

The Effect of Astaxanthin on the Treatment of Epilepsy and Brain-Spinal Cord Injury

Behnam Bakhtiari Moghadam¹, Sadegh Shirian^{2*}, Mohammad Hossein Karimzadeh², Kimia Safar Mashaei²¹Department of Food Hygiene and Quality Control, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran²Department of Pathology, School of Veterinary Medicine, Shahrekord University, Shahrekord, Iran

Article Info:

Received: 17 Mar 2025

Revised: 9 Apr 2025

Accepted: 19 May 2025

ABSTRACT

Introduction: Astaxanthin, a potent antioxidant, helps neutralize free radicals and reduce oxidative stress. This compound also has anti-inflammatory properties that may be effective in reducing neuroinflammation. For this reason, astaxanthin is recognized as a potential substance for protecting the central nervous system. Epilepsy is a neurological disorder characterized by recurrent and unpredictable seizures. Traumatic brain injury and spinal cord injury can also lead to severe neurological disorders. Oxidative stress and neuroinflammation are key factors in the pathophysiology of neurological lesions. In animal models, astaxanthin has been shown to reduce levels of malondialdehyde, a marker of oxidative stress, and increase antioxidant enzymes, such as superoxide dismutase and glutathione peroxidase. This compound decreases neuroinflammation by inhibiting various inflammatory pathways and reducing the production of pro-inflammatory cytokines. These effects can be effective in reducing the frequency and severity of epileptic seizures. Astaxanthin prevents neuronal damage caused by seizures and helps tissue repair by reducing apoptosis and increasing neuronal survival. **Conclusion:** Studies suggest that astaxanthin may be effective in preventing and treating epilepsy and traumatic brain injury due to its antioxidant and anti-inflammatory properties. Further research is needed to determine effective and safe doses in humans.

Keywords:

1. Nervous System
2. Seizures
3. Anti-Inflammatory Agents
4. Antioxidants
5. Oxidative Stress

***Corresponding Author:** Sadegh Shirian**Email:** shirian85@gmail.com

تأثیر آستاگزانتین بر درمان صرع و آسیب مغزی - نخاعی

بهنام بختیاری مقدم^۱، صادق شیریان^{۲*}، محمد حسین کریمزاده^۲، کیمیا صفرمثنائی^۲

^۱گروه بهداشت و کنترل کیفیت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران
^۲گروه آسیب شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهرکرد، شهرکرد، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۲۹ اردیبهشت ۱۴۰۴

اصلاحیه: ۲۰ فروردین ۱۴۰۴

دریافت: ۲۷ اسفند ۱۴۰۳

چکیده

مقدمه: آستاگزانتین، یک آنتی‌اکسیدان قوی، به خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو کمک می‌کند. این ترکیب همچنین دارای خواص ضد التهابی است که ممکن است در کاهش التهاب عصبی مؤثر باشد. به همین دلیل، آستاگزانتین به‌عنوان یک ماده بالقوه برای محافظت از سیستم عصبی مرکزی شناخته می‌شود. صرع یک اختلال عصبی است که با تشنج‌های مکرر و غیرقابل پیش‌بینی مشخص می‌شود. آسیب تروماتیک مغزی و آسیب نخاعی نیز می‌توانند منجر به اختلالات عصبی شدید شوند. استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی عوامل کلیدی در پاتوفیزیولوژی ضایعات عصبی هستند. در مدل‌های حیوانی، نشان داده شده است که آستاگزانتین سطح مالون دی‌آلدئید، یک نشانگر استرس اکسیداتیو، را کاهش داده و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش می‌دهد. این ترکیب با مهار مسیرهای التهابی مختلف و کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، التهاب عصبی را کاهش می‌دهد. این اثرات می‌توانند در کاهش فراوانی و شدت تشنج‌های صرعی مؤثر باشند. آستاگزانتین از آسیب نورونی ناشی از تشنج جلوگیری می‌کند و با کاهش آپوپتوز و افزایش بقای نورونی به ترمیم بافت کمک می‌کند.

نتیجه‌گیری: مطالعات نشان می‌دهد که آستاگزانتین به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود ممکن است در پیشگیری و درمان صرع و آسیب‌های تروماتیک مغزی مؤثر باشد. تحقیقات بیشتری برای تعیین دوزهای مؤثر و ایمن در انسان مورد نیاز است.

واژه‌های کلیدی:

- ۱- سیستم عصبی
- ۲- تشنج
- ۳- عوامل ضد التهابی
- ۴- آنتی‌اکسیدان
- ۵- استرس اکسیداتیو

*نویسنده مسئول: صادق شیریان

پست الکترونیک: shirian85@gmail.com

با این حال، علیرغم شواهد امیدوارکننده از مطالعات پیش‌بالینی، هنوز تحقیقات بیشتری برای درک کامل مکانیسم‌های عمل استاگزانتین و اثربخشی آن در مدل‌های بالینی انسانی مورد نیاز است. به طور خاص، مطالعات بالینی کنترل‌شده‌ی بیشتری برای تعیین دوز مؤثر، مدت زمان درمان و عوارض جانبی احتمالی این ترکیب لازم است. علاوه بر این، بررسی تعاملات احتمالی استاگزانتین با داروهای ضدصرع یا سایر درمان‌های رایج در آسیب‌های تروماتیک مغزی-نخاعی نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. این مقاله مروری بر آخرین یافته‌های علمی در مورد نقش استاگزانتین در درمان صرع و آسیب‌های تروماتیک مغزی-نخاعی ارائه می‌دهد. در این بررسی، به مکانیسم‌های احتمالی عمل استاگزانتین، شواهد پیش‌بالینی و بالینی موجود، و همچنین چالش‌ها و فرصت‌های آینده در استفاده از این ترکیب به عنوان یک استراتژی درمانی نوین پرداخته می‌شود. با توجه به پتانسیل بالای استاگزانتین در مدیریت این اختلالات عصبی، این مقاله می‌تواند به عنوان پایه‌ای برای تحقیقات آینده و توسعه‌ی درمان‌های جدید و مؤثر در این زمینه مورد استفاده قرار گیرد.

استاگزانتین

استاگزانتین یک کاروتنوئید قرمز-نارنجی است که به خانواده‌ی زانتوفیل‌ها تعلق دارد و به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی قوی و فواید سلامتی گسترده‌اش، توجه زیادی را در تحقیقات علمی به خود جلب کرده است (۱۲). این ترکیب به طور طبیعی در برخی میکروارگانیزم‌ها مانند جلبک‌های *Haematococcus pluvialis*، مخمر *Phaffia rhodozyma* و همچنین در برخی موجودات دریایی مانند ماهی سالمون، میگو، خرچنگ و قزل‌آلا یافت می‌شود (۱۳-۱۲). جلبک *Hae-matococcus pluvialis* به‌عنوان غنی‌ترین منبع طبیعی استاگزانتین شناخته می‌شود و در شرایط استرس محیطی مانند کم‌آبی، نور شدید یا تغییرات دمایی، مقادیر بالایی از این ترکیب را تولید می‌کند. استاگزانتین به دلیل ساختار شیمیایی منحصر به فرد خود، یکی از قوی‌ترین آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی محسوب می‌شود. این ترکیب توانایی خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد را دارد و از سلول‌ها و بافت‌های بدن در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۶-۱۴). مطالعات نشان داده‌اند که قدرت آنتی‌اکسیدانی استاگزانتین تا ۶۰۰۰ برابر بیشتر از ویتامین C، ۵۵۰ برابر بیشتر از ویتامین E و ۱۰ برابر بیشتر از سایر کاروتنوئیدها مانند بتا-کاروتن است. این خاصیت آنتی‌اکسیدانی نه تنها به کاهش

صرع و آسیب‌های تروماتیک مغزی-نخاعی از جمله چالش‌برانگیزترین اختلالات عصبی هستند که تأثیرات گسترده‌ای بر سلامت فردی و اجتماعی دارند. صرع، یک بیماری عصبی مزمن است که با تشنج‌های مکرر و غیرقابل پیش‌بینی شناخته می‌شود و می‌تواند منجر به اختلالات شناختی، روانی و اجتماعی شود از سوی دیگر، آسیب‌های تروماتیک مغزی-نخاعی، که اغلب ناشی از ضربه‌های فیزیکی به سر یا نخاع هستند، می‌توانند باعث ایجاد مشکلات جدی از جمله اختلالات حرکتی، شناختی و حتی ناتوانی‌های طولانی‌مدت شوند (۶-۱). با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در علوم اعصاب و پزشکی، درمان این شرایط همچنان پیچیده و چالش‌برانگیز است. در این راستا، یافتن راهکارهای درمانی جدید و مؤثر که بتوانند هم از نظر بالینی مؤثر باشند و هم عوارض جانبی کم‌تری داشته باشند، از اهمیت بالایی برخوردار است.

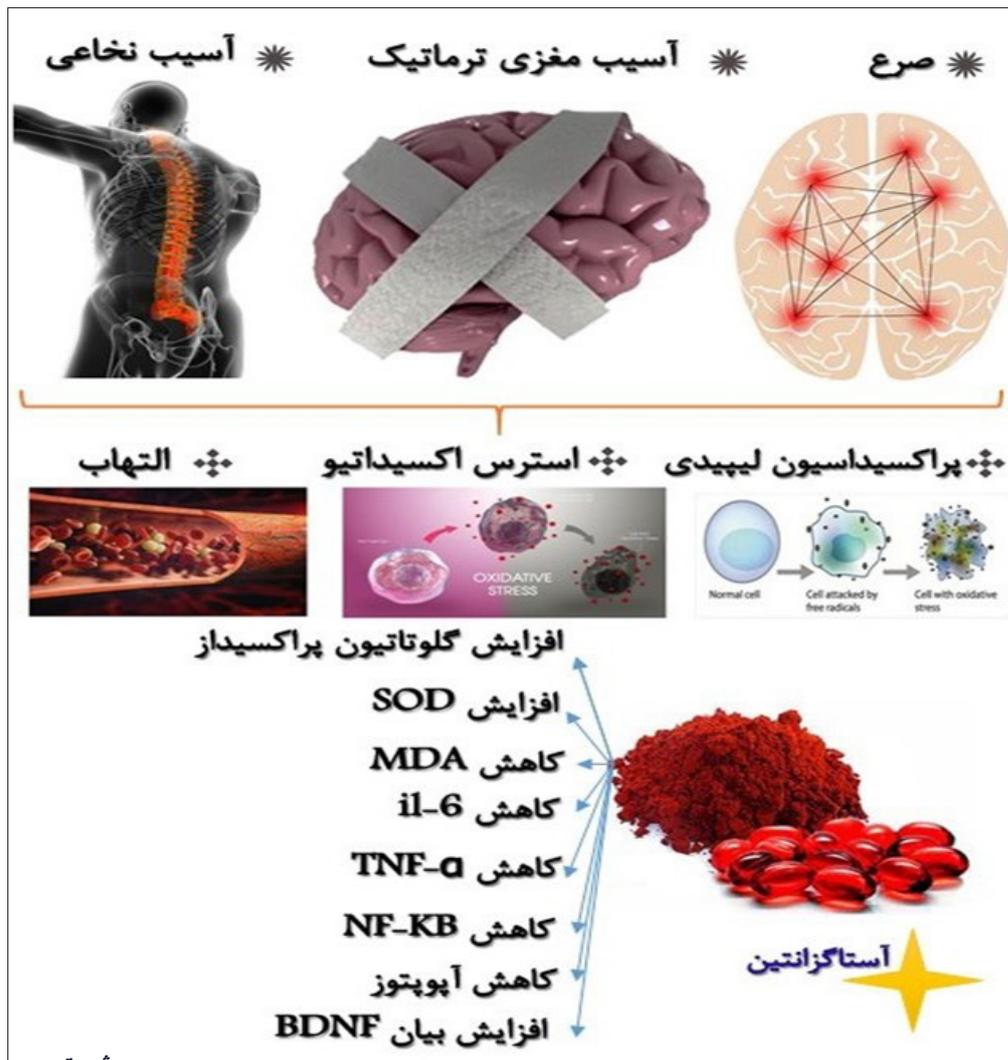
در سال‌های اخیر، توجه محققان به ترکیبات طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی جلب شده است. استاگزانتین، یک کاروتنوئید قرمز-نارنجی که به طور طبیعی در جلبک‌ها، ماهی‌های سالمون و برخی دیگر از موجودات دریایی یافت می‌شود، به دلیل خواص منحصر به فرد خود به‌عنوان یک ترکیب امیدوارکننده در زمینه‌ی درمان بیماری‌های عصبی مطرح شده است (۷). این ترکیب نه تنها توانایی عبور از سد خونی-مغزی را دارد، بلکه به دلیل خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی، می‌تواند رادیکال‌های آزاد را خنثی کرده و از سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت کند (۸). علاوه بر این، استاگزانتین دارای خواص ضدالتهابی است که می‌تواند به کاهش التهاب عصبی، یکی از عوامل کلیدی در پیشرفت صرع و آسیب‌های تروماتیک مغزی-نخاعی، کمک کند. مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که استاگزانتین می‌تواند از طریق مکانیسم‌های متعددی، از جمله کاهش استرس اکسیداتیو، تعدیل مسیرهای التهابی مانند NF- κ B و بهبود عملکرد میتوکندریایی، به محافظت از نورون‌ها و بهبود عملکرد عصبی کمک کند (۹). در مدل‌های حیوانی صرع، استاگزانتین توانسته است فراوانی و شدت تشنج‌ها را کاهش دهد. همچنین، در مدل‌های حیوانی آسیب تروماتیک مغزی (TBI)^۱، این ترکیب توانسته است از مرگ سلول‌های عصبی جلوگیری کرده و بهبود عملکرد حرکتی و شناختی را تسهیل کند. این یافته‌ها نشان می‌دهند که استاگزانتین پتانسیل بالایی به‌عنوان یک عامل درمانی در این اختلالات عصبی دارد (۱۱-۱۰).

^۱ Traumatic brain injury

کمک به بهبود آسیب‌های تروماتیک مغزی کمک کند (۲۳-۲۷). در صنعت، استاگزانتین به دو روش طبیعی و مصنوعی تولید می‌شود. روش طبیعی شامل کشت جلبک‌های *Haematococcus pluvialis* و استخراج استاگزانتین از آن‌ها است، در حالی که روش مصنوعی از طریق سنتز شیمیایی انجام می‌شود (۲۸). با این حال، استاگزانتین طبیعی به دلیل زیست‌فراهمی بالاتر و عوارض جانبی کمتر، ترجیح داده می‌شود (۲۹). این ترکیب در صنایع غذایی به عنوان رنگ‌دهنده و مکمل غذایی، در صنایع آرایشی-بهداشتی به عنوان محافظ پوست در برابر اشعه UV و در صنایع دارویی به عنوان یک ترکیب ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان استفاده می‌شود (۳۰). با وجود تمامی این فواید، تحقیقات بیشتری برای تعیین دوزهای مؤثر، مدت زمان مصرف و عوارض جانبی احتمالی استاگزانتین مورد نیاز است. همچنین، بررسی تعاملات این ترکیب با داروها و سایر مکمل‌های غذایی نیز از اهمیت بالایی برخوردار است. به طور کلی، استاگزانتین به عنوان یک ترکیب طبیعی با پتانسیل درمانی بالا، آینده روشنی در حوزه سلامت و پزشکی دارد.

استرس اکسیداتیو کمک می‌کند، بلکه در پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با افزایش سن مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت و اختلالات عصبی نیز نقش دارد (۱۷). علاوه بر خواص آنتی‌اکسیدانی، استاگزانتین دارای خواص ضدالتهابی قوی است. این ترکیب می‌تواند از طریق مهار مسیرهای التهابی مانند NF- κ B و کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی، به کاهش التهاب در بدن کمک کند (۱۸). این ویژگی باعث شده است که استاگزانتین به عنوان یک گزینه درمانی بالقوه در بیماری‌های التهابی مانند آرتریت روماتوئید، بیماری‌های التهابی روده و حتی التهاب عصبی مورد بررسی قرار گیرد (۱۹). استاگزانتین همچنین توانایی عبور از سد خونی-مغزی و سد خونی-شبکیه‌ای را دارد، که این ویژگی آن را به یک ترکیب امیدوارکننده در محافظت از سلول‌های عصبی و بهبود سلامت مغز تبدیل کرده است (۲۰-۲۲). مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که این ترکیب می‌تواند از طریق کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، به بهبود عملکرد شناختی، کاهش خطر بیماری‌های عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون و حتی

تصویر ۱- تصویر شماتیک از نحوه تاثیر استاگزانتین در پیشگیری و درمان صرع و آسیب‌های مغزی نخاعی



TBI یک مشکل بهداشت عمومی مهم و یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است (۶). شیوع این عارضه در تمام سنین قابل تصور است. سربازان و ورزشکاران که در معرض شرایط سخت و خطرات جنگی قرار دارند، با خطر بالایی از آسیب دیدگی مغزی تروماتیک روبرو هستند. آسیب مغزی تروماتیک در زمان جنگ اغلب در اثر انفجار یا ضربه ایجاد می‌شود که تحت عنوان آسیب سر بسته غیر نافذ^۲ (CHI) شناخته می‌شود. عوارض آسیب مغزی شامل اختلالات خواب، اضطراب و افسردگی، درد مزمن، اختلال حافظه و سایر اختلالات شناختی، افزایش خطر ابتلا به اختلال استرس پس از سانحه و اختلالات رفتاری، حسی و اختلالات ایمنی می‌باشد. اکثر موارد آسیب مغزی تروماتیک تهدید کننده زندگی نیستند. با این حال، آسیب مغزی تروماتیک تأثیر شدیدی بر عملکرد حرکتی، شناختی، و فکری و همچنین سایر مشکلات سلامتی در افراد مبتلا دارد (۳۱-۳۲). آسیب مغزی تروماتیک باعث مرگ سلول‌های عصبی و اختلال عملکرد عصبی از طریق نیروهای فیزیکی مستقیم و فوری و همچنین آسیب ثانویه طولانی مدت اما بالقوه قابل برگشت می‌شود. آسیب عصبی ناشی از ضربه مغزی و نقایص شناختی مرتبط با آن در مدل حیوانی موش نشان داده شده است. آسیب مغزی تروماتیک یک بیماری با اختلالات پیچیده و بی نظمی در سراسر مغز است که منجر به از دست دادن نورون‌ها می‌شود. مکانیسم‌های آسیب ثانویه شامل یک آبشار پیچیده از تغییرات، از جمله تغییرات پاتوبیولوژیکی، متابولیک، و تغییرات مربوط به بیان ژن است که نه تنها باعث مرگ سلول‌های عصبی می‌شود، بلکه آبشارهای پیام‌رسان التهابی مزمن، آزادسازی کلسیم، استرس اکسیداتیو و آپوپتوز را فعال می‌کند که به انحطاط عصبی بیشتر کمک می‌کند (۳۳-۳۴). در واقع ترومای مکانیکی مغز باعث تجمع واسطه‌های مضر مانند گونه‌های فعال اکسیژن^۳ (ROS)، سیتوکین‌ها، اسیدهای چرب آزاد و اسیدهای آمینه تحریک کننده می‌شود که منجر به مرگ سلولی گسترده از طریق یک آبشار سیتوتوکسیک، که نیروی محرکه آسیب، و ناتوانی متعاقب آن است می‌شود (۳۷-۳۵). این اختلالات چند عاملی که شامل صدمات ثانویه است منجر به از دست دادن طولانی مدت نورون‌ها و آسیب منتشر آکسون می‌شود (۳۸). آسیب آکسونی ناشی از آسیب مغزی تروماتیک یک وضعیت جدی است و منجر به تخریب مدارهای عصبی می‌شود. آسیب آکسونی ناشی از صدمات ثانویه ممکن است پس از آسیب اولیه باقی بماند. صدمات ثانویه ناشی از آسیب مغزی تروماتیک، اهداف درمان آسیب مغزی تروماتیک را تشکیل می‌دهند (۳۹-۴۰). اگر نورون‌ها و آکسون‌های

کافی حفظ شوند، نقایص شناختی و علائم طولانی مدت در بیماران کاهش می‌یابد. استرس فیزیولوژیکی و روانی موجود در زمان آسیب تأثیر عمیقی بر افزایش پیامدهای آن دارد (۴۱). علی‌رغم تلاش‌های شدیدی که برای شناسایی اقدامات درمانی برای آسیب‌های مغزی تروماتیک انجام شده است، درمان‌های فعلی محدود و به دور از نتایج رضایت‌بخش هستند (۴۲). رویکرد پیشگیرانه برای درمان آسیب تروماتیک مغزی به طور گسترده با پیش درمان با استرس خفیف برای القای افزایش انعطاف پذیری در برابر آسیب مورد بررسی قرار گرفته است (۴۳). موفقیت محدودی با ایجاد ایسکمی، هیپوترمی، استرس گرمایی، قرار گرفتن در معرض اندوتوکسین، هیپوکسی، و سازگاری با گرما در مطالعات به دست آمده است. سایر روش‌های پیشگیرانه از اکسیژن هیپراریک، دوزهای نیمه سمی مواد شیمیایی مانند اسید ۳-نیتروپروپیلونیک، و داروهایی از جمله اریترومایسین، کانامایسین، اسید استیل سالیسیلیک، ۲-دئوکسی گلوکز، ان-متیل-دی-آسپارات^۴ و حتی اتانول استفاده می‌کنند (۴۳). اثرات نامطلوب بالقوه آنها برای پیشگیری طولانی مدت در جمعیت‌های پرخطر منجر به جستجو برای مواد ایمن تر، به ویژه مواد مغذی مانند امگا ۳ شده است (۴۴). آستاگزانتین یک کاروتنوئید زانتوفیل رایج در موجودات دریایی است که برای مصرف انسان به عنوان مکمل غذایی ایمن تایید شده است (۴۵، ۳۰). آستاگزانتین با جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی به حفظ یکپارچگی غشاهای سلولی کمک می‌کند (۴۶-۴۷). بسیاری از مزایای مرتبط با سلامتی به آستاگزانتین نسبت داده شده است. نشان داده شده است که آستاگزانتین به عنوان یک درمان پیشگیرانه برای عوامل استرس زای مختلف مانند آسیب ناشی از ورزش، گرما و آسیب‌های ایسکمی-پرفیوژن مجدد (IRIs)^۵ در جوندگان موثر است (۴۸). در یک مدل موش، نشان داده شد که آستاگزانتین به سد خونی مغزی (BBB)^۶ نفوذ می‌کند، به غلظت‌های درمانی می‌رسد و اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و محافظت کننده عصبی خود را اعمال می‌کند (۴۹). در یک مطالعه انسانی، تأثیر آستاگزانتین برای بهبود عملکرد شناختی در سالمندان مطالعه شده است (۵۰). مدل‌های IRI مغز در موش‌های حاوی رژیم غذایی آستاگزانتین قبل یا بعد از IRI کاهش قابل توجهی در آسیب عصبی و نمرات نقص عصبی را همراه با افزایش وابسته به دوز در پروتئین شوک حرارتی^۶ ۳۲ (HSP۳۲) و HSP۷۰ نشان دادند (۴۳). پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) نشانگرهای مهمی در پاسخ استرس سلولی هستند و عملکردهای ارزشمندی در التهاب عصبی و بقای عصبی دارند (۵۳-۵۱). در مطالعات گزارش شده است که درمان با آستاگزانتین از طریق کاهش ادم مغز و با واسطه کاسپاز ۳، اختلال

² Closed head injury

³ Reactive oxygen species

⁴ N-methyl-D-aspartate

⁵ Ischemia-reperfusion injuries

⁶ Blood-brain barrier

⁷ Heat shock proteins

را از طریق مسیر فاکتور هسته‌ای-kB (NF-kB) کاهش می‌دهد، که واسطه عوامل التهابی است و همچنین از آستروسیت‌ها در برابر TBI محافظت می‌کند (۱۰). در مطالعه‌ای یک ساعت پس از آسیب مغزی تروماتیک، همه موش‌ها بدون در نظر گرفتن گروه، مقادیر نمره شدت عصبی (NSS^{۱۰}) را در محدوده ۶-۷ نشان دادند که نشان‌دهنده آسیب متوسط به ساختار مغز است (۵۸). میزان NSS با گذشت زمان در همه گروه‌ها به‌عنوان یک نتیجه از بهبود خود به خود کاهش یافته است. با این حال، بهبود حیوانات تحت درمان با آستازانتین سریعتر بود (۵۸). گروهی که پس از آسیب با دوز بالاتر آستازانتین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تحت درمان قرار گرفتند، در مقایسه با موش‌های تحت درمان با وسیله نقلیه، بهبودی قابل توجهی در شروع روز ۷ نشان دادند (۵۸). درمان با آستازانتین در دوز پایین‌تر (۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) برای ایجاد تفاوت معنی داری بین موش‌های آسیب دیده تحت درمان با آستازانتین و درمان شده با وسیله نقلیه در ۷ تا ۲۸ روز پس از آسیب کافی نبود (۵۸) اخیراً، مکمل آستازانتین هنگامی که به دنبال مدل CHI بر روی موش‌ها تجویز شد، مزایای شناختی را نشان داد. نتایج مزایایی را برای درمان پس از آسیب با آستازانتین در نمره شدت عصبی (NSS)، آزمون Y Maze و آزمون تشخیص شی^{۱۱} (ORT) نشان داد (۴۳، ۵۹). هدف از این مطالعه ۲ مورد بود: (۱) بررسی اثر پیش درمان با آستازانتین بر پویایی HSP و نتیجه بهبود عملکرد پس از CHI و (۲) ارزیابی اثرات آستازانتین در روند بهبود عارضه. ارزیابی عملکرد عصبی حرکتی توسط نمره شدت عصبی (NSS) بهبود قابل توجهی را در گروه تحت درمان با گاوژ آستازانتین (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در طول دوره بهبودی در مقایسه با گروه تحت درمان با گاوژ روغن زیتون نشان داد، که از ۲۴ ساعت پس از شروع شد و در طول ۲۸ روز ادامه داشت (P>۰/۰۷). پیش تیمار آستازانتین در قالب پلت، بهبود کمتری در NSS در مقابل پس از درمان در ۷ روز پس از CHI ایجاد کرد (P>۰/۰۵). ارزیابی شناختی و رفتاری با استفاده از آزمون تشخیص شی جدید (ORT) و آزمون Y Maze مزیتی را برای تجویز آستازانتین از طریق خوردن آزاد در مقایسه با غذای استاندارد در طول بهبودی پس از CHI نشان داد (ORT در ۳ روز، P<۰/۰۳۵ بهبود در امتیاز Y Maze از ۲ تا ۲۹ روز، P<۰). پروفایل HSP و اضطراب (آزمون میدان باز) تحت تأثیر آستازانتین معنی‌دار نبود. در نتیجه، پیش درمان با آستازانتین ممکن است به بهبود آسیب مغزی پس از سانحه در

BBB و آسیب زودرس مغز (EBI^۸) را پس از خونریزی زیر عنکبوتیه (SAH) کاهش داد. این اثر محافظتی عصبی آستازانتین به خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی آن با کاهش مالون دی‌آلدئید (MDA) و افزایش گلوتاتیون (GSH) و SOD در مدل‌های جوندگان نسبت داده شده است (۱۰). در یک مطالعه *vivo in vivo*، آستازانتین به طور قابل توجهی از آپوپتوز ناشی از H₂O₂ جلوگیری کرد، نقص عصبی را بهبود بخشید و حجم انفارکتوس را نیز کاهش داد (۲۶). همچنین، آستازانتین با تنظیم مثبت بیان پروتئین ۱-HO، Hsp۳۲ و Hsp۹۰ در سلول‌های SY5Y-SH، استرس اکسیداتیو ناشی از محرومیت اکسیژن-گلکز (OGD) را سرکوب کرد (۱۰). بنابراین، تأیید می‌شود که اثرات محافظت عصبی آستازانتین در آسیب‌های CNS با اثرات آنتی‌اکسیدانی آن نیز مرتبط است (۱۰، ۵۴). به دنبال EBI در مدل SAH، آستازانتین به طور مثبت بیان H(P) NAD، کینون اکسیدوردوکتاز ۱ (NQO-1)، ۱-HO و گلوتاتیون-S-ترانسفراز-α₁ (GST-α₁) را از طریق مسیر آنتی‌اکسیدانی به نام ARE-Nrf۲ در هر دو سطح mRNA و پروتئین کاهش داد (۱۰). علاوه بر این، آستازانتین اختلال BBB، ادم مغزی، آپوپتوز و اختلال عملکرد عصبی را در این زمینه بهبود بخشید (۱۰). با توجه به اینکه آپوپتوز نقش مهمی در پاتوژنز EBI ایفا می‌کند، آستازانتین به طور قابل توجهی فسفوریلاسیون سطوح Akt و Bad را افزایش داد که منجر به کاهش سطح آپوپتوز و کاسپاز ۳ به دنبال SAH شد. همچنین آستازانتین پتانسیل غشای میتوکندری، وازواسپاسم مغزی و آپوپتوز عصبی مرتبط با میتوکندری را با کاهش کاسپاز-۳، نسبت Bcl/Bax و ۲-سیتوکروم C در قشر جلوی مغز پس از SAH بهبود بخشید (۵۵). ژانگ و همکاران دریافتند که درمان با آستازانتین از آسیب SAH با مهار مسیر سیگنالینگ گیرنده شماره ۴ و افزایش سیرتوئین ۱ و پاسخ التهابی متعاقب آن چه در داخل بدن و چه در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند (۵۶). این نشان‌دهنده نقش التهاب، علاوه بر استرس اکسیداتیو و آپوپتوز، در آسیب‌های CNS است. در یک مدل موش SAH، آستازانتین ماتریکس متالوپپتیداز-۹ (MMP-۹) را تنظیم کرد که به کاهش سطح نوتروفیل‌های نفوذی، میکروگلیای فعال، α-TNF و β-IL-۱ نسبت داده شد (۱۷). پیشرفت‌های اخیر همچنین سهم ناقل‌های ۲Cl⁻/K⁺/Na⁺ (NKCCs) و aquaporins (AQPs) را در ادم مغز در طی آسیب‌های مغزی تروماتیک^۹ (TBI) روشن کرده است (۵۷). به دنبال TBI، آستازانتین سطح NKCC1/AQP۴ را در بافت مغز موش کاهش داد (۵۷). به گفته ژانگ و همکاران، آستازانتین بیان NKCC۱

⁸ Early brain Injury

⁹ Traumatic brain injury

¹⁰ Neurological severity score

¹¹ Object recognition test

موش کمک کند و تحت تأثیر شکل تجویز است (۴۳).

آسیب نخاعی SCI

آسیب طناب نخاعی^{۱۲} (SCI) یکی از مخرب‌ترین حوادثی است که هزاران انسان را درگیر کرده است. بیشتر SCI ها از آسیب تروماتیک منشاء می‌گیرند. در سراسر جهان، تقریباً ۲۷,۰۴ میلیون نفر به SCI مبتلا می‌شوند که سالانه بیش از ۷۰۰,۰۰۰ رویداد جدید ناشی از آسیب نخاعی رخ می‌دهد. با این حال، هنوز راهبردهای درمانی موثر کمی وجود دارد (۶۱-۶۰). مکانیسم‌های پاتولوژیک SCI پیچیده است. ساختار بافت و هموستاز بلافاصله پس از آسیب اولیه ناشی از تروما یا ایسکمی شکسته می‌شود. متعاقباً، مرحله آسیب ثانویه، شامل استرس اکسیداتیو، اختلال در تنظیم جریان یون، سمیت انتقال دهنده‌های عصبی، فعال شدن سلول‌های ایمنی و از دست دادن نورون‌ها، به تدریج آغاز می‌شود (۶۳-۶۲). در میان این تغییرات، استرس اکسیداتیو نشان داده شده است که تنها در چند ساعت پس از آسیب اولیه ایجاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد ناشی از استرس اکسیداتیو می‌توانند باعث ایجاد اختلالات یونی، استرس شبکه آندوپلاسمی یا فعال شدن کاسپازها برای ایجاد آسیب عصبی شوند و سلول‌های گلایال را برای افزایش پاسخ التهاب عصبی از طریق مکانیسم‌های وسیعی فعال کنند. بنابراین، استرس اکسیداتیو به شدت بر پیشرفت پاتولوژیک چند عاملی SCI تأثیر می‌گذارد (۶۴). با توجه به نقش مهم استرس اکسیداتیو در SCI، آنتاگزان‌تین در حال یافتن دامنه کاربرد جدیدی در زمینه این بیماری است (۱۰). از دیگر سو آسیب و کوفتگی طولانی مدت نخاع می‌تواند باعث کاهش جریان خون و افت سریع سطح گلوکز و اکسیژن در محل فشرده شود که منجر به آسیب ایسکمی تدریجی نخاع می‌شود (۶۵). متعاقباً، رویدادهای خون‌رسانی مجدد باعث پارگی عروق به‌عنوان ناحیه بزرگ‌تر شده از آسیب می‌شود (۶۶). دوره‌های ایسکمی و خون‌رسانی مجدد باعث پارگی عروق به‌عنوان منبع تامین اکسیژن یا گلوکز در محل آسیب می‌شود و به‌عنوان عامل اصلی، باعث استرس اکسیداتیو بیش از حد می‌گردد (۶۷). بنابراین، استرس اکسیداتیو ممکن است به‌عنوان یک عنصر برجسته‌تر در SCI های فشاری در مقایسه با آنهایی که کوفتگی دارند عمل کند (۶۸).

به دنبال تروما، میکروگلیا، آستروسیت‌ها و سلول‌های ایمنی محیطی می‌توانند به سرعت فعال شوند تا یک آبشار سلولی التهابی را القا کنند (۶۹). نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو یک سیگنال مهم برای تحریک پاسخ‌های آبشاری التهابی است (۷۰). به همین

ترتیب، مطالعه‌ای نشان داده است که آنتاگزان‌تین می‌تواند پاسخ‌های التهابی در SCI را با کاهش بیان سیکلواکسیژناز-۲ و سیتوکین‌های پیش التهابی کاهش دهد (۷۱). فعال‌سازی سلول‌های گلایال نیز توسط آنتاگزان‌تین بهبود یافت تا از پاسخ التهابی در مدل‌های SCI جلوگیری کند (۷۲). فعال‌سازی MAPK، فاکتور رونویسی هسته‌ای-κB (NF-κB)، یا خانواده گیرنده‌های گره‌مانند حاوی دامین پیرین حاوی^{۱۳} (NLRP3) یک سیگنال مهم پایین‌دستی ROS است که میانجی پاسخ‌های التهابی پایدار در طول SCI است. فخری و همکاران نشان دادند که آنتاگزان‌تین نقش پایداری در کاهش فسفوریلاسیون p38 MAPK در نواحی ضایعه SCI از خود نشان می‌دهد (۷۳). نقش تنظیم کننده آنتاگزان‌تین بر سیگنال‌دهی التهابی NF-κB و NLRP3 نیز در بیماری‌های مربوط به CNS تأیید شده است. بنابراین، مهار استرس اکسیداتیو و سیگنال‌های پایین‌دستی مانند MAPK و NLRP3 التهابی ممکن است نقش آنتاگزان‌تین را در مقابله با التهاب عصبی توضیح دهد (۷۱). استرس اکسیداتیو که به سرعت شروع شده، پایدار است و نقش مهمی در روند پاتولوژیک SCI دارد (۶۲). SOD اولین خط دفاعی در برابر رادیکال‌های آزاد اکسیژن است (۷۴). SCI می‌تواند تغییر شکل سوپراکسید را برای تشکیل پراکسید هیدروژن و اکسیژن کاتالیز کند و سمیت شیمیایی ROS را تسریع کند. MDA عمدتاً از واکنش پراکسیداسیون لیپیدی با واسطه ROS سرچشمه می‌گیرد، سپس در واکنش‌های مضر ثانویه شرکت می‌کند و در ازای آن تولید ROS را افزایش می‌دهد (۷۵). نتایج نقش مفید آنتاگزان‌تین بر سطوح SOD و MDA را در روز ۱ پس از آسیب نشان داده است، که دلالت بر تنظیم مطلوب آنتاگزان‌تین در استرس اکسیداتیو حاد در SCI دارد (۷۶). استدلال می‌شود که ساختار منحصربه‌فرد به آنتاگزان‌تین خاصیت آنتی‌اکسیدانی قدرتمندی می‌بخشد (۷۷). آنتاگزان‌تین حاوی پیوندهای دوگانه مزدوج و گروه‌های هیدروکسیل و کتو است که به موجب آن اکسیژن منفرد را خاموش می‌کند و ROS را مستقیماً با اهدای الکترون یا جذب الکترون‌های جفت نشده از بین می‌برد (۱۴). با توجه به داده‌های موجود در مطالعات وارد شده، چندین مسیر سیگنالی‌نگ به‌عنوان پیوندهای واسطه‌ای برای آنتاگزان‌تین برای اعمال نقش آنتی‌اکسیدانی خود عمل می‌کنند (۷۸). هجوم Ca^{2+} ناشی از فعال‌سازی NMDAR می‌تواند هموستاز زنجیره تنفسی میتوکندری را از بین ببرد و منجر به نشت الکترون و تولید بزرگ ROS در آسیب‌های CNS شود (۷۹). جالب توجه است که آنتاگزان‌تین به طور پایدار

¹² Spinal cord injury

¹³ Nod-like receptor family pyrin domain-containing 3

داده شد که آستاگزانتین عملکرد طبیعی لیزوزوم ها را بازیابی می کند و به طور قابل توجهی از فعال شدن complex ۱ mTOR جلوگیری می کند، در حالی که این مکانیسم هنوز در مدل های SCI تایید می شود (۷۱). در مجموع، با توجه به نقش حیاتی استرس اکسیداتیو در آبشار آسیب ثانویه SCI، استنباط می شود که حذف استرس اکسیداتیو ممکن است به عنوان مکانیسم اصلی آستاگزانتین برای اعمال یک اثر محافظت کننده عصبی عمل کند. تا حدی با تکیه بر فعالیت آنتی اکسیدانی، آستاگزانتین نقش تنظیم کننده التهاب عصبی، از دست دادن سلول و اتوفازی را از طریق مسیرهای مولکولی متعدد در درمان SCI نشان می دهد (۷۱). آستاگزانتین می تواند سطوح SOD را افزایش دهد و بیان MDA را در موش هایی که در معرض SCI قرار گرفته اند، کاهش دهد، که نشان دهنده اثرات آنتی اکسیدانی آستاگزانتین برای SCI است (۷۱). آستاگزانتین ممکن است برای SCI ناشی از آسیب فشرده سازی مناسب تر باشد (۷۳). مکانیسم های پاتوفیزیولوژیکی متمایز در پشت انواع مختلف آسیب ممکن است اثربخشی تغییر یافته درمان آستاگزانتین را توضیح دهد که استرس اکسیداتیو برجسته تر در آسیب های فشاری ممکن است به کاربرد برتر آستاگزانتین در این نوع آسیب منجر شود (۷۳). آستاگزانتین سرعت پردازش را بهبود می بخشد و اثر بهبود بخشی بر عملکرد شناختی دارد و آسیب الیگودندروسیت و فروپاشی غلاف میلین را در مدل مولتیپل اسکلروزیس موش (MS) کاهش می دهد در حالی که دمییلیناسیون و مرگ الیگودندروسیت را کاهش می دهد (۹۱-۸۹). در مدل موش SCI، فخری و همکاران. گزارش کرده اند که آستاگزانتین NR۲B، TNF- α و p۳۸MAPK-p را کاهش می دهد، آسیب های بافتی و عصبی را حفظ می کند و عملکرد حسی حرکتی را به دنبال مدل فشرده سازی SCI موش بهبود می بخشد (۷۳). گزارش شده است که آستاگزانتین به دنبال SCI، به ترتیب نسبت بیان پروتئین ERK/ERK-p و AKT/AKT-p را افزایش و کاهش داد (۱۰) در مطالعات متعددی اثبات شده است که امتیاز BBB در موش های تحت درمان با آستاگزانتین در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافته است و WMD بین آن دو گروه از روز ۷ روند صعودی تدریجی را نشان می دهد (۷۱). همچنین آنالیزهای زیرگروهی نشان داد که بهبود نمرات BBB با مدل آسیب مرتبط است، اما بین مسیرهای تجویز مجزا آستاگزانتین تفاوتی وجود ندارد (۷۱). مطالعات اخیر نشان می دهد که عملکرد حرکتی و

فعال سازی NMDAR را از روزهای ۷ تا ۲۸ پس از آسیب در موش های دچار ضایعه نخاعی سرکوب کرد (۷۳). در عین حال، در مقایسه با موش های حامل، موش های SCI تحت درمان با آستاگزانتین سطح فسفوریلاسیون AKT را به طور قابل توجهی افزایش دادند (۷۱).

استرس اکسیداتیو بیش از حد به دنبال آسیب می تواند به طور قابل توجهی عملکرد اندامک ها و متابولیسم فیزیولوژیکی در سلول ها را مختل کند و منجر به فعال شدن آبشارهای سیگنالینگ عصبی شود (۸۰). گزارش شده است که آستاگزانتین بقای نورون های حرکتی را بهبود می بخشد و بیان نشانگرهای مرتبط با آپوپتوز را در محل آسیب نخاع کاهش می دهد (۸۱، ۷۱). پروتئین X مرتبط با Bcl-۲ (Bax) و کاسپازها در مرگ سلول های عصبی ناشی از استرس اکسیداتیو نقش دارند، در حالی که آستاگزانتین به طور قابل توجهی می تواند فعال شدن Bax و کاسپاز-۳ را مهار کرده و سطح آسیب Bcl-۲et را افزایش دهد (۸۲). همانطور که در بالا ذکر شد، فعال سازی NMDAR ناشی از گلوتامات خارج سلولی به تولید بیشتر ROS کمک می کند و مسیر AKT می تواند با افزایش سطوح SOD و کاتالاز، مهار ROS را افزایش دهد (۸۳). جالب توجه است، آستاگزانتین به طور قابل توجهی فعال سازی NMDAR را در موش های SCI سرکوب می کند (۷۳). و سیگنال دهی AKT را در محل های آسیب فعال می کند (۷۳). سپس، یک زنجیره مولکولی بالقوه ساخته شده توسط سیگنال های NMDAR (یا AKT)، ROS، Bax و کاسپازها ممکن است در مکانیسم های زیربنایی اثرات محافظت عصبی آستاگزانتین در درمان SCI دخالت داشته باشد (۷۱)

تحریک شار اتوفازی (افزایش فرآیند باز یافت سلولی) به شدت با تثبیت میکروتوبول، حذف اندامک های آسیب دیده و بقای نورون در بیماری های CNS مرتبط است (۸۴). پروتئین های Beclin۱، LC۳ مربوط به اتوفازی تنظیم کننده های مثبتی برای تشکیل اتولیزوزوم هستند، در حالی که تولید بیش از حد ROS ناشی از استرس اکسیداتیو می تواند شار اتوفازی را از طریق فعال کردن کمپلکس mTOR ۱ یا القای اختلال عملکرد لیزوزومی مختل کند (۸۵). تعدادی از مطالعات افزایش شار اتوفازی را به دنبال درمان آستاگزانتین در حیوانات مبتلا به SCI یا بیماری های مربوط به CNS نشان داده اند (۸۷-۸۶). در مقایسه با گروه شاهد، موش هایی که تحت درمان با آستاگزانتین قرار گرفتند، سطوح Beclin۱ و LC۳ را افزایش دادند و بیان p۶۲ را کاهش دادند (۸۸). علاوه بر این، نشان

تغییرات پاتولوژیک ممکن است بین موش‌ها بر اساس جنسیت، سطح آسیب و زمان تجویز متفاوت باشد (۹۲). نتایج تلفیقی از قشر ماده سفید ذخیره شده افزایش درصد ماده سفید ذخیره شده را در موش‌های تحت درمان با آستاگزانتین در مقایسه با گروه کنترل نشان داده است (۹۲). چند مطالعه با شمارش سلول‌های مثبت Nissl، تعداد نورون‌های حرکتی را در ناحیه شاخ شکمی نخاع بررسی و گزارش کرده‌اند. به طور کلی، آستاگزانتین نقش تنظیم استرس اکسیداتیو، سرکوب التهاب عصبی، تسکین از دست دادن نورون، و تعدیل اتوفآژی در درمان SCI را ایفا می‌کند (۷۶). گیرنده‌های ان-متیل-دی-آسپاراتات پروتئین کیناز B (AKT)، پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK)، سیگنال‌دهی کاسپاز-۳ و زنجیره سبک ۳ (LC3) ممکن است در این اثرات آستاگزانتین دخیل باشند (۷۱).

صرع

صرع یک بیماری مزمن مغزی است که با تمایل پایدار (به‌عنوان مثال، مستمر) برای ایجاد تشنج مشخص می‌شود، که با هرگونه آسیب فوری به سیستم عصبی مرکزی و پیامدهای عصبی زیستی، شناختی، روانی و اجتماعی ناشی از عود حملات تشنجی تحریک می‌شود (۱). صرع هر دو جنس و تمام سنین را با انتشار جهانی درگیر می‌کند. شیوع و بروز صرع در مردان کمی بیشتر از زنان است و در افراد مسن به اوج خود می‌رسد که نشان دهنده فراوانی بالاتر سکتة مغزی، بیماری‌های عصبی و تومورها در این گروه سنی است. تشنج کانونی هم در کودکان و هم در بزرگسالان شایع‌تر از تشنج‌های عمومی است (۹۳، ۲). صرع یک اختلال عصبی مزمن است که با تشنج‌های مکرر مشخص می‌شود. تشنج دوره‌های کوتاهی از فعالیت الکتریکی غیرطبیعی در مغز است. این اختلال می‌تواند علائم مختلفی از جمله حرکات غیر ارادی، از دست دادن هوشیاری و اختلالات حسی ایجاد کند (۹۴). علت دقیق صرع اغلب ناشناخته است، اما عوامل مختلفی می‌توانند در ایجاد آن نقش داشته باشند: ژنتیک: برخی از انواع صرع دارای یک جزء ژنتیکی هستند، به این معنی که می‌توانند ارثی باشند. آسیب‌های مغزی: آسیب‌های سر، سکتة مغزی، عفونت‌های مغزی و تومورهای مغزی همگی می‌توانند باعث صرع شوند. اختلالات رشدی: شرایطی که بر رشد مغز تأثیر می‌گذارد، مانند فلج مغزی، می‌تواند خطر را افزایش دهد. اختلالات متابولیک: اختلال در فرآیندهای شیمیایی بدن می‌تواند به تشنج کمک کند.

عوامل محیطی: برخی عوامل محیطی مانند قرار گرفتن در معرض سموم یا ترک الکل یا مواد مخدر می‌توانند باعث تشنج شوند. گونه‌های فعال اکسیژن و استرس اکسیداتیو با ایجاد تشنج‌های صرع مرتبط هستند. عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و ناتوانی سیستم در از بین بردن واسطه‌های فعال، استرس اکسیداتیو نامیده می‌شود. بنابراین، استرس اکسیداتیو ناشی از تشنج در بیماری صرع یک عامل مهم و اساسی برای تشنج‌های مکرر است و همچنین می‌تواند عوارض بیماری را تشدید کند (۹۵). آسیب اکسیداتیو و متعاقب آن مرگ سلول‌های عصبی فرآیندهای بیماری‌زایی مشترکی دارند که به طور قابل توجهی به صرع کمک می‌کنند (۹۶). آنها همچنین در شروع و انتشار حملات خود به خود و مکرر شرکت می‌کنند. آستاگزانتین (آستاگزانتین) اثر ضد تشنجی در برابر کیندلینگ ناشی از PTZ و بهبود هماهنگی حرکتی نشان داده است (۹۷). آستاگزانتین می‌تواند به راحتی از BBB عبور کند تا به سطح غلظت موثر برسد. درمان آستاگزانتین تولید ROS را کاهش می‌دهد، القای گلوتامات را به حداقل می‌رساند و فعالیت NO سنتز را سرکوب می‌کند (۹۸). به طور قابل توجهی، تشنج به دلیل سمیت تحریکی و افزایش انتقال گلوتاماترژیک منجر به دژنراسیون عصبی می‌شود. در مطالعه‌ای آسیب عصبی پس از درمان با آستاگزانتین به طور قابل توجهی کاهش یافت (۹۷). علاوه بر این، آستاگزانتین به طور قابل توجهی سطوح ROS و مالون دی‌آلدئید را کاهش داد در حالی که سطح گلوتاماتیون را افزایش داد (۹۹، ۱۰۰). علاوه بر این، آستاگزانتین ترشح سیتوکروم C و فعالیت کاسپاز ۳ را در هیپوکامپ مهار کرد (۵۵). این یافته‌ها حاکی از آن است که آستاگزانتین با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، استرس اکسیداتیو و مسدود کردن آپوپتوز میتوکندری از هیپوکامپ موش در برابر از دست دادن نورون ناشی از صرع محافظت می‌کند (۱۰۱). همچنین اثبات شده است که آستاگزانتین بیان عوامل مرتبط با بقای سلول‌های عصبی را از جمله Akt فسفریله، گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ فسفریله شده، و Bcl-۲ را در هیپوکامپ افزایش می‌دهد. آستاگزانتین ضایعات عصبی را بهبود می‌بخشد، استرس اکسیداتیو را کاهش داده و باعث بیان BDNF و CREB در هیپوکامپ می‌گردد. از دیگر سو آستاگزانتین غلظت MDA را کاهش و سطح GSH را در بیماران مبتلا به صرع افزایش داد. آستاگزانتین ترجمه c-cyt و فعال شدن کاسپاز-۳ را در هیپوکامپ سرکوب می‌کند. آستاگزانتین نقایص شناختی و آسیب عصبی

کاهش استرس اکسیداتیو در مغز، از آسیب‌های ناشی از تشنج‌های صرعی جلوگیری کند. در مدل‌های حیوانی، استاگزانتین باعث کاهش سطح مالون‌دی‌آلدهید (MDA) و افزایش سطح آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکاتایون پراکسیداز (GPx) شده است. استاگزانتین همچنین می‌تواند با مهار مسیرهای التهابی مانند NF-κB و کاهش تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α و IL-6، التهاب عصبی را کاهش دهد. این اثرات ضد التهابی می‌توانند در کاهش فراوانی و شدت تشنج‌های صرعی مؤثر باشند. استاگزانتین با کاهش آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) و افزایش بقای نورون‌ها، می‌تواند از آسیب‌های عصبی ناشی از تشنج‌های صرعی جلوگیری کند. این ترکیب همچنین می‌تواند از طریق افزایش بیان فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF (فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز)، به ترمیم و بازسازی نورون‌ها کمک کند.

1. Thijs RD, Surges R, O'Brien TJ, Sander JW. Epilepsy in adults. *The Lancet*. 2019; 393: 689-701.
2. Beghi E. The epidemiology of epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020; 54: 185-91.
3. Mahya S, Ai J, Shojae S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, et al. Berberine loaded chitosan nanoparticles encapsulated in polysaccharide-based hydrogel for the repair of spinal cord. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021; 182: 82-90.
4. Iranpour S, Nejati V, Delirez N, Biparva P, Shirian S. Enhanced stimulation of anti-breast cancer T cells responses by dendritic cells loaded with poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticle encapsulated tumor antigens. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2016; 35: 1-11.
5. Afsartala Z, Hadjighassem M, Shirian S, Ebrahimi Barough S, Gholami L, et al. The effect of collagen and fibrin hydrogels encapsulated with adipose tissue mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of spinal cord injury in a rat model. *Iranian Journal of Biotechnology*. 2023; 21: e3505.
6. Blennow K, Brody DL, Kochanek PM, Levin H, McKee A, et al. Traumatic brain injuries. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016; 2: 1-9.
7. Nishida Y, Berg PC, Shakersain B, Hecht K, Takikawa A, et al. Astaxanthin: past, present, and future. *Marine Drugs*. 2023; 21: 514.
8. Dose J, Matsugo S, Yokokawa H, Koshida Y,

را در مدل هیپوکامپ موش صحرایی کاهش داد (۲۶).

نتیجه‌گیری

استاگزانتین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی، توانایی خنثی‌سازی رادیکال‌های آزاد و کاهش استرس اکسیداتیو را دارد. این ترکیب همچنین دارای خواص ضد التهابی است که می‌تواند در کاهش التهاب عصبی مؤثر باشد. این ویژگی‌ها باعث شده است که استاگزانتین به‌عنوان یک ماده بالقوه برای محافظت از سیستم عصبی مرکزی (CNS) در نظر گرفته شود. صرع یک اختلال عصبی است که با تشنج‌های مکرر و غیرقابل پیش‌بینی مشخص می‌شود. استرس اکسیداتیو و التهاب از عوامل کلیدی در تشدید آسیب‌های ناشی از این بیماری و ضایعات عصبی هستند. همچنین آسیب‌های تروماتیک مغزی (TBI) و نخاعی (SCI) می‌توانند منجر به اختلالات عصبی شدید و طولانی مدت شوند. مطالعات نشان داده‌اند که استاگزانتین می‌تواند با

منابع

- Okazaki S, et al. Free radical scavenging and cellular antioxidant properties of astaxanthin. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016; 17: 103.
9. Masoudi A, Jorjani M, Alizadeh M, Mirzamohammadi S, Mohammadi M. Anti-inflammatory and antioxidant effects of astaxanthin following spinal cord injury in a rat animal model. *Brain Research Bulletin*. 2021; 177: 324-31.
10. Fakhri S, Yosifova Aneva I, Farzaei MH, Sobarzo-Sánchez E. The neuroprotective effects of astaxanthin: therapeutic targets and clinical perspective. *Molecules*. 2019; 24: 2640.
11. Aquila G, Marracino L, Martino V, Calabria D, Campo G, et al. The use of nutraceuticals to counteract atherosclerosis: the role of the notch pathway. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019: 5470470.
12. Higuera-Ciapara I, Félix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2006; 46: 185-96.
13. Elbahnasy S, Elshopakey GE. Recent progress in practical applications of a potential carotenoid astaxanthin in aquaculture industry: a review. *Fish Physiology and Biochemistry*. 2024; 50: 97-126.
14. Brotosudarmo TH, Limantara L, Setiyono E, Heriyanto. Structures of astaxanthin and their consequences for therapeutic application. *International Journal of Food Science*. 2020; 2020: 2156582.
15. Kumar S, Kumar R, Diksha, Kumari A,

- Panwar A. Astaxanthin: a super antioxidant from microalgae and its therapeutic potential. *Journal of Basic Microbiology*. 2022; 62: 1064-82.
16. Pereira CP, Souza AC, Vasconcelos AR, Prado PS. Antioxidant and anti-inflammatory mechanisms of astaxanthin in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Medicine*. 2021; 47: 37-48.
17. Alugoju P, Krishna Swamy VK, Anthikapalli NV, Tencomnao T. Health benefits of astaxanthin against age-related diseases of multiple organs: a comprehensive review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2023; 63: 10709-74.
18. Chang MX, Xiong F. Astaxanthin and its effects in inflammatory responses and inflammation-associated diseases: recent advances and future directions. *Molecules*. 2020; 25: 5342.
19. Si P, Zhu C. Biological and neurological activities of astaxanthin. *Molecular Medicine Reports*. 2022;26
20. Abdelazim K, Ghit A, Assal D, Dorra N, Noby N, et al. Production and therapeutic use of astaxanthin in the nanotechnology era. *Pharmacological Reports*. 2023; 75: 771-90.
21. Santonocito D, Raciti G, Campisi A, Sposito G, Panico A, et al. Astaxanthin-loaded stealth lipid nanoparticles (astaxanthin-SSLN) as potential carriers for the treatment of Alzheimer's disease: formulation development and optimization. *Nanomaterials*. 2021; 11: 391.
22. Rodella U, Honisch C, Gatto C, Ruzza P, D'Amato Tóthová J. Antioxidant nutraceutical strategies in the prevention of oxidative stress related eye diseases. *Nutrients*. 2023; 15: 2283.
23. Doshmanziari M, Shirian S, Kouchakian MR, Moniri SF, Jangnoo S, et al. Mesenchymal stem cells act as stimulators of neurogenesis and synaptic function in a rat model of Alzheimer's disease. *Heliyon*. 2021; 7: e07723.
24. Shahverdi M, Sourani Z, Sargolzaie M, Modarres Mousavi M, Shirian S. An investigation into the effects of water- and fat-soluble vitamins in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neuroscience Journal Shefaye Khatam*. 2023; 11: 95-109.
25. Shahverdi Shahraki M, Sourani Z, Behdarvand F, Modarres Mousavi M, Shirian S. The potency of biomarkers for the diagnosis and treatment of Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Neuroscience Journal Shefaye Khatam*. 2022; 10: 91-103.
26. Lotfi A, Abroodi Z, Khazaei M. Biological activities of astaxanthin in the treatment of neurodegenerative diseases. *Neurodegenerative Disease Management*. 2024; 14: 241-56.
27. Che H, Li Q, Zhang T, Wang D, Yang L, et al. Effects of astaxanthin and docosahexaenoic acid-acylated astaxanthin on Alzheimer's disease in APP/PS1 double-transgenic mice. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2018; 66: 4948-57.
28. Patel AK, Tambat VS, Chen CW, Chauhan AS, Kumar P, et al. Recent advancements in astaxanthin production from microalgae: a review. *Bioresource Technology*. 2022; 364: 128030.
29. Capelli B, Bagchi D, Cysewski GR. Synthetic astaxanthin is significantly inferior to algal-based astaxanthin as an antioxidant and may not be suitable as a human nutraceutical supplement. *Nutrafoods*. 2013; 12: 145-52.
30. Stachowiak B, Szulc P. Astaxanthin for the food industry. *Molecules*. 2021; 26: 2666.
31. Ahmed S, Venigalla H, Mekala HM, Dar S, Hassan M, et al. Traumatic brain injury and neuropsychiatric complications. *Indian Journal of Psychological Medicine*. 2017; 39: 114-21.
32. Schweitzer AD, Niogi SN, Whitlow CT, Tsiouris AJ. Traumatic brain injury: imaging patterns and complications. *Radiographics*. 2019; 39: 1571-95.
33. Ladak AA, Enam SA, Ibrahim MT. A review of the molecular mechanisms of traumatic brain injury. *World Neurosurgery*. 2019; 131: 126-32.
34. Thapa K, Khan H, Singh TG, Kaur A. Traumatic brain injury: mechanistic insight on pathophysiology and potential therapeutic targets. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2021; 71: 1725-42.
35. Mira RG, Lira M, Cerpa W. Traumatic brain injury: mechanisms of glial response. *Frontiers in Physiology*. 2021; 12: 740939.
36. Fesharaki-Zadeh A. Oxidative stress in traumatic brain injury. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 13000.
37. Rodriguez-Rodriguez A, Jose Egea-Guerrero J, Murillo-Cabezas F, Carrillo-Vico A. Oxidative stress in traumatic brain injury. *Current Medicinal Chemistry*. 2014; 21: 1201-11.

38. Ma J, Zhang K, Wang Z, Chen G. Progress of research on diffuse axonal injury after traumatic brain injury. *Neural Plasticity*. 2016; 2016: 9746313.
39. Jafarimanesh MA, Ai J, Shojaei S, Khonakdar HA, Darbemamieh G, et al. Sustained release of valproic acid loaded on chitosan nanoparticles within hybrid of alginate/chitosan hydrogel with/without stem cells in regeneration of spinal cord injury. *Progress in Biomaterials*. 2023; 12: 75-86.
40. Graham NS, Jolly A, Zimmerman K, Bourke NJ, Scott G, et al. Diffuse axonal injury predicts neurodegeneration after moderate-severe traumatic brain injury. *Brain*. 2020; 143: 3685-98.
41. Howlett JR, Nelson LD, Stein MB. Mental health consequences of traumatic brain injury. *Biological Psychiatry*. 2022; 91: 413-20.
42. Khellaf A, Khan DZ, Helmy A. Recent advances in traumatic brain injury. *Journal of Neurology*. 2019; 266: 2878-89.
43. Fleischmann C, Shohami E, Trembovler V, Heled Y, Horowitz M. Cognitive effects of astaxanthin pretreatment on recovery from traumatic brain injury. *Frontiers in Neurology*. 2020; 11: 999.
44. Conti F, McCue JJ, DiTuro P, Galpin AJ, Wood TR. Mitigating traumatic brain injury: a narrative review of supplementation and dietary protocols. *Nutrients*. 2024; 16: 2430.
45. Lim KC, Yusoff FM, Shariff M, Kamarudin MS. Astaxanthin as feed supplement in aquatic animals. *Reviews in Aquaculture*. 2018; 10: 738-73.
46. Wang T, Liu Y, Zhou Y, Liu Q, Zhang Q, et al. Astaxanthin protected against the adverse effects induced by diesel exhaust particulate matter via improving membrane stability and anti-oxidative property. *Journal of Hazardous Materials*. 2023; 456: 131684.
47. Sztretye M, Dienes B, Gönczi M, Czirják T, Csernoch L, et al. Astaxanthin: a potential mitochondrial-targeted antioxidant treatment in diseases and with aging. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2019; 2019: 3849692.
48. Qiu X, Fu K, Zhao X, Zhang Y, Yuan Y, et al. Protective effects of astaxanthin against ischemia/reperfusion induced renal injury in mice. *Journal of Translational Medicine*. 2015; 13: 28.
49. Tublu S, Barua S, Kashyap P, Barua NC, Kalita J, et al. Astaxanthin ameliorates oxidative stress and neuronal apoptosis in an MPTP-induced Parkinson's disease mouse model via Nrf2/HO-1 signaling. *Molecular Neurobiology*. 2024; 61: 3613-27.
50. Nouchi R, Suiko T, Kimura E, Takenaka H, Murakoshi M, et al. Effects of lutein and astaxanthin intake on the improvement of cognitive functions among healthy adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Nutrients*. 2020; 12: 617.
51. Dukay B, Csoboz B, Tóth ME. Heat-shock proteins in neuroinflammation. *Frontiers in Pharmacology*. 2019; 10: 920.
52. Saxena SK, Sharma D, Kumar S, Maurya VK, Ansari S, et al. Decoding the role of large heat shock proteins in the progression of neuroinflammation-mediated neurodegenerative disorders. *Neuroprotection*. 2025.
53. San Gil R, Ooi L, Yerbury JJ, Ecroyd H. The heat shock response in neurons and astroglia and its role in neurodegenerative diseases. *Molecular Neurodegeneration*. 2017; 12: 1-20.
54. Masoudi A, Dargahi L, Abbaszadeh F, Pourgholami MH, Asgari A, et al. Neuroprotective effects of astaxanthin in a rat model of spinal cord injury. *Behavioural Brain Research*. 2017; 329: 104-10.
55. Wang Y, Liu Y, Li Y, Liu B, Wu P, et al. Protective effects of astaxanthin on subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury: reduction of cerebral vasospasm and improvement of neuron survival and mitochondrial function. *Acta Histochemica*. 2019; 121: 56-63.
56. Zhang X, Lu Y, Wu Q, Dai H, Li W, et al. Astaxanthin mitigates subarachnoid hemorrhage injury primarily by increasing sirtuin 1 and inhibiting the Toll-like receptor 4 signaling pathway. *The FASEB Journal*. 2019; 33: 722-37.
57. Zhang M, Cui Z, Cui H, Cao Y, Wang Y, et al. Astaxanthin alleviates cerebral edema by modulating NKCC1 and AQP4 expression after traumatic brain injury in mice. *BMC Neuroscience*. 2016; 17: 1-9.
58. Ji X, Peng D, Zhang Y, Zhang J, Wang Y, et al. Astaxanthin improves cognitive performance in mice following mild traumatic brain injury. *Brain Research*. 2017; 1659: 88-95.
59. Fleischmann C, Shohami E, Heled Y, Horowitz M. Astaxanthin and olive oil pretreatment improves recovery of motor and cognitive skills in a closed head injury TBI model in male Sabra mice. *The FASEB Journal*. 2018; 32: 877.1.
60. Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter M,

- Druschel C, et al. Traumatic spinal cord injury. *Nature Reviews Disease Primers*. 2017; 3: 1-21.
61. Eckert MJ, Martin MJ. Trauma: spinal cord injury. *Surgical Clinics of North America*. 2017; 97: 1031-45.
62. Anjum A, Yazid MD, Fauzi Daud M, Idris J, Ng AM, et al. Spinal cord injury: pathophysiology, multimolecular interactions, and underlying recovery mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21: 7533.
63. Alizadeh A, Dyck SM, Karimi-Abdolrezaee S. Traumatic spinal cord injury: an overview of pathophysiology, models and acute injury mechanisms. *Frontiers in Neurology*. 2019; 10: 282.
64. Leyane TS, Jere SW, Houreld NN. Oxidative stress in ageing and chronic degenerative pathologies: molecular mechanisms involved in counteracting oxidative stress and chronic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23: 7273.
65. Streijger F, So K, Manouchehri N, Tigchelaar S, Lee JH, et al. Changes in pressure, hemodynamics, and metabolism within the spinal cord during the first 7 days after injury using a porcine model. *Journal of Neurotrauma*. 2017; 34: 3336-50.
66. Kalogeris T, Baines CP, Krenz M, Korthuis RJ. Ischemia/reperfusion. *Comprehensive Physiology*. 2016; 7: 113.
67. Jurcau A, Ardelean AI. Oxidative stress in ischemia/reperfusion injuries following acute ischemic stroke. *Biomedicines*. 2022; 10: 574.
68. Chio JC, Punjani N, Hejrati N, Zavvarian MM, Hong J, et al. Extracellular matrix and oxidative stress following traumatic spinal cord injury: physiological and pathophysiological roles and opportunities for therapeutic intervention. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2022; 37: 184-207.
69. Greenhalgh AD, David S, Bennett FC. Immune cell regulation of glia during CNS injury and disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2020; 21: 139-52.
70. Kidd GJ, Ohno N, Trapp BD. Astaxanthin enhances myelination and reduces oxidative stress in a cuprizone-induced mouse model of demyelination. *Journal of Neurochemistry*. 2020; 154: 453-67.
71. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MC, et al. Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us? *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2016; 2016: 7432797.
72. Abbaszadeh F, Jorjani M, Joghataei MT, Raminfar S, Mehrabi S. Astaxanthin ameliorates spinal cord edema and astrocyte activation via suppression of HMGB1/TLR4/NF- κ B signaling pathway in a rat model of spinal cord injury. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2023; 396: 3075-86.
73. Fakhri S, Dargahi L, Abbaszadeh F, Jorjani M. Astaxanthin attenuates neuroinflammation contributed to the neuropathic pain and motor dysfunction following compression spinal cord injury. *Brain Research Bulletin*. 2018; 143: 217-24.
74. Ighodaro OM, Akinloye OA. First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria Journal of Medicine*. 2018; 54: 287-93.
75. Morales M, Munné-Bosch S. Malondialdehyde: facts and artifacts. *Plant Physiology*. 2019; 180: 1246-50.
76. Abbaszadeh F, Jorjani M, Joghataei MT, Mehrabi S. Astaxanthin modulates autophagy, apoptosis, and neuronal oxidative stress in a rat model of compression spinal cord injury. *Neurochemical Research*. 2022; 47: 2043-51.
77. Nair A, Ahirwar A, Singh S, Lodhi R, Lodhi A, et al. Astaxanthin as a king of ketocarotenoids: structure, synthesis, accumulation, bioavailability and antioxidant properties. *Marine Drugs*. 2023; 21: 17.
78. Davinelli S, Saso L, D'Angeli F, Calabrese V, Intrieri M, et al. Astaxanthin as a modulator of Nrf2, NF- κ B, and their crosstalk: molecular mechanisms and possible clinical applications. *Molecules*. 2022; 27: 502.
79. Baev AY, Vinokurov AY, Novikova IN, Dremin VV, Potapova EV, et al. Interaction of mitochondrial calcium and ROS in neurodegeneration. *Cells*. 2022; 11: 706.
80. Khatri N, Thakur M, Pareek V, Kumar S, Sharma S, et al. Oxidative stress: major threat in traumatic brain injury. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets*. 2018; 17: 689-95.
81. Shirian S, Ebrahimi-Barough S, Saberi H, Norouzi-Javidan A, Mousavi SM, et al. Comparison of capability of human bone marrow mesenchymal stem cells and endometrial stem cells to differentiate into motor neurons on electrospun poly(ϵ -caprolactone) scaffold. *Molecular Neurobiology*. 2016; 53: 5278-87.
82. Gur C, Kandemir FM, Caglayan C, Satici E.

- Chemopreventive effects of hesperidin against paclitaxel-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity via amendment of Nrf2/HO-1 and caspase-3/Bax/Bcl-2 signaling pathways. *Chemico-Biological Interactions*. 2022; 365: 110073.
83. Valdivielso JM, Eritja À, Caus M, Bozic M. Glutamate-gated NMDA receptors: insights into the function and signaling in the kidney. *Biomolecules*. 2020; 10: 1051.
84. Stavoe AK, Holzbaur EL. Autophagy in neurons. *Annual Review of Cell and Developmental Biology*. 2019; 35: 477-500.
85. Zhou J, Li XY, Liu YJ, Feng J, Wu Y, et al. Full-coverage regulations of autophagy by ROS: from induction to maturation. *Autophagy*. 2022; 18: 1240-55.
86. Lee D, Hong JH. Niemann-pick disease type C (NPDC) by mutation of NPC1 and NPC2: aberrant lysosomal cholesterol trafficking and oxidative stress. *Antioxidants*. 2023; 12: 2021.
87. Zhang J, Ding C, Zhang S, Xu Y. Neuroprotective effects of astaxanthin against oxygen and glucose deprivation damage via the PI3K/Akt/GSK3 β /Nrf2 signalling pathway in vitro. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2020; 24: 8977-85.
88. Wen X, Huang A, Hu J, Zhong Z, Liu Y, et al. Neuroprotective effect of astaxanthin against glutamate-induced neurotoxicity in HT22 cells via the Nrf2/HO-1 pathway. *Neuroscience Letters*. 2020; 735: 135162.
89. Fathallah S, Abdellatif A, Saadeldin MK. Unleashing nature's potential and limitations: exploring molecular targeted pathways and safe alternatives for the treatment of multiple sclerosis. *Medicine International*. 2023; 3: 42.
90. Elbandy M. Anti-inflammatory effects of marine bioactive compounds and their potential as functional food ingredients in the prevention and treatment of neuroinflammatory disorders. *Molecules*. 2022; 28: 2.
91. Kwatra B, Hussain MS, Bhowmik R, Manoharan S. Reviewing therapeutic and immuno-pathological applications of vitamins and carotenoids. *International Journal of Scientific Research in Science and Technology*. 2020; 7: 287-313.
92. Zhang XS, Zhang X, Wu Q, Li W, Zhang QR, et al. Astaxanthin alleviates early brain injury following subarachnoid hemorrhage in rats: possible involvement of Akt/bad signaling. *Marine Drugs*. 2014; 12: 4291-310.
93. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005; 46: 470-2.
94. Shin EJ, Jeong JH, Chung YH, Kim WK, Ko KH, et al. Role of oxidative stress in epileptic seizures. *Neurochemistry International*. 2011; 59: 122-37.
95. Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2018; 18: 427-34.
96. Pearson-Smith JN, Patel M. Metabolic dysfunction and oxidative stress in epilepsy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017; 18: 2365.
97. Abdulqader YA, Kawy HS, Alkreathy HM, Rajeh NA. The potential antiepileptic activity of astaxanthin in epileptic rats treated with valproic acid. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2021; 29: 418-26.
98. Wang X, Li H, Wang G, He Z, Cui X, et al. Therapeutic and preventive effects of astaxanthin in ischemic stroke. *Frontiers in Nutrition*. 2024; 11: 1441062.
99. Aminullah Y, Naftali Z, Santosa D, Prajoko YW, Azam M, et al. Boosting antioxidant defense: the effect of astaxanthin on superoxide dismutase and malondialdehyde reduction in patients with head and neck cancer receiving cisplatin chemotherapy. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2024; 25: 3741.
100. Wang Y, Liu Y, Li Y, Liu B, Wu P, et al. Protective effects of astaxanthin on subarachnoid hemorrhage-induced early brain injury: reduction of cerebral vasospasm and improvement of neuron survival and mitochondrial function. *Acta Histochemica*. 2019; 121: 56-63.
101. Madireddy S, Madireddy S. Therapeutic strategies to ameliorate neuronal damage in epilepsy by regulating oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and neuroinflammation. *Brain Sciences*. 2023; 13: 784.