BRIEF REPORT

Antihypoxic Activities of Methanolic Extract of Silybum marianum and Silymarin in Asphyctic, Haemic, and Circulatory Hypoxia Models in Mice

Mohammad Eghbali[1,2],
Amin Barani[1],
Mohammad Hossein Hosseinzadeh[1],
Fereshteh Meskin[1],
Parvaneh Ataollahi[3],
Mohammad Ali Ebrahimzadeh[4]

[1] Pharm. D, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharmaceutical Sciences Research Center, 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, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received July 10, 2023; Accepted February 18, 2025)

Abstract

Background and purpose: Hypoxia can lead to impairments in body function and is linked to the pathology of acute mountain sickness, cardiovascular disease, and stroke, all of which are leading causes of death in many countries. *Silybum marianum* is a plant known for its strong antioxidant properties. This research aims to investigate the anti-hypoxic effects of *S. marianum* and its major constituent, silymarin, in three experimental models of hypoxia in mice.

Materials and methods: The protective effects of the methanolic extract of *S. marianum* aerial parts and silymarin against hypoxia-induced lethality in mice were evaluated using three experimental models of hypoxia: asphyctic, haemic, and circulatory. In the asphyctic hypoxic model, phenytoin (50 mg/kg, i.p.) was used as the positive control, while in the haemic and circulatory models, propranolol (20 and 30 mg/kg, i.p.) served as the positive control. Normal saline (0.5 ml, i.p.) was used as the negative control. Analysis of variance (ANOVA), followed by Newman-Keuls multiple comparisons (performed using GraphPad Prism 8), was used to determine significant differences in means.

Results: The extract and silymarin exhibited significant protective effects by increasing the survival time of male mice, even at their lowest doses, across all tested models. Silymarin was effective in all models and demonstrated a comparable effect to propranolol and phenytoin, which were used as positive controls. Except in the asphyctic model, the extract at a dose of 62.5 mg/kg exhibited the same activity as silymarin at 12.5 mg/kg.

Conclusion: The presence of silymarin in the extract may be responsible for the antihypoxic activities observed in the plant extract. Both the methanolic extract and silymarin, when tested separately, demonstrated significant protective effects against hypoxia in all tested models, exhibiting similar activity to the positive controls.

Keywords: Asphyctic hypoxia; Haemic hypoxia; Circulatory hypoxia; *Silybum marianum* Silymarin

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (243): 103-110 (Persian).

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و پنجم شماره ۲۴۳ فروردین سال ۱۴۰۴ (۱۱۰-۱۰۴)

ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره متانولی خارمریم و سیلیمارین در سه مدل خفگی، خونی و گردش خونی در موش سوری

محمد اقبالی[۱و۲]
امین بارانی[۱]
محمد حسین حسین زاده[۱]
فرشته مسکین[۱]
پروانه عطاللهی[۳]
محمد علی ابراهیم زاده[۴]

چکیده

سابقه و هدف: هیپوکسی می تواند منجر به بروز اختلال در عملکرد بدن شود. هیپوکسی با پاتولوژی کوه گرفتگی، بیماری قلبی عروقی و سکته مرتبط است و به مرگ و میر در بسیاری از کشورها منجر می‌شود. خارمریم گیاهی است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی خوبی دارد. این مطالعه با هدف بررسی فعالیت آنتی‌هیپوکسی عصاره متانولی خارمریم و ماده موثره آن، سیلیمارین در سه مدل مختلف هیپوکسی در موش سوری، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، اثر محافظتی عصاره متانولی اندام هوایی خارمریم و سیلیمارین در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با سه مدل هیپوکسی خفگی، خونی و جریان خونی بررسی شد. دوز ۲۵۰-۶۲,۵ از عصاره متانولی و دوزهای ۱۰۰-۱۲,۵ mg/kg از سیلیمارین استفاده شد. در تست هیپوکسی خفگی، فنی توئین (۵۰ mg/kg، داخل صفاقی) و در دو تست بعدی پروپرانولول ۲۰ و ۳۰ mg/kg، داخل صفاقی) به عنوان کنترل مثبت به کار رفت. نرمال سالین به عنوان کنترل منفی به کار گرفته شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز (با گراف پد پریزم ۸) به منظور تعیین اختلاف بین میانگین‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: ترکیبات در تمامی تست‌های آنتی‌هیپوکسی، در مدل‌های خونی، گردش خونی و خفگی توانستند اثرات محافظتی خوبی در افزایش زمان زنده ماندن موش‌های سوری نر حتی در دوزهای پایین از خود نشان دهند. سیلیمارین در تمامی مدل‌ها موثر بوده و اثری مشابه پروپرانولول و فنی‌توئین که به عنوان کنترل مثبت به کار رفتند، از خود نشان داد. به جز در مدل خفگی، عصاره در ۶۲/۵ اثری اثری معادل سیلیمارین با دوز ۱۲/۵ mg/kg داشت.

استنتاج: وجود سیلیمارین در عصاره، می‌تواند مسئول ایجاد فعالیت آنتی‌هیپوکسی مشاهده شده در آن باشد. خارمریم و سیلیمارین هر یک فعالیت محافظتی خوبی را در تمامی مدل‌های آنتی‌هیپوکسی از خود نشان داد، جایی که عموماً معادل یا موثرتر از کنترل مثبت بودند.

واژه های کلیدی: هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون، خارمریم، سیلیمارین

مولف مسئول: محمدعلی ابراهیم زاده-ساری، کیلومتر ۱۸ جاده دریا، دانشکده داروسازی ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران **Email:** zadeh20@yahoo.com

۱. دکتر داروساز، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دانشجوی داروسازی، واحد پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۴. استاد، گروه شیمی داروئی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۱۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۳/۴/۲۶ تاریخ تصویب: ۱۴۰۳/۱۱/۳۰

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]

مقدمه

کاهش میزان اکسیژن در بافت‌های بدن در نتیجه تغییر در انجام تنفس طبیعی که منجر به کاهش کارایی بافت شود، هیپوکسی نام دارد. کاهش در اکسیژن شریان منتهی به بافت به شکل خفگی، اختناق و سیانوز نمایان می‌شود. هیپوکسی سرآغاز بسیاری از مشکلات، تخریب‌های بافتی و مرگ و میرها در بیماری‌هایی قلبی - عروقی است. در صورتی که اقدامات درمانی برای کنترل این عارضه صورت نگیرد، مرگ یا آسیب جدی به بیمار را به همراه دارد(۱). هایپوکسی معمولاً در معضلاتی چون آسیب‌های ایسکمیک، خونریزی‌ها، سکته‌های قلبی - عروقی و یا مغزی، تولد نوزاد نارس، در بیماری کوه گرفتگی، برخی تومورها و انواع سرطان‌ها بروز می‌کند. از این رو دست یافتن به روش‌هایی جهت کنترل این عوارض ضروری به نظر می‌رسد(۲، ۳). هیپوکسی مغزی منجر به عوارض خطرناکی در ساختار و عملکرد بافت مغزی می‌شود که بر این اساس ترکیباتی که باعث پایداری و مقاومت مغز در مقابل ایسکمی یا هایپوکسی گردند؛ از نظر درمانی قابل توجه خواهند بود(۴). در برخی سویه‌های مولد کووید -۱۹ نیز هیپوکسی رخ می‌دهد بر همین اساس استراتژی جدیدی در درمان کووید -۱۹، پیشنهاد شده است. این استراتژی مبتنی بر استفاده از آنتی‌هیپوکسی‌ها در درمان کووید -۱۹ بود(۵). فعالیت بالای آنتی‌هیپوکسی دگزامتازون به عنوان یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی عملکرد این دارو در کووید -۱۹، نیز گزارش شد(۶).

خار مریم *Silybum marianum* از خانواده *Asteriaceae* است و به نام مارتیغال نیز مشهور است. این گیاه در شمال ایران و در سایر مناطق پراکنده است(۷). خار مریم از دیرباز به عنوان داروی محافظ کبد در درمان اختلالات کبدی استفاده می‌شود، اما خواص مفید بر روی طیف گسترده‌ای از اختلالات دیگر مانند محافظت از کلیه، فعالیت‌های کاهش چربی خون و ضد آترواسکلروز، محافظت از قلب و عروق و جلوگیری از مقاومت به انسولین داشته و به عنوان یک داروی غذایی استفاده می‌شود(۸). سیلیمارین ماده موثر خار مریم است که در واقع مخلوط پیچیده‌ای از چهار ایزومر است. سیلیمارین در فارماکوپه بسیاری از کشورها گنجانده شده است و اغلب به عنوان درمان حمایتی در مسمومیت‌های غذایی و اختلالات مزمن کبدی و بیماری کبد مرتبط با الکل استفاده می‌شود(۹، ۱۰). مطالعات نشان داده اند که سیلیمارین به دلیل آنتی اکسیدان بودن دارای اثرات محافظتی کبد است(۱۱). به نظر می‌رسد که مکانیسم عمل این داروی در محافظت کبد، علاوه بر فعالیت آنتی‌اکسیدانی، اثر ضد التهابی، تنظیم کننده نفوذپذیری سلولی و تثبیت کننده غشاء و تحریک بازسازی کبد باشد(۸).

نظر به برخی اثرات قلبی عروقی و فعالیت بالای آنتی‌اکسیدانی این گیاه و این که تاکنون فعالیت انتی‌هیپوکسی از این گیاه گزارش نشده است، در مطالعه حاضر در غالب یک غربالگری، در ادامه کار به سوی کشف ترکیبات طبیعی و گیاهان موثر در ایسکمی و کووید-۱۹، فعالیت آنتی‌هیپوکسی عصاره متانولی اندام هوایی خار مریم و ماده موثره آن سیلیمارین را در سه روش مختلف مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

این کار در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران به تصویب رسیده است (IR.MAZUMS.3.REC.1402.14432). در این مطالعه تجربی، اندام هوایی خار مریم از روستای سرکت ساری توسط دکترای سیستماتیک گیاهی جمع‌آوری و تایید شد. از این گیاه، عصاره متانولی با روش خیساندن تهیه شد. سیلیمارین نیز از مرک خریداری شد. موش های سوری نر با سن ۹ تا ۱۰ هفته به کار رفت. موش‌ها از انیستیتو پاستور آمل خریداری در شرایط کنترل شده ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای متوسط ۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد به مدت سه روز قبل از شروع آزمایش

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]

نگهداری شدند تا به شرایط عادت کنند. هم‌چنین دسترسی به آب و پلت غذا برای همه موش‌ها فراهم شد. رعایت اصول اخلاقی به تایید کمیته اخلاق رسید. عصاره گیری با متانول به روش خیساندن بر اساس روش قبلی انجام شد(۱۲). محتوای تام فنولی از طریق متد فولین سیو کالتیو انجام شد. غلظت ۱ mg/ml از عصاره تهیه و ۰/۵ میلی‌لیتر از آن با ۲/۵ میلی‌لیتر واکنشگر ۰/۲ نرمال فولین سیو کالتیو مخلوط و به مدت ۵ دقیقه هم زده شد. سپس ۲ میلی‌لیتر محلول کربنات سدیم اضافه شد. جذب نمونه پس از ۲ ساعت توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر ماوراء بنفش در ۷۶۰ نانومتر اندازه‌گیری شد. گالیک اسید به عنوان استاندارد برای رسم منحنی کالیبراسیون به کار رفت و نتیجه به‌صورت میلی‌گرم معادل گالیک اسید در گرم پودر خشک بیان شد. میزان محتوای تام فلاونوئید از طریق روش‌های رنگ سنجی ارزیابی شد. غلظت ۱ mg/ml از عصاره تهیه و ۰/۵ میلی‌لیتر از آن در ۱/۵ میلی‌لیتر متانول حل شد. سپس ۰/۱ میلی‌لیتر آلومینیوم کلراید به آن اضافه شد، سپس ۰/۱ میلی‌لیتر از محلول پتاسیم استات و در نهایت ۲/۸ میلی‌لیتر آب مقطر هم به آن اضافه شد. سپس جذب مخلوط پس از ۳۰ دقیقه در طول موج ۴۱۵ نانومتر توسط دستگاه اسپکتروفوتومتر مرئی- ماوراء بنفش اندازه‌گیری شد. کوئرستین به عنوان استاندارد برای رسم منحنی کالیبراسیون استفاده شد. میزان فلاونوئید به صورت میلی‌گرم معادل کوئرستین در گرم پودر خشک گزارش گردید. آزمایش ۳ بار تکرار شد و میانگین آن ها گزارش شد(۱۲).

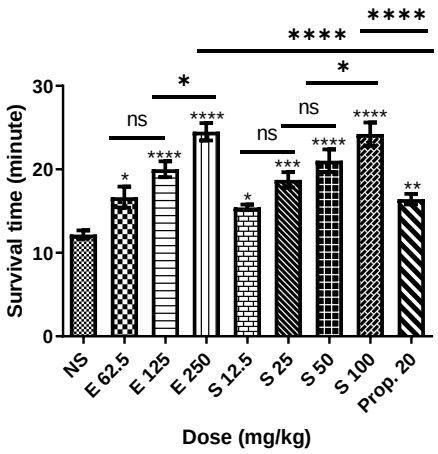
در هر تست دوز ۶۲,۵ mg/kg از عصاره متانولی در نرمال سالین استفاده شد و سپس حسب پاسخ، دوز بعدی انتخاب شد(۱۳). از سیلیمارین نیز دوز های ۱۰۰- ۱۲,۵ mg/kg بر اساس مطالعات قبلی انتخاب شد(۱۴). حداقل سه دوز در هر تست به کار رفت. هر گروه شامل ۵ موش سوری نر بود. در مدل هیپوکسی خفگی، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق .i.p ترکیبات، حیوان در یک محفظه شیشه‌ای در بسته به حجم ۳۰۰ میلی‌لیتر قرار گرفت. در مدل هیپوکسی خونی، نیتریت سدیم ۳۶۰ mg/kg، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق .i.p دوزهای مورد نظر از ترکیبات و در مدل هیپوکسی وابسته به گردش خون، سدیم فلورید ۱۵۰ mg/kg تزریق گردید. اثر ضد هیپوکسی به صورت "میزان زمان زنده بودن موش" گزارش شد. در تمامی موارد نرمال سالین به عنوان کنترل منفی، در هیپوکسی خفگی، فنی‌توئین و در دو مدل دیگر، پروپرانولول به عنوان کنترل مثبت به‌کار رفت. اطلاعات به صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین‌ها به کار رفت(۱۳).

یافته‌ها و بحث

محتوای تام فنلی عصاره متانولی خارمریم ۲/۱۵± ۵۲/۰۸ معادل گالیک اسید در گرم پودر خشک و محتوای تام فلاونوئیدی آن ۱/۹۴± ۳۹/۶۸ معادل کوئرستین در گرم پودر خشک به دست آمد. عصاره متانولی خار مریم تاثیری بسیار خوبی درمدل خونی از خود نشان داد و حتی در پایین‌ترین دوز تست شده، ۶۲/۵ mg/kg زمان مرگ را حدود ۴/۲ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۵). با افزایش دوز به ۲۵۰ mg/kg، زمان مرگ از ۱/۰۷± ۱۲/۲۰ دقیقه برای گروه کنترل به ۲/۰۸ ± ۲۴/۵۰ دقیقه رسید که این دو برابر شدن در زمان بقاء موش‌ها، از نظر آماری بسیار معنی‌دار بود (P< ۰/۰۰۰۱). سیلیمارین هم در ۱۲/۵ mg/kg زمان مرگ را حدود ۳/۷ دقیقه افزایش داد (P< ۰/۰۵). در دوز ۲۵ mg/kg این زمان به ۱/۸۶ ± ۱۸/۷۵ دقیقه (P< ۰/۰۰۱) و در دوز ۱۰۰ mg/kg زمان بقاء به ۲/۷۹±۲۴/۲۳ دقیقه رسید (P< ۰/۰۰۰۱). در این تست پروپرانولول در دوز ۲۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت به کار رفت و به طور معنی‌داری زمان مرگ را به ۱/۳۹±۱۶/۴۴ دقیقه افزایش داد (P< ۰/۰۱).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]

عصاره متانولی در ۶۲/۵ اثری معادل سیلیمارین با دوز ۱۲/۵ mg/kg داشت. تاثیر عصاره در ۲۵۰ اثری معادل سیلیمارین با دوز mg/kg۱۲۵ بود (P> ۰/۰۵). عصاره در ۶۲/۵ اثری مشابه پروپرانولول داشت (P>۰/۰۵). در ۲۵۰ قوی‌تر از آن بود (P<۰/۰۰۰۱). سیلیمارین هم در ۱۵/۶۲ اثری مشابه پروپرانولول داشت (P> ۰/۰۵). در ۱۲۵ قوی‌تر از ان بود (P< ۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: فعالیت آنتی هایپوکسی عصاره متانولی خار مریم (E) و سیلیمارین (E) در مدل خونی در موش سوری
* نسبت به گروه کنترل منفی: ۰/۰۰۰۱ >p ****، ۰/۰۰۱ >p ***، ۰/۰۱ >p **، ۰/۰۵ >p *، ns: not significant p> ۰/۰۵

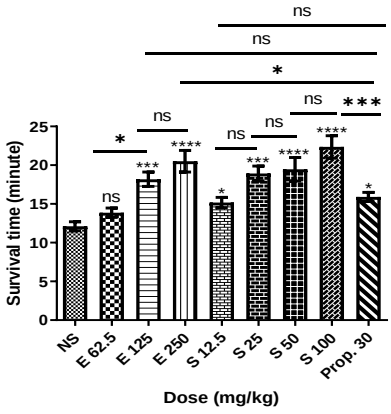
در این مدل، سدیم نیتریت نسبت به اکسیژن با تمایل بیش‌تری به هموگلوبین متصل شده و ظرفیت حمل اکسیژن از طریق تبدیل هموگلوبین به مت هموگلوبین کاهش پیدا می‌کند. در نتیجه اکسیژن‌رسانی به بافت‌ها دچار اختلال شده و این فرایند سبب مرگ جاندار می‌گردد. در این تست از پروپرانولول به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. پروپرانولول موجب بهبود فعالیت تنفسی میتوکندریایی (اتم اکسیژن مصرفی بر مبنای گرم پروتئین میتوکندریایی) می‌شود و از عضله قلب در برابر اثرات هیپوکسی و ایسکمی محافظت می‌کند(۲). در نتایج به دست آمده از تحقیقات قبلی، عصاره سرخ ولیک در دوز ۴۰۰ mg/kg حدود یک دقیقه زمان بقا را در موش افزایش داد. این افزایش از نظر آماری معنی دار بود (P< ۰/۰۵)(۱۵). عصاره برگ و میوه پلم به ترتیب با دوز ۱۲۵ و ۶۲/۵ 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 ۱۲۵ mg/kg اثری نداشت(۱۳). اندام هوایی فرولا پرسیکا در ۶۲/۵ mg/kg موجب افزایش ۲ دقیقه در زمان بقاء موش‌ها شد (P< ۰/۰۵). در دوز ۱۲۵ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد (P< ۰/۰۵)(۱۶).

عصاره متانولی اثر خوبی در مدل گردش خونی از خود نشان داد. اگر چه عصاره در دوز ۶۲,۵ mg/kg زمان بقاء را ۱,۸ دقیقه افزایش داد؛ اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود (P> ۰/۰۵). در دوز ۱۲۵ mg/kg زمان بقاء را حدود ۸ دقیقه افزایش داد (۰/۰۰۱ >P) و در ۲۵۰ mg/kg زمان مرگ را از ۱/۵۴ ± ۲/۱۱ دقیقه برای گروه کنترل به ۱/۸۴ ± ۱۸/۱۹ دقیقه افزایش داد که بسیار معنی‌دار بود (P<۰/۰۰۰۱). سیلیمارین هم در ۱۲,۵ mg/kg زمان مرگ را حدود ۳ دقیقه افزایش داد (P< ۰/۰۵). در دوز ۲۵ mg/kg این زمان به ۱/۶۶ ± ۱۸/۹۳ دقیقه (P< ۰/۰۰۱) و در دوز ۱۰۰ mg/kg زمان بقاء به ۲/۸۸ ± ۲۲/۳۶ دقیقه رسید (P<۰/۰۰۰۱). در این تست پروپرانولول در دوز ۳۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت به کار رفت که موجب ۳/۸ دقیقه افزایش در زمان زنده ماندن موش‌ها شد (P< ۰/۰۵). عصاره متانولی در ۶۲,۵ اثری معادل سیلیمارین با دوز ۱۵,۶۲ داشت و در ۲۵۰ اثری معادل سیلیمارین با دوز ۱۲۵ mg/kg ایجاد کرد. عصاره متانولی در ۶۲/۵ اثری مشابه پروپرانولول داشت (P> ۰/۰۵) و در ۲۵۰ قوی‌تر از آن بود (۰/۰۵ >P). سیلیمارین در ۱۵/۶۲ اثری مشابه پروپرانولول نشان داد (P> ۰/۰۵) و در ۱۲۵ قوی‌تر از آن بود (P< ۰/۰۰۱) (نمودار شماره ۲).

سدیم فلورایید باعث لیز شدن هموگلوبین و در نتیجه کاهش ظرفیت حمل اکسیژن می گردد. در نتیجه سلول ها به دلیل عدم دریافت اکسیژن کافی از خون،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]

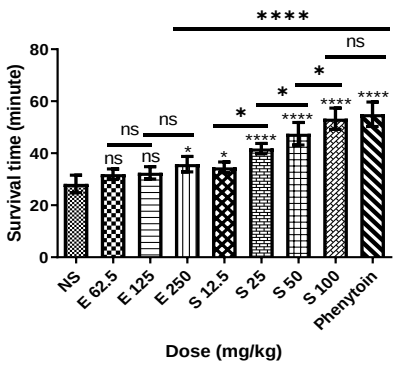
دچار هیپوکسی و مرگ می‌گردند(۲). در نتایج به دست آمده در تحقیقات قبلی، عصاره گل سیر در دوز ۶۲,۵ mg/kg تأثیری نداشت (P> ۰/۰۵)، اما در دوز mg/kg ۱۲۵ زمان زنده ماندن را افزایش داد (P< ۰/۰۵)(۱۷).



نمودار شماره ۲: فعالیت آنتی هایپوکسی عصاره خار مریم (E) و سیلیمارین (E) در مدل گردش خونی در موش سوری
* نسبت به گروه کنترل منفی: p< ۰/۰۰۰۱: ****، p< ۰/۰۰۱: ***، p< ۰/۰۱: **، p< ۰/۰۵: *، p> ۰/۰۵ :ns: not significant

عصاره گل خطمی در دوز mg/kg ۶۲/۵ موثر بود و زمان بقا را کنترل افزایش داد. در دوز mg/kg ۱۲۵ زمان زنده ماندن را حدود ۳ دقیقه افزایش داد (۰/۰۱ >P)، اما کمی ضعیف‌تر از پروپرانولول بود (۰/۰۱ >P)(۱۸). عصاره برگ پلم فعالیت محافظتی خوبی از خود نشان داد، اما عصاره میوه حتی در دوز mg/kg ۲۵۰ هیچ فعالیتی نشان نداد(۱۳).

عصاره متانولی تاثیری در مدل هیپوکسی خفگی نشان نداد. تنها در بالا ترین دوز تست شده، mg/kg ۲۵۰، زمان مرگ را موش‌ها از ۳/۳۵ ± ۲۸/۲۰ دقیقه برای گروه کنترل به طور معنی‌داری به ۲/۹۵ ± ۳۵/۸۰ دقیقه افزایش داد (P< ۰/۰۵). اما سیلیمارین در mg/kg ۱۲/۵ زمان مرگ را حدود ۶/۴ دقیقه افزایش داد (P< ۰/۰۵). در دوز ۲۵ این زمان به ۱/۹۶ ± ۴۱/۸۱ دقیقه (P< ۰/۰۰۰۱) و در دوز mg/kg ۱۰۰ زمان بقاء به ۴/۱۰ ± ۵۳/۳۰ دقیقه رسید (P< ۰/۰۰۰۱). در این مدل، فنی توئین در دوز mg/kg ۵۰ به عنوان کنترل مثبت به کار رفت و زنده ماندن موش‌ها را ۴/۷۰ ±۲۲/۰۵ دقیقه رساند (P< ۰/۰۰۰۱). عصاره در بالا ترین دوز خود، mg/kg ۲۵۰ اثری معادل سیلیمارین با دوز mg/kg ۱۵/۶۲ داشت. عصاره حتی در بالا ترین دوز خود، mg/kg ۲۵۰ نتوانست اثری معادل فنی‌توئین از خود نشان دهد؛ اما سیلیمارین در دوز ۱۲۵ اثری مشابه فنی‌توئین از خود نشان داد (P> ۰/۰۵) (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره متانولی خار مریم (E) و سیلیمارین (E) درمدل خفگی در موش سوری
* نسبت به گروه کنترل منفی: p< ۰/۰۰۰۱: ****، p< ۰/۰۰۱: ***، p< ۰/۰۵ :*، p> ۰/۰۵ :ns: not significant

مدل هیپوکسی خفگی شرایط کمبود اکسیژن را در سلول شبیه‌سازی می‌کند. فنی‌توئین میزان مصرف اکسیژن، فعالیت سلولی و مصرف ATP را کم‌تر و مقاومت سلولی را در برابر ایجاد هیپوکسی بیش‌تر می‌کند(۲). در نتایج به دست آمده از تحقیقات قبلی، عصاره گل خطمی در دوز mg/kg ۶۲/۵ موثر بود و زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل منفی افزایش داد. عصاره در mg/kg ۱۲۵ اثری معادل فنی‌توئین از خود نشان داد. در دوز mg/kg ۲۵۰ قوی‌تر از فنی‌توئین بود(۱۸). عصاره گل سیر در دوز mg/kg ۱۲۵ اثری معادل فنی‌توئین (P> ۰/۰۵) و در دوز mg/kg ۲۵۰ اثری به مراتب قوی تر از آن ایجاد نمود (P< ۰/۰۰۱)(۱۷). عصاره‌های برگ و میوه پلم در دوز های تست شده فعالیتی از خود نشان ندادند؛ اما عصاره برگ مورد در دوز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]

mg/kg ۱۲۵ اثر مشابه فنی‌توئین داشت(۱۳). عصاره گیاه تره نیز در دوز mg/kg ۲۵۰ به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل زمان مرگ را به تعویق انداخت (P< ۰/۰۰۱)(۱۹). به نظر می‌رسد تاثیر عصاره در مدل‌های مختلف هیپوکسی به واسطه حضور ماده موثره آن، سیلیمارین باشد. سیلیمارین کلیه و کبد موش صحرایی را از جراحت‌های ایسکمی/ ری پرفیوژن محافظت می‌کند(۲۰، ۲۱). هم‌چنین فعالیت محافظت قلبی سیلیمارین در موش‌های مبتلا به انفارکتوس قلبی ناشی از ایسکمی/ری پرفیوژن نیز ثابت گردید(۲۲). تاثیر محافظتی سیلیمارین در موش صحرایی در مقابل ایسکمی مغزی نیز گزارش شده است(۲۳). نتایج به دست آمده از تحقیق حاضر در راستای این تحقیقات و همسو با آن‌ها بوده و به خوبی مکانیسم عمل این اثرات را توجیه می‌کند.

پیشنهاد می‌شود ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی این دو عصاره در مدل‌های دیگر هیپوکسی مانند هیپوکسی هیپوباریک سنجیده شود. هم‌چنین پیشنهاد می‌گردد فاکتورهای اکسیداتیو استرس در سطح سلولی در این مدل های هیپوکسی مورد بررسی قرار گیرد.

در انجام این کار بهتر بود حداقل یکی از فاکتورهای اصلی نشان دهنده هایپوکسی مانند ارزیابی مقدار اشباع اکسیژن یا سطح خونی فاکتور القا شده با هایپوکسی سنجیده و گزارش شود(۲۴). از محدودیت این مطالعه می توان گفت که عملا بودجه لازم برای انجام این آزمایشات وجود نداشت و پیشنهاد می‌گردد سایر محققان این مورد را مد نظر قرار دهند.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پایان‌نامه دانشجویی با کد طرح ۱۴۴۳۲ می‌باشد که بدین‌وسیله از حمایت مالی معاونت پردیس رامسر تشکر می‌گردد.

References

1. 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: 3282-3285. PMID: 26400535.
2. Yazdani S, Mohammadyan M, Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. Evaluation of antihypoxic activity of Kojic acid in mice. Sci J Kurdistan Univ Med Sci 2023; 27(6): 1-12 (Persian).
3. Ostrovskaya RU. Differences in the mechanism of antihypoxic action of benzodiazepine receptor agonists and muscimol. Bull Exp Biol Med 2008; 98(4): 1363-1366. PMID: 6149774.
4. 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: 361-370. PMID: 17878115.
5. 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.
6. 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 Prac 2020: e13943. PMID: 33332726.
7. Simanek V, Kren V, Ulrichova J, Vicar J, Cvak L. Silymarin: What is in the name...? An appeal for a change of editorial policy. Hepatology 2000; 32: 442-443. PMID: 10960282.
8. Bahmani M, Shirzad H, Rafieian S, Rafieian-Kopaei M. Silybum marianum: beyond hepatoprotection. J Evid Based Complement Altern Med 2015 Oct; 20(4): 292-301. PMID: 25686616.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]

9. Skottova N, Kreeman V. Silymarin as a potential hypo-cholesterolaemic drug. Physiol Res 1998; 47: 1-715. PMID: 9708694.
10. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. J Hepatol 1989; 9: 105-1316.
11. Tajmohammadi A, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Silybum marianum (milk thistle) and its main constituent, silymarin, as a potential therapeutic plant in metabolic syndrome: A review. Phytother Res 2018 Oct; 32(10): 1933-1949. PMID: 30015401.
12. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami B. Free radical scavenging ability of methanolic extract of Hyoscyamus squarrosus leaves. Pharmacologyonline 2009; 2: 796-802.
13. 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).
14. Rao PR, Viswanath RK. Cardioprotective activity of silymarin in ischemia-reperfusion-induced myocardial infarction in albino rats. Exp Clin Cardiol 2007; 2: 179-187. PMID: 18651002.
15. 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 Pharmaceut Sci 2018; 54(2): e17363.
16. 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 Oct 10; 30(189): 126-132.
17. Shahbazee M, Mohammadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of Allium sativum flower in mice. J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(175): 145-149 (Persian).
18. Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of Hibiscus rosa-sinensis in mice. J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30(186): 133-140 (Persian).
19. 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).
20. Turgut F, Bayrak O, Catal F, Bayrak R, Atmaca AF, Koc A, et al. Antioxidant and protective effects of silymarin on ischemia and reperfusion injury in the kidney tissues of rats. Int Urol Nephrol 2008; 40(2): 453-460. PMID: 18368506.
21. Wu CG, Chamuleau RA, Bosch KS, Frederiks WM. Protective effect of silymarin on rat liver injury induced by ischemia. Virchows Arch B 1993; 64(1): 259-263. PMID: 8287122.
22. Rao PR, Viswanath RK. Cardioprotective activity of silymarin in ischemia-reperfusion-induced myocardial infarction in albino rats. Exp Clin Cardiol 2007; 12(4): 179-187. PMID: 18651002.
23. Hou YC, Liou KT, Chern CM, Wang YH, Liao JF, Chang S, et al. Preventive effect of silymarin in cerebral ischemia-reperfusion-induced brain injury in rats possibly through impairing NF-κB and STAT-1 activation. Phytomedicine 2010; 17(12): 963-973. PMID: 20833521.
24. Malekan M, Ebrahimzadeh MA, Sheida F. The role of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha and it signaling in melanoma. Biomed Pharmacother 2021; 141: 111873. PMID: 34225012.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-02-22]