

A Review of the Therapeutic Effects of Natural Antioxidant Compounds on the Improvement of Autism Spectrum Disorder

Maryam Faghih Neiresy¹, Akbar Hajizadeh Moghaddam^{1*}, Sedigheh Khanjani Jelodar², Ehsan nazifi³, Farshad Sohbatzadeh Lonbar⁴

¹Department of Animal Science, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

²Faculty of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran

³Department of Plant Sciences, Faculty of Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

⁴Department of Atomic and Molecular Physics, Faculty of Science, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Article Info:

Received: 6 Jan 2023

Revised: 6 May 2023

Accepted: 23 July 2023

ABSTRACT

Introduction: Autism spectrum disorder (ASD) is a progressive multifactorial neurological disease. This disease can be diagnosed before the age of 3 with behavioral disorders. Repetitive and stereotyped behaviors, social interaction disorders, and verbal abnormalities are among the prominent diagnostic features of autism. ASD may be caused by disruptions in the synaptic transmission of different parts of the brain, such as the cerebellum, hippocampus, basal ganglia, amygdala, and prefrontal cortex. In an autistic person, the dynamic imbalance between reactive oxygen species and reactive nitrogen species reduces the antioxidant defense. This can be one of the causes of synaptic disorders between neurons in different parts of the brain. The body responds to oxidative stress with its antioxidant defense system. However, reduced defense capacity or disruption of physiological processes may result in inappropriate responses of the immune system. Recent investigations revealed that the administration of natural antioxidant compounds, such as carotenoids, vitamin C, flavonoids, phenols, and selenium, could increase the antioxidant balance and improve behaviors in ASD. **Conclusion:** Considering the significant role of oxidative stress in tissue damage and the pathophysiology of ASD, using antioxidant compounds could be a useful approach to promote synaptic plasticity in different brain regions and improve ASD symptoms.

Keywords:

1. Autism Spectrum Disorder
2. Social Interaction
3. Antioxidants

*Corresponding Author: Akbar Hajizadeh Moghaddam

Email: a.hajizadeh@umz.ac.ir

مروری بر اثرات درمانی ترکیبات طبیعی آنتی اکسیدان بر بهبود اختلال طیف اوتیسم

مریم فقیه نیرسی^۱، اکبر حاجی زاده مقدم^{۲*}، صدیقه خانجانی جلودار^۲، احسان نظیفی^۲، فرشاد صحبت زاده لنبر^۴

^۱گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
^۲دانشکده بیوتکنولوژی، دانشگاه تخصصی فناوری های نوین آمل، آمل، ایران
^۳گروه علوم گیاهی، دانشکده علوم، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
^۴گروه فیزیک اتمی، دانشکده علوم، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

اطلاعات مقاله:

پذیرش: ۱۲ شهریور ۱۴۰۲

اصلاحیه: ۸ شهریور ۱۴۰۲

دریافت: ۱ اردیبهشت ۱۴۰۲

چکیده

مقدمه: اختلال طیف اوتیسم (ASD) یک بیماری اختلال نورونی پیش رونده چندعاملی است. این بیماری قبل از ۳ سالگی با علائم اختلالات رفتاری قابل تشخیص است. رفتارهای تکراری و کلیشه ای، اختلالات تعاملات اجتماعی و ناهنجاری های کلامی از ویژگی های تشخیصی بارز اوتیسم هستند. ASD ممکن است در نتیجه اختلال در سیناپس های نورونی بخش های مختلف مغز مانند مخچه، هیپوکمپ، عقده های قاعده ای، آمیگدال و قشر پیش پیشانی ظاهر می شوند. در فرد اوتیستیک، عدم تعادل دینامیکی بین گونه های فعال اکسیژن (ROS) و گونه های فعال نیتروژن (RNS) دفاع آنتی اکسیدانی را کاهش می دهد. این می تواند از دلایل اختلالات سیناپسی در نورون ها در قسمت های مختلف مغز باشد. بدن به استرس اکسیداتیو با سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی خود پاسخ می دهد؛ اما کاهش ظرفیت دفاعی و یا اختلال در فرآیندهای فیزیولوژیکی ممکن است به پاسخ های دفاعی نامناسبی منجر شود. تحقیقات اخیر نشان داده اند که تجویز ترکیبات طبیعی آنتی اکسیدان مانند کاروتنوئیدها، ویتامین C، فلاونوئیدها، فنل ها و سلنیوم می تواند موجب افزایش تعادل آنتی اکسیدانی و بهبود رفتارهای خاص در ASD شود. **نتیجه گیری:** با توجه به نقش به سزای استرس اکسیداتیو در آسیب های بافتی و پاتوفیزیولوژی ASD، استفاده از ترکیبات آنتی اکسیدانی می تواند یک رویکرد مفید برای بهبود شکل پذیری سیناپسی در مناطق مختلف مغز و بهبود علائم ASD باشد.

واژه های کلیدی:

۱- اختلال طیف اوتیسم

۲- تعامل اجتماعی

۳- آنتی اکسیدان ها

*نویسنده مسئول: اکبر حاجی زاده مقدم

پست الکترونیک: a.hajizadeh@umz.ac.ir

یکی از اختلالات عصبی پیش‌رونده که با ناهنجاری‌های رفتار اجتماعی مشخص می‌شود، اختلال طیف اوتیسم (ASD)^۱ است. این بیماری نخستین بار توسط کانر از دو کلمه یونانی autos (خود) و ismos (عمل) به‌عنوان عدم علاقه مادرزادی به سایر افراد در سال ۱۹۴۳ معرفی شد (۱). علاوه بر سه ناهنجاری اصلی اختلالات تعامل اجتماعی، نقص زبان و رفتارهای کلیشه‌ای و تکراری، ناهنجاری‌های برجسته دیگری مانند مشکل در یادگیری، اضطراب و حتی خودآزاری نیز در افراد اوتیستیک مشاهده شده است (۲، ۳). این علائم نتیجه اختلال در قسمت‌های مختلف مغز می‌باشد. مغز به دلیل داشتن سلول‌ها، سیناپس‌ها و مدارهای عصبی و نقش حیاتی آن در تحولات و بیان ژن، نقش مهمی در شناخت اجتماعی و یکپارچگی حسی دارد (۱).

آسیب و اختلال عملکرد مخچه نقش مهمی در افزایش خطر ابتلا به ASD دارد، زیرا عملکرد مدارهای مخچه-مخچه که ورودی‌ها و خروجی‌های مناطق درگیر در حرکت و احساسات مانند نواحی حسی-حرکتی و شناختی قشر را کنترل می‌کنند می‌تواند بر رشد قشر مغز و خود مخچه نیز تأثیر بگذارد (۴) این امر به‌نوبه خود می‌تواند در مسیر ابتلا به ASD نقش داشته باشد.

فرآیندهای فیزیولوژیکی مانند یادگیری، حافظه و شناخت توسط نورون‌های هیپوکمپ در طول رشد و بلوغ نورون‌ها با مصرف بالای کلسیم کنترل می‌شوند. ورودی‌های گابا^۲ و نورون‌های گابا^۳ در شكنج دندان‌دار (DG)^۴ هیپوکمپ را کنترل می‌کنند؛ بنابراین، اختلال در نورون‌های سلول‌های شكنج دندان‌دار با اثر بر عملکرد و ساختار هیپوکمپ در بروز ASD نقش دارد (۵).

عقد‌های قاعده‌ای در هماهنگی و پاسخ‌های حرکتی به رفتارهای پاداش نقش دارند. عملکرد صحیح این عقد‌ها به دلیل آزاد شدن دوپامین در هسته‌های ورودی (هسته دمی، پوتامن و اکومبئنس) یا استریاتوم است. اختلالات ارتباطی، اجتماعی و حرکتی مانند عدم تعادل در ASD ممکن است ناشی از ناهنجاری‌های عقد‌های قاعده‌ای باشد. بیشترین جمعیت نورونی استریاتوم نورون‌های خاردار متوسط (MSNs)^۶ هستند که گیرنده دوپامین D1^۵ و گیرنده دوپامین D2^۷ را بیان می‌کنند. کاهش چگالی عددی نورون‌های این بخش می‌تواند باعث عدم تعادل بین ورودی‌های شناختی و حسی-حرکتی در ASD شود (۶).

علیرغم عدم درک درستی از نورون‌های مهاری مسئول رفتارهای اجتماعی در آمیگدال، بر اساس یافته‌های به‌دست‌آمده به نظر می‌رسد که با توجه به نقش آمیگدال در عواطف و یادگیری، توسط ارتباطاتش با هیپوکمپ در حافظه و اضطراب نیز نقش مهمی دارد. بررسی اضطراب در موش‌های اوتیستیک نشان داد که کاهش آنزیم GAD67^۸ در آمیگدال همراه با کاهش گابا نقش مهمی در ایجاد رفتارهای اضطرابی در ASD دارد (۷).

مطالعات انجام‌شده در مغز مدل‌های حیوانی و انسانی مبتلا به ASD، تغییراتی را در ادغام اطلاعات و هم‌گرایی آن‌ها به ساختارهای خروجی توسط نورون‌های قشر پیش‌پیشانی میانی (mPFC)^۹ و انواع سلول‌های مختلف آن، نشان می‌دهد. رفتارهای شبه افسردگی در ASD با کاهش نوروترنسمیترهایی مانند سروتونین و دوپامین در mPFC مرتبط است (۸). همچنین هسته‌های دمی عقد‌های قاعده‌ای برجستگی‌های عصبی را از قشر پیش‌پیشانی پشتی جانبی دریافت می‌کنند و مطالعات نشان می‌دهد که اختلال در این مدار ممکن است منجر به ASD شود (۹).

اگرچه پاتوفیزیولوژی اوتیسم هنوز در دست بررسی است، اما به نظر می‌رسد استرس اکسیداتیو و عدم تعادل ردوکس جزء جدایی‌ناپذیر بیماری‌های عصبی به‌ویژه ASD و اختلال در قسمت‌های متفاوت مغز است. سیستم عصبی مرکزی (CNS)^{۱۰} به دلیل ظرفیت آنتی‌اکسیدانی محدود، نورون‌های CNS نیز ظرفیت محدودی برای سم‌زدایی ROS^{۱۱} دارند. مغز حدود ۲ درصد از توده بدن را تشکیل می‌دهد اما ۲۰ درصد از اکسیژن متابولیک بدن را مصرف می‌کند؛ بنابراین، نیازمند انرژی بیشتر و سطوح بالاتر لیپیدها/کتون‌ها و آهن به‌ویژه در زمان افزایش استرس اکسیداتیو است. عدم تعادل بین آنتی‌اکسیدان‌ها و پرواکسیدان‌ها منجر به تولید ROS و RNS^{۱۲} و درنهایت التهاب عصبی خواهد شد. در شرایط عادی، تعادل دینامیکی ROS/RNS برای تجدید بافت و بقای سلول ضروری است. اکسیداسیون ماکرو مولکول‌هایی مانند DNA و پروتئین، پراکسیداسیون لیپیدی، تغییر در پاسخ ایمنی و حتی اختلالات اپی‌ژنتیکی می‌توانند در نتیجه استرس اکسیداتیو رخ دهند. بیماران اوتیستیک به دلیل سطح پایین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی پلازما و کاهش ظرفیت ذخیره آن در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیرتر هستند. غلظت‌های اکسیژن و نیتروژن فعال و گونه‌های نیتروژن، مانند هیدروکسیل، سوپراکسید و اکسید

^۱ Autism Spectrum Disorder

^۲ Gamma-Aminobutyric Acid

^۳ Dendrite Gyrus

^۴ Medium Spiny Neurons

^۵ Dopamine Receptor D1

^۶ Dopamine Receptor D2

^۷ Glutamic Acid Decarboxylase 67

^۸ Medial Prefrontal Cortex

^۹ Central Nervous System

^{۱۰} Reactive Oxygen Species

^{۱۱} Reactive Nitrogen Species

پدیده‌های مشخص‌کننده ASD را چالش‌برانگیز کند.

ناهنجاری‌های مغزی در ASD مخچه و عدم هماهنگی حرکتی

از وظایف اصلی مخچه، هماهنگی و کنترل حرکات بدن است، اما به دلیل ارتباط بخش خلفی آن با نواحی ارتباطی قشر پیش‌پیشانی در پردازش احساسات و ناهنجاری‌های مربوط به ASD نقش دارد. نقص‌های حرکتی و کاهش حجم مخچه در افراد اوتیستیک می‌تواند ناشی از کاهش سلول‌های پورکنز که به‌عنوان خروجی مخچه محسوب می‌شوند باشد (۱۴، ۱۳). در واقع عدم القای BDNF^{۱۲} کنترل‌کننده رشد دندریتیک سلول‌های پورکنز موجب کاهش انشعابات آن، رشد نابالغ سلول‌های پورکنز و درنهایت کاهش آن‌ها می‌گردد. این امر به‌نوبه خود تعداد سیناپس‌های تحریکی گلوتاماترژیک را کاهش داده و نقص در عملکردهای اجتماعی را به دلیل ارتباط بخش قدامی مخچه با نواحی حسی- حرکتی در پی خواهد داشت. از طرفی گزارش‌های زیادی مبنی بر اینکه استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی ASD بازی می‌کند منتشر شده است. موراگوتسروان و همکاران پیشنهاد کردند که والپروئیک اسید منجر به انحطاط پیش‌رونده سلول‌های پورکنز در مخچه می‌شود (۱۵). برای روشن‌تر شدن آسیب استرس اکسیداتیو بر مخچه، فعالیت‌های آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند کاتالاز (CAT)^{۱۳} و گلوکاتایون پراکسیداز (GPx)^{۱۴} در مدل جدایی از مادر بررسی شد و دریافتند که آسیب اوتیستیک ناشی از MS موجب افزایش پراکسیداسیون لیپیدی و استرس اکسیداتیو می‌گردد (۱۶).

در حالی که ورودی‌های مخچه گلوتاماترژیک بوده، خروجی‌های آن گابائترژیک هستند. گیرنده گابا دارای زیر واحد اصلی گابا A است که تراکم آن در تعادل تحریکی- مهار (E/I)^{۱۵} نقش دارد. تثبیت این زیر واحد به سیگنال دهی صحیح گیرنده‌های mGluR^{۱۶} وابسته است. به این صورت که حضور گابا برای فعالیت و عملکرد صحیح این گیرنده ضروری است. کاهش آنزیم سنتز کننده GAD67، گابا را کاهش داده که موجب افزایش فعالیت mGluR نوع ۵ می‌شود. با این افزایش سیستم گابائترژیک در ASD سعی در کاهش فعالیت این گیرنده به‌منظور کاهش علائم اختلالات اجتماعی داشته است. گیرنده mGluR نوع ۱ در انعطاف‌پذیری LTD^{۱۷} به کمک سلول‌های پورکنز می‌آیند. غیرفعال شدن این گیرنده‌ها اختلالات حرکتی از نوع عدم هماهنگی را موجب می‌شود که در تشخیص زودهنگام ASD نقش مهمی دارد (۶).

نیتریک به‌طور گسترده به‌عنوان واسطه‌های کلیدی آسیب اکسیداتیو و مرگ سلولی گزارش شده‌اند (۱۰).

از آنجایی که استرس اکسیداتیو عدم تعادل بین رادیکال‌های آزاد و آنتی‌اکسیدان‌هاست، بنابراین حفظ سطح بهینه مقدار و عملکرد آنتی‌اکسیدان‌ها اولین خط دفاعی در برابر آسیب‌های استرس اکسیداتیو بوده و از اهمیت زیادی برخوردار است. مطالعات نشان می‌دهند که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های برون‌زا از طریق رژیم غذایی توانسته تا حد زیادی در حفظ ذخیره آنتی‌اکسیدانی، تعادل ردوکس و عملکرد صحیح بدن مثر ثمر واقع شود. به همین دلیل امروزه مطالعه و کاربرد آنتی‌اکسیدان‌های برون‌زا به طرز چشم‌گیری افزایش یافته است. در این مطالعه سعی شد تا به قسمت‌های مختلف مغز درگیر در ASD، اهمیت نقش استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی آن و ارزیابی‌های اولیه در درمان این مسیر با استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدان با کمترین هزینه و عوارض جانبی بپردازیم.

علائم رفتاری اوتیسم

به‌عنوان یک رفتار اساسی برای بقا و تکامل، انسان وابسته به رفتار اجتماعی است که خود از طریق مدارهای عصبی مغزی کنترل می‌شود. ASD یکی از اختلالات عصبی است که با ناهنجاری‌های رفتاری مانند ناتوانی در شروع تعاملات اجتماعی، فقدان تعاملات عاطفی، اختلالات گفتاری زبانی، رفتارهای کلیشه‌ای و تکراری به‌عنوان ویژگی اصلی این سندرم مشخص می‌شود (۱). هیپوکمپ و ارتباط آن با آمیگدال در میانجی‌گری تعاملات اجتماعی مهم است. در مطالعات انجام‌شده از کاهش ضخامت دندریتی در هیپوکمپ به‌عنوان عوامل دخیل در نقص‌های رفتاری مدل‌های انسانی و حیوانی این بیماری نام‌برده شده است (۱۱). نقص در تعاملات اجتماعی در واقع منعکس‌کننده رفتار اجتماعی است. کودکان و مدل‌های حیوانی اوتیستیک تمایل کمتری به برقراری ارتباط با دیگران داشته و گاهی اوقات در مواجهه با افراد غریبه و ناآشنا برای اجتناب اجتماعی رفتارهای خودآزاری از خود نشان می‌دهند. در رفتارهای تکراری و کلیشه‌ای، موش‌ها در صورت مواجهه‌شدن با حیوانی ناآشنا و دریافت سیگنال‌های بویایی، افزایش رفتار گرومینگ را که توسط مداری متفاوت از سایر مدارهای مغزی دخیل در رفتار که توسط قشر مغز کنترل می‌شود از خود به‌عنوان پاسخ رفتاری بروز می‌دهند (۱۲). این اختلالات مرتبط در نواحی مختلف مغز می‌تواند شناسایی

¹² Brain Derived Neurotrophic Factor

¹³ Catalase

¹⁴ Glutathione Peroxidase

¹⁵ Excitatory-Inhibitory

¹⁶ Metabotropic Glutamate Receptor

¹⁷ Long Term Depression

اختلالات حافظه و ناهنجاری در هیپوکمپ

هیپوکمپ به عنوان سازمان دهنده اطلاعات و نقش آن در حافظه، یکی از مهم ترین بخش هایی است که در رفتار اجتماعی و ASD نقش دارد (۱۷). هیپوکمپ از سه ناحیه DG دارای سلول های دانه ای، هیپوکمپ (که شامل سه قسمت CA1، CA2 و CA3 است) و سابیکولوم حاوی سلول های هرمی تشکیل شده است. کاهش سایز سوما CA1 منجر به افزایش مقاومت غشایی نورون های هرمی، افزایش تحریک پذیری نورون های خود هیپوکمپ و در نهایت موجب از دست دادن تقویت حافظه طولانی مدت شده که اختلال در حافظه و یادگیری وابسته به هیپوکمپ را در پی خواهد داشت (۵). اختلال در عملکرد دو قسمت هیپوکمپ و قشر مغز به دلیل اتصالات سیناپسی بینشان با تأثیر بر یکدیگر می توانند باعث افزایش بروز ASD شوند. عملکردهای شناختی وابسته به هیپوکمپ بر تولید نورون های جدید و حفظ ساختارهای دندریتیک تکیه دارند تا شکل پذیری سیناپسی مورد نیاز برای یادگیری و شکل گیری خاطرات جدید را فراهم کنند (۱۸). تشکیل هیپوکمپ به شدت به تغییرات و کاهش آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD)^{۱۸} حساس است و می تواند به طور قابل توجهی عملکردهای یادگیری و حافظه وابسته به هیپوکمپ را با کاهش تولید نورون های جدید و تغییر ساختارهای دندریتیک در هیپوکمپ مختل کند (۱۹). به عنوان مثال، ایجاد خارهای دندریتیک نابالغ تراکم سیناپسی را تغییر داده و موجب کاهش انعطاف پذیری LTP^{۱۹} و نقص در یادگیری می گردد (۱۸). ورودی های گابا و گابائریک رشد و اتصال دندریتیک نورون های نابالغ را کنترل می کنند. درواقع بقای نورون های نابالغ به تأثیر ورودی های گلوتاماترژیک بر گیرنده های NMDA^{۲۰} بستگی دارد که خود تحت تأثیر ورودی های گابائریک است. نورون های گابائریک مسئول هدایت صحیح آکسون های در حال رشد به ناحیه CA3 هستند. هرگونه اختلالات عصبی در نورونز باعث جهت گیری اشتباه آکسون ها به لایه دانه ای و ایجاد نقص های عصبی و شناختی مانند ASD می شود. از طرفی در طی نورونز بیش از حد تخریب سلول های DG بالغ توسط همتایان نابالغ آنها نیز می تواند رخ دهد (۵).

عقددهای قاعده ای و رفتارهای تکراری

استریاتوم که بزرگ ترین ساختار زیر قشری عقددهای

قاعده ای است و در مهارت های حرکتی نقش دارد به دو قسمت شکمی و پشتی تقسیم می شود. بخش پشتی ورودی هایی را از بسیاری از مناطقی مانند هیپوکمپ و قشر حرکتی و حسی دریافت می کند و بخش شکمی با نورون های دوپامینرژیک دخیل در پاداش مرتبط است. تغییراتی مانند افزایش طول درخت دندریتی یا خارهای دندریتی می تواند موجب بروز ASD شود (۶،۹). عملکرد نادرست CaMKII^{۲۱} موجب کاهش دوپامین در قشر پیشانی شده که این امر به نوبه خود اختلال در سیگنال دهی نیگرواستریاتال و در نهایت اختلال در پاداش و رفتارهای تکراری و کلیشه ای می شود (۲۰). در استریاتوم پشتی، نسبت NMDA/AMPA^{۲۲} کاهش یافته و باعث افزایش رفتار گرومینگ می شود. همچنین کمبود نورون های کولینرژیک در استریاتوم پشتی می تواند ریسک ابتلا به بیش فعالی را در افراد اوتیستیک افزایش دهد. تعادل ورودی های مهارتی در استریاتوم و ورودی های تحریکی از قشر مغز به این بخش نقش مهمی در بروز علائم ASD ایفا می کند. همچنین اختلال در تعادل این ورودی ها در عملکرد صحیح و تشکیل سیناپس در سلول های گلیالی مانند آستروسیت ها ویژگی های اصلی ASD را نشان می دهد (۶). ماتوس و همکاران نشان دادند که تزریق VPA با کاهش فعالیت های آنزیم های آنتی اکسیدانی مانند SOD، CAT و GPx در استریاتوم موجب افزایش تولید سوپراکسیدها و H₂O₂، تغییرات ردوکس و کاهش تعاملات اجتماعی در موش های اوتیستیک می شود (۲۱).

آمیگدال و پردازش صحیح احساسات

آمیگدال، ناحیه کوچکی در لوب گیجگاهی ست که به عنوان مهم ترین بخش سیستم لیمبیک از آن یاد می شود. از میان هسته های مختلف آن با عملکردهای متفاوت هسته مرکزی آمیگدال با اتصال به ساقه مغز و هسته جانبی با اتصال به نئوکورتکس، در فعالیتهایی مانند تعدیل سطح هوشیاری، رفتارهای اجتماعی، شناختی و عاطفی، کنترل اضطراب و پردازش حرکات چشمی نقش مهمی دارد (۲۲). با توجه به مطالعات انجام شده، آمیگدال یکی از سه ناحیه قشر، هیپوکمپ و آمیگدال دخیل در نقص های رفتاری و اجتماعی در صورت عدم تعادل سیستم آنتی اکسیدانی است. با افزایش استرس اکسیداتیو کم شدن رشد دندریتیک نورون های آمیگدالار و بیش فعالی آمیگدال در پاسخ به این افزایش رخ داده و اختلالات سیناپسی را با ایجاد اختلال در مدار هیپوکمپ آمیگدال - قشر پیشانی تقویت می کند. درمجموع این رویدادها می تواند

¹⁸ Superoxide Dismutase

¹⁹ Long Term Potentiation

²⁰ N-Methyl-D-Aspartate

²¹ Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase II

²² N-Methyl-D-Aspartate/ A-Amino-3-Hydroxy-5-Methyl-4-Isloxazolepropionic Acid

Xq27.3 که منجر به بیماری سندرم X شکننده (FXS) می‌شود، اشاره کرد. عوامل محیطی به دو دسته پیش از تولد و پس از تولد دسته‌بندی می‌شوند. از عوامل پیش از تولد می‌توان قرار گرفتن در معرض باکتری‌ها، ویروس‌ها و مواد شیمیایی سمی مانند کادمیوم، سرب و برخی از مواد دارویی مانند والپروئیک اسید (VPA)^{۲۳} را نام برد که می‌توانند مسئول بروز ASD باشند. زنان باردار تحت درمان داروی ضد صرع VPA، برای تقویت سیگنالینگ گابا، پنج برابر بیشتر احتمال دارد تا فرزندان اوتیستیک به دنیا بیاورند (۶). سابقه طولانی مطالعات در زمینه عوامل پس از تولد نشان می‌دهد که فاکتورهایی مانند زایمان نارس، وزن کم هنگام تولد، هیپوکسی و قرار گرفتن در معرض استرس با فنوتیپ‌های اوتیسم در ارتباط‌اند. مطالعات نشان می‌دهند که القای استرس در روزهای ابتدایی تولد می‌تواند با افزایش استرس اکسیداتیو آسیب شدیدی به مخچه وارد کند (۳۳). حاجی‌زاده و همکاران نشان دادند که مدل جدایی از مادر به مدت ۹ روز و روزی ۳ ساعت پس از تولد منجر به اختلالات شدید نورون‌زایی در مخچه، اختلالات اجتماعی و حرکتی و رفتارهای تکراری می‌شود (۳۴). جدای از موارد نام‌برده، استرس و کهولت سن پدر از دیگر عوامل بروز این بیماری هستند (۳۵).

همه این عوامل به‌نوعی در ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش احتمال ابتلا به ASD دخیل هستند. در شرایط طبیعی، سیستم آنتی‌اکسیدانی طبیعی بدن با به‌کارگیری سیستم‌های آنزیمی مختلف روش‌های متفاوتی را برای کاهش آسیب اکسیداتیو و مرگ نورون‌ها توسط آن از خود نشان داده است؛ بنابراین حفظ تعادل پرواکسیدان-آنتی‌اکسیدان با فرآیند محافظت عصبی در برابر استرس اکسیداتیو مرتبط است (۳۶، ۳۷).

سیستم اکسیداتیو و آسیب آن در اتیولوژی اوتیسم

بقای سلولی و تجدید بافت‌ها در گروی تعادل ردوکس است. عدم تعادل بین آنتی‌اکسیدان‌ها و پرواکسیدان‌ها می‌تواند استرس اکسیداتیو را ایجاد کند. در شرایط طبیعی گاهی استرس اکسیداتیو خفیف (Eustress) که از علل اصلی التهاب عصبی و تداخل در فعالیت نورونی است در نتیجه کاهش گونه‌های فعالی مانند ROS ها و اختلال در عملکرد آنزیم‌های نام‌برده رخ می‌دهد؛ اما این وضعیت بلافاصله توسط بدن با هموستاز ROS و تعادل بین سیستم آنتی‌اکسیدانی و رادیکال‌های آزاد مهار می‌شود. اندامک‌هایی مانند میتوکندری، پروتئازوم، شبکه آندوپلاسمی و پراکسی زوم‌ها در این

توضیح جذابی برای اختلالات رفتاری و شناختی ناشی از استرس اکسیداتیو باشد (۲۳). بررسی پاتوفیزیولوژی اضطراب در موش‌های اوتیستیک نشان داد که با توجه به وابسته بودن سنتز گابا به GAD67، کاهش ۵۰ درصدی این آنزیم در آمیگدال نقش مهمی در کاهش گابا، افزایش اضطراب در موش‌ها و ایجاد این بیماری دارد (۷). همان‌طور که گفته شد، آمیگدال در تجزیه و تحلیل حالت عاطفی و حرکات چشم دخیل بوده و در صورت کاهش پاسخ مدارهای عصبی، بیش‌فعالی و اختلالات رفتاری در تبیین، پیش‌بینی و پاسخ مناسب به حالات ذهنی خود و دیگران را در پی خواهد داشت. به توانایی دادن پاسخ مناسب به این رفتارها نظریه ذهن گفته می‌شود که آمیگدال، لوب‌های گیجگاهی و قشر پیش‌پیشانی میانی در آن نقش دارند (۲۴، ۲۵).

قشر پیش‌پیشانی میانی و تعاملات اجتماعی

mPFC که ۶ لایه دارد، خود به چهار زیر منطقه طبقه‌بندی می‌شود: قشر کمربندی قدامی، قشر زیر لیمبیک، ناحیه پیش‌مرکزی میانی و قشر پیش‌لیمبیک (۸). این ناحیه به دلیل نورون‌های برون‌افکنی لایه عمیق (لایه‌های ۵ و ۶ (L5/6)) یک منبع بالقوه برای اوتیسم بوده و به‌شدت در تعاملات و رفتار اجتماعی دخیل است (۲۶)؛ زیرا mPFC از طریق این نورون‌ها ارتباط قابل‌توجهی با ناحیه قشر مغز دارد. نورون‌های لایه L5 که به هسته میانی تالاموس ارسال می‌شوند، با کاهش مقاومت ورودی و انتقال‌کننده سیناپسی در mPFC در رفتار اجتماعی نقش دارند (۸). در نتیجه تعادل فعالیت عصبی E/I در mPFC در رفتار اجتماعی دخیل است. نتیجه تغییر در فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی باعث تغییر در تعداد، فعالیت و مورفولوژی نورون‌های واسطه‌ای گابائریک شده که می‌تواند عدم تعادل E/I در ASD را باعث شود. این تغییرات اختلالات رفتاری شناختی را به دلیل وجود مدار پیش‌پیشانی-آمیگدال در پی خواهد داشت (۲۷-۲۸، ۸).

اتیولوژی ASD

اگرچه علت ناهنجاری‌های رفتار اجتماعی در اوتیسم هنوز نامشخص است، اما در حال حاضر بسیاری از ژن‌ها، عوامل محیطی و یا اثر متقابل هردوی این عوامل بر یکدیگر نقش مهمی در ابتلا به اوتیسم دارند (۳۳). از عوامل ژنتیکی می‌توان به جهش در ژن کدکننده پروتئین ۲ متصل‌شونده به متیل-CpG (MeCP2) CpG و افزایش تکرار سه نوکلئوتیدی در ژن عقب‌ماندگی ذهنی X شکننده ۱ (FMR1) در کروموزوم

²³ Valproic Acid

اکسیداتیو و نقش احتمالی آن در آسیب‌شناسی ASD است. گزارش شده است که ناهنجاری‌های فیزیولوژیکی مشخص‌کننده ASD مانند استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و اختلال بصورت التهاب/ایمنی می‌توانند با ایجاد آسیب‌های مغزی، در پردازش رفتار اجتماعی، حافظه، هماهنگی‌های حسی-حرکتی و گفتاری در بروز علائم اوتیسم نقش داشته باشند (۴۰). برای مثال، MDA در طی پراکسیداسیون لیپیدی باعث سفتی غشا و درنهایت مرگ سلولی می‌گردد. حاجی‌زاده و همکاران نشان دادند که مدل جدایی از مادر سطح MDA را در مخچهٔ موش‌های اوتیستیک افزایش داده و موجب القای استرس اکسیداتیو در حیوان شده است (۴۱، ۳۴). همچنین، اختلالات یادگیری در افراد اوتیستیک حاکی از نقش احتمالی NO به‌عنوان یک پیام‌رسان ثانویهٔ درون‌سلولی و برون سلولی و همچنین یک انتقال‌دهندهٔ عصبی در CNS و سیستم عصبی محیطی (PNS)^{۲۶} است. میزان کم آن در فرآیندهای حافظه و یادگیری و رشد عصبی در CNS دخیل بوده و می‌توان گفت که اثرات محافظت عصبی دارد؛ اما مقدار بیش‌ازحد آن به‌عنوان یک رادیکال آزاد فعال سمی در CNS شناخته شده و می‌تواند استرس اکسیداتیو را به نوروها القا کرده، درنتیجه عملکرد آن‌ها را مختل کند. افزایش NO درنتیجهٔ افزایش آنزیم

تعادل نقش مهمی دارند. استرس اکسیداتیو منجر به تغییرات زیادی مانند افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، اکسیداسیون ماکرومولکول‌هایی مانند DNA و پروتئین‌ها، کاهش متیلاسیون DNA، التهاب، تغییراتی در پاسخ‌های ایمنی و همچنین اختلالات اپی‌ژنتیکی می‌شود. در شرایط عادی، یک تعادل دینامیکی بین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تولید ROS/RNS وجود دارد. این مجموعه شامل سوپر اکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2)، هیدروکسیل (OH^-) پراکسی نیتريت ($ONOO^-$)، نیتروژن دی‌اکسید (NO_2)، نیتریک اکسید (NO) و مالون دی‌آلدهید (MDA) می‌باشد (جدول ۱). توانایی این سیستم به عملکرد صحیح مجموعهٔ عظیمی از پروتئین‌ها بستگی دارد که عمده‌ترین آن‌ها آنزیم‌های GPx، CAT و SOD است. سد خونی-مغزی (BBB)^{۲۷} مجهز به یک سیستم دفاعی در برابر افزایش گلوتاتیون (GSH)^{۲۸}، GPx و CAT در زمان افزایش استرس اکسیداتیو است. (۳۸). افزایش ROS با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، یکپارچگی BBB را از بین برده و با افزایش سمیت نورونی در استرس اکسیداتیو و انواع بیماری‌های عصبی مانند اوتیسم مشاهده می‌شود (۳۹، ۳۸). کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی، افزایش نشانگرهای استرس اکسیداتیو در خون بیماران مبتلا به ASD و یا متابولیسم نادرست آن‌ها، همگی نشان‌دهندهٔ افزایش استرس

جدول ۱- انواع رادیکال‌های آزاد- نحوهٔ تولید و کارکرد آن‌ها

گونه	انواع رادیکال‌ها	تولید	کارکرد
ROS	O_2^-	محصول جانبی متابولیسم طبیعی اکسیژن- در طی دم نیز وارد بدن می‌شود	سیگنالینگ سلولی، هموستاز و عامل کاهندهٔ سیتوکروم c
	H_2O_2	پروتونه شدن O_2^-	به دلیل توانایی عبور از غشای سلولی و آسیب به DNA برای سلول‌ها سمی است
	OH^-	از طریق واکنش با فلز توسط H_2O_2 تولید می‌شود	واکنش با انواع ماکرومولکول‌هایی مانند پروتئین و DNA
RNS	$ONOO^-$	در طی واکنش‌های طبیعی بدن مانند انتقال نوروترنسمیتری یا فاگوسیتوز از طریق واکنش بین O_2 و NO تولید می‌شود	نیترا ته کنندهٔ قوی پروتئین‌ها و اکسید کنندهٔ DNA
	NO_2	در طی پروتونه شدن $ONOO^-$ تولید می‌شود	بر روی مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی پلازما مؤثر است
	NO	با اثر نیتریک اکساید سنتاز بر آرژنین درون سلولی ساخته می‌شود	تحریک فعالیت پروتئین کینازها و گوانیلات سیکلاز

²⁴ Blood Brain Barrier²⁵ Glutathione²⁶ Peripheral Nervous System

در CNS است. از طرفی گلسه و همکاران شاهد افزایش فعالیت SOD در گلبول‌های قرمز کودکان اوتیستیک بودند درحالی‌که وانگ و همکاران فعالیت کمتری را مشاهده کردند (۴۲). علاوه بر دو آنزیم فوق، کاتالاز یکی از مهم‌ترین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی است. گزارش شده است که کاتالاز در شرایط التهابی و سرکوب آپوپتوز نقش دارد که همگی با استرس اکسیداتیو مرتبط هستند. نشان داده شده است که کاتالاز به‌عنوان یک بیومارکر دفاعی آنزیمی، به‌طور قابل توجهی در سرم افراد اوتیستیک به‌منظور مکانیسم جبرانی برای خنثی کردن گونه‌های فعال افزایش یافته است (۴۵).

اما در صورت مواجهه ارگانیسم با غلظت بسیار بالایی از ROS ها، سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانی به خطر افتاده و دیگر بدن به‌تنهایی قادر به مقابله با این افزایش نمی‌باشد. برای جبران این کمبود آنتی‌اکسیدانی، بدن می‌تواند از طریق مکمل‌های غذایی و داروها آنتی‌اکسیدان‌های برون‌زای طبیعی را دریافت کند. مهار رادیکال‌های آزاد توسط ترکیبات آنتی‌اکسیدانی در گروهی اهدای الکترون به رادیکال آزاد و مهار آسیب سلولی است. ازجمله مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به ترکیبات کاروتنوئیدها، ویتامین‌ها، فلاونوئیدها، فنول‌ها و سلنیوم اشاره کرد (۴۶).

انواع آنتی‌اکسیدان‌های برون‌زای طبیعی کاروتنوئیدها

بیشتر کاروتنوئیدها از اسکلت هیدروکربنی خطی متشکل از ۴۰ کربن تشکیل شده‌اند که اکثر مواقع نقش رنگ‌دانه ترکیبات زیستی را ایفا می‌کنند؛ اما اخیراً مطالعه آن‌ها نشان داده است که حلقه‌های اشباع‌نشده در ساختارشان مسئول مهار رادیکال‌های آزاد به‌ویژه رادیکال پراکسیل (HO_2) است؛ به عبارت دیگر، کاروتنوئیدها دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند (۴۷). Edge و همکاران دریافتند که فعالیت آنتی‌اکسیدانی کاروتنوئیدها تابعی از غلظت اکسیژن است. به این صورت که در صورت غیاب اکسیژن این ترکیبات حفاظت بالای آنتی‌اکسیدانی را از خود نشان می‌دهند (۴۸). ویانا و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان دادند که نانو لوتئین به‌عنوان یک کاروتنوئید محلول در چربی توانست با بهبود مسیر آنتی‌اکسیدانی و کاهش آپوپتوز در هیپوکمپ، اختلالات رفتاری و اضطراب را در موش‌های ماده اوتیستیک کاهش دهد (۴۹). استاگزانتین یکی دیگر از انواع کاروتنوئیدهاست. حاجی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که استاگزانتین به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدان با

iNOS^{۲۷} رخ می‌دهد. iNOS یک آنزیم وابسته به کلسیم است که در صورت فعال شدن می‌تواند موجب سمیت گیرنده NMDA و اختلال در حافظه و یادگیری شود. افزایش iNOS و اختلالات یادگیری در افراد اوتیستیک در نوروپاتوفیزیولوژی و در نتیجه آسیب‌شناسی روانی اوتیسم دخیل است (۴۲). در این شرایط، اولین سد دفاعی بدن در برابر تغییرات حاد یا مزمن ردوکس، سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زا است. از شواهد اولیه کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی درون‌زای مرتبط با ASD می‌توان به تغییرات در فعالیت‌های آنزیمی SOD، GPx، CAT و همچنین پلی‌مورفیسم در ژن‌های دخیل در متابولیسم آنزیم غیر آنتی‌اکسیدانی GSH اشاره کرد. مطالعات حیوانی نشان داده است که به دلیل کم بودن سطح فعالیت آنزیمی SOD و GPx در نرها نسبت به ماده‌ها، آسیب اکسیداتیو و به دنبال آن ابتلا به ASD در جنس نر ۴ برابر بیشتر از جنس ماده است (۳۸).

GSH یا گلوتاتیون احیا شده، با خواص آنتی‌اکسیدانی بالای خود با مهار ROS، از عملکردهای سلولی محافظت کرده و با حفظ بقای سلولی در پاسخ‌های اکسیداتیو دخیل است. مشخص شده است که هرگونه تغییرات ژنتیکی در مسیرهای مرتبط با این آنزیم با اوتیسم و رفتارهای اوتیستیک نقش دارد. کودکان به دلیل سطح پایین طبیعی GSH از زمان لقاح تا نوزادی نسبت به بزرگسالان در برابر استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیرتر هستند. غلظت‌های بالاتر گلوتاتیون اکسید شده (GSSG)، غلظت‌های پایین‌تر GSH و کاهش نسبت ردوکس آن (GSH/GSSG) با شدت ASD و مشکلات گوارشی در پی آن مرتبط است (۴۳، ۳۸).

با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در اوتیسم تولید H_2O_2 بیش از حد افزایش می‌یابد. (۴۴). SOD با اثرات محافظتی قوی خود O_2^- را که یکی از گونه‌های فعال اکسیژن است به H_2O_2 و O_2 تبدیل می‌کند. سپس GPx هیدروژن پراکسید را به آب کاتالیز می‌کند. گزارش‌های متناقضی در مورد فعالیت این آنزیم وجود دارد. طبق مطالعات انجام‌شده توسط آکیول و همکاران مشاهده شده است که فعالیت آنزیم SOD در اوتیسم تغییری نمی‌کند؛ درحالی‌که غلظت O_2^- به دلیل عدم تعادل ردوکس افزایش می‌یابد. در این میان فعالیت GPx برای جبران عدم فعالیت SOD افزایش می‌یابد؛ بنابراین گفته می‌شود یکی از دلایل افزایش گلوتاتیون پراکسیداز در اوتیسم همین عدم فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز

²⁷ Induced Nitric Oxide Synthetase

در بافت هیپوکمپ مغز و افزایش ضخامت لایه‌ی CA1 آن موجب بهبود حافظه و عملکردهای شناختی شد (۵۸).

فلاونوئیدها

فلاونوئیدها از اسیدآمین‌های آروماتیک مانند فنیل آلانین و تیروزین در گیاهان تشکیل می‌شوند. فلاونوئیدها عموماً به‌عنوان مشتقات گلیکوزید در گیاهان یافت شده و در ادویه‌جات، سبزی، انواع میوه‌ها و چای وجود دارند. این ترکیبات در گیاهان نقش تنظیم‌کنندهٔ فسفریلاسیون و محافظ استرس اکسیداتیو با حذف ROS ها را ایفا می‌کنند (۵۹). فعالیت آنتی‌اکسیدانی این ترکیبات به اثرات مهاري آن‌ها بر تولید رادیکال‌ها و به دام انداختن انواع ROS و RNS است (۶۰). فلاونوئیدها به‌طور خاص تمایل به بیگانه‌خواری سوپراکسیدها داشته و به حذف مقدار اضافی آن‌ها کمک می‌کنند. از طرفی OH⁻ تمایل بالایی به ترکیب شدن با ترکیبات آروماتیک دارد. به همین دلیل فلاونوئیدها هم با دارا بودن اسیدآمین‌های آروماتیک میل زیادی به واکنش با OH⁻ از خود نشان می‌دهند (۶۱)؛ اما این واقعیت وجود دارد که فلاونوئیدها به‌سرعت در سیستم گوارشی به ترکیبات غیرفعال تجزیه می‌شوند (۵۹). در میان فلاونوئیدها، هسپرتین یک ترکیب طبیعی است که خواص محافظتی در برابر پراکسی نیتريت و پراکسید هیدروژن را از خود نشان داده است. حاجی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۸ نشان دادند که تیمار موش‌های اوتیستیک با نانو هسپرتین توانست با افزایش فعالیت آنزیم‌های CAT، SOD، GPx موجب حفاظت از سلول‌های پورکنژ مخچه و بهبود اختلالات رفتاری گردد (جدول ۲) (۶۲). مطالعهٔ بابائی و همکاران در سال ۱۴۰۲ نشان داد که عصارهٔ هیدروالکلی پنیرک بعنوان گیاهی سرشار از ترکیبات فلاونوئیدی، توانست با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی خود با افزایش تعداد و تراکم نورونی در بخش متراکم جسم سیاه موجب بهبود اختلالات نورونی پارکینسون شود (۶۳).

فنل‌ها

گروه وسیعی از ترکیبات فنلی به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف کاربردهای فراوانی در پزشکی دارند. ترکیبات فنلی با انتقال یک کاتیون هیدروژن از گروه هیدروکسیل ساختار خود به رادیکال‌های آزاد، موجب کاهش و یا مهار آن‌ها می‌شوند. این ویژگی در ترکیبات فنلی با کاهش خطرات بیماری‌های تخریب عصبی مانند آلزایمر و اوتیسم مرتبط است (۴۸). از انواع ترکیبات فنلی می‌توان به اوژنول، کوئرستین، گالیک

بیان Bcl₂ و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان پستان، بدون آسیب به سلول‌های غیر سرطانی، باعث مرگ سلول‌های سرطانی شد (۵۰). آل-امین و همکاران در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که استاگزانتین در مدل حیوانی اوتیسم ناشی از VPA با کنترل وضعیت استرس اکسیداتیو و نشانگرهای زیستی آن مانند CAT، SOD و GSH موجب بهبود رفتارهای اوتیستیک شد (جدول ۲) (۵۱).

ویتامین C

ویتامین C یا آسکوربیک اسید (AA)^{۲۸} یک ترکیب محلول در آب است که دارای دو گروه هیدروکسیل قابل یونیزاسیون می‌باشد. آنیون آسکوربات که شکل غالب در PH فیزیولوژیکی است یک عامل کاهندهٔ قوی است که به رادیکال آسکوربات و اسید دهیدروآسکوربیک (DHA)^{۲۹} تبدیل می‌شود که دو نوع متفاوت از ویتامین C می‌باشند (۵۲). مغز ارگانی است که بیشترین میزان آسکوربات را دارا بوده، درحالی‌که نورون‌ها بیشترین غلظت (۱۰ mmol/L) را به خود اختصاص داده‌اند (۵۳). رادیکال آسکوربات نسبتاً پایدار بوده و در غلظت متعادل خود در پلاسما (۱۰ μg/mL) یک آنتی‌اکسیدان قوی در برابر رادیکال HO₂ است (۵۲). همچنین در مصرف خوراکی، آسکوربات نسبت به DHA توانایی نفوذ بیشتری به CNS دارد. بسیاری از فرآیندهای غیر اکسیدانی مانند بیوسنتز کلاژن، تیروزین و هورمون‌های پپتیدی و همچنین میلین‌سازی در گروهی حضور AA است (۵۳). ویتامین C به لحاظ شیمیایی قادر به واکنش با انواع ROS ها بوده و به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان محلول در آب عمل می‌کند. ازجمله واکنش‌های آنتی‌اکسیدانی آن می‌توان به حذف اکسیژن مولکولی، HO₂ و غیرفعال سازی O₂⁻ اشاره کرد (۴۷). نشان داده شده است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی ویتامین C با اثر آنتی‌اکسیدانی خود با اختلال حافظه در هیپوکمپ موش‌های صحرایی مقابله می‌کند (۵۴). یولی و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان دادند که کمبود مصرف ویتامین C می‌تواند با فنوتیپ اوتیسم مرتبط باشد (۵۵). نایان و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که عسل kelulut می‌تواند با دارا بودن میزان زیادی از ویتامین C تعادل ردوکس را در ردهٔ سلولی لنفوبلاستوئید اوتیسم بهبود ببخشد (۵۶). همچنین پانگرازی و همکاران اظهار داشتند که ویتامین C می‌تواند با افزایش GSH/GSSG میزان GSH را به سطح نرمال بازگرداند (جدول ۲) (۵۷). مرادی و همکاران در سال ۱۴۰۲ نشان دادند که عصارهٔ جوانهٔ گندم سرشار از ویتامین C با کاهش سطح MDA با القای نورون‌زایی

²⁸ Ascorbic Acid

²⁹ Dehydroascorbic Acid

GPx می‌باشد. مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت GPx با سطوح سلنیوم مرتبط است و کمبود آن موجب کاهش فعالیت GPx، آسیب اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری می‌گردد. کاهش سلنیوم در افراد اوتیستیک موجب کاهش GPx در گلبول‌های قرمز و عدم مهار پراکسیداسیون لیپیدی توسط آن شده که مهر مثبتی بر شکل‌گیری استرس اکسیداتیو در بیماران ASD و نقش اساسی آن در محافظت سلول‌های عصبی است (۳۸، ۴۸). سلنوپروتئین نوع P (SeLP) مولکولی کلیدی در انتقال، ذخیره و متابولیسم سلنیوم در بافت مغز است؛ بنابراین تغییرات آن نقش مهمی در تغییرات سطوح سلنیوم در بدن دارد (۳۸). وو و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که مکمل سلنیوم با تغییر سطوح نوروترنسمیتر مونوآمین در بافت مغز، کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی در هیپوکمپ موجب بهبود اختلالات یادگیری و ناهنجاری‌های رفتاری شده است (جدول ۲) (۶۶).

نتیجه‌گیری

اعتقاد بر این است که تعامل بین عوامل ژنتیکی و

اسید و هایپرسیسین اشاره کرد. حاجی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۲۲ نشان دادند که نانوذره کوئرستین با کاهش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در مخچه موجب بهبود ناهنجاری‌های رفتاری در موش‌های اوتیستیک مدل جدایی از مادر شد (۳۴). هایپرسیسین دارای ترکیبات فنلی مانند کلروژنیک اسید و کافئیک اسید است (۶۴). حاجی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۲۰ نشان دادند که هایپرسیسین با اثر ضدالتهابی خود از طریق سرکوب فاکتورهای التهابی و تعدیل سطح نوروترنسمیترهایی همچون دوپامین موجب کاهش رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش‌های مدل جدایی از مادر شبه اوتیسمی گردید (۶۵). همچنین حاجی‌زاده و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان دادند که استفاده از نانوذره گالیک اسید به مدت ۴ هفته به روش خوراکی، با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش استرس اکسیداتیو، بهبود یادگیری و حافظه را در موش‌های اوتیسمی القا شده با VPA در پی داشت (جدول ۲) (۳۵).

سلنیوم

سلنیوم یک کو فاکتور ضروری برای فعالیت آنزیم

جدول ۲- مقایسه تغییرات میزان آنزیم‌ها و نشانگرهای استرس اکسیداتیو پس از تیمار با ترکیبات آنتی‌اکسیدان در اوتیسم. داده‌ها به‌صورت میانگین ارائه شده‌اند؛ گروه کنترل در مقایسه با بیمار: $P < 0.05^*$ ، $P < 0.01^{**}$ ، $P < 0.001^{***}$. گروه بیمار در مقایسه با گروه تیمار شده: $P < 0.05^*$ ، $P < 0.01^{**}$ ، $P < 0.001^{***}$.

نشانگر زیستی	نمونه کنترل	نمونه بیمار	P-Value	تیمار شده با	تغییرات آنزیمی	P-Value
CAT	~۱۲ (%)	~۶/۳ (%)	*	استاگزانتین	~۱۴/۲ (%)	++
	۲/۳ (nmol/min/mL)	۱/۵ (nmol/min/mL)	-	ویتامین C	بدون تغییر	
	۲۹/۷۶ (U/mg protein)	۶/۰۴ (U/mg protein)	***	هسپرتین	۲۵/۶۲ (U/mg protein)	+++
	۱۳۴/۹۳ (U/mg protein)	۴۸/۷۰ (U/mg protein)	***	کوئرستین	۱۳۵/۶۶ (U/mg protein)	+++
	~۳۲۰ (U/mg protein)	~۵۰ (U/mg protein)	***	گالیک اسید	~۱۱۵ (U/mg protein)	+
	۴۲ (U/mg protein)	۱۳ (U/mg protein)	**	سلنیوم (U/mg protein)	۳۵ (U/mg protein)	++
GPx	گزارش نشده است	گزارش نشده است	-	استاگزانتین	گزارش نشده است	
	۰/۰۳۲ (nmol/min/mL)	۰/۱۸ (nmol/min/mL)	-	ویتامین C	۰/۰۹ (nmol/min/mL)	+
	۲۱/۲۰ (U/mg protein)	۳/۱۵ (U/mg protein)	***	هسپرتین	۱۷/۴۷ (U/mg protein)	+++
	۱۶۳/۶۱ (U/mg protein)	۵۱/۳۶ (U/mg protein)	***	کوئرستین	۱۶۷/۱۷ (U/mg protein)	+++
	~۱۶۰ (U/mg protein)	~۲۵ (U/mg protein)	***	گالیک اسید	~۱۳۰ (U/mg protein)	+++
	۱۴۹ (U/mg protein)	۷۵ (U/mg protein)	**	سلنیوم	۱۲۰ (U/mg protein)	++

SOD	+	~۲۷ (%)	استاگزانتین	*	~۹ (%)	~۱۳ (%)
	+	۲/۰۴ (U/mL)	ویتامین C	*	۸۲/۴ (U/mL)	۲/۵۳ (U/mL)
	+++	۸۵/۶۸ (% inhibition)	هسپرتین	***	۶۵/۳۳ (% inhibition)	۸۳/۴۲ (% inhibition)
	+++	۹۷/۸۹ (U/mg protein)	کوئرستین	***	۶۲/۷۷ (U/mg protein)	۹۸/۳۵ (U/mg protein)
	+	۲۰ (U/mg protein)	سلنیوم	**	۱۰ (U/mg protein)	۲۹ (U/mg protein)
MDA	+	~۳۸ (nmol/ml)	استاگزانتین	*	~۵۹ (nmol/ml)	~۳۱ (nmol/ml)
	-	۰/۲۶ (μM)	ویتامین C	*	۰/۳۰ (μM)	۰/۲۱ (μM)
	+++	۰/۰۳ (μg/mg protein)	هسپرتین	***	۰/۷۰ (μg/mg protein)	۰/۱۱ (μg/mg protein)
	+++	۰/۱۷ (μg/mg protein)	کوئرستین	***	۰/۸۲ (μg/mg protein)	۰/۱۵ (μg/mg protein)
	++	۱۵ (nmol/mg protein)	سلنیوم	**	۲۵ (nmol/mg protein)	۱۲/۵ (nmol/mg protein)
GSH	+++	~۱/۵ (nmol/mg)	استاگزانتین	***	~۰/۱۱ (nmol/mg)	~۱/۶ (nmol/mg)
		افزایش GSH/GSSG		-	کاهش	
	++	۰/۱۹ (mg/g wet protein)	هسپرتین	***	۰/۱۱ (mg/g wet protein)	۰/۳۴ (mg/g wet protein)
	+++	۰/۳۰ (mg/gr protein)	کوئرستین	***	۰/۱۰ (mg/gr protein)	۰/۳۵ (mg/gr protein)
	++	۴۰ (μg/mg protein)	سلنیوم	**	۲۰ (μg/mg protein)	۵۱ (μg/mg protein)

تجزیه

داده‌اند که بعد از دانستن مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی و اهمیت آن در سیستم‌های بیولوژیکی، مداخلات درمانی کاهش‌دهنده استرس اکسیداتیو، می‌تواند علائم افراد اوتیستیک را کاهش دهد. یکی از این مداخلات استفاده از آنتی‌اکسیدان‌ها، از نوع برون‌زا است. این ترکیبات می‌توانند از مسیرهای متعدد تعادل ردوکس را برقرار کنند. به‌عنوان مثال با حذف مستقیم و یا شناسایی زنجیره‌های اکسیداتیو و رادیکال‌های آزاد به این ترکیبات متصل، موجب پایداری و حفظ مقدار آن‌ها در محدوده نرمال و درنهایت کاهش آسیب اکسیداتیو شوند. این مطالعه استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی برون‌زا به‌عنوان بخشی از رژیم غذایی انسان را جدای از کاهش آسیب اکسیداتیو، به دلیل در دسترس و مقرون‌به‌صرفه بودن با کمترین عوارض جانبی به‌عنوان چشم‌اندازی مفید در بهبود اختلال طیف اوتیسم پیشنهاد می‌کند.

محیطی مانند ناهنجاری در ژن‌های استرس اکسیداتیو، تعدادی از تأثیرات تهدیدکننده در دوران قبل یا پس از زایمان می‌تواند از علل اصلی ابتلا به ASD باشد. افزایش ROS و عدم تعادل بین آنتی‌اکسیدان‌ها و پرواکسیدان‌ها موجب کاهش توانایی بدن برای مقابله با اثرات مضر استرس اکسیداتیو و ایجاد فرآیندهای نامطلوبی مانند تخریب ساختار پروتئین، کاهش متیلاسیون DNA و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود. این عوامل منجر به آسیب‌های مغزی در بافت‌های مختلف مغز مانند قشر پیش‌پیشانی، هیپوکمپ، آمیگدال، عقده‌های قاعده‌ای و مخچه شده که همگی منجر به بروز علائم بالینی اوتیسم می‌گردد. همچنین شواهد نشان داده‌اند که شدت علائم مشخصه ASD با استرس اکسیداتیو مرتبط است. با این حال، مکانیسم‌های تشدید ASD توسط ROS و RNS همچنان نیازمند بررسی و شواهد روشن‌تری است؛ اما بسیاری از مطالعات تحقیقی نشان

1. Barak B, Feng G. Neurobiology of social behavior abnormalities in autism and Williams syndrome. *Nat Neurosci J.* 2016; 19(5): 647-55.
2. O'Brien G, Pearson J. Autism and learning disability. *Autism J.* 2004; 8(2): 125-40.
3. Crespi BJ. Autism, psychosis, and genomic imprinting: recent discoveries and conundrums. *Curr Opin Behav Sci J.* 2019; 1(25): 1-7.
4. D'Mello AM, Catherine J, Stoodley C. Cerebro-cerebellar circuits in autism spectrum disorder. *Front Neurosci J.* 2015; 5(9): 408.
5. Hajisoltani R, A. KS, Rahdar M, Davoudi S, Borjkhani M, Hosseinmardi N. Hyperexcitability of hippocampal CA1 pyramidal neurons in male offspring of a rat model of autism spectrum disorder (ASD) induced by prenatal exposure to valproic acid: a possible involvement of Ih channel current. *Brain Res J.* 2019; 1(1708): 188-99.
6. Thabault M, Turpin V, Maisterrena A, Jaber M, Egloff M, Galvan L. Cerebellar and Striatal Implications in Autism Spectrum Disorders: From Clinical Observations to Animal Models. *Int J Mol Sci J.* 2022; 23(4): 2294.
7. Olexová L, Stefánik P, Kršková L. Increased anxiety-like behaviour and altered GABAergic system in the amygdala and cerebellum of VPA rats — An animal model of autism. *Neurosci Lett J.* 2016; 26(629): 9-14.
8. Xu P, Chen A, Li Y, Xing X, Lu H. The medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiol Genomics J.* 2019; 51(9): 432-42.
9. Schuetze M, Park MTM, Cho LYK, MacMaster FP, Chakravarty MM, Bray SL. Morphological Alterations in the Thalamus, Striatum, and Pallidum in Autism Spectrum Disorder. *Neuropsychopharmacology J.* 2016; 41(11): 2627-37.
10. Gjika E, Pal-Ghosh S, Tang A, Kirschner M, Tadvalkar G, Canady J, et al. Adaptation of operational parameters of cold atmospheric plasma for in vitro treatment of cancer cells. *ACS J.* 2018; 10(11): 9269-79.
11. Abuaish S, Al-Otaibi NM, Abujamel TS, Alzahrani SA, Alotaibi AM, AlShawakir YA, et al. Fecal Transplant and Bifidobacterium Treatments Modulate Gut Clostridium Bacteria and Rescue Social Impairment and Hippocampal BDNF Expression in a Rodent Model of Autism. *Brain Sci J.* 2021; 11(8): 1038.
12. McConnell SR. Interventions to Facilitate Social Interaction for Young Children with Autism: Review of Available Research and Recommendations for Educational Intervention and Future Research. *JADD.* 2002; 32: 351-72.
13. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NEIM J.* 2009; 44(2): 489-501.
14. Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neuro sci J.* 2009; 32: 413-34.
15. Morakotsriwan N, Wattanathorn J, Kirisattayakul W, Chaisiwamongkol K. Autistic-Like Behaviors, Oxidative Stress Status, and Histopathological Changes in Cerebellum of Valproic Acid Rat Model of Autism Are Improved by the Combined Extract of Purple Rice and Silkworm Pupae. *Oxid Med Cell Longevity J.* 2016; 10.
16. Hajizadeh Moghaddam A, Eslami A, Khanjani Jelodar S, Ranjbar M, Hasantabar V. Preventive effect of quercetin-Loaded nanophytosome against autistic-like damage in maternal separation model: The possible role of Caspase-3, Bax/Bcl-2 and Nrf2. *Behav Brain Res J.* 2023; 12: 114300.
17. Hoher Camargo SP, Rispoli M, Ganz J, Hong ER, Davis H, Mason R. A Review of the Quality of Behaviorally-Based Intervention Research to Improve Social Interaction Skills of Children with ASD in Inclusive Settings. *JADD.* 2014; 44: 2096-116.
18. Li W, Pozzo-Miller L. Dysfunction of the corticostriatal pathway in autism spectrum disorders. *JNR.* 2020; 98(11): 2130-47.
19. Huang T-T, Leu D, Zou Y. Oxidative stress and redox regulation on hippocampal-dependent cognitive functions. *ABB J.* 2015; 576: 2-7.
20. Pavál D. A Dopamine Hypothesis of Autism Spectrum Disorder. *Dev Neurosci J.* 2017; 39(5): 355-60.
21. Silveira de Mattos BD, Pereira Soares MS, Spohr L, Pedra NS, Teixeira FC, Avila de Souza A, et al. Quercetin prevents alterations of behavioral parameters, delta-aminolevulinic dehydratase activity, and oxidative damage in brain of rats in a prenatal model of autism. *ISDN J.* 2020; 80(4): 287-302.
22. Bellani M, Calderoni S, Muratori F, Brambilla P. Brain anatomy of autism spectrum disorders II. Focus on amygdala. *EPS J.* 2013; 22(4): 309-12.
23. Salim S. Oxidative Stress and the Central Nervous System. *JPET.* 2017; 360(1): 201-5.
24. Frith U, Happe F. Autism: beyond "theory of mind". *Cogn J.* 1994; 50(1-3): 115-32.
25. Dichter GS. Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *DCNS J.* 2022; 14(3): 319-51.
26. Murdaugh DL, Shinkareva SV, Deshpande

- HR, Wang J, Pennick MR, Kana RK. Differential Deactivation during Mentalizing and Classification of Autism Based on Default Mode Network Connectivity. *PLOS ONE J.* 2012; 7(11): e50064.
27. Baroncelli L, Braschi C, Spolidoro M, Begenisic T, Maffei L, Sale A. Brain Plasticity and Disease: A Matter of Inhibition. *Neural Plast J.* 2011; 11.
28. Gogolla N, Takesian AE, Feng G, Fagiolini M, Hensch TK. Sensory Integration in Mouse Insular Cortex Reflects GABA Circuit Maturation. *Neuron J.* 2014; 83(4): 894-905.
29. Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nat J.* 2011; 472(7344): 437-42.
30. Yizhar O, Fenno LE, Prigge M, Schneider F, Davidson TJ, O'Shea DJ, et al. Neocortical excitation/inhibition balance in information processing and social dysfunction. *Nat J.* 2011; 477(7367): 171-8.
31. Nelson SB, Valakh V. Excitatory/inhibitory balance and circuit homeostasis in autism spectrum disorders. *Neuron J.* 2015; 87(4): 684-98.
32. Taleb A, Lin W, Xu X, Zhang G, Zhou Q-G, Naveed M, et al. Emerging mechanisms of valproic acid-induced neurotoxic events in autism and its implications for pharmacological treatment. *Biomed Pharmacother J.* 2021; 137: 111332.
33. Bölte S, Girdler S, Marschik PB. The contribution of environmental exposure to the etiology of autism spectrum disorder. *Cell Mol Life Sci J.* 2018; 15(76): 1275-97.
34. Hajizadeh Moghaddam A, Eslami A, Khanjani Jelodar S, Ranjbar M, Hasantabar V. Preventive effect of quercetin-Loaded nanophytosome against autistic-like damage in maternal separation model: The possible role of Caspase-3, Bax/Bcl-2 and Nrf2. *Behav Brain Res J.* 2023; 12: 114300.
35. Hajizadeh Moghaddam A, Abbasalipour H, Ranjbar M, Khanjani Jelodar S. Effect of Sumac Nano-phytosome on Memory and Oxidative Stress in Valproic Acid-induced Rat Model of Autism Spectrum Disorder. *Guil Uni Med Sci J.* 2021; 29(4): 102-13.
36. Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami S, Hajizadeh Moghaddam A. In vivo protective effects of quercetin against sodium fluoride-induced oxidative stress in the hepatic tissue. *Food chem J.* 2012; 132(2): 931-5.
37. Nabavi SF, Nabavi SM, Latifi AM, Mirzaei M, Habtemariam S, Hajizadeh Moghaddam A. Mitigating role of quercetin against sodium fluoride-induced oxidative stress in the rat brain. *Pharm Biol J.* 2012; 50(11): 1380-3.
38. Bjørklund G, Meguid NA, El-Bana MA, Tinkov AA, Saad K, Dadar M, et al. Oxidative Stress in Autism Spectrum Disorder. *Mol Neurobiol J.* 2020; 57: 2314-32.
39. Zarkovic K. 4-Hydroxynonenal and neurodegenerative diseases. *Mol Aspects Med J.* 2003; 24(4-5): 293-303.
40. Abdel-Salam OME, Youness ER, Mohammed NA, Abu Elhamed WA. Nuclear Factor-Kappa B and Other Oxidative Stress Biomarkers in Serum of Autistic Children. *Open J Mol Integr Physiol J.* 2015; 5(1): 18-27.
41. Jouve L, Engelmann F, Noiro M, Charrier A. Evaluation of biochemical markers (sugar, proline, malonaldehyde and ethylene) for cold sensitivity in microcuttings of two coffee species. *Plant Sci J.* 1993; 91(1): 109-16.
42. Soguta S, Zoroglu SS, Ozyurt H, Yilmaz HR, Ozugurluc F, Sivaslı E, et al. Changes in nitric oxide levels and antioxidant enzyme activities may have a role in the pathophysiological mechanisms involved in autism. *CCA J.* 2003; 331(1-2): 111-7.
43. Gorrindo P, Lane CJ, Lee EB, McLaughlin B, Levitt P. Enrichment of Elevated Plasma F2t-Isoprostane Levels in Individuals with Autism Who Are Stratified by Presence of Gastrointestinal Dysfunction. *PLOS ONE J.* 2013; 8(7): e68444.
44. Cipolla CM, Lodhi IJ. Peroxisomal Dysfunction in Age-Related Diseases. *Trends Endocrinol Metab J.* 2017; 28(4): 297-308.
45. Sadat E, Javaheri SJ, Bigdeli MR, Zibaii MI, Dargahi L, Pouretmad HR. Optogenetic Stimulation of the Anterior Cingulate Cortex Ameliorates Autistic-Like Behaviors in Rats Induced by Neonatal Isolation, Caudate Putamen as a Site for Alteration. *NeuroMol Med J.* 2019; 21: 132-42.
46. Khoshnazar M, Farhadi Maghadam B. Neuroprotective Effect of Alpha-Pinene on Focal Cerebral Ischemia in Rats. *Shefaye Khatam* 2022; 10 (3) :37-47
47. Francenia Santos-Sánchez N, R. S-C, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. *Antioxidants.* 5 ed: IntechOpen; 2019. 23-50 p.
48. Edge R, George Truscott T. Singlet Oxygen and Free Radical Reactions of Retinoids and Carotenoids—A Review. *Antioxidants J.* 2018; 7(1): 5.
49. Viana CE, Bortolotto VC, Machado Araujo SM, Mustafa Dahleh MM, Machado FR, Pereira ADS, et al. Lutein-loaded nanoparticles reverse oxidative stress, apoptosis, and autism spectrum disorder-like behaviors induced by prenatal valproic acid exposure in female rats. *NeuroToxicology J.* 2023; 94: 223-34.
50. Karimian A, Mir Mohammadrezaei F, Hajizadeh

- Moghadam A, Bahadori MH, Ghorbani-Anarkooli M, Asadi A, et al. Effect of astaxanthin and melatonin on cell viability and DNA damage in human breast cancer cell lines. *Acta Histochem J*. 2022; 124(1): 151832.
51. Al-Amin MdM, Rahman MM, Rahman Khan F, Zaman F, Mahmud Reza H. Astaxanthin improves behavioral disorder and oxidative stress in prenatal valproic acid-induced mice model of autism. *Behav Brain Res J*. 2015; 289: 112-21.
52. Li F-J, Shen L, Ji H-F. Dietary Intakes of Vitamin E, Vitamin C, and β -Carotene and Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *JADD*. 2012; 31(2): 253-8.
53. Kocot J, Luchowska-Kocot D, Kielczykowska M, Musik I, Kurzepa J. Does Vitamin C Influence Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders? *Nutrients J*. 2017; 9(7): 659.
54. Aghighi F, Salami M, Talaei A. Effect of Prenatal Stress on Offspring's Learning, Memory and Coping Strategies. *Shefaye Khatam* 2019; 7 (4) :106-121
55. Yule MS S, Wanik J, Holm EM, Bruder MB, Shanley E, Sherman CQ, et al. Nutritional Deficiency Disease Secondary to ARFID Symptoms Associated with Autism and the Broad Autism Phenotype: A Qualitative Systematic Review of Case Reports and Case Series. *J Acad Nutr Diet*. 2021; 121(3): 467-92.
56. Nayan NS, Mohd Yazid MA, Nallappan K, Amran AA, Zaidi NS, Zakaria F, et al. In Vitro Modulation of Endogenous Antioxidant Enzyme Activities and Oxidative Stress in Autism Lymphoblastoid Cell Line (ALCL) by Stingless Bee Honey Treatment. *Oxid Med Cell Longev J*. 2020; 1-7.
57. Pangrazzi L, Balasco L, Bozzi Y. Natural Antioxidants: A Novel Therapeutic Approach to Autism Spectrum Disorders? *Antioxidants J*. 2020; 9(12): 1186.
58. Moradi H R, Taherianfard M, Rashidi M, Javid Z, Hesami S A. Protective Effects of Wheat Sprout on Acrylamide Toxicity in the Hippocampus Structure and Spatial Learning and Memory of Rat. *Shefaye Khatam* 2023; 11 (2) :10-19
59. Pietta P-G. Flavonoids as Antioxidants. *J Nat Prod*. 2000; 63(7): 1035-42.
60. Hajizadeh Moghaddam A, Barari R, Khanjani Jelodar S, Hasantabar V. Neuroprotective Effects of Silymarin-Loaded Chitosan Nanoparticles on Ketamine-Induced Cognitive Disorders and Oxidative Damages in Mice Hippocampus. *Shefaye Khatam* 2022; 10(2): 1-2.
61. Bors W, Heller W, Michel C, Saran M. Flavonoids as Antioxidants: Determination of Radical-Scavenging Efficiencies. *Methods Enzymol J*. 1998; 186.
62. Khalaj R, Hajizadeh Moghaddam A, Zare M. Hesperetin and it nanocrystals ameliorate social behaviordeficits and oxido-inflammatory stress in rat model of autism. *Int J Dev Neurosci*. 2018; 69: 80-7.
63. Babaei M, Elmi T, Kalantari-Hesari A. Effects of Hydroalcoholic Extract of *Malva Sylvestris* L. on the Histological Structure of the Brain in a Mice Model of Parkinson's Disease. *Shefaye Khatam* 2023; 11 (2) :1-9
64. Greeson JM, Sanford B, Monti DA. St. John's wort (*Hypericum perforatum*): a review of the current pharmacological, toxicological, and clinical literature. *Psychopharmacology J*. 2001; 153: 402-14.
65. Khanjani Jelodar S, Bigdeli M, Hajizadeh Moghaddam A. The Effect of Hypericin on Autism Like Behavior in Maternal Separation Animal Model: An Experimental Study. *JRUMS*. 2020; 19[1]: 569-78.
66. Wu H, Zhao G, Liu S, Zhang Q, Wang P, Cao Y, et al. Supplementation with selenium attenuates autism-like behaviors and improves oxidative stress, inflammation and related gene expression in an autism disease model. *JNB*. 2022; 107: 109034.