

Use of Nanoparticles by Overcoming the Blood-Brain Barrier in the Treatment of Central Nervous System Diseases

Arash Abdolmaleki^{1*}, Mehdi Tamjid², Fereshteh Ashrafiyan Nansa², Fatemeh Golivand², Zahra Chavoshi Lahrod², Niloufar Bahari², Shukur Wasman Smail³, Zhikal Omar Khudhur⁴

¹Department of Biophysics, Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran

²Department of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran

³Department of Biology, College of Science, Salahaddin University, Erbil, Iraq

⁴Department of Biology Education, Faculty of Education, Tishk International University, Kurdistan Region, Erbil, Iraq

Article Info:

Received: 10 July 2023

Revised: 25 Nov 2023

Accepted: 24 Dec 2023

ABSTRACT

Introduction: The brain is the most complex and evolved human organ, so protecting its function is a vital issue. The blood-brain barrier formed by the microvascular system of the brain is a membrane strip that separates the blood from the extracellular compartment of the brain in the central nervous system of most vertebrates. The blood-brain barrier is a single layer of endothelial cells that consists of five parts: pericytes, astrocytes, neurons, basement membrane, and connective tissues. The blood-brain barrier is a major barrier to drug delivery to the brain. To effectively release drugs into the brain, various methods have been developed. Among them, drug delivery with nanoparticles has many advantages, including non-invasiveness, cost-effectiveness, better biodegradability, and long-term stability. **Conclusion:** Investigating the structure and function of the blood-brain barrier, as well as the evaluation of various systems affecting this structure, especially the use of nanoparticles, can play an important role in helping to treat central nervous system diseases.

Keywords:

1. Nanoparticles
2. Blood-Brain Barrier
3. Central Nervous System

*Corresponding Author: Arash Abdolmaleki

Email: abdolmalekiarash1364@gmail.com

استفاده از نانوذرات با غلبه بر سد خونی - مغزی در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی

آرش عبدالملکی^{۱*}، مهدی تمجید^۲، فرشته اشرفیان نانسا^۲، فاطمه قلیوند^۲، زهرا چاوشی لاهرود^۲، نیلوفر بهاری^۲، شوکر واسمن اسماعیل^۲، ژیکال عمر خوندهور^۴

^۱گروه بیوفیزیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
^۲گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
^۳گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه صلاح الدین، اربیل، عراق
^۴گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بین المللی تیشک، اقلیم کردستان، اربیل، عراق

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۳ دی ۱۴۰۲

اصلاحیه: ۴ آذر ۱۴۰۲

دریافت: ۱۹ تیر ۱۴۰۲

چکیده

مقدمه: مغز پیچیده‌ترین و تکامل یافته‌ترین اندام انسان است، بنابراین حفاظت از عملکرد آن امری حیاتی می‌باشد. سد خونی- مغزی که توسط سیستم میکروواسکولار مغز تشکیل شده است، یک نوار غشایی است که خون را از بخش خارج سلولی مغز در سیستم عصبی مرکزی اکثر مهره‌داران جدا می‌کند. سد خونی- مغزی یک لایه از سلول‌های اندوتلیال است که از پنج قسمت تشکیل شده است: پریتها، آستروسیتها، نورونها، غشای پایه و بافته‌ای همبند. سد خونی- مغزی مانع اصلی انتقال دارو به مغز است. برای رهاسازی موثر داروها در مغز، روش‌های مختلفی توسعه یافته است. در این میان، تحویل دارو با نانوذرات دارای مزایای بسیاری از جمله غیرتهاجمی بودن، مقرون به صرفه بودن، زیست تخریب‌پذیری بهتر و پایداری طولانی مدت است. **نتیجه‌گیری:** بررسی ساختار و عملکرد سد خونی مغزی و همچنین ارزیابی سیستم‌های مختلف موثر بر این ساختار به ویژه استفاده از نانوذرات می‌تواند نقش مهمی در کمک به درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی داشته باشد.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- نانوذرات
- ۲- سد خونی-مغزی
- ۳- سیستم عصبی مرکزی

*نویسنده مسئول: آرش عبدالملکی

پست الکترونیک: abdolmalekiarash1364@gmail.com

با میکروگلیاها و نورون‌ها پیوند می‌دهد (۱۱، ۱۰). این شبکه پیچیده آستروسیت‌های انتهایی برای خواص و عملکرد سد خونی-مغزی ضروری هستند. شواهد نشان می‌دهد که سلول‌های اندوتلیال مغزی که با آستروسیت‌ها کشت می‌شوند تحت شرایط مختلف پاتولوژیکی کمتر آسیب پذیرند (۱۲). نتایج تجربی نشان داده که کشت همزمان سلول‌های اندوتلیال مغزی با آستروسیت‌ها، فعالیت ضد اکسیداتیو سد خونی-مغزی را افزایش می‌دهد که برای محافظت سد خونی-مغزی در برابر استرس اکسیداتیو حیاتی است (۱۳).

دو جزء مهم دیگر سد خونی-مغزی غشاهای پایه و میکروگلیا هستند. غشاهای پایه از پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی پیچیده تشکیل شده‌اند که می‌توانند از سلول‌های اندوتلیال حمایت کنند و از این رو خود را از بافت زیرین جدا می‌کنند. در سیستم عصبی مرکزی غشای پایه عروقی عضله صاف و پری‌سیت‌ها را می‌پوشاند و سلول‌های اندوتلیال را از نورون‌ها و سلول‌های گلیال جدا می‌کند (۱۵). این خواص به تشکیل رگ کمک کرده و یکپارچگی سد خونی-مغزی را تضمین می‌کند (۱۴).

میکروگلیاها سلول‌های مونوسیتی هستند که در سراسر مغز و نخاع قرار دارند و تقریباً ۵ الی ۲۰ درصد از کل جمعیت سلول‌های گلیال در پارانشیم مغز را تشکیل می‌دهند (۱۶). دو عملکرد اصلی آنها دفاع ایمنی و حفظ سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. شواهد نشان می‌دهند که میکروگلیاهای فعال می‌توانند بیان اتصالات محکم را تعدیل کنند که یکپارچگی و عملکرد سد خونی-مغزی را افزایش می‌دهند (۱۴).

مسیرهای انتقال از طریق سد خونی - مغزی

اگرچه سد خونی-مغزی به‌عنوان یک مانع برای انتقال مولکول‌ها بین خون درحال گردش و پارانشیم مغز عمل می‌کند ولی با توجه به تصویر (۱) چندین مسیر انتقال برای انتقال پروتئین‌ها و پپتیدها برای حفظ هموستاز مغز وجود دارد. این مسیرهای انتقال شامل انتقال انتشاری به شکل ترانس سیتوز پاراسلولی و ترانس سلولی، ترانس سیتوز با واسطه پروتئین‌های ناقل، ترانس سیتوز با واسطه گیرنده، ترانس سیتوز با واسطه جذب و ترانس سیتوز با واسطه سلولی است. انتشار پاراسلولی انتقال مولکول‌های املاح از طریق فضای بین دو سلول اندوتلیال کناری است انتشار ذرات املاح از طریق سلول اندوتلیال، انتشار بین سلولی نامیده می‌شود. فقط مواد کوچک انتخابی با حلالیت لیپیدی مطلوب، آب دوستی بالا و ترکیبات غیر یونیزه می‌توانند سد خونی-مغزی را از این مسیر

سد خونی-مغزی عمدتاً از سلول‌های اندوتلیال، آستروسیت‌ها و پری‌سیت‌ها تشکیل شده است (۱). سلول‌های اندوتلیالی واحدهای ساختمانی اصلی اندوتلیوم سد خونی-مغزی هستند که با اتصال به یکدیگر از طریق اتصالات محکم یک لایه ی نازکی را تشکیل می‌دهند و به دلیل همین اتصالات محکم، ارتباط بین سلول‌های اندوتلیالی درسد خونی-مغزی، ۵۰ تا ۱۰۰ برابر محکم‌تر از سلول‌های اندوتلیال در دیواره مویرگ‌های محیطی است (۴-۲).

در مقایسه با سایر سلول‌های اندوتلیالی بدن، سلول‌های اندوتلیال سد خونی-مغزی دارای ویژگی‌های پینوسیتوتیک کمتری‌اند (۵). و به خاطر همین ویژگی‌ها مولکول‌های کوچک مانند آهن یا گلوکز به کمک آنزیم‌ها و توسط فرآیندی به نام انتقال فعال در سراسر سد خونی-مغزی منتقل می‌شوند (۶، ۷). سلول‌های اندوتلیال سد خونی-مغزی، ۵ تا ۶ برابر میتوکندری بیشتری در هر بخش مویرگی نسبت به مویرگ‌های عضله اسکلتی دارند چون انتقال فعال مواد مغذی از خون به مغز به انرژی پتانسیل بیشتری نسبت به انتشاری که در اندوتلیوم سایر اعضای بدن رخ می‌دهد نیاز دارد (۷). تصور می‌شود که این می‌تواند در افزایش انرژی مورد نیاز برای انتقال فعال در سراسر سد خونی-مغزی را فراهم می‌کند. علاوه بر سد فیزیکی سلول‌های اندوتلیالی، یک سد آنزیمی هم به دلیل وجود آنزیم‌های پروتئولیتیک از جمله گلوتامیل ترانس پپتیداز، آلکالین فسفاتاز، اسید دکربوکسیلاز آروماتیک تشکیل شده است که این سد آنزیمی توانایی تجزیه املاح و داروهای عصبی فعال موجود در خون را دارد (۴).

پری‌سیت‌ها سلول‌های دیواره انقباضی هستند که تا حدی به دور سلول‌های اندوتلیالی سد خونی-مغزی می‌پیچند (۸). عملکرد اولیه پری‌سیت‌ها تشکیل دو لایه همراه با ماهیچه صاف است. پری‌سیت‌های پوشیده شده در اطراف اندوتلیوم با تعیین نفوذپذیری سد خونی-مغزی عملکرد آن را کنترل می‌کند (۸). برهم کنش‌های بین پری‌سیت‌ها و سلول‌های اندوتلیال برای تنظیم سد خونی-مغزی ضروری است و اختلال در این برهم کنش‌ها، منجر به اختلال در عملکرد سد خونی-مغزی و التهاب عصبی در طول آسیب و بیماری‌های سیستم عصبی می‌شود (۹).

آستروسیت‌ها یک نوع سلول ستاره‌ای شکل در سیستم عصبی مرکزی هستند. پاهای انتهایی آنها شبکه پیچیده‌ای را در اطراف سلول‌های اندوتلیال و لایه بازال تشکیل می‌دهد که سلول‌های اندوتلیال را

از سد خونی- مغزی عبور کرده و با استفاده از خواص منحصر به فردی به نام دیپدیز و کموتاکسی آنها به سمت مکان‌های التهابی در مغز مهاجرت می‌کنند (۱۷).

نانوذرات و مکانیسم‌های آن در دارورسانی از طریق سد خونی- مغزی

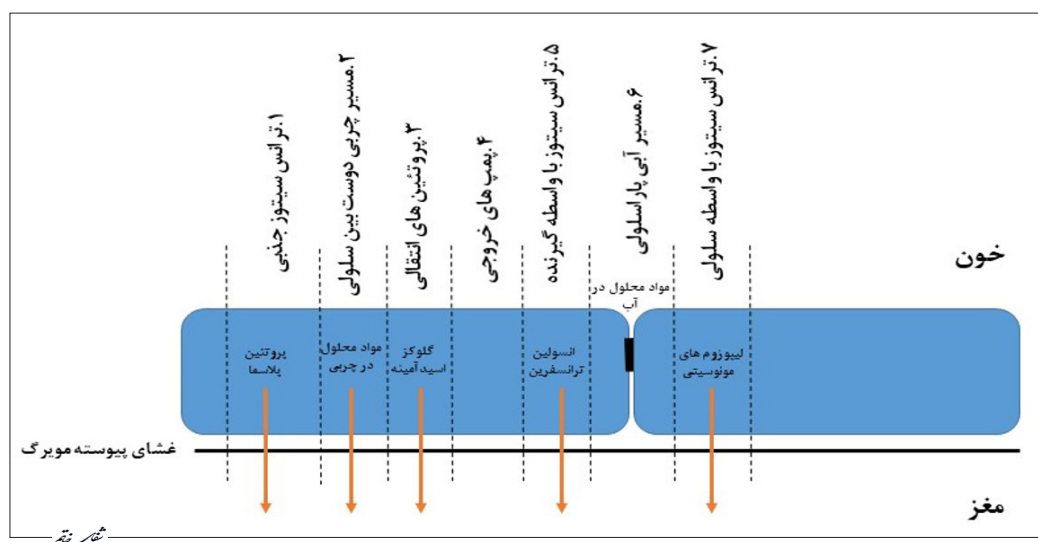
نانوذراتی که برای عبور از سد خونی-مغزی ساخته و اعمال شده‌اند عمدتاً شامل نانوذراتهای پلیمری مانند PLGA^۱، لیپوزوم‌ها، نانوذرات طلا، نقره و نانوذرات اکسید روی هستند (۱۶). با این حال نقاط کوانتومی کربن (CD) به عنوان یک جایگزین سبز برای ساخت سیستمهای دارورسانی برای عبور از سد خونی-مغزی با توجه به ساختار هسته پلیمری، زیست سازگاری بالا و ماهیت نسبتاً غیر سمی (مواد میتنی بر کربن) ظاهر شده‌اند (۱۶، ۱۷). مکانیسم نفوذ به سد خونی-مغزی را میتوان به مسیره‌های غیرفعال و فعال تقسیم کرد. مولکولهای کوچک و لیپوفیل با انتشار غیرفعال بر سد خونی-مغزی غلبه میکنند. از سوی دیگر مولکول‌های بزرگ، آبدوست و با بار بالا معمولاً از طریق مسیره‌های فعال از جمله اندوسیتوز با واسطه گیرنده و جذب و نفوذ با واسطه حامل منتقل می‌شوند (۱۴). مولکول‌های چربی دوست کوچک به طور غیر فعال در سلول‌های اندوتلیال منتشر میشوند. نفوذ مولکول‌های باردار مانند نانوذرات کاتیونی به اندوسیتوز با واسطه جذب بستگی دارد در حالی که تحویل مولکول‌های بزرگ با آب دوستی بالا مانند ترانسفرین نیازمند مسیر انتقال فعال است (۱۳، ۱۶).

نانوذرات PBCA^۲ اولین مولکولی که با نانوذرات برای هدف قرار دادن مغز طراحی شد. نانوذرات PBCA پوشش

منتقل کنند (۱۵). مانند انتشار پاراسلولی، مکانیسم محرک انتشار بین سلولی به سادگی گرادیان غلظت منفی است. با این وجود حلالیت چربی و آب دوستی به املاح کمک می‌کند تا از سلول‌های اندوتلیال عبور کنند. به عنوان مثال الکل و هورمون‌های استروئیدی می‌توانند از طریق انتشار بین سلولی با حل شدن خود در غشای پلاسمایی سلولی به سد خونی-مغزی نفوذ کنند. مشابه انتشار پاراسلولی، انتشار بین سلولی نیز یک رویکرد غیراختصاصی است (۱۳).

پروتئین‌های ناقل می‌توانند مولکول‌ها را از طریق مکانیسم انتقال فعال در سراسر سد خونی-مغزی منتقل کنند. ترانس سیتوز با واسطه جذب تکنیکی برای انتقال نانوذرات یا ماکرومولکول‌های باردار در سراسر سد خونی-مغزی است. تکنیک AMT از فعل و انفعالات الکترواستاتیک القایی بین حامل‌های دارویی با بار مثبت و میکرو دامنه‌های بار منفی روی غشای سیتوپلاسم بهره می‌برد (۱۷). از آنجایی که این فرآیند هیچ گیرنده سطحی خاصی را شامل نمیشود تعداد زیادی ذرات می‌توانند با میل اتصال کمتری روی سطح سلول بچسبند (۱۴).

علاوه بر مسیره‌های انتقال فوق الذکر ترانس سیتوز با واسطه سلولی نیز می‌تواند برای انتقال دارو در سراسر سد خونی- مغزی استفاده شود. مسیر انتقال با واسطه سلول به سلول‌های ایمنی متکی است که توانایی عبور از سد خونی- مغزی را در شرایط سالم و بیماری دارند. در ترانس سیتوز با واسطه سلولی داروها در یک لیپوزوم محصور می‌شوند تا بتوانند به سرعت توسط سلول‌های ایمنی خون در گردش جذب شوند. این سلول‌های ایمنی همراه با لیپوزوم بارگیری شده با دارو جذب شده سپس



تصویر ۱- مسیره‌های انتقال از سد خونی- مغزی

^۱ Poly lactic-co-glycolic acid
^۲ Poly Butyl cyanoacrylate

داده شده با پلی-سوربات ۸۰ با سرعت بیشتری توسط سلول‌های اندوتلیال انسان و گاو به میزان ۲۰ برابر بیشتر از نانوحامل‌های معمولی جذب می‌شوند. این به دلیل توانایی پلی‌سوربات ۸۰ برای جذب آپولیپوپروتئین E پلاسما (Apo-E) است که باعث میشود نانوذرات پوشش داده شده با پلی‌سوربات ۸۰ به عنوان LDL شناخته شوند. سپس NP های پوشش داده شده PBCA توسط سلول‌های اندوتلیال مغز با کمک گیرنده LDL روی این سلول‌ها از طریق یک مسیر اندوسیتوز با واسطه گیرنده جذب می‌شوند. علاوه بر این PBCA در این سال‌ها به طور گسترده برای انتقال داروهای غیرقابل نفوذ سد خونی-مغزی مانند فلوروفورها و عوامل شیمی درمانی در سراسر سد خونی-مغزی استفاده شده‌اند. نانوذرات PBCA نانوحامل کارآمدی برای این داروهای غیرقابل نفوذ سد خونی-مغزی با ثابت زمانی نفوذ سریع مغز ۱۸ دقیقه و اندازه داروها از ۵۰۰ تا ۱۵۰۰۰۰ Da است. علاوه بر این، نفوذ نانوذرات PBCA از طریق سد خونی-مغزی از طریق اندوسیتوز با واسطه گیرنده با استفاده از میکروسکوپ چند فوتونی داخل حیاتی تایید شد و این فرآیند به جذب Apo-E از پلاسما بر روی سطح نانوذرات PBCA نسبت داده شد. علاوه بر این PBCA به طور غیر اختصاصی سد خونی-مغزی را مختل نکردند که آنها را به عنوان یک گزینه ایمن برای تحویل دارو از طریق سد خونی-مغزی تبدیل کرد. با بررسی بیشتر PBCA مطالعه‌ای در سال ۱۹۹۹ گزارش داد که عبور از سد خونی-مغزی با استفاده از نانوذرات PBCA پوشش داده شده با پلی‌سوربات ۸۰ ممکن است باعث سمیت شود. در همین حال این مسئله مطرح شد که نانوذرات PBCA در حضور پلی‌سوربات ۸۰ با ایجاد باز شدن اتصالات محکم در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی باعث باز شدن غیر اختصاصی سد خونی-مغزی میشود. با این حال همراه با باز شدن سد خونی-مغزی غلظت سیستمیک بالای هجوم PBCA زمانی که نزدیک به دوز کشنده بود منجر به سمیت می‌شود (۱۸).

برخی نانوذرات موثر در ارسال دارو به سیستم عصبی مرکزی

نانوذرات طلا

نانوذرات طلا یکی از انواع نانوذرات کلئیدی فلزی با کاربردهای فراوان به دلیل خواص فراوان هستند آن‌ها به راحتی در مقیاس‌های قابل تنظیم آماده میشوند. برای انجام تغییرات سطحی همه کاره انعطاف پذیر هستند و زیست سازگاری عالی دارند. بر اساس این ویژگی‌ها این نانوذرات به طور گسترده‌ای به عنوان حامل دارو در درمان بیماری‌ها و آزمایش‌های زیستی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. در آزمایش‌های مربوط به رهاسازی داروها در سراسر سد خونی-مغزی، مکانیسم جذب نانوذرات طلا را

نانوذرات PLGA یک کوپلیمر مصنوعی تجاری موجود که از اسید لاکتیک و گلیکولیک به دست می‌آید. بسیاری از داروهای محافظت کننده عصبی به دلیل عدم وجود سیستم‌های انتقال خاص دارو از طریق سد خونی-مغزی نمیتوانند به مغز برسند. توسعه استراتژی‌های جدید مبتنی بر نانوذرات PLGA برای تقویت دارورسانی به مغز استفاده می‌شود. این نانوذرات به عنوان نانوحامل میتوانند در بدن هیدرولیز شوند و اسید لاکتیک و اسید گلیکولیک، دو مونومر متابولیت زیست تخریب پذیر که از طریق چرخه کربس متابولیزه می‌شوند را تولید کنند (۱۹).

لیپوزوم‌ها تشکیلات کروی و آلی نانوذراتی هستند که

مغزی یا سیستم عصبی مرکزی تا قبل از Xie و همکاران انجام نشده است. از موش‌های سوئیدی نر به عنوان مدل رفتار افسردگی برای بررسی اثر درمان اکسید روی روی CNS استفاده کردند نتایج بیانگر این بود که اختلالات رفتاری و شناختی در موش‌ها را می‌توان با نانوذرات اکسید روی با ارتقای انعطاف‌پذیری سیناپسی عصبی بهبود بخشید. با این حال مطالعات بیشتری برای درک مکانیسم مورد نیاز است (۳۱-۲۵).

نتیجه‌گیری

مانع اصلی در درمان بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی، نفوذ داروها از سدخونی-مغزی است که با توجه به علم نانو و بهکارگیری روش‌های مرتبط با آن بهبود و حتی درمان بیماری‌های عصبی سرعت بالایی پیدا کرده است. از جمله مزایای تحویل دارو با کمک نانومواد می‌توان به کارایی بالا و عوارض جانبی کمتر نسبت به اعضای بدن اشاره کرد. اخیراً بهره‌گیری از نانوذرات لیپیدی، فلزی و پلیمری در تحویل دارو به سیستم عصبی مرکزی مورد استفاده قرار گرفته است. این نانوذرات از راه‌های متفاوتی مانند با کمک بیومولکول‌ها و از طریق گیرنده‌های ترانسفرین از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند.

پیشنهاد می‌شود میزان سمیت نانوذرات بر نورون‌ها در محیط‌های بالینی و درون بدن مورد بررسی قرار بگیرد. با توجه به سختی پیش‌بینی موقعیت‌ها و شرایط در درون بدن پژوهشگران متعددی در سراسر بدن در حال تحقیق بر روی ارزیابی این موضوع هستند.

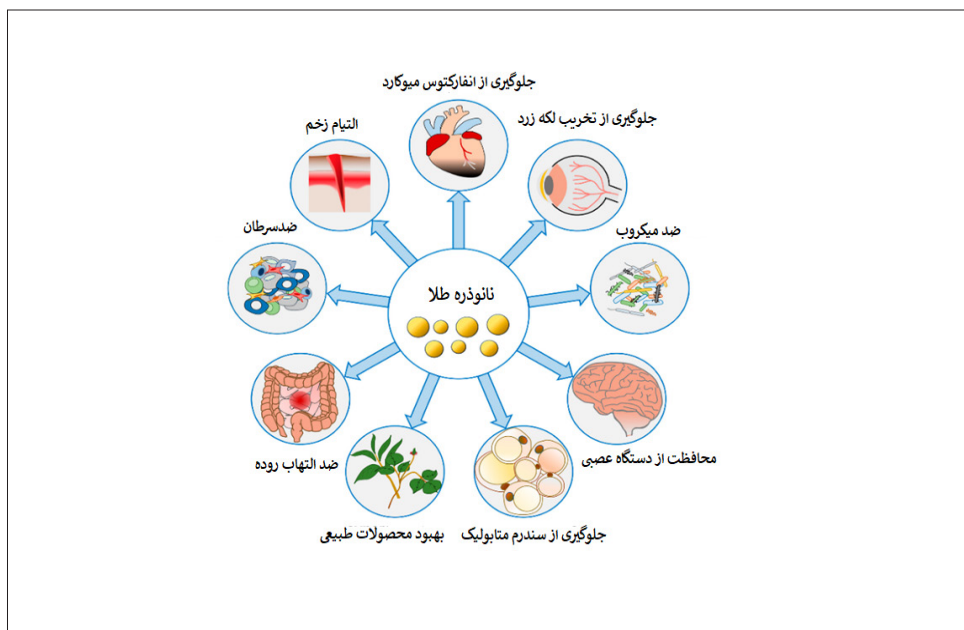
توسط سلول‌های اندوتلیال می‌توان به انتشار غیرفعال، انتقال با واسطه حامل، اندوسیتوز تقسیم کرد (۲۰).

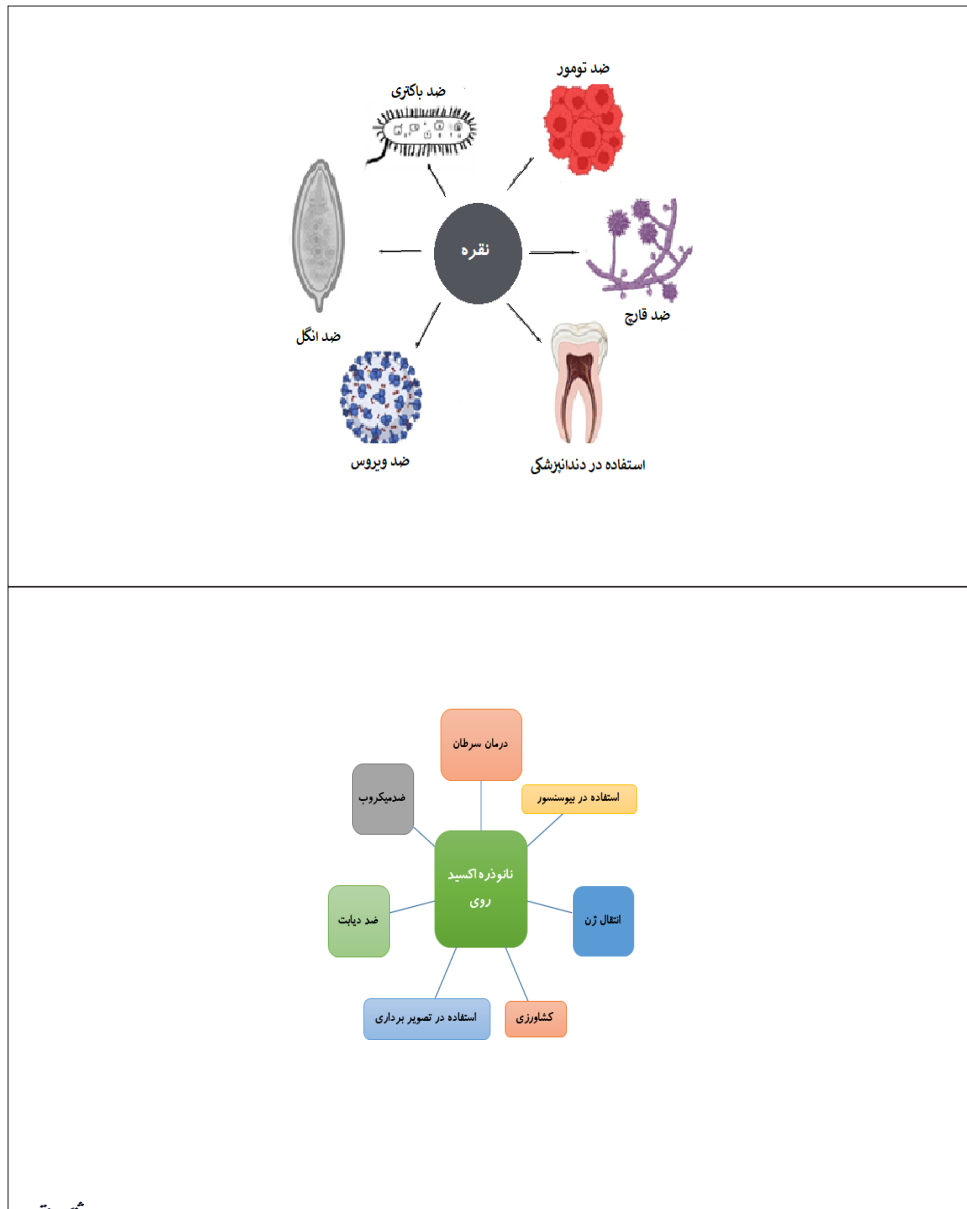
نانوذرات نقره

نانوذرات نقره نوع دیگری از نانوذرات کلوئیدی فلزی هستند که اغلب در زمینه‌های زیست پزشکی و مهندسی استفاده می‌شوند. این نانوذرات می‌توانند با عروق ریز مغزی تعامل داشته باشند و یک آبشار پیش التهابی ایجاد کند و در نهایت التهاب سد خونی-مغزی، تورم آستروسیتها و انحطاط عصبی را القا کند. با این حال چگونه نانوذرات نقره منجر به التهاب سد خونی-مغزی و سمیت عصبی در سطح سلولی می‌شود هنوز ناشناخته است (۲۱). Trickler و همکارانش پاسخ پیش التهابی وابسته به زمان ناشی از فعل و انفعالات وابسته به اندازه بین نانوذرات نقره در اندازه‌های مختلف (۲۵، ۴۰ و ۸۰ نانومتر) و سد خونی-مغزی را با استفاده از rBMEC به عنوان یک مدل آزمایشگاهی بررسی کردند. نتایج آزمایش نشان داد که نانوذرات نقره به روشی وابسته به اندازه در rBMEC تجمع می‌یابند و زمانی که غلظت نانوذرات نقره به ۷٫۸ میکروگرم بر سانتی‌متر مربع برسد سمیت سلولی ایجاد می‌کنند (۲۲-۵).

نانوذرات اکسید روی

نانوذرات اکسید روی محصولات تجاری رایجی هستند که به دلیل خواص فیزیوشیمیایی منحصر به فردشان به طور گسترده در کاتالیز استفاده می‌شوند. همچنین برخی از مطالعات نشان داده‌اند که نانوذرات اکسید روی بر عملکرد سلول‌ها و بافت‌های خاص تأثیر می‌گذارند. با این حال مطالعه در مورد تأثیر آنها بر سد خونی-





تصویر ۲- کاربرد نانوذرات طلا، نقره و اکسید روی (۳۲-۲۹)

منابع

1. Stafstrom CE, Carmant L. Seizures and epilepsy: an overview for neuroscientists. Cold Spring Harb perspect med. 2015; 5(6): 22-9.
2. Li L, Li Y, Fan Z, Wang X, Li Z, Wen J, et al. Ascorbic acid facilitates neural regeneration after sciatic nerve crush injury. Front Cell Neurosci. 2019; 13(9): 108-9.
3. Thom M, Boldrini M, Bundock E, Sheppard MN, Devinsky O. The past, present and future challenges in epilepsy-related and sudden deaths and biobanking. Neuropathol Appl Neurobiol. 2018; 44(1): 32-55.
4. Perucca P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. Lancet Neurol. 2012; 11(9): 792-802.
5. Jia H, Wang Y, Chen J, Li JP, Han HQ, Tong XJ, et al. Combination of BMSCs-laden acellular nerve xenografts transplantation and G-CSF administration promotes sciatic nerve regeneration. Synapse. 2019; 73(7): 22-5.
6. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. NEJM. 2000; 342(5): 314-9.
7. Vezzani A, French J, Bartfai T, Baram TZ. The role of inflammation in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2011; 7(1): 30-37.
8. Chen L, Wei Y, Zhao S, Zhang M, Yan X, Gao X, et al. Antitumor and immunomodulatory activities of total flavonoids extract from persimmon leaves in H22 liver tumor-bearing mice. Sci Rep. 2018; 8(1): 10-9.
9. He N, Wang P, Niu Y, Chen J, Li C, Kang W-y. Evaluation antithrombotic activity and action mechanism of myricitrin. Ind Crops Prod. 2019; 12(9): 536-41.
10. Ahangarpour A, Oroojan AA, Khorsandi L,

- Kouchak M, Badavi M. Solid lipid nanoparticles of myricitrin have antioxidant and antidiabetic effects on streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic model and myotube cell of male mouse. *Oxidative Med Cell Longev*. 2018; 20(1): 8-22.
11. Domitrović R, Rashed K, Cvijanović O, Vladimir-Knežević S, Škoda M, Višnić A. Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice. *Chem Biol Interact*. 2015; 23(10): 21-9.
12. Zhang B, Shen Q, Chen Y, Pan R, Kuang S, Liu G, et al. Myricitrin alleviates oxidative stress-induced inflammation and apoptosis and protects mice against diabetic cardiomyopathy. *Sci Rep*. 2017; 11(7): 44-9.
13. Lei Y. Myricitrin decreases traumatic injury of the spinal cord and exhibits antioxidant and anti-inflammatory activities in a rat model via inhibition of COX-2, TGF- β 1, p53 and elevation of Bcl-2/Bax signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2017; 16(5): 7699-705.
14. Pöyhönen S, Er S, Domanskyi A, Airavaara M. Effects of neurotrophic factors in glial cells in the central nervous system: expression and properties in neurodegeneration and injury. *Front Physiol*. 2019; 10(5): 48-6.
15. Patel DC, Wallis G, Dahle EJ, McElroy PB, Thomson KE, Tesi RJ, et al. Hippocampal TNF α signaling contributes to seizure generation in an infection-induced mouse model of limbic epilepsy. *Environ Health Perspect*. 2017; 125(2): 22-9.
16. Shandra A, Godlevsky L, Vaštyanov R, Oleinik A, Konovalenko V, Rapoport E, et al. The role of TNF- α in amygdala kindled rats. *Neurosci Res*. 2002; 42(2): 147-53.
17. Guzzo EFM, Lima KR, Vargas CR, Coitinho AS. Effect of dexamethasone on seizures and inflammatory profile induced by Kindling Seizure Model. *J Neuroimmunol*. 2018; 32(5): 92-8.
18. Meyer E, Mori MA, Campos AC, Andreatini R, Guimarães FS, Milani H, et al. Myricitrin induces antidepressant-like effects and facilitates adult neurogenesis in mice. *Behav Brain Res*. 2017; 31(6): 59-65.
19. Cassano T, Pace L, Bedse G, Michele Lavecchia A, De Marco F, Gaetani S, et al. Glutamate and mitochondria: two prominent players in the oxidative stress-induced neurodegeneration. *Curr Alzheimer Res*. 2016; 13(2): 185-97.
20. Abdolmaleki A, Asadi A, Gurushankar K, Shayan TK, Sarvestani FA. Importance of nano medicine and new drug therapies for cancer. *Adv Pharm Bull*. 2020; 11(3): 450-7.
21. Aran S, Zahri S, Asadi A, Khaksar F, Abdolmaleki A. Hair follicle stem cells differentiation into bone cells on collagen scaffold. *Cell Tissue Bank*. 2020; 21(2): 181-8.
22. Tamjid M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Mirzaee S. Preparation of omega-3 coated iron oxide nanoparticles and its effect on liver, renal and splenic function in rats: An experimental study. *J Rafsanjan Univ Med Sci*. 2021; 20 (8): 879-90.
23. Pereira M, Siba I, Chioca L, Correia D, Vital M, Pizzolatti M, et al. Myricitrin, a nitric oxide and protein kinase C inhibitor, exerts antipsychotic-like effects in animal models. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011; 35(7): 1636-44.
24. Feng, Y., Cao, Y., Qu, Z., Janjua, T. I., & Papat, A. Virus-like Silica Nanoparticles Improve Permeability of Macromolecules across the Blood-Brain Barrier In Vitro. *Pharmaceutics*. 2023; 38(8): 16-46.
25. Zhang, W., Zhu, D., Tong, Z., Peng, B., Cheng, X., Esser, L., & Voelcker, N. H. Influence of Surface Ligand Density and Particle Size on the Penetration of the Blood-Brain Barrier by Porous Silicon Nanoparticles. *Pharmaceutics*. 2023; 35(3): 1636-47.
26. Song, X., Qian, H., & Yu, Y. Nanoparticles Mediated the Diagnosis and Therapy of Glioblastoma: Bypass or Cross the Blood-Brain Barrier. *Small*, 2023; 43(7): 13-64.
27. Xie, L., Lin, H., Lv, L., Zhang, W., Feng, F., Liu, F. & Han, L. Rhynchophylline-encapsulating core-shell nanoparticles to overcome blood-brain-barrier and inhibit drug efflux for efficient anti-Parkinson therapy. *Applied Materials Today*. 2023; 43(4): 123-67.
28. Rodgers, T. M., Muzzio, N., Valero, A., Ahmad, I., Ludtke, T. U., Moya, S. E., & Romero, G. Poly (β -amino ester) Nanoparticles Modified with a Rabies-Virus-Derived Peptide for the Delivery of ASCL1 across a 3D In Vitro Model of the Blood-Brain Barrier. *ACS Applied Nano Materials*. 2023; 16(7): 136-44.
29. Dong, C. Y., Huang, Q. X., Cheng, H., Zheng, D. W., Hong, S., Yan, Y., ... & Zhang, X. Z. Neisseria meningitidis opca protein/MnO₂ hybrid nanoparticles for overcoming the blood-brain barrier to treat glioblastoma. *Advanced Materials*. 2022; 34(13): 166-49.
30. Kumari, A., Vyas, V., & Kumar, S. Synthesis, characterization, and applications of gold nanoparticles in development of plasmonic optical fiber-based sensors. *Nanotechnology*. 2022; 33(3): 16-67.
31. Sakthi Devi, R., Girigoswami, A., Siddharth, M., & Girigoswami, K. Applications of gold and silver nanoparticles in theranostics. *Applied Biochemistry and Biotechnology*. 2022; 34(6): 16-44.

32. Ahmed, R., Uddin, M. K., Quddus, M. A., Samad, M. Y. A., Hossain, M. A., & Haque, A. N. A. Impact of foliar application of zinc and zinc oxide nanoparticles on growth, yield, nutrient uptake and quality of tomato. Horticulturae.132-55 :(9)37 ;2023 .