BRIEF REPORT

Antihypoxic Activities of Betaine in Asphyxia, Haemic and Circulatory Hypoxia Models in Mice

Mohammad Eghbali[1],
Amin Barani[1],
Nilofar Rezapour[2],
Mohammad Ali Ebrahimzadeh[3]

[1] Doctor of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharmacy Student, Ramsar International Campus, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[3] Professor, Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 26, 2023 ; Accepted June 3, 2023)

Abstract

Background and purpose: Hypoxia or lack of oxygen in tissues can cause death or serious injury. Betaine is a natural product that is beneficial in some diseases such as obesity, diabetes, cancer, and Alzheimer's disease. It is found in spinach, shrimp, beets, and grains. This research was conducted to investigate the anti-hypoxic activities of betaine in three experimental models of hypoxia in mice.

Materials and methods: Protective effects of betaine at 25, 50, and 100 mg/kg, i.p. against hypoxia-induced lethality in mice were evaluated in three experimental models of hypoxia; asphyctic, haemic, and circulatory. Analysis of variance was performed followed by Newman-Keuls multiple comparisons to determine the differences in means.

Results: In circulatory model, betaine at 50 mg/kg, significantly prolonged mice survival time and showed similar activity to propranolol 30 mg/kg which was used as positive control ($P>0.05$). At 100 mg/kg, it was more effective than propranolol ($P<0.0001$). In haemic antihypoxic model, betaine 25 mg/kg, significantly increased survival time and showed the same activity as propranolol 20 mg/kg ($P>0.05$), while at 100 mg/kg, it was more effective than propranolol ($P<0.05$). In asphyctic model, betaine 12.5 mg/kg significantly prolonged survival time compared to the control group ($P<0.05$).

Conclusion: Betaine showed good protective effects against hypoxia in circulatory and heamic models where the drug at 100 mg/kg, was more effective than propranolol at 30 mg/kg.

Keywords: asphyctic hypoxia, haemic hypoxia, circulatory hypoxia, betaine

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (223): 119-124 (Persian).

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره 223 مرداد سال 1402 (124-119)

ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی بتائین در سه مدل مختلف خفگی، خونی و جریان خونی در موش سوری

محمد اقبالی[1]
امین بارانی[1]
نیلوفر رضا پور[2]
محمد علی ابراهیم زاده[3]

چکیده

سابقه و هدف: هیپوکسی یا کمبود اکسیژن در بافت‌ها می‌تواند موجب مرگ یا آسیب جدی شود. بتائین یک ترکیب طبیعی و آنتی‌اکسیدان است که در چندین بیماری مانند چاقی، دیابت، سرطان و آلزایمر اثرات مفید دارد و در مواد غذایی مانند اسفناج، میگو، چغندر و غلات یافت می‌شود. این مطالعه به منظور بررسی فعالیت آنتی‌هیپوکسی بتائین در سه مدل مختلف هیپوکسی در موش سوری انجام شد.

مواد و روش‌ها: اثر محافظتی بتائین در دوزهای 25، 50 و 100mg/kg در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با سه مدل هیپوکسی خفگی، خونی و گردش خونی بررسی شد. آنالیز واریانس یک‌طرفه و نیومن کولز برای مقایسه میانگین‌ها به‌کار رفت.

یافته‌ها: در مدل جریان خونی بتائین در دوز 50mg/kg، زمان مرگ را افزایش داد و اثری مشابه پروپرانولول 30mg/kg که به‌عنوان کنترل مثبت به‌کار رفت، نشان داد(P>0/05) و در دوز 100mg/kg، از پروپرانولول قوی‌تر بود(P<0/0001). در مدل خونی، در دوز 25mg/kg، زمان مرگ افزایش داد و اثری مشابه پروپرانولول 20mg/kg از خود نشان داد (P>0/05)، در دوز 100mg/kg، از پروپرانولول قوی‌تر بود(P<0/05). در مدل خفگی، بتائین در دوز 12/5mg/kg، زمان مرگ را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه کنترل افزایش داد(P<0/05).

استنتاج: بتائین فعالیت محافظتی خوبی را در مدل‌های هیپوکسی خونی و گردش خونی از خود نشان داد، تا جایی‌که دارو در دوز 100mg/kg، موثرتر از پروپرانولول در دوز 30mg/kg بود.

واژه های کلیدی: هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون، بتائین

مقدمه

هیپوکسی یا کمبود اکسیژن دربافت‌ها می‌تواند موجب مرگ یا آسیب جدی در ایسکمی، سکته، بیماری‌های قلبی- عروقی، حین زایمان، کوه گرفتگی و سلول‌های تومور شود و نیز هیپوکسی در این مناطق باعث افزایش استرس اکسیداتیو می‌شود(1). اسفناج، میگو و چغندر سرشار از بتائین هستند. علاوه بر آن بتائین در غلات و سبوس گندم یافت می‌شود(2). بتائین به‌عنوان یک اسمولیت و یک اهداکننده گروه متیل عمل می‌کند.

مولف مسئول: محمدعلی ابراهیم زاده - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: zadeh20@yahoo.com
1. دکتر داروساز، مرکز تحقیقات علوم داروئی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دانشجوی داروسازی، واحد پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استاد، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1401/12/7 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1402/2/27 تاریخ تصویب : 1402/3/13

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

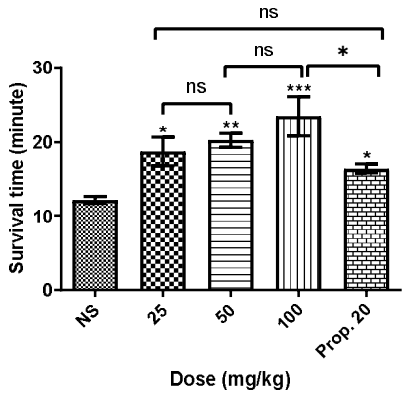
اثرات بتائین در سلامت بدن و توانایی آن در محافظت از بیماری‌ها بررسی شده است. بتائین در بهبود چاقی، دیابت، سرطان و بیماری آلزایمر اثرات دارد(3). بتائین، استرس اکسیداتیو، التهاب و توسعه سرطان را کاهش داده و به‌عنوان یک درمان امیدوارکننده پیشنهاد شده است(4). خواص آنتی‌اکسیدانی بتائین به‌دلیل توانایی آن در از بین بردن رادیکال‌های آزاد است(5). بتائین اثرات محافظتی در برابر عوامل استرس اکسیداتیو، مانند اتانول و لوودوپا، در کبد، مغز، کلیه و معده موش‌ها نشان داده است(6). تاثیر بتائین بر هیپوکسی کاردیومیوسیت ناشی از تزریق ایزوپرنالین(7) و ایزوپروترنول(8) گزارش شده است. نظر به این‌که بتائین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی خوب و موثر در هیپوکسی کاردیومیوسیت می‌باشد، در مطالعه حاضر درجهت کشف ترکیبات موثر در هیپوکسی، ایسکمی و کووید-19، فعالیت آنتی‌هیپوکسی بتائین در سه مدل مختلف هیپوکسی شامل خفگی، خونی و جریان خونی در موش سوری انجام مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه، موش‌های سوری نر با سن 9 تا 10 هفته بکار رفت. رعایت اصول اخلاقی به تایید کمیته اخلاق با کد IR.MAZUMS.3.REC.1401.14426 رسید. در هر تست دوز 50 mg/kg از بتائین در نرمال سالین استفاده شد و سپس حسب پاسخ، دوز بعدی افزایش یا کاهش یافت(8). حداقل سه دوز در هر تست بکار رفت. هر گروه مورد آزمایش شامل 5 موش بود. در مدل هیپوکسی خفگی،30 دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی (IP) بتائین، حیوان در یک محفظه شیشه ای دربسته به حجم 300 میلی لیتر قرار گرفت. در مدل هیپوکسی خونی، نیتریت سدیم 360 mg/kg ، 30 دقیقه بعد از تزریق IP دوزهای مورد نظر و در مدل هیپوکسی وابسته به گردش خون، سدیم فلوراید 150 mg/kg تزریق گردید. اثر ضد هیپوکسی به‌صورت "میزان زمان زنده بودن موش" گزارش شد. در تمامی موارد نرمال سالین به‌عنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد. در هیپوکسی خفگی، فنی‌توئین (50mg/kg) و در دو مدل دیگر، پروپرانولول 20 یا 30 mg/kg به‌عنوان کنترل مثبت بکار رفت(۹،10). اطلاعات به‌صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین‌ها به‌کار رفت.

یافته‌ها و بحث

بتائین، تاثیر خوبی در افزایش بقاء در مدل خونی داشت. در پایین‌ترین دوز تست شده(25mg/kg)، زمان مرگ را بیش از 4 دقیقه افزایش داد (از 1/07±12/20 برای گروه کنترل به 1/39±16/44دقیقه)(P<0/05). بتائین با دوز 100mg/kg، زمان مرگ را حدودا دو برابر نمود و به 5/32±23/50 دقیقه رساند(P<0/001). پروپرانولول در دوز 20mg/kg به‌طور معنی‌داری زمان مرگ را به 1/39±16/44 دقیقه افزایش داد. تاثیر بتائین در 25mg/kg همانند پروپرانولول بود اما در 100mg/kg، به‌مراتب قوی‌تر از آن عمل کرد(P<0/05) (نمودار شماره1).

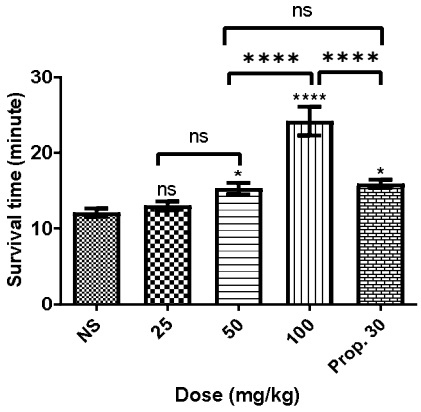


نمودار شماره 1: فعالیت آنتی هایپوکسی بتائین در مدل خونی در موش سوری (ns: not significant، * نسبت به گروه کنترل منفی P>0/05 ، *: P<0/05 ، **: P<0/01 ، ***: P<0/001)

در نتایج به‌دست آمده در تحقیقات قبلی، عصاره گل گردو در مقادیر 125-31/25 mg/kg زمان مرگ را در مدل خونی از 9 دقیقه به 12 دقیقه افزایش داد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

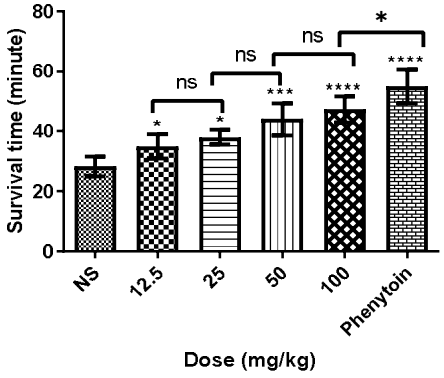
(P<0/01)(11). عصاره سرخ ولیک در دوز 400 mg/kg حدود یک دقیقه زمان بقا را در موش افزایش داد. این افزایش از نظر آماری معنی‌دار بود(P<0/05)(12). عصاره برگ و میوه پلم به ترتیب با دوز 125 و 62/5 mg/kg نسبت به گروه کنترل فعالیت قابل توجهی از خود نشان دادند و زمان مرگ را به تأخیر انداختند. عصاره برگ مورد حتی با دوز 125 mg/kg اثری نداشت(13). بتائین اثر خوبی در مسمومیت گردش خونی از خود نشان داد. در دوز 50 mg/kg زمان زنده ماندن موش‌ها را از 1/54±12/11 دقیقه به 1/71±15/29 دقیقه افزایش داد (P<0/05). در 100mg/kg، زمان مرگ را دو برابر نمود(P<0/0001). پروپرانولول در دوز 20 mg/kg موجب افزایش زمان بقاء در موش‌ها شد (P<0/05). در دوز 50mg/kg اثری معادل پروپرانولول از خود نشان داد اما در دوز 100 mg/kg بسیار موثرتر از آن بود (P<0/0001) (نمودار شماره 2).



نمودار شماره 2: فعالیت آنتی‌هایپوکسی بتائین در مدل گردش خونی در موش سوری (ns: not significant، * نسبت به گروه کنترل منفی P>0/05 ، *: P<0/05 ، **: P<0/01 ، ***: P<0/001)

در نتایج به‌دست آمده در تحقیقات قبلی، عصاره گل گردو در غلظت‌های 125-31/25 mg/kg زمان مرگ را از 9 به 15 دقیقه افزایش داد(P<0/001)(11). عصاره گل سیر در دوز 62/5 mg/kg تأثیری نداشت(P>0/05) اما در دوز 125 mg/kg زمان زنده ماندن را افزایش داد (P<0/05)(14). عصاره گل خطمی در دوز 62/5 mg/kg موثر بود و زمان بقا را افزایش داد. در دوز 125mg/kg زمان زنده ماندن را از 1/53±11/37 به 1/36±14/04 دقیقه افزایش داد (P<0/01) اما کمی ضعیف‌تر از پروپرانولول (1/38±15/44)(P<0/01) بود(12). عصاره برگ پلم فعالیت محافظتی خوبی از خود نشان داد اما عصاره میوه حتی در دوز 250mg/kg هیچ فعالیتی نشان نداد(13).

بتائین اثر بسیار خوبی در مدل هیپوکسی خفگی نشان داد. در دوز 12/5mg/kg، زمان مرگ را از 3/27±28/20 دقیقه برای گروه کنترل به 4/08±35/05 دقیقه افزایش داد (P<0/05). در 25 mg/kg موثر بود و زمان مرگ موش‌ها را به 2/50±38/48 دقیقه افزایش داد(P<0/05). با افزایش دوز به 50mg/kg این زمان بقاء طولانی‌تر شد و به 5/36±44/59 دقیقه رسید (P<0/001). در 100mg/kg، بتائین به‌طور قابل توجهی زمان مرگ را به 5/61±55/10 دقیقه رساند (P<0/0001). زنده ماندن در گروه فنی‌توئین 5/61±55/10 دقیقه بود(P<0/0001) اما بتائین حتی در 100mg/kg، نتوانست اثری مشابه فنی‌توئین ایجاد کند (P<0/05)(نمودار شماره 3).



نمودار شماره 3: فعالیت آنتی‌هایپوکسی بتائین در مدل خفگی در موش سوری (ns: not significant، * نسبت به گروه کنترل منفی P>0/05 ، *: P<0/05 ، **: P<0/01 ، ***: P<0/001)

در نتایج به‌دست آمده در تحقیقات قبلی، عصاره گل خطمی در دوز 62/5mg/kg موثر بود و زمان مرگ

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

را نسبت به گروه کنترل منفی افزایش داد. عصاره در 125mg/kg اثری معادل فنی‌توئین از خود نشان داد و در دوز 250mg/kg قوی‌تر از فنی‌توئین بود(15). عصاره گل سیر در دوز 125mg/kg اثری معادل فنی‌توئین (P>0/05) و در دوز 250mg/kg اثری به‌مراتب قوی‌تر از آن ایجاد نمود (P<0/001)(14). عصاره‌های برگ و میوه پلم در دوزهای تست شده فعالیتی از خود نشان ندادند، اما عصاره برگ مورد در دوز 125mg/kg اثر مشابه فنی‌توئین داشت(13). عصاره گیاه تره نیز در دوز 250mg/kg به‌طور قابل ملاحظه ای نسبت به گروه کنترل زمان مرگ را به تعویق انداخت(P<0/001)(16).

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی به شماره (کد طرح 14426) می‌باشد که بدین‌وسیله از حمایت مالی معاونت پردیس رامسر تشکر می‌گردد.

References

1. Yazdani S, Mohammadyan M, Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. Evaluation of antihypoxic activity of Kojic acid in mice. SJKU 2023; 27(6): 1-12 (Persian).
2. Willingham BD, Ragland TJ, Ormsbee MJ. Betaine supplementation may improve heat tolerance: Potential mechanisms in humans. Nutrients 2020; 12(10): 2939.
3. Zhao G, He F, Wu C, Li P, Li N, Deng J, et al. Betaine in inflammation: mechanistic aspects and applications. Front Immunol 2018; 9: 1070.
4. Arumugam MK, Paal MC, Donohue TM, Ganesan M, Osna NA, Kharbanda KK. Beneficial effects of betaine: A comprehensive Review. Biology 2021; 10(6): 456.
5. Alirezaei M, Gheisari HR, Ranjbar VR, Hajibemani A. Betaine: a promising antioxidant agent for enhancement of broiler meat quality. Br Poult Sci 2012; 53(5): 699-707.
6. Alirezaei M, Jelodar G, Ghayemi Z, Mehr MK. Antioxidant and methyl donor effects of betaine versus ethanol-induced oxidative stress in the rat liver. Comp Clin Pathol 2014; 23(1): 161-168.
7. Chen MH, Wu YP, Chen W, Meng Q, Gao Y. The anti-myocardial hypoxic effects of compound solvia miltiorrhiza injection and betaine hydrochloride. Journal of Taishan Medical College 2006; 27(1): 1005-7110.
8. Zhu YY, Gao YS, Zhang JG, Hao LY, Qi YX, Xin XM. Effects of betaine hydrochloride on tolerance hypoxia in mice. Journal of Taishan Medical College 2004; 6: 573-574.
9. 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 2021; 75(6): e13943.
10. Khalili M, Dehdar T, Hamedi F, Ebrahimzadeh MA, Karami M. Antihypoxic activities of Eryngium caucasicum and Urtica dioica. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2015; 19(17): 3282-3285.
11. Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Mahmoudi M, Keyvani Rad Sh. Biological activities of Juglans regia flowers. Rev Bras Farmacogn 2011; 21(3): 465-470.
12. 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.
13. Kaveh K, Mohamadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of Sambucus ebulus leaf and fruit and Myrtus communis

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

leaf in mice. J Mazandaran Uni Med Sci 2019; 29(176): 61-73 (Persian).

14. 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).
15. Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of Hibiscus rosa sinensis in Mice. J Mazandaran Uni Med Sci 2020; 30(186): 133-140 (Persian).
16. 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).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]