BRIEF REPORT

Antihypoxic Activities of Coenzyme Q and Folic Acid in Asphyctic, Hemic, and Circulatory Hypoxia Models in Mice

Mahsa Modammadyan[1,2],
Farzaneh Motafeghi[3,2],
Mohammad Eghbali[1,2],
Mohammad Ali Ebrahimzadeh[4,2]

[1] Doctor of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] PhD Student in Toxicilogy, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 3, 2022 ; Accepted May 6, 2023)

Abstract

Background and purpose: Hypoxia is a decrease in oxygen levels of body tissues which can lead to body function impairment. Coenzyme Q and folic acid are well-known drugs with distinctive antioxidant and anti-ischemic activities, but, nothing is known about antihypoxic activities of these compounds. The current study investigated the antihypoxic activities of Coenzyme Q and folic acid in three experimental models of hypoxia; asphyctic, circulatory, and hemic.

Materials and methods: Protective effects of coenzyme Q at 25, 50, and 100 mg/kg and folic acid at 10, 20, and 40 mg/kg against hypoxia-induced lethality in mice were evaluated by increase in the survival time in asphyctic hypoxia, haemic hypoxia, and circulatory hypoxia models against negative control (normal saline) and positive control (propranolol 30 mg/kg). Analysis of variance was performed followed by Newman-Keuls multiple comparison test to determine the differences between means.

Results: Coenzyme Q at 25 mg/kg, in asphyctic and circulating models, showed activities similar to those of propranolol in increasing the survival time ($P>0.05$). Folic acid at 10 mg/kg, in hemic and circulating models, exhibited activities similar to those of propranolol in increasing the survival time ($P>0.05$).

Conclusion: Coenzyme Q and folic acid showed good protective effects by increasing the survival time against hypoxia in all models. The effects were dominant, especially in asphyctic and circulating models for coenzyme Q and in hemic and circulating models for folic acid which led to prolonged survival times. These drugs seem to have a good potential in treatment of hypoxic conditions.

Keywords: asphyctic hypoxia, hemic hypoxia, circulatory hypoxia, Coenzyme Q, folic acid

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (221): 126-131 (Persian).

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-08]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و سوم شماره ۲۲۱ خرداد سال ۱۴۰۲ (۱۳۱-۱۲۶)

ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی کوآنزیم Q و فولیک اسید در سه مدل مختلف هیپوکسی خفگی، خونی و جریان خونی در موش سوری

مهسا محمدیان[۱و۲]
فرزانه متفقی[۳و۲]
محمد اقبالی[۱و۲]
محمدعلی ابراهیم زاده[۴و۲]

چکیده

سابقه و هدف: هیپوکسی، کاهش اکسیژن موجود در بافت‌های بدن است که می‌تواند به اختلال در عملکرد بدن منجر شود. کوآنزیم Q و اسیدفولیک فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌ایسکمی خوبی دارند، اما تا امروز گزارشی در خصوص فعالیت آنتی‌هیپوکسی این داروها بیان نشده است، لذا مطالعه حاضر جهت ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی کوآنزیم Q و فولیک اسید در سه مدل مختلف هیپوکسی خفگی، خونی و جریان خونی در موش سوری انجام شد.

مواد و روش‌ها: اثر محافظتی دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ mg/kg از کوآنزیم Q و دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰ mg/kg از اسیدفولیک در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با افزایش زمان بقاء در سه مدل هیپوکسی خفگی، خونی و جریان خونی در مقابل کنترل منفی (نرمال سالین) و کنترل مثبت (پروپرانولول ۳۰ mg/kg) بررسی شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن تست نیومن کولز به منظور تعیین اختلاف بین میانگین‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: کوآنزیم Q در دوز ۲۵ mg/kg در هیپوکسی گردش خونی و خفگی اثری مشابه پروپرانولول در افزایش میزان بقاء داشت($P>۰/۰۵$). اسیدفولیک در مدل خونی و گردش خونی در دوز ۱۰ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول در افزایش میزان بقاء از خود نشان داد($P>۰/۰۵$).

استنتاج: کوآنزیم Q و اسیدفولیک فعالیت محافظتی به‌صورت افزایش زمان بقاء در تمامی مدل‌ها از خود نشان دادند. به‌خصوص کوآنزیم Q در مدل گردش خونی و خفگی و اسیدفولیک در مدل خونی و گردش خونی موجب افزایش زمان بقای موش‌ها شدند. به‌نظر می‌رسد این داروها پتانسیل خوبی برای استفاده در شرایط هیپوکسی را داشته باشند.

واژه های کلیدی: هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون، کوآنزیم Q، اسید فولیک

مقدمه

یکی از وظایف سیستم قلبی عروقی و تنفسی، اکسیژن‌رسانی کافی به تمام بافت‌ها می‌باشد، که برای مصرف در میتوکندری و تولید ATP نیاز است. عموماً اختلال در این فرایند، به ایجاد محیط کم اکسیژن منجر می‌شود. هیپوکسی به‌عنوان کاهش اکسیژن موجود در بافت‌های بدن تعریف می‌شود، که می‌تواند منجر به اختلال درعملکرد بدن و ایجاد ناهنجاری‌های فیزیولوژیکی شود(۱). کوآنزیم Q اهمیت زیادی در تولید انرژی در

مولف مسئول: محمدعلی ابراهیم زاده– ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail:zadeh20@yahoo.com
۱. دکتر داروساز، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. دستیار سم شناسی، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. استاد، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۱/۶/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۱/۱۲/۲۳ تاریخ تصویب : ۱۴۰۲/۲/۱۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-08]

سطح سلولی دارد. کاهش آن سبب ایجاد مشکلاتی چون اختلال در تنفس سلول‌های عصبی و اختلال در عملکرد قلب و سیستم ایمنی بدن می‌شود(۲). کوآنزیم Q که کوفاکتور مهم برای حمل و نقل الکترونی در میتوکندری است، دارای اثر آنتی‌اکسیدانی است(۳). مقالات متعددی در خصوص تاثیر مثبت آن بر سطح ATP و جلوگیری از تاثیرات مخرب شرایط هیپوکسی وجود دارد(۴،۳). اسیدفولیک نوعی ویتامین B است که در غذاهایی مانند لوبیا، عدس، گندم، جگر و چغندر یافت می‌شود. اسیدفولیک یک آنتی‌اکسیدان شناخته شده است که تاثیر مثبت آن در شرایط هیپوکسی و سکته مغزی گزارش شده است(۶،۵). اسیدفولیک موجب کاهش سطح اینترلوکین۱ بتا و فاکتور نکروزی توموری آلفا در شرایط هیپوکسی می‌گردد(۷). فولیک اسید موجب پایداری HIF-1 (hypoxia-inducible factor) شده و افزایش بقای سلول، متعاقب محرومیت از گلوکز و اکسیژن را باعث می‌شود(۸). این مطالعه به بررسی و ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی کوآنزیم Q و اسیدفولیک در سه مدل هیپوکسی خونی، جریان خونی و خفگی پرداخته است، لازم به ذکر است که علی رغم فعالیت آنتی‌اکسیدانی و تاثیر در ایسکمی/ری پرفیوژن این دو دارو، تاکنون فعالیت آنتی هیپوکسی در این مدل‌ها از آن‌ها گزارش نشده است.

مواد و روش‌ها

موش‌های سوری نر با سن حدود ۹ تا ۱۰ هفته در این مطالعه بکار رفتند. پروتکل رعایت اصول اخلاقی در تمامی مراحل به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران رسید (IR.MAZUMS.REC.1399.7041). در هر سه مدل هیپوکسی، ابتدا دوزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰mg/kg از کوآنزیم Q و دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۴۰mg/kg از فولیک اسید به مدت ۲۱ روز به موش‌ها گاواژ شد. در مدل خفگی، در روز ۲۱، ۳۰ دقیقه بعد از گاواژ برای القاء هیپوکسی، هر موش در محفظه شیشه‌ای دربسته به حجم ۳۰۰ میلی‌لیتر قرار داده شد. در مدل خونی، در روز ۲۱، ۳۰ دقیقه بعد از گاواژ برای القاء هیپوکسی، سدیم نیتریت (۳۶۰mg/kg).i.p به هر موش تزریق شد. در مدل هیپوکسی گردش خونی، در روز ۲۱، ۳۰ دقیقه بعد از گاواژ برای القاء هیپوکسی، سدیم فلورید (۱۵۰mg/kg).i.p به هر موش تزریق گردید. در تمامی مدل‌ها موش‌ها بر اثر کمبود اکسیژن محیط (هیپوکسی) مردند. اثر ضدهیپوکسی هر دارو به‌صورت افزایش زمان بقاء موش (به دقیقه) بیان شد. در تمامی مدل‌ها از نرمال سالین به‌عنوان کنترل منفی و از پروپرانولول ۳۰mg/kg به‌عنوان کنترل مثبت استفاده شد. در هر مدل ۴۰ موش (۸ گروه با ۵ سر موش) به‌کار رفت(۱۰،۹). تمامی اطلاعات به‌صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین ها به‌کار رفت. نتایج با احتمال P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها و بحث

نتایج حاصل از تزریق نیتریت سدیم در جدول شماره ۱ آمده است. این زمان بر حسب دقیقه بوده و مدت زمانی که موش پس از تزریق دچار تشنج و مرگ می‌شود را گزارش می کند. کوآنزیم Q در مدل هیپوکسی خونی در دوز ۱۰۰mg/kg زمان مرگ را ۶/۲ دقیقه افزایش داد که این افزایش اختلاف معنی داری با کنترل منفی داشت(P<۰۰۰۱). پروپرانولول در دوز ۳۰mg/kg زمان بقاء را حدود ۱/۵ دقیقه افزایش داد(P<۰/۰۵). کوآنزیم Q در دوز ۵۰mg/kg اثری معادل پروپرانولول از خود نشان داد (P>۰/۰۵). فولیک اسید در دوز ۱۰mg/kg زمان مرگ را ۱/۸ دقیقه افزایش داد که اختلاف معنی‌داری با کنترل منفی داشت (P<۰/۰۵). تاثیر فولیک اسید در این دوز معادل پروپرانولول بود(P>۰/۰۵).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-08]

جدول شماره ۱: فعالیت آنتی هیپوکسی کوآنزیم Q و فولیک اسید در مدل هیپوکسی خونی، گردش خونی و خفگی در موش سوری نر

ترکیب	دوز mg/kg	انحراف معیار ± میانگین (هیپوکسی خونی)	انحراف معیار ± میانگین (هیپوکسی گردش خونی)	انحراف معیار ± میانگین (هیپوکسی خفگی)
نرمال سالین	۰/۵ ml	۱۰/۸۰ ± ۰/۴۵	۱۱/۲۰ ±۰/۹۱	۱۸/۶۰ ± ۱/۳۵
کوآنزیم Q	۱۲/۵	—	—	۲۱/۸۰ ± ۱/۴۳*
کوآنزیم Q	۲۵	۱۰/۰۲ ± ۰/۷۱ns	۱۱/۷۵ ±۰/۹۸ns	۲۴/۸۰ ± ۲/۵۹***
کوآنزیم Q	۵۰	۱۱/۸۰ ± ۰/۸۴ns	۱۸/۶۰ ± ۱/۵۲ ****	۲۶/۸۱ ± ۱/۶۴****
کوآنزیم Q	۱۰۰	۱۷/۰۰ ± ۱/۲۳****	۱۹/۶۷ ± ۱/۳۷****	۲۷/۸۵ ± ۳/۵۷****
فولیک اسید	۱۰	۱۲/۶۰ ± ۱/۱۴*	۱۲/۲۰ ± ۰/۸۴ns	۱۸/۶۰ ± ۱/۳۴ns
فولیک اسید	۲۰	۱۲/۸۰ ±۰/۸۴*	۱۳/۶۰ ± ۰/۹۰**	۲۰/۰۳ ± ۱/۸۷ns
فولیک اسید	۴۰	۱۳/۴۰ ± ۱/۱۴**	۱۴/۶۰ ± ۱/۴۱***	۲۳/۲۰ ± ۱/۶۴***
پروپرانولول	۳۰	۱۲/۲۰ ± ۰/۸۴*	۱۲/۷۶ ± ۰/۸۹*	۲۶/۱۷ ± ۱/۶۹****

ns: (p>0.05);*(p<0.05); **(p<0.01); ***(p<0.001); ****(p<0.0001)
اختلاف نسبت به گروه نرمال سالین. در هر گروه از ۵ سر موش سوری نر استفاده شد. اعداد به شکل Mean±SD گزارش شده است.

نتایج حاصل از تزریق سدیم فلورایـد در جدول شماره ۱ درج شده است. کوآنزیم Q در دوز ۵۰mg/kg زمان مرگ را ۷/۴ دقیقه افزایش داد(P<۰/۰۰۰۱). پروپرانولول زمان بقاء را حدود ۱/۵ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۵). کوانزیم Q در دوز ۲۵mg/kg اثری معادل پروپرانولول از خود نشان داد(P>۰/۰۵). فولیک اسید در دوز ۲۰mg/kg زمان زنده ماندن را ۲/۴ دقیقه(P<۰/۰۱) و در ۴۰mg/kg، ۳/۴ دقیقه (P<۰/۰۰۱) افزایش داد. فولیک اسید در دوز ۱۰mg/kg اثری معادل پروپرانولول داشت(P>۰/۰۵).

نتایج حاصل از شرایط کمبود اکسیژن برای تست خفگی در جدول شماره ۱ آمده است. کوآنزیم Q در مدل هیپوکسی خفگی اثری قوی داشت که عملا مجبور به استفاده از یک دوز پایین‌تر شدیم. این ترکیب در دوز ۱۲/۵mg/kg زمان مرگ را ۳/۲دقیقه (P<۰/۰۵) و در ۲۵mg/kg، ۶/۲ دقیقه افزایش داد(P<۰/۰۰۱). در این تست پروپرانولول در دوز ۳۰mg/kg زمان بقاء را بیش از ۷ دقیقه افزایش داد(P<۰/۰۰۰۱). کوآنزیم Q در دوز ۲۵mg/kg اثری معادل پروپرانولول داشت(P>۰/۰۵). فولیک اسید در مدل هیپوکسی خونی اثری بالایی از خود نشان نداد. در دوز ۴۰mg/kg زمان مرگ را از به‌طور معنی‌داری طولانی نمود(۴/۵دقیقه)(P<۰/۰۰۱). اما حتی در این دوز هم اثر آن با پروپرانولول قابل مقایسه نبود(P<۰/۰۱).

در یک گزارش، هیپوکسی موجب کوتاه شدن پتانسیل عمل بین غشایی و کاهش محتوای ATP غشا در عضله بطنی شد، اما این کاهش در گروه دریافت کننده کوآنزیم Q به‌طور معنی‌داری کم‌تر از گروه کنترل بود، پس کوآنزیم Q می‌تواند عضلات قلبی را از مشکلات القاء شده توسط هیپوکسی محافظت کند(۱۱). در مطالعه‌ای دیگر هیپوکسی موجب کاهش قدرت انقباضی قلب، کاهش متابولیت‌های ATP و کراتین فسفوکیناز شد. پیش درمانی با کوآنزیم Q موجب بازیابی قابل قبول قدرت انقباضی قلب و محتوای ATP بافت قلبی پس از اکسیژن‌رسانی شد. آزادسازی کراتین فسفوکیناز از قلب در خلال هیپوکسی و اکسیژن‌رسانی مجدد، با پیش درمانی کوآنزیم Q به‌طور کامل مهار شد(۱۱). کوآنزیم Q موجب افزایش cAMP قلبی در شرایط هیپوکسی شد. بنابراین اثر محافظتی کوآنزیم Q در بیماری ایسکمی قلب تایید شد(۱۲). امروزه کمبود و نارسایی کوآنزیم Q در بسیاری از بیماران مبتلا به سکته مغزی و کسانی که به‌منظور جلوگیری از سکته دوم استاتین مصرف می‌کنند، رایج است. مصرف کوآنزیم Q به‌طور موثری عملکرد مغزی و جراحات مغزی را بهبود می‌دهد(۱۳). تأثیر مکمل کوآنزیم Q بر استرس اکسیداتیو ناشی از هیپوکسی در افرادی که در ارتفاع بالا زندگی می‌کنند، بررسی شد. نتایج نشان داد که تجویز کوآنزیم Q اثر مهمی در پارامترهای اکسیداتیو استرس در جمعیت هیپوکسی دارد. استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز سکته مغزی ایسکمیک دارد. تجویز کوآنزیم Q منجر به کاهش میزان مرگ و میر، بهبود وضعیت عصبی و کاهش نکروز مغزی پس از ایسکمی مغزی شده است(۱۴). هیپوکسی نوزادان منجر به مشکلات اکسیداتیو در نوزادان نارس و موجب آسیب ریه می‌شود. کوآنزیم Q برای حفظ بافت ریه و کاهش بیومارکرهای استرس اکسیداتیو موثر است(۱۵). نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد که این دارو فعالیت آنتی‌هیپوکسی خوبی در مدل‌های مختلف دارد. این عمل شاید به‌عنوان مکانیسم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-08]

برخی اثرات گزارش شده، مطرح گردد.

با توجه به این‌که اسیدفولیک در زنان باردار استفاده می‌شود و هیپوکسی در دوره زایمان رخ می‌دهد، مطالعه‌ای به منظور بررسی نحوه تأثیر مکمل اسیدفولیک بارداری انجام شده است. نتایج نشان داد که اسیدفولیک از افزایش بیان کاسپاز-۳ جلوگیری می‌کند(۱۶). ایسکمی مغزی منجر به کاهش اکسیژن مغزی و در نتیجه سکته مغزی یا مرگ بافت مغزی می‌شود. کاهش غلظت اکسیژن سلول باعث کاهش ATP می شود. در چنین شرایطی سلول از تنفس بیهوازی برای تولید ATP و زنده ماندن استفاده می کند که باعث تجمع لاکتات، اسیدوز و مرگ سلول می‌شود. تاثیر خوب کوآنزیم Q و اسیدفولیک در هیپوکسی خفگی شاید بتواند به‌عنوان یک مکانیسم احتمالی در این موارد، مورد استناد قرار گیرد. بر این اساس شاید بتوان این دو ترکیب را به‌عنوان داروی کمکی در هیپوکسمی پیشنهاد نمود.

کوآنزیم Q و اسیدفولیک در برخی دوزها اثرات محافظتی معنی‌داری در افزایش زمان زنده ماندن موش‌های سوری نر از خود نشان دادند. کوآنزیم Q در مدل گردش خونی و خفگی در دوز mg/kg ۲۵ اثری مشابه کنترل مثبت از خود نشان داد. اسیدفولیک در مدل خونی و گردش خونی در دوز mg/kg ۱۰ اثری مشابه پروپرانولول داشت.

سپاسگزاری

بدین وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد طرح ۷۰۴۱) تشکر می گردد.

References

1. 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.
2. Crane FL. Biochemical functions of coenzyme Q10. J Am Coll Nutr 2001; 20(6): 591-598.
3. Overvad K, Diamant B, Holm L, Holmer G, Mortensen SA, Stender S. Coenzyme Q 10 in health and disease. Eur J Clin Nutr 1999; 53(10): 764-770.
4. Furuta T, Kodama I, Kondo N, Toyama J, Yamada K. A protective effect of coenzyme Q10 on isolated rabbit ventricular muscle under hypoxic condition. J Cardiovasc Pharmacol 1982; 4(6): 1062-1067.
5. Deniz BF, Confortim HD, Deckmann I, Miguel PM, Bronauth L, de Oliveira BC, et al. Folic acid supplementation during pregnancy prevents cognitive impairments and BDNF imbalance in the hippocampus of the offspring after neonatal hypoxia-ischemia. J Nutri Biochem 2018; 60: 35-46.
6. Chalupsky K, Kračun D, Kanchev I, Bertram K, Görlach A. Folic acid promotes recycling of tetrahydrobiopterin and protects against hypoxia-induced pulmonary hypertension by recoupling endothelial nitric oxide synthase. Antioxid Redox Signal 2015; 23(14): 1076-1091.
7. Ma J, Zhen X, Huang X, Jiang X. Folic acid supplementation repressed hypoxia-induced inflammatory response via ROS and JAK2/ STAT3 pathway in human promyelomonocytic cells. Nutri Res 2018; 53: 40-50.
8. Davis CK, Nampoothiri SS, Rajanikant GK. Folic acid exerts post-ischemic neuroprotection in vitro through HIF-1α stabilization. Mol Neurobiol 2018; 55(11): 8328-8345.
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 Prac 2020; 75(6): e13943.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-08]

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. Takeo SA, Tanonaka KO, Tazuma YO, Miyake K, Murai R. Possible mechanism by which coenzyme Q10 improves reoxygenation-induced recovery of cardiac contractile force after hypoxia. J Pharmacol Exp Ther 1987; 243(3): 1131-1138.
12. Suzuki N, Nakamura T, Ishida H, Hosono K. Protective effect of coenzyme Q10 against hypoxic cellular damage. Chem Pharm Bull 1985; 33(7): 2896-2903.
13. Nasoohi S, Simani L, Khodagholi F, Nikseresht S, Faizi M, Naderi N. Coenzyme Q10 supplementation improves acute outcomes of stroke in rats pretreated with atorvastatin. Nutri Neurosci 2019; 22(4): 264-272.
14. Biuomy AR, Oraby FS, Khalifa EA, El-Sherif HA, Hussein J, Abdel-Latif Y. Hypoxia-induced oxidative stress in high altitude population: impact of coenzyme Q10 supplementation. J Complem Integ Med 2020; 18(3): 621-626.
15. D'Agrosa C,Cai CL, Siddiqui F, Deslouches K, Wadowski S, Aranda JV, et al. Comparison of coenzyme Q10 or fish oil for prevention of intermittent hypoxia-induced oxidative injury in neonatal rat lungs. Respir Res 2021; 22: 196.
16. Deniz BF, Confortim HD, Miguel PM, Bronauth L, Fernandes IR, Muotri AR, et al. High gestational folic acid supplementation prevents hypoxia-ischemia-induced caspase-3 augmenting without changing synapsin and H3 methylation levels in the rat hippocampus. Int J Develop Neurosci 2021; 81(6): 510-519.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2025-07-08]