

مطالعه گیاهان دارویی موثر بر مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) در بیماران مبتلا به هیپرتانسیون

شیوا نظری*^۱، آزیتا فرخی^۲

۱- کارشناس ارشد شیمی دارویی، گروه شیمی دارویی، موسسه آموزش عالی زاگرس کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- دکترای شیمی آلی، گروه شیمی دارویی، موسسه آموزش عالی زاگرس کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

چکیده

پرفشاری خون مشکل شایعی در سراسر دنیا است. طب مکمل به صورت رایج در درمان پرفشاری خون مورد استفاده قرار می‌گیرد. در طب سنتی از گیاهان دارویی در درمان بسیاری از بیماریها از جمله کنترل فشار خون استفاده می‌شود. وجود منابع گیاهی با خواص درمانی گوناگون سبب شده که مطالعات جهت یافتن داروهای جدید مهارکننده ACE با عوارض جانبی کمتر و اختصاصی بودن از لحاظ مهار جایگاه فعال، بسوی غربالگری گیاهان دارویی مناطق مختلف جهان گرایش پیدا کند. آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) اگر و پیتیدازی است که باعث تبدیل آنژیوتانسین I به II می‌شود. آنژیوتانسین II سبب انقباض عروق و ترشح آلدسترون شده و با تجزیه برادی کینین باعث بی اثر شدن آن می‌گردد. از آنجایی که این آنزیم در هموستاز فشار خون نقش دارد بنابراین هدف مهمی در درمان فشار خون و نارسایی قلبی محسوب می‌شود. با این حال به علت غیراختصاصی بودن داروهای مهارکننده، برخی از عوارض جانبی مشاهده می‌شود. در حال حاضر به منظور کاهش عوارض جانبی در زمینه مهارکنندگان جدید و اختصاصی تر این آنزیم پژوهش‌هایی صورت گرفته است. لازم به ذکر است که بدلیل داشتن اثر دوگانه ACE در نگهداری فشار خون و هموستاز آب و الکترولیتها، مهار ACE جایگاه موفقی در درمان هیپرتانسیون و نارسایی احتقانی قلب پیدا کرده است.

واژگان کلیدی: آنزیم مبدل آنژیوتانسین، آنژیوتانسین II، فشار خون، گیاهان دارویی

مقدمه

شیوع بالای فشارخون در سراسر جهان و ایجاد عوارض خطرناک و جبران ناپذیر بر ارگان‌های بدن، این بیماری را به یک مشکل عمده بهداشتی در کلیه جوامع تبدیل کرده است (MazloomiMahmoodabad et al., 2016). تحقیقات صورت گرفته توسط پژوهشگران حاکی از این است که میزان این بیماری در کلیه کشورها بویژه کشور ایران رو به افزایش است (Sotodeh-Asl et al., 2010). چاقی، سبک زندگی، تاریخچه خانوادگی، رژیم غذایی و مصرف الکل، عوامل روانشناختی گوناگون و دیگر عوامل مواردی هستند که بر پرفشاری خون تأثیر می‌گذارند (Haghranjbar et al., 2016; Mazloomi Mahmoodabad et al., 2016). پرفشاری خون همانند سایر بیماری‌های مزمن ارتباط تنگاتنگی به سلامت روانی، شیوهی زندگی و کیفیت زندگی بیماران دارد و در صورت عدم کنترل به موقع منجر به عوارض ناخوشایندی می‌شود (Khoshraftar et al., 2015). علاوه بر اصلاح شیوه زندگی، اصلاحات دارویی نیز نقش چشمگیری در کنترل این بیماری ایفا می‌کند (Sadeghi et al., 2014). لازم بذکر است که با وجود در دسترس بودن بیش از صد نوع داروی متفاوت فشارخون که کارایی همگی به اثبات رسیده است، متأسفانه داده‌های گزارش شده برای کنترل فشارخون ناامیدکننده است (Pickering, 2001). از دهه ۱۹۸۰ میلادی آنزیم مبدل آنژیوتانسین موفقیت بزرگی را به عنوان خط اول درمان برای بیماری‌های فشار خون بالا و نارسایی قلبی کسب کرده‌اند (Riordan, 2003). آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، کینیناز II، دی پپتیدیل کربوکسی پپتیداز) به خاطر اثرات فیزیولوژی مهم آن در سیستم رنین- آنژیوتانسین به خوبی شناخته شده است. در این سیستم ACE آنژیوتانسین I را تبدیل به آنژیوتانسین II می‌کند که ماده اخیر یک منقبض کننده عروقی قوی بوده و با تحریک ترشح آلدوسترون از کورتکس آدرنال باعث احتباس یون سدیم میگردد. لازم بذکر است که آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) مسئول بی‌اثرسازی برادی کینین است که یک ماده ی گشاد کننده ی عروق است، می‌باشد. به خاطر اثر دوگانه ACE در نگهداری فشار خون و هموستاز آب و الکترولیتها، مهار ACE جایگاه موفقعی در درمان هیپرتانسیون و نارسایی احتقانی قلب پیدا کرده است (Edwards & Padfield, 1985). ACE یک متالوپروتئیناز وابسته به روی است که از طریق برداشتن توالی His-Leu از انتهای کربنی در تبدیل آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II نقش دارد (Ngo et al., 2015). در درمان فشار خون چندین گروه دارویی وجود دارد که می‌توان به دیورتیک‌ها (هیدروکلروتیازید)، آنتولول، هیدرالازین، کابتوپریل، متیل دوبا و پرازوسین که خط اول درمان هستند اشاره کرد (Kasper et al., 2005; Smith, 1977). جستجو به دنبال داروهایی با اثرات ضد فشار خون در طب سنتی جهت پیدا کردن مهارکنندگان ACE از گونه های گیاهی مورد مصرف در طب سنتی ایران بعنوان درمان فشار خون و بیماریهای وابسته مورد توجه پژوهشگران از دیرباز قرار گرفته است. از درمان‌های گیاهی فشار خون میتوان به آلیوم و گارسین اشاره کرد (Cherif et al., 1996; Khayyal et al., 2002; Scheller, 1955; Somova et al., 2004). با توجه به اینکه تحقیقات صورت گرفته توسط پژوهشگران حاکی از این است که حدود ۲۵۰,۰۰۰ گونه گیاهی گلدار روی زمین وجود دارد، یافتن راهی برای کشف داروهای جدید مهارکنندهی آنزیم مبدل آنژیوتانسین از این منبع تجدیدپذیر و منحصر بفرد ضروری است.

آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)

آنزیم مبدل آنژیوتانسین به عنوان فاکتور تبدیل کننده آنژیوتانسین I به آنژیوتانسین II به طور تصادفی در پلاسما کشف شد. ACE انسان ۱۲۷۸ اسید آمینه و دو قسمت مشابه دارد. هر کدام از این دو قسمت یک جایگاه فعال و مکانی برای اتصال به اتم روی Zn^{+2} دارند. این آنزیم غیراختصاصی بوده و واحدهای دی پپتیدی را از سوبستراهایی با اسکانس های متفاوت اسید آمینه می شکند. سوبستراهای ارجح تنها یک گروه کربوکسیل آزاد در اسید آمینه انتهای کربوکسی دارند که این اسید آمینه انتهایی نباید پرولین باشد. بنابراین آنزیم نمی تواند آنژیوتانسین II را بشکند. برادی کینین یکی از چندین سوبسترای طبیعی ACE بوده و ACE همان کینیناز II است که برادی کینین و دیگر پپتیدهای وازودیلاتور را می شکند. از آنجایی که این آنزیم در هموستاز فشار خون نقش دارد بنابراین هدف مهمی در درمان فشار خون و نارسایی قلبی محسوب میگردد (Gavras & Gavras, 1988; Johnston, 1988). مهار کنندگان قوی و اختصاصی متعددی برای ACE ساخته شده است (Cohen, 1985; Ondetti, 1988; Unger et al., 1990). جایگاه فعال ACE به دلیل شباهت با دیگر متالوپروتنازهای متصل به روی (Zn^{+2}) مانند کربوکسی پپتیداز A و ترمولیزین در طراحی این مهار کننده ها بسیار متوجه قرار گرفته است (Patchett & Cordes, 1985; Soubrier et al., 1988). ماده ی سولفیدریل به نام کاپتوپریل اولین مهار کننده موفق ACE که در بزرگسالان بود که گروه تیول آن با اتم روی کتوردیناسیون دارد (Cushman et al., 1977). در پی این موفقیت چندین مهار کننده ی متفاوت دیگر ساخته شد که اکثرا دارای یک گروه کربوکسیل آلکیل برای کتوردیناسیون با اتم روی هستند. بنابراین عوارض جانبی ناشی از گروه تیول در آنها مشاهده نمی گردد (Gavras & Gavras, 1988). نتایج جدید نشان میدهد که تعدادی از این داروها، مهار کننده های قوی یکی دیگر از پپتیدازهای وابسته به روی واقع در سطح سلول یعنی آمینوپپتیداز هستند. این مطلب منعکس کننده ی تشابه جایگاه فعال متالوپپتیدازهای وابسته به روی بوده (Jongeneel et al., 1989; Vallee & Auld, 1990)، و ممکن است علت بروز برخی از عوارض جانبی مهار کنندگان ACE باشد. (Edwards & Padfield, 1985; Gavras & Gavras, 1988).

گیاهان دارویی تاثیر گذار بر هیپرتانسیون

وجود منابع گیاهی با خواص درمانی گوناگون سبب شد که مطالعات جهت یافتن داروهای جدید مهار کننده ACE با عوارض جانبی کمتر و اختصاصی بودن از لحاظ مهار جایگاه فعال، بسوی غربالگری گیاهان دارویی مناطق مختلف جهان سوق پیدا کند. روش های مختلفی جهت شناسایی گیاهان مختلفی به منظور بررسی مهار کنندگی آنزیم آنژیوتانسین به کار گرفته شدند. با توجه به این اینکه کشور ما ایران از آب و هوای متنوع و شرایط جغرافیایی خاصی برخوردار است، گیاهان متعدد و بعضی مواد منحصر به فرد در سراسر آن رشد می کنند بطوری که نزدیک به ۸ هزار گونه گیاهی را شامل می شود و ذخیره عظیم و بالقوه از ترکیبات فعال بیولوژیک محسوب می گردد. همانطور که گفته شد ACE دارای دو جایگاه فعال است، از لحاظ ساختمان مشابه ولی کاملا یکسان نیستند (Meng et al., 1992). Ondetti و همکاران با سنتز کاپتوپریل جهت یافتن مهار کنندگان ACE تلاش کردند (Ondetti et al., 1977). بلافاصله در طی چند سال بعد همانطور که بیان گردید مواد گوناگونی با تغییر ساختمانی کاپتوپریل تهیه و به عنوان مهار کننده ACE معرفی شدند. اما این داروها هنوز

هم به دلیل مهار غیر اختصاصی آنزیم ACE مطلوب نیستند. از طرف دیگر وجود منابع گیاهی با خواص درمانی گوناگون سبب شد که مطالعات برای یافتن داروهای مهارکننده ی ACE با عوارض جانبی کمتر و اختصاصی بودن از لحاظ مهار جایگاه فعال، بسوی غربالگری گیاهان دارویی سنتی مناطق مختلف جهان سوق پیدا کند. اولین تحقیقی که در این زمینه در ایران صورت گرفته شامل بررسی اثر حدود ۱۳۵ گونه گیاهی بر آنزیم سوماتیک ریه خرگوش بود. در این مطالعه بعنوان اولین مرحله غربالگری گیاهان مورد مصرف در طب سنتی ایران بعنوان ضد فشار خون، مدر و مقوی قلب جهت بررسی مهارکنندگی فعالیت ACE مورد مطالعه قرار گرفتند و از میان ۱۳۵ نمونه گیاهی غربالگری شده از روش اتوفارماکولوژی ۵۲ نمونه که حدوداً ۳۹ درصد از کل را تشکیل می دادند بیش از ۵۰ درصد فعالیت ACE را مهار کردند (Ziai et al., 2006). پژوهش های بعمل آمده بر روی گیاهان دارویی به منظور مهار فعالیت ACE در سایر کشورها همچون هندوستان، برزیل، چین، شیلی و سایر کشورها انجام گرفت که سعی کردیم در این مرور به آنها اشاره کنیم. آزمایشات انجام شده در هندوستان حاکی از فعال بودن ۳۰/۱ درصد از نمونه های غربالگری شده بود و در بررسی دیگری این میزان ۲۱ درصد کاهش یافت در برزیل ۱۵/۸ درصد از نمونه ها سبب مهار ACE شدند (Braga et al., 2000; Nyman et al., 1998; Somanadhan et al., 1999). و حدود ۴۰ درصد گیاهان فلور جزیره ی Reunion اثر مهارکنندگی بالایی روی ACE داشتند (Adsersen & Adersen, 1997). از میان گونه های مورد مصرف در طب سنتی چین، هند و شیلی ۲۲/۶ درصد آن ها اثر مهارکنندگی ACE نشان دادند (Hansen et al., 1995) و نتایج غربالگری گیاهان سنتی زولو حاکی از فعال بودن ۶۵ درصد از نمونه ها بود (Duncan et al., 1999). گزارش های معدود انسانی و حیوانی در ارتباط با اثر برگ گیاه زیتون بر فشار خون وجود دارد. زیتون گیاهی است متعلق به تیره اولئاسه (Oleaceae) نام علمی آن Olea europaea است. قسمت مورد استفاده درخت زیتون، میوه، برگ و پوست آن است (Cherif et al., 1996; Khayyal et al., 2002; Scheller, 1955; Somova et al., 2004). پوست و برگ درخت زیتون دارای طعمی تلخ و اثر مدر، قابض، مقوی، تب بر و کم کننده ی فشار خون است. دو خاصیت اخیر بیشتر در برگ درخت زیتون وجود دارد. برگ درخت زیتون با عمل بازکنندگی مجاری عروق سطحی، باعث پایین آمدن فشار خون می شود، بدون آنکه اثر تضعف بر روی قلب داشته باشد (Capretti & Bonaconza, 1999). عمده خواص فارماکولوژیک زیتون مربوط به ترکیبات مختلف از جمله اولئوروپین (Oleuropein) در برگ درخت زیتون می باشد. در پژوهشهای صورت گرفته توسط فارماکولوژیست های دانشگاه گرانا در اسپانیا اثر شل کنندگی اولئوروپین بر جدار شریان های ایزوله شده حیوانات را کشف کردند. این یافته نشان دهنده ی اثرات مفید اولئوروپین در درمان فشار خون بود (Zaruelo et al., 1991). بررسی هایی صورت گرفته در تونس نشان داده اند که عصاره آبی برگ های زیتون، فشار خون، قند خون و سطح اسیداوریک خون را در جوانگان کاهش می دهد. از روشهای غیر دارویی کنترل فشار خون بالا میتوان به رایحه درمانی، ماساژ درمانی، آرام سازی عضلات، موسیقی درمانی و تصویرسازی هدایت شده اشاره کرد (Uzun et al., 2008). این درمانهای مکمل مزایایی چون سادگی اجرا، ارزان بودن، نداشتن عوارض شیمیایی و غیرتهاجمی را به دنبال دارند (Muzzarelli et al., 2006). آروماتراپی از جمله موارد درمانی غیر دارویی است که میتواند سبب کاهش استرس و اضطراب شود. آروماتراپی استنشاقی می تواند در کاهش درد، خستگی و

افسردگی، اضطراب مؤثر باشد، اما در مورد تأثیر رایحه‌های مختلف در مقالات موجود تناقض وجود دارد و مکانیسم دقیق چگونگی اثر آروماتراپی شناخته نشده است (Fayazi et al., 2011; Kim et al., 2011; Kutlu et al., 2008; Lee, 2002; Olapour et al., 2013). در بعضی از پژوهش‌های بعمل آمده تأثیر آروماتراپی بر کاهش فشار خون بررسی شده و داده‌ها حاکی از تأثیر آروماتراپی بر کاهش فشار سیستولیک و دیاستولیک بوده است (Seong et al., 2013). در مطالعات متعددی اساسهای متفاوتی برای کنترل فشار خون استفاده شده است بعنوان مثال در مطالعه جانگ از رایحه‌ی اسطوخودوس در جوجوبا (Jung, 2007) و در مطالعه‌ی هوآنگ از عصارهی اسطوخودوس، ترنج و یلانگ یلانگ استفاده شده بود (Hwang, 2006). مطالعه‌ی هور و همکاران با عنوان بررسی تأثیر ماساژ آروماتراپی با گل محمدی، اسطوخودوس و یاسمین به مدت ۳۰ دقیقه بر سطح چربی و فشارخون در زنان کره‌ای انجام شده است که جهت آروماتراپی از ماساژ استفاده شده است (Hur et al., 2007). در پژوهش دیگر صورت گرفته توسط محققین حاکی از این است که در میان نمونه گیاهان جمع‌آوری شده بیشترین تعداد در میان خانواده‌های Compositae، Rosaceae، Labiatae، Umbelliferae قرار داشتند. که در این چهار خانواده بیشترین تعداد نمونه‌های مهارکننده در تیره‌ی Rosaceae و کمترین آنها در تیره‌ی Labiatae بود و بر اساس غربالگری انجام شده بیشترین اجزایی از گیاهان که خاصیت مهار فعالیت ACE را نشان دادند میوه، دانه و برگ گیاهان بود (Ziai et al., 2006). همانطور که بیان گردید در طب سنتی از گیاهان دارویی در درمان بسیاری از بیماری‌ها از جمله کنترل فشارخون از گذشته بکار گرفته شده است. از آنجا که مهار آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) یکی از مکانیسم‌های دخیل در کنترل فشارخون است توجه به گیاهان دارویی با خواص مهارکنندگی آنزیم مبدل آنژیوتانسین هنوز ادامه دارد.

بحث و نتیجه‌گیری

فشار خون بالا یک عامل خطر بدون علامت برای بیماریهای قلب و عروق محسوب می‌شود. در بین نظام‌های درمانی مبتنی بر استفاده از طبیعت، گیاهان نقش اساسی را ایفا می‌کنند. این نظام درمانی پس از گذشت قرن‌ها هنوز هم در بسیاری جوامع نقش بنیادین در سلامت انسان‌ها دارند. حضور گیاهان دارویی در حل مشکلات پزشکی در قرن حاضر سرنوشت ساز تلقی شده‌اند، چرا که تمامی اسکلت‌های ساختمانی داروها در طبیعت وجود دارند. امروزه یافتن داروهایی با اثر مهار اختصاصی آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE) و عوارض جانبی کمتر، مورد توجه محققین قرار گرفته است. در این مرورسعی کردیم به بررسی پژوهش‌های صورت گرفته توسط پژوهشگران به منظور غربالگری گیاهان مورد مصرف در طب سنتی بعنوان ضد فشار خون در راستای مهارکنندگی فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین بپردازیم. مقایسه گیاهان غربالگری شده در مهار فعالیت ACE حاکی از این است که میزان مهارکنندگی در گونه‌های مختلف از یک جنس الزاما یکسان نمی‌باشد.

امروزه مهارکنندگان قوی و اختصاصی متفاوتی برای آنزیم مبدل آنژیوتانسین طراحی شده است. جایگاه فعال ACE به دلیل شباهت با دیگر متالوپروتئین‌های متصل به روی (Zn^{+2}) در طراحی این مهارکننده‌ها بسیار متوجه قرار گرفته است. با

Arch

4th

International Conference on
Agricultural Sciences
Medicinal Plants and
Traditional Medicine



CINVU



Kosar University
Ministry of Science, Research and Technological

COMSTEC Inter-Islamic Network on Virtual Universities
KOSAR UNIVERSITY

September 20, 2021 Tbilisi - Georgia

وجود این هنوز دانش بشر نیازمند تلاش و پژوهش های بیشتر جهت ساخت داروهای مهار کننده ی آنزیم ACE در راستای کاهش عوارض جانبی و اختصاصی تر بودن داروها است.

- Braga, F. C., Wagner, H., Lombardi, J. A., & de Oliveira, A. B. (2000). Screening Brazilian plant species for in vitro inhibition of 5-lipoxygenase. *Phytomedicine*, 6(6), 447–452.
- Capretti, G., & Bonaconza, E. (1999). *Effects of infusions or decoctions of olive leaves (O. europaea) on some physical constants of blood and components of metabolism.*
- Cherif, S., Rahal, N., Haouala, M., Hizaoui, B., Dargouth, F., Gueddiche, M., Kallel, Z., Balansard, G., & Boukef, K. (1996). A clinical trial of a titrated Olea extract in the treatment of essential arterial hypertension. *Journal de Pharmacie de Belgique*, 51(2), 69–71.
- Cohen, M. L. (1985). Synthetic and fermentation-derived angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 25(1), 307–323.
- Cushman, D. W., Cheung, H. S., Sabo, E. F., & Ondetti, M. A. (1977). Design of potent competitive inhibitors of angiotensin-converting enzyme. Carboxyalkanoyl and mercaptoalkanoyl amino acids. *Biochemistry*, 16(25), 5484–5491.
- Duncan, A. C., Jäger, A. K., & van Staden, J. (1999). Screening of Zulu medicinal plants for angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Journal of Ethnopharmacology*, 68(1–3), 63–70.
- Edwards, C. R. W., & Padfield, P. L. (1985). Angiotensin-converting enzyme inhibitors: Past, present, and bright future. *The Lancet*, 325(8419), 30–34.
- Fayazi, S., Babashahi, M., & Rezaei, M. (2011). The effect of inhalation aromatherapy on anxiety level of the patients in preoperative period. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 16(4), 278.
- Gavras, H., & Gavras, I. (1988). Angiotensin converting enzyme inhibitors. Properties and side effects. *Hypertension*, 11(3_pt_2), II37.
- Haghranjbar, F., Shirzad, M., Taghdisi, M. H., Sarami, G. R., & Ahadi, H. (2016). The mediating role of subjective-wellbeing in terms of perceived stress and hypertension. *Iran J Health Educ Health Promot*, 4(1), 50–7.
- Hansen, K., Nyman, U., Smitt, U. W., Adersen, A., Gudiksen, L., Rajasekharan, S., & Pushpangadan, P. (1995). In vitro screening of traditional medicines for anti-hypertensive effect based on inhibition of the angiotensin converting enzyme (ACE). *Journal of Ethnopharmacology*, 48(1), 43–51.
- Hur, M.-H., Oh, H., Lee, M. S., Kim, C., Choi, A.-N., & Shin, G.-R. (2007). Effects of aromatherapy massage on blood pressure and lipid profile in Korean climacteric women. *International Journal of Neuroscience*, 117(9), 1281–1287.
- Hwang, J. H. (2006). The effects of the inhalation method using essential oils on blood pressure and stress responses of clients with essential hypertension. *Journal of Korean Academy of Nursing*, 36(7), 1123–1134.
- Johnston, C. I. (1988). *Angiotensin converting enzyme inhibitors the balance sheet.*
- Jongeneel, C. V., Bouvier, J., & Bairoch, A. (1989). A unique signature identifies a family of zinc-dependent metallopeptidases. *FEBS Letters*, 242(2), 211–214.
- Jung, Y. J. (2007). Effects of aromatherapy on blood pressure, heart rate variability, and serum catecholamines in the pre-hypertension middle aged women. *Unpublished Doctoral Dissertation, The Catholic University, Seoul.*
- Kasper, D., Braunwald, E., Fauci, S. H., Longo, D., & Jameson, J. (2005). *HARRISON'S PRINCIPLES OF INTERNAL MEDICINE.*
- Khayyal, M. T., El-Ghazaly, M. A., Abdallah, D. M., Nassar, N. N., Okpanyi, S. N., & Kreuter, M.-H. (2002). Blood pressure lowering effect of an olive leaf extract (Olea europaea) in L-NAME induced hypertension in rats. *Arzneimittelforschung*, 52(11), 797–802.
- KHOSHRAFTAR, R. E., Ildarabadi, E., BEHNAM, V. H., & EMAMI, M. Z. (2015). *The effect of peer education on the mental aspect of quality of life of elderly patients with hypertension.*



CINVU

Kosar University
Ministry of Science, Research and TechnologicalCOMSTECH Inter-Islamic Network on Virtual Universities
KOSAR UNIVERSITY

September 20, 2021 Tbilisi - Georgia

- Kim, S., Kim, H.-J., Yeo, J.-S., Hong, S.-J., Lee, J.-M., & Jeon, Y. (2011). The effect of lavender oil on stress, bispectral index values, and needle insertion pain in volunteers. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 17(9), 823–826.
- Kutlu, A. K., Yılmaz, E., & Çeçen, D. (2008). Effects of aroma inhalation on examination anxiety. *Teaching and Learning in Nursing*, 3(4), 125–130.
- Lee, S. H. (2002). Effects of aromatherapy program on depression and fatigue in middle aged women. *Korean Journal of Women Health Nursing*, 8(3), 435–445.
- Mazloomi Mahmoodabad, S. S., Tehrani, H., Gholian-Aval, M., Gholami, H., & Nematy, M. (2016). The effect of social class on the amount of salt intake in patients with hypertension. *Blood Pressure*, 25(6), 360–363.
- Mazloomi Mahmoodabad, S. S., Agh Atabay, R., Movahed, E., Jadgal, K. M., & Alizadeh, S. (2016). Predictive control high blood pressure in patients with hypertension based on health belief model in Kerman in 2015. *Tolooebehdasht*, 14(6), 98–106.
- Meng, Q. C., King, S. J., Branham, K. E., Delucas, L. J., Lorber, B., & Oparil, S. (1992). Preparative isolation of angiotensin-converting enzyme from human lung. *Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications*, 579(1), 63–71.
- Muzzarelli, L., Force, M., & Sebold, M. (2006). Aromatherapy and reducing preprocedural anxiety: A controlled prospective study. *Gastroenterology Nursing*, 29(6), 466–471.
- Ngo, D.-H., Kang, K.-H., Ryu, B., Vo, T.-S., Jung, W.-K., Byun, H.-G., & Kim, S.-K. (2015). Angiotensin-I converting enzyme inhibitory peptides from antihypertensive skate (*Okamejei kenojei*) skin gelatin hydrolysate in spontaneously hypertensive rats. *Food Chemistry*, 174, 37–43.
- Nyman, U., Joshi, P., Madsen, L. B., Pedersen, T. B., Pinststrup, M., Rajasekharan, S., George, V., & Pushpangadan, P. (1998). Ethnomedical information and in vitro screening for angiotensin-converting enzyme inhibition of plants utilized as traditional medicines in Gujarat, Rajasthan and Kerala (India). *Journal of Ethnopharmacology*, 60(3), 247–263.
- Olapour, A., Behaen, K., Akhondzadeh, R., Soltani, F., al Sadat Razavi, F., & Bekhradi, R. (2013). The effect of inhalation of aromatherapy blend containing lavender essential oil on cesarean postoperative pain. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 3(1), 203.
- Ondetti, M. A. (1988). Structural relationships of angiotensin converting-enzyme inhibitors to pharmacologic activity. *Circulation*, 77(6 Pt 2), 174–8.
- Ondetti, M. A., Rubin, B., & Cushman, D. W. (1977). Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science*, 196(4288), 441–444.
- Patchett, A. A., & Cordes, E. H. (1985). The design and properties of N-carboxyalkyldipeptide inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol*, 57, 1–84.
- Pickering, T. G. (2001). Why are we doing so badly with the control of hypertension? Poor compliance is only part of the story. *The Journal of Clinical Hypertension*, 3(3), 179–182.
- Riordan, J. F. (2003). Angiotensin-I-converting enzyme and its relatives. *Genome Biology*, 4(8), 1–5.
- Sadeghi, R., Mohseni, M., & Khanjani, N. (2014). The effect of an educational intervention according to hygienic belief model in improving care and controlling among patients with hypertension. *Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences*, 13(4), 383–394.
- Scheller, E. F. (1955). *Treatment of hypertension with standardized olive leaf extract*.
- Seong, K., Hong, J.-H., Hur, M.-H., & Lee, M. S. (2013). Two-week aroma inhalation effects on blood pressure in young men with essential hypertension. *European Journal of Integrative Medicine*, 5(3), 254–260.
- Smith, W. M. (1977). Treatment of mild hypertension: Results of a ten-year intervention trial. *Circulation Research*, 40(5 Suppl 1), I98–105.
- Somanadhan, B., Varughese, G., Palpu, P., Sreedharan, R., Gudiksen, L., Smitt, U. W., & Nyman, U. (1999). An ethnopharmacological survey for potential angiotensin converting enzyme inhibitors from Indian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 65(2), 103–112.



CINVU

Kosar University
 Ministry of Science, Research and Technological

COMSTEC Inter-Islamic Network on Virtual Universities
 KOSAR UNIVERSITY

September 20, 2021 Tbilisi - Georgia

- Somova, L. I., Shode, F. O., & Mipando, M. (2004). Cardiotoxic and antidysrhythmic effects of oleanolic and ursolic acids, methyl maslinate and uvaol. *Phytomedicine*, 11(2–3), 121–129.
- Sotodeh-Asl, N., Neshat-Dust, H. T., Kalantari, M., Talebi, H., & Khosravi, A. R. (2010). Comparison of effectiveness of two methods of hope therapy and drug therapy on the quality of life in the patients with essential hypertension. *J Clin Psychol*, 2(5), 1–5.
- Soubrier, F., Alhenc-Gelas, F., Hubert, C., Allegrini, J., John, M., Tregear, G., & Corvol, P. (1988). Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 85(24), 9386–9390.
- Unger, T., Gohlke, P., & Gruber, M.-G. (1990). Converting enzyme inhibitors. In *Pharmacology of Antihypertensive Therapeutics* (pp. 377–481). Springer.
- Uzun, S., Vural, H., Uzun, M., & Yokusoglu, M. (2008). State and trait anxiety levels before coronary angiography. *Journal of Clinical Nursing*, 17(5), 602–607.
- Vallee, B. L., & Auld, D. S. (1990). Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry*, 29(24), 5647–5659.
- Zarzuelo, A., Duarte, J., Jimenez, J., Gonzalez, M., & Utrilla, M. P. (1991). Vasodilator effect of olive leaf. *Planta Medica*, 57(05), 417–419.
- Ziai, S. A., Rezazadeh, S. H., Dastpak, A., Shabestari, A., Taghizadeh, M., Naghdibadi, H. A., & Poorhoseini, L. (2006). Study of the ACE inhibitory effect of medicinal plants used in Iranian folk-medicine as antihypertensive remedy. *Journal of Medicinal Plants*, 5(20), 53–74.