

*Evaluation of Antihypoxic Activities of *Heracleum Persicum* and *Boswellia Serrata* (Kundur) in Mice: Comparison of Intraperitoneal and Gavage Administrations*

Amin Barani¹,
Farzaneh Motafeghi²,
Mohammad Eghbali¹,
Sara Najjari³,
Maedeh Heidari³,
Melika Pourhossein³,
Mahnaz Ataoollahi Eshkevar³,
Mohammad Ali Ebrahimzadeh⁴

¹ Doctor of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² PhD Student of Toxicology Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Pharmacy Student, Ramsar International Campus, Pardis School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

⁴ Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 24, 2023 ; Accepted August 1, 2023)

Abstract

Background and purpose: Hypoxia can lead to body function impairment and is linked to the pathology of acute mountain sickness, cardiovascular disease, and stroke. Hypoxia causes oxidative stress involving production of reactive oxygen species (ROS). *Heracleum persicum* and *Boswellia serrata* (Kundur) are well-known medicinal plants with high level of antioxidant activities and therapeutic potential use against COVID-19. However, nothing is known about antihypoxic activity of these plants.

Materials and methods: Protective effects of *H. persicum* fruit and Kundur resin against hypoxia-induced lethality in mice were evaluated by three experimental models of hypoxia including asphyctic, haemic, and circulatory using two administration methods, intraperitoneal (i.p.) and gavage.

Results: *H. persicum* extract (i.p.) was dose dependent and showed very good activities in all antihypoxic models. In circulatory, asphyctic, and haemic models, extracts at 3.90, 7.81, and 31.25 mg/kg showed the same activities of propranolol (30 mg/kg) which was used as positive control ($P>0.05$). In circulatory model, Kundur (by gavage) at 62.5 mg/kg showed the same activity as positive control ($P>0.05$). *H. persicum* extract in the form of i.p., and Kundur by gavage were more efficient than the other forms.

Conclusion: Extracts showed very good protective effects against hypoxia in all the models. Even in low doses, they were able to show the same activity as positive groups. It seems that these plants have a good potential for treating hypoxic conditions such as COVID-19.

Keywords: asphyctic hypoxia, haemic hypoxia, circulatory hypoxia, *heracleum persicum*, Kundur, COVID-19

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (225): 31-44 (Persian).

Corresponding Author: Mohammad Ali Ebrahimzadeh - Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran. (E-mail: zadeh20@yahoo.com)

ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی گلپر و کندور در سه مدل مختلف در موش سوری: مقایسه تجویز خوراکی و تزریقی

امین بارانی^۱
فرزانه متقی^۲
محمد اقبالی^۱
سارا نجاری^۳
مائده حیدری^۳
ملیکا پورحسین^۳
مهناز عطااللهی اشکور^۳
محمد علی ابراهیم زاده^۴

چکیده

سابقه و هدف: هیپوکسی می تواند منجر به اختلال در عملکرد بدن شود و با پاتولوژی بیماری کوه گرفتگی، بیماری قلبی عروقی و سکتة مغزی مرتبط است. هیپوکسی موجب استرس اکسیدتیو و تولید ذرات فعال اکسیژن می گردد. گلپر و کندور فعالیت آنتی اکسیدانی خوبی داشت و پتانسیل استفاده در کووید-۱۹ را دارند. تا امروز چیزی در خصوص فعالیت آنتی هیپوکسی این گیاهان گزارش نشده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، اثر محافظتی میوه گلپر و رزین کندور در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری نر با سه مدل هیپوکسی خفگی، خونی و جریان خونی به دو روش خوراکی و تزریقی بررسی شد. یافته ها: اثر گلپر تزریقی در هیپوکسی گردش خونی، خفگی و خونی بسیار خوب و قوی بود. این عصاره در دوزهای ۳/۹۰، ۷/۸۱ و ۳۱/۲۵ mg/kg به ترتیب اثری مشابه با کنترل مثبت (پروپرانولول) در این سه تست نشان داد. در تست هیپوکسی گردش خونی، کندور به شکل گاوآذ در دوز ۶۲/۵ mg/kg، اثری معادل کنترل مثبت از خود نشان داد. گلپر به شکل تزریقی و کندور به فرم خوراکی موثر تر بودند.

استنتاج: ترکیبات فعالیت محافظتی بسیار خوبی در تمامی مدل ها از خود نشان دادند و حتی در دوزهای پایین اثری مشابه کنترل مثبت از خود نشان دادند. به نظر می رسد این گیاهان پتانسیل خوبی برای استفاده در شرایط هیپوکسی را داشته باشند.

واژه های کلیدی: هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون، گلپر، کندور

مقدمه

ایسکمی، سکتة، بیماری های مغزی، بیماری های قلبی - عروقی و هم چنین تولد نوزاد نارس گردد. بر این اساس پژوهش در زمینه کشف ترکیبات آنتی هیپوکسی به منظور پیشگیری و درمان عوارض ناشی از این بیماری ها

کمبود میزان اکسیژن (هیپوکسی) یکی از عامل شناخته شده در ایجاد بسیاری از تغییرات زیان آور در بدن است. هیپوکسی می تواند سبب ایجاد آسیب های برگشت ناپذیر و یا مرگ و میر و در مواردی مانند خونریزی،

مؤلف مسئول: محمد علی ابراهیم زاده - ساری، کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: zadeh20@yahoo.com

- دکتر داروساز، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 - دستیار سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
 - دانشجوی داروسازی، واحد پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
 - استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
- تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۲/۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۱/۱۳/۱۳ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۵/۱۰

بسیار اهمیت دارد (۱). اگر چه مکانیسم بروز هیپوکسی و مرگ سلولی ناشی از آن هنوز به درستی مشخص نشده است اما به نظر می رسد هیپوکسی با القاء تولید بیش از حد آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز و متعاقب آن افزایش سطح نیتریک اکساید، افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، پراکسیداسیون چربی و القاء فاکتور آپوپتوزیس گردد. کاهش سطح آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز و یا استفاده از مهارکننده‌های این آنزیم می تواند آسیب‌ها و جراحات ناشی از هیپوکسی را کاهش دهد (۳-۴).

هیپوکسی موجب افزایش قابل ملاحظه ذرات فعال اکسیژن می گردد، بنابراین آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان آنتی‌هیپوکسی مطرح می‌باشند (۳). در مطالعات قبلی گیاهانی چون گزنه، زولنگ، قارچ زرد کیجا، تره، فرولا پرسیکا و ولیک با اثرات آنتی‌اکسیدانی خوب، فعالیت آنتی‌هیپوکسی بالایی از خود نشان دادند (۴-۱۴).

ویروس کرونا و ویروس جدید در دسامبر ۲۰۱۹ ظاهر شد. سازمان بهداشت جهانی در ۲۰۲۰ شیوع ویروس کرونا را به عنوان یک بیماری همه گیر اعلام کرد. کووید-۱۹ در حال حاضر بر میلیون‌ها زندگی در سراسر جهان تأثیر می‌گذارد. پس از ماه‌ها تلاش گسترده، هنوز مواردی برای درک و کشف پاتوژن کووید-۱۹ وجود دارد. این بیماری در برخی شرایط سخت خود موجب هیپوکسمی می‌شود. از این رو، عوامل ضد هیپوکسیک ممکن است به بخشی از درمان ترکیبی در نارسایی تنفسی هیپوکسمی و کووید-۱۹ تبدیل شوند (۱۵). اخیراً استراتژی جدیدی مبنی بر استفاده از عوامل ضد هیپوکسی در درمان کووید-۱۹ ارائه شده است (۱۵). تأثیر دگرگامتازون در درمان کووید-۱۹ (نیازمند اکسیژن) در بیماران متوسط تا شدید تایید شده است. این دارو در گایدلاین موسسه ملی سلامت آمریکا NIH و سازمان بهداشت جهانی WHO مورد استفاده قرار می‌گیرد. دگرگامتازون مرگ بیماران کووید-۱۹ بستری و نیازمند اکسیژن (بدون ونتیلاتور) و تحت ونتیلاسیون را به ترتیب حدود ۱۸ و ۳۶ درصد کاهش داده است. از

آنجا که دگرگامتازون در بیماران بدون نیاز به حمایت اکسیژن سودی نداشته و موثر نبوده است، استراتژی جدیدی در درمان کووید-۱۹ پیشنهاد شده است. این استراتژی مبتنی عملکرد دگرگامتازون به عنوان یک آنتی‌هیپوکسی و پیشنهاد استفاده از آنتی‌هیپوکسی‌ها در درمان کووید-۱۹ بود (۱۶). در ادامه پیشنهاد شده که داروهای دیگری مانند سولفات منیزیم یا ادارا وون و برخی از گیاهان دارویی با فعالیت ضد هیپوکسی بالا کاندیدهای خوبی برای درمان کمکی کووید-۱۹ هستند (۱۳-۱۷، ۱۸).

اولو رزین *Boswellia serrata* Roxb ex Colebr

به نام کندور Kundur در سیستم پزشکی شناخته است. این صمغ به‌طور رایج در سیستم‌های پزشکی هند (یونانی، آیورودا و سیدا) برای چندین قرن اخیر در درمان مواد غذایی مختلف به‌ویژه روماتیسم و بیماری‌های پوستی استفاده می‌شود. کندور یکی از داروهای رایج برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله اسهال خونی، بیماری‌های ریوی، بواسیر، روماتیسم و ناراحتی‌های ادراری در سیستم پزشکی Unani در چند سال اخیر است. کندور در درمان برونشیت، آسم، سرفه، گلودرد و مشکلات مختلف روده مفید است (۱۹). علاوه بر این، فعالیت آنتی‌اکسیدانی رضایت‌بخشی را در سیستم عروقی مغز نشان می‌دهد (۲۰). اثر کندور را به فعالیت آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی آن نسبت داده‌اند (۲۰، ۲۱). این ترکیب در درمان اختلالات حافظه و الزایمر نیز موثر است و اخیراً مقاله‌ای از پتانسیل استفاده از کندور در کووید-۱۹ به چاپ رسیده است (۲۱، ۲۲).

گلپر گیاه چند ساله با نام علمی *Heracleum persicum* متعلق به خانواده جعفری می‌باشد. که در ترکیه و ایران پراکنده است. پودر میوه آن به منظور معطر کردن انواع غذاها و ترشیجات به کار می‌رود و به علت اسانسی که دارد جهت رفع نفخ و ناراحتی‌های گوارشی استفاده می‌شود. مطالعات اثر

ضد مالاریایی، ضد کرمی، ضد میکروبی، ضد قارچی و آنتی اکسیدانی گلپر را گزارش نموده‌اند (۲۳-۲۵). اخیراً مقاله‌ای از پتانسیل استفاده از گلپر در کووید-۱۹ به چاپ رسیده است (۲۶).

نظر به این که اثرات دارویی زیاد و از سویی فعالیت آنتی اکسیدانی بالای این گیاهان و همچنین با توجه به پتانسیل استفاده از این دو گیاه در کووید-۱۹، به نظر می‌رسد که پتانسیل محافظت از مغز در برابر حملات اکسیداتیو ناشی از محرومیت از اکسیژن (هیپوکسی، شرایط ایسکمی) را داشته باشند. تاکنون فعالیت آنتی هیپوکسی از این گیاهان گزارش نشده است، بر این اساس تصمیم گرفته شد تا در غالب یک غربالگری، در ادامه کار به سوی کشف ترکیبات طبیعی و گیاهان با پتانسیل اثر کووید-۱۹، فعالیت آنتی هیپوکسی کندور و گلپر به دو صورت خوراکی (گاوآژ) و تزریق داخل صفاقی، در سه روش هیپوکسی خفگی (Asphyctic hypoxia)، هیپوکسی خونی (Haemic hypoxia) و هیپوکسی وابسته به گردش خون (Circulatory hypoxia) مورد بررسی قرار گیرد. در هیپوکسی خونی، از اتصال اکسیژن به هموگلوبین جلوگیری شده و در نتیجه اکسیژن رسانی دچار مشکل می‌شود. در هیپوکسی گردش خونی، لیز شدن هموگلوبین اتفاق افتاد و در نتیجه ظرفیت حمل اکسیژن کاهش یافته و سلول با وجود سالم بودن سیستم‌های آنزیمی و عملکردی دچار هیپوکسی و مرگ می‌گردد و در هیپوکسی خفگی، عملکرد مغزی با کاهش اکسیژن محیط مختل می‌شود.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده

در این مطالعه تجربی، موش‌های نر سوری از انیستیتو پاستور آمل خریداری، و در شرایط کنترل شده ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای متوسط 25 ± 2 درجه سانتی‌گراد به مدت سه روز قبل از شروع

آزمایش نگهداری شدند تا به شرایط عادت کنند. هم‌چنین دسترسی به آب و پلت غذا برای همه موش‌ها فراهم شد.

تهیه نمونه و عصاره‌گیری و آماده‌سازی نمونه‌ها

میوه گلپر و کندور از عطاری معتبر از ساری خریداری شد و توسط دکترای سیستماتیک گیاهی (آقای دکتر بهمن اسلامی) تأیید شد. نمونه هر بار یومی در دانشکده بیولوژی دانشگاه آزاد قائم‌شهر (به شماره هر بار یومی ۲-۱۲۸۱) نگهداری می‌شود. عصاره‌گیری میوه گلپر با اتانول ۷۰ درصد (هیدروالکلی) به شکل خیساندن (ماسیراسیون) انجام شد. در مورد کندور، مستقیماً به شکل سوسپانسیون در نرمال سالین تهیه شد.

از عصاره هیدروالکلی میوه گلپر و سوسپانسیون آبی کندور، محلول‌هایی با غلظت ۲۵۰-۱۵/۶۳ mg/kg در نرمال سالین تهیه شد. اساس انتخاب دوز اولیه، تجارب در کارهای قبلی بود (۱۰-۱۳). در هر تست دوز ۶۲/۵ mg/kg مورد استفاده قرار گرفت و سپس بر حسب میزان پاسخ، دوز بعدی افزایش یا کاهش یافت. در هر تست، حداقل سه دوز به کار رفت.

هیپوکسی خفگی

در تجویز داخل صفاقی، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره‌ها، حیوان در یک محفظه شیشه‌ای در بسته و مهر و موم شده توسط پارافیلیم (به حجم ۳۰۰ ml) قرار گرفت. از آهک به عنوان جاذب CO_2 استفاده شد تا خفگی صرفاً به دلیل کاهش اکسیژن محیط باشد و اسیدوز متابولیک ناشی از افزایش CO_2 در فضای در بسته کوچک، نقشی در مرگ موش‌ها نداشته باشد. موش‌ها بر اثر هیپوکسی تشنج گرفته و مردند. اثر ضد هیپوکسی عصاره‌ها به صورت زمان زنده بودن موش بیان گردید. نرمال سالین به عنوان کنترل منفی و فنی توئین (۵۰ mg/kg) به صورت تزریق داخل صفاقی) به عنوان کنترل مثبت به کار رفت (۱۰-۱۳).

۱۰ روز نرمالین سالین گاوآژ شد و به گروه کنترل مثبت، پروپرانولول ۳۰ mg/kg برای ۱۰ روز گاوآژ شد (۱۶).

تعیین محتوای تام فنولی و فلاونوئید

محتوای تام فنولی از طریق متد فولین سیو کالتیو انجام شد (۲۷). غلظت ۱ mg/ml از عصاره تهیه شد. ۰/۵ میلی لیتر از عصاره با ۲/۵ میلی لیتر واکنشگر ۰/۲ نرمال فولین سیو کالتیو مخلوط شد و به مدت ۵ دقیقه هم زده شد. سپس ۲ میلی لیتر محلول کربنات سدیم با غلظت ۷/۵ درصد اضافه شد. جذب نمونه پس از ۲ ساعت در دمای اتاق توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر ماوراء بنفش در ۷۶۰ نانومتر اندازه گیری شد. گالیک اسید به عنوان استاندارد برای رسم منحنی کالیبراسیون استفاده شد. نتیجه به صورت میلی گرم معادل گالیک اسید در گرم عصاره (GAE) بیان شد. آزمایشات برای عصاره و استاندارد ۳ بار تکرار شد. میزان محتوای تام فلاونوئید هر عصاره از طریق روش های رنگ سنجی ارزیابی شد (۲۸). غلظت ۱ mg/ml از عصاره تهیه شد. ۰/۵ میلی لیتر از نمونه در ۱/۵ میلی لیتر متانول حل شد. سپس ۰/۱ میلی لیتر آلومینیوم کلراید ۱۰ درصد به آن اضافه شد، سپس ۰/۱ میلی لیتر از محلول پتاسیم استات ۱ مولار و در نهایت ۲/۸ میلی لیتر آب مقطر هم به آن اضافه شد و به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری، و سپس جذب مخلوط حاصل در طول موج ۴۱۵ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر مرئی - ماوراء بنفش اندازه گیری شد. کوئرستین به عنوان استاندارد برای رسم منحنی کالیبراسیون استفاده شد. میزان فلاونوئید به صورت میلی گرم معادل کوئرستین در گرم عصاره گزارش گردید (QE). آزمایشات ۳ بار تکرار شد و میانگین آن ها گزارش شد.

آنالیز آماری

کلید اطلاعات به صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سو به (ANOVA) و متعاقب آن

در تجویز خوراکی، ابتدا عصاره ها به مدت ده روز به شکل گاوآژ به موش ها خوراندند و سپس مراحل فوق روی این موش ها انجام گردید. به گروه کنترل منفی ۱۰ روز نرمالین سالین گاوآژ شد و به گروه کنترل مثبت، پروپرانولول ۳۰ mg/kg برای ۱۰ روز گاوآژ شد (۱۶).

هیپوکسی خونی

در تجویز داخل صفاقی، از نیتريت سدیم به عنوان عامل ایجاد کننده هیپوکسی استفاده شد. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره ها به موش، NaNO₂ با دوز ۳۶۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد. اثر ضد هیپوکسی به صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با گروه کنترل منفی (نرمال سالین) بیان گردید. در این تست پروپرانولول (۲۰ mg/kg) به عنوان کنترل مثبت به کار رفت (۱۰-۱۳). در تجویز خوراکی، ابتدا عصاره ها به مدت ده روز به شکل گاوآژ به موش ها خوراندند و سپس مراحل فوق بر روی این موش ها انجام گردید. به گروه کنترل منفی ۱۰ روز نرمالین سالین گاوآژ شد و به گروه کنترل مثبت، پروپرانولول ۳۰ mg/kg برای ۱۰ روز گاوآژ شد (۱۶).

هیپوکسی وابسته به گردش خون

در تجویز داخل صفاقی، در این روش از سدیم فلورید به عنوان عامل ایجاد کننده هیپوکسی استفاده شد. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از ترکیب به هر موش، NaF با دوز ۱۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق گردید و درصد فعالیت در مقابل کنترل منفی به صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با نرمال سالین سنجیده شد. در این تست پروپرانولول (۲۰ mg/kg) به عنوان کنترل مثبت به کار رفت (۱۰-۱۳). در تجویز خوراکی، ابتدا عصاره ها به مدت ده روز به شکل گاوآژ به موش ها خوراندند و سپس مراحل فوق بر روی این موش ها انجام گردید. به گروه کنترل منفی

جدول شماره ۲: فعالیت آنتی هیپوکسی کندور و عصاره گلپر در هایپوکسی خفگی در موش سوری نر (i.p.)

ترکیب	دوز mg/kg	انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین	۰/۵ ml	۲۳/۱۶ ± ۳/۱۷
کندور	۶۲/۵	۲۳/۴۳ ± ۲/۳۶ NS
کندور	۱۲۵	۲۳/۹۴ ± ۲/۶۵ NS
کندور	۲۵۰	۲۸/۶۴ ± ۳/۰۳ *
گلپر	۳/۹۰	۲۴/۶۷ ± ۲/۵۲ NS
گلپر	۷/۸۱	۲۸/۳۳ ± ۲/۵۲*
گلپر	۱۵/۶۳	۳۳/۰۷۳/۱ ± ***
گلپر	۳۱/۲۵	۳۵/۶۷ ± ۲/۰۸****
فنی توئین	۵۰	۲۹/۶۰ ± ۲/۵۱ **

نسبت به گروه کنترل منفی (P<۰/۰۰۱) ،**** (P<۰/۰۰۱) ،*** (P<۰/۰۰۱) ،** (P<۰/۰۱) ،* (P<۰/۰۵) ،ns: (P<۰/۰۵)

هیپوکسی خونی

عصاره گلپر به شکل تزریقی تاثیر بسیار خوبی در این تست از خود نشان داد. تاثیر عصاره در این تست وابسته به دوز بود. بدین معنی که با افزایش دوز عصاره، اثر آنتی هیپوکسی آن افزایش یافت. عصاره با دوز ۱۵/۶۳ mg/kg نسبت به گروه کنترل فعالیت خوبی از خود نشان داد و زمان مرگ را بیش از یک دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۵). در دوز بالاتر (۳۱/۲۵ mg/kg) زمان زنده ماندن را ۴/۶ دقیقه نسبت به گروه کنترل افزایش داد (P<۰/۰۰۱). در این تست پروپرانولول در دوز ۲۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت به کار رفت. در این دوز پروپرانولول به طور معنی داری زمان مرگ را به ۱۶/۴۴±۱/۳۹ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۰۱). عصاره در دوز ۳۱/۲۵ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد (P>۰/۰۵). در دوز بالاتر، ۶۲/۵ mg/kg حتی قوی تر از پروپرانولول بود (P<۰/۰۵). عصاره گلپر به شکل خوراکی نیز اثر خوبی در این تست از خود نشان داد. تاثیر عصاره در این تست وابسته به دوز بود. عصاره با دوز ۶۲/۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل فعالیت خوبی از خود نشان داد و به صورت بارزی زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل تأخیر انداخت (P<۰/۰۵). در دوز بالاتر (۱۲۵ mg/kg) زمان زنده ماندن را بیش از ۷/۲ دقیقه افزایش داد. این افزایش از نظر آماری معنی دار بود (P<۰/۰۰۱). در دوز ۲۵۰ mg/kg، زمان بقاء موش ها تقریباً دو برابر شد (P<۰/۰۰۱). در این تست پروپرانولول در دوز ۳۰ mg/kg

به عنوان کنترل مثبت به کار رفت (P<۰/۰۰۱). عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول ۳۰ از خود نشان داد. اما حتی در بالاترین دوز تست شده، ۲۵۰ mg/kg، با این که زمان مرگ دو دقیقه افزایش یافت اما از نظر آماری تفاوتی با اثر پروپرانولول نداشت (P>۰/۰۵). کندور به شکل تزریقی اثر خوبی از خود نشان داد. عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg موجب افزایش حدود ۲ دقیقه ای زمان زنده ماندن موش ها شد (P<۰/۰۵). در دوز ۱۲۵ mg/kg فعالیت بهتری از خود نشان داد و زمان مرگ را بیش از ۲/۵ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۵). عصاره در دوز ۲۵۰ mg/kg اثر یکسانی با پروپرانولول از خود نشان داد (P>۰/۰۵). کندور به صورت خوراکی نیز اثر خوبی در این تست از خود نشان داد. در دوز ۶۲/۵ mg/kg موجب افزایش حدود ۴/۸ دقیقه ای زمان زنده ماندن موش ها شد (P<۰/۰۵). در دوز ۱۲۵ mg/kg فعالیت بهتری از خود نشان داد و زمان مرگ موش ها را ۹/۹ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۰۰۱). عصاره در بالاترین دوز تست شده، ۲۵۰ mg/kg زمان مرگ را دو برابر نمود (P<۰/۰۰۰۱). عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg اثر یکسانی با پروپرانولول از خود نشان داد (P>۰/۰۵) (جدول شماره ۳ و ۴).

هیپوکسی گردش خون

عصاره گلپر به شکل تزریقی اثر بسیار خوبی در این تست از خود نشان داد. با دوز ۳/۹۰ mg/kg نسبت به گروه کنترل فعالیت خوبی از خود نشان داد و زمان مرگ را حدود ۵ دقیقه به تأخیر انداخت (P<۰/۰۵). در دوز بالاتر (۷/۸۱ mg/kg) زمان زنده ماندن را ۷/۲ دقیقه نسبت به گروه کنترل افزایش داد (P<۰/۰۰۱). با افزایش دوز به ۱۵/۶۳ mg/kg، زمان زنده ماندن موش ها دو برابر شد (P<۰/۰۰۰۱). در این تست پروپرانولول در دوز ۳۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت به کار رفت. در این دوز به طور معنی داری زمان مرگ را دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۵). عصاره در پایین ترین دوز خود، یعنی دوز ۳/۹۰ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول ۳۰ داشت (P>۰/۰۵). در دوز

جدول شماره ۴: فعالیت آنتی هیپوکسی کندور و عصاره گلپر در مدل هیپوکسی خونی در موش سوری نر (i.p.)

ترکیب	دوز mg/kg	انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین	۰/۵ ml	۱۱/۹۸ ± ۰/۶۵
کندور	۶۲/۵	۱۳/۹۹ ± ۱/۰۳*
کندور	۱۲۵	۱۴/۵۳ ± ۱/۹۵*
کندور	۲۵۰	۱۷/۳۰ ± ۰/۸۰****
گلپر	۱۵/۶۳	۱۳/۰۵ ± ۰/۸۹*
گلپر	۳۱/۲۵	۱۶/۶۲ ± ۰/۹۳****
گلپر	۶۲/۵	۲۰/۳۳ ± ۲/۷۴****
گلپر	۱۲۵	۲۴/۷۷ ± ۴/۰۴****
پروپرانولول	۳۰	۱۶/۴۴ ± ۱/۳۹****

نسبت به گروه کنترل منفی (P<۰/۰۰۱) ****، (P<۰/۰۰۱) ***، (P<۰/۰۰۵) *

جدول شماره ۵: فعالیت آنتی هیپوکسی کندور و عصاره گلپر در مدل وابسته به گردش خون در موش سوری نر (به صورت گاواژ)

ترکیب	دوز mg/kg	انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین	۰/۵ ml	۱۰/۹۸ ± ۰/۰۲
کندور	۶۲/۵	۱۳/۰۹ ± ۱/۵۳*
کندور	۱۲۵	۲۱/۰۸ ± ۱/۷۵****
کندور	۲۵۰	۲۳/۴۱ ± ۱/۶۰****
گلپر	۶۲/۵	۱۵/۷۰ ± ۲/۲۸*
گلپر	۱۲۵	۱۶/۴۵ ± ۱/۸۳*
گلپر	۲۵۰	۱۹/۸۰ ± ۴/۸۳***
پروپرانولول	۳۰	۱۴/۰۷ ± ۱/۶۱*

نسبت به گروه کنترل منفی (P<۰/۰۰۱) ****، (P<۰/۰۰۱) **، (P<۰/۰۰۵) *

جدول شماره ۶: فعالیت آنتی هیپوکسی کندور و عصاره گلپر در مدل وابسته به گردش خون در موش سوری نر (i.p.)

ترکیب	دوز mg/kg	انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین	۰/۵ ml	۱۰/۶۳ ± ۱/۳۰
کندور	۶۲/۵	۱۳/۹۹ ± ۳/۴۵*
کندور	۱۲۵	۱۶/۱۹ ± ۰/۹۷**
کندور	۲۵۰	۱۸/۶۳ ± ۲/۴۸****
گلپر	۳/۹۰	۱۵/۳۸ ± ۲/۸۹*
گلپر	۷/۸۱	۱۷/۹۰ ± ۳/۱۵****
گلپر	۱۵/۶۳	۲۲/۵۰ ± ۴/۱۴****
گلپر	۳۱/۲۵	۲۴/۵۱ ± ۳/۵۰****
پروپرانولول	۳۰	۱۵/۱۳ ± ۱/۲۳**

نسبت به گروه کنترل منفی (P<۰/۰۰۱) ****، (P<۰/۰۰۱) ***، (P<۰/۰۰۱) **، (P<۰/۰۰۵) *، ns: (P<۰/۰۰۵)

بحث

نقش هیپوکسی به عنوان یک عامل مهم در پاتوژنز برخی بیماری‌ها مانند پلی سیمی، اختلالات قلبی ریوی و سویه‌هایی از عامل ایجادکننده COVID-19، اثبات شده است (۳۰، ۲۹، ۱۵). هیپوکسی در رشد تومور سرطانی، افزایش تهاجم‌زایی آن و متاستاز نقش داشته و از سوی

۱۵/۶۳ mg/kg حدود ۹/۵ دقیقه زمان مرگ را نسبت پروپرانولول ۳۰ طولانی‌تر نمود (P<۰/۰۰۱). عصاره گلپر به شکل خوراکی نیز در این تست نیز اثر خوبی از خود نشان داد. با دوز ۶۲/۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل فعالیت خوبی از خود نشان داد (P<۰/۰۰۱). پروپرانولول ۳۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت به کار رفت (P<۰/۰۰۵). عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول ۳۰ داشت (P>۰/۰۰۵). در دوز ۲۵۰ mg/kg حدود ۶ دقیقه زمان مرگ را نسبت پروپرانولول طولانی‌تر نمود (P<۰/۰۰۱). کندور به شکل تزریقی اثر خوبی در هیپوکسی‌گردش خونی از خود نشان داد. عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg توانست بیش از ۳/۳ دقیقه زمان مرگ را در موش‌های سوری افزایش دهد که این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۵). عصاره در بالاترین دوز تست شده، ۲۵۰ mg/kg زمان بقاء در موش‌ها را حدود ۸ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۰۱). کندور در دوز ۱۲۵ mg/kg، اثری معادل پروپرانولول ۳۰ از خود نشان داد (P>۰/۰۰۵). در دوز ۲۵۰، به مراتب قوی‌تر از پروپرانولول ۳۰ بود (P<۰/۰۰۵). کندور به صورت خوراکی اثر خوبی در تست هیپوکسی گردش خونی از خود نشان داد. عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg توانست بیش از ۲ دقیقه زمان مرگ را در موش‌ها افزایش دهد (P<۰/۰۰۵). عصاره در ۱۲۵ mg/kg زمان زنده ماندن موش‌ها را ۲ برابر نمود (P<۰/۰۰۰۱). کندور در دوز ۶۲/۵ mg/kg، اثری معادل پروپرانولول ۳۰ از خود نشان داد (P>۰/۰۰۵). در دوز ۱۲۵، به مراتب قوی‌تر از آن بود (P<۰/۰۰۰۱) (جدول شماره ۵ و ۶).

جدول شماره ۳: فعالیت آنتی هیپوکسی کندور و عصاره گلپر در مدل هیپوکسی خونی در موش سوری نر (به صورت گاواژ)

ترکیب	دوز mg/kg	انحراف معیار ± میانگین
نرمال سالین	۰/۵ ml	۱۰/۰۶ ± ۰/۹۳
کندور	۶۲/۵	۱۴/۸۲ ± ۲/۰۹*
کندور	۱۲۵	۱۹/۹۸ ± ۳/۷۱****
کندور	۲۵۰	۲۰/۲۵ ± ۴/۱۱****
گلپر	۶۲/۵	۱۳/۳۸ ± ۲/۳۳*
گلپر	۱۲۵	۱۷/۲۹ ± ۲/۸۴***
گلپر	۲۵۰	۱۹/۱۲ ± ۳/۷۹****
پروپرانولول	۳۰	۱۷/۰۴ ± ۱/۶۹****

نسبت به گروه کنترل منفی (P<۰/۰۰۱) ****، (P<۰/۰۰۱) ***، (P<۰/۰۰۱) **، (P<۰/۰۰۵) *

موجب افزایش مقاومت تومور به پرتو درمانی و شیمی درمانی می‌شود (۳۱-۳۳). هیپوکسی در برخی سرطان‌های سر و گردن وجود دارد و در آن‌ها به‌عنوان یک ریسک فاکتور در تشخیص شناخته شده است (۳۴). بر این اساس ترکیبات آنتی‌هیپوکسیک را می‌توان به‌عنوان داروی ضد سرطان یا حداقل داروی کمکی در درمان آن در نظر گرفت (۳۵). ترکیبات طبیعی گیاهی و برخی داروهای فعالیت آنتی‌هیپوکسی خوبی دارند و بر این اساس پتانسیل استفاده در درمان محدوده‌ی وسیعی از بیماری‌ها را دارند (۳۶،۳۷). نظر به اهمیت مبحث آنتی‌هیپوکسی و پتانسیل‌های زیاد درمانی آن، اثرات آنتی‌هیپوکسی کندور و گلپر به شکل تزریقی و گاوژ در سه مدل مورد بررسی قرار گرفت تا پتانسیل درمانی آن در بیماری‌های مرتبط با هیپوکسی مورد ارزیابی قرار گیرد.

در مدل‌های هیپوکسی خفگی، تاثیر عصاره گلپر به شکل تزریقی زیاد و وابسته به دوز بود. در دوز ۷/۸۱ mg/kg زمان مرگ را به‌طور معنی‌داری به تعویق انداخت و اثری مشابه فنی توئین از خود نشان داد ($P > 0/05$). در دوز ۳۱/۲۵ mg/kg حتی از آن قوی‌تر بود ($P < 0/05$). با این حال تاثیر این عصاره به شکل خوراکی کم بود و تنها در دوز ۲۵۰ mg/kg زمان مرگ را به‌طور معنی‌داری به تعویق انداخت ($P < 0/01$). اما در این دوز هم نتوانست اثری مشابه فنی توئین از خود نشان داد ($P > 0/05$). کندور به شکل تزریقی اثر خوبی در تست خفگی از خود نشان نداد. فقط در دوز ۲۵۰ mg/kg زمان بقاء موش‌ها را طولانی‌تر نمود و اثری مشابه فنی توئین ایجاد کرد ($P < 0/05$). اما به‌صورت خوراکی در تست خفگی اثر خوبی از خود نشان داد و در دوز ۱۲۵ mg/kg زمان مرگ را طولانی‌تر نمود ($P < 0/05$). این عصاره به شکل گاوژ حتی در دوز ۲۵۰ mg/kg نتوانست اثری مشابه پروپرانولول ایجاد کند ($P < 0/05$) (جدول شماره ۱ و ۲). مدل‌های هیپوکسی خفگی شرایط کمبود اکسیژن را در سلول شبیه‌سازی می‌کند. در این مدل عموماً از فنی توئین به‌عنوان کنترل مثبت استفاده می‌شود. فنی توئین میزان

مصرف اکسیژن، فعالیت سلولی و مصرف ATP را کم‌تر و مقاومت سلولی را در برابر ایجاد هیپوکسی بیش‌تر می‌کند. اخیراً نشان داده شده که پروپرانولول نیز می‌تواند به‌عنوان کنترل مثبت، به خوبی در این تست به کار رود (۱۶). تاثیر گلپر به شکل تزریقی و کندور به فرم خوراکی در این تست بسیار خوب بود در حالی که در عصاره متانولی برگ گیاه مورد، عصاره متانولی گل سیر، عصاره گل ختمی زرد در دوز ۱۲۵ mg/kg، عصاره اتانولی برگ *Aloysia citrodora* و عصاره متانولی اندام هوایی *Vicia cracca* در دوز ۲۵۰ mg/kg صرفاً توانسته بودند زمان زنده ماندن موش‌های آزمایشگاهی را در حد فنی توئین افزایش دهند ($P < 0/05$) (۴۰،۳۷-۴۰). در عین حال اثرات قابل توجهی در این مدل از بسیاری از گیاهان همچون سیاه‌لیک و سرخ‌لیک حتی تا دوزهای ۴۰۰ mg/kg مشاهده نشده است (۱۰).

در مدل‌های هیپوکسی خونی، عصاره گلپر به شکل تزریقی تاثیر بسیار خوبی در این تست از خود نشان داد. عصاره حتی در دوز ۱۵/۶۳ mg/kg موثر بود. عصاره در دوز ۳۱/۲۵ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد ($P > 0/05$). عصاره گلپر به شکل خوراکی نیز اثر خوبی در این تست از خود نشان داد. عصاره با دوز ۶۲/۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل فعالیت خوبی از خود نشان داد. در این دوز، عصاره اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد. کندور به شکل تزریقی در دوز ۶۲/۵ mg/kg موجب افزایش زمان زنده ماندن موش‌ها شد ($P < 0/05$). در دوز ۲۵۰ mg/kg اثر یکسانی با پروپرانولول از خود نشان داد ($P > 0/05$). به شکل خوراکی نیز در دوز ۶۲/۵ mg/kg به‌طور معنی‌دار موجب افزایش زمان زنده ماندن موش‌ها شد ($P < 0/05$). در همین دوز اثر یکسانی با پروپرانولول از خود نشان داد ($P > 0/05$) (جدول شماره ۳ و ۴).

در مدل‌های هیپوکسی خونی، سدیم نیتريت نسبت به اکسیژن با تمایل بیش‌تری به هموگلوبین متصل شده و ظرفیت حمل اکسیژن از طریق تبدیل هموگلوبین به

مهمو گلپین کاهش پیدا می کند. در نتیجه اکسیژن رسانی به بافت ها دچار اختلال شده و این فرایند سبب مرگ جاندار می گردد (۴۱). در این تست از پروپرانولول به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. در پستانداران، کاتکول آمین ها بر کمورسپتورهای کاروتید که به اکسیژن حساس هستند، اثر می گذارند. این گیرنده های شیمیایی مسئول تنفس سریع و زیاد در پاسخ به نوراپی نفرین هستند. پروپرانولول پاسخ به نوراپی نفرین و هم چنین هیپوکسی را مهار می کند (۴۲). تجویز پروپرانولول از عضله قلب در برابر اثرات مضر هیپوکسی محافظت می کند. اثرات محافظتی طولانی مدت تر پروپرانولول به علت کاهش سرعت آزادسازی آنزیم کراتین کیناز و میوگلوبین است. فعالیت تنفسی میتو کندریایی بهتر شده و تجمع یون کلسیم در میتو کندری با سرعت نسبتاً آهسته تری انجام می شود. پروپرانولول از عضله قلب در برابر اثرات هیپوکسی و ایسکمی محافظت می کند. عضله قلب در پاسخ به هیپوکسی، کاتکول آمین ها را آزاد می کند که حساسیت عضله قلب را به کمبود اکسیژن افزایش می دهند. پروپرانولول از این عمل جلوگیری می کند (۴۳).

در مدل هایپوکسی وابسته به گردش خون، عصاره گلپر به شکل تزریقی اثر بسیار خوبی از خود نشان داد. با دوز ۳/۹۰ mg/kg زمان مرگ را حدود ۵ دقیقه به تأخیر انداخت (P < ۰/۰۵). در دوز بالاتر (۷/۸۱ mg/kg) زمان زنده ماندن را ۷/۲ دقیقه نسبت به گروه کنترل افزایش داد. با افزایش دوز به ۱۵/۶۳ mg/kg، زمان زنده ماندن موش ها دو برابر شد. عصاره در دوز ۳/۹۰ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول ۳۰ داشت (P > ۰/۰۵). در دوز ۱۵/۶۳ mg/kg خیلی قوی تر از آن بود (P < ۰/۰۰۱). عصاره گلپر به شکل خوراکی نیز در این تست اثر خوبی از خود نشان داد. با دوز ۶۲/۵ mg/kg نسبت به گروه کنترل فعالیت خوبی از خود نشان داد (P < ۰/۰۵). عصاره در همین دوز اثری مشابه پروپرانولول ۳۰ داشت (P > ۰/۰۵). کندور به شکل تزریقی اثر خوبی در هیپوکسی گردش خونی از خود نشان داد. عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg توانست بیش از ۳/۳ دقیقه زمان مرگ را در موش های سوری افزایش دهد (P < ۰/۰۵). کندور در دوز ۱۲۵ mg/kg اثری معادل پروپرانولول ۳۰ از خود نشان داد (P > ۰/۰۵). کندور به صورت خوراکی اثر خوبی در تست هیپوکسی گردش خونی از خود نشان داد. عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg توانست بیش از ۲ دقیقه زمان مرگ را در موش ها افزایش دهد (P < ۰/۰۵). در این دوز، اثری معادل پروپرانولول ۳۰ از خود نشان داد (P > ۰/۰۵) (جدول شماره ۵ و ۶).

سدم فلوراید در هایپوکسی وابسته به گردش خون باعث لیز شدن هموگلوبین و در نتیجه کاهش ظرفیت حمل اکسیژن می گردد. در نتیجه با وجود سالم بودن سیستم های آنزیمی و عملکردی، سلول ها به دلیل عدم دریافت اکسیژن کافی از خون، دچار هایپوکسی و

مهمو گلپین کاهش پیدا می کند. در نتیجه اکسیژن رسانی به بافت ها دچار اختلال شده و این فرایند سبب مرگ جاندار می گردد (۴۱). در این تست از پروپرانولول به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. در پستانداران، کاتکول آمین ها بر کمورسپتورهای کاروتید که به اکسیژن حساس هستند، اثر می گذارند. این گیرنده های شیمیایی مسئول تنفس سریع و زیاد در پاسخ به نوراپی نفرین هستند. پروپرانولول پاسخ به نوراپی نفرین و هم چنین هیپوکسی را مهار می کند (۴۲). تجویز پروپرانولول از عضله قلب در برابر اثرات مضر هیپوکسی محافظت می کند. اثرات محافظتی طولانی مدت تر پروپرانولول به علت کاهش سرعت آزادسازی آنزیم کراتین کیناز و میوگلوبین است. فعالیت تنفسی میتو کندریایی بهتر شده و تجمع یون کلسیم در میتو کندری با سرعت نسبتاً آهسته تری انجام می شود. پروپرانولول از عضله قلب در برابر اثرات هیپوکسی و ایسکمی محافظت می کند. عضله قلب در پاسخ به هیپوکسی، کاتکول آمین ها را آزاد می کند که حساسیت عضله قلب را به کمبود اکسیژن افزایش می دهند. پروپرانولول از این عمل جلوگیری می کند (۴۳).

پروپرانولول از عضله قلب در برابر آسب ناشی از هیپوکسی محافظت می کند. پروپرانولول با حفظ فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتو کندری مانع از افزایش سرعت تجمع یون کلسیم در شرایط هیپوکسی شده و بدین ترتیب فعالیت محافظتی خود را اعمال می کند (۴۲). در این مدل، عصاره اتانولی اندام هوایی *Delphinium elbursense* و عصاره متانولی میوه *Hibiscus esculentus* در دوز ۱۰۰۰ mg/kg توانستند زمان زنده ماندن را به ترتیب تا $1/94 \pm 19/23$ و $0/33 \pm 22/18$ دقیقه افزایش دهند (P < ۰/۰۰۱) (۴۴، ۴۵). همچنین گزارش هایی از تاثیر تعدادی از گیاهان همچون عصاره هیدروالکلی *Arenaria kansuensis* در دوز ۶۰۰ mg/kg (P < ۰/۰۱)، عصاره متانولی گل آذین گیاه زولنگ در دوز ۶۰۰ mg/kg (P < ۰/۰۰۱)، عصاره هیدروالکلی گل ازگیل ژاپنی در دوز ۵۰۰ mg/kg

موارد را مد نظر قرار دهند.

عصاره‌ها در تمامی مدل‌های آنتی‌هیپوکسی از خود فعالیت خوبی نشان داده و حتی در دوزهای پایین اثرات محافظتی بسیار خوبی در افزایش زمان زنده ماندن موش‌های سوری نر از خود نشان دادند. گلپر به شکل تزریقی در تمامی مدل‌ها در دوزهای پایین اثری مشابه کنترل مثبت از خود نشان داد. کندور نیز به شکل خوراکی در مدل گردش خونی موثر بود. گلپر به شکل تزریقی بسیار موثرتر از فرم خوراکی بود اما کندور به فرم خوراکی بسیار موثرتر از شکل تزریقی بود. پیشنهاد می‌شود ارزیابی فعالیت آنتی‌هیپوکسی این دو عصاره در مدل‌های دیگر هیپوکسی مانند هیپوکسی هیپوباریک سنجیده شود. هم‌چنین پیشنهاد می‌گردد فاکتورهای اکسیداتیو استرس در سطح سلولی در این مدل‌های هیپوکسی مورد بررسی قرار گیرد.

سپاسگزاری

این مقاله، حاصل کار چهار پایان‌نامه دانشجویی (کد طرح ۱۳۹۰۱ و ۱۳۸۳۷) می‌باشد که بدین وسیله از حمایت بخش پژوهشی پردیس رامسر تشکر و قدردانی می‌گردد. کلیه مراحل انجام طرح به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران با کد اخلاق IR.MAZUMS.3.REC.1401.13901 و IR.MAZUMS.3.REC.1401.13837 رسیده است.

References

- Kiang JG, Tsen K-T. Biology of hypoxia. Chinese Journal of Physiology 2006; 49(5): 223-233.
- Mitkov J, Danchev N, Nikolova I, Zlatkov A. Synthesis and brain antihypoxic activity of some aliphatic and arylaliphatic amides of caffeine-8-thioglycolic acid. Acta Pharm 2007; 57(3): 361-370.
- Armstrong D. Advanced protocols in oxidative stress II: Springer; 2010.
- Ebrahimzadeh MA, Gharekhani M, Ghorbani M, Dargany P. Effect of extract of aerial parts of *Urtica dioica* (Urticaceae) on the stability of soybean oil. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2015; 14(1): 125-131.
- Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM. Antioxidant activity of leaves and inflorescence of *Eryngium caucasicum* Trautv at flowering stage. Pharmacognosy Research 2009; 1(6): 435-439.

مرگ می‌گردند. در این مدل ترکیباتی که بتوانند اکسیژن‌رسانی به سلول‌ها و بافت‌ها و یا میزان مقاومت بافت‌ها در برابر هیپوکسی را افزایش دهند، مفید واقع می‌گردند (۵۰). در مطالعات پیشین، فراکسیون پلی فنول میوه سرخ ولیک و سیاه ولیک در دوز ۱۰۰ mg/kg توانستند به ترتیب زمان زنده ماندن موش‌های آزمایشگاهی را از ۰/۹۵ ± ۹/۲۹ دقیقه در گروه کنترل به ۰/۸۱ ± ۹/۶۷ و ۸/۳۲ ± ۲۶/۴۴ دقیقه افزایش دهند که بسیار قابل توجه بود (P<۰/۰۰۱). هم‌چنین فراکسیون پلی فنولی گل آذین زولنگ در دوز ۴۰۰ mg/kg (P<۰/۰۰۱)، عصاره متانولی اندام هوایی گیاه گزنه در دوز ۳۰۰ mg/kg (P<۰/۰۰۱)، عصاره اتانولی برگ *Aloysia citrodora* در دوز ۲۵۰ mg/kg و عصاره متانولی برگ گیاه پلم در دوز ۶۲/۵ mg/kg (P<۰/۰۰۱) اثرات قابل توجهی از خود نشان دادند (۵۱،۳۹،۱۱). عصاره گل ختمی زرد نیز در دوز ۶۲/۵ mg/kg اثر خوبی از خود نشان داد و در دوز ۲۵۰ mg/kg اثری معادل کنترل مثبت از خود نشان داد (۳۸). در انجام این کار بهتر بود که حداقل یکی از فاکتورهای اصلی نشان‌دهنده هایپوکسی مانند ارزیابی مقدار اشباع اکسیژن یا سطح خونی فاکتور القا شده با هایپوکسی سنجیده و گزارش شود. اما عملاً بودجه لازم و زمان کافی برای انجام این آزمایشات وجود نداشت. این موضوع به عنوان محدودیت مقاله ذکر می‌گردد و پیشنهاد می‌گردد سایر محققان این

6. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami S. Antioxidant and free radical scavenging activities of culinary-medicinal mushrooms, golden chanterelle *Cantharellus cibarius* and Angel's wings *Pleurotus porrigens*. *International Journal of Medicinal Mushrooms* 2010; 12(3): 265-272.
7. Shahnazi R, Mehrdadfar F, Ebrahimzadeh MA. Impact of extraction methods on total phenolic and flavonoid contents, antioxidant and antihypoxic properties of *Allium ampeloprasum* in Mice. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2018; 27(158): 27-44 (Persian).
8. Majidaee E, Hosseyni Talei SR, Gholamnezhad S, Ebrahimzadeh MA. Comparing the Effect of Different Extraction Methods and the Role of Solvent Polarity on Total Phenolic and Flavonoid Contents and Antioxidant Activities of *Ferula persica*. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 30(188): 26-39 (Persian).
9. Ebrahimzadeh M, Bahramian F. Antioxidant activity of *Crataegus pentaegyna* Subsp. *elburensis* Fruits Extracts. *Pak J Biol Sci* 2009; 12(5): 413-419.
10. Ebrahimzadeh MA, Khalili M, Jafari N, Zareh G, Farzin D, Amin G. Antihypoxic activities of *Crataegus pentaegyn* and *Crataegus microphylla* fruits-an in vivo assay. *Braz J Pharm Sci* 2018; 54(2): e17363.
11. Khalili M, Dehdar T, Hamed F, Ebrahimzadeh M, Karami M. Antihypoxic activities of *Eryngium caucasicum* and *Urtica dioica*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(17): 3282-3285.
12. Shahbazee M, Mohammadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of *Allium sativum* flower in mice. *J Mazandaran Uni Med Sci* 2019; 29(175): 145-149 (Persian).
13. Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Mahmoudi M, Rad SK. Biological activities of *Juglans regia* flowers. *Rev Bras Farmacog* 2011; 21(3): 465-470.
14. Ataee R, Hasani H, Mohammadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of aerial parts and roots of *Ferula persica* in Mice. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 30(189): 126-132 (Persian).
15. Shamshirian A, Shamshirian D, Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. A Mini-review and perspective on anti-hypoxic hypothesis of COVID-19. *Tabari Biomed Stu Res J* 2020; 2(4): 1-8.
16. Hosseinzadeh MH, Shamshirian A, Ebrahimzadeh MA. Dexamethasone Vs. COVID-19: An experimental study in line with the preliminary findings of a large trial. *Int J Clin Pract* 2020; 75(6): e13943.
17. Mohammadi H, Shamshirian A, Eslami S, Shamshirian D, Ebrahimzadeh MA. Magnesium sulfate attenuates lethality and oxidative damage induced by different models of hypoxia in mice. *BioMed Res Int* 2020; 2020: 624734.
18. Shaki F, Mokhtaran M, Shamshirian A, Eslami S, Shamshirian D, Ebrahimzadeh MA. Protective effects of Edaravone against hypoxia-induced lethality in mice. *BioRxiv* 2020: 1-14.
19. Upaganlawar A, Ghule B. Pharmacological activities of *Boswellia serrata* Roxb.-mini review. *Ethnobotanical Leaflets* 2009; 2009(6): 10.
20. Assimopoulou AN, Zlatanov SN, Papageorgiou VP. Antioxidant activity of natural resins and bioactive triterpenes in oil substrates. *Food Chem* 2005; 92:721-727.
21. Moradian A, Dinani MS, Sharifabad AH, Rabbani M. Effects of *Boswellia serrata*, *Zingiber officinale* and *Ginkgo biloba* extracts in combination on memory impairment in

- mice. *Journal of Medicinal Plants Research* 2021; 15(7): 297-308.
22. Gomaa AA, Mohamed HS, Abd-Ellatief RB, Gomaa MA. Boswellic acids/Boswellia serrata extract as a potential COVID-19 therapeutic agent in the elderly. *Inflammopharmacology* 2021; 29(4): 1033-1048.
 23. Sharififar F, Moshafi MH, Dehghan-Nudehe G, Ameri A, Alishahi F, Pourhemati A. Bioassay screening of the essential oil and various extracts from 4 spices medicinal plants. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* 2009; 22(3): 317-322.
 24. Panahi Y, Dadjou Y, Pishgoo B, Akbari A, Sahebkar A. Antioxidant Activity of Heracleum persicum Fruit Extract: Evidence from a Randomized Controlled Trial. *J Diet Suppl* 2016; 13(5): 530-537.
 25. Shariatfar N, Mostaghim T, Afshar A, Mohammadpourfard I, Sayadi M, Rezaei M. Antibacterial Properties of Essential Oil of Heracleum persicum (Golpar) and Foodborne Pathogens. *Int J Enteric Pathog* 2017; 5(2): 41-44.
 26. Tiwari S, Dubey NK. Traditional medicinal plants as promising source of immunomodulator against Covid-19. *J Exp Biol Agric Sci* 2020; 8(2): S126-138.
 27. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami B. Free radical scavenging ability of methanolic extract of Hyoscyamus squarrosus leaves. *Pharmacologyonline* 2009; 2: 796-802.
 28. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami B. Antioxidant activity of aqueous extract of Pyrus boissieriana fruit. *Pharmacologyonline* 2009; 1: 1318-1323.
 29. Yu AY, Shimoda LA, Iyer NV, Huso DL, Sun X, McWilliams R, et al. Impaired physiological responses to chronic hypoxia in mice partially deficient for hypoxia-inducible factor 1alpha. *J Clin Invest* 1999; 103(5): 691-696.
 30. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* 2020; 10(2): 1271.
 31. Sundfør K, Lyng H, Rofstad E. Tumour hypoxia and vascular density as predictors of metastasis in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Br J Cancer* 1998; 78(6): 822-827.
 32. Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. *J Natl Cancer Ins* 2001; 93(4): 266-276.
 33. Höckel M, Schlenger K, Höckel S, Vaupel P. Hypoxic cervical cancers with low apoptotic index are highly aggressive. *Cancer Res* 1999; 59(18): 4525-4528.
 34. Bredell MG, Ernst J, El-Kochairi I, Dahlem Y, Ikenberg K, Schumann DM. Current relevance of hypoxia in head and neck cancer. *Oncotarget* 2016; 7(31): 50781-50804.
 35. Bennewith KL, Dedhar S. Targeting hypoxic tumour cells to overcome metastasis. *BMC Cancer* 2011; 11: 504.
 36. Gao JL, Chen YG. Natural compounds regulate glycolysis in hypoxic tumor microenvironment. *BioMed Res Int* 2015; 2015: 354143.
 37. Mohsenpour H, Pesce M, Patruno A, Bahrami A, Pour PM, Farzaei MH. A review of plant extracts and plant-derived natural compounds in the prevention/treatment of neonatal hypoxic-ischemic brain injury. *Int J Mol Sci* 2021; 22(2): 833.
 38. Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic Activities of Hibiscus rosa sinensis in Mice. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2020; 30(186): 133-140 (Persian).
 39. Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA.

- Protective effects of ethanolic extract of Lemon Beebrush (*Aloysia citrodora*) leaf against hypoxia-induced lethality in mice. *Tabari Biomed Stu Res J* 2019; 1(4): 1-7.
40. Shahnazi R, Ebrahimzadeh MA. Protective effects of methanolic extract of *Vicia cracca* against hypoxia-induced lethality in mice. *Pharm Biomed Res* 2017; 3(4): 14-17 (Persian).
41. Hock F. Effects of cromakalim on sodium nitrite intoxication. *Proceedings of the 21st Göttingen Neurobiology Conference*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 1993; 681-686.
42. Burleson ML, Milsom WK. Propranolol inhibits O₂-sensitive chemoreceptor activity in trout gills. *Am J Physiol* 1990; 258(4): R1089-R1091.
43. Nayler WG, Yepez CE, Fassold E, Ferrari R. Prolonged protective effect of propranolol on hypoxic heart muscle. *Am J Cardiol* 1978; 42(2): 217-225.
44. Nayler WG, Fassold E, Yepez C. Pharmacological protection of mitochondrial function in hypoxic heart muscle: Effect of verapamil, propranolol, and methylprednisolone. *Cardiovasc Res* 1978; 12(3): 152-161.
45. Ebrahimzadeh M, Nabavi S, Nabavi S, Mahmoudi M, Eslami B, Dehpour A. Biological and pharmacological effects of *Delphinium elbursense*. *African Journal of Biotechnology* 2010; 9(34): 5542-5549.
46. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Eslami B. Antihypoxic and antioxidant activity of *Hibiscus esculentus* seeds. *Grasas y Aceites* 2010; 61(1): 30-36.
47. Cui Y, Tao Y, Jiang L, Shen N, Wang S, Wen H, et al. Antihypoxic activities of constituents from *Arenaria kansuensis*. *Phytomedicine* 2018; 38: 175-182.
48. Nabavi SF, Nabavi SM, Moghaddam AH, Hellio C, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic, nephroprotective and antioxidant properties of hydro-alcoholic extract of loquat flowers. *Progress in Nutrition* 2015; 17(3): 255-261.
49. Eslami B, Nabavi S, Nabavi S, Ebrahimzadeh M, Mahmoudi M. Pharmacological activities of *Hypericum scabrum* L. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011; 15(5): 532-537.
50. Meli R, Autore G, Carlo G Di, Capasso F. Inhibitory Action of Quercetin on intestinal transit in mice. *Phyther Res Wiley Online Library* 1990; 4(5): 201-202.
51. Kaveh K, Mohamadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of *sambucus ebulus* leaf and fruit and *Myrtus communis* leaf in mice. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2019; 29(176): 61-73 (Persian).