

*Antihypoxic Activities of Aerial Parts and Roots of *Ferula persica* in Mice*

Ramin Ataee¹,
Hedyeh Hasani²,
Mahsa Mohammadyan²,
Mohammad Ali Ebrahinzadeh³

¹ Assistant Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Pharmacy Student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received February 3, 2019 ; Accepted July 7, 2020)

Abstract

Background and purpose: Hypoxia occurs in ischemia and heart attack, and leads to death. It involves production of reactive oxygen species. Antioxidants exhibit antihypoxic properties. *Ferula persica* has distinctive antioxidant activities. Nothing is known about the protective effect of this plant against hypoxia-induced lethality in mice.

Materials and methods: Protective effects of methanolic extract of *F. persica* aerial parts and roots against hypoxia-induced lethality in mice were evaluated by experimental models of hypoxia, asphyctic, haemic, and circulatory.

Results: Aerial parts showed a very good activity in asphyctic model and at 62.5 mg/kg the extract prolonged survival time ($P < 0.05$). At 250 mg/kg it showed the same activity as phenytoin. Root extract at 125 mg/kg prolonged survival time ($P < 0.001$). Significant differences were seen between the effects of two extracts in all tested doses, but aerial parts were found to be stronger than root extract. In haemic model, aerial parts and roots showed similar activity in same doses ($P > 0.05$). They showed the same activity as propranolol ($P > 0.05$). Both extracts showed high activity in circulatory model and at 62.5 mg/kg they prolonged survival time ($P < 0.001$).

Conclusion: The extracts showed protective effects against hypoxia in all tested models. Presence of polyphenols in this plant may be a proposal mechanism for its antihypoxic activities.

Keywords: asphyctic hypoxia, haemic hypoxia, circulatory hypoxia, antioxidant, *Ferula persica*

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (189): 126-132 (Persian).

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

ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی اندام هوایی و غده فرولا پرسیکا در موش سوری

رامین عطایی¹ هدیه حسنی² مهسا محمدیان² محمد علی ابراهیم زاده³

چکیده

سابقه و هدف: هیپوکسی در ایسکمی و حملات قلبی رخ داده و در نهایت به مرگ منجر می شود. هیپوکسی موجب تولید ذرات فعال اکسیژن می گردد. ترکیبات آنتی اکسیدان می توانند فعالیت آنتی هیپوکسی نشان دهند. گیاه فرولا پرسیکا فعالیت آنتی اکسیدانی خوبی دارد که تا امروز در خصوص فعالیت آنتی هیپوکسی این گیاه گزارشی ارائه نشده است.

مواد و روش ها: اثر محافظتی عصاره متانلی اندام هوایی و ریشه گیاه فرولا پرسیکا در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با سه مدل هیپوکسی خفگی، خونی و جریان خونی بررسی شد.

یافته ها: اندام هوایی گیاه، اثر بسیار خوبی در تست خفگی نشان داد و با دوز 62/5 mg/kg، موجب افزایش زمان زنده ماندن موش ها شد ($P < 0/05$). تاثیر عصاره در دوز 250mg/kg همانند فنی توئین بود. ریشه در 125 mg/kg زمان بقا را افزایش داد ($P < 0/001$). اندام هوایی و ریشه در تمامی دوزهای یکسان، به طور معنی داری با یکدیگر اختلاف داشتند و اندام هوایی قوی تر از ریشه بود. در هیپوکسی خونی، عصاره اندام هوایی و ریشه فرولا در دوزهای یکسان، اثر برابر از خود نشان دادند ($P > 0/05$) و در تمامی دوزها، اثر مشابه پروپرانولول از خود نشان دادند ($P > 0/05$). عصاره ها اثر بسیار خوبی در مدل گردش خونی داشتند. هر دو عصاره در 62/5 mg/kg به طور معنی داری زمان مرگ را افزایش دادند ($P < 0/01$).

استنتاج: عصاره ها فعالیت محافظتی خوبی در تمامی مدل ها از خود نشان دادند. حضور پلی فنل در این عصاره ها می تواند مکانیسم احتمالی برای بروز اثر باشد.

واژه های کلیدی: هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون، آنتی اکسیدان، فرولا پرسیکا

مقدمه

نوبل پزشکی و فیزیولوژی در سال 2019 به افرادی که کشف کردند سلول وجود اکسیژن را چگونه احساس می کند و پاسخ خود را بر اساس آن تنظیم می کند، اهدا شد. این که اکسیژن برای حیات ضروری است، شناخته شده بود اما مکانیسم مولکولی که نشان دهد سلول دقیقا

به کمبود یا افزایش اکسیژن چه پاسخی می دهد و چگونه با آن تطبیق می کند، شناخته شده نبود. نتایج تحقیق این افراد در خصوص چگونگی تطبیق سلول با کم و زیاد شدن اکسیژن به همه چیز از جمله بارداری، بیماری کمبود اکسیژن در ارتفاعات زیاد، سرطان و ترمیم زخم

مؤلف مسئول: محمدعلی ابراهیم زاده - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: zadeh20@yahoo.com

1. استادیار، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

3. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1398/11/14 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/12/25 تاریخ تصویب: 1399/4/17

مواد و روش ها

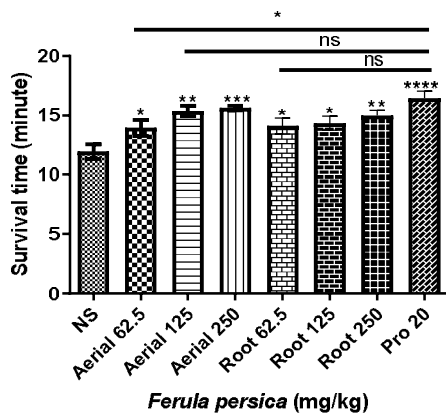
اندام هوایی و ریشه‌های فرولا پرسیکا در خرداد ماه توسط دکترای سیستماتیک گیاهی (آقای دکتر بهمن اسلامی) از فیرزوکوه جمع‌آوری و تایید شد. نمونه هرباریومی در دانشکده بیولوژی دانشگاه آزاد قائم شهر (به شماره هرباریومی 1475) نگهداری می‌شود. اندام هوایی و ریشه‌ها در سایه خشک شده، به قطعات ریز تبدیل شده و سپس عصاره‌گیری با متانول به شکل خیساندن (ماسیراسیون) انجام شد. در این روش 30 گرم از پودر گیاه با حدود 90 میلی‌لیتر متانول مخلوط شد. مجموعه به مدت 24 ساعت رها گردید. روز بعد فاز آلی جدا و مجدداً متانول جدید اضافه شد. این عمل برای سه بار تکرار شد. در روز سوم، مجموعه حلال‌ها توسط دستگاه روتاری (تبخیرکننده چرخان) حذف گردید (7). از عصاره اندام هوایی و ریشه فرولا محلول‌هایی با غلظت 62/5-250 mg/kg در نرمال سالین تهیه شد. اساس انتخاب دوز اولیه، تجارب در کارهای قبلی بود (5,4). در هر تست دوز 62/5 میلی‌گرم بر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت و سپس حسب میزان پاسخ، دوز بعدی افزایش یا کاهش یافت. در هر تست، سه دوز بکار رفت. موش‌های سوری نر با وزن 22-27 گرم از بخش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهیه شد.

هیپوکسی خفگی

30 دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره، حیوان در یک محفظه شیشه‌ای در بسته و مهر و موم شده توسط پارافیلیم، به حجم 300 میلی‌لیتر قرار گرفت. از آهک به‌عنوان جاذب CO₂ استفاده شد. موش‌ها بر اثر هیپوکسی تشنج گرفته و مردند. اثر ضد هیپوکسی عصاره‌ها به‌صورت زمان زنده بودن موش بیان گردید. نرمال سالین به‌عنوان کنترل منفی و فنی توئین (50mg/kg i.p) به‌عنوان کنترل مثبت به کار رفت (8).

مربوط می‌شود. این یافته‌ها اکنون اساس درک ما از این است که میزان اکسیژن چگونه سوخت و ساز سلول و عملکرد فیزیولوژیک آن را تعیین می‌کند و این کشف، راه را برای استراتژی‌های نوید بخشی در مبارزه با کم‌خونی، سرطان و بسیاری بیماری‌های دیگر باز خواهد نمود (1). هیپوکسی به معنای کاهش اکسیژن موجود در بافت‌های بدن است که می‌تواند منجر به اختلال در عملکرد بدن شود و ممکن است باعث ناهنجاری‌های فیزیولوژیکی مختلف شود. هیپوکسی با پاتولوژی بیماری قلبی عروقی و سکنه مغزی مرتبط بوده و منجر به مرگ در بسیاری از کشورها می‌شود (2). ثابت شده که هیپوکسی موجب افزایش قابل ملاحظه ذرات فعال اکسیژن می‌گردد (3)، پس آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان آنتی‌هیپوکسی مطرح می‌باشند. اخیراً از چندین گیاه با اثرات آنتی‌اکسیدانی بالا، فعالیت آنتی‌هیپوکسی جالبی به چاپ رسانده‌ام (4,5). جنس فرولا از خانواده چتریان دارای 150 گونه بوده که 52 گونه آن بشکل خودرو در ایران می‌روید. کما یا *Ferula persica* در شهمیرزاد به‌صورت گسترده رویش داشته و به نام محلی متکا معروف بوده و کاربرد غذایی و طب سنتی فراوانی دارد. این گیاه به‌طور سنتی به‌عنوان ملین، ضد هیجان و ضد دیابت، روماتیسم و کمر درد استفاده می‌شود (6). فعالیت بالای آنتی‌اکسیدانی از این گیاه اخیراً توسط ما گزارش شده است (7). در این مطالعه فعالیت آنتی‌هیپوکسی عصاره‌های اندام هوایی و ریشه (غده) گیاه در سه روش هیپوکسی Haemic (خونی)، Asphyctic (خفگی) و Circulatory (گردش خونی) مورد بررسی قرار می‌گیرد. 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 افتاده 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.

اندام هوایی گیاه در 62/5 mg/kg زمان زنده ماندن موش‌ها را از 11/95±1/38 دقیقه برای گروه کنترل به 13/94±1/47 دقیقه افزایش داد (P<0/05). در دوز 125 mg/kg فعالیت بالاتر رفت (P<0/001). در این دوز اثری مشابه با پروپرانولول (20mg/kg) که بعنوان کنترل مثبت به کار رفت، از خود نشان داد (16/44±1/39 دقیقه) (P<0/05). عصاره ریشه در 62/5 mg/kg اثر خوبی از خود نشان داد (P<0/05) و تاثیر یکسانی با پروپرانولول داشت (P>0/05). تفاوتی از نظر آماری بین دو عصاره در سایر دوزها وجود نداشت (P>0/05).



نمودار شماره 1: فعالیت آنتی‌هایپوکسی اندام هوایی و ریشه فرولا پرسیکا در مدل خونی در موش سوری

عصاره به لیمو در مدل خونی، در دوز 250 mg/kg به‌طور معنی‌داری زمان بقای موش‌ها را افزایش داد (P<0/05) و اثری معادل پروپرانولول از خود نشان داد (P>0/05) (8). عصاره گل‌گردو در مقادیر 125-31/25 mg/kg زمان مرگ را در مدل خونی از 9 دقیقه به 12 دقیقه افزایش داد (9) (P<0/01). عصاره گیاه *Delphinium Elbursense* در دوزهای 125-31/25 mg/kg زمان مرگ را در موش در مدل خونی از 11 به 19 دقیقه افزایش داد (10) (P<0/001). عصاره سرخ‌ولیک 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). اما عصاره سیاه‌ولیک در این دوز تأثیری بر زمان زنده ماندن در این نوع

هیپوکسی خونی

از نیتريت سدیم (NaNO₂) به‌عنوان عامل ایجاد کننده هیپوکسی استفاده شد. 30 دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره‌ها به موش، NaNO₂ (360 mg/kg) به‌صورت داخل صفاقی تزریق شد. اثر ضد هیپوکسی به‌صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با گروه کنترل نرمال سالیین بیان گردید. پروپرانولول 20 mg/kg به‌عنوان کنترل مثبت بکار رفت (8).

هیپوکسی وابسته به گردش خون

در این روش از سدیم فلورید (NaF) بعنوان عامل ایجاد کننده هیپوکسی استفاده شد. 30 دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره‌ها به هر موش NaF با دوز 150mg/kg به‌صورت داخل صفاقی تزریق گردید و درصد فعالیت در مقابل کنترل بصورت زمان زنده ماندن در مقایسه با نرمال سالیین سنجیده شد. پروپرانولول 20 mg/kg به‌عنوان کنترل مثبت بکار رفت (8).

آنالیز آماری

کلیه اطلاعات به‌صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک‌سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین‌ها بکار رفت. نتایج با احتمال P<0/05 معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها و بحث

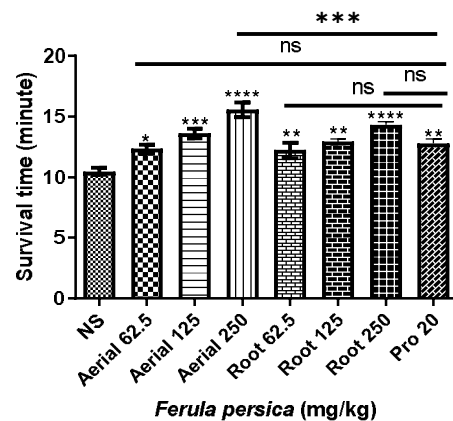
در ایجاد مسمومیت خونی از سدیم نیتريت استفاده شد. در این روش از اتصال اکسیژن در گردش به هموگلوبین جلوگیری شده و در نتیجه اکسیژن‌رسانی دچار مشکل می‌شود. در این مسمومیت، ظرفیت حمل اکسیژن از طریق تبدیل هموگلوبین به مت‌هموگلوبین کاهش یافته و در نتیجه با ایجاد هیپوکسی در سلول‌های بافت‌ها موجب مرگ جاندار می‌گردد (4). نتایج حاصل از تزریق نیتريت سدیم در نمودار شماره 1 آمده است.

خود نشان داد ($P>0/05$). اندام هوایی در 250 mg/kg بسیار قوی تر از پروپرانولول بود ($P<0/001$). ریشه فرولا نیز در دوز 62/5 mg/kg زمان زنده ماندن موش ها به طور معنی داری به $1/41 \pm 12/22$ دقیقه افزایش داد ($P<0/01$). در این دوز، اثر مشابه پروپرانولول بود ($P>0/05$) عصاره ریشه در دوز 250 mg/kg نیز فعالیت آنتی هیپوکسی قوی تری نسبت پروپرانولول ($12/76 \pm 0/88$) دقیقه) از خود نشان داد ($P<0/05$).

عصاره گل گردو در غلظت های 125-31/25 mg/kg زمان مرگ در مدل جریان خونی از 9 دقیقه به 15 دقیقه افزایش داده است ($P<0/001$) (9). عصاره گیاه *Delphinium elbursense* در مدل جریان خونی زمان زنده ماندن موش ها را از 9 به 17 دقیقه افزایش داده است ($P<0/001$) (13). عصاره گیاه تره با دوز 250mg/kg در این مدل، زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل به تأخیر انداخت اما این اثر از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$) (14). 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 ($P<0/05$) (15). عصاره گل خطمی در دوز 62/5 mg/kg موثر بود ($P<0/05$) و زمان بقا را نسبت به گروه کنترل افزایش داد. در دوز 125mg/kg زمان زنده ماندن را از $14/04 \pm 1/36$ در مقابل $11/37 \pm 1/53$ دقیقه برای گروه کنترل افزایش داد ($P<0/01$). این اثر کمی ضعیف تر از پروپرانولول 20 mg/kg بود که به عنوان کنترل مثبت به کار رفت ($P<0/05$) (12).

مدل هیپوکسی خفگی یکی از مدل هایی است که شرایط کمبود اکسیژن را در سلول شبیه سازی می کند. در این تست فنی توئین به عنوان کنترل مثبت استفاده شد. این دارو میزان فعالیت سلولی و مصرف اکسیژن و ATP را کم تر و مقاومت در برابر هیپوکسی را بیش تر می نماید (4). نتایج حاصل از مدل هیپوکسی خفگی در نمودار شماره 3 آمده است. عصاره اندام هوایی فرولا پرسیکا اثر بسیار خوبی در این تست نشان داد. در دوز 62/5mg/kg، موجب افزایش زمان بقای موش ها شد ($P<0/05$). دوز 125 mg/kg

هیپوکسی نداشت (11). عصاره گل خطمی با دوز 125 mg/kg در هیپوکسی خونی نسبت به کنترل فعالیت قابل توجهی از خود نشان داد ($15/02 \pm 1/69$ در مقابل $11/32 \pm 1/55$) دقیقه برای گروه کنترل ($P<0/0001$). در این دوز تأثیری معادل پروپرانولول 20 mg/kg که به عنوان کنترل مثبت بکار رفت از خود نشان داد ($P>0/05$) (12). در مسمومیت گردش خونی، سدیم فلوراید سبب لیز شدن هموگلوبین شده در نتیجه ظرفیت حمل اکسیژن کاهش یافته و سلول با وجود سالم بودن سیستم های آنزیمی و عملکردی دچار هیپوکسی و مرگ می گردد. در تست هیپوکسی گردش خونی، چنانچه اثر مثبتی در افزایش زمان زنده ماندن موش ها حاصل شد، دلیل این افزایش را می توان در اکسیژن رسانی بهتر به دلیل کاهش لیز شدن هموگلوبین در خون یا افزایش توان مقاومت سلول در برابر هیپوکسی ذکر نمود (4). نتایج حاصل از تزریق سدیم فلوراید در نمودار شماره 2 آمده است.



نمودار شماره 2: فعالیت آنتی هیپوکسی اندام هوایی و ریشه فرولا پرسیکا در مدل جریان خونی در موش سوری

اندام هوایی فرولا پرسیکا اثر آنتی هیپوکسی بسیار خوبی در این تست از خود نشان داد. در 62/5 mg/kg زمان بقا موش ها را به طور معنی داری از $10/48 \pm 0/67$ دقیقه برای گروه کنترل به $12/32 \pm 0/82$ دقیقه افزایش داد ($P<0/01$). در این دوز اثری معادل پروپرانولول از

داد ($P < 0/05$). عصاره در دوز 125 mg/kg اثری معادل فنی توئین که به عنوان کنترل مثبت به کار رفت از خود نشان داد ($29/82 \pm 2/37$) دقیقه در مقابل $29/60 \pm 1/51$ دقیقه برای گروه فنی توئین، ($P > 0/05$). در دوز 250 mg/kg عصاره، قوی تر از فنی توئین بود ($P < 0/05$) (12). فعالیت آنتی هیپوکسیک بسیار خوبی در مدل خفگی از *Hypericum scabrum* گزارش شده است. عصاره این گیاه در دوز 7/75 mg/kg زمان مرگ را در مدل خفگی از 26 دقیقه برای گروه کنترل به 33 دقیقه افزایش داد ($P < 0/001$) (13). عصاره گیاه تره در دوز 250 mg/kg به طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه کنترل زمان مرگ را به تعویق انداخت ($P < 0/001$) (14). عصاره گل سیر بخصوص در مدل خفگی دوز 125 mg/kg اثری معادل فنی توئین ($P > 0/05$) و در دوز 250 mg/kg اثری به مراتب قوی تر از فنی توئین ایجاد نمود ($P < 0/001$) (15). عصاره متانلی اندام هوایی ویسه آکراکا در دوز 100 mg/kg به طور معنی داری زمان زنده ماندن موش‌ها را در این مدل افزایش داد ($P < 0/05$) (16).

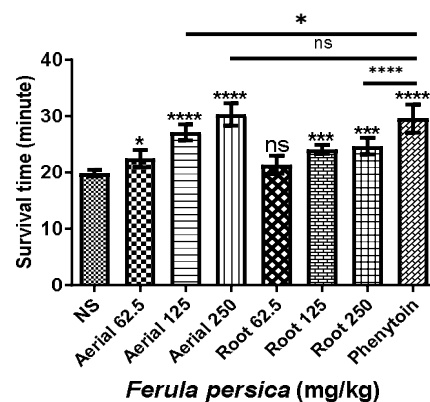
سپاسگزاری

این مقاله، حاصل پایان نامه دانشجویی به شماره (کد طرح 1179) است. بدین وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فن آوری دانشگاه تشکر می‌گردد (IR.MAZUMS.REC.1398.1179).

References

1. Kaelin WG, Ratcliffe PJ, Semenza GL. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2019 <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/summary>
2. Xie Y, Jiang S, Su D, Pi N, Ma C, Gao P. Composition analysis and anti-hypoxia activity of polysaccharide from *Brassica rapa* L. *Int j Biol Macromol* 2010; 47(4): 528-533.
3. Armstrong D. *Advanced Protocols in Oxidative Stress II*. New Jersey: Humana Press; 2010.
4. Khalili M, Dehdar T, Hamed F, Ebrahimzadeh MA, Karami M. Antihypoxic activities of *Eryngium caucasicum* and *Urtica dioica*. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2015; 19(17): 3282-3285.

به طور معنی داری زمان مرگ را ($19/88 \pm 0/55$) دقیقه برای گروه کنترل به $27/14 \pm 1/38$ دقیقه طولانی تر نمود ($P < 0/0001$). زنده ماندن در گروه‌های دریافت کننده عصاره در دوز 250 mg/kg با گروه فنی توئین ($29/30 \pm 2/51$) دقیقه) برابر بود ($P > 0/05$). عصاره ریشه فرولا در دوز 62/5 mg/kg تاثیری بر زمان زنده ماندن موش نداشت ($P > 0/05$). عصاره در دوز 125 و 250 mg/kg به طور معنی داری زمان مرگ را افزایش داد ($P < 0/001$). اما هنوز تاثیر آن به طور معنی داری کم تر از تاثیر فنی توئین بود ($P < 0/0001$).



نمودار شماره 3: فعالیت آنتی هیپوکسی اندام هوایی و ریشه فرولا پرسیکا در مدل خفگی در موش سوری

عصاره گل خطمی حتی در دوز 62/5 mg/kg موثر بود و زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل منفی افزایش

5. Khalili M, Ebrahimzadeh MA, Omrani F, Karami M. Antihypoxic Activities of the Golden Chanterelle Mushroom, *Cantharellus cibarius* (Higher Basidiomycetes). *Int J Med Mushrooms* 2014; 16(4): 339-344.
6. Sattar Z, Iranshahi M. Phytochemistry and pharmacology of *Ferula persica* Boiss: A review. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20(1): 1-8.
7. Majidaee E, Hosseyni Talei SR, Gholamnezhad S, Ebrahimzadeh MA. Comparison of the impact of different extraction methods and role of solvent polarity on total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activities of *Ferula persica*. *J Mazandaran Uni Med Sci* 2020; 30(188): 26-39 (Persian).
8. 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.
9. Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Mahmoudi M, Keyvani Rad Sh. Biological activities of *Juglans regia* flowers. *Recist Braz J Pharm* 2011; 21(3): 465-470.
10. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Mahmoudi M, Eslami B and Dehpour AA. Biological and pharmacological effects of *Delphinium elbursense*. *Afr J Biotechnol* 2010; 9(34): 5548-5555.
11. 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.
12. Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic Activities of *Hibiscus rosa sinensis* in Mice. *J Mazandaran Uni Med Sci* 2020; 30(186): 133-140.
13. Eslami B, Nabavi SF, Nabavi SM, Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M. Pharmacological activities of *Hypericum scabrum* L. *Eur Rev Med Pharm Sci* 2011; 15(5): 532-537.
14. 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).
15. Shahbaze M, Mohammadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic Activities of *Allium sativum* Flower in Mice. *J Mazandaran Uni Med Sci* 2019; 29(175): 145-149 (Persian).
16. 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.