Archive of SID.ir

BRIEF REPORT

Evaluation of Antioxidant and Antihypoxic Activities of Convolvulus Fruticosus in Mice

Amin Barani[1]
Samaneh Rahimi[2]
Mohammad Hossein Hosseinzadeh[3,4]
Ahmad Ramezani[5]
Mohammad Ali Ebrahimzadeh[6,4]

[1] Ph.D Student of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Pharmacy Student, Ramsar Campus, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[3] Pharm.D., Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Clinical Pharmacist, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[6] Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 3, 2023; Accepted May 11, 2024)

Abstract

Background and purpose: The Convolvulus genus (Convolvulaceae) is one of the medicinally and economically important genera, including about 250 species broadly distributed worldwide. Many researchers have paid attention to this genus because of its important phytochemical composition, biological activities, and safety. The Convolvulus genus contains various chemical profiles such as flavonoids, phenolic acids, coumarins, tannins, and essential oils. All the parts of these plants possess pharmacological activities such as antimicrobial, anticancer, and antioxidant activities. This investigation was designed to study the antioxidant and antihypoxic activities of C. fructicodus.

Materials and methods: The aerial parts were extracted by maceration with methanol as a solvent. In this experimental study, antioxidant activities were evaluated by four methods, DPPH and nitric oxide radical scavenging activities, iron chelatory capacity, and reducing power. Total phenolic and flavonoid contents were also investigated. High-performance liquid chromatography was used for the determination of phenolic compounds. The protective effects of extract at 62.5-250 mg/kg were evaluated against hypoxia-induced lethality in mice by three experimental models of hypoxia, i.e. asphyctic, haemic, and circulatory. The time it took for the mice to die (latency for death) was recorded in minutes. The Institutional Animal Ethical Committee of Mazandaran University of Medical Sciences approved the experimental protocol. In the asphyctic hypoxic model, phenytoin (50 mg/kg, i.p.) and in the next two tests, propranolol (20 mg/kg, i.p.) were used as the positive control. Normal saline (0.5 ml, i.p.) was used as the negative control. Analysis of variance was performed followed by Newman-Keuls multiple comparisons (by GraphPad Prism 8) to determine the differences in means. The extract did not show any metal-chelating activity in the chelating test.

Results: Total phenolic and flavonoid contents of the extract were 113.37 GAE and 20.32 QE, respectively. IC50 of extract for DPPH radical-scavenging activity and nitric oxide-scavenging were 85.28 and 177.40 µg/ml, respectively. The extract showed a good effect in reducing the power test and there was no significant difference between extract and standard in higher concentrations ($p>0.05$). In the haemic model, the extract showed a good and dose-dependent effect in all tested doses. The extract at 62.5 mg/kg increased the survival time by about 2 minutes ($P<0.01$). At 250 mg/kg, the extract showed a similar effect to propranolol. In the circulatory model, it showed very good completely dose-dependent effects. At 62.5 mg/kg, the extract increased the survival time by more than 2 minutes ($P<0.01$). The extract at 250 mg/kg increased the survival time by about 8 minutes ($P<0.0001$). The effect of the extract at 62.5 mg/kg was similar to propranolol. In the asphyctic model, the extract did not show activity in any of the tested doses.

Conclusion: The presence of phenolic compounds in the extract can be responsible for the antioxidant activity observed in the plant extract. By conducting anti-hypoxia tests in two models of haemic and circulatory models, the extract was able to show good protective effects in increasing the survival time of mice. The good antioxidant activity of this extract can be a possible mechanism for the anti-hypoxia activity.

Keywords: *Convolvulus*, asphyctic hypoxia, haemic hypoxia, circulatory hypoxia, antioxidant, flavonoid

J Mazandaran Univ Med Sci 2024; 34 (233): 203-212 (Persian).

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و چهارم شماره ۲۳۳ خرداد سال ۱۴۰۳ (۲۱۲-۲۰۳)

ارزیابی فعالیت آنتی اکسیدانی و آنتی هیپوکسی گیاه *Convolvulus fruticosus* در موش سوری

امین بارانی[۱]
سمانه رحیمی[۲]
محمد حسین حسین زاده[۳و۴]
احمد رمضانی[۵]
محمد علی ابراهیم زاده[۴و۶]

چکیده

سابقه و هدف: جنس *Convolvulus* (خانواده *Convolvulaceae*) یکی از جنس‌های مهم دارویی است که شامل حدود ۲۵۰ گونه است که به‌طور گسترده در سراسر جهان توزیع شده‌اند. بسیاری از محققان به جنس *Convolvulus* به دلیل ترکیبات فیتوشیمیایی مهم، فعالیت‌های بیولوژیکی و سلامتی در مصرف آن‌ها توجه کرده‌اند. این جنس حاوی پروفایل‌های شیمیایی مختلفی مانند فلاونوئیدها، اسیدهای فنلی، کومارین‌ها، تانن‌ها و اسانس‌ها می‌باشد. تمام قسمت‌های این گیاهان دارای فعالیت‌های دارویی مانند فعالیت‌های ضد میکروبی، ضدسرطانی و آنتی‌اکسیدانی هستند. این مطالعه به منظور بررسی فعالیت آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌هیپوکسی *C. fruticosus* طراحی شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، عصاره‌گیری اندام هوایی گیاه به روش خیساندن با حلال متانول انجام شد. فعالیت آنتی‌اکسیدانی با چهار روش بدام اندازی رادیکال آزاد DPPH، رادیکال ازاد نیتریک اکساید، تست احیاء کنندگی و تست شلاته‌کنندگی آهن سنجیده شد. محتوای تام فنلی و فلاونوئیدی ارزیابی شد. کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا برای تشخیص اسیدهای فنولیک در عصاره به کار رفت. اثر محافظتی عصاره در دوزهای ۲۵۰ mg/kg–۶۲/۵ در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با سه مدل خفگی، خونی و جریان خونی مورد اررزیابی قرار گرفت. زمان زنده ماندن موش‌ها به دقیقه اندازه‌گیری شد. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران نیز پروتکل آزمایشی را تایید کرد. در تست هیپوکسی خفگی، فنی‌توئین (۵۰ mg/kg، داخل صفاقی) و در دو تست بعدی پروپرانولول ۲۰ mg/kg ، داخل صفاقی) به‌عنوان کنترل مثبت به کار رفت. نرمال سالین به‌عنوان کنترل منفی به‌کار گرفته شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز با کمک نرم‌افزار گراف پد پریزم ۸ به منظور تعیین اختلاف بین میانگین‌ها استفاده شد.

یافته‌ها: محتوای تام فنولی و فلاونوئیدی عصاره به ترتیب معادل ۱۱۳/۳۷ میلی‌گرم گالیک اسید و ۲۰/۳۲ میلی‌گرم کوئرستین در هر گرم عصاره بود. مقدار IC_{50} در بدام اندازی رادیکال آزاد DPPH و نیتریک اکساید برای عصاره به‌ترتیب ۸۵/۲۸ و ۱۷۷/۴۰ میکروگرم در میلی‌لیتر به دست آمد. عصاره اثر خوبی در تست احیاکنندگی از خود نشان داد و اختلاف معنی‌داری بین عصاره و استاندارد در غلظت‌های بالاتر وجود نداشت($P>۰/۰۵$). عصاره در تست شلاته‌کنندگی اثری نداشت. عصاره در هیپوکسی خونی در تمامی دوزها، اثر خوب و وابسته به دوزی از خود نشان داد. در ۶۲/۵ mg/kg موجب افزایش حدود ۲ دقیقه در زمان بقاء در موش‌ها دقیقه شد($P<۰/۰۵$). عصاره در دوز ۲۵۰ mg/kg، اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد($P>۰/۰۵$). در هیپوکسی گردش خونی نیز عصاره در تمامی دوزها، اثرات خوب و وابسته به دوزی نشان داد. در ۶۲/۵ mg/kg، بیش از ۲ دقیقه موجب افزایش زمان زنده ماندن در موش‌ها شد($P<۰/۰۵$). عصاره در دوز ۲۵۰ mg/kg، ۸ دقیقه زمان بقا را افزایش داد($P<۰/۰۰۰۱$). تاثیر عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg و پروپرانولول مشابه بود($P>۰/۰۵$). در تست هیپوکسی خفگی، عصاره در هیچ یک از دوزهای تست شده فعالیتی از خود نشان نداد.

استنتاج: وجود ترکیبات فنلی در عصاره، می تواند مسئول ایجاد فعالیت آنتی‌اکسیدانی مشاهده شده در عصاره گیاه باشد. عصاره با انجام تست‌های مربوط به آنتی‌هیپوکسی در دو مدل هایپوکسی خونی و وابسته به گردش توانست اثرات محافظتی خوبی در افزایش زمان زنده ماندن موش‌های سوری در شرایط مختلف هیپوکسی از خود نشان دهد. فعالیت خوب آنتی‌اکسیدانی این عصاره می‌تواند مکانیسم احتمالیبرای فعالیت آنتی‌هیپوکسی باشد.

واژه های کلیدی: کونولوولوس، هیپوکسی گردش خونی، هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، آنتی‌اکسیدان، فلاونوئید

مولف مسئول: محمدعلی ابراهیم زاده–ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: zadeh20@yahoo.com
۱. دستیار شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. دانشجوی داروسازی، پردیس رامسر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
۳. دکتر داروساز، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵.. متخصص داروسازی بالینی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۶. استاد، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۲/۶/۱۲ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۲/۱۱/۲۵ تاریخ تصویب : ۱۴۰۳/۲/۲۲

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

مقدمه

رادیکال‌های آزاد اختلال و بیماری های زیادی از جمله ایسکمی، آترواسکلروزیس و سرطان ایجاد می کنند(۱). آنتی‌اکسیدان‌ها موجب کاهش این رادیکال‌های آزاد می‌شوند(۲). هیپوکسی می‌تواند به تغییرات زیان‌آوری منجرشده و عامل ایجاد برخی از مشکلات، تخریب‌های بافتی و مرگ و میر در بیماری‌های قلب و عروق است. ترکیبات آنتی‌هیپوکسی درپیشگیری و درمان این مشکلات به کار می‌روند(۳). هیپوکسی در مواردی چون ایسکمی، سکته، سرطان و کوهنوردی بروز می کند، لذا یافتن راه حلی که موجب تخفیف مشکلات ناشی از آن شود، تلاشی ضروری می‌باشد(۴). در مطالعات قبلی گیاهانی چون گزنه، زولنگ و گیاه ولیک با اثرات آنتی‌اکسیدانی خوب، فعالیت آنتی‌هیپوکسی بالایی از خود نشان دادند(۳،۸-۵). جنس *Convolvulus* ۲۵۰ گونه دارد. گیاهان متعلق به این جنس حاوی تعداد زیادی ترکیبات شیمیایی از جمله فلاونوئیدها، ترپنوئیدها، آنتراکینون‌ها، فنیل پروپانوئیدها، ساپونین‌ها، آلکالوئیدها و اسانس هستند(۹). آن‌ها درمان بیماری‌هایی مانند تب، از دست دادن حافظه، بیخوابی و بیماری‌های قلبی به کار می‌روند(۱۰). فعالیت‌های بیولوژیک *C. piloselifolius* به عنوان ضد زخم، *C. arvensis* و *C. piloselifolius* به عنوان مهارکننده رشد تومور و *C. prostratus* در برابر آلزایمر گزارش شده است(۱۱). اثر نوتروپیک، آرام بخش، نورودژنراتیو، آنتی اکسیدان، کاهش چربی خون و قند خون، تعدیل کننده ایمنی، ضد درد و التهاب، ضد میکروبی، ملین، بهبود زخم، افزایش دهنده حافظه و درمان فشارخون برای *C. pluricaulis* و *C. arvensis* نشان داده است(۱۳،۱۲). گیاه *C. fruticosus* درخچه‌ای تیغ‌دار، با شاخه‌های گسترده است. اطلاعات در خصوص اثرات بیولوژیک این گیاه بسیار اندک می‌باشد. کومارین‌ها، فلاونوئید، ساپونین و روغن فرار از آن گزارش شده است و محتوای الکالوئید این گیاه ۰/۰۸ درصد بوده و چند الکالوئید از جمله تروپین از آن گزارش شده است(۱۵،۱۴). گزارشی از فعالیت آنتی‌اکسیدانی این گیاه به دست نیامد، اما به‌طور غیرمستقیم از این فعالیت در تهیه نانو ذرات نقره و طلا استفاده شده است(۱۷،۱۶). در این تحقیق، ضمن اندازه‌گیری برخی ترکیبات فنولی، خاصیت آنتی اکسیدانی با روش‌های به دام اندازی رادیکال‌های آزاد DPPH و نیتریک اکساید، تست احیاءکنندگی و تست شلاته‌کنندگی آهن و فعالیت آنتی‌هیپوکسی با سه روش مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، اندام هوایی گیاه *C. fruticosus* از منطقه فیروزکوه جمع‌آوری شد. عصاره‌گیری با روش خیساندن در متانول انجام شد (راندمان ۶/۴ درصد)(۱۸).

تست‌های آنتی اکسیدانی

محتوای تام فنولی با استفاده از معرف فولین-سیوکالتو بر اساس مقالات قبلی اندازه و نتایج به صورت مقادیر هم ارز با استاندارد گالیک اسید بیان شد(۱۸). میزان فلاونوئید تام با روش رنگ سنجی انجام شد و به صورت معادل میلی‌گرم کوئرستین در گرم عصاره گزارش گردید(۱۸). به‌منظور تعیین فعالیت آنتی‌اکسیدانی، از روش DPPH استفاده شد. یک ml از غلظت‌های مختلف عصاره به ۱ ml محلول DPPH اضافه و پس از ۱۵ دقیقه، جذب در ۵۱۷ نانومتر قرائت شد. قدرت احیاکنندگی عصاره از طریق متد گزارش شده قبلی ارزیابی شد(۱۸). غلظت‌های مختلف از عصاره با بافر فسفات و محلول پتاسیم فری سیانید مخلوط شد و پس از ۲۰ دقیقه در دمای ۵۰، در مجاورت با تری کلرواستیک اسید قرار گرفت. پس از افزایش ۲/۵ میلی‌لیتر آب، ۰/۵ میلی‌لیتر محلول ۰/۱ درصد فریک کلراید، جذب در ۷۰۰ نانومتر قرائت شد(۱۸). به منظور ارزیابی میزان به دام‌اندازی نیتریک اکساید (NO)، عصاره آبی با غلظت‌های

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

مختلف با محلول سدیم نیتروپروساید عصاره مجاور شد و پس از افزایش واکنشگر گریس، جذب در ۵۴۶ نانومتر قرائت شد(۱۹). به منظور تعیین قدرت شلاته‌کنندگی آهن II، از معرف فروزین استفاده شد و جذب در طول موج ۵۶۲ نانومتر قرائت شد(۱۹).

روش تست‌های حیوانی

دوزهای ۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ mg/kg تهیه شد(۸،۳). از موش‌های سوری نر با وزن ۲۸-۲۵ گرم استفاده شد. درهیپوکسی خونی از نیتریت‌سدیم و در هیپوکسی گردش خونی از سدیم فلوراید به‌عنوان عامل ایجادکننده هیپوکسی استفاده شد. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره، عامل ایجاد هیپوکسی به‌صورت i.p. تزریق شد. اثر ضد هیپوکسی به صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با گروه نرمال سالین بیان گردید. در هیپوکسی خفگی، ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره، حیوان در یک محفظه شیشه‌ای دربسته قرار گرفت. موش‌ها بر اثر هیپوکسی مردند. در تمامی تست ها در هر گروه از ۵ سر موش استفاده گردید(۸،۳). کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی مازندران پروتکل آزمایشی را تایید کرد (IR.MAZUMS..REC.1398.5999). کلیه اطلاعات به صورت Mean±SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین‌ها به کار رفت. نتایج با احتمال P<۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

جداسازی به کمک کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا HPLC

سیستم HPLC (مدل K-1001) مجهز به سیستم تزریق Rheodyne، با حجم تزریق ۲۰ µl و آشکارساز اسپکتروفتومتری UV-vis مدل K-2600 از Knauer آلمان، از ستون ODS-C18 استفاده شد. تمامی حلال‌ها با خلوص HPLC بود. سیستم گرادیانت شامل حلال A (متانول) و حلال B (شامل: آب دیونیزه و اسید استیک گلاسیال ۹ درصد) بود(۱۶). اپی‌کاتشین، گالیک اسید، کافئیک اسید، پارا کوماریک اسید، فرولیک اسید و روتین برای شناسایی و تعیین مقدار استفاده شدند.

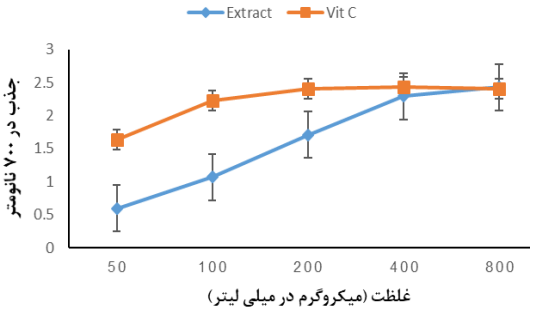
یافته‌ها و بحث

محتوای تام فنولی موجود در عصاره معادل ۶/۵۸±۱۱۳/۳۷ میلی گرم گالیک اسید در گرم عصاره و محتوای تام فلاونوئیدی معادل ۲/۱۹±۲۰/۳۲ میلی گرم کوئرستین در گرم عصاره به‌دست آمد. در تست به دام‌اندازی رادیکال آزاد DPPH، مقدار IC_{50} برای عصاره ۸۵/۲۸ و برای آسکوربیک اسید ۴۹۲/۸۲ µg/ml به‌دست آمد. در سایر مطالعات، عصاره اتانلی گیاه *C. pilosellifolius* در این مدل، IC_{50} برابر ۳۸/۰ µg/ml از خود نشان داد. عصاره متانلی گیاه *C. arvensis* پس از تهیه فراکسیون‌های مختلف، در مدل به دام اندازی رادیکال DPPH، IC_{50} در محدوده ۱۰۰-۵۱ µg/ml از خود نشان داد. این مقدار برای *C. prostrates* در فراکسیون‌های مختلف بین ۱۴/۵ تا ۲۷۵/۰ µg/ml بود(۹). عصاره متانلی *C. pluricaulis* پس از تهیه فراکسیون‌های مختلف، در مدل به دام اندازی رادیکال DPPH، IC_{50} برابر ۴۱ µg/ml از خود نشان داد(۲۰). عصاره متانلی و اتیل استاتی C. arvensis، در مدل به دام اندازی رادیکال DPPH، IC_{50} معادل ۱۳۱/۰۳ و ۴۳/۲۱ µg/ml از خود نشان داد(۲۱). فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره متانلی در تحقیق حاضر در جایگاه میانه‌ای قرار داشت. نمودار شماره ۱، قدرت احیاکنندگی عصاره را در مقایسه با ویتامین ث نشان می‌دهد. در غلظت‌های ۴۰۰ و ۸۰۰µg/ml، عصاره اثر مشابهی در مقایسه با ویتامین ث از خود نشان داد. در تست قدرت احیاکنندگی از گیاه *C. arvensis*، عصاره متانولی و عصاره اتیل استاتی تهیه شد که هر دو پتانسیل خوبی نشان دادند اما فعالیت عصاره اتیل استاتی بسیار بالاتر بود(۲۱).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir



نمودار شماره ۱: قدرت احیاکنندگی عصاره اندام هوایی *C. fruticosus* و ویتامین ث

در تست به دام اندازی رادیکال نیتریک اکساید، مقدار IC_{50} برای عصاره ۱۷۷/۴۰ و برای کوئرستین ۱۹۴ µg/ml به دست آمد. در این مدل، عصاره متانلی و اتیل استاتی گیاه *C. arvensis*، IC_{50} معادل ۱۳۰/۱۲ و ۵۷/۵۰ µg/ml از خود نشان دادند که از گونه تست شده در تحقیق حاضر قوی‌تر بود(۲۱). نیتریک اکساید به‌عنوان یک پیام رسان عصبی، نقش زیادی از جمله گشادکننده عروق و ضد توموری ایفا می‌کند. مهارکننده‌های اکسید نیتریک اثرات مفیدی بر برخی از جنبه‌های التهاب و آسیب بافتی دارند(۲۲،۲۳). هیپوکسی موجب القاء تولید بیش از حد NO و تولید آنزیم مربوطه نیتریک اکساید سنتاز می‌گردد. هیپوکسی موجب افزایش پراکسیداسیون چربی می گردد. مهار کننده‌های نیتریک اکساید سنتاز موجب کاهش پراکسیداسیون چربی‌ها می‌شود. بر این اساس به دام اندازی نیتریک اکساید اثر ضد هایپوکسی خواهد داشت. از سوی دیگر، هیپوکسی موجب افزایش قابل ملاحظه ذرات فعال اکسیژن می‌گردد، بنابراین آنتی‌اکسیدان‌ها به‌عنوان آنتی‌هیپوکسی مطرح می‌شوند(۲۴). بر این پایه، تاثیر عصاره‌ها در تست‌های آنتی هیپوکسی نیز بررسی شد.

عصاره فعالیت ضعیف شلاته‌کنندگی آهن II از خود نشان داد. در غلظت ۴۰۰ µg/ml توانست مهار ۸/۵ درصدی از خود نشان دهد. میزان IC_{50} ترکیب EDTA (ترکیب استاندارد) ۱۸/۰۴ µg/ml به‌دست آمد. در تست شلاته‌کننده آهن برای *C. prostrates* مقدار IC_{50} برابر ۱۴/۸۲ µg/ml گزارش شده است(۹). خاصیت آنتی‌اکسیدانی *C. prostratus* در یک مدل حیوانی نیز تایید شده است. *C. prostratus* اثر محافظتی عصبی در موش‌های صحرایی نشان داد و مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی مغز را در نقص‌های حرکتی ناشی از اسید نیتروپروپیونیک و آسیب اکسیداتیو تسریع کرد(۲۵). عصاره اتانولی *C. pluricaulis* فعالیت آنتی‌اکسیدانی قابل توجهی از خود نشان داد. فعالیت مهار رادیکال سوپراکسید (۸۸/۷۷ درصد). مطالعات فیتوشیمیایی اولیه روی عصاره وجود فلاونوئیدها را در عصاره اتانولی نشان داد(۱۲).

فعالیت محافظتی کبدی *C. arvensis* در سمیت کبدی ناشی از پاراستامول در موش مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که عصاره اتانولی *C. arvensis* (۲۰۰ و ۵۰۰ mg/kg) باعث کاهش معنی‌دار سطح آنزیم‌های کبدی و بیلی روبین تام شد. تحقیقات هیستوپاتولوژیک از اثرات محافظتی کبدی *C. arvensis* حمایت کرد(۱۳). یک مطالعه روی فیلم مبتنی بر ژلاتین حاوی *C. arvensis* اثر آنتی اکسیدانی قوی در جلوگیری از تخریب لیپید در گوشت ماهیچه‌ای نشان داد(۲۲). در مجموع گونه‌ها مختلف در این بخش فعالیت آنتی‌اکسیدانی خوبی دارند.

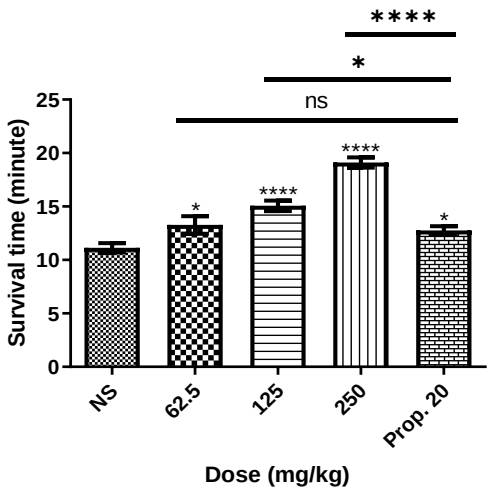
عصاره در هیپوکسی خونی در تمامی دوزها، اثر خوب و وابسته به دوزی از خود نشان داد. در ۶۲/۵ mg/kg موجب افزایش زمان بقاء در موش‌ها از ۱۱/۸۰±۰/۶۷ دقیقه به ۱۳/۶۱±۰/۳۷ دقیقه شد($P<0/05$). در دوز ۲۵۰ mg/kg این افزایش به ۱۵/۳۹±۲/۰۹ دقیقه رسید($P<0/01$). عصاره در دوز ۲۵۰ mg/kg، اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد. در هیپوکسی گردش خونی نیز عصاره در تمامی دوزها، اثرات خوب و وابسته به دوزی نشان داد. در ۶۲/۵ mg/kg، موجب افزایش زمان زنده ماندن در موش‌ها از ۱۱/۱۳±۱/۲۲ دقیقه به ۱۳/۲۷±۱/۸۳ دقیقه شد($P<0/05$). با افزایش دوز به ۱۲۵ mg/kg این زمان به ۱۵/۰۶±۱/۰۸ دقیقه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

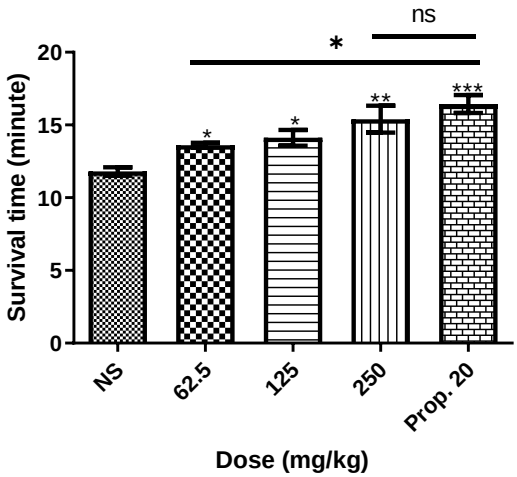
رسید(P<۰/۰۰۰۱). عصاره در دوز ۲۵۰ mg/kg تاثیر بسیار خوبی از خود نشان داد (۸ دقیقه افزایش) (P<۰/۰۰۰۱). تاثیر عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg و پروپرانولول مشابه بود. در دوز ۱۲۵ mg/kg بهتر از پروپرانولول (P<۰/۰۵) و در دوز ۲۵۰ mg/kg بسیار قوی تر از آن بود(P<۰/۰۰۰۱) (نمودار شماره ۲). در تست هیپوکسی خفگی، عصاره در هیچ یک از دوزهای تست شده فعالیتی از خود نشان نداد.



نمودار شماره ۲: فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره متانولی اندام هوایی گیاه *C. fruticosus* در هیپوکسی گردش خون
*: اختلاف نسبت به گروه کنترل نرمال سالین (کنترل منفی)،
****:P<۰/۰۰۰۱، *: P<۰/۰۵، not significant : ns

نقش هیپوکسی به عنوان یک عامل مهم در پاتوژنز برخی بیماری‌ها مانند پلی سیتمی، اختلالات قلبی ریوی و کووید-۱۹ مشخص شده است(۲۶). ترکیبات طبیعی و برخی داروها فعالیت آنتی‌هیپوکسی خوبی دارند و بر این اساس پتانسیل استفاده در درمان محدوده وسیعی از بیماری‌ها را دارند(۲۷). مدل هیپوکسی خفگی شرایط کمبود اکسیژن را در سلول شبیه‌سازی می‌کند. در گزارش‌های پیشین، عصاره متانولی برگ گیاه مورد و عصاره متانولی گل سیر در دوز ۱۲۵ mg/kg، عصاره اتانولی برگ *Aloysia citrodora* و عصاره متانولی اندام هوایی *Vicia cracca* در دوز ۲۵۰ mg/kg توانسته بودند زمان زنده ماندن موش‌های آزمایشگاهی را در حد فنی‌توئین افزایش دهند(۳۱-۲۸). در عین حال اثرات قابل توجهی در این مدل از برخی گیاهان هم‌چون سیاه ولیک و سرخ ولیک حتی تا دوزهای ۴۰۰ mg/kg مشاهده نشد(۸). عصاره ریشه فرولا پرسیکا نیز در دوز ۶۲/۵ موثر نبود(۳۲). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که عصاره اثری در این مدل از هیپوکسی ندارد.

در مدل هیپوکسی خونی، عصاره در تمامی دوزها اثر خوب و وابسته به دوزی از خود نشان داد. در این تست پروپرانولول mg/kg ۲۰ زمان مرگ موش‌ها را به ۵/۷ دقیقه افزایش داد(P<۰/۰۰۱). عصاره در دوز mg/kg ۲۵۰، اثری مشابه پروپرانولول از خود نشان داد (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: فعالیت آنتی هایپوکسی عصاره متانولی اندام هوایی گیاه *C. fruticosus* در هیپوکسی خونی در موش سوری نر
*: اختلاف نسبت به گروه کنترل نرمال سالین (کنترل منفی)،
****:P<۰/۰۰۰۱، *: P<۰/۰۵، not significant : ns

پروپرانولول از عضله قلب در برابر اثرات مضر هیپوکسی و ایسکمی محافظت می‌کند. این دارو فعالیت تنفسی میتوکندریایی را بهتر می‌کند. عضله قلب در پاسخ به هیپوکسی، کاتکول آمین‌ها را آزاد می‌کند که حساسیت عضله قلب را به کمبود اکسیژن افزایش می‌دهند. پروپرانولول از این عمل جلوگیری می‌کند(۳۳). در این

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]
Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

مدل عصاره اتانولی اندام هوایی *Delphinium elbursense* و عصاره متانولی میوه بامیه در دوز ۱۰۰۰ mg/kg توانستند زمان زنده ماندن را به ترتیب تا ۱/۹۴±۱۹/۲۳ و ۰/۳۳±۲۲/۱۸ دقیقه افزایش دهند(P<۰/۰۰۱)(۳۵،۳۴). هم‌چنین گزارش‌هایی از اثرگذاری تعدادی از گیاهان همچون عصاره هیدروالکلی *Arenaria kansuensis* در دوز ۶۰۰ mg/kg، عصاره متانولی گل آذین زولنگ در دوز ۶۰۰ mg/kg، عصاره هیدروالکلی گل‌های *Eriobotrya japonica* در دوز ۵۰۰ mg/kg، عصاره متانولی گل گردو و گل سیر در دوز ۱۲۵ mg/kg و عصاره آبی اندام هوایی *Hypericum scabrum* در دوز ۳۱/۲۵ mg/kg به چاپ رسیده است(۳۹،۲۹،۳-۳۶). در مدل هایپوکسی گردش خون، عصاره حتی در ۶۲/۵ mg/kg، موجب افزایش زمان زنده ماندن در موش‌ها به میزان ۲/۱ دقیقه شد که مشابه تاثیر پروپرانولول بود. تاثیر عصاره در دوز ۱۲۵ mg/kg بهتر از پروپرانولول و در دوز ۲۵۰ mg/kg بسیار قوی‌تر از آن بود (P<۰/۰۰۰۱). سدیم فلوراید در هایپوکسی وابسته به گردش خون باعث لیز شدن هموگلوبین و درنتیجه کاهش ظرفیت حمل اکسیژن می‌گردد(۳). در مطالعات پیشین، فراکسیون پلی فنول میوه سیاه ولیک و سرخ 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 ۹/۸۱±۳۸/۶۷ و ۸/۳۲±۲۶/۴۴ دقیقه افزایش دهند که بسیار قابل توجه بود (P<۰/۰۰۱)(۸). هم‌چنین فراکسیون پلی‌فنولی 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 اثرات قابل توجهی از خود نشان دادند(۳۰،۲۸،۳). در گزارش اخیر، عصاره گیاه ختمی در دوز ۱۲۵ mg/kg زمان بقا را نسبت به گروه کنترل به‌طور معنی داری حدود ۴ دقیقه افزایش داد(۴۰).

عصاره اتانولی کل گیاه *C. pluricaulis* یک اثر اینوتروپیک منفی بر روی میوکارد دوزیستان و پستانداران اعمال کرد(۴۱). از عصاره اتانلی *C. arvensis* اثر گشادکنندگی عروق در آئورت خرگوش گزارش شده است(۱۳). این کار به واسطه کانال‌های پتاسمی وابسته به کلسیم انجام می‌شود. این اثرات مفید می‌تواند در کاهش علایم هیپوکسی مفید باشد و زمان مرگ را در جانداران به تاخیر اندازد.

نتایج HPLC نشان داد که عصاره حاوی ۱۴/۴ میلی گرم اپی کاتشین، ۱۵/۲ میلی‌گرم پارا کوماریک اسید، ۷/۰ میلی‌گرم فرولیک اسید و ۱۵/۸ میلی‌گرم روتین/ گرم پودر می‌باشد(۱۶). اخیرا از ترکیبات فنلی، شامل برخی اسیدهای فنلی و فلاونوئیدها فعالیت آنتی هیپوکسی گزارش شده است(۴۳،۴۲). حضور این ترکیبات در عصاره می‌تواند پاسخ‌گوی اثرات آنتی‌هیپوکسی مشاهده شده باشد. ارتباط مستقیم بین حضور ترکیبات فنلی و فعالیت آنتی اکسیدانی در گیاهان نیز قبلا اثبات شده است(۴۴). در انجام این کار بهتر بوده است، یکی از فاکتورهای نشان‌دهنده هایپوکسی مانند ارزیابی مقدار اشباع اکسیژن یا سطح خونی فاکتور القا شده با هایپوکسی سنجیده شود؛ اما عملا بودجه لازم برای انجام این آزمایشات وجود نداشت(۴۵). این موضوع به عنوان محدودیت کار ذکر گردد و پیشنهاد می‌شود، سایر محققان این مورد در نظر بگیرند.

عصاره در دو مدل هایپوکسی خونی و گردش خونی توانست اثرات محافظتی خوبی در افزایش زمان زنده ماندن موش‌ها در شرایط مختلف هیپوکسی از خود نشان دهد. وجود همین ترکیبات فنلی می‌تواند به‌عنوان عاملی در بروز این فعالیت باشد. فعالیت خوب آنتی‌اکسیدانی این عصاره می‌تواند مکانیسم احتمالی برای بروی فعالیت آنتی هیپوکسی باشد.

سپاسگزاری

این مقاله، حاصل پایان‌نامه رشته داروسازی خانم سمانه رحیمی در دانشکده داروسازی پردیس رامسر می‌باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

References

1. Nabavi SF, Nabavi SM, Ebrahimzadeh MA, Jafari N, Yazdanpanah S. Biological activities of freshwater algae, Spirogyra singularis Nordstedt. J Aquat Food Prod Technol 2013; 22(1): 58-65.
2. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami B. Free radical scavenging ability of methanolic extract of Hyoscyamus squarrosus leaves. Pharmacologyonline 2009; 2: 796-802.
3. 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.
4. Ostrovskaya RU. Differences in the mechanism of antihypoxic action of benzodiazepine receptor agonists and muscimol. Biull Eksp Biol Med 2008; 98(10): 436-439.
5. Ebrahimzadeh MA, Gharekhani M, Ghorbani M, Dargany P. Effect of extract of aerial parts of Urtica dioica (Urticaceae) on the stability of soybean oil. Trop J Pharm Res 2015; 14(1): 125-131.
6. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM. Antioxidant activity of leaves and inflorescence of Eryngium caucasicum Trautv at flowering stage. Pharmacog Res 2009; 1(6): 435-439.
7. Ebrahimzadeh M, Bahramian F. Antioxidant activity of Crataegus pentaegyna subsp. elburensis fruits extracts. Pak J Biol Sci 2009; 12(5): 413-419.
8. 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.
9. Salehi B, Krochmal-Marczak B, Skiba D, Patra JK, Das SK, Das G, et al. Convolvulus plant—A comprehensive review from phytochemical composition to pharmacy. Phytother Res 2020; 34(2): 315-328.
10. Sethiya NK, Mishra S. Review on ethnomedicinal uses and phyto-pharmacology of memory boosting herb Convolvulus pluricaulis Choisy. Australian J Med Herbalism 2010; 22(1): 19-25.
11. Rachitha P, Krupashree K, Jayashree GV, Kandikattu HK, Amruta N, Gopalan N,et al. Chemical composition, antioxidant potential, macromolecule damage and neuroprotective activity of Convolvulus pluricaulis. J Tradit Complement Med 2018; 8(4): 483-496.
12. Egamberdieva D, Jabborova D. Medicinal plants of Uzbekistan and their traditional uses. In: Vegetation of Central Asia and Environs. Springer Nature Switzerland AG; 2018. p. 211-237.
13. Al-Snafi AE. The chemical constituents and pharmacological effects of Convolvulus arvensis and Convolvulus scammonia-A review. IOSR J Pharm 2016; 6 (6): 64-75.
14. Okhunov II, Mirzaev Yu R, Bobakulov KhM, Abdullaev ND, Aripova SF. Constituents of Convolvulus fruticosus and pharmacological activity of the main alkaloid cuscohygrine. Chem Nat Compd 2016; 52: 558-559.
15. Abu-Shandi KH, Al-Soufi H, Sawalqa M. A Quick GC/MS Method correlated with LC/MS/MS for the identification of medicinal natural products in Convolvulus arvensis: an injury healing plant. Eurasian J Anal Chem 2015; 10(3): 137-149.
16. Shirzadi-Ahodashti M, Mizwari ZM, Hashemi Z, Rajabalipour S, Ghoreishi SM, Mortazavi-Derazkola S, Ebrahimzadeh MA.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

Discovery of high antibacterial and catalytic activities of biosynthesized silver nanoparticles using C. fruticosus (CF-AgNPs) against multi-drug resistant clinical strains and hazardous pollutants. Environ Technol Innov 2021; 23: 101607.

17. Ebrahimzadeh MA, Naghizadeh A, Mohammadi-Aghdam S,Khojasteh H, Ghoreishi SM,Mortazavi-Derazkola S. Enhanced catalytic and antibacterial efficiency of biosynthesized Convolvulus fruticosus extract capped gold nanoparticles (CFE@ AuNPs). J Photochem Photobiol B: Biology 2020; 209: 111949.
18. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami B. Antioxidant activity of aqueous extract of Pyrus boissieriana fruit. Pharmacologyonline 2009; 1: 1318-1323.
19. Nabavi SM, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Bahramian F. In vitro antioxidant activity of Phytolacca americana berries. Pharmacologyonline 2009; 1: 81-88.
20. Verma S, Sinha R, Kumar P, Amin F, Jain J, Tanwar S. Study of Convolvulus pluricaulis for antioxidant and anticonvulsant activity. Cent Nerv Syst Agents Med Chem 2012 ;12(1): 55-59.
21. Thakral J, Borar S, Kalia AN. Antioxidant potential fractionation from methanol extract of aerial parts of Convolvulus arvensis Linn, (Convolvulaceae). Int J Pharm Sci Drug Res 2010; 2(3): 219-223.
22. Azman NAM, Gallego MG, Juliá L, Fajari L and Almajano MP. The effect of Convolvulus arvensis dried extract as a potential antioxidant in food models. Antioxidants 2015; 4(1): 170-184.
23. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Pourmorad F. Nitric oxide radical scavenging potential of some Elburz medicinal plants. Afr J Biotechnol 2010; 9(32): 5212-5217.
24. Barani A, Motafeghi F, Eghbali M, Mansourian D, Mirzaalilou S, Dadollahi Sarab P, Ebrahimzadeh MA. Evaluation of antihypoxic activities of Feijoa sellowiana, Nepeta pogonosperma and Cucumis melo in mice. J Mazandaran Uni Med Sci 2023; 33(226): 14-27 (Persian).
25. Kaur M, Prakash A, Kalia AN. Neuroprotective potential of antioxidant potent fractions from Convolvulus pluricaulis Chois. in 3-nitropropionic acid challenged rats. Nutr Neurosci 2016; 19(2): 70-78.
26. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. Clin Pract 2020; 10(2): 24-30.
27. 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.
28. 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).
29. Shahbazee M, Mohammadyan M, Ali Ebrahimzadeh M. Antihypoxic activities of Allium sativum flower in mice. J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(175): 145-149 (Persian).
30. 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 2019; 1(4): 1-7 (Persian).
31. Ataee R, Hasani H, Mohammadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of aerial parts and roots of Ferula persica in

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir

Archive of SID.ir

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

32. 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.
33. Ebrahimzadeh M, Nabavi S, Nabavi S, Mahmoudi M, Eslami B, Dehpour A. Biological and pharmacological effects of Delphinium elbursense. Afr J Biotechnol 2010; 9(34): 5542-5549.
34. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Eslami B. Antihypoxic and antioxidant activity of Hibiscus esculentus seeds. Grasas Y Aceites 2010; 61(1): 30-36.
35. 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.
36. 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.
37. Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Mahmoudi M, Rad SK. Biological activities of Juglans regia flowers. Rev Bras Farmacogn 2011; 21(3): 465-470.
38. 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.
39. Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of Hibiscus rosa sinensis in Mice. J Mazandaran Uni Med Sci 2020; 30(186): 133-140 (Persian).
40. Nahata A, Patil UK, Dixit VK. Anxiolytic activity of Evolvulus alsinoides and Convulvulus pluricaulis in rodents. Pharm Biol 2009; 47(5): 444-451.
41. Masoomzadeh F, Khan BA, Alshahrani SM, Alqahtani A, Ebrahimzadeh MA, Khalili M. Protective effects of rutin and chlorogenic acid against antihypoxic conditions in mice. Pak J Pharm Sci 2021; 34(5): 1679-1683.
42. Barani A, Rezaee H, Dinee K, Ebrahimzadeh MA. Evaluation of antihypoxic activities of naringin and naringenin in asphyxia, haemic and circulatory hypoxia models in mice. J Mazandaran Uni Med Sci 2024; 34(232): 204-212 (Persian).
43. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Bahramian F, Bekhradnia AR. Antioxidant and free radical scavenging activity of H. officinalis L. var. angustifolius, V. odorata, B. hyrcana and C. speciosum. Pak J Pharm Sci 2010; 23(1): 29-34.
44. Malekan M, Ebrahimzadeh MA, Sheida F. The role of Hypoxia-Inducible Factor-1alpha and its signaling in melanoma. Biomed Pharmacother 2021; 141: 111873.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-09-15]

Archive of SID.ir