنی و سمیت تحت حاد این ترکیب فراهم سازد و مبنایی برای توسعه کاربردهای دارویی آتی آن قرار گیرد.

مواد و روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی

این مطالعه بر روی ۳۲ موش سوری نر بالغ از نژاد Balb/C با سن ۱۰ تا ۱۲ هفته و میانگین وزن حدود ۲۵ گرم انجام شد. حیوانات در شرایط استاندارد دمایی ($2 \pm$) و ۲۲ درجه سانتی‌گراد، رطوبت نسبی (5 ± 55 درصد) و چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. موش‌ها به غذای پلت استاندارد و آب آشامیدنی دسترسی آزاد داشتند. تمامی مراحل مطالعه بر اساس دستورالعمل‌های اخلاقی مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و اصول کمیته اخلاقی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهرکرد انجام شد (کد اخلاق: IR.IAU.SHK.REC.1403.374).

طراحی آزمایش و گروه‌بندی

موش‌ها به‌صورت تصادفی در چهار گروه آزمایشی تقسیم شدند، هر گروه شامل هشت سر موش بود. گروه کنترل هیچ تیماری دریافت نکرد. گروه فسلول ۲۵ روزانه دوز ۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم فسلول را به روش تزریق داخل صفاقی (IP) دریافت کرد و گروه فسلول ۵۰ روزانه دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم فسلول را به همین روش دریافت نمود. گروه حلال فسلول (توئین ۸۰ درصد) نیز روزانه ۰/۱ میلی‌لیتر توئین ۸۰ درصد را به روش تزریق داخل صفاقی

همکاران (۲۰۱۶) در بررسی کومارین‌های سزکویی‌ترین استخراج‌شده از *Ferula narthex*، فعالیت ضدپروتوزوا را گزارش کردند که در آن فسلول به‌عنوان یکی از اجزای فعال مخلوط شناسایی شد (۱۰). به همین ترتیب، Alqarni و همکاران (۲۰۲۰) اثرات مقوی جنسی عصاره *Ferula drudeana* و کومارین‌های جداشده از آن شامل فسلول را در موش‌های صحرایی نر نشان دادند (۱۱). همچنین، Ashurov و همکاران (۲۰۲۴) فعالیت‌های ضدویتیلیگو، ضدالتهابی و ضدتوموری را برای مخلوط کومارین‌های سزکویی‌ترین استخراج‌شده از *Ferula kuhistanica* گزارش کردند که فسلول نیز بخشی از آن بود (۱۲). با وجود این، نتایج این مطالعات نمی‌توانند به‌طور مستقیم به ایمنی یا سمیت ترکیب خالص فسلول تعمیم داده شوند و همین امر ضرورت انجام تحقیقات اختصاصی بر روی این ترکیب را پررنگ می‌سازد. تنها مطالعه اختصاصی انجام‌شده بر روی فسلول، پژوهش *in vitro* توسط Mollazadeh و همکاران (۲۰۱۱) است که روی رده سلولی سرطان مثانه انسانی (۵۶۳۷) انجام شد. آن‌ها نشان دادند که فسلول می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب کمکی (chemosensitizer) عمل کرده و اثربخشی سیس‌پلاتین را از طریق افزایش مرگ سلولی و آسیب DNA تقویت کند (۱۳). اگرچه این نتایج اثرات ضدسرطانی فسلول را برجسته می‌سازد، اما داده‌های مربوط به سمیت و ایمنی آن، به‌ویژه در مورد اندام‌های حیاتی، همچنان ناشناخته باقی مانده است.

با وجود شواهد امیدوارکننده حاصل از مطالعاتی که بر پایه عصاره‌ها یا مخلوط‌های حاوی فسلول انجام شده‌اند، تاکنون هیچ پژوهش سیستماتیکی اثرات ترکیب خالص و ایزوله‌شده فسلول را بر اندام‌های حیاتی نظیر کبد و کلیه در مدل‌های حیوانی *in vivo* بررسی نکرده است. این در حالی است که ارزیابی اثرات احتمالی این ترکیب بر عملکرد اندام‌های کلیدی متابولیک و دفعی از جمله کبد، کلیه و

اساس دستورالعمل سازنده و به روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شدند (۱۴).

تحلیل آماری

داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار ($\text{Mean} \pm \text{SD}$) گزارش شدند. تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت. مقایسه میانگین گروه‌ها با آزمون واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و در صورت مشاهده تفاوت معنی‌دار، مقایسه‌های دو به دو با استفاده از آزمون تعقیبی توکی (Tukey's post hoc test) انجام گرفت. اختلافات در سطح $P < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

بررسی شاخص‌های عملکرد کلیوی شامل اوره و کراتینین نشان داد که میانگین مقادیر این پارامترها در گروه‌های کنترل، حلال فسلول (توئین ۸۰ درصد) و فسلول اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند. مقادیر کراتینین و اوره در تمامی گروه‌ها در محدوده طبیعی قرار داشتند. کاهش خفیف مقادیر اوره در گروه فسلول نسبت به گروه کنترل مشاهده شد، اما این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$). این یافته‌ها نشان می‌دهند که تجویز فسلول به مدت ۷ روز در دو دوز مورد استفاده، اثری منفی بر عملکرد کلیوی نداشته و موجب افزایش شاخص‌های عملکرد کلیه نشده است (نمودار ۱).

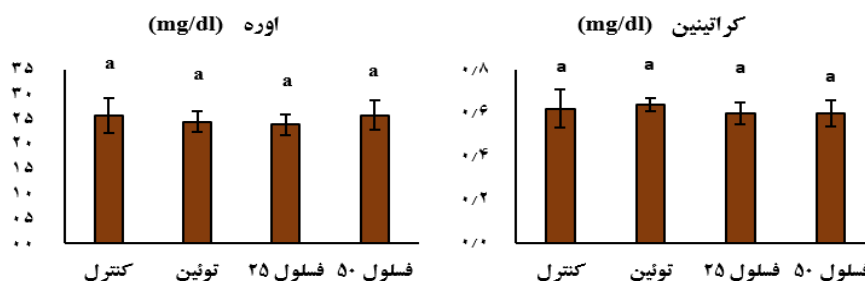
دریافت کرد. دوره آزمایش برای تمامی گروه‌ها ۷ روز به طول انجامید.

مواد شیمیایی

فسلول (Fesolol) با خلوص ۹۵ درصد از شرکت گل اکسیر پارس تهیه شد. توئین ۸۰ درصد (Tween 80) که به عنوان حلال فسلول مورد استفاده قرار گرفت. از شرکت مرک آلمان خریداری شد.

جمع‌آوری نمونه‌ها و ارزیابی پارامترهای بیوشیمیایی و هماتولوژی

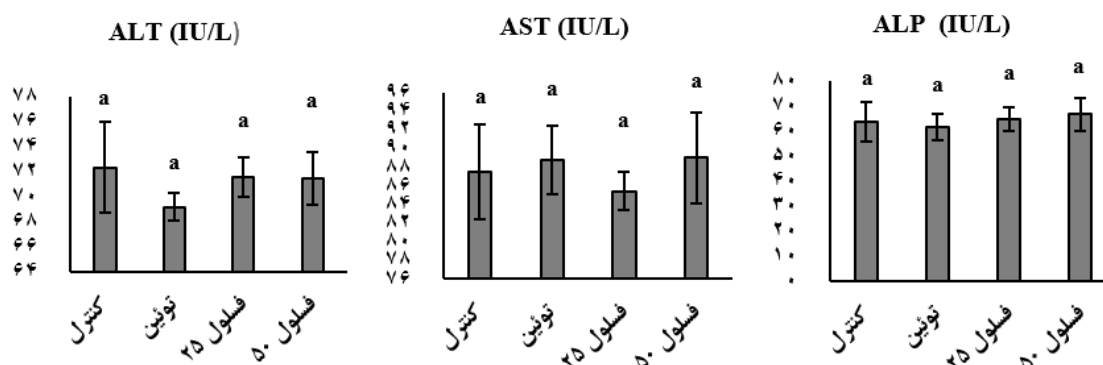
پس از اتمام دوره تیمار، حیوانات تحت بیهوشی قرار گرفته و خونگیری از قلب انجام شد. نمونه‌های خون به دو قسمت تقسیم شد: بخشی در لوله‌های حاوی ضد انعقاد (EDTA) جهت ارزیابی پارامترهای هماتولوژی و بخشی در لوله بدون ضد انعقاد جهت جداسازی سرم. شاخص‌های هماتولوژیک شامل هماتوکریت، شمارش گلبول‌های قرمز و سفید، هموگلوبین و پلاکت‌ها در خون کامل ارزیابی شد. خون بدون ضد انعقاد در ۴۰۰۰ دور برای ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و سرم جداسازی گردید. سپس پارامترهای بیوشیمیایی شامل شاخص‌های عملکرد کبدی (ALT، AST، ALP و بیلی‌روبین تام) و شاخص‌های عملکرد کلیوی (اوره و کراتینین) و همچنین پروفایل لیپیدی (کلسترول کل، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL) با استفاده از کیت‌های تجاری شرکت پارس آزمون (تهران، ایران) بر



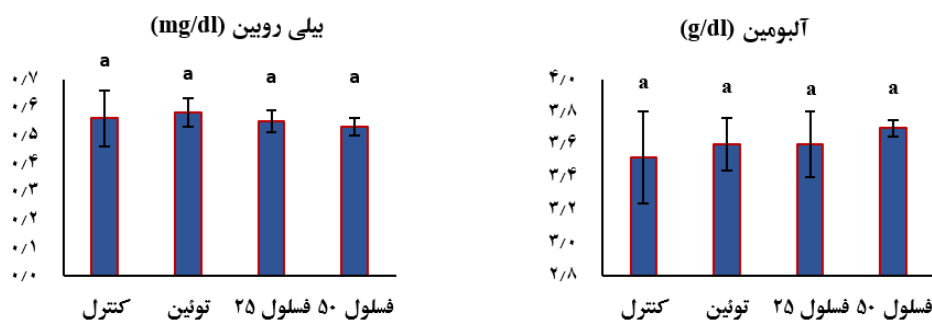
نمودار ۱- مقایسه مقادیر سرمی کراتینین و اوره در گروه‌های مختلف (میانگین $\pm$ انحراف معیار) وجود حروف لاتین مشترک، نشانه عدم اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($p > 0.05$).

قرار داشتند و تجویز فسلول به مدت هفت روز هیچ اثر منفی بر عملکرد کبدی موش‌ها ایجاد نکرد. این نتایج بیانگر ایمنی مصرف فسلول در دوز مورد استفاده و عدم ایجاد تغییرات نامطلوب در شاخص‌های کبدی است (نمودار ۲ و ۳).

شاخص‌های عملکرد کبد شامل ALT، AST، ALP، بیلی‌روبین و آلبومین نیز نشان داد که میانگین مقادیر این پارامترها در گروه‌های مختلف اختلاف آماری معنی‌داری نداشتند ($p > 0.05$). تمامی پارامترها در محدوده طبیعی



نمودار ۲- مقایسه فعالیت سرمی آنزیم‌های کبدی در گروه‌های مختلف (میانگین $\pm$ انحراف معیار) وجود حروف لاتین مشترک، نشانه عدم اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($p > 0.05$).



نمودار ۳- مقایسه مقادیر بیلی‌روبین و آلبومین در گروه‌های مختلف (میانگین $\pm$ انحراف معیار) وجود حروف لاتین مشترک، نشانه عدم اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($p > 0.05$).

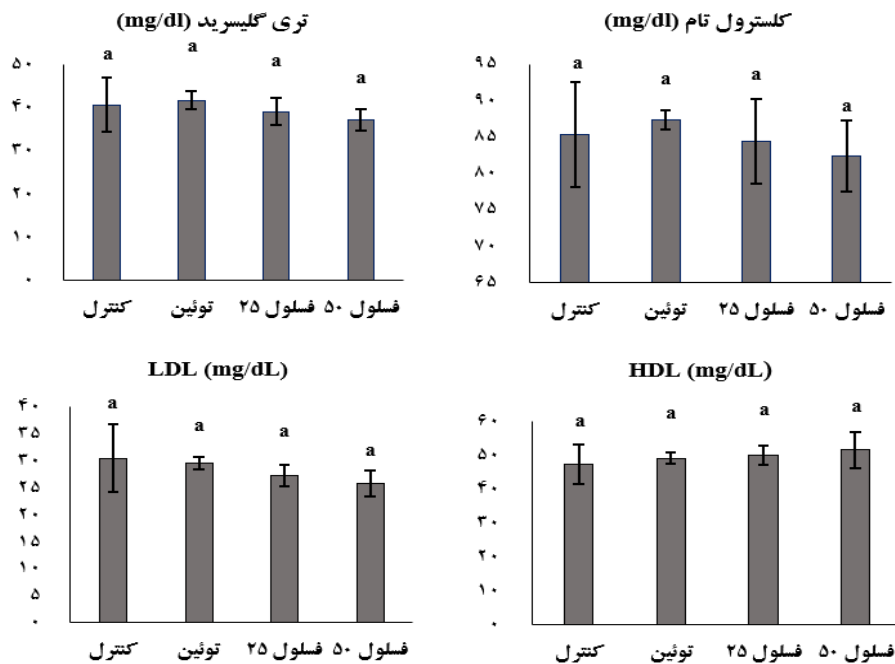
به گروه کنترل و گروه تومین تغییر معناداری نکرد ($p > 0.05$) و در تمامی گروه‌ها در محدوده فیزیولوژیک قرار داشت. همچنین شمارش کل گلبول‌های سفید و الگوی توزیع افتراقی گلبول‌های سفید (نوتروفیل، لنفوسیت، مونوسیت، ائوزینوفیل، بازوفیل و باندسل) بین گروه کنترل و سایر گروه‌ها تفاوت معنی‌داری نشان نداد ($p > 0.05$) (جدول‌های ۱ و ۲).

ارزیابی پروفایل لیپیدی شامل کلسترول کل، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL نیز اختلاف آماری معنی‌داری بین گروه‌ها نشان نداد ($p > 0.05$). تمامی مقادیر در محدوده طبیعی قرار داشتند و تجویز فسلول تأثیر منفی بر پروفایل چربی سرم نداشت (نمودار ۴).

شاخص‌های هماتولوژیک از جمله مقادیر هماتوکریت، شمارش گلبول‌های قرمز، غلظت هموگلوبین و تعداد پلاکت‌ها نیز پس از تجویز فسلول در دو دوز ۲۵ و ۵۰ نسبت

تغییرات وزن بدن نیز بین گروه‌های مختلف اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد (داده‌ها ارائه نشده است).

در طول دوره مطالعه، هیچ مورد مرگ و میر یا علائم بالینی قابل توجهی مانند کاهش تحرک، کاهش اشتها یا تغییر رفتار طبیعی در هیچ یک از گروه‌ها مشاهده نشد.



نمودار ۴- مقایسه مقادیر پروفایل چربی در گروه‌های مختلف (میانگین $\pm$ انحراف معیار).
وجود حروف لاتین مشترک، نشانه عدم اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($p > 0.05$).

جدول ۱- مقایسه مقادیر شاخص‌های گلبول قرمز و پلاکت در گروه‌های مختلف (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

گروه‌ها	PCV (%)	RBC ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	Hb (g/dl)	Plt ($\times 10^3/\mu\text{L}$)
کنترل	44/20 $\pm$ 1/80 ^a	7/35 $\pm$ 0/21 ^a	11/40 $\pm$ 0/15 ^a	395/0 $\pm$ 22/5 ^a
توئین	43/80 $\pm$ 1/650 ^a	7/28 $\pm$ 0/19 ^a	11/30 $\pm$ 0/14 ^a	388/5 $\pm$ 25/4 ^a
فسلول ۲۵	44/50 $\pm$ 1/90 ^a	7/43 $\pm$ 0/22 ^a	11/50 $\pm$ 0/16 ^a	392/8 $\pm$ 21/7 ^a
فسلول ۵۰	44/00 $\pm$ 1/75 ^a	7/33 $\pm$ 0/20 ^a	11/20 $\pm$ 0/13 ^a	390/2 $\pm$ 23/1 ^a

وجود حروف لاتین مشترک در هر ستون نشانه عدم اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($p > 0.05$).

جدول ۲- مقایسه تعداد کل گلبول‌های سفید و درصد هر یک در گروه‌های مختلف (میانگین $\pm$ انحراف معیار)

گروه‌ها	WBC (number/ μL)	Neu (%)	Lym (%)	Mono (%)	Eos (%)	Baso (%)	Band (%)
کنترل	14200 $\pm$ 520 ^a	18/5 $\pm$ 1/8 ^a	75/0 $\pm$ 2/2 ^a	2/2 $\pm$ 0/3 ^a	2/0 $\pm$ 0/4 ^a	1/0 $\pm$ 0/3 ^a	1/3 $\pm$ 0/3 ^a
توئین	13950 $\pm$ 610 ^a	17/8 $\pm$ 1/9 ^a	75/5 $\pm$ 2/0 ^a	2/3 $\pm$ 0/4 ^a	2/1 $\pm$ 0/3 ^a	0/9 $\pm$ 0/2 ^a	1/4 $\pm$ 0/3 ^a
فسلول ۲۵	14100 $\pm$ 570 ^a	18/2 $\pm$ 1/7 ^a	74/8 $\pm$ 2/1 ^a	2/1 $\pm$ 0/4 ^a	2/2 $\pm$ 0/3 ^a	1/0 $\pm$ 0/3 ^a	1/7 $\pm$ 0/3 ^a
فسلول ۵۰	14350 $\pm$ 480 ^a	18/0 $\pm$ 1/6 ^a	75/2 $\pm$ 2/3 ^a	2/2 $\pm$ 0/3 ^a	2/1 $\pm$ 0/4 ^a	1/0 $\pm$ 0/3 ^a	1/5 $\pm$ 0/3 ^a

وجود حروف لاتین مشترک در هر ستون نشانه عدم اختلاف آماری معنی‌دار می‌باشد ($p > 0.05$).

بحث

نتایج حاصل از این مطالعه نشان‌دهنده عدم وجود تغییرات قابل توجه ناشی از تجویز داخل صفاقی فسلول (یک ترکیب سسکویی‌ترین کومارین استخراج‌شده از جنس فرولا) بر روی عملکرد کلیه، کبد و متابولیسم لیپیدها در موش است. این یافته‌ها گامی مهم در راستای تأیید ایمنی نسبی این ترکیب زیست‌فعال و تقویت پتانسیل درمانی آن محسوب می‌شود.

مطالعه حاضر برای اولین بار به ارزیابی سیستماتیک اثرات تجویز کوتاه‌مدت فسلول بر شاخص‌های حیاتی عملکرد کبد، کلیه و متابولیسم لیپیدها در یک مدل حیوانی *in vivo* می‌پردازد. یافته‌های ما نشان می‌دهد که تجویز داخل صفاقی این ترکیب حتی در بالاترین دوز (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۷ روز، فاقد هرگونه اثر سمی قابل توجه بر این سیستم‌ها است.

مقادیر اوره و کراتینین سرم به عنوان شاخص‌های کلیدی عملکرد گلوMERولی، در گروه‌های تحت‌درمان با فسلول و گروه‌های کنترل، اختلاف آماری معنی‌داری نشان ندادند. جالب آنکه کاهش غیرمعنی‌داری در سطح اوره در گروه فسلول مشاهده شد که می‌تواند حاکی از یک اثر محافظتی بسیار خفیف باشد، اگرچه برای اثبات این فرضیه به مطالعات اختصاصی‌تر با دوره‌های درمانی طولانی‌تر نیاز است. این یافته با مطالعه Moosavi و همکاران (۲۰۱۵) همسو است که نشان دادند عصاره هیدروالکلی *Ferula gummosa* (که حاوی ترکیباتی مشابه است) دارای اثرات محافظتی قوی در برابر آسیب اکسیداتیو و التهابی در بافت کلیه موش‌های صحرایی مبتلا به کمبود نیتریک اکسید بود. این مطالعه نشان داد که ترکیبات موجود در این جنس می‌توانند با کاهش استرس اکسیداتیو، به حفظ سلامت کلیه کمک کنند (۸). یافته حاضر نیز مؤید آن است که فسلول در دوز و مدت‌زمان استفاده‌شده، فاقد اثر نفروتوکسیک است. مکانیسم دقیق این

بی‌ضرری نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد، اما می‌توان آن را به خواص آنتی‌اکسیدانی بالقوه ترکیبات کومارینی نسبت داد که ممکن است از بافت کلیه در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کند.

آزمایش‌های کبدی ALT و AST و ALP به عنوان نشانگرهای حساس آسیب سلول‌های هپاتوسیت در نظر گرفته می‌شوند. همان‌طور که در نتایج آمده است، هیچ‌گونه افزایش معنی‌داری در سطوح این آنزیم‌ها در گروه دریافت‌کننده فسلول در مقایسه با گروه‌های کنترل مشاهده نشد. همچنین، سطوح بیلی‌روبین و آلبومین نیز در محدوده نرمال باقی ماند. پایداری سطوح آلبومین سرم به عنوان یک شاخص کلیدی از عملکرد سنتزی کبد، به ویژه، نشان‌دهنده سلامت هپاتوسیت‌ها تحت تأثیر تجویز فسلول است. این نتایج به‌وضوح نشان می‌دهد که تجویز ۷ روزه فسلول فاقد هرگونه سمیت هپاتوسلولار یا اختلال در عملکرد سنتزی کبد است. این مشاهده از این جهت حائز اهمیت است که کبد اندام اصلی متابولیسم و سم‌زدایی ترکیبات خارجی است و اغلب داروها می‌توانند توانایی سمیت کبدی داشته باشند. مطالعه Rashidi و همکاران (۲۰۲۴) نیز اگرچه بر روی اثرات سیتوتوکسیک عصاره *Ferula gummosa* بر سلول‌های سرطان پستان متمرکز بود، اما به طور غیرمستقیم بر وجود ترکیباتی با شاخص درمانی مطلوب در این گیاه دلالت دارد (۷). مطالعه دیگری توسط Jalili-Nik و همکاران (۲۰۱۹) نشان داد که عصاره اتانولی صمغ-رزین *Ferula gummosa* (معروف به باریجه) در مدل دیابتی، اثرات محافظتی بر بافت کبد دارد که می‌تواند ناشی از خواص آنتی‌اکسیدانی ترکیبات حاضر در آن باشد (۹).

تجزیه‌وتحلیل پروفایل لیپیدی سرم نشان داد که فسلول تأثیر معنی‌داری بر سطوح کلسترول تام، تری‌گلیسیرید، HDL و LDL نداشته است. تمامی مقادیر در محدوده فیزیولوژیک طبیعی گزارش شدند. این یافته حاکی

نامطلوبی بر شاخص‌های هماتولوژیک نداشت (۵). همچنین Nouioura و همکاران (۲۰۲۳) در بررسی عصاره آبی میوه *Ferula communis* گزارش کردند که حتی دوزهای بالای این عصاره تا ۲۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم، هیچ تغییر قابل توجهی در شاخص‌های هماتولوژی موش‌ها ایجاد نکرد. در همان مطالعه، ارزیابی سمیت حاد و تحت حاد نشان داد که عصاره مورد نظر فاقد اثر سمی بر وزن بدن، مصرف غذا و آب، پارامترهای خونی و شاخص‌های بیوشیمیایی کبد و کلیه بوده و بررسی‌های هیستوپاتولوژیک نیز هیچ آسیب بافتی مشاهده نکرد (۴).

مشابه نتایج ما، Goudah و همکاران در سال ۲۰۱۵ در ارزیابی سمیت حاد و تحت مزمن صمغ گیاه *Ferula assa-foetida* در جوندگان مرگ و میر و آثار سمی بر عملکرد کبد و کلیه و همچنین پارامترهای هماتولوژی مشاهده نکردند و ایمنی این ترکیب را در دوز ۲۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم گزارش نمودند (۱۸).

همسویی یافته‌های حاضر با این مطالعات، این فرضیه را تقویت می‌کند که ترکیبات زیست‌فعال موجود در جنس فرولا، از جمله کومارین‌های سزکویی‌تریپنی مانند فسلول، پروفایل ایمنی مطلوبی در رابطه با سیستم خون‌سازی دارند. نکته قابل توجه، ثبات جمعیت لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به عنوان شاخص‌های اصلی پاسخ ایمنی ذاتی و اکتسابی است، که نشان‌دهنده عدم ایجاد استرس ایمنی یا پاسخ التهابی سیستمیک توسط فسلول می‌باشد. علاوه بر این، پایداری شمارش پلاکت‌ها حاکی از این است که فسلول احتمالاً بر فرآیند انعقاد خون اثر نامطلوبی ندارد و فاقد پتانسیل ترومبوژنیک یا ضدانعقادی قابل توجه است.

نتایج هماتولوژیک مطالعه حاضر، در کنار شواهد موجود در مقالات مرجع، نشان می‌دهد که فسلول در دوزهای مورد استفاده نه تنها فاقد اثرات سمی هماتولوژیک است، بلکه تعادل طبیعی سلول‌های خونی و پاسخ ایمنی نیز حفظ

از آن است که فسلول در کوتاه‌مدت، متابولیسم چربی‌ها را دچار اختلال نمی‌کند. برخی مطالعات بر روی ترکیبات گیاهی مشابه، اثرات کاهندگی چربی خون را نشان داده‌اند. برای مثال، مطالعه‌ای جدید توسط Golabi و همکاران (۲۰۲۵) بر روی ترکیبات مشتق از *Ferula assa-foetida* نشان داد که این ترکیبات می‌توانند با مدولاسیون مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با متابولیسم لیپید، هایپرلیپیدمی را تعدیل کنند (۱۶ و ۱۵). در مطالعه حاضر عدم مشاهده کاهش پروفایل چربی ممکن است به دلایل کوتاه بودن دوره درمان، تفاوت در مدل آزمایشی یا دوز مصرفی فسلول باشد. اگرچه در این مطالعه کوتاه‌مدت تاثیر معنی‌دار فسلول در این پارامترها مشاهده نشد، اما پتانسیل بررسی اثرات مثبت آن در شرایط پاتولوژیک وجود دارد.

در بررسی شاخص‌های هماتولوژیک مشاهده شد که تجویز داخل صفاقی فسلول در دوزهای ۲۵ و ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم تغییر معناداری در پارامترهای اصلی خون ایجاد نکرد. شمارش گلبول‌های قرمز، هماتوکریت، هموگلوبین، شمارش پلاکت، تعداد کل گلبول‌های سفید و ترکیب سلول‌های سفید خون شامل نوتروفیل‌ها، لنفوسیت‌ها، مونوسیت‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها و باندسل‌ها در تمامی گروه‌ها در محدوده طبیعی باقی ماندند. این نتایج نشان می‌دهد که فسلول در دوزهای مورد مطالعه اثر سمی قابل توجهی بر سیستم خون‌سازی یا وضعیت ایمنی ذاتی در موش‌های سوری ایجاد نکرده است. در مطالعات مشابه، ایمنی عصاره‌های گیاهان دارویی مثل زوفا نیز بر فاکتورهای هماتولوژی و بیوشیمیایی بررسی و تایید شده است (۱۷).

این نتایج با مطالعات پیشین بر گونه‌های مختلف جنس فرولا همخوانی دارد. به عنوان مثال، مطالعه‌ای توسط Tofighi و همکاران (۲۰۲۳) نشان داد که مصرف خوراکی صمغ روغنی *Ferula assa-foetida* در موش‌های صحرایی نژاد ویستار در دوره‌های حاد و تحت حاد، اثر

تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که در انجام این مطالعه مشارکت نموده اند سپاسگزاری میگردد. این کار، در طی سال ۱۴۰۳ در آزمایشگاه جامع دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد انجام شد. به علاوه کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی شهرکرد با کد اخلاق: IR.IAU.SHK.REC.1403.374 این کار را مورد تأیید قرارداد. نویسندگان از هیچ منبع مالی استفاده نکرده اند. هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاهها تعارض منافی برای انتشار این مقاله ندارند.

تعارض منافع

نویسندگان مقاله حاضر اعلام می‌نمایند که هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

فهرست منابع

1. Oughlissi-Dehak K, Lawton P, Michalet S, Bayet C, Darbour N, Hadji-Mahammed M, et al. Sesquiterpenes from aerial parts of *Ferula vesceritensis*. *Phytochemistry*. 2008;69(9):1933-8.
2. Bagheri SM, Shieh A, Ghalenoei JA, Yadegari M, Alborzi N. Review of potential spermatogenic and aphrodisiac effects of the *Ferula* genus. *Clin Exp Reprod Med*. 2023;50(3):143.
3. Beiranvand M, Dehghan G. Conferone: a comprehensive review of sources, extraction, characterization, biological and medicinal activities. *Phytochemistry Reviews*. 2025:1-27.
4. Nouioura, G., Tourabi, M., Tahraoui, A., El-Yagoubi, K., Maache, S., Elfatemi, et al. Assessment of the acute and subacute toxicity of the aqueous extract of Moroccan

می‌شود. این یافته‌ها مؤید بی‌خطری نسبی این ترکیب در شرایط مطالعه بوده و نشان‌دهنده پتانسیل امیدوارکننده آن برای کاربردهای دارویی آینده است. با این حال، بررسی اثرات دوزهای بالاتر و مصرف طولانی‌تر همچنان توصیه می‌شود.

نتیجه‌گیری

به‌طور خلاصه، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که تجویز داخل صفاقی فسلول در دوزهای مورد بررسی و طی دوره هفت روزه، هیچ اثر سمی قابل‌توجهی بر عملکرد حیاتی کبد و کلیه، وضعیت هماتولوژیک و متابولیسم لیپیدها در موش ایجاد نمی‌کند. این داده‌های ایمنی‌سنجی اولیه، پایه‌ای محکم برای مطالعات آینده جهت بررسی خواص دارویی بالقوه این ترکیب ارزشمند فراهم می‌آورد.

Ferula communis fruit in a mouse model. *Saudi Pharm J*. 2023; 31(8), 101701.

5. Tofighi Z, Mohammad Jafari R, Besati M, Pirali Hamedani M, Hadjiakhoondi A, Baharipour Z, et al. Evaluation acute and sub-chronic toxicity assessments of Oleo-gum Resin of *Ferula assa-foetida* L. in Wistar rats. *J Med Plants*. 2023 ;22(88):23-35.

6. İnanan BE, Acar Ü, İnanan T. Effects of dietary *Ferula elaeochytris* root powder concentrations on haematology, serum biochemical parameters, spermatozoa parameters, and oxidative status in tissues of males' goldfish (*Carassius auratus*). *Aquaculture*. 2021; 544:737087.

7. Rashidi R, Roohbakhsh A, Mohtashami L, Mobasheri L, Kheradmand H, Amiri MS, et al. Cytotoxic and apoptotic effects of *Ferula gummosa* Boiss: extract on human breast adenocarcinoma cell line. *Mol Biol Rep*. 2024;51(1):592.

8. Moosavi SJ, Habibian M, Peeri M, Azarbayjani MA, Nabavi SM, Nabavi SF, et al. Protective effect of *Ferula gummosa* hydroalcoholic extract against nitric oxide deficiency-induced oxidative stress and inflammation in rats renal tissues. *Clin Exp Hypertens*. 2015;37(2):136-41.
9. Jalili-Nik M, Soukhtanloo M, Javanshir S, Yazdi AJ, Esmaeilzadeh M, Jafarian AH, et al. Effects of ethanolic extract of *Ferula gummosa* oleo-resin in a rat model of streptozotocin-induced diabetes. *Res Pharm Sci*. 2019;14(2):138-45.
10. Amin A, Tuentner E, Cos P, Maes L, Exarchou V, Apers S, et al. Antiprotozoal and antiglycation activities of sesquiterpene coumarins from *Ferula narthex* exudate. *Molecules*. 2016; 21(10):1287.
11. Alqarni MH, Soliman GA, Salkini MA, Alam P, Yusufoglu HS, Baykan S, et al. The potential aphrodisiac effect of *Ferula drudeana* korovin extracts and isolated sesquiterpene coumarins in male rats. *Pharmacogn Mag*. 2020;16(70).
12. Ashurov K, Numonov S, Guoruoluo Y, Aisa HA, Turak A. Unveiling the anti-vitiligo, anti-inflammatory, and antitumor activities of sesquiterpene coumarins isolated from *Ferula kuhistanica*. *Fitoterapia*. 2024; 176:106035.
13. Mollazadeh S, Matin MM, Bahrami AR, Iranshahi M, Behnam-Rassouli M, Rassouli FB, Neshati V. Fesolol enhances the cytotoxicity and DNA damage induced by cisplatin in 5637 cells. *Zeitschrift für Naturforschung C*. 2011 ;66(11-12):555-61.
14. Karimi-Dehkordi M, Saghaei F, Hoseini E. Inhibition of Inflammatory Signals “HMGB1, NLRP3, TNF- α , IL-1 β ” and Oxidative Stress in Diclofenac-Induced Hepatotoxicity in Rats Using Hydroalcoholic Extract of *Dracocephalum kotschyi*. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR*. 2025 Aug 11;24(1):e162656.
15. Golabi S, Adelipour M, Naghashpour M, Khanzadeh A, Kamyari N, Naghashpour M. Anti-hyperglycemic, Anti-hyperlipidemic, Anti-inflammatory, and Antioxidant Efficacy of *Ferula assa-foetida* in Type 2 Diabetes Mellitus: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Trial. *Brieflands*; 2025.
16. Beyazpolat A, Ozdek U, Değer Y. Effects of *Ferula Rigidula* plant extract on hyperglycemia, hyperlipidemia and pancreatic tissue oxidative stress in rats with experimental diabetes. *Journal of Agriculture*. 2023;6(1):46-59.
17. Dehkordi MJ, Karimi-Dehkordi M, Emami M, Gholami-Ahangaran M. Effectiveness of hydroalcoholic extract *Hyssopus Angustifolius* in amelioration of hematology and immune response indices in rat. *Acta Scientiarum. Animal Sciences*. 2025 Nov 14;47:e72795.
18. Goudah A, Abdo-El-Sooud K, Yousef MA. Acute and subchronic toxicity assessment model of *Ferula assa-foetida* gum in rodents. *Veterinary world*. 2015 May 6;8(5):584.



Evaluation of the effects of feselol (sesquiterpene coumarin derived from *Ferula* species) on biochemical and hematological parameters in an animal model

Maryam Karimi-Dehkordi¹, **Firoozeh Saghaei**², Forogh Mohammadi³

1-Associate Professor, Department of Veterinary, Shk.C., Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.

2- Assistant Professor, Department of Veterinary, Shk.C., Islamic Azad University, Shahrekord, Iran.

Corresponding Author: fi.saghaei@iau.ac.ir.

3- Associate Professor, Department of Veterinary, Ker.C., Islamic Azad University, Kermanshah, Iran.

Received:2025.08.25

Accepted: 2025.11.01

Abstract

Background & Objective: This study aimed to assess the short-term effects of feselol (a coumarin sesquiterpene extracted from *Ferula*) on liver and kidney function, lipid profile, and hematological parameters in male mice.

Materials & Methods: In this experimental study, 32 mice were randomly divided to four groups: 1) control, 2–3) feselol-treated groups (25 and 50 mg/kg, intraperitoneally), and 4) a group receiving the feselol solvent (Tween 80%) and treated for 7 days. At the end of the treatment period, blood samples were collected, and biochemical parameters, including liver enzymes (ALT, AST, ALP), bilirubin, albumin, urea, creatinine, and lipid profile (total cholesterol, triglycerides, HDL, and LDL), were measured. Hematological parameters, including PCV, RBC and WBC counts, hemoglobin, and platelet counts, were also evaluated.

Results: The results demonstrated that administration of feselol at both doses (25 and 50 mg/kg) did not induce any significant changes in biochemical, hematological, or lipid parameters, all of which remained within normal ranges. Furthermore, no mortality or clinical signs of toxicity were observed.

Conclusion: The results indicate that short-term administration of feselol (25 and 50 mg/kg) did not cause any significant biochemical, hematological, or lipid alterations, and no clinical signs of toxicity were observed. As the first comprehensive report in an animal model, these findings support the favorable short-term safety of feselol and provide valuable scientific evidence for future investigations.

Keywords: Feselol, *Ferula*, liver Profile, Renal Profile, Lipid Profile, Mice.