

## بررسی اثر نانوذره‌های دندروزومی بر دسترسی زیستی و جذب سلولی بتا- بوسولیک

### اسید با استفاده از تست *MTT* بر روی سلول‌های *B65*

کبری احمدی ثانی، محمد خلیج کندی\*، محمدعلی حسینپور فیضی

گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

#### چکیده

**مقدمه:** کندر از جمله مواد گیاهی می‌باشد که خواص درمانی مختلفی برای آن ذکر شده است. بتا- بوسولیک اسید، ترکیب اصلی کندر، حلالیت کمی در آب دارد و دسترسی زیستی آن بسیار پایین می‌باشد. هدف این مطالعه بررسی اثر بارگذاری بتا- بوسولیک اسید در نانوذره‌های دندروزومی بر میزان دسترسی زیستی و جذب سلولی آن می‌باشد.

**مواد و روش‌ها:** برای انجام آزمون *MTT*، سلول‌های *B65* با غلظت‌های مختلف بتا- بوسولیک اسید تنها و بتا- بوسولیک اسید دندروزومی به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند. پس از افزودن *MTT*، شدت رنگ تولید شده توسط *ELISA reader* اندازه‌گیری و *IC50* محاسبه شد. داده‌های حاصل با استفاده از برنامه آماری *One Way Anova* و نرم افزار *SPSS v.16* آنالیز شدند.

**یافته‌ها:** مقدار *IC50* برای بتا- بوسولیک اسید تنها و بتا- بوسولیک اسید دندروزومی به ترتیب ۸۸/۰۹ و ۵۸/۴۲ میکرومولار برای ۲۴ ساعت، ۵۸/۳۷ و ۴۴/۸۷ میکرومولار برای ۴۸ ساعت و ۲۱/۰۹ و ۱۶/۶۹ میکرومولار برای ۷۲ ساعت به دست آمد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج حاصل نشان می‌دهد که بارگذاری بتا- بوسولیک اسید در نانوذره‌های دندروزومی باعث افزایش سمیت سلولی بتا- بوسولیک اسید می‌شود که این مشاهده می‌تواند به علت افزایش جذب سلولی بتا- بوسولیک اسید در حضور نانوذره‌های دندروزومی باشد.

#### کلمات کلیدی: بتا- بوسولیک اسید، دندروزوم، تست *MTT*، رده سلولی *B65*

#### مقدمه

استفاده درمانی از محصول‌های طبیعی و گیاهان دارویی سابقه طولانی در استفاده برای درمان در سراسر جهان دارند و هنوز هم یک بخش مهمی از طب سنتی را تشکیل می‌دهند. بیش از ۸۵ هزار گونه گیاهی وجود دارد که به طور جهانی برای استفاده درمانی سندیت داده شده‌اند. ۶۵

#### نویسنده مسئول:

گروه زیست شناسی جانوری، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

پست الکترونیکی: khalaj@tabrizu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۱/۱۹

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۲/۲۸

درصد از کل جمعیت جهان، به خصوص در کشورهای در حال پیشرفت از گیاهان به‌عنوان داروها استفاده می‌کنند. *WHO* تخمین می‌زند که نزدیک به ۷۵ درصد از جمعیت جهان تجربه درمانی با داروهای گیاهی را دارند. یک نکته مهم در اینجا بی‌خطر و ایمن بودن این محصول- های گیاهی می‌باشد (۱۹، ۲۰). مواردی از سمیت‌های ناشی از مصرف داروهای گیاهی گزارش شده‌است (۲۵). شناخت کامل از ترکیب‌های تشکیل‌دهنده یک گیاه دارویی و مکانیسم‌های عملکردی آن می‌تواند در کاربرد طبی آن و عوارض احتمالی ناشی از آن اطلاعات مفیدی ارائه کند (۱۰).

کندر یک صمغ رزین طبیعی است که از درخت‌های جنس بوسولیا (*Boswellia*) از خانواده بورسراسه

انجام شده است و در ده سال گذشته پیشرفت های دلگرم کننده در استفاده از سیستم های دارورسانی نانو مقیاس برای بوسولیک اسیدها مشاهده شده است (۱۸، ۲۶، ۲۷). دندروزوم ها یک نوع جدید از ناقلین هم بسپار و خود تجمع هستند. این سیستم های سوپر مولکولی قادر به کپسوله کردن و تحویل عوامل درمانی آب دوست و آب گریز و مولکول های کوچک می باشند (۱).

در این پژوهش، با توجه به پیشینه استفاده از ترکیب های بوسولیک اسید در درمان بیماری های مختلف به خصوص بیماری های التهابی، آرتريت و تأثیر این ترکیب ها بر تقویت حافظه و جهت غلبه بر وجود محدودیت هایی چون انحلال پذیری پایین و جذب کم در روده برای این ترکیب - ها، از دندروزوم ها به عنوان نانوحامل های کارآمد، ایمن و بی خطر جهت افزایش انحلال پذیری و دسترسی زیستی استفاده گردید. سپس، تأثیر نانوحامل بر میزان دسترسی زیستی بتا- بوسولیک اسید بر روی رده سلولی B65 بررسی شد.

## مواد و روش ها

### کشت سلولی

رده سلولی B65 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری و در محیط کشت کامل RPMI-1640 حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گوساله (FBS) و ۱ درصد آنتی- بیوتیک های پنی سیلین / استرپتومایسین کشت داده شد.

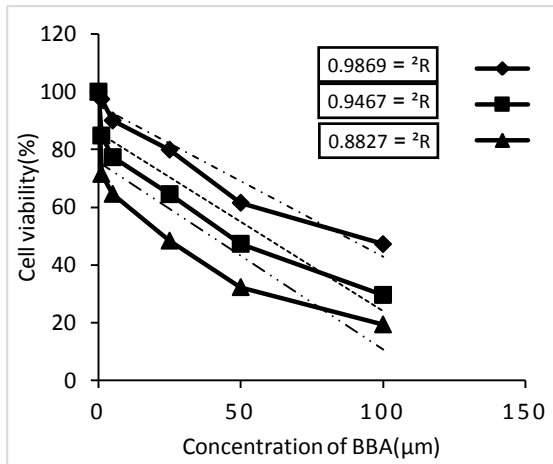
### تست MTT و بررسی سمیت سلولی

به منظور بررسی و مقایسه سمیت سلولی بتا- بوسولیک اسید تنها و بتا- بوسولیک اسید بارگذاری شده در نانوذره- های دندروزومی، تعداد ۳۰۰۰ سلول B65 در هر خانه پلیت ۹۶ خانه ای در محیط کشت سلولی RPMI-1640 کامل کشت داده شدند و ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و ۵ درصد CO<sub>2</sub> انکوبه شدند. برای تعیین غلظتی از ترکیب های مدنظر که باعث مرگ نیمی از سلول ها می شود (IC<sub>50</sub>)، سلول های B65 با غلظت های متفاوتی از بتا- بوسولیک اسید تنها و بتا- بوسولیک اسید دندروزومی تهیه شده در آزمایشگاه (۰، ۱، ۵، ۲۵ و ۱۰۰ میکرومولار) تیمار شدند. سپس زنده ماندن سلول ها به

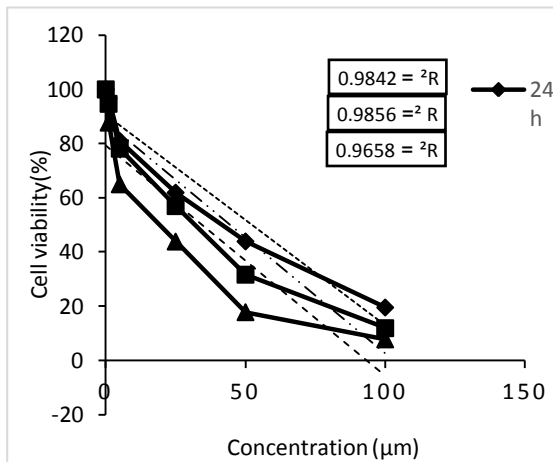
(Burseraceae) به دست می آید (۴، ۱۱). بیش از ۲۰۰ ترکیب مختلف در صمغ رزینی گونه های مختلف بوسولیا مشخص شده است. ترکیب های اصلی آن شامل روغن های فرار، صمغ و رزین می باشد. محتوای این ترکیب ها به گونه، فصل و زمان جمع آوری محصول بستگی دارد (۲، ۱۶).

بوسولیک اسیدها، در گروه تری ترپنوئیدهای پنتاسیکلیک می باشند و بخش اسیدی از صمغ رزینی کندر را تشکیل می دهند (۱۸، ۲۶). تخمین زده شده که اسیدهای بوسولیک ۳۰ درصد رزین کندر را تشکیل می دهند و قسمت عمده اثرهای درمانی ثابت شده کندر به آن ها نسبت داده می شود (۳، ۸). پوست درخت کندر و رزین مترشحه از آن دارای کاربردهای پزشکی می باشد؛ و برای آسم، اسهال خونی، بواسیر، زخم معده، بیماری های پوستی مفید می باشند. همچنین دارای فعالیت های ضد التهابی، ضد درد مفاصل، خلط آور، ادرار آور، معرق، اشتها آور، ضد آرتريت و دارای خواص ضد سرطانی می باشند (۲۲، ۲۴). به علاوه استفاده از کندر به عنوان رزین مؤثر برای درمان بیماری هایی چون فراموشی و همچنین تقویت حافظه در طب سنتی ایران و توسط اطبا اسلامی چون ابوعلی سینا، زکریای رازی و بقیه توصیه شده است. به نظر می رسد بوسولیا می تواند به طور مثبت در توسعه مغز و به احتمال شکل گیری صحیح درخت های دندریتی و آکسون اثر داشته باشد و یک ارتباط مناسب بین آن ها برقرار کند (۱۱، ۱۲، ۱۳، ۲۱). بتا- بوسولیک اسید به- عنوان ترکیب اصلی صمغ رزینی کندر گزارش شده است و مشتق های دیگر آن با افزودن گروه های عاملی به این ترکیب مشتق می شوند (۱۳، ۱۷).

دسترسی زیستی یکی از موانع اصلی در انتقال پتانسیل درمانی و بالینی بسیاری از عصاره های گیاهی به خصوص آن هایی که دارای انحلال پذیری پایین در آب و تمایل به خود تجمع می دارند، می باشد. اسیدهای تری ترپنوئید و پلی فنولیک از جمله این مواد می باشند (۹). مطالعه های فارماکوکینتیکی بوسولیک اسیدها نشان می دهد این ترکیب ها دارای جذب پایین و کم در روده می باشند. برای دهه های زیادی تلاش های فراوان جهت حل این مشکل



شکل ۱ نمودار خطی مربوط به درصد زیستایی سلول های B65 در تیمارهای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بتا- بوسولیک اسید



شکل ۲ نمودار خطی مربوط به درصد زیستایی سلول های B65 در تیمارهای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بتا- بوسولیک اسید دندروزومی نتایج *MTT* برای دندروزوم تنها، هیچ نوع اثر سمی و کشندگی در محدوده غلظتی و زمان های مدنظر نشان نداد. این یافته ها نشان دهنده ایمن و به طور احتمال بی-خطر بودن دندروزوم به عنوان نانوحامل می باشد (شکل ۳).

وسیله تست *MTT* (۵، ۴، ۳ دی متیل تiazول ۲ یل ۵، ۲ دی فنیل تترازولیم) در بازه های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور، بعد از تیمار سلول ها با غلظت های متفاوت از ترکیب های مورد نظر و سپری شدن زمان های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، برای انجام تست *MTT* ابتدا محلول *MTT* با غلظت ۵ میلی گرم بر میلی لیتر تهیه و در حجم ۲۰ میکرولیتر به هر خانه از پلیت ۹۶ خانه ای اضافه گردید و به مدت ۴ ساعت در تاریکی و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری شد. پس از گذشت مدت زمان مذکور، محتوای هر چاهک خالی و ۲۰۰ میکرولیتر *DMSO* به هر خانه اضافه شد و به دنبال آن محلول های بنفش رنگی با شدت های رنگ گوناگون ایجاد شدند. میزان جذب نوری هر خانه، که معیاری از متابولیسم سلول ها می باشد، با دستگاه *ELISA reader* در طول موج ۵۷۰ نانومتر ثبت گردید. قابل ذکر است که از چاهک های سلولی تیمار نشده به عنوان کنترل منفی و از چاهک های سلولی تیمار شده با بتا- بوسولیک اسید تنها، به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. همچنین برای بررسی تأثیر نانوحامل دندروزومی تنها بر روی زیستایی سلول ها، تست *MTT* مطابق ذکر شده در فوق برای این ترکیب نیز انجام گرفت.

## یافته ها

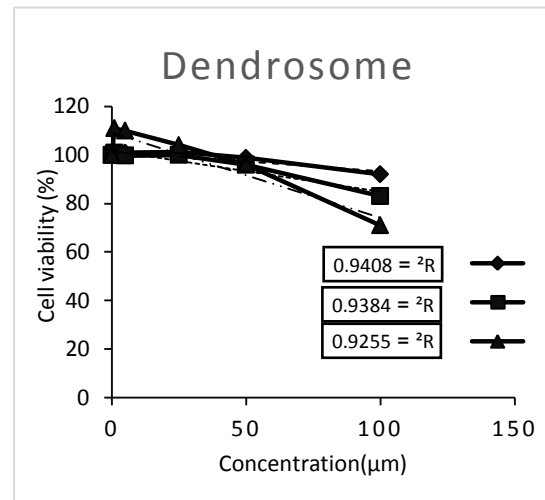
بررسی میزان زنده ماندن سلول ها نشان داد که *IC50* بتا- بوسولیک اسید تنها بر روی سلول های B65 پس از گذشت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت ۸۸/۰۹، ۵۸/۳۷ و ۲۱/۰۹ میکرومولار می باشد (شکل ۱). میزان *IC50* برای بتا- بوسولیک اسید دندروزومی بعد از گذشت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت به ترتیب ۵۸/۴۲، ۴۴/۸۷ و ۱۶/۹۶ میکرومولار به دست آمد (شکل ۲). این نتایج نشان می دهد که *IC50* برای این ترکیب ها وابسته به غلظت و زمان می باشد و با گذشت زمان تیمار، میزان غلظت مهارکنندگی کاهش می یابد.

انسان در بسیاری از کشورهای پیشرفته را بر عهده دارد (۱۹،۲۰). به نظر می‌رسد محصولات گیاهی دارای اثر درمانی متوسط با هیچ نوع اثر جانبی و یا با اثر جانبی کم‌تر می‌باشند و در مقایسه با داروهای سنتز شده ارزان قیمت‌تر هستند (۷).

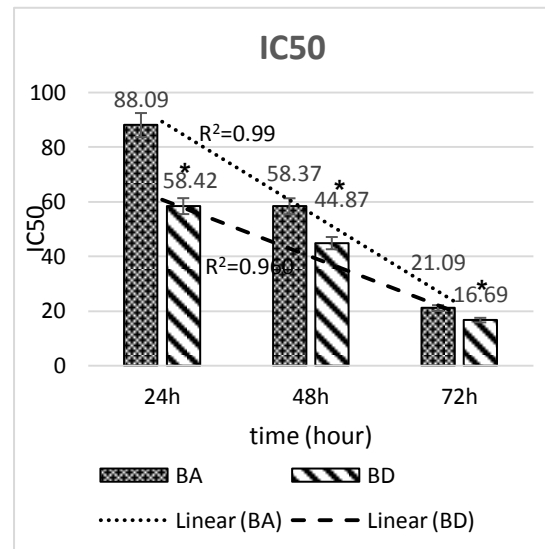
صمغ رزین کندر بیش از هزار سال مورد استفاده قرار گرفته و در درمان‌های سنتی مختلف در آسیا استفاده می‌شده است (۱۰). از کندر به‌عنوان ماده‌ای که اثر تقویت هوش و حافظه دارد، نام برده شده است. تحقیقات اخیر نشان داده است که عصاره کندر در بهبود کارکردهای شناختی در مدل‌های مختلف یادگیری و حافظه نقش دارد (۶،۱۴،۱۵). صمغ رزین کندر حاوی تری‌ترین‌های پنتاسیکلیک و تترا‌سیکلیک می‌باشد و در بین تری‌ترین‌های پنتاسیکلیک، بوسولیک اسیدها مسئول بیش‌تر تأثیرهای فارماکولوژیکی هستند (۲).

محصول‌های دارویی گیاهی از زمان‌های قدیم برای حفظ سلامتی استفاده می‌شده است. با این وجود، بسیاری از آن‌ها در تأثیر خودشان محدود هستند، چون به طور ناچیز به خصوص در مصرف خوراکی جذب می‌شوند (۲۶). دسترسی زیستی یک مانع اصلی در انتقال پتانسیل درمانی بسیاری از عصاره‌های گیاهی می‌باشد (۹). برای غلبه بر محدودیت‌هایی چون حلالیت ضعیف در آب و دسترسی زیستی پایین روش‌های زیادی از جمله آنالوگ‌های سنتتیک، ترکیب با دیگر ترکیب‌های مربوط به رژیم غذایی و استفاده از سیستم‌های دارورسانی نانو مقیاس بررسی شده است. استفاده از سیستم‌های دارورسانی در اندازه نانو و نانوتکنولوژی راه کارهای اصلی برای بسیاری از محققان می‌باشد. در ده سال گذشته پیشرفت دلگرم کننده‌ای در سیستم‌های دارورسانی بوسولیک اسیدها دیده شده است که از جمله آن‌ها می‌توان به نئوزوم‌ها، فیتوزوم‌ها، نانومیسل‌ها و غیره اشاره کرد (۱۸).

در این مطالعه نتایج حاصل از  $IC_{50}$  بتا-بوسولیک اسید تنها و دندروزومی بیانگر تأثیر فاحش دندروزوم در سمیت بتا-بوسولیک اسید بر روی سلول‌ها می‌باشد. چرا که بتا-بوسولیک اسید در حالت کپسوله در دوزهای پایین نسبت به بتا-بوسولیک اسید در حالت آزاد کشندگی بیش‌تری



شکل ۳ نمودار خطی مربوط به درصد زیستایی سلول‌های B65 در تیمارهای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت دندروزوم آنالیز آماری با نرم افزار SPSS v.16 نشان داد فرم دندروزومی بتا-بوسولیک اسید سمیت بیش‌تری نسبت به فرم آزاد آن در محدوده غلظتی  $IC_{50}$  در بازه‌های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت دارد و این تفاوت معنی‌دار به دست آمد ( $P < 0.05$ ) (شکل ۴).



شکل ۴ نمودار مربوط به  $IC_{50}$  در سلول‌های تحت تیمار با فرم دندروزومی و تنها بتا-بوسولیک‌اسید در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. \* و \*\* تفاوت معنی‌دار نسبت به گروه‌های تیمار شده با بتا-بوسولیک‌اسید تنها

## بحث

محصول‌های طبیعی به‌عنوان یک منبع اصلی از داروها برای قرن‌ها کاربرد داشته‌اند و تقریباً نیمی از داروها در استفاده‌های امروزی از محصول‌های طبیعی مشتق شده‌اند. همچنین طب سنتی بخش مهمی از حفظ سلامت

داشت. این احتمال وجود دارد که افزایش حلالیت بتا-بوسولیک اسید در حضور دندروزوم، دسترسی زیستی این ترکیب را برای سلول های B65 افزایش دهد. این یافته ها با نتایج حاصل از تحقیق های پیشین صورت گرفته در استفاده از نانوذره های دندروزومی به عنوان حامل های دارویی مطمئن که باعث افزایش ورود ترکیب های کپسوله شده به سلول می شوند، مطابق می باشد. در یک مطالعه مقایسه ای که توسط بوتگریت (۲۰۰۱) صورت گرفت، القای آپاپتوز در رده های سلولی لوسمی و لنفوم انسانی توسط دندروزوم های دارای نوع وحشی ژن *P53* (*Den*) و حامل غیر ویروسی لیپوفکتین (*Lipo+P53*) سنجدیده شد و مشاهده گردید که سرعت آپاپتوز در سلول های *K562* ترانسفکت شده با *Den d+P53* دو برابر سلول های ترانسفکت شده با *Lipo+P53* می باشد (۲۳). هم چنین مطالعه های قسمت مربوط به بررسی اثر سمیت نانوکورکومین دندروزومی، کوکورمین و دندروزوم تنها در کارهای دهقان عصمت آبادی و همکاران (۲۰۱۵)، نشان داد که دندروزوم هیچ نوع اثر مهاری و کشندگی بر روی سلول های *WH480* نداشت و در کل یافته ها نشان داد که دندروزوم به عنوان یک نانوحامل، انحلال پذیری و ورود کورکومین به داخل سلول ها را بدون اثرهای سمی افزایش داد (۵).

شارما<sup>۱</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۰ کمپلکس بوسولیک اسیدها را جهت افزایش دسترسی زیستی آن ها و کاهش اندازه دوز تهیه کردند و سپس تأثیرهای ضد التهابی کمپلکس بوسولیک اسید- فسفاتیدیل کولین (*BA-PC*) با بوسولیک اسید تنها و فنیل بوتازون در رت های آلبینو مورد مقایسه قرار دادند. مهار التهاب در گروه های تیمار شده با *BA-PC* در مقایسه با گروه های *BA* و فنیل بوتازون خیلی بهتر بود. این افزایش در فعالیت ضدالتهابی به دلیل افزایش جذب کمپلکس *BA-PC* نسبت به *BA* بود. هم-چنین این کمپلکس با وزیکول ها (فیتوزومها) و بقیه سیستم های وزیکولی (لیپوزومها و نتوزومها) تهیه شد و اثر ضد التهابی آن ها مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج نشان

داد فیتوزومها نسبت به بقیه سیستم های وزیکولی و *BA* موثرتر می باشند (۹). نتایج حاصل از *MTT* تأثیر بتا-بوسولیک اسید دندروزومی بر روی رده سلولی B65 را روندی وابسته به غلظت و زمان نشان می دهد؛ بدین صورت که با افزایش این دو متغیر، افزایش مرگ سلولی رده سلولی B65 مشاهده می شود. هم چنین نشان داده شد که این نانو حامل فاقد تأثیر کشنده بر روی رده سلولی B65 است و این داده نشان می دهد که مرگ مشاهده شده در سلول های B65 به واسطه ترکیب بتا-بوسولیک اسید انجام گرفته است. هم چنین دندروزوم با افزایش حلالیت بتا-بوسولیک اسید رسانش این ترکیب به سلول ها را تسهیل کرده است. عدم داشتن تأثیر سمی نانوحامل دندروزوم روی این رده سلولی و رده های سلولی دیگر در مطالعه های قبلی ذکر شده و هم چنین تأثیر آن در افزایش رسانش ترکیبها به سلول نشان می دهد که استفاده از این نانوحامل برای ورود بتا-بوسولیک اسید به این سلول ها ایمن است و می تواند به عنوان حاملی برای افزایش انحلال پذیری و انتقال بتا-بوسولیک اسید به سلول ها در نظر گرفته شود.

### نتیجه گیری

نتایج به دست آمده از بررسی حاضر نشان داد که نانوذره های دندروزومی می توانند به عنوان نانوحامل های مطمئن و به طور احتمال بی خطر در جهت انحلال سازی و رسانش دارو به کار روند و هم چنین دسترسی زیستی بتا-بوسولیک اسید قرار گرفته در داخل نانوحامل به داروی فاقد حامل را افزایش دهند. بنابراین امید است با انجام مطالعه های بیش تر از این نانوحامل برای افزایش انحلال-پذیری و دسترسی زیستی ترکیب های نامحلول در آب استفاده شود.

### سپاسگزاری

این پژوهش با حمایت مالی معاونت علمی ریاست جمهوری انجام یافته است. نویسندگان از معاونت علمی ریاست جمهوری و معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه تبریز تشکر و قدردانی می نمایند.

<sup>1</sup> Sharma

## منابع

- 1- Adeli, M., et al., Thermo-and pH-sensitive dendrosomes as bi-phase drug delivery systems. *Nanomedicine*, 2013. 9(8): p. 1203-1213.
- 2- Ammon, H. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta med*, 2006. 72(12): p. 1100.
- 3- Basch, E., et al. Boswellia: An evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration. *J herb pharmacother*, 2004. 4(3): p. 63-83.
- 4- Culioli, G., et al. A lupane triterpene from frankincense (*Boswellia* sp., Burseraceae). *Phytochemistry*, 2003: (4)62. p. 537-541
- 5- Esmatabadi, M.D., et al., Dendrosomal curcumin inhibits metastatic potential of human SW480 colon cancer cells through down-regulation of claudin1, zeb1 and hefl-1 gene expression. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2015. 16(6): p. 2473-2481.
- 6- Estelami N., Khalaj-Kondori M., Sheikhzadeh-Hesari F. and Hosseinpour-Feizi M. A. Aqueous Extract of Frankincense Impedes Aluminum Chloride-Induced Memory Impairment in Adult Male Rats. *J Phys Pharm Adv*, 2016, Volume:6, Issue:2. 839-845.
- 7- Fahimi, S., et al., Burn healing plants in Iranian Traditional Medicine. *RJP*, 2015. 2(1): p. 53-68.
- 8- Fixsen, D.L., et al., Implementation research: a synthesis of the literature. 2005.
- 9- Hüsck, J., et al., Enhanced absorption of boswellic acids by a lecithin delivery form (Phytosome®) of *Boswellia* extract. *Fitoterapia*, 2013. 84: p. 89-98.
- 10- Jalili, C., et al., The therapeutic effect of the aqueous extract of *boswellia serrata* on the learning deficit in kindled rats. *Int J Prev Med*, 2014. 5(5): p. 563.
- 11- Jalili, C., et al., The effects of aqueous extract of *Boswellia Serrata* on hippocampal region CA1 and learning deficit in kindled rats. *Res Pharm Sci*, 2014. 9(5): p. 351.
- 12- Karima, O., et al., The enhancement effect of beta-boswellic acid on hippocampal neurites outgrowth and branching (an in vitro study). *Neurol Sci*, 2010. 31(3): p. 315-320.
- 13- Karima, O., et al., An in vitro study of the role of  $\beta$ -boswellic acid in the microtubule assembly dynamics. *FEBS lett*, 2012. 586(23): p. 4132-4138.
- 14- Khalaj-kondori M, Amiri S, Hosseinpour feizi M A, Shaikhzadeh-Hesari F. Comparing the Effects of Rivastigmin and Aqueous Extract of Olibanum on Gene Expression of Amyloid Precursor Protein in Rats Treated with Aluminum Chloride. *J. Police Medicine*. 2016. 4(4): p. 279-286.
- 15- Khalaj-kondori M, Sadeghi F, Hosseinpour-Feizi MA, Shaikhzadeh-Hesari F, Nakhilband A, Rahmati-Yamchi M. *Boswellia Serrata* gum resin aqueous extract up-regulates BDNF but not CREB expression in adult male rat hippocampus. *Turk J Med Sci*. 2016. 40: p. 1573-1578.
- 16- Krohn, K., et al., High-performance thin layer chromatographic analysis of anti-inflammatory triterpenoids from *Boswellia serrata* Roxb. *Phytochem Anal*, 2001. 12(6): p. 374-376.
- 17- McCarty, M.F.,  $\beta$ -Boswellic Acid, A Safe and Clinically Effective Inhibitor of Prostaglandin E Synthase-1, Has Potential for Prevention of Cancer, Alzheimer's Disease, and Vascular Disorders, and for Control of Inflammatory Pain.
- 18- Mehta, M., et al., Nanotechnologies for boswellic acids. *Am. J. Drug Discov. Dev*, 2014. 4: p. 1-11.

- 19- Qurishi, Y., et al., Potential role of natural molecules in health and disease: Importance of boswellic acid. *J Med Plants Res*, 2010. 4(25): p. 2778-2785.
- 20- Navdeep Bansal, S., S. Kalra, and D. Khanna, *Boswellia serrata* Frankincense a Jesus gifted herb: an updated pharmacological profile. *Pharmacologia*, 2013. 4(6): p. 457-63.
- 21- Sadeghi F, Khalaj-Kondori M, Hosseinpour-Feizi MA, Shaikhzadeh-Hesari F. The Effect of Aqueous Extract of *Boswellia* on Learning and Spatial Memory in Adult Male Rats. *ZUMS Journal* 2014; 22:122-131.
- 22- Saraswati, S. and S. Agrawal, Antiangiogenic and cytotoxic activity of boswellic acid on breast cancer MCF-7 cells. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 2012. 2(1): p. 31-37.
- 23- Schmidt-Wolf, I.G., Effects of adenoviral wild-type p53 gene transfer in p53-mutated lymphoma cells. *Cancer Gene Ther*, 2001. 8(6): p. 430-439.
- 24- Siddiqui, M., *Boswellia serrata*, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian J pharmaceut sci*, 2011. 73(3): p. 255.
- 25- Sharma, A., et al., Phytochemical profile of *Boswellia serrata*: An overview. *Pharmacogn Rev*, 2007. 1(1): p. 137.
- 26- Sharma, A., N.K. Gupta, and V.K. Dixit, Complexation with phosphatidyl choline as a strategy for absorption enhancement of boswellic acid. *Drug deliv*, 2010. 17(8): p. 587-595.
- 27- Zhang, Y., et al., Triterpenoid resinous metabolites from the genus *Boswellia*: pharmacological activities and potential species-identifying properties. *Chem Cent J*, 2013. 7(1): p. 15

