Evaluation of Antihypoxic Activity of Kojic Acid in Mice

Sepideh Yazdani[1], Mahsa Mohammadyan[2], Mohammad Hossein Hosseinzadeh[3], Mohammad Ali Ebrahimzadeh[4]

1. Pharm D. Student, School of Pharmacy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, ORCID ID: 0000-0003-1504-4359
2. Pharm D. Student, School of Pharmacy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, ORCID ID: 0000-0002-6771-2315
3. Pharm D. Student, School of Pharmacy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, ORCID ID: 0000-0002-7652-9563
4. Professor, Department of Medicinal Chemistry, Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran, (Corresponding Author), Tel: +981133543081, Email: zadeh20@gmail.com. ORCID ID: 0000-0002-8769-9912

ABSTRACT

Background and Aim: Hypoxia occurs especially in ischemia and heart attack, and finally can lead to death because of oxidative stress due to production of reactive oxygen species. Compounds with antioxidant activity can exhibit antihypoxic property. Kojic acid has good antioxidant activities. To the best of our knowledge, there have been no report about the protective effect of this compound against hypoxia-induced lethality in mice.

Materials and Methods: Protective effects of kojic acid against hypoxia-induced lethality in 80 mice were evaluated by three experimental models of hypoxia including asphyctic, haemic and circulatory.

Results: Antihypoxic activity of kojic acid was pronounced in asphyctic model and at the dose of 125 mg/kg, it prolonged the survival time in the negative control group ($P<0.01$). At this dose, it showed higher activity than positive control group (phenytoin) ($P<0.01$). Kojic acid showed marked protective activities in circulatory model. At the does of 62.5 mg/kg, it prolonged survival time which was significantly higher than those in the control groups ($P<0.01$). In haemic model, it significantly prolonged survival time only at the dose of 125 mg/kg ($P<0.01$).

Conclusion: Kojic acid showed significant protective effects against hypoxia in some animal models. Antioxidant activity of this compound may be proposed as a mechanism for its antihypoxic activities.

Keywords: Hypoxia, Ischemia, Oxidative stress, Antioxidant, Asphyxia
Received: July 11, 2020 **Accepted:** Jan 5, 2022

How to cite the article: Sepideh Yazdani, Mahsa Mohammadyan, Mohammad Hossein Hosseinzadeh, Mohammad Ali Ebrahimzadeh**.** Evaluation of Antihypoxic Activity of Kojic Acid in Mice .ŚJKU 2023;27(6):1-12.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

ارزیابی فعالیت آنتی هیپوکسی کوجیک اسید در موش سوری

سپیده یزدانی [۱]، مهسا محمدیان [۲]، محمد حسین حسین زاده [۳]، محمد علی ابراهیم زاده [۴]

۱. دانشجوی داروسازی دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجوئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۱۵۰۴-۴۳۵۹

۲. دانشجوی داروسازی دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجوئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۶۷۷۱-۲۳۱۵

۳. دانشجوی داروسازی دانشکده داروسازی، کمیته تحقیقات دانشجوئی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۷۶۵۲-۹۵۶۳

۴. استاد گروه شیمی دارویی، مرکز تحقیقات علوم داروئی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران. (نویسنده مسئول)، تلفن ثابت: ۰۱۱۳۳۵۴۳۰۸۱، پست الکترونیک:zadeh20@gmail.com ، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۸۷۶۹-۹۹۱۲

چکیده

زمینه و هدف: هیپوکسی بخصوص در حملات قلبی و ایسکمی رخ داده و بعلت استرس اکسیدتیو ناشی از تولید ذرات فعال اکسیژن نهایتا به مرگ منجر میشود. ترکیبات با فعالیت آنتی اکسیدانی میتوانند فعالیت آنتی هیپوکسی نشان دهند. کوجیک اسید فعالیت آنتی اکسیدانی خوبی دارد. بر اساس اطلاعات ما، چیزی در خصوص فعالیت محافظتی این ترکیب در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در موش گزارش نشده است.

مواد و روش‌ها: اثر محافظتی کوجیک اسید در مقابل مرگ و میر ناشی از هیپوکسی در ۸۰ سر موش سوری با سه مدل هیپوکسی شامل خفگی، خونی و جریان خونی بررسی شد.

یافته‌ها: فعالیت آنتی هیپوکسی بخصوص در مدل خفگی برای کوجیک اسید بسیار برجسته بود. جائیکه در دوز ۱۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم بطور معنی دار زمان زنده ماندن را نسبت به کنترل افزایش داد (P<۰/۰۱). در این دوز اثر بالاتری از فنی توئین که بعنوان کنترل مثبت بکار رفت، داشت (P<۰/۰۱). کوجیک اسید اثر محافظتی خوبی در هیپوکسی جریان خونی نشان داد. در دوز ۶۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم زمان زنده ماندن را طولانی نمود که به مراتب بیش از گروه کنترل بود (P<۰/۰۱). در مدل خونی کوجیک بطور معنی داری زمان زنده ماندن را تنها در دوز ۱۲۵ میلی گرم بر کیلوگرم افزایش داد (P<۰/۰۱).

نتیجه‌گیری: کوجیک اسید فعالیت محافظتی معنی داری در برخی مدل های حیوانی از خود نشان دادند. فعالیت خوب آنتی اکسیدانی این ترکیب میتواند مکانیسم احتمالی برای بروز اثر باشد.

کلمات کلیدی: هیپوکسی، ایسکمی، استرس اکسیداتیو، آنتی اکسیدان، خفگی.

وصول مقاله :۹۹/۴/۲۱ اصلاحیه نهایی:۱۴۰۰/۱۰/۱۵ پذیرش:۱۴۰۰/۱۰/۱۵

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

مقدمه

کمبود اکسیژن رسانی یا به عبارتی هیپوکسی، عامل ایجاد بسیاری از تغییرات زیان آور ساختاری و عملکردی در بدن است. هیپوکسی می تواند سبب ایجاد مرگ و میر و یا آسیب های برگشت ناپذیر در معضلاتی همچون ایسکمی، خونریزی، سکته، تولد نوزاد نارس، بیماری های مغزی و قلبی-عروقی گردد. لذا تحقیق در زمینه ترکیبات آنتی هیپوکسی به منظور پیشگیری و درمان عوارض ناشی از این بیماری ها بسیار اهمیت دارد (۱). اگر چه مکانیسم بروز هیپوکسی و مرگ سلولی ناشی از آن هنوز به درستی مشخص نشده است اما به نظر می رسد هیپوکسی با القاء تولید بیش از حد آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز و متعاقب آن افزایش سطح نیتریک اکساید و لکوترین B4 در بدن، در نهایت موجب افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی، فاکتور آلفا (نکروز توموری)، پراکسیداسیون چربی، تولید پروستا گلاندین E2، فعالیت کاسپاز ۳ و۹، آزاد سازی سیتوکروم C از میتوکندری، القاء فاکتور آپوپتوزیس و اندونوکلوآز G می گردد. شواهد نشان می دهد کاهش سطح آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز و یا استفاده از مهارکننده های این آنزیم می تواند آسیب ها و جراحات ناشی از هیپوکسی را کاهش دهد (۲). هیپوکسی موجب افزایش قابل ملاحظه ذرات فعال اکسیژن میگردد (۲)، بنابراین آنتی اکسیدان ها بعنوان آنتی هیپوکسی مطرح میباشند. در مطالعات قبلی گیاهانی چون گزنه (۳)، زولنگ (۴)، قارچ زرد کیجا (۵) و گیاه ولیک (۶) با اثرات آنتی اکسیدانی خوب، فعالیت آنتی هیپوکسی بالایی از خود نشان دادند (۹-۷).

تاثیر دگزامتازون در درمان کووید-۱۹ (نیازمند اکسیژن) در بیماران متوسط تا شدید تایید شده است (۱۰). این دارو در گایدلاین موسسه ملی سلامت امریکا و سازمان بهداشت جهانی مورد استفاده قرار میگیرد و تا این لحظه این دارو یکی از داروهای موثر در درمان کووید-۱۹ میباشد. دگزا متازون مرگ بیماران کووید-۱۹ بستری و نیازمند اکسیژن (بدون ونتیلاتور) و تحت ونتیلاسیون را به ترتیب حدود ۱۸ و ۳۶ درصد کاهش داده است (۱۱). از آنجا که دگزامتازون در بیماران بدون نیاز به حمایت اکسیژن سودی نداشته و موثر نبوده (۱۰)، استراتژی جدیدی در درمان کووید-۱۹ پیشنهاد شده است. این استراتژی مبتنی عملکرد دگزامتازون بعنوان یک آنتی هیپوکسی و پیشنهاد استفاده از آنتی هیپوکسی ها در درمان کووید -۱۹ بوده است (۱۲). بر همین اساس، فعالیت بالای آنتی هیپوکسی دگزامتازون بعنوان یکی از مکانیسم های احتمالی عملکرد این دارو در درمان کووید-۱۹ گزارش شده است (۱۳).

کوجیک اسید ترکیب کاملا شناخته شده ای است که توسط بعضی از گونه های قارچی و باکتریایی تولید میشود. این ترکیب به طور گسترده در فراورده های روشن کننده پوستی به کار می رود.کوجیک اسید فعالیت های متعددی از خود نشان می دهد. این ترکیب در جلوگیری از تخریب پوست از نور خورشید به واسطه فعالیت بدام اندازی رادیکال آزاد بکار می رود (۱۴). عمده ترین کاربردهای کوجیک اسید و مشتقات آن در پزشکی بر اساس ویژگی های زیست سازگاری، ضد میکروبی و ضد ویروسی، ضد توموری، ضد دیابتی، ضد سرطانی، ضد لک، ضد انگلی و آفت کشی و حشره کشی است. علاوه بر این، به عنوان آنتی اکسیدان، ضد سرطان، ضد التهاب، محافظ اشعه و روشن کننده پوست در کرم های پوست، لوسیون ها، صابون ها و فراورده های مربوط به دندان استفاده میشود. کوجیک اسید و مشتقات آن کاربردهای گسترده ای در محصولات آرایشی و بهداشتی و دارویی دارند (۱۵). کوجیک اسید توانایی بدام اندازی ذرات فعال اکسیژن را دارد (۱۶). علی رغم فعالیت خوب آنتی اکسیدانی کوجیک اسید تاکنون فعالیت آنتی هیپوکسی از این ترکیب گزارش نشده است. در این تحقیق فعالیت آنتی هیپوکسی کوجیک اسید در سه روش هیپوکسی خفگی (Asphyctic hypoxia)، هیپوکسی خونی (Haemic hypoxia) و هیپوکسی وابسته به گردش

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

خون (Circulatory hypoxia) در موش سوری مورد بررسی قرار می گیرد.

مواد و روش‌ها

کوجیک اسید از کارخانه سیگما (امریکا)، سدیم نیتریت و سدیم فلوراید از کارخانه مرک (المان) خریداری شد.

حیوانات مورد استفاده:

موش های سوری نر از موسسه پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی مازندران تهیه شده و در شرایط کنترل شده ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی در دمای متوسط ۲ ± ۲۵ درجه سانتی‌گراد به مدت یک هفته قبل از شروع آزمایش نگهداری شدند تا به شرایط عادت کنند. همچنین دسترسی به آب و غذای معمول حیوانات آزمایشگاهی نیز برای همه حیوانات فراهم شد کد اخلاق (IR.MAZUMS..REC.1398.6055).

آماده سازی نمونه ها:

از کوجیک اسید محلول هایی با دوز ۲۵۰ mg/kg- ۳۱/۲۵ در نرمال سالین تهیه شد. اساس انتخاب دوز اولیه، تجارب درکارهای قبلی بود (۸و۷). در هر تست، دوز ۶۲/۵ mg/kg مورد استفاده قرار گرفت و سپس برحسب میزان پاسخ، دوز بعدی افرایش یا کاهش یافت. در هر تست، سه دوز به کار رفت.

هیپوکسی خفگی:

۳۰ دقیقه بعد از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از کوجیک اسید، حیوان در یک محفظه شیشه ای دربسته و مهر و موم شده توسط پارا فیلم (به حجم ۳۰۰ ml) قرار گرفت. از آهک بعنوان جاذب CO_2 استفاده شد تا خفگی صرفا به دلیل کاهش اکسیژن محیط باشد و اسیدوز متابولیک ناشی از افزایش CO_2 در فضای دربسته کوچک، نقشی در مرگ موش ها نداشته باشد. موش ها بر اثر هیپوکسی، تشنج گرفته و مردند. اثر ضد هیپوکسی ترکیب به صورت زمان زنده بودن موش بیان گردید. نرمال سالین به عنوان کنترل منفی و فنی‌توئین (۵۰ mg/kg به صورت تزریق داخل صفاقی) به عنوان کنترل مثبت به کار رفت(۱۷).

هیپوکسی خونی:

از نیتریت سدیم به عنوان عامل ایجاد کننده هیپوکسی استفاده شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از ترکیب به موش،$NaNO_2$ با دوز ۳۶۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق شد. اثر ضد هیپوکسی به صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با گروه کنترل منفی (نرمال سالین) بیان گردید. دراین تست پروپرانولول با دوز های (۴۰mg/kg و۲۰) به عنوان کنترل مثبت به کار رفت (۱۷).

هیپوکسی وابسته به گردش خون :

در این روش از سدیم فلورید به عنوان عامل ایجاد کننده هیپوکسی استفاده شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق داخل صفاقی دوزهای مورد نظر از ترکیب به هر موش، NaF با دوز ۱۵۰ mg/kg به صورت داخل صفاقی تزریق گردید و درصد فعالیت در مقابل کنترل منفی به صورت زمان زنده ماندن در مقایسه با نرمال سالین سنجیده شد. در این تست پروپرانولول با دوز های (۴۰mg/kg و۲۰) به عنوان کنترل مثبت به کار رفت (۱۷).

آنالیز آماری:

کلیه اطلاعات به صورت Mean ± SD گزارش شد. آنالیز واریانس یک سویه (ANOVA) و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین ها به کار رفت. نتایج با احتمال $P<۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

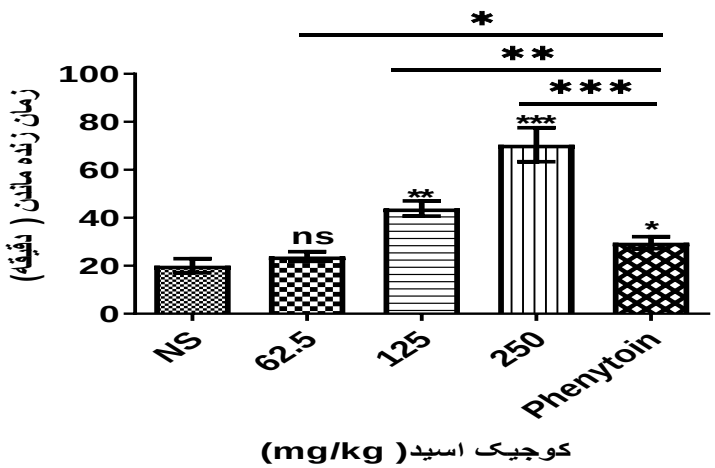
هیپوکسی خفگی:

نتایج حاصل از مدل هیپوکسی خفگی در نمودار ۱ آمده است. کوجیک اسید در دوز ۶۲/۵ mg/kg تاثیری بر زمان مرگ نداشت ($P>۰/۰۵$) اما در دوز ۱۲۵ mg/kg به طور معنی داری زمان مرگ را از ۲/۹۵ ± ۲۰/۰۴ دقیقه در گروه

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

کنترل منفی به ۳/۱۶ ± ۴۳/۸۶ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۱). با افزایش دوز به ۲۵۰ mg/kg این زمان به ۷/۰۹ ± ۷۰/۴۲ دقیقه رسید (P<۰/۰۰۱). در این مدل، زمان زنده ماندن فنی توئین (۲/۵۱ ± ۲۹/۶۰ دقیقه) تفاوت معنی داری با گروه کنترل داشت (P<۰/۰۵). زمان زنده ماندن در گروه‌های دریافت کننده کوجیک اسید در دوز ۱۲۵ mg/kg به مراتب از گروه دریافت‌کننده فنی‌توئین بیشتر بود (P<۰/۰۱). در دوز بالاتر این اختلاف به مراتب معنی دار تر بود (۲/۴ برابر) (P<۰/۰۰۱) (نمودار ۱).



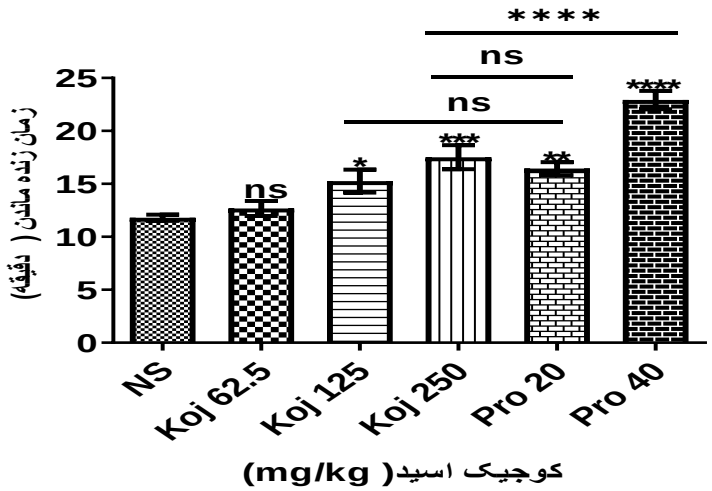
نمودار ۱. فعالیت آنتی هیپوکسی کوجیک اسید درمدل خفگی. Phenytoin: فنی توئین ۵۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت، NS: نرمال سالین به عنوان کنترل منفی، ۶۲/۵: کوجیک اسید ۶۲/۵ mg/kg، ۱۲۵: کوجیک اسید ۱۲۵ mg/kg، ۲۵۰: کوجیک اسید ۲۵۰ mg/kg. میزان فعالیت آنتی هیپوکسی در مدل خفگی با روش آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین ها محاسبه شده است. در هر گروه، هر ستون نمودار نشان دهنده مقادیر Mean±SD زمان زنده ماندن بر حسب دقیقه، حاصل ازسنجش تعداد ۶ سر موش سوری نر می باشد. مقدار *P* کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. ns نشان دهنده عدم معنی داری۰/۰۵<P ، * نشان دهنده میزان ۰/۰۵>P، ** نشان دهنده میزان ۰/۰۱>P و *** نشان دهنده میزان ۰/۰۰۱>P در مقایسه با گروه کنترل منفی یا مثبت می باشد.

هیپوکسی خونی

نتایج حاصل از تزریق نیتریت سدیم در تست هیپوکسی خونی در نمودار ۲ آمده است. کوجیک اسید در دوز ۶۲/۵ mg/kg تاثیری بر زمان مرگ نداشت (P>۰/۰۵) اما در دوز ۱۲۵ mg/kg فعالیت قابل توجهی از خود نشان داد و زمان مرگ را از ۰/۶۷ ± ۱۱/۸۰ دقیقه در گروه کنترل منفی به ۲/۴۱ ± ۱۵/۲۶ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۵). در دوز ۲۵۰ mg/kg زمان مرگ را تا ۲/۵۳ ± ۱۷/۵۲ دقیقه افزایش داد که اختلاف زیادی با کنترل منفی داشت (P<۰/۰۰۱). در این تست پروپرانولول ۲۰ mg/kg به طور معنی داری زمان مرگ را به ۱/۳۹ ± ۱۶/۴۴ دقیقه افزایش داد (P<۰/۰۱). کوجیک اسید در دوز ۱۲۵ mg/kg اثر یکسانی با پروپرانولول ۲۰ mg/kg داشت (P<۰/۰۵) (نمودار ۲).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]



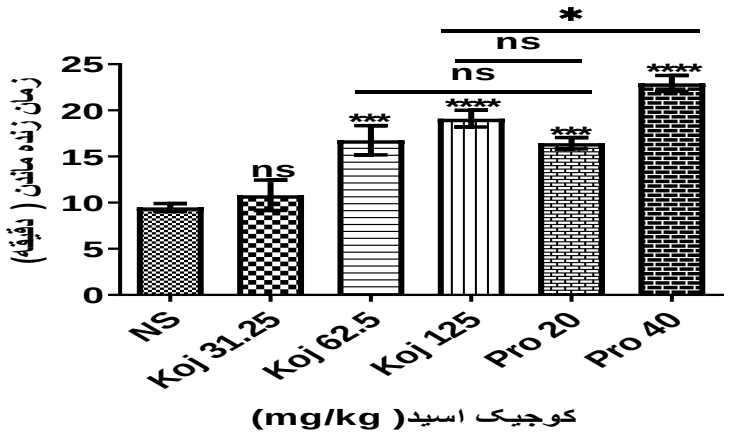
نمودار ۲. فعالیت آنتی هیپوکسی کوجیک اسید درمدل خونی. Pro 20: پروپرانولول ۲۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت، NS: نرمال سالین به عنوان کنترل منفی، ۶۲/۵ Koj: کوجیک اسید ۶۲/۵ mg/kg، ۱۲۵ Koj: کوجیک اسید ۱۲۵ mg/kg، ۲۵۰ Koj: کوجیک اسید ۲۵۰ mg/kg. میزان فعالیت آنتی هیپوکسی در مدل خونی با روش آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین ها محاسبه شده است. در هر گروه، هر ستون نمودار نشان دهنده مقادیر Mean±SD زمان زنده ماندن بر حسب دقیقه، حاصل ازسنجش تعداد ۶ سر موش سوری نر می باشد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. ns نشان دهنده عدم معنی داری $P>0/05$ ، * نشان دهنده میزان $P<0/05$ ، ** نشان دهنده میزان $P<0/01$ و *** نشان دهنده میزان $P<0/001$ در مقایسه با گروه کنترل منفی یا مثبت می باشد.

هیپوکسی وابسته به گردش خون

نتایج حاصل از تزریق سدیم فلوراید در تست هیپوکسی وابسته به گردش خون در نمودار ۳ آمده است. کوجیک اسید اثر معنی داری از نظر آماری در این تست از خود نشان داد. در دوز ۶۲/۵ mg/kg بسیار موثر بود و موجب زنده ماندن موش ها تا زمان ۳/۵۲ ± ۱۶/۷۶ دقیقه گردید ($P<0/001$). در دوز ۱۲۵ mg/kg، این ترکیب زمان مرگ را به ۲/۰۱ ± ۱۹/۱۰ دقیقه افزایش داد ($P<0/0001$). کوجیک اسید در دوز ۶۲/۵ mg/kg اثری مشابه پروپرانولول (۲۰ mg/kg) نشان داد ($P<0/05$). گرچه کوجیک اسید در دوز ۱۲۵ mg/kg زمان بقاء موش ها را نسبت به پروپرانولول در دوز ۲۰ mg/kg بیش از ۲/۵ دقیقه افزایش داد اما این افزایش از نظر آماری معنی دار نبود ($P>0/05$). در این دوز، نسبت به پروپرانولول در دوز ۴۰ mg/kg (۱/۹۲ ± ۲۲/۹۲ دقیقه) به کمی ضعیف تر بود ($P<0/05$) (نمودار ۳).

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]



نمودار ۳. فعالیت آنتی هیپوکسی کوجیک اسید درمدل وابسته به گردش خون. Pro 20: پروپرانولول ۲۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت، Pro 40: پروپرانولول ۴۰ mg/kg به عنوان کنترل مثبت، NS: نرمال سالین به عنوان کنترل منفی، Koj ۳۱/۲۵: کوجیک اسید ۳۱/۲۵ mg/kg، Koj ۶۲/۵: کوجیک اسید ۶۲/۵ mg/kg، Koj ۱۲۵: کوجیک اسید ۱۲۵ mg/kg. میزان فعالیت آنتی هیپوکسی در مدل خونی با روش آنالیز واریانس یک سویه و متعاقب آن نیومن کولز برای مقایسه میانگین ها محاسبه شده است. در هر گروه، هر ستون نمودار نشان دهنده مقادیر Mean±SD زمان زنده ماندن بر حسب دقیقه، حاصل ازسنجش تعداد ۶ سر موش سوری نر می باشد. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شده است. ns نشان دهنده عدم معنی داری$P>0/05$ ، * نشان دهنده میزان $P<0/05$، ** نشان دهنده میزان $P<0/01$ و **** نشان دهنده میزان $P<0/0001$ در مقایسه با گروه کنترل منفی یا مثبت می باشد.

بحث

نقش هیپوکسی بعنوان یک عامل مهم در پاتوژنز برخی بیماریها مانند پلی سیتمی ، اختلالات قلبی ریوی و COVID-19 اثبات شده است (۱۸ و۱۲). هیپوکسی در رشد تومور سرطانی، افزایش تهاجم زایی آن و متاستاز نقش دارد و از سویی موجب افزایش مقاومت تومور به پرتودرمانی و شیمی درمانی میشود (۲۰و۱۹). هیپوکسی بطور معمول دربرخی سرطانهای سر و گردن وجود دارد و بعنوان یک ریسک فاکتور در تشخیص این بیماری ها شناخته شده است (۲۱). بر این اساس ترکیبات آنتی هیپوکسیک را میتوان بعنوان داروی ضد سرطان یا حداقل داروی کمکی در درمان آن در نظر گرفت. ترکیبات طبیعی گیاهی و برخی داروها فعالیت آنتی هیپوکسی خوبی دارند و بر این اساس، پتانسیل استفاده در درمان محدوده وسیعی از بیماری ها را دارند (۲۲). جایزه نوبل پزشکی در سال ۲۰۱۹ به سه محقق اهدا شد که کشف کردند که سلول چگونگی وجود اکسیژن را احساس کرده و پاسخ خود را بر اساس آن تنظیم میکنند. چگونگی تطبیق سلول با کم و زیاد شدن اکسیژن به همه چیز از جمله بارداری، بیماری کمبود اکسیژن در ارتفاعات زیاد، سرطان و ترمیم زخم مربوط می‌شود. این یافته‌ها راه را برای استراتژی‌های نوید بخشی در مبارزه با کم خونی، سرطان و بسیاری بیماری‌های دیگر باز نموده است (۲۳). نظر به اهمیت مبحث آنتی هیپوکسی و پتانسیل های زیاد درمانی ان، در این تحقیق اثرات انتی هیپوکسی کوجیک اسید در سه مدل مورد بررسی قرار گرفت تا پتانسیل درمانی ان در بیماریهای مرتبط با هیپوکسی مورد ارزیابی قرار گیرد.

مدل هیپوکسی خفگی، کوجیک اسید در دوز ۱۲۵ mg/kg به طور معنی داری زمان مرگ را نسبت به گروه کنترل منفی افزایش داد. نتایج نشان داد که کوجیک اسید در این دوز می تواند زمان زنده ماندن موش های آزمایشگاهی را حتی نسبت به فنی توئین بطور معنی داری افزایش دهد. مدل هیپوکسی خفگی شرایط کمبود اکسیژن را در سلول شبیه‌سازی می‌کند. در این مدل عموما از فنی توئین بعنوان

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

کنترل مثبت استفاده می شود. فنی‌توئین میزان مصرف اکسیژن، فعالیت سلولی و مصرف ATP را کمتر و مقاومت سلولی را در برابر ایجاد هیپوکسی بیشتر می‌کند (۲۴). یافته‌های تصویر نگاری مغزی نشان داده که میزان ضایعات ایسکمیک مغزی در نوزادان مبتلا به تشنج با استفاده از داروی فنی توئین کاهش یافته است. گرچه اخیرا نشان داده شده که پروپرانولول نیز میتواند بعنوان کنترل مثبت، بخوبی در این تست بکار رود (۱۳). تاثیر کوجیک اسید در این تست بسیار خوب بود در حالی که در گزارش های پیشین، عصاره متانولی برگ گیاه مُورد (میرتل، Myrtle) (۲۵) و عصاره متانولی گل سیر در دوز mg/kg ۱۲۵ (۲۶) ، عصاره متانولی اندام هوایی *Ferula persica* (۲۷) و عصاره متانولی اندام هوایی *Vicia cracca* در دوز mg/kg ۲۵۰ (۲۸) صرفا توانسته بودند زمان زنده ماندن موش های آزمایشگاهی را در حد فنی توئین افزایش دهند. درعین حال اثرات قابل توجهی در این مدل از بسیاری از گیاهان همچون سیاه ولیک و سرخ ولیک حتی تا دوز های mg/kg ۴۰۰ مشاهده نشده است (۹).

در مدل هیپوکسی خونی، گرچه در پایین ترین دوز تست شده، هیچ اثری مشاهده نشد اما کوجیک اسید توانست زمان زنده ماندن موش های آزمایشگاهی را در دوز های mg/kg ۲۵۰ و ۱۲۵ نسبت به کنترل منفی به طور معنی داری افزایش دهد. همچنین زمان زنده ماندن جانداران در این دوز ها نسبت به گروه کنترل مثبت (پروپرانولول mg/kg ۲۰) تفاوت معنی داری نداشت. در مدل هیپوکسی خونی، سدیم نیتریت نسبت به اکسیژن با تمایل بیشتری به هموگلوبین متصل شده و ظرفیت حمل اکسیژن از طریق تبدیل هموگلوبین به مت هموگلوبین کاهش پیدا می کند. در نتیجه اکسیژن رسانی به بافت ها دچار اختلال شده و این فرایند سبب مرگ جاندار میگردد (۷). در این تست از پروپرانولول بعنوان کنترل مثبت استفاده شد. در پستانداران، کاتکول آمین ها (به ویژه نوراپی نفرین و دوپامین) بر گیرنده های شیمیایی (کمورسپتور) کاروتید که به اکسیژن حساس هستند، اثر میگذارند. این گیرنده های شیمیایی مسئول هایپرونتیلیشن (تنفس سریع و زیاد) در پاسخ به نور اپی نفرین هستند. پروپرانولول پاسخ به نوراپی نفرین و همچنین هیپوکسی را مهار میکند. تجویز پروپرانولول از عضله قلب در برابر اثرات مضر هیپوکسی محافظت می کند. اثرات محافظتی طولانی مدت تر پروپرانولول بعلت کاهش سرعت آزادسازی آنزیم کراتین کیناز و میوگلوبین است. فعالیت تنفسی میتوکندریایی (اتم اکسیژن مصرفی بر مبنای گرم پروتئین میتوکندریایی) بهتر شده و تجمع یون کلسیم در میتوکندری با سرعت نسبتاً آهسته تری انجام میشود. پروپرانولول از عضله قلب در برابر اثرات هیپوکسی و ایسکمی محافظت میکند. عضله قلب در پاسخ به هیپوکسی، کاتکول آمین ها را آزاد می کند که حساسیت عضله قلب را به کمبود اکسیژن افزایش میدهند. پروپرانولول از این عمل جلوگیری میکند (۲۹). پروپرانولول از عضله قلب در برابر آسیب ناشی از هیپوکسی محافظت میکند. پروپرانولول با حفظ فسفوریلاسیون اکسیداتیو در میتوکندری مانع از افزایش سرعت تجمع یون کلسیم در شرایط هیپوکسی شده و بدین ترتیب فعالیت محافظتی خود را اعمال میکند. در این مدل، عصاره اتانولی اندام هوایی*Delphinium elbursense* (۳۰) و عصاره متانولی دانه *Hibiscus esculentus* (۳۱) در دوز mg/kg ۱۰۰۰ توانستند زمان زنده ماندن را به ترتیب تا ۱/۹۴ ± ۱۹/۲۳ و ۰/۳۳ ± ۲۲/۱۸ دقیقه افزایش دهند. همچنین گزارش هایی از اثر گذاری تعدادی از گیاهان همچون عصاره هیدروالکلی *Arenaria kansuensis* در دوز mg/kg ۶۰۰ (۳۲)، عصاره متانولی خوشه *Eryngium caucasicum* در دوز mg/kg ۶۰۰ (۷)، عصاره هیدروالکلی گل های *Eriobotrya japonica* در دوز mg/kg ۵۰۰ (۳۳)، عصاره متانولی گل های *Juglans regia* و *Allium sativum* در دوز mg/kg ۱۲۵ (۳۵و۳۴) و عصاره آبی اندام هوایی *Hypericum scabrum* در دوز mg/kg ۳۱/۲۵ (۳۶) به چاپ رسیده

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

است که تعدادی از آنها در این مدل از کوجیک اسید موثر تر بوده اند.

در مدل هیپوکسی وابسته به گردش خون، کوجیک اسید در این مدل در دوز های ۶۲/۵ mg/kg و ۱۲۵ mg/kg به طور معنی داری از کنترل منفی قوی تر بود. تاثیر دوز ۱۲۵ mg/kg کوجیک اسید از پروپرانولول ۲۰ mg/kg به طور معنی داری قوی تر بود ولی اثرات آن نسبت به پروپرانولول ۴۰ mg/kg ضعیف تر بود. سدیم فلوراید در هیپوکسی وابسته به گردش خون باعث لیز شدن هموگلوبین و در نتیجه کاهش ظرفیت حمل اکسیژن می گردد. در نتیجه با وجود سالم بودن سیستم های آنزیمی و عملکردی ، سلول ها به دلیل عدم دریافت اکسیژن کافی از خون، دچار هیپوکسی و مرگ می گردند. در این مدل ترکیباتی که بتوانند اکسیژن رسانی به سلول ها و بافت ها و یا میزان مقاومت بافت ها در برابر هیپوکسی را افزایش دهند، مفید واقع می گردند (۷). در مطالعات پیشین، فراکسیون پلی فنول میوه *Crataegus pentaegyn* و *Crataegus microphylla* در دوز ۱۰۰ mg/kg توانستند به ترتیب زمان زنده ماندن موش های 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 (۹). همچنین فراکسیون پلی فنولی خوشه گیاه زولنگ *Eryngium caucasicum*در دوز ۴۰۰ mg/kg ، عصاره متانولی اندام هوایی گیاه گزنه در دوز ۳۰۰ mg/kg (۷)، عصاره اتانولی برگ *Aloysia citrodora* در دوز ۲۵۰ mg/kg (۲۷) و عصاره متانولی برگ گیاه پلم *Sambucus ebulus* در دوز ۶۲/۵ mg/kg (۲۵) اثرات قابل توجهی از خود نشان دادند.

کوجیک اسید ترکیب آنتی اکسیدان شناخته شده ای است. از این خصلت در پایداری روغن های خوراکی، با مهار پراکسیداسیون اسیدهای چرب استفاده شده است. این ترکیب موجب جلوگیری از قهوه ای رنگ شدن پریکارپ برخی میوه ها، کاهش مالون دی الدئید و هیدروژن پراکسید و کاهش فعالیت آنزیم های اکسیداتیو مانند پراکسیداز و پلی فنل اکسیداز در میوه ها میشود. کوجیک اسید یک محصول طبیعی است که توسط بسیاری از گونه های قارچ تولید می شود و کاربردهای گسترده ای در صنایع آرایشی، دارویی، غذایی، کشاورزی و شیمیایی دارد. فعالیت های بیولوژیکی متعددی در مقالات گزارش شده است که بیشتر مربوط به هر دو قابلیت شلاته کردن و آنتی اکسیدانی آن است. این ترکیب بعنوان روشن کننده پوست، فعالیت آنزیم تیروزیناز را مهار می کند. بسیاری از این فعالیت ها ممکن است به خاصیت آنتی اکسیدانی آن بستگی داشته باشد (۳۷) زیرا ذرات فعال اکسیژن در تعدادی از بیماری ها و شرایط پزشکی مانند سرطان ، التهاب و آلرژی نقش دارند (۳۸) ، که میتواند توسط این ترکیبات کاهش یابد. کوجیک اسید شلاته کننده آهن است که برای روشن سازی پوست استفاده می شوند. از آنجا که شلاته کننده های آهن و مهار رادیکال های آزاد (آنتی اکسیدان ها) از عوامل اصلی ترمیم زخم هستند، این ترکیب بدین منظور استفاده میشود. در بین تمامی فاکتور ها، اکسیداتیو استرس و التهاب دو دلیل اصلی تاخیر در بهبود زخم هستند (۳۹). اکسیداتیو استرس با کمک پدیده ی فنتون (با کمک یون آهن) که در زخم رخ میدهد، موجب تولید ذرات فعال اکسیژن میشود (۴۰). در این تحقیق اثر دیگری از کوجیک اسید به اثبات رسید. این ترکیب اثر آنتی هیپوکسی خوبی بخصوص در مدل خفگی از خود نشان داد

نتیجه‌گیری

کوجیک اسید فعالیت محافظتی خوبی در هر سه مدل هیپوکسی خفگی، خونی و وابسته به گردش خون از خود نشان داد. تاثیرات این ترکیب در هیپوکسی خفگی نسبت به کنترل مثبت بسیار قابل توجه بود. فعالیت خوب آنتی اکسیدانی این ترکیب میتواند مکانیسم احتمالی برای بروز این اثرات باشد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

تشکر و قدردانی

این مقاله، حاصل پایان نامه دانشجویی به شماره (کد طرح ۶۰۵۵) میباشد که بدین وسیله از حمایت مالی و تامین بودجه حوزه معاونت محترم تحقیقات و فنآوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تشکر میگردد (کد اخلاق: IR.MAZUMS..REC.1398.6055). هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا دستگاهها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. Kiang JG, Tsen K-T. Biology of hypoxia. Chin J Physiol. 2006;49(5):223-33.
2. Armstrong D. Advanced protocols in oxidative stress II. Totowa, NJ, USA: Humana Press, 2010: 28.
3. 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):125-31.
4. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM. Antioxidant activity of leaves and inflorescence of *Eryngium caucasicum* Trautv at flowering stage. Pharmacog Res. 2009;1(6):435-9.
5. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami S. 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):265-72.
6. Ebrahimzadeh M, Bahramian F. Antioxidant activity of *Crataegus pentaegyna* Subsp. elburensis fruits extracts. Pak J Biol Sci. 2009;12(5):413-9.
7. Khalili M, Dehdar T, Hamedi F, Ebrahimzadeh M, Karami M. Antihypoxic activities of *Eryngium caucasicum*. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2015;19(17):3282-5.
8. 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): 339-44.
9. 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.
10. RECOVERY Collaborative Group. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(8):693-704.
11. Águas R, Mahdi A, Shretta R, Horby P, Landray M, White L. Potential health and economic impacts of dexamethasone treatment for patients with COVID-19. Nat Commun. 2021;12(1):1-8.
12. Shamshirian A, Shamshirian D, Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. A mini-review and perspective on anti-hypoxic hypothesis of COVID-19. Tabari Biomed Stu Res J. 2020;2(4):1-8.
13. Hosseinzadeh MH, Shamshirian A, Ebrahimzadeh MA. Dexamethasone Vs. COVID-19: An experimental study in line with the preliminary findings of a large trial. Int J Clin Prac. 2020:75(6):e13943.
14. Rho HS, Lee CS, Ahn SM, Hong YD, Shin SS, Park YH, et al. Studies on tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of benzoic acid derivatives containing kojic acid moiety. Bull Korean Chem Soc. 2011;32(12):4411-4.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

15. Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K. Kojic acid applications in cosmetic and pharmaceutical preparations. Biomed Pharmacother. 2019;110: 582-93.
16. Gomes AdJ, Lunardi CN, Gonzalez S, Tedesco AC. The antioxidant action of *Polypodium leucotomos* extract and kojic acid: reactions with reactive oxygen species. Braz J Med Biol Res. 2001;34(11):1487-94.
17. Hosseinzadeh MH, Ebrahimzadeh MA. Protective effects of ethanolic extract of Lemon Beebrush (*Aloysia citrodora*) leaf against hypoxia-induced lethality in mice. Tabari Biomed Stu Res J. 2019;1(4):1-7.
18. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. Clinics Pract. 2020;10(2):24-30.
19. Höckel M, Schlenger K, Aral B, Mitze M, Schäffer U, Vaupel P. Association between tumor hypoxia and malignant progression in advanced cancer of the uterine cervix. Cancer Res. 1996;56(19):4509-15.
20. Hockel M, Vaupel P. Tumor hypoxia: definitions and current clinical, biologic, and molecular aspects. J Natl Cancer Ins. 2001;93(4):266-76.
21. 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): 50781-804.
22. 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.
23. https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2019/press-release/
24. 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.
25. Kaveh K, Mohamadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of *Sambucus ebulus* leaf and fruit and *Myrtus communis* leaf in mice. J Mazandaran Uni Med Sci. 2019;29(176):61-73.
26. Shahbazee M, Mohammadyan M, Ali Ebrahimzadeh M. Antihypoxic activities of *Allium sativum* flower in mice. J Mazandaran Uni Med Sci. 2019;29(175):145-9.
27. Ataee R, Hasani H, Mohammadyan M, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic activities of aerial parts and roots of *Ferula persica* in Mice. J Mazandaran Uni Med Sci. 2020;30(189):126-32.
28. Shahnazi R, Ebrahimzadeh MA. Protective effects of methanolic extract of *Vicia cracca* against hypoxia-induced lethality in mice. Pharm Biomed Res. 2017;3(4):14-7.
29. Nayler WG, Yepez CE, Fassold E, Ferrari R. Prolonged protective effect of propranolol on hypoxic heart muscle. Am J Cardiol. 1978;42(2):217-25.
30. 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):5542-9.
31. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SF, Nabavi SM, Eslami B. Antihypoxic and antioxidant activity of *Hibiscus esculentus* seeds. Grasas Aceites. 2010;61(1):30-6.
32. Cui Y, Tao Y, Jiang L, Shen N, Wang S, Wen H, et al. Antihypoxic activities of constituents from *Arenaria kansuensis*. Phytomedicine. 2018;38:175-82.
33. Nabavi SF, Nabavi SM, Moghaddam AH, Hellio C, Ebrahimzadeh MA. Antihypoxic, nephroprotective and antioxidant properties of hydro-alcoholic extract of loquat flowers. Prog Nutr. 2015;17(3):255-61.
34. Nabavi SF, Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Mahmoudi M, Rad SK. Biological activities of *Juglans regia* flowers. Rev Bras Farmacogn. 2011;21(3):465-70.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]

35. Shahbazee M, Mohammadyan M, Ali Ebrahimzadeh M. Antihypoxic activities of *Allium sativum* flower in mice. J Mazandaran Uni Med Sci. 2019;29(175):145-9.
36. Eslami B, Nabavi S, Nabavi S, Ebrahimzadeh M, Mahmoudi M. Pharmacological activities of *Hypericum scabrum* L. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2011;15(5):532-7.
37. Rho HS, Lee CS, Ahn SM, Hong YD, Shin SS, Park YH, Park SN. Studies on tyrosinase inhibitory and antioxidant activities of benzoic acid derivatives containing kojic acid moiety. Bull Korean Chem Soc. 2011;32(12):4411-4.
38. Finkel T, Holbrook NJ. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. Nature 2000; 408(6809):239-47.
39. Chaturvedi AP, Tripathi YB. Methanolic extract of leaves of Jasminum grandiflorum Linn modulates oxidative stress and inflammatory mediators. Inflammopharmacology. 2011 ;19(5):273-81.
40. Rao MC, Sudheendra AT, Nayak PG, Paul P, Kutty GN, Shenoy RR. Effect of dehydrozingerone, a half analog of curcumin on dexamethasone-delayed wound healing in albino rats. Mol Cell Biochem. 2011355(1):249-56.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-12]

[DOI: 10.61186/sjku.27.6.1]