Archi

ORIGINAL ARTICLE

Antihypoxic Activities of Sambucus ebulus Leaf and Fruit and Myrtus communis Leaf in Mice

Kian Kaveh[1],
Mahsa Mohamadyan[1],
Mohammad Ali Ebrahimzadeh[2]

[1] Pharmacy student, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Professor, Pharmaceutical Sciences Research Center, Hemoglobinopathy Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 14, 2018 ; Accepted July 17, 2018)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

Abstract

Background and purpose: Hypoxia occurs especially in heart diseases and could lead to death. Compounds with antioxidant activity could display antihypoxic property. *Sambucus ebulus* (SE) and *Myrtus communis* (Myrtle) are well known plants with distinctive antioxidant activities. To the best of our knowledge there are no reports on their antihypoxic activities.

Materials and methods: Protective effects of SE fruit and leaf and Myrtle leaf methanol extracts were evaluated against hypoxia-induced lethality in mice by three experimental models of hypoxia, asphyctic, haemic and circulatory. Data was analyzed applying analysis of variance and Newman-Keuls test.

Results: Antihypoxic activity was pronounced in asphyctic model for Myrtle extract. The extract at 125 mg/kg prolonged survival time ($P<0.001$). In circulatory model, the SE leaf extract showed a marked protective activity. This extract at 62.5 mg/kg prolonged survival time ($P<0.001$). Myrtle extract at 62.5 mg/kg also prolonged survival time ($P<0.01$). In haemic model, SE extracts significantly prolonged survival time. At 125 mg/kg, the leaf extract was capable of keeping the mice alive for a longer time ($P<0.001$). Also, it prolonged survival time at 62.5 mg/kg ($P<0.01$).

Conclusion: The extracts showed suitable protective effects against hypoxia in some models. Myrtle and SE fruit extracts were the most effective extracts. Compared to the control group, they significantly prolonged survival time in a dose dependent manner.

Keywords: asphyctic hypoxia, haemic hypoxia, circulatory hypoxia, Myrtle, *Myrtus, Sambucus ebulus*

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(176): 61-73 (Persian).

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

www.SID.ir

Archive of SID

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره ۱۷۶ شهریور سال ۱۳۹۸ (۷۳-۶۱)

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی برگ و میوه پلم و برگ مورد در موش سوری

کیان کاوه[1]
مهسا محمدیان[1]
محمد علی ابراهیم زاده[2]

چکیده

سابقه و هدف: هیپوکسی به خصوص در بیماری‌های قلبی و ایسکمی رخ داده و در نهایت منجر به مرگ می‌شود. ترکیبات آنتی‌اکسیدان می توانند فعالیت آنتی هیپوکسی نشان دهند. پلم و مورد، گیاهان شناخته شده‌ای هستند که فعالیت آنتی‌اکسیدانی خوبی دارند، اما فعالیت آنتی هیپوکسی آن ها هنوز گزارش نشده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، اثر محافظتی عصاره متانلی میوه و برگ پلم و برگ مورد در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با سه مدل هیپوکسی خفگی، خونی و جریان خونی بررسی شد. نتایج با آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز تفسیر شد.

یافته‌ها: عصاره مورد در هیپوکسی خفگی بسیار موثر بود. در دوز ۱۲۵ mg/kg زمان زنده ماندن را به مراتب بیشتر از کنترل افزایش داد ($P <$ ۰/۰۰۱). در هیپوکسی جریان خونی، عصاره برگ پلم فعالیت خیلی خوبی از خود نشان داد. در دوز ۶۲/۵ mg/kg زمان زنده ماندن را طولانی کرد ($P <$ ۰/۰۰۱). عصاره مورد نیز در همین دوز موثر بود ($P <$ ۰/۰۱). در مدل خونی، عصاره‌های پلم به طور معنی‌دار زمان زنده ماندن را افزایش دادند. در دوز ۱۲۵ mg/kg عصاره برگ پلم زمان زنده ماندن را افزایش داد ($P <$ ۰/۰۰۱). این عصاره در دوز ۶۲/۵ mg/kg نیز موثر بود ($P <$ ۰/۰۱).

استنتاج: عصاره‌ها فعالیت محافظتی خوبی در برخی مدل‌ها از خود نشان دادند. عصاره‌های مورد و میوه پلم موثرترین عصاره بودند. این عصاره‌ها از نظر آماری به طور قابل ملاحظه‌ای و به صورت وابسته به دوز، زمان زنده ماندن را نسبت به گروه کنترل در موش‌ها افزایش دادند.

واژه های کلیدی: هیپوکسی خفگی، هیپوکسی خونی، هیپوکسی جریان خون، میرتل، میرتوس، پلم

مقدمه

عدم تعادل بین عرضه کم اکسیژن و مصرف زیاد آن موجب هیپوکسی می‌گردد. کمبود اکسیژن به خصوص در سطح مغز می‌تواند به تغییرات زیان‌آور در ساختار و عملکرد بافت مغز منجر گردد. بر این اساس هر ترکیب و یا داروئی که باعث پایداری و مقاومت مغز در مقابل ایسکمی یا هیپوکسی گردد، از نقطه نظر درمانی قابل توجه خواهد بود(۱). هیپوکسی، کاهش اکسیژن در بدن، عامل ایجاد بسیاری از مشکلات، تخریب‌های بافتی و مرگ و میر در بیماری‌های قلب و عروق است. ترکیبات آنتی‌هیپوکسی به منظور پیشگیری و درمان این مشکلات

مولف مسئول: محمدعلی ابراهیم زاده- ساری: کیلومتر ۱۷ جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail:zadeh20@yahoo.com
۱. دانشجوی داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجوئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات علوم داروئی، پژوهشکده هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۳۹۷/۸/۲۳ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :۱۳۹۷/۸/۲۷ تاریخ تصویب : ۱۳۹۸/۴/۲۶

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

به کار میروند(۳،۲). هیپوکسی تغییرات زیادی در فعالیت انواع آنزیم ها در بدن ایجاد می کند(۲). همچنین هیپوکسی معمولاً معضلاتی مانند ایسکمی، خونریزی، سکته، تولد نوزاد نارس و سایر مشکلات قلبی عروقی را ایجاد می کند. از این رو یافتن راه حل و درمانی که موجب تخفیف و کاهش مرگ و میر ناشی از آن شود، تلاشی ضروری به نظر می‌رسد(۵،۴). گرچه مکانیسم جراحت ناشی از هیپوکسی و مرگ سلولی هنوز به درستی مشخص نشده است، اما نشان داده شده است که هیپوکسی موجب القاء تولید بیش از حد نیتریک اکساید و تولید آنزیم نیتریک اکساید سنتاز iNOS می گردد. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد فاکتورهایی که موجب ترانس کریپشن iNOS می گردد، در هیپوکسی تغییر می‌یابد. هیپوکسی موجب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، فاکتور آلفا (نکروز توموری)، پراکسیداسیون چربی، تولید پروستا گلاندین E2، فعالیت کاسپاز ۳ و ۹ و آزادسازی سیتوکروم C از میتوکندری، القاء فاکتور آپوپتوزیس و اندونوکلوآز G می گردد. شواهد نشان می‌دهند که down regulation نیتریک اکساید سنتاز می‌تواند جراحت سلولی ناشی از هیپوکسی را کاهش دهد. مهارکننده‌های iNOS موجب کاهش پراکسیداسیون چربی‌ها و تشکیل آپوپتوزوم می گردد(۵،۴). بنابراین به دام اندازی نیتریک اکساید اثر ضدهایپوکسی خواهد داشت. از سوی دیگر، از آن‌جا که ثابت شده که هیپوکسی موجب افزایش قابل ملاحظه ذرات فعال اکسیژن می گردد(۶)، آنتی‌اکسیدان‌ها به عنوان آنتی‌هیپوکسی مطرح می‌شوند.

از سویی دیگر، در تومورهای جامد، عروق خونی به طور غیر طبیعی شکل گرفته و عملکرد درستی ندارند. این امر موجب می‌شود تا نتوانند اکسیژن و مواد غذایی کافی برای رشد تومور را تهیه کنند(۷). گرچه کاهش فشار اکسیژن می‌تواند برای برخی سلول ها کشنده باشد، بسیاری از سلول‌های توموری تحت این شرایط هیپوکسی می توانند زنده بمانند(۸). سلول های توموری در هیپوکسی به رادیوتراپی و شیمی درمانی مقاوم هستند؛ علاوه بر این، شرایط هیپوکسی از طریق چند روش مستقیم و غیر مستقیم موجب گسترش و متاستاز تومور می‌شود(۸). هیپوکسی به طور معمول در برخی سرطان های سر و گردن وجود دارد و به عنوان یک ریسک فاکتور در تشخیص شناخته شده است(۹). بر این اساس ترکیبات آنتی هیپوکسیک را می‌توان به عنوان داروی ضد سرطان یا حداقل داروی کمکی در درمان آن در نظر گرفت.

اخیراً از تعدادی از گیاهان از جمله گزنه(۱۰)، زولنگ(۱۲،۱۱) و قارچ زرد کیجا(۱۳)، اثرات آنتی اکسیدانی گزارش شده و در همین راستا مطالعاتی در زمینه ی فعالیت آنتی هیپوکسی نیز از همین گیاهان به چاپ رسیده است(۱۴،۱). برخی از این گیاهان، مانندگیاه گزنه گیاه شناخته شده ای در مصارف قلبی عروقی بوده(۱۵) که به نظر می‌رسد گزارش وجود اثر آنتی‌هیپوکسی توانسته است مکانیسم جدیدی برای بروز این اثرات مفید ارائه دهد.

پلم با نام علمی *Sambucus ebulus* L از خانواده شوندیان Caprifoliaceae بوده که در شمال ایران به وفور یافت می‌شود. در طب سنتی از این گیاه جهت درمان بیماری‌های التهاب مفصلی مانند آرتریت روماتوئید، التهابات ناشی از گزش حشرات، در گلو درد و نیز در موارد متعدد دیگر استفاده می‌شود(۱۶). این گیاه دارای اثر دافع حشرات، ضد بواسیر و ضد هلیکوباکتر بوده و در درمان زخم‌های عفونی، ادم، اگزما، کهیر، التهاب و روماتیسم نیز به کار می‌رود(۱۷). برگ‌های این گیاه حاوی آلکالوئیدها بوده و از برگ و میوه این گیاه ترکیبات فلاونوئید، آنتوسیانین و تانن گزارش شده است(۱۶). موادی از قبیل مشتقات کافئیک اسید، ایبولیتین‌ها و مواد فرار نیز از اجزای مختلف گیاه گزارش شده است(۱۸). عصاره متانولی میوه، برگ و ریزوم این گیاه (پس از استخراج با هگزان و اتیل استات) و همچنین عصاره هگزانی اندام هوائی این گیاه اثر ضد

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

التهابی خوبی از خود نشان داده‌اند(۱۸). به نظر می‌رسد که نقش ضد التهابی به واسطه‌ی مهار TNFα باشد. اورزولیک اسید به عنوان یکی از اجزای ضد التهابی این گیاه گزارش شده است(۱۹). فعالیت آنتی‌اکسیدانی عصاره‌های آبی و متانولی میوه و گل این گیاه به چاپ رسیده است(۲۰). تاثیر عصاره میوه این گیاه بر التهاب ناشی از گزش حشره‌ی پدروس مورد بررسی قرار گرفته است(۲۱). اثر التیام بخشی عصاره‌ی میوه این گیاه نیز اخیراً توسط نویسنده این مقاله گزارش شده است(۲۲). به نظر می‌رسد کوئرستین -۳-گلیکوزید مسئول این اثر باشد(۲۳). فلاونوئیدهای گلیکوزیده شده اجزاء فعال این گیاه می باشند. به نظر می‌رسد فعالیت ضد التهابی این گیاه به واسطه‌ی فلاونوئیدی‌ها یا ترکیبات استروئیدی در آن باشد(۲۴). اثر ضد ژیاردیا(۲۵)، کیست هیداتید(۲۶)، ضد خارش(۲۷)، ضد افسردگی(۲۸) و تاثیر هورمون رشد بر ترکیبات برگ این گیاه(۲۹) اخیراً از دانشکده داروسازی ساری گزارش شده است.

گیاه مورد Myrtle (*Myrtus communis* L.,*Mirtaceae*) گیاهی همیشه سبز و بومی آسیا بوده و به طور گسترده در طی سنتی به کار می‌رود(۳۰). برگ‌ها به عنوان چاشنی به خصوص برای گوشت به کار می‌روند. این گیاه کاهنده چربی خون(۳۱)، ضد درد(۳۲) و دارای فعالیت آنتی‌موتاژنیک می‌باشد(۳۴،۳۳). آنتی‌اکسیدان‌های شناخته شده مانند فلاونوئیدها، اسیدهای فنولیک، تانن‌ها و آلفا توکوفرول از مورد جدا شده‌اند(۳۵). ترکیبات منحصر به فردی نیز مانند Semimyrtucommulone و myrtucommulone A از برگ‌ها جدا شده‌اند که اثر قوی ضد میکروبی و ضدالتهابی دارند(۳۶). در درد معده، کاهنده قندخون، در درمان سرماخوردگی و بیماری‌های دهان، ضد میکروب، در درمان یبوست، اشتهاآور، ضد خون‌ریزی و به صورت خارجی در درمان زخم‌ها به‌کار می‌رود(۳۷). از بین عصاره دم کرده گیاهان مختلف، عصاره برگ مورد یکی از قوی‌ترین عصاره‌های دارای آنتی‌اکسیدانی و شلاته‌کنندگی گزارش شده است(۳۷). برگ‌ها حاوی تانن، فلاونوئیدها مانند کاتشین و اسانس هستند(۳۵). محتوای تام فنلی در برگ بالاترین مقدار گزارش شده است. همچنین بالاترین مقدار تانن در برگ‌ها و بالاترین مقدار تام فلاونوئید در ساقه گزارش شده است(۳۸).گزارشات اخیر فعالیت آنتی‌اکسیدانی بسیار خوبی را از این گیاه نشان می‌دهد(۴۲-۳۹). بر این اساس، گیاه پلم *Sambucus ebulus* و مورد Myrtle (*Myrtus communis*) دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی بسیار بالایی هستند. قدرت به دام اندازی رادیکال آزاد نیتریک اکساید خوبی هم از آن‌ها گزارش شده است(۳۹،۲۱). در این تحقیق فعالیت آنتی‌هیپوکسی عصاره‌های برگ پلم، میوه پلم و برگ گیاه مورد در سه روش خونی، گردش خونی و مدل خفگی (Haemic، Circulatory و Asphyctic) در موش سوری نر مورد بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش ها

نمونه گیاهی

برگ گیاه مورد توسط دکترای سیستماتیک گیاهی (دکتر بهمن اسلامی) از لرستان و میوه و برگ پیاه پلم از حوالی ساری جمع‌آوری و تایید شد. نمونه‌های هرباریومی در هرباریوم دانشکده بیولوژی دانشگاه آزاد قائم شهر به شماره‌های ۱۳۸۵ و ۱۲۴۰ نگهداری شد. اجزای گیاهان در سایه خشک شده، به قطعات ریز تبدیل شده و سپس عصاره گیری با روش خیساندن با متانول انجام شد. ۳۰ گرم از هر بخش خشک گیاه با ۶۰ میلی لیتر متانول مخلوط شد. مجموعه به مدت ۲۴ ساعت رها گردید. روز بعد فاز آلی جدا و مجدداً حلال جدید اضافه شد. این عمل برای سه بار تکرار شد. در روز آخر، مجموعه حلال آلی توسط دستگاه روتاری (تبخیر کننده چرخان) حذف گردید و بدین ترتیب عصاره‌های مربوطه تهیه شد(۱۶).

روش تست های حیوانی

این مطالعه به شکل تجربی (experimental) انجام شد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

آماده سازی نمونه ها

از پودر خشک، با روش خیساندن عصاره گیری شد. از این عصاره محلول‌هایی با غلظت ۳۱/۲۵، ۶۲/۵ و ۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به کمک انحلال در نرمال سالین تهیه شد. اساس انتخاب دوز اولیه، تجارب در کارهای قبلی بود(۱۳،۱۲). در هر تست، دوز ۶۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم مورد استفاده قرار گرفت و سپس حسب میزان پاسخ، دوز بعدی افزایش یا کاهش یافت. در هر تست، دو دوز به کار رفت.

حیوان مورد مطالعه

از موش‌های سوری نر با سن ۸-۱۰ هفته ای از بخش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه، استفاده گردید. گروه‌های مورد مطالعه (در هر گروه ۶ سر موش سوری با وزن ۲۰-۲۵ گرم) در قفس‌های مجزا تحت وضعیت کنترل شده درجه حرارت (بین ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد) و روشنایی (دوره ای ۱۲ ساعت روشن ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شد. پودر غذا و آب جهت تغذیه، آزادانه در دسترس آن‌ها قرار گرفت.

هیپوکسی خفگی

دوزهای ۱۲۵ و ۶۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم از هر سه عصاره به کار رفت. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از هر عصاره، حیوان در یک محفظه شیشه ای دربسته و مهر و موم شده توسط پارا فیلم، به حجم ۳۰۰ میلی‌لیتر قرار گرفت. از مقداری آهک در پارچه توری به عنوان جاذب CO_2 استفاده شد. موش ها بر اثر کمبود اکسیژن محیط (هیپوکسی) تشنج گرفته و مردند. اثر ضد هیپوکسی عصاره به صورت زمان زنده بودن موش (به دقیقه) بیان گردید. از نرمال سالین به عنوان کنترل منفی و از فنی‌توئین (50 mg/kg i.p) به عنوان کنترل مثبت استفاده شد(۱۴). در این تست، در هر گروه، ۶ موش استفاده گردید.

هیپوکسی خونی

در این روش از نیتریت سدیم به عنوان عامل ایجادکننده هیپوکسی خونی استفاده شد. دوزهای ۳۱/۲۵، ۶۲/۵ و ۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم از هر عصاره تهیه شد. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره به موش، $NaNO_2$ (۳۶۰ mg/kg) به صورت داخل صفاقی تزریق شد. اثر ضد هیپوکسی به صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با گروه کنترل نرمال سالین بیان گردید(۱۴). در این تست در هر گروه، ۶ موش استفاده گردید.

هیپوکسی وابسته به گردش خون

در این روش از سدیم فلورید به عنوان عامل ایجاد کننده هیپوکسی وابسته به گردش خون، استفاده شد و دوزهای ۳۱/۲۵، ۶۲/۵ و ۱۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم از هر عصاره تهیه شد. ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از عصاره به هر موش، NaF با دوز ۱۵۰mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق گردیده و درصد فعالیت در مقابل کنترل به صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با نرمال سالین سنجیده شد. در این تست در هر گروه، ۶ موش استفاده گردید. در کل برای انجام این تحقیق ۱۳۲ موش به کار رفت(۱۴).

آنالیز آماری

تمامی اندازه‌گیری‌ها ۳ بار تکرار شد. کلیه اطلاعات به صورت Mean ± SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه (ANOVA) و متعاقب آن Newman-Keuls Multiple Comparison Test برای مقایسه میانگین‌ها به کار رفت. نتایج با احتمال $P<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. از برنامه گراف پد پریسم نسخه ۵ جهت آنالیز داده ها استفاده شد.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

یافته ها

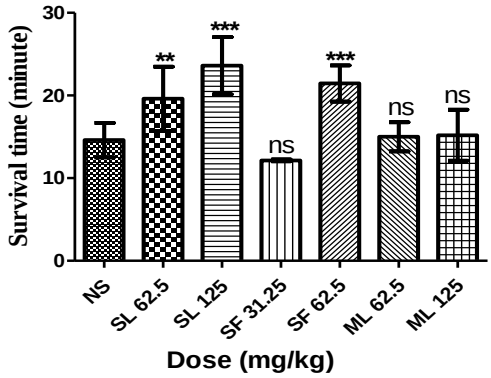
بررسی اثرات آنتی هیپوکسی خونی

نتایج حاصل از تزریق نیتریت سدیم $NaNO_2$ به میزان ۳۶۰ mg/kg در جدول شماره ۱ آمده است. این زمان بر حسب دقیقه بوده و مدت زمانی که موش پس از تزریق دچار تشنج و مرگ می شود را گزارش می‌کند. عصاره برگ و میوه پلم به ترتیب با دوز ۱۲۵ و ۶۲/۵ mg/kg در هیپوکسی خونی نسبت به گروه کنترل فعالیت قابل توجهی از خود نشان دادند ($P <$ ۰/۰۰۱) و به صورت بارزی زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل به تاخیر انداختند. عصاره میوه پلم در دوز پایین‌تر (۶۲/۵ mg/kg) با ۱/۷۷±۲۱/۴۵ دقیقه اثرات یکسانی با برگ پلم با دوز بالاتر (۱۲۵ mg/kg) با ۲/۷۹±۲۳/۶۰ دقیقه از خود نشان داد ($P >$ ۰/۰۵). عصاره برگ مورد حتی با دوز ۱۲۵ mg/kg اثر قابل ملاحظه ای نسبت به گروه کنترل از خود نشان نداد (۲/۴۹ ±۱۵/۲۰ در مقابل ۱/۶۷±۱۴/۶۰ برای گروه کنترل، $P >$ ۰/۰۵ (نمودار شماره ۱).

بررسی اثرات آنتی هیپوکسی وابسته به گردش خون

نتایج حاصل از تزریق سدیم فلوراید به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در جدول شماره ۲ آمده است. این زمان بر حسب دقیقه بیان شده و مدت زمانی که موش پس از تزریق دچار تشنج و مرگ می شود را نمایش می دهد.

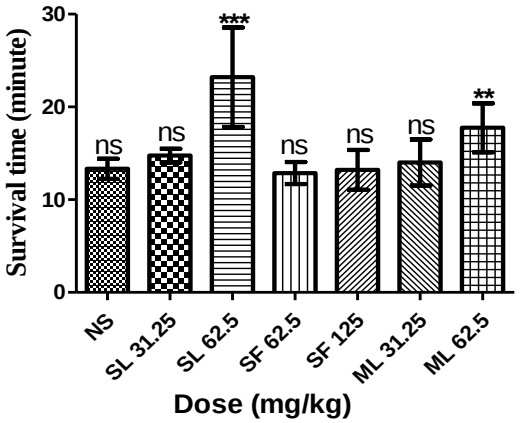
عصاره برگ پلم در دوز ۶۲/۵mg/kg در این مدل بهترین فعالیت محافظتی را از خود نشان داد. این عصاره موش‌ها را برای مدت ۴/۳۲±۲۳/۲۰ دقیقه زنده نگه داشت (در مقابل گروه کنترل با ۱/۰۳±۱۳/۳۳ دقیقه) ($P <$ ۰/۰۰۱). عصاره میوه در دو دوز تست شده هیچ فعالیتی نشان نداد. برگ مورد تنها در بالاترین دوز تست شده، ۶۲/۵ mg/kg، به طور معنی‌داری زمان زنده ماندن موش را افزایش داد (۳/۱۵ ±۱۷/۷۵ دقیقه در مقابل ۱/۰۳±۱۳/۳۳ دقیقه برای گروه کنترل، ($P <$ ۰/۰۱) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۱: مقایسه فعالیت آنتی هایپوکسی عصاره های متانولی برگ و میوه پلم و برگ مورد در هیپوکسی خونی در موش سوری نر

برگ مورد (**: $P<$۰/۰۱ ، ***: $P<$۰/۰۰۱ ، ns : $P>$۰/۰۵ ،

NS : نرمال سالین ، SL : برگ پلم ، SF : میوه پلم ، ML : برگ مورد).



نمودار شماره ۲: مقایسه فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره های متانولی برگ و میوه پلم و برگ مورد در هایپوکسی گردش خون

برگ مورد (**: $P<$۰/۰۱ ، ***: $P<$۰/۰۰۱ ، ns : $P>$۰/۰۵ ،

NS : نرمال سالین ، SL : برگ پلم ، SF : میوه پلم ، ML : برگ مورد).

جدول شماره ۱: فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره های متانولی برگ و میوه پلم و برگ مورد در مدل هیپوکسی خونی در موش سوری نر

	نرمال سالین	برگ پلم (۶۲/۵)	برگ پلم (۱۲۵)	میوه پلم (۳۱/۲۵)	میوه پلم (۶۲/۵)	برگ مورد (۶۲/۵)	برگ مورد (۱۲۵)
انحراف معیار ± میانگین	۱۴/۶۰±۱/۶۷	**۱۹/۶۰±۳/۱۳	***۲۳/۶۰±۲/۷۹	ns ۱۲/۱۵±۰/۱۰	***۲۱/۴۵±۱/۷۷	ns ۱۵/۰۰±۱/۴۱	ns ۱۵/۲۰± ۲/۴۹

*** : $P<$۰/۰۰۱ , ** : $P<$۰/۰۱ , ns : $P>$ ۰/۰۵

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

جدول شماره ۲: فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره های متانولی برگ و میوه پلم و برگ مورد در هایپوکسی گردش خون در موش سوری نر

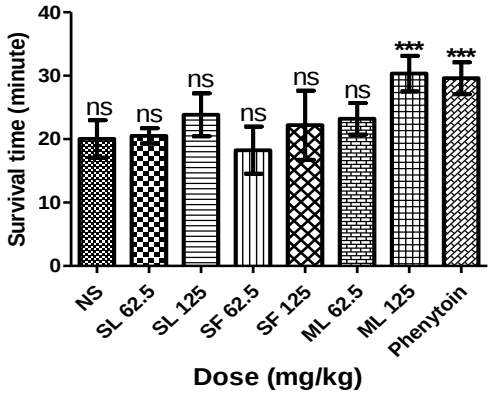
	نرمال سالین	برگ پلم (۳۱/۲۵)	برگ پلم (۶۲/۵)	میوه پلم (۶۲/۵)	میوه پلم (۱۲۵)	برگ مورد (۳۱/۲۵)	برگ مورد (۶۲/۵)
انحراف معیار ± میانگین	۱۳/۳۳±۱/۰۳	۱۴/۷۵±۰/۸۸ ns	۲۳/۲۰±۴/۳۲***	۱۲/۸۷±۱/۲۸ ns	۱۳/۲۱±۱/۳۵ ns	۱۴/۰۰±۲/۳۶ ns	۱۷/۷۵± ۳/۱۵**

*** : P<۰/۰۰۱ , ** : P<۰/۰۱ , ns : P> ۰/۰۵

بررسی اثرات آنتی هیپوکسی خفگی

نتایج حاصل از شرایط کمبود اکسیژن برای تست خفگی در جدول شماره ۳ آمده است. این زمان بر حسب دقیقه بوده و مدت زمانی که موش پس از قرارگیری در محفظه بسته دچار تشنج و مرگ می‌شود را نمایش می‌دهد.

عصاره‌های برگ و میوه پلم در هیچ یک از دوزهای تست شده فعالیتی از خود نشان ندادند، اما عصاره برگ مورد در دوز ۱۲۵ mg/kg به طور معنی داری زمان مرگ را از ۲/۹۵± ۲۰/۰۴ دقیقه برای گروه کنترل به ۲/۵۱ ± ۲۹/۳۰ دقیقه افزایش داد (P <۰/۰۰۱). در این مدل، فنی توئین به عنوان کنترل مثبت به کار رفت. زنده ماندن در گروه‌های دریافت‌کننده فنی‌توئین ۲/۵۱ ± ۲۹/۳۰ دقیقه بود که تفاوت معنی داری با گروه کنترل داشت (P <۰/۰۰۱). زنده ماندن در گروه‌های دریافت کننده عصاره برگ مورد در دوز ۱۲۵ mg/kg با گروه دریافت‌کننده فنی‌توئین اختلاف معنی داری نداشت و این گروه اثر مشابه گروه کنترل مثبت از خود نشان داد (p >۰/۰۵) (نمودار شماره ۴).



نمودار شماره ۳: مقایسه فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره های متانولی برگ و میوه پلم و برگ مورد در هیپوکسی خفگی در موش سوری نر
برگ مورد (***: P<۰/۰۰۱ ، ns : P>۰/۰۵ ، NS : نرمال سالین ، SL : برگ پلم ، SF : میوه پلم ، ML : برگ مورد).

بحث

مدل هیپوکسی خفگی یکی از مدل‌هایی است که شرایط کمبود اکسیژن را در سلول شبیه‌سازی می‌کند. همان‌طور که در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است، در این تحقیق، برگ مورد در دوز ۱۲۵ mg/kg به طور معنی‌داری، زمان مرگ را در گروه کنترل افزایش داد (p <۰/۰۰۱). در تحقیقات مشابه که گزارش شده، فنی توئین نیز به عنوان عامل خواب آور و پائین آورنده خلق و به عنوان کنترل مثبت استفاده گردیده است که میزان فعالیت سلولی و اکسیژن و ATP مصرفی را کمتر و مقاومت در برابر هیپوکسی را بیشتر می نماید(۴۳). فنی‌توئین مانند سایر مشتقات هیدانتوئین، غشاهای سلول‌های عصبی را تثبیت کرده و فعالیت تشنجی را با کاهش ورود یا افزایش خروج یون‌های سدیم از غشاهای سلولی در قشر حرکتی مغز طی تولید تکانه‌های عصبی محدود می‌کند. فنی توئین با طبیعی کردن ورود سدیم به رشته‌های پورکنژ در بیماران دچار آریتمی‌های ناشی از دیژیتال، اثر ضد آریتمی خود را اعمال می‌کند. این دارو در کلینیک به منظور کنترل حملات تشنجی پارشیال و تونیک- کلونیک به کار می رود(۴۴). در گزارش قبلی، عصاره گیاه تره *Allium ampeloprasum* در دوز ۲۵۰ mg/kg به طور قابل ملاحظه ای نسبت به گروه کنترل، زمان مرگ را به تعویق انداخت (حدود ۳۳ درصد تعویق در زمان مرگ نسبت به کنترل) (P <۰/۰۰۱)(۴۵). اما عصاره‌های سرخ ولیک و سیاه ولیک هیچیک حتی تا دوز ۴۰۰ mg/kg تاثیری بر افزایش زمان زنده ماندن موش ها در مدل هیپوکسی خفگی نداشتند(۴۶).

در بررسی مسمومیت‌های شیمیایی، در مجموع دو سری ترکیبات وجود دارند، موادی که مسمومیت خونی

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

جدول شماره ۴: فعالیت آنتی هیپوکسی عصاره های متانولی برگ و میوه پلم و برگ مورد در هایپوکسی خفگی در موش سوری نر

	نرمال سالین	برگ پلم (۶۲/۵)	برگ پلم (۱۲۵)	میوه پلم (۶۲/۵)	میوه پلم (۱۲۵)	برگ مورد (۶۲/۵)	برگ مورد (۱۲۵)	فنی توئین (۵۰)
انحراف معیار ± میانگین	۲۰/۰۴±۲/۹۵	۲۰/۵۲±۱/۲۰ ns	۲۸/۸۳±۳/۳۷ ns	۱۸/۲۶±۳/۷۲ ns	۲۲/۲۰±۵/۴۴ ns	۲۳/۲۰±۲/۴۹ ns	۳۰/۳۳±۲/۸۰***	۲۹/۳۰±۲/۵۱***

*** : P<۰/۰۰۱ , ns : P> ۰/۰۵

ایجاد می‌کنند و موادی که مسمومیت گردش خونی ایجاد می کنند. در دستکاری‌هایی که در متابولیسم مغزی با مواد مختلف توسط Gibson و همکاران انجام گرفت، در کار بر روی سمیت سدیم نیتریت مشخص گردید که ارتباط نزدیکی بین واکنش اکسیداسیون و فعالیت سیستم کولینرژیک مغزی وجود دارد(۴۷). گزارشات متعددی از فعالیت آنتی هیپوکسیک برخی گیاهان در دست است که بخش زیادی از آن ها از سوی تیم تحقیقاتی ما در دانشکده داروسازی ساری به چاپ رسیده است. در تحقیق قبلی، با توجه به نقش استرس اکسیداتیو در عوارض ناشی از هیپوکسی نیتریت سدیم، اثرات عصاره گیاه تره در زمان زنده ماندن موش‌ها در این مدل از هایپوکسی نیز مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده از آن مطالعه نشان داد که عصاره گیاه تره با دوز ۵۰۰ mg/kg در هیپوکسی خونی نسبت به گروه کنترل، فعالیت قابل توجهی از خود نشان داد (P <۰/۰۰۱) و به صورت معنی‌داری زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل به تأخیر انداخت. در دوز ۲۵۰ mg/kg نیز اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل مشاهده شد (P <۰/۰۵)(۴۵). در گزارشی دیگر، در مدل خونی، عصاره ی 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). عصاره سیاه ولیک حتی در این دوز نیز تاثیری بر زمان زنده ماندن در این نوع هیپوکسی نداشت(۴۶).

مسمومیت شیمیایی دیگری که به بررسی آن پرداخته شده است، مسمومیت گردش خون می‌باشد. در این مسمومیت، مواد شیمیایی سبب لیز هموگلوبین شده و در نتیجه ظرفیت حمل اکسیژن کاهش یافته و سلول با وجود سالم بودن سیستم‌های آنزیمی و عملکردی، دچار هیپوکسی و مرگ می‌گردد. در این مطالعه برای ایجاد این مسمومیت از سدیم فلوراید استفاده شد. یون فلوراید اثرات خود را با توجه به غلظت تزریق شده به صورت حاد و مزمن نشان می‌دهد. در غلظت‌های بالا که سبب مسمومیت حاد می‌گردد، موجب لیز شدن هموگلوبین شده و در نتیجه سبب وارد شدن ترکیبات موجود در ساختار آن به داخل خون می‌شود. از جمله این ترکیبات، هیستامین موجود در این زنجیره می‌باشد که در اکثر مقالات به افزایش این ماده در این مسمومیت و شاخص این مسمومیت از آن یاد گردیده است. در مسمومیت مزمن این ماده سبب تضعیف مغز استخوان می‌گردد که در نتیجه تولید لکوسیت‌ها و اریتروسیت‌ها در بدن را فلج کرده وسبب مرگ سلول در اثر نرسیدن اکسیژن به سلول‌ها می‌گردد که به دنبال آن زنجیره تنفسی سلول قطع می‌گردد و سلول می‌میرد(۴۸،۱). در مطالعه قبلی، عصاره گیاه تره با دوز ۲۵۰ mg/kg در هیپوکسی گردش خون، زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل به تأخیر انداخت، اما این اثر از نظر آماری معنی‌دار نبود (P >۰/۰۵). اما عصاره با دوز ۵۰۰ mg/kg فعالیت قابل توجهی از خود نشان داد و به طور معنی داری زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل به تأخیر انداخت (P <۰/۰۵)(۴۵). در تحقیق حاضر عصاره برگ پلم در هایپوکسی گردش خون بهترین فعالیت محافظتی را از خود نشان داد. این عصاره موش‌ها را برای مدت ۲۳/۲۰±۴/۳۲ دقیقه زنده نگه داشت (P <۰/۰۰۱). برگ مورد تنها در بالاترین دوز تست شده به طور معنی داری زمان زنده ماندن موش را افزایش داد (P <۰/۰۱). بیش‌ترین عامل دخیل در افزایش زمان زنده ماندن موش‌ها وجود فلاونوئید و ترکیبات آنتی‌اکسیدان دیگر در گیاه و وجود ترکیباتی است که خون رسانی به

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

اندام‌های حیاتی را افزایش می‌دهند. در بررسی اثر ضد هیپوکسی گزنه که توسط Burkova و همکاران صورت گرفت، علت اثر بخشی را افزایش میزان لکوسیت ها و اریتروسیت‌ها و هموگلوبولین ذکر گردید. اثرات آنتی‌هیپوکسی گزنه را به خواص آنتی‌اکسیدانی و آنتی‌پراکساید و مهار کردن زنجیره پراکسیداسیون چربی نیز ربط می‌دهند که از تخریب و مرگ سلول‌ها در برابر هیپوکسی جلوگیری می‌کنند. مکانیسم افزایش خونرسانی نیز در تحریک تولید هموگلوبین می‌باشد(۴۹). در مطالعه‌ای ضمن اثبات اثر محافظتی گیاه جینکو بیلوبا در برابر آسیب‌های مغزی ناشی از هیپوکسی، مشخص شد که برگ این گیاه متابولیسم تجزیه انرژی مغز در موش دچار هیپوکسی با تهویه مصنوعی را به تأخیر می‌اندازد. در این تحقیق نتیجه گرفتند که بخش غیر فلاون برگ گیاه دارای فعالیت آنتی‌هیپوکسی است. اثرات روی متابولیسم مغز برای ایجاد این فعالیت پیشنهاد شده است(۵۰).

فعالیت آنتی‌هیپوکسیک خوبی در دو مدل هیپوکسی خونی و جریان خونی از گیاه *Delphinium elbursense* گزارش شده است. این اثرات قوی و وابسته به دوز بود. عصاره این گیاه در مقادیر mg/kg ۱۲۵-۳۱/۲۵ زمان مرگ را در مدل هیپوکسی خونی از ۱۱ دقیقه برای گروه کنترل به ۱۹ دقیقه و در مدل جریان خونی از ۹ دقیقه برای گروه کنترل به ۱۷ دقیقه افزایش داده است($P <$ ۰/۰۰۱)(۵۱). فعالیت آنتی‌هیپوکسیک خوبی در دو مدل هیپوکسی خونی و جریان خونی از دانه گیاه *Hibiscus esculentus* گزارش شده است. عصاره این گیاه در مقادیر mg/kg ۱۰۰۰-۲۵۰ زمان مرگ را در مدل خونی از ۱۰ دقیقه برای گروه کنترل به ۲۲ دقیقه و در مدل جریان خونی از ۹ دقیقه برای گروه کنترل به ۱۸ دقیقه افزایش داد ($P <$ ۰/۰۰۱)(۴۴). فعالیت آنتی هیپوکسیک خوبی نیز در دو مدل خونی و جریان خونی از گل گردو گزارش شده است. عصاره این گیاه در مقادیر mg/kg ۱۲۵-۳۱/۲۵ زمان مرگ را در مدل خونی از ۹ دقیقه برای گروه کنترل به ۱۲ دقیقه و در مدل جریان خونی از ۹ دقیقه برای گروه کنترل به ۱۵ دقیقه افزایش داد ($P <$ ۰/۰۰۱)(۵۲). از جمله فعالیت آنتی هیپوکسیک خوبی در سه مدل خفگی، خونی و جریان خونی از *Hypericum scabrum* گزارش شده است. عصاره این گیاه در مقادیر mg/kg ۷/۷۵ زمان مرگ را در مدل خفگی از ۲۶ دقیقه برای گروه کنترل به ۳۳ دقیقه افزایش داد. در دو روش دیگر نیز با موجب طولانی تر شدن زمان مرگ در دوز mg/kg ۳۱/۲۵ گردیده است ($P <$ ۰/۰۰۱)(۵۳). در هیپوکسی جریان خون، عصاره سیاه ولیک در دوز mg/kg ۱۰۰ موثر تر از سرخ ولیک بود. جاییکه زمان زنده ماندن موش‌ها را از ۰/۹۵ ± ۹/۲۹ در گروه کنترل به ۹/۸۱ ± ۳۸/۶۷ دقیقه افزایش داد ($P <$ ۰/۰۰۱). عصاره سرخ ولیک نیز در همین دوز، زمان زنده ماندن را به ۸/۳۲ ± ۲۶/۴۴ دقیقه افزایش داد. این تاثیر نیز از نظر آماری معنی‌دار بود ($P <$ ۰/۰۰۱). هر دو عصاره حتی در دوز mg/kg ۵۰ نیز تاثیر معنی‌داری بر زمان بقاء داشتند ($P <$ ۰/۰۱)(۴۶).

فعالیت آنتی هیپوکسیک خوبی نیز در دو مدل خونی و جریان خونی از *Astragalus corniculatus* گزارش شده است. به خصوص فعالیت در مدل جریان خونی قابل ملاحظه بود. عصاره این گیاه در مقادیر mg/kg ۲۵۰-۶۲/۵ زمان مرگ را در مدل haemic دو برابر نسبت به گروه کنترل و در مدل جریان خونی در مقادیر mg/kg ۱۲۵-۳۱/۲۵ به بیش از ۲/۳ برابر افزایش داد(۵۴).

فعالیت آنتی‌هیپوکسیک خوبی در مدل خفگی از گیاه سیر *Allium sativum* گزارش شده است. زمان مرگ موش پس از تجویز عصاره این گیاه به مقدار mg/kg ۶۷۶۰ مشابه فنی‌توئین با دوز mg/kg ۵۰ بود. این عصاره موجب طولانی‌تر شدن زمان مرگ در موش گردید(۳). بتازگی اثر محافظتی عصاره متانلی گل سیر در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش سوری با سه مدل هیپوکسی گزارش شده است(۵۵). اثرات محافظتی بالایی در تمامی مدل ها گزارش شده است. اثرات بخصوص در مدل خفگی بسیار بالا بود و عصاره در دوز

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

mg/kg ۱۲۵ اثری معادل فنی توئین mg/kg ۵۰ از خود نشان داد (P >۰/۰۵). در هیپوکسی خونی نیز بطور معنی دار و وابسته به دوز زمان زنده ماندن را نسبت به کنترل افزایش داد. در mg/kg ۱۲۵ زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل به تاخیر انداخت (P <۰/۰۰۱). اخیرا از گیاه گزنه، زولنگ و قارچ زرد کیجا نیز فعالیت آنتی‌هیپوکسی جالبی بچاپ رسانده‌ایم(۱۴،۱). در تحقیق ما عصاره برگ و میوه پلم به ترتیب با با دوز ۱۲۵ و mg/kg ۶۲/۵ در هیپوکسی خونی نسبت به گروه کنترل فعالیت قابل توجهی از خود نشان دادند (P <۰/۰۰۱) و زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل به تاخیر انداختند. عصاره میوه پلم اثر قوی‌تری از برگ پلم از خود نشان داد (P >۰/۰۵).

عصاره‌ها با انجام تست‌های مربوط به آنتی‌هیپوکسی در هر سه مدل هایپوکسی خونی، وابسته به گردش و خفگی توانستند اثرات محافظتی خوبی در افزایش زمان زنده ماندن موش‌های سوری در شرایط مختلف هیپوکسی از خود نشان دهد.

سپاسگزاری

این مقاله، حاصل پایان نامه دوره دکترای حرفه ای آقای کیان کاوه در دانشکده داروسازی ساری می‌باشد. بدین وسیله از حمایت مالی حوزه معاونت محترم تحقیقات و فنآوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران (کد اخلاق ۱۰۳۵۷-۱۳۹۶) تشکر می گردد.

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(17): 3282-3285.
2. Shimizu-Sasamata M, Terai M, Harada M, Yamamoto. Anti-hypoxic and anti-ischemic actions of indeloxazine hydrochloride and its optical isomers: possible involvement of cerebral energy metabolism. Arch Int Pharmacodyn Ther 1993; 324: 33-46.
3. Hosseinzadeh H, Sadati N. The protective effect of Allium sativum L. clove aqueous and methanolic extracts against hypoxia-induced lethality in Mice. Phytother Res 2003; 17(3): 279-281.
4. Ostrovskaya RU. Differences in the mechanism of antihypoxic action of benzodiazepine receptor agonists and muscimol. Bull Exp Biol Med 2008; 98(4): 1363-1366.
5. 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(3): 361-370.
6. Armstrong D. Methods in Molecular Biology In: Advanced Protocols in Oxidative Stress II. New Jersey: Humana Press; 2010. p. 28
7. Tsai I, Kuo C, Liou J, Chang J. Novel microtubule inhibitor MPT0B098 inhibits hypoxia-induced epithelial tomesenchymal transition in head and neck squamous cell carcinoma. J Biomed Sci 2018; 25(1): 28-40.
8. Bennewith KL, Dedhar S. Targeting hypoxic tumour cells to overcome metastasis. BMC Cancer 2011; 11: 504.
9. Bredell MG, Ernst J, El-Kochairi I, Dahlem Y, Ikenberg K, Schumann DM. Current relevance of hypoxia in head and neck cancer. Oncotarget 2016; 7(31): 50781-50804.
10. Ebrahimzadeh MA, Gharekhani 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.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

11. Nabavi SM, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Jafari M. Free radical scavenging activity and antioxidant capacity of Eryngium caucasicum Trautv and Froripia subpinata. Pharmacologyonline 2008; 3: 19-25.
12. 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.
13. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami Sh. Antioxidant and free radical scavenging activities of culinary-medicinal mushrooms, golden chanterelle Cantharellus cibarius and angel's wings Pleurotus porrigens. Int J Med Mushrooms 2010; 12(3): 265-272.
14. 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.
15. Testai L, Chericoni S, Calderone V, Nencioni G, Nieri P, Morelli I, et al. Cardiovascular effects of Urtica dioica L. (Uricaceae) roots extracts: in vitro and in vivo pharmacological studies. J Ethnopharmacol 2002; 81(1): 105-109.
16. Jabbar Imani N, Saeedi M, Hajheydari Z, Ebrahimzadeh MA. Effect of Sambucus ebulus topical preparation on uremic pruritus. MAZUMS-PBR 2017; 3(2): 26-32.
17. Tuzlaci E, Tolon E. Turkish folk medicinal plants, part III: Sile (Istanbul). Fitoterapia 2000; 71(6): 673-685.
18. Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M, Salimi E. Anti-inflammatory activity of sambucus ebulus hexane extracts. Fitoterapia 2006; 77(2): 146-148.
19. Schwaiger S, Zeller I, Pölzelbauer P, Frotschnig S, Laufer G, Messner B, et al. Identification and pharmacological characterization of the anti-inflammatory principal of the leaves of dwarf elder (Sambucus ebulus L.). J Ethnopharmacol 2011; 133(2): 704-709.
20. Ebrahimzadeh M A, Ehsanifar S, Eslami B. Sambucus ebulus fruits: A good source for antioxidants. Pharmacog Mag 2009; 5(19), 213-218.
21. Ebrahimzadeh MA, Rafati MR, Damchi M, Golpur M, Fathiazad F. Treatment of paederus dermatitis with Sambucus ebulus Lotion. Iran J Pharm Res 2014;13(3): 1065-1071.
22. Nasiry D, Ebrahimzadeh MA, Akbari J, Amiri FT. Wound healing activity of sambucus ebulus. Int J Pharm Sci Res 2017; 8(1): 132-135.
23. Süntar IP, Akkol EK, Yalçın FN, Koca U, Keleş H, Yesilada E. Wound healing potential of Sambucus ebulus L. leaves and isolation of an active component, quercetin 3-O-glucoside. J Ethnopharmacol 2010; 129(1): 106-114.
24. Yesilada E, Gürbüz İ, Toker G. Anti-ulcerogenic activity and isolation of the active principles from Sambucus ebulus L. leaves. J Ethnopharmacol 2014; 153(2): 478-483.
25. Rahimi-Esboei B, Ebrahimzadeh MA, Gholami SH, Falah-Omrani V. Anti-giardial activity of Sambucus ebulus. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(15): 2047-2050.
26. Gholami SH, Rahimi-Esboei B, Ebrahimzadeh MA, Pourhajibagher M. In vitro effect of Sambucus ebulus on scolices of Hydatid cysts. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2013; 17(13): 1760-1765.
27. Fathi H, Ebrahimzadeh MA, Ziar A, Mohammadi H. Oxidative damage induced by retching; antiemetic and neuroprotective role of Sambucus ebulus L. Cell Biol Toxicol 2015; 31(4-5): 231-239.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

28. Mahmoudi M, Ebrahimzadeh MA, Dooshan A, Arimi A, Ghasemi N, Fathiazad F. Antidepressant activities of Sambucus ebulus and Sambucus nigra. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2014; 18(22): 3350-3353.
29. Feizbakhsh A, Pazoki H, Mohammadrezaei V, Ebrahimzadeh MA. Effect of Phytohormones on the Composition of Sambucus ebulus Leaf Essential Oil. Trop J Pharm Res 2014; 13(4): 581-586.
30. Franco JA, Malato Beliz J, Mota M. Portugal as a genetic reserve of aromatic and medicinal plants. In: EUCARPIA international symposium on conservation of genetic resources of aromatic and medicinal plants, 1984, Oeiras, Portugal, p. 39-46.
31. Sepici A, Gurbuz I, Cevik C, Yesilada E. Hypoglycaemic effects of myrtle oil in normal an alloxan-diabetic rabbits. J Ethnopharmacol 2004; 93(2): 311-318.
32. Twaij HAA, Helisha EE, Khalid RM. Analgesic studies on some Iraqui medicinal plants. Part II. Int J Crude Drug Res 1989; 27(2): 109-112.
33. Hayder N, Abdelwahed A, Kilani S, Ben Ammar R, Mahmoud A, Ghedira K, et al. Anti-genotoxic and free radical scavenging activities of extracts from (Tunisian) Myrtus communis. Mutat Res 2004; 564(1): 89-95.
34. Hayder N, Skandrani I, Kilani S, Bouhlel I, Abdelwahed A, Ben Ammar R, Mahmoud A, Ghedira K, Chekir-Ghedira L. Antimutagenic activity of Myrtus communis L. using the Salmonella microsome assay. South Afr J Bot 2008; 74(1): 121-125.
35. Romani A, Pinelli P, Mulinacci N, Vincieri FF, Tattini M. Identification and quantification of polyphenols in leaves of Myrtus communis. Chromatographia 1999; 49(1-2): 17-20.
36. Feisst C, Franke L, Appendino G, Werz O. Identification of molecular targets of the oligomeric nonprenylated acylphloroglucinols from Myrtus communis and their implication as anti-inflammatory compounds. J Pharmacol Exp Ther 2005; 315(1): 389-396.
37. Goncalves S, Gomes D, Costa P, Romano A. The phenolic content and antioxidant activity of infusions from Mediterranean medicinal plants. Ind Crop Prod 2013; 43: 465-471.
38. Alipour G, Dashti S, Hosseinzadeh H. Review of pharmacological effects of Myrtus communis L. and its active constituents. Phytother Res 2014; 28(8): 1125-1136.
39. Mozdastan Sh, Ebrahimzadeh MA, Khalili M. Comparing the impact of different extraction methods on antioxidant activities of myrtle (Myrtus communis L.). J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(127): 10-24 (Persian).
40. Mozdastan Sh, Ebrahimzadeh MA, Eslami Sh. Effect of increasing the polarity of solvent on total phenol and flavonoid contents and antioxidant activity of Myrtle (Myrtus communis L.) J Mazandaran Univ Med Sci 2015; 25(126): 68-81 (Persian).
41. Eslami Sh, Mozdastan Sh, Ebrahimzadeh MA. Antioxidant activity of polyphenol and flavonoid rich extracts from leaves of myrtle (Myrtus communis L). Pharmacologyonline 2016; 2: 132-136.
42. Romani A, Coinu R, Carta S, Pinelli P, Galardi C, Vincieri FF , et al. Evaluation of antioxidant effect of different extracts of Myrtus communis L. Free Radic Res 2004; 38(1): 97–103.
43. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Eslami B. Antihypoxic and antioxidant activity of Hibiscus esculentus seeds. Grasas Y Aceites 2010; 61(1): 30-36.

www.SID.ir

Archive of SID

Downloaded from jmums.mazums.ac.ir at 11:11 +0330 on Wednesday November 13th 2019

44. Imaizumi S, Suzuki J, Kinouchi H, Yoshimoto T. Superior protective effects of phenytoin against hypoxia in a pharmacological screening test. Neurolog Res 1988; 10(1): 18-24.
45. Shahnazi R, Mehrdadfar F, Ebrahimzadeh M A. 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).
46. 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.
47. Gibson GE, Shumada M, Blass JP. Alterations inacetylcholine synthesis and cyclic nucleotides in mild cerebral hypoxia. J Neurochem 1978; 31(4): 757-760.
48. Sumina E, Shugaev V, Shugaev V. The mechanism of circulatory hypoxia in acute poisoning with sodium fluoride poisoning. Farmakol Toksikol 1978; 41(4): 480-482.
49. Burkova VN, Boev SG, Vengerovskii AI, Yudina NV, Arbuzov AG. Antihypoxic and hemostimulating actions of a nettle extract prepared by a nanotechnological approach. Pharm Chem J 2010; 44(3): 141-143.
50. Oberpichler H, Beck T, Abdel-Rahman MM, Bielenberg GW, Krieglstein J. Effects of Ginkgo biloba constituents related to protection against brain damage caused by hypoxia. Pharmacol Res Commun 1988; 20(5): 349-368.
51. 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.
52. Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Mahmoudi M, KeyvaniRad SH. Biological activities of Juglans regia flowers. Rev Brasil Farmacog 2011; 21(3): 465-470.
53. Eslami B, Nabavi SF, Nabavi SM, Ebrahimzadeh MA, Mahmoudi M. Pharmacological activities of Hypericum scabrum L. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2011; 15(5): 532-537.
54. Krasteva I, Nikolova I, Danchev N, Nikolov S. Phytochemical analysis of ethyl acetate extract from Astragalus corniculatus Bieb. and brain antihypoxic activity. Acta Pharmaceutica 2004; 54(2): 151-156.
55. 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).

www.SID.ir