

Assessment of malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activity in an astaxanthin-treated human neuroblastoma cell line

Nasim Beigi Boroujeni ¹ , Maryam Hormozi ^{2*} 

¹ Razi Herbal Medicines Research Center, Dept of Anatomy, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

² Razi Herbal Medicines Research Center, Dept of Biochemistry, School of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:

Received: Jan. 06, 2024
Revised: Mar. 06, 2024
Accepted: Mar. 10, 2024
Published Online: July.
22,2024

* Correspondence to:

Maryam Hormozi
Razi Herbal Medicines
Research Center, Dept of
Biochemistry, School of
Medicine, Lorestan University
of Medical Sciences,
Khorramabad, Iran

Email:
maryamhormozi@yahoo.com

ABSTRACT

Introduction: Oxidative stress is involved in the pathophysiology of neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's, Parkinson's, Huntington's, amyotrophic lateral sclerosis, and multiple sclerosis. It seems that the intake of exogenous antioxidants may be effective in preventing, treating, and reducing the complications of these diseases. Astaxanthin is a carotenoid pigment with antioxidant and anti-inflammatory properties, protecting the nervous system. The present study aimed to assess the effect of astaxanthin on the amount of malondialdehyde and the activity of antioxidant enzymes (catalase, superoxide dismutase, and glutathione peroxidase) after oxidative stress with hydrogen peroxide in the human neuroblastoma cell line BE (2)-C.

Material & Methods: Human neuroblastoma cells were treated in this study with different concentrations of astaxanthin (25, 50, and 100 μM) or 50 μM ascorbic acid (positive control) for 24 h. To induce oxidative stress, they were exposed to hydrogen peroxide at a concentration of 400 μM for 2 h. There was also a control group without treatment and without inducing oxidative stress. The amount of malondialdehyde as an index of oxidative stress and the activity of the antioxidant enzymes superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase were measured using calorimetric methods.

Results: The obtained results demonstrated that the malondialdehyde concentration was significantly reduced in the groups treated with different concentrations of astaxanthin and ascorbic acid compared to the hydrogen peroxide group ($P < 0.05$). The activities of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase also increased significantly in these groups compared to the group with oxygenated water ($P < 0.05$).

Discussion & Conclusion: Astaxanthin appears to counteract the oxidative stress caused by hydrogen peroxide by lowering malondialdehyde levels and increasing the activity of antioxidant enzymes in BE (2)C cells, thereby protecting the cells from the impact of oxidative stress.

Keywords: Antioxidant enzymes, Astaxanthin, Neuroblastoma cell line, Oxidative stress

➤ How to cite this paper

Beigi Boroujeni N, Hormozi M. Assessment of malondialdehyde levels and antioxidant enzyme activity in an astaxanthin-treated human neuroblastoma cell line. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2024;32(3): 12-20.



سنجش سطح مالون دی آلدئید و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در رده سلولی نوروبلاستومای انسانی تیمار شده با آستاگزانتین

نسیم بیگی بروجنی^۱، مریم هرمزی^{۲*}

^۱ مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
^۲ مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۰/۱۶

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۲/۱۲/۱۶

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۲/۲۰

تاریخ انتشار: ۱۴۰۳/۰۵/۰۱

مقدمه: استرس اکسیداتیو در پاتوفیزیولوژی بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی نظیر آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون، اسکروز جانی آمیوتروفیک و مالتیپل اسکروز دخیل است. به نظر می‌رسد، استفاده از آنتی‌اکسیدانهای آگزوژن می‌تواند در پیشگیری، درمان و کاهش عوارض این بیماری‌ها مؤثر باشد. آستاگزانتین رنگ‌دانه کارتنوئیدی با خواص آنتی‌اکسیدانی است که خواص ضدالتهابی دارد و محافظت‌کننده دستگاه عصبی است. هدف از این مطالعه بررسی اثر آستاگزانتین بر میزان مالون دی آلدئید و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون پراکسیداز) پس از ایجاد استرس اکسیداتیو با پراکسید هیدروژن در رده سلولی BE(2)-C نوروبلاستومای انسانی است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه، سلول‌های نوروبلاستومای انسانی به مدت ۲۴ ساعت تحت تیمار با غلظت‌های مختلف آستاگزانتین (۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار) و یا ۵۰ میکرومولار آسکوربیک اسید (کنترل مثبت) قرار گرفتند؛ سپس به منظور ایجاد استرس اکسیداتیو به مدت ۲ ساعت در معرض آب اکسیژنه با غلظت ۴۰۰ میکرومولار قرار گرفتند؛ همچنین یک گروه کنترل بدون تیمار و بدون ایجاد استرس اکسیداتیو وجود داشت. میزان مالون دی آلدئید به عنوان شاخص استرس اکسیداتیو و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز با روش‌های کالری‌متریک اندازه‌گیری شد.

یافته‌های پژوهش: نتایج نشان داد که سطح مالون دی آلدئید در گروه‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف آستاگزانتین و اسید آسکوربیک به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه آب اکسیژنه کاهش داشت ($P < 0.05$)؛ همچنین فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز در این گروه‌ها افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه آب اکسیژنه نشان داد ($P < 0.05$).

بحث و نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد، آستاگزانتین از استرس اکسیداتیو ایجاد شده به وسیله آب اکسیژنه با کاهش سطح مالون دی آلدئید و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در سلول‌های BE(2)C مقابله و از سلول‌ها در برابر عوارض استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: آستاگزانتین، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، استرس اکسیداتیو، رده سلولی نوروبلاستوما

نویسنده مسئول:

مریم هرمزی

مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

Email:

maryamhormozi@yahoo.com

استناد: بیگی بروجنی نسیم، هرمزی مریم. سنجش سطح مالون دی آلدئید و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در رده سلولی نوروبلاستومای انسانی

تیمار شده با آستاگزانتین. مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام، مرداد ۱۴۰۳؛ ۳(۳۲): ۱۲-۲۰.



مقدمه

مطالعات مختلف نشان داده است که آسیبهای مولکولی ناشی از استرس اکسیداتیو نقش عمده‌ای در بروز و توسعه بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی نظیر آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون، اسکروز جانبی آمیوتروفیک و مالتیپل اسکروز دارند (۱). مواردی که در این بیماریها اتفاق می‌افتد، شامل تغییر عملکرد میتوکندری، آسیب به واسطه استرس اکسیداتیو، تجمع غیرطبیعی پروتئین‌ها و پروتئازوم‌ها (۲)، تغییر متابولیسم آهن (۳) و تحریک فرایند التهاب و شروع مرگ نورون‌ها در مغز است (۴). به علل فیزیولوژیک، دستگاه عصبی مرکزی (CNS) حساسیت فراوانی به استرس اکسیداتیو دارد. اولین علت، مصرف بالای اکسیژن توسط مغز است؛ مغز انسان تنها درصد کوچکی از وزن کل بدن را تشکیل می‌دهد؛ اما باین حال، ۲۰ درصد مصرف پایه اکسیژن را مغز انجام می‌دهد (۴)؛ بنابراین، تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن (ROS) مانند سوپراکسید (O_2^-)، پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و رادیکال بسیار فعال هیدروکسیل (OH^\cdot) در مغز فراوان است. علت دوم، تولید نیتریک اکسید (NO) است که یک پیام‌ر بیولوژیک با قدرت انتشار بالا است و نقش مهمی در فیزیولوژی دستگاه عصبی مرکزی بازی می‌کند. نیتریک اکسید پس از تولید، به سرعت با سوپراکسید واکنش می‌دهد و رادیکال‌های نیرومند پراکسی نیتريت (ONOO) و هیدروکسیل را می‌سازد. گونه‌های واکنشگر اکسیژن و گونه‌های نیتروژن واکنشگر (RNS)، در مجموع موجب ایجاد استرس اکسیداتیو در دستگاه عصبی خواهند شد (۵). علت سوم آن است که دستگاه عصبی مرکزی مخزنی از لیپیدهای غیراشباع است که شدیداً نسبت به پراکسیداسیون و تغییرات اکسیداتیو آسیب‌پذیرند. پیوندهای دوگانه موجود در اسیدهای چرب غیراشباع نقاط بسیار حساسی برای حمله رادیکال‌های آزادی هستند که آبشار واکنش‌های زنجیره‌ای آسیب به اسیدهای چرب غیراشباع مجاور خود را به راه می‌اندازند (۶). علت چهارم، کافی نبودن دستگاه‌های دفاع آنتی‌اکسیدانی مغز است. بافت مغز نسبت به دیگر بافتها، فعالیت آنتی‌اکسیدانی پایینی دارد؛ برای مثال،

فعالیت آنتی‌اکسیدانی مغز ۱۰ درصد کبد است (۷).

بدن برای مقابله با آسیب‌های ناشی از مواد سمی، رادیکال‌های آزاد و دیگر مواد موثرین، از آنتی‌اکسیدان‌ها و دستگاه قوی آنزیمهای آنتی‌اکسیدان استفاده می‌کند. مهم‌ترین عوامل آنتی‌اکسیدانی در سلولها، آنزیمهایی همچون سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) و کاتالاز (CAT) هستند که غلظت اغلب اکسیدانتهای مضر در بافتها را کاهش میدهند (۸).

به نظر میرسد، استفاده از آنتی‌اکسیدان‌های آگروژن بتواند در عملکرد بهتر این دستگاه دفاعی مؤثر باشد. آستاگزانتین جزو کارنوئوئیدها آگزانوفیل است و خواص آنتیاکسیدانی چشمگیری دارد. مطالعات نشان داده که این ماده در پیشگیری از بیماری‌های قلبی-عروقی، تقویت دستگاه ایمنی بدن، جلوگیری از روند پیری، جلوگیری و درمان انواع سرطانها مؤثر است (۹، ۱۰)؛ بنابراین، هدف از این مطالعه بررسی اثر آستاگزانتین بر میزان مالون دی‌آلدئید و فعالیت آنزیمهای آنتی‌اکسیدان (کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتیون پراکسیداز) پس از ایجاد استرس اکسیداتیو با پراکسید هیدروژن در رده سلولی BE(2)-C نوروبلاستوما انسانی است.

مواد و روش‌ها

کشت سلولی: در این مطالعه تجربی، رده سلولی BE(2)-C نوروبلاستوما انسانی از بانک سلولی انستیتو پاستور (تهران-ایران) خریداری گردید و در محیط کشت DMEM حاوی ۱۰ درصد FBS و پنی‌سیلین استرپتومايسين ۱ درصد، در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و CO_2 ۵ درصد با رطوبت مناسب کشت داده شد.

تیمار سلولها: شش گروه پژوهش در این بررسی شامل گروه سلولی بدون تیمار و بدون ایجاد استرس اکسیداتیو (کنترل)، گروه سلولی با ایجاد استرس اکسیداتیو با استفاده از آب اکسیژنه با غلظت ۴۰۰ میکرومولار به مدت ۲ ساعت و سه گروه سلولی تیمار شده با غلظت‌های ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومولار آستاگزانتین به مدت ۲۴ ساعت و ایجاد استرس اکسیداتیو با استفاده از آب اکسیژنه ۴۰۰ میکرومولار به مدت

آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. گفتنی است که همه داده‌های به‌دست‌آمده از این مطالعه حاصل سه بار تکرار از سه آزمایش مستقل است.

یافته‌های پژوهش

سطح مالون دی آلدئید در گروه آب اکسیژنه افزایش معنیداری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$)؛ اما سطح مالون دی آلدئید در گروه تیمار شده با آسکوربیک اسید (کنترل مثبت) و گروه‌های تیمار شده با آستاگزانتین در مقایسه با گروه کنترل (بدون تیمار و استرس اکسیداتیو)، تغییر معنی‌داری را نشان نداد (شکل شماره A-1).

میزان فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، در گروه آب اکسیژنه در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنیداری را نشان داد ($P < 0.05$). میزان فعالیت این آنزیم در گروه آسکوربیک اسید مشابه با گروه کنترل بود و تغییر معنی‌داری مشاهده نشد؛ اما در گروه‌های تیمار شده با آستاگزانتین فعالیت این آنزیم افزایش معنی‌داری نسبت به گروه آسکوربیک اسید و گروه کنترل داشت (شکل شماره B-1).

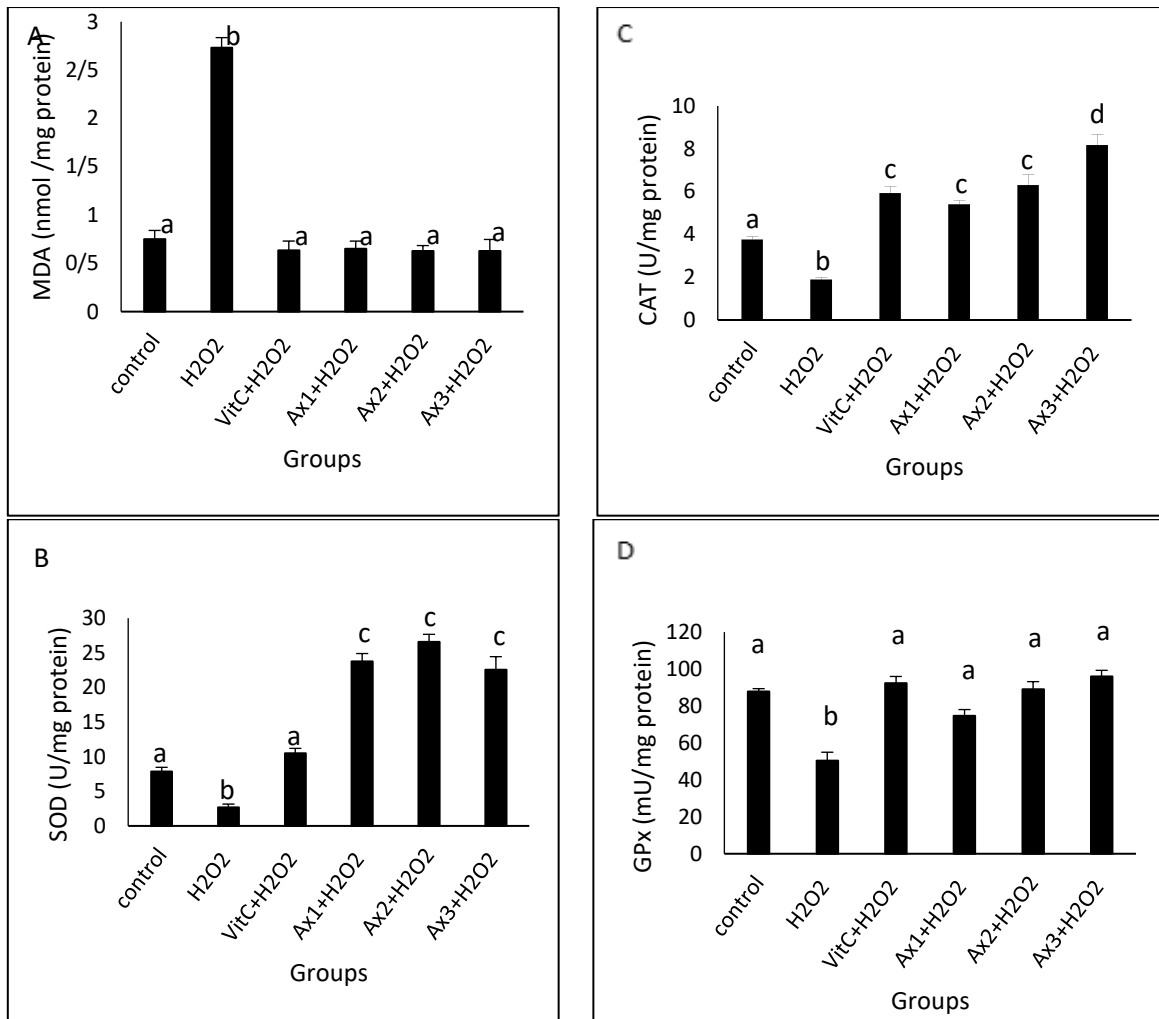
فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه آب اکسیژنه در مقایسه با گروه کنترل، کاهش معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.05$)؛ اما فعالیت این آنزیم در گروه آسکوربیک اسید و گروه‌های تیمار شده با آستاگزانتین افزایش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان داد ($P < 0.05$) (شکل شماره C-1).

فعالیت آنزیم گلوکاتایون پراکسیداز نیز در گروه آب اکسیژنه نسبت به گروه کنترل، کاهش معنیداری را نشان داد ($P < 0.05$)؛ اما فعالیت این آنزیم در گروه‌های تیمار شده با آستاگزانتین و گروه آسکوربیک اسید مشابه با گروه کنترل بود و تغییر معنیداری مشاهده نشد (شکل شماره D-1).

۲ ساعت و یک گروه سلولی (کنترل مثبت) تیمار شده با غلظت ۵۰ میکرومولار آسکوربیک اسید به مدت ۲۴ ساعت و ایجاد استرس اکسیداتیو با استفاده از آب اکسیژنه ۴۰۰ میکرومولار به مدت ۲ ساعت پس از تیمار بودند. سلول‌ها جمع‌آوری و محتوای پروتئینی آن‌ها استخراج شد و غلظت پروتئین توتال نمونه‌ها با استفاده از روش برادفورد، به‌منظور محاسبه فعالیت ویژه آنزیم‌ها تعیین گردید (۱۱).

اندازه‌گیری میزان مالون دی آلدئید و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی: میزان مالون دی آلدئید با استفاده از واکنش کالری‌متریکی میان مالون دی آلدئید و تیوباریتوریک اسید (۱۲) بر اساس روش ذیل انجام شد: ۱۰۰ میکرولیتر نمونه به ۱/۵ میلی‌لیتر معرف تیوباریتوریک اسید و یک میلی‌لیتر تری کلرواستیک اسید ۱ درصد اضافه گردید. مخلوط بالا ۳۰ دقیقه در بن‌ماری در حال جوش قرار گرفت و پس از سرد شدن، نمونه‌ها به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ شدند و جذب نمونه‌ها در طول موج ۵۳۵ نانومتر در مقابل بلانک قرائت گردید و با استفاده از ضریب مولی، میزان مالون دی آلدئید برحسب nmol/mg protein محاسبه شد. سنجش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتایون پراکسیداز با استفاده از کیت‌های مربوطه که از شرکت کیا زیست خریداری شده بود، بر اساس روش هر کیت اندازه‌گیری گردید.

تجزیه و تحلیل داده‌ها: برای تجزیه و تحلیل‌های آماری از نرم‌افزار SPSS vol.21 نسخه ۲۱ استفاده شد که نتایج توصیفی به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار بیان گردید؛ همچنین برای تحلیل داده‌ها و مقایسه میانگین‌ها با توجه به توزیع طبیعی داده‌ها، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی تعقیبی استفاده شد. همه مقادیر $P < 0.05$ از نظر



شکل شماره ۱. مقایسه سطح مالون دی آلدئید (A) و فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموناز (B)، کاتالاز (C) و کلونانپون پراکسیداز (D) میان گروه‌های بررسی‌شده در رده سلولی BF2(C) حروف ناهمسان در بالای ستون‌ها نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار از لحاظ آماری میان گروه‌ها و حروف یکسان نشان‌دهنده نبود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های پژوهش است.

های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدآپوپتوزی و سایر آثار بیولوژیک خود بتواند باعث حفاظت سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌های حاد و مزمن گردد که به تخریب نورون‌ها منجر می‌شود (۱۷).

نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه نشان داد که میزان مالون دی آلدئید، به‌عنوان شاخص استرس اکسیداتیو، در گروه‌هایی که پیش از مواجهه با آب اکسیژنه با آستاگزانتین تیمار شده‌اند، کاهش معنیداری نسبت به گروه آب اکسیژنه داشت، به‌طوری‌که میزان مالون دی آلدئید در این گروه‌ها مشابه با گروه کنترل تیمار نشده بود؛ همچنین فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان (کاتالاز، سوپراکسید دیسموناز و گلوکاتیون پراکسیداز) در گروه‌های تیمار شده با آستاگزانتین افزایش

بحث و نتیجه‌گیری

استرس اکسیداتیو نقش مهمی در توسعه و پیشرفت بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی نظیر آلزایمر، پارکینسون، هانتینگتون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک دارد (۱). استفاده از یک آنتی‌اکسیدان خارجی ممکن است در مهار، درمان و یا کاهش عوارض این بیماری‌ها مؤثر باشد. آستاگزانتین از خانواده کارتنوئیدها است و منبع اصلی آن نوعی میکروجلبک به نام *Haematococcus pluvialis* است (۱۳). این میکروجلبک تحت شرایط استرسزای محیطی مانند غلظت بالای نمک، کمبود نیتروژن و دمای بالا، مقادیر فراوانی آستاگزانتین تولید میکند (۱۶-۱۴). این ماده به‌راحتی از سد خونی مغزی عبور می‌کند. به‌نظر می‌رسد، این ماده با فعالیت

معنی‌داری را نسبت به گروه آب‌اکسیژنه نشان داد. افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در گروه‌های تیمار شده با آستاگزانتین نسبت به گروه کنترل (تیمار نشده) نیز معنی‌دار بود. نتایج این مطالعه مشابه نتایج سایر مطالعات است؛ برای مثال، در یک بررسی نشان داده شد که آستاگزانتین تولید O₂-داخل سلولی را با فعالسازی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز در سلول‌های U937 کاهش می‌دهد (۱۸). گلوکاتیون پراکسیداز نقش مهمی در کاهش آسیب‌های اکسیداتیو دارد. این آنزیم حاوی سلنیوم است و به همراه گلوکاتیون S-ترانسفراز با مصرف گلوکاتیون در تجزیه آب‌اکسیژنه یا سایر هیدروپراکسیدهای آلی به محصولات غیر سمی مانند آب نقش دارد (۱۹). نتایج این مطالعه نیز نشان داد، تیمار با آستاگزانتین سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلوکاتیون پراکسیداز نسبت به گروه آب‌اکسیژنه می‌شود.

مطالعه‌ی و همکاران بر روی رت‌های دیابتی نوع ۲ نشان داد که آستاگزانتین از طریق فعالسازی PI3K/Akt و کاهش جریان مسیر استرس اکسیداتیو، به کاهش دیابت نوع ۲ در موش‌های صحرایی منجر می‌گردد و آن‌ها را در برابر این بیماری محافظت می‌کند. در این مطالعه، آستاگزانتین به میزان فراوانی فعالیت‌های آنزیم‌های گلوکاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز را افزایش و میزان مالون دی‌آلدئید را در قشر مغز و هیپوکامپ موش‌های دیابتی کاهش داد (۲۰)؛ همچنین مطالعات دیگر نشان دادند، تغذیه با آستاگزانتین باعث کاهش هیدروپراکسید لیپیدها در کبد و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان مانند کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتیون پراکسیداز می‌شود (۲۱). نتایج مطالعات تریپاتی و همکاران روی نمونه‌های حیوانی نیز نشان داد که آستاگزانتین با افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و گلوکاتیون پراکسیداز، سلول‌ها را از آسیب اکسیداتیو محافظت می‌کند (۲۲). وو و همکاران نشان دادند که آستاگزانتین از طریق بهبود فعالیت گلوکاتیون پراکسیداز و سوپراکسید دیسموتاز و افزایش محتوای گلوکاتیون و کاهش میزان مالون دی‌آلدئید قادر به کاهش پیری مغز در موش

صحرایی است (۲۳)؛ همچنین نشان داده شده است که آستاگزانتین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی، باعث افزایش فعالیت سوپراکسید دیسموتاز و سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در افراد می‌شود (۲۴). چانگ و همکاران نشان دادند که آستاگزانتین سبب حفاظت سلول‌های عصبی در برابر آسیب ناشی از هیدروژن پراکسید و مرگ سلولی القا شده توسط پپتید آمیلوئید بتا در سلول‌های PC12 می‌گردد. به نظر می‌رسد، این ماده از طریق پاک‌سازی و حذف رادیکال‌های آزاد، مهار تولید انواع اکسیژن فعال و حذف جریان یون کلسیم این عمل را انجام می‌دهد (۲۵).

بررسی‌ها نشان دادند که آستاگزانتین با افزایش بیان هم اکسیژناز از طریق مسیر ERK1/2، موجب حفاظت سلول‌های SH-SY5Y در برابر آثار سمی آمیلوئید بتا می‌شود (۲۶)؛ همچنین نشان داده شده که آستاگزانتین می‌تواند باعث حفاظت سلول‌ها و نورون‌های ناحیه جسم سیاه در نمونه پارکینسون تجربی در برابر آپوپتوز القا شده توسط MPP+/MPTP، اختلال عملکردی میتوکندریایی و تولید ROS گردد (۲۷). مأمون آل‌امین و همکاران نشان دادند که آستاگزانتین اختلال حافظه ناشی از آلومینیوم را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو در نواحی مختلف مغز بهبود می‌بخشد (۲۸)؛ همچنین نشان داده شده است که آستاگزانتین باعث کاهش ROS و MDA و افزایش میزان گلوکاتیون می‌شود و نیز این ماده مانع حرکت سیتوکروم C و فعالیت کاسپاز ۳ در هیپوکامپ رت می‌گردد؛ به عبارت دیگر، این ماده از طریق کاهش آسیب اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی و مهار مسیر آپوپتوز وابسته به میتوکندری، نورونها را در برابر زوال ناشی از صرع در هیپوکامپ رت محافظت می‌کند (۲۹).

از دیگر سازوکارهای مطرح شده در بهبود ضایعات عصبی می‌توان به کاهش MMP9 به‌وسیله آستاگزانتین اشاره کرد. کاهش MMP9 با کاهش میزان سطوح IL-1 β ، TNF- α ، استرس اکسیداتیو، میکروگلیای فعال شده و نوتروفیل‌های نفوذناپذیر ارتباط دارد (۳۰). نشان داده شده است که در موش‌های مبتلا به ضایعه نخاعی، آستاگزانتین سبب کاهش آپوپتوز نورونی، بهبود آسیب بافتی و بهبود بازیابی عملکردی پس از

آسیب نخاعی میشود (۳۱)؛ همچنین آستاگراتین از طریق تأثیر بر فعالیت NFATc4 و کاهش بیان ژن RyR2، نوروها را در برابر آثار سمی AβOs در تولید ROS میتوکندریایی محافظت میکند (۳۲). نشان داده شده است، آستاگراتین به پیشگیری از آسیب ثانویه مغز نظیر ادم مغزی، اختلال سد خونی مغزی و اختلالات نورولوژیک در موش صحرایی منجر می‌گردد (۳۳).

با توجه به نتایج این تحقیق درباره اثر آستاگراتین در کاهش استرس اکسید ایجاد شده به وسیله آب اکسیژنه و همچنین گزارشهای مختلف از اثربخشی این ماده در حفاظت از سلولهای عصبی و با توجه به نبود داروهای مؤثر در ترمیم و درمان ضایعات و بیماریهای تحلیل برنده عصبی مانند آلزایمر و پارکینسون، شاید این ماده را بتوان به عنوان یک کاندید جدید در درمان این اختلالات و بیماریها مطرح کرد، هرچند این امر نیازمند ارزیابیهای بیشتر و مطالعات جامع و گستردهتر در سطوح مختلف است.

سپاس‌گزاری

از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان برای حمایت‌های آزمایشگاهی و مالی به منظور انجام این طرح تحقیقاتی تشکر و قدردانی می‌شود.

تعارض منافع

بدین وسیله نویسندگان اعلام می‌کنند که نتایج این تحقیق با منافع هیچ سازمان یا فردی تعارض ندارد.

کد اخلاق

این تحقیق با کد اخلاق IR.LUMS.REC.1401.275 در معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی لرستان به تصویب رسیده است

مشارکت نویسندگان

سهم هر کدام از نویسندگان در طراحی تحقیق، آنالیز داده‌های و نوشتن مقاله به صورت مساوی می‌باشد.

References

1. Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RD. Oxidative stress and antioxidants in neurodegenerative disorders. *Antioxidants* 2023; 18:12:517. doi:10.3390/antiox12020517.
2. Bonet-Costa V, Pomatto LC, Davies KJ. The proteasome and oxidative stress in Alzheimer's disease. *Antioxid Redox Signal* 2016 ; 25:886-901. doi:10.1089/ars.2016.6802.
3. Carocci A, Catalano A, Sinicropi MS, Genchi G. Oxidative stress and neurodegeneration: the involvement of iron. *Biometals* 2018; 31:715-35. doi:10.1007/s10534-018-0126-2.
4. Haider L. Inflammation, iron, energy failure, and oxidative stress in the pathogenesis of multiple sclerosis. *Oxid Med Cell Longev* 2015; 2015: 725370. doi:10.1155/2015/725370.
5. Picón-Pagès P, Garcia-Buendia J, Munoz FJ. Functions and dysfunctions of nitric oxide in brain. *Biochim Biophys Acta (BBA) Mol Basis Dis* 2019; ;1865:1949-67. doi: 10.1016/j.bbadis.2018.11.007.
6. Shichiri M. The role of lipid peroxidation in neurological disorders. *J Clin Biochem Nutr* 2014;54:151-60. doi:10.3164/jcfn.14-10.
7. Floyd RA, Carney JM. Free radical damage to protein and DNA: mechanisms involved and relevant observations on brain undergoing oxidative stress. *Ann Neuro* 1992;32:S22-7. doi: 10.1002/ana.410320706.
8. Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *Eur J Med Chem* 2015;97:55-74. doi: 10.1016/j.ejmech.2015.04.040.
9. Higuera-Ciapara I, Felix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2006; 46:185-96. doi: 10.1080/10408690590957188.
10. Pashkow FJ, Watumull DG, Campbell CL. Astaxanthin: a novel potential treatment for oxidative stress and inflammation in cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2008;22;101:S58-68. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.010.
11. Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem* 1976;72:248-54. doi: 10.1006/abio.1976.9999.
12. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8. doi: 10.1016/0003-2697(79)90738-3.
13. Boussiba S, Bing W, Yuan JP, Zarka A, Chen F. Changes in pigments profile in the green alga *Haematococcus pluvialis* exposed to environmental stresses. *Biotechnol Lett* 1999; 21:601-4. doi:10.1023/A:1005507514694.
14. Stewart JS, Lignell Å, Pettersson A, Elfving E, Soni MG. Safety assessment of astaxanthin-rich microalgae biomass: Acute and subchronic toxicity studies in rats. *Food Chem Toxicol* 2008; 46:3030-6. doi:10.1016/j.fct.2008.05.038.
15. Ranga Rao A. Production of astaxanthin from cultured green alga *Haematococcus pluvialis* and its biological activities (Doctoral dissertation, University of Mysore).2011
16. Ambati RR, Phang SM, Ravi S, Aswathanarayana RG. Astaxanthin: Sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—A review. *Mar Drugs* 2014;12:128-52. doi:10.3390/md12010128.
17. Baliatti M, Giannubilo SR, Giorgetti B, Solazzi M, Turi A, Casoli T, et al. The effect of astaxanthin on the aging rat brain: gender-related differences in modulating inflammation. *J Sci Food Agric* 2016;96:615-8. doi:10.1002/jsfa.7131.
18. Franceschelli S, Pesce M, Ferrone A, De Lutiis MA, Patruno A, Grilli A, et al. Astaxanthin treatment confers protection against oxidative stress in U937 cells stimulated with lipopolysaccharide reducing O₂⁻ production. *PLoS One* 2014;9:e88359. doi:10.1371/journal.pone.0088359
19. Freeman BA, Crapo JD. Biology of disease: free radicals and tissue injury. *Lab Invest* 1982;47:412-26.
20. Li X, Qi Z, Zhao L, Yu Z. Astaxanthin reduces type 2 diabetic associated cognitive decline in rats via activation of PI3K/Akt and attenuation of oxidative stress. *Mol Med Rep* 2016;13:973-9. doi: 10.3892/mmr.2015.4615.
21. Ravi Kumar S, Narayan B, Sawada Y, Hosokawa M, Miyashita K. Combined effect of astaxanthin and squalene on oxidative stress in vivo. *Mol Cell Biochem* 2016 ;417:57-65. doi: 10.1007/s11010-016-2713-2.
22. Tripathi DN, Jena GB. Intervention of astaxanthin against cyclophosphamide-induced oxidative stress and DNA damage: a study in mice. *Chem Biol Interact* 2009 ;180:398-406. doi: 10.1016/j.cbi.2009.03.017.
23. Wu W, Wang X, Xiang Q, Meng X, Peng Y, Du N, et al. Astaxanthin alleviates brain aging in rats by attenuating oxidative stress and increasing BDNF levels. *Food Funct* 2014;5:158-66. doi: 10.1039/c3fo60400d.
24. Hashimoto H, Arai K, Hayashi S, Okamoto H, Takahashi J, Chikuda M, et al. Effects of astaxanthin on antioxidation in human

- aqueous humor. *J Clin Biochem Nutr* 2013;53:1-7. doi: 10.3164/jcfn.13-6.
25. Chang CS, Chang CL, Lai GH. Reactive oxygen species scavenging activities in a chemiluminescence model and neuroprotection in rat pheochromocytoma cells by astaxanthin, beta-carotene, and canthaxanthin. *Kaohsiung J Med Sci* 2013 ;29: 412-21. doi: 10.1016/j.kjms.2012.12.002.
26. Wang HQ, Sun XB, Xu YX, Zhao H, Zhu QY, Zhu CQ. Astaxanthin upregulates heme oxygenase-1 expression through ERK1/2 pathway and its protective effect against beta-amyloid-induced cytotoxicity in SH-SY5Y cells. *Brain Res* 2010 ;1360:159-67. doi: 10.1016/j.brainres.2010.08.100.
27. Lee DH, Kim CS, Lee YJ. Astaxanthin protects against MPTP/MPP+-induced mitochondrial dysfunction and ROS production in vivo and in vitro. *Food Chem Toxicol* 2011;49:271-80. doi:10.1016/j.fct.2010.10.029.
28. Al-Amin MM, Reza HM, Saadi HM, Mahmud W, Ibrahim AA, Alam MM, et al. Astaxanthin ameliorates aluminum chloride-induced spatial memory impairment and neuronal oxidative stress in mice. *Eur J Pharmacol* 2016 ;777:60-9. doi: 10.1016/j.ejphar.2016.02.062.
29. Lu Y, Xie T, He XX, Mao ZF, Jia LJ, Wang WP, et al. Astaxanthin rescues neuron loss and attenuates oxidative stress induced by amygdala kindling in adult rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2015; 597:49-53. doi:10.1016/j.neulet.2015.04.018.
30. Zhang XS, Zhang X, Zhang QR, Wu Q, Li W, Jiang TW, et al. Astaxanthin reduces matrix metalloproteinase-9 expression and activity in the brain after experimental subarachnoid hemorrhage in rats. *Brain Res* 2015 ;1624:113-24. doi:10.1016/j.brainres.2015.07.020.
31. Masoudi A, Dargahi L, Abbaszadeh F, Pourgholami MH, Asgari A, Manoochehri M, et al. Neuroprotective effects of astaxanthin in a rat model of spinal cord injury. *Behav Brain Res* 2017 ;329:104-10. doi:10.1016/j.bbr.2017.04.026.
32. Lobos P, Bruna B, Cordova A, Barattini P, Galáz JL, Adasme T, et al. Astaxanthin Protects Primary Hippocampal Neurons against Noxious Effects of A β -Oligomers. *Neural Plast* 2016;3456783. doi: 10.1155/2016/3456783.
33. Zhang XS, Zhang X, Wu Q, Li W, Wang CX, Xie GB, et al. Astaxanthin offers neuroprotection and reduces neuroinflammation in experimental subarachnoid hemorrhage. *J Surg Res* 2014; 192: 206-13. doi: 10.1016/j.jss.2014.05.029.