پژوهنده (مجله پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی)
سال بیست و یکم، شماره ۶، پی‌درپی ۱۱۴، صفحات ۳۵۶ تا ۳۶۳
بهمن و اسفند ۱۳۹۵

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۷/۲۶

آستازانتین، ترکیبی موثر و قدرتمند در محافظت نورونی

دکتر سجاد فخری[۱]، فاطمه عباس زاده[۲]، دکتر معصومه جرجانی[۳]*

۱. دانشجوی دکترای تخصصی فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲. پژوهشگر، مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳. استاد گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

چکیده

آستازانتین (AST) به عنوان یک ترکیب اکسی-کاروتنوئیدی قوی دارای فعالیت بیولوژیک گسترده و آثار مختلفی بر سلامت انسان می‌باشد. مطالعات اخیر شواهد زیادی مبنی بر توانایی AST در محافظت از سیستم عصبی مرکزی، اثرات ضد التهابی، ضد آپوپتوز و ویژگی‌های آنتی اکسیدانی و نیز توانایی آن در بهبود و یا حفظ پلاستیسیته عصبی در بیماری آلزایمر، هانتینگتون، پارکینسون، اسکلروز جانبی آمیوتروفیک (ALS)، آسیب‌های ناشی از تروما، آسیب‌های التهابی و زوال عقل مرتبط با پیری را فراهم آورده است. این مقاله‌ی مروری، نگاهی دارد بر اثرات محافظت کننده نورونی AST که ارزش این ترکیب را در درمان و پیشگیری از بیماری‌های عصبی مطرح میسازد. در این مقاله همچنین به مکانیسم‌های عمل AST به عنوان یک ترکیب محافظت کننده نورونی و کاندید احتمالی برای درمان بیماری‌های نورودژنراتیو پرداخته خواهد شد.

واژگان کلیدی: آستازانتین، حفاظت نورونی، بیماری‌های نورودژنراتیو

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:
Fakhri S, Abbaszadeh F, Jorjani M. Astaxanthin as a potent neuroprotective agent. Pejouhandeh 2017;21(6):356-363.

مقدمه

آستازانتین (AST)، یک مکمل خوراکی است که به علت اثر آنتی‌اکسیدانی بسیار بالا برای تقویت سیستم ایمنی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب به لحاظ ساختار شیمیایی، یک اکسی کاروتنوئید محلول در چربی (۲،۱)، با رنگ قرمز-نارنجی است که به عنوان مهمترین ترکیب رنگی در صنعت تغذیه ماهیان زینتی و خرچنگ‌ها به شمار می‌آید (۵-۳). این ترکیب به خانواده‌ای به نام گزانتوفیل‌ها تعلق داشته که یک گروه اصلی از کارو تنوئیدها را تشکیل می‌دهند و عمدتاً شامل آستازانتین (AS)، b-کریپتوزانتین (bC)، کانتازانتین (CA)، لوتئین (LU) و زئازانتین (ZE) می‌باشند (۶). AST در حالت طبیعی دارای سه ایزومر نوری با نسبت‌های متغیر می‌باشد در حالی‌که نوع سنتتیک آن معمولاً دارای ترکیب راسمیک از 3S,30S: 3R,30S: 3R,30R با نسبت ۱:۲:۱ می‌باشد (۷) که اولین بار در سال ۱۹۳۸ توسط کوهن و همکاران در یک خرچنگ دریایی یافت شد و برای رنگ‌آمیزی در صنعت پرورش ماهیان زینتی مورد استفاده قرار گرفت. سپس در سال ۱۹۹۱ فعالیت‌های بیولوژیکی این ترکیب از جمله ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی و عملکردهای فیزیولوژیکی آن نظیر پیش ساز سنتز ویتامین A در ماهیان و پستانداران و جوندگان (موش صحرایی)، گزارش شد و این ترکیب به عنوان یک مکمل غذایی مورد پذیرش قرار گرفت (۱۱-۸). در حال حاضر، تحقیقات گسترده‌ای در زمینه کاربردهای آستازانتین برای حفظ سلامت انسان در حال انجام است (۱۲). AST بطور طبیعی در انواع مختلفی از میکروارگانیسم‌ها، فیتوپلانکتون‌ها، موجودات دریایی مورد استفاده به عنوان غذا، مانند سالمون، میگو، لابستر، آستروین (جلبک دریایی)، ماهی، خرچنگ، ماهی قزل آلا، کریل، گیاهان، باکتری‌ها، در تعداد کمی از قارچ‌ها مانند *Chlorella zofingiensis*، *Chlorococcum sp.*، *Agrobacterium aurantiacum* و در مخمر *Xanthophyllomyces dendrorhous* (قبلاً به عنوان *Phaffia rhodozyma* شناخته می‌شد) یافت می‌شود (۴، ۹، ۱۳-۱۶). منبع اصلی این ترکیب نوعی میکروجلبک به نام *Haematococcus pluvialis* (۱۷) میباشد که یک میکروجلبک سبز بوده که تحت شرایط استرس وارده از محیط نظیر غلظت بالای نمک در آب، کمبود نیتروژن و دمای بالا، مقادیر بسیار زیادی از آستازانتین را تولید می‌کند (۱۸،۱۵،۹).

***نویسنده مسؤول مکاتبات: دکتر معصومه جرجانی؛** گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات نوروبیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران؛ تلفن: ۲۲۴۲۹۷۶۸ (۰۲۱)، نمابر: ۲۲۴۳۱۶۲۴ (۰۲۱)؛ **پست الکترونیک:** msjorjani@sbmu.ac.ir

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]

اثرات بیولوژیک آستازانتین

امروزه مقادیر قابل توجهی از آستازانتین تجاری، سنتز می‌شود. با این حال افزایش تقاضا برای مواد مغذی طبیعی و بالا بودن هزینه‌های سنتز این رنگدانه منجر به تحقیق روی منابع طبیعی ذکر شده در بالا برای تولید و استخراج آن گردیده است (۲۱-۱۹). AST دارای بسیاری از فعالیت‌های متابولیکی و فیزیولوژیکی مربوط به کاروتنوئیدها می‌باشد؛ لیکن به دلیل ساختار مولکولی خود دارای یک‌سری ویژگی‌های شیمیایی اختصاصی نیز می‌باشد (۲۳،۲). بسیاری از مطالعات گزارش کرده‌اند که AST نسبت به سایر کاروتنوئیدها فعالیت بیولوژیکی بالقوه‌ی بالایی دارد (۱۸).

اثراتی که برای AST گزارش شده‌اند عبارتند از: اثرات ضدالتهابی (۲۱،۲۰)، محافظت چشم و پوست در برابر نور ماورای بنفش (۲۴)، ضد تومور (۲۶،۲۵)، ضد دیابت نوع II (۲۷) دارای ویژگی‌های محافظت کننده قلبی (۲۸)، کاربرد در برخی از بیماری‌های سیستم ایمنی بدن، انواع بیماری‌های مربوط به آسیب‌های اکسیداتیو نظیر فشار خون بالا (۲۹)، چاقی (۳۰)، دژنراسیون ماکولا (۳۱)، که این مهم به علت فعالیت‌های آنتی اکسیدانی قوی آن است که ۱۰۰ تا ۱۰۰۰ برابر بالاتر از سایر ترکیبات فتوشیمیایی می‌باشد (۳۲،۳۳). از دیگر اثرات مفید آستازانتین می‌توان به اثرات محافظت کبدی (۳۴)، اثرات مفید بر روی حافظه و عملکرد مغزی (۳۵)، یک مکمل مفید برای افراد سیگاری (۳۶)، اثرات ضد استرس، مهارکنندگی اکسیداسیون LDL (۳۷) افزایش سلامت پوست، بهبود کیفیت اسپرم، کاهش خستگی چشم، بهبود عملکرد ورزشی (sport performance) و پیشگیری/درمان زخم معده ناشی از آلودگی با هلیکوباکتر پیلوری (۳۸) اشاره نمود. این ترکیب همچنین در مهار انواع سرطان مانند سرطان مجاری ادراری در موش (۳۹) سرطان کولون (۴۰)، سرطان دهان (۴۱)، سرطان سینه، روده، اوستئوسارکوم، پروستات و ریه در موش صحرایی موثر بوده است (۴۳،۴۲).

AST فرایندهای تخریب سیستم عصبی توسط رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) در بیماری‌هایی نظیر بیماری پارکینسون را کند می‌کند (۴۴). همچنین دارای اثرات حفاظت نورونی در انواع مدل‌های آزمایشگاهی و بالینی بیماری‌های نورولوژیکی شامل آلزایمر، آسیب‌های نخاعی، آسیب‌های اولیه مغزی، اوتیسم و انواعی دیگر از بیماری‌ها بوده است که شامل هر دو نوع آسیب حاد و اختلالات عصبی مزمن می‌شود. در این مقاله مروری به اثرات محافظت نورونی آستازانتین برای جلوگیری از پیشرفت و درمان بیماران عصبی همراه با مکانیسم‌های عمل فارماکولوژیک مربوطه پرداخته خواهد شد.

اثرات محافظت نورونی آستازانتین

مطالعات نشان داده است که AST به راحتی از سد خونی-مغزی عبور کرده و این امر موجب می‌شود تا این ترکیب بتواند مغز را در برابر آسیب‌های مزمن و حاد تخریب نورونی محافظت نماید. به نظر می‌رسد فعالیت‌های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد آپوپتوزی و سایر اثرات بیولوژیک بالقوه‌ی AST در محافظت عصبی نقش داشته باشد (۴۵).

در سیستم عصبی مرکزی و در پاسخ به آسیب، برخی از انواع اینترلوکین‌ها مانند اینترلوکین-۱ بتا (IL-1β) ، اینترلوکین-۶ (IL-6) و تومور نکروز فاکتور α (TNF-α) افزایش می‌یابد و چندین واکنش دفاعی مانند تب، فعال شدن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را به راه می‌اندازد. درحالی‌که با برداشته شدن عامل آسیب، اینترلوکین ۱۰ سبب توقف عملکرد عوامل التهابی مزبور می‌گردد. این عوامل نقش کلیدی در بروز پاسخ‌های التهابی و ایمنی دارند. در یک مطالعه، در موش‌های ماده تیمار شده با AST میزان IL-1β به‌طور معنی‌داری در هر دو ناحیه مغزی و مخچه‌ای کاهش و میزان IL-10 به‌طور قابل توجهی افزایش نشان داده است. در حالی‌که در هیپوکامپ موش‌های نر تیمار شده با آستازانتین میزان IL-1β و IL-10 به‌طور معناداری افزایش یافت (۴۶).

در مطالعه‌ای دیگر، AST در غلظت ۵-۰/۵ میکرومولار بصورت جزئی موجب محافظت سلول عصبی در برابر آسیب ناشی از هیدروژن پراکسید (H_2O_2) گردید و بیشترین فعالیت حفاظت نورونی را در برابر پپتید آمیلوئید بتا (Aβ) و مرگ سلولی سلول‌های تمایز نیافته PC12 القا شده توسط Aβ را نشان داد. به عبارتی AST سلول‌های تمایز نیافته PC12 را از طریق: ۱- پاکسازی و حذف رادیکال‌های آنیون سوپراکسید، رادیکال‌های هیدروکسیلی و (H_2O_2) افزایش قابلیت زنده‌ماندن سلول، ۲- مهار تولید انواع اکسیژن فعال و ۳- حذف جریان یون کلسیم در برابر آسیب‌های ناشی از H_2O_2 و Aβ محافظت می‌نماید. این ویژگی‌ها موجب می‌شود تا AST دارای پتانسیل بالقوه در محافظت نورونی باشد (۴۷). با این حال مکانیسم عمل AST در ایجاد این اثرات محافظتی در شرایط برون‌تنی نامشخص می‌باشد. بر اساس نتایج مطالعات انجام شده، این ترکیب می‌تواند از طریق فعال‌سازی مسیرهای سیگنال ERK/P33MAPK یا مهار NrF2 بیان هم اکسیژناز-۱ (HO-1) را القا کند که این توسط

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]

PD98059 به عنوان یک مهارکننده ویژه ERK ثابت شده است (۴۸). بنابراین AST می‌تواند از سلول‌های SH-SY5Y در برابر مرگ آپوپتوزی القا شده توسط Aβ25–35 محافظت کرده، باعث کاهش پتانسیل غشا شده و نسبت Bcl2/Bax را کاهش دهد (۴۹).

در سال ۲۰۱۵ نشان داده شد که پیش تیمار با AST باعث مهار مرگ سلول نورونی PC12 القا شده توسط L-گلوتامات و نیز باعث کاهش قابل توجهی در تولید انواع اکسیژن فعال می‌گردد. این ترکیب با مهار افزایش نسبت Bax/Bcl-2، که در این نسبت Bcl-2 به عنوان یک پروتئین آنتی آپوپتوتیک و Bax به عنوان یک پروتئین آپوپتوتیک تعریف می‌گردد، افزایش فعال‌سازی کاسپاز-۳ و جریان یون کلسیم، مانع آپوپتوز القا شده توسط گلوتامات می‌گردد. علاوه بر این کاهش پتانسیل غشای میتوکندریایی (MMP)، همچنین فعالیت ROS همراه با مسیرهای NF-κB و MAPK نیز با تیمار شدن توسط AST مهار می‌شوند. بنابراین این اثرات محافظت نورونی نشان دهنده توانایی AST در تنظیم چندین مسیر سیگنالی می‌باشد که از میتوکندری‌ها و نیز آسیب سلولی القاشده توسط L-گلوتامات محافظت می‌کند. این ویژگی‌ها نشان می‌دهد که AST می‌تواند به صورت پروفیلاکتیک یا در ترکیب با سایر داروها درمان برای اختلالات عصبی مؤثر واقع شود (۵۰).

گزارشات چندی نیز حاکی از احتمال اثر بخشی و کارآیی AST در درمان اختلالات تخریب نورونی نظیر آلزایمر است. این دارو از طریق تضعیف فعالیت کاسپازی و اختلال عملکرد میتوکندریایی و تعدیل کردن مسیر سیگنالی Akt/GSK-3b در HT22 (یک سلول نورونی هیپوکمپی) را در برابر سمیت سلولی ایجاد شده توسط گلوتامات محافظت می‌نماید. علاوه بر این، اختلال حافظه ناشی از آلومینیوم را از طریق کاهش استرس اکسیداتیو در نواحی مجزای مغزی بهبود بخشیده است. برخی مطالعات نیز نشان داده‌اند که مکمل AST باعث افزایش نوروژنز هیپوکامپ بزرگسالان (AHN) و حافظه فضایی می‌گردد (۵۱). از سوی دیگر، AST بطور قابل توجهی میزان غلظت ROS و MDA (Malondialdehyde) را کاهش داده و میزان گلوتاتیون (GSH) را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، AST حرکت انتقالی سیتوکروم C و فعالیت کاسپاز-۳ را در هیپوکامپ کاهش می‌دهد. به عبارتی از طریق کاهش آسیب اکسیداتیو، پراکسیداسیون لیپیدی و مهار مسیر آپوپتوز وابسته به میتوکندری، نورون‌ها را در برابر زوال ناشی از صرع در هیپوکامپ موش محافظت می‌نماید (۵۲).

تحقیقات نشان می‌دهد که AST با استفاده از مسیر سیگنالی SP1/NR1 استرس اکسیداتیو القاء شده توسط یون ۱-متیل ۱-۴-فنیل- پیریدن (MPP+) (ترکیب ایجاد کننده مدل تجربی پارکینسون) را در سلول‌های PC12 مهار می‌نماید (۵۳) و می‌تواند از طریق محافظت نورون‌ها در برابر آسیب‌های التهابی مخصوصاً مهار جابجایی و انتقال هسته‌ای NF-κB و تنظیم پایین دستی TNF-α، عملکرد شناختی را بهبود بخشد (۵۴).

این کاروتنوئید باعث حفاظت سلول‌های SH-SY5Y (یک رده سلولی نوروبلاستوما) و نورون‌های ناحیه جسم سیاه (Substantia Nigra) در مدل پارکینسون تجربی در برابر آپوپتوز القا شده توسط MPP+/MPTP، اختلال عملکردی میتوکندریایی و تولید ROS در شرایط برون‌تنی و درون‌تنی می‌گردد که این کار را ممکن است از طریق افزایش بیان پروتئین Bcl-2، کاهش بیان Bax و a- سینکولئین (پروتئین دخیل در بیماری پارکینسون) و مهار فعال شدن کاسپاز-۳ انجام دهد (۵۵).

استفاده از AST به عنوان ترکیبل مکمل تغذیه‌ای در افراد مبتلا به اختلال شناختی خفیف، پتانسیل بالقوه آن را برای مقابله با اختلالات شناختی نشان داده که ارزیابی این اثر و تأیید آن متضمن تحقیقات طولانی مدت و کنترل شده کافی می‌باشد (۵۶). در یک مطالعه، پیش درمانی با AST نشان داده است که این ترکیب اثر حفاظت نورونی قابل توجهی در برابر آسیب مغزی القا شده توسط ایسکمی-خونرسانی مجدد، سمیت عصبی القا شده توسط H_2O_2 در شرایط برون‌تنی و ایسکمی مغزی کانونی در شرایط درون‌تنی داشته که این امر احتمالاً به علت ویژگی اثر آنتی اکسیدانی AST است (۲۰).

در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ نشان داده شد متعاقب آسیب تروماتیک مغزی در موش‌ها، استفاده از AST نمره شدت ضایعه عصبی (NSS) و عملکرد حیوان را در تست روتارود بهبود بخشیده و باعث افزایش بهبود عملکرد شناختی در تست تشخیص شیء (ORT) و تست Y-maze می‌گردد. همچنین تیمار با این ترکیب باعث کاهش اندازه جراحات و همچنین کاهش از بین رفتن نورون‌ها در کورتکس در مقایسه با گروه آسیب تروماتیک مغزی گردید. اثر دارو در افزایش میزان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، پروتئین مرتبط با رشد-۴۳ (GAP-43)، سیناپسین و سیناپتوفیزین (SYP) در کورتکس نشان دهنده افزایش انعطاف و بقای نورون‌ها تحت تأثیر دارو است (۵۷).

از دیگر مکانیسم‌های مطرح شده در بهبود ضایعات عصبی

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]

می‌توان به کاهش MMP-9 اشاره نمود. AST توانسته است با کاهش قابل توجه میزان بیان و فعالیت MMP-9 موجب بهبود ادم مغزی، بهبود عملکرد فعالیت حرکتی در تست BBB، بهبود نقص های عصبی و بهبود سلول‌های مثبت TUNEL در ۲۴ ساعت بعد از خونریزی تحت عنکبوتیه گردد که این امر نسبتاً با مهار بیان MMP-9 و فعالیت آن مرتبط می‌باشد. کاهش MMP-9 توسط AST با کاهش میزان سطوح IL-1β، TNF-α، استرس‌های اکسیداتیو، میکروگلیای فعال شده و نوتروفیل‌های نفوذپذیر ارتباط دارد (۵۸).

به منظور بررسی اثر AST بر بهبود ضایعات نخاعی، مسعودی و همکاران نشان دادند که در موش‌های مبتلا به ضایعه نخاعی، AST باعث کاهش آپوپتوز نورونی، بهبود آسیب بافتی و بهبود بازیابی عملکردی بعد از آسیب نخاعی (SCI) می‌گردد. تاثیرات غالب محافظت نورونی مشاهده شده، این ترکیب را به عنوان یک کاندید درمان دارویی برای کاهش آسیب و یا ترمیم ضایعات بعد از SCI معرفی می‌کند (۵۹).

اثرات مضر Aβ- اولیگومرها (AβOs) را نیز شاید بتوان با استفاده از AST در مغز کاهش داد. انکوباسیون نورون‌های هیپوکامپ با AST (۱۰ μM ≥) به مدت کمتر از ۲۴ ساعت و ارزیابی نسبت سلول‌های زنده به مرده نشان داد که این ترکیب باعث غیر سمی شدن بتا اولیگومرها برای نورون‌ها می‌گردد. قرار گرفتن طولانی مدت سلول‌ها در معرض AβOs (۶ ساعت) باعث افزایش انتقال هسته‌ای NFATc4-eGFP و کاهش میزان mRNA مربوط به RyR2 می‌گردد که برای دستیابی به این نتایج به ترتیب از پلاسمید فلورسانت دارای ژن GFP و qPCR استفاده شد. پیش انکوباسیون با AST با غلظت ۰/۱ µM مانع این دو اثر گردید. این نتایج نشان می‌دهد که AST نورون‌ها را در برابر اثرات سمی AβOs روی تولید ROS میتوکندریایی، فعالیت NFATc4 و کاهش بیان ژن RyR2 محافظت می‌نماید (۶۰).

بعد از خون ریزی تحت عنکبوتیه (SAH) در موش صحرایی، تیمار با غلظت بالایی از AST به‌طور قابل توجهی باعث افزایش فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپا، Akt فسفریله شده و میزان Bad شده و بیان سیتوکین‌های التهابی (IL-1β، TNF-α)، مولکول چسبندگی سلولی ۱ در سطح رونویسی mRNA و سنتز پروتئین گردید. علاوه بر این AST منجر به پیشگیری از آسیب ثانویه مغز نظیر ادم مغزی، اختلال سد خونی مغزی و اختلالات نورولوژیکی در موش صحرایی شد (۶۱).

اثر آنتی اکسیدانی AST احتمال اثربخشی دارو را در کاهش آسیب اولیه مغزی مطرح می‌سازد. دریک مطالعه، تزریق AST به‌صورت درون بطنی مغزی حدود ۳۰ دقیقه بعد از SAH به‌طور معنی‌داری باعث کاهش آسیب اولیه مغزی (Early Brain Injury) بعد از SAH در موش‌ها گردید. در همین حال، تیمار تأخیری با AST به مدت ۳ ساعت پس از SAH از طریق استعمال خوراکی (دهانی) نیز باعث ایجاد اثرات حفاظت نورونی در موش‌ها و خرگوش‌ها گردیده است. علاوه بر این محققان دریافتند که تیمار با AST می‌تواند مانع آسیب اکسیداتیو شده و میزان آنتی اکسیدان‌های داخلی در کورتکس مغز موش را بعد از SAH افزایش دهد. این نتایج نشان می‌دهد که استعمال AST از طریق داشتن ویژگی بالقوه آنتی اکسیدانی می‌تواند آسیب اولیه مغزی را بعد از SAH به‌طور قابل توجهی کاهش دهد و این دارو به عنوان یک ترکیب درمانی برای EBI بعد از SAH پیشنهاد شود (۶۲). مکانیسم احتمالی متعادل سازی مسیر Akt/Bad و کاهش میزان آپوپتوز در موشهای مدل SAH است (۶۳).

در حیطه ترمیم سلولی و تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی نیز از AST گزارش‌های منتشر شده است. این ترکیب با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالی PI3K و MEK تکثیر سلول‌های پیش ساز عصبی را القا نموده و همچنین با استفاده از سیگنال‌های خاصی باعث بهبود پتانسیل سلول‌های بنیادی گردیده است (۶۴).

دیابت یکی دیگر از بیماری‌های شایع است که همراه با اختلالات عصبی و تخریب سلول عصبی می‌باشد. تحقیقات اخیر در زمینه دیابت نشان داده‌اند که AST دارای تأثیر ضدافسردگی درموش‌های دارای دیابت می‌باشد. علاوه بر این، مشاهده شده است که این ترکیب به‌طور قابل توجهی بیان آستروسیت‌ها را در هیپوکمپ و هیپوتالاموس و نیز بیان کاسپاز -۳ را در هیپوکمپ، آمیگدال و هیپوتالاموس به‌خوبی کاهش می‌دهد. علاوه بر این AST می‌تواند بیان IL-6، IL-1b و COX-2 در هیپوکامپ را کاهش دهد. بنابراین مکانیسم AST در مهار افسردگی در موش‌های دیابتی از طریق مهار التهاب بوده و از این طریق می‌تواند از نورون‌های هیپوکمپ، آمیگدال و هیپوتالاموس در برابر آسیب هایپرگلیسمیک محافظت نماید (۶۵). همچنین در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شده است که AST دارای اثر محافظتی بر سلول مغز در موش دیابتی بوده و بیان کاسپاز-۹/۳ را کاهش داده و باعث افزایش بیان PI3K/Akt در کورتکس مغزی و هیپوکامپ می‌گردد (۶۶).

از سایر کاربردهای AST در اختلالات عصبی می‌توان به

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]

اوتیسم اشاره کرد. قرار گرفتن موش در معرض والپروئیک اسید در دوران بارداری باعث ایجاد ویژگی‌های اوتیسم می‌شود. AST با داشتن فعالیت آنتی‌اکسیدانی سبب بهبود نقص رفتاری در موش دارای علایم اوتیسم می‌گردد (۶۷).

نتیجه‌گیری

آستازانتین با داشتن اثرات آنتی اکسیدانی بسیار بالاتر از آنتی اکسیدان‌های شناخته شده در تحقیقات مختلف، اثرات بالقوه‌ای بر انواع مختلف بیماری‌ها نظیر سرطان، فشار خون بالا، دیابت، بیماری‌های قلبی و عروقی، دستگاه گوارش، بیماری‌های عصبی و بیماری‌های پوست نشان داده است. با توجه به فقدان داروهای موثر در ترمیم و درمان ضایعات عصبی، گزارش‌های موجود در خصوص اثربخشی این ترکیب در حفاظت نورونی در مدل‌های حیوانی و مکانیسم‌های عمل شناخته شده از این ترکیب، نویدبخش احتمال معرفی این دارو به عنوان کاندید جدید درمان بیماری‌های نورودژنراتیو و برخی دیگر از ضایعات سیستم عصبی می‌باشد. بدیهی است به منظور قوت بخشیدن به این فرضیه و ارزیابی دقیق اثرات AST در درمان اختلالات مختلف سیستم عصبی نیازمند مطالعات جامع و گسترده‌تری هستیم.

REFERENCES

1. Baralic I, Andjelkovic M, Djordjevic B, Dikic N, Radivojevic N, Suzin-Zivkovic V, *et al*. Effect of astaxanthin supplementation on salivary IgA, oxidative stress, and inflammation in young soccer players. Evid Based Complement Alternat Med 2015; 2015.

2. Nakao R, Nelson OL, Park JS, Mathison BD, Thompson PA, Chew BP. Effect of astaxanthin supplementation on inflammation and cardiac function in BALB/c mice. Anticancer Res 2010; 30(7): 2721-5.

3. Bjerkeng B, Peisker M, Von Schwartzenberg K, Ytrestøyl T, Åsgård T. Digestibility and muscle retention of astaxanthin in Atlantic salmon, Salmo salar, fed diets with the red yeast Phaffia rhodozyma in comparison with synthetic formulated astaxanthin. Aquaculture 2007; 269(1): 476-89.

4. Tume R, Sikes A, Tabrett S, Smith D. Effect of background colour on the distribution of astaxanthin in black tiger prawn (Penaeus monodon): Effective method for improvement of cooked colour. Aquaculture 2009; 296(1): 129-35.

5. Seabra LMAJ, Pedrosa LFC. Astaxanthin: structural and functional aspects. Revista de Nutrição 2010;23(6):1041-50.

6. Zheng YF, Bae SH, Kwon MJ, Park JB, Choi HD, Shin WG, *et al*. Inhibitory effects of astaxanthin, β-cryptoxanthin, canthaxanthin, lutein, and zeaxanthin on cytochrome P450 enzyme activities. Food Chem Toxicol 2013; 59: 78-85.

7. Moretti VM, Mentasti T, Bellagamba F, Luzzana U, Caprino F, Turchini GM, *et al*. Determination of astaxanthin stereoisomers and colour attributes in flesh of rainbow trout (Oncorhynchus mykiss) as a tool to distinguish the dietary pigmentation source. Food Addit Contam 2006; 23(11): 1056-63.

8. Wang C, Armstrong DW, Chang C-D. Rapid baseline separation of enantiomers and a mesoform of all-trans-astaxanthin, 13-cis-astaxanthin, adonirubin, and adonixanthin in standards and commercial supplements. J Chromatogr A 2008; 1194(2): 172-7.

9. Stewart JS, Lignell Å, Pettersson A, Elfving E, Soni M. Safety assessment of astaxanthin-rich microalgae biomass: Acute and subchronic toxicity studies in rats. Food Chem Toxicol 2008; 46(9): 3030-6.

10. Miki W. Biological functions and activities of animal carotenoids. Pure Appl Chem 1991; 63(1): 141-6.

11. Matsuno T. Xanthophylls as precursors of retinoids. Pure Appl Chem 1991; 63(1): 81-8.

12. Yamashita E. Astaxanthin as a medical food. Funct Foods Health Dis 2013; 3(7): 254-8.

13. Edwards JA, Bellion P, Beilstein P, Rümbeli R, Schierle J. Review of genotoxicity and rat carcinogenicity investigations with astaxanthin. Regul Toxicol Pharmacol 2016; 75: 5-19.

14. Turujman SA, Wamer WG, Wei RR, Albert RH. Rapid liquid chromatographic method to distinguish wild salmon from aquacultured salmon fed synthetic astaxanthin. J AOAC Int 1996; 80(3): 622-32.

15. Ranga Rao A. Production of astaxanthin from cultured green alga Haematococcus pluvialis and its biological activities: University of Mysore; 2011.

16. Yuan JP, Peng J, Yin K, Wang JH. Potential health-promoting effects of astaxanthin: A high-value carotenoid mostly from microalgae. Mol Nutr Food Res 2011; 55(1): 150-65.

17. Boussiba S, Bing W, Yuan J-P, Zarka A, Chen F. Changes in pigments profile in the green alga Haeamtococcus pluvialis exposed to environmental stresses. Biotechnol Lett 1999; 21(7): 601-4.

18. Ambati RR, Phang S-M, Ravi S, Aswathanarayana RG. Astaxanthin: sources, extraction, stability, biological activities and its commercial applications—a review. Marine Drugs 2014; 12(1): 128-52.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]

19. Ko J-C, Chen J-C, Wang T-J, Zheng H-Y, Chen W-C, Chang P-Y, *et al*. Astaxanthin down-regulates Rad51 expression via inactivation of AKT kinase to enhance mitomycin C-induced cytotoxicity in human non-small cell lung cancer cells. Biochem Pharmacol 2016; 105: 91-100.

20. Marin DP, Bolin AP, Macedo RdCS, Sampaio SC, Otton R. ROS production in neutrophils from alloxan-induced diabetic rats treated in vivo with astaxanthin. Int Immunopharmacol 2011; 11(1): 103-9.

21. Nakao R, Nelson OL, Park JS, Mathison BD, Thompson PA, Chew BP. Effect of dietary astaxanthin at different stages of mammary tumor initiation in BALB/c mice. Anticancer Res 2010; 30(6): 2171-5.

22. Affandi M, Julianto T, Majeed A. Development and stability evaluation of astaxanthin nanoemulsion. Asian J Pharm Clin Res 2011; 4(1): 142-8.

23. Boussiba S. Carotenogenesis in the green alga Haematococcus pluvialis: cellular physiology and stress response. Physiol Plantarum 2000; 108(2): 111-7.

24. Rao AR, Sindhuja H, Dharmesh SM, Sankar KU, Sarada R, Ravishankar GA. Effective inhibition of skin cancer, tyrosinase, and antioxidative properties by astaxanthin and astaxanthin esters from the green alga Haematococcus pluvialis. J Agric Food Chem 2013; 61(16): 3842-51.

25. Lee D-H, Lee YJ, Kwon KH. Neuroprotective effects of astaxanthin in oxygen-glucose deprivation in SH-SY5Y cells and global cerebral ischemia in rat. J Clin Biochem Nutr 2010; 47(2): 121-9.

26. Song X, Wang M, Zhang L, Zhang J, Wang X, Liu W, *et al*. Changes in cell ultrastructure and inhibition of JAK1/STAT3 signaling pathway in CBRH-7919 cells with astaxanthin. Toxicol Mech Methods 2012; 22(9): 679-86.

27. Uchiyama K, Naito Y, Hasegawa G, Nakamura N, Takahashi J, Yoshikawa T. Astaxanthin protects β-cells against glucose toxicity in diabetic db/db mice. Redox Report 2002; 7(5): 290-3.

28. Chew W, Mathison BD, Kimble LL, Mixter PF, Chew BP. Astaxanthin decreases inflammatory biomarkers associated with cardiovascular disease in human umbilical vein endothelial cells. Am J Adv Food Sci Technol 2013; 1: 1-17.

29. Hussein G, Goto H, Oda S, Sankawa U, Matsumoto K, Watanabe H. Antihypertensive potential and mechanism of action of astaxanthin: III. Antioxidant and histopathological effects in spontaneously hypertensive rats. Biol Pharm Bull 2006; 29(4): 684-8.

30. Ikeuchi M, Koyama T, Takahashi J, Yazawa K. Effects of astaxanthin in obese mice fed a high-fat diet. Biosci Biotechnol Biochem 2007; 71(4): 893-9.

31. Santocono M, Zurria M, Berrettini M, Fedeli D, Falcioni G. Influence of astaxanthin, zeaxanthin and lutein on DNA damage and repair in UVA-irradiated cells. J Photochem Photobiol B Biol 2006; 85(3): 205-15.

32. Dong S, Huang Y, Zhang R, Lian Z, Wang S, Liu Y. Inclusion complexes of astaxanthin with hydroxypropyl-β-cyclodextrin: Parameters optimization, spectroscopic profiles, and properties. Eur J Lipid Sci Technol 2014; 116(8): 978-86.

33. Dong S, Huang Y, Zhang R, Wang S, Liu Y. Four different methods comparison for extraction of astaxanthin from green alga Haematococcus pluvialis. Sci World J 2014; 2014.

34. Turkez H, Geyikoglu F, Yousef MI. Beneficial effect of astaxanthin on 2, 3, 7, 8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin-induced liver injury in rats. Toxicol Ind Health 2013; 29(7): 591-9.

35. Andersen LP, Holck S, Kupcinskas L, Kiudelis G, Jonaitis L, Janciauskas D, *et al*. Gastric inflammatory markers and interleukins in patients with functional dyspepsia treated with astaxanthin. FEMS Immunol Med Microbiol 2007; 50(2): 244-8.

36. Kim JH, Chang MJ, Choi HD, Youn Y-K, Kim JT, Oh JM, *et al*. Protective effects of Haematococcus astaxanthin on oxidative stress in healthy smokers. J Med Food 2011; 14(11): 1469-75.

37. Lu Y-P, Liu S-Y, Sun H, Wu X-M, Li J-J, Zhu L. Neuroprotective effect of astaxanthin on H_2O_2-induced neurotoxicity in vitro and on focal cerebral ischemia in vivo. Brain Res 2010; 1360: 40-8.

38. Kupcinskas L, Lafolie P, Lignell Å, Kiudelis G, Jonaitis L, Adamonis K, *et al*. Efficacy of the natural antioxidant astaxanthin in the treatment of functional dyspepsia in patients with or without Helicobacter pylori infection: A prospective, randomized, double blind, and placebo-controlled study. Phytomedicine 2008; 15(6): 391-9.

39. Tanaka T, Makita H, Ohnishi M, Mori H, Satoh K, Hara A. Chemoprevention of rat oral carcinogenesis by naturally occurring xanthophylls, astaxanthin and canthaxanthin. Cancer Res 1995; 55(18): 4059-64.

40. Tanaka T, Kawamori T, Ohnishi M, Makita H, Mori H, Satoh K, *et al*. Suppression of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by dietary administration of naturally occurring xanthophylls astaxanthin and canthaxanthin during the postinitiation phase. Carcinogenesis 1995; 16(12): 2957-63.

41. Yasui Y, Hosokawa M, Mikami N, Miyashita K, Tanaka T. Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. Chem Biol Interact 2011; 193(1): 79-87.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]

42. Wakshlag JJ, Balkman CA, Morgan SK, McEntee MC. Evaluation of the protective effects of all-trans-astaxanthin on canine osteosarcoma cell lines. Am J Vet Res 2010; 71(1): 89-96.

43. Ferreres F, Pereira DM, Gil-Izquierdo A, Valentão P, Botelho J, Mouga T, *et al*. HPLC-PAD-atmospheric pressure chemical ionization-MS metabolite profiling of cytotoxic carotenoids from the echinoderm Marthasterias glacialis (spiny sea-star). J Sep Sci 2010; 33(15): 2250-7.

44. Liu X, Shibata T, Hisaka S, Osawa T. Astaxanthin inhibits reactive oxygen species-mediated cellular toxicity in dopaminergic SH-SY5Y cells via mitochondria-targeted protective mechanism. Brain Res 2009; 1254: 18-27.

45. Ying C-j, Zhang F, Zhou X-y, Hu X-t, Chen J, Wen X-r, *et al*. Anti-inflammatory Effect of Astaxanthin on the Sickness Behavior Induced by Diabetes Mellitus. Cell Mol Neurobiol 2015; 35(7).

46. Balietti 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(2): 615-8.

47. Chang C-S, Chang C-L, Lai G-H. Reactive oxygen species scavenging activities in a chemiluminescence model and neuroprotection in rat pheochromocytoma cells by astaxanthin, beta-carotene, and canthaxanthin. The Kaohsiung J Med Sci 2013; 29(8): 412-21.

48. 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(2): e88359.

49. Wang H-Q, Sun X-B, Xu Y-X, Zhao H, Zhu Q-Y, Zhu C-Q. 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.

50. Du H-H, Liang R, Han R-M, Zhang J-P, Skibsted LH. Astaxanthin protecting membrane integrity against photosensitized oxidation through synergism with other carotenoids. J Agric Food Chem 2015; 63(41): 9124-30.

51. 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.

52. Lu Y, Xie T, He X-X, Mao Z-F, Jia L-J, Wang W-P, *et al*. Astaxanthin rescues neuron loss and attenuates oxidative stress induced by amygdala kindling in adult rat hippocampus. Neurosci Lett 2015; 597: 49-53.

53. Ye Q, Zhang X, Huang B, Zhu Y, Chen X. Astaxanthin suppresses MPP+-induced oxidative damage in PC12 cells through a Sp1/NR1 signaling pathway. Marine Drugs 2013; 11(4): 1019-34.

54. Zhou X, Zhang F, Hu X, Chen J, Wen X, Sun Y, *et al*. Inhibition of inflammation by astaxanthin alleviates cognition deficits in diabetic mice. Physiol Behav 2015; 151: 412-20.

55. Lee D-H, Kim C-S, Lee YJ. Astaxanthin protects against MPTP/MPP+-induced mitochondrial dysfunction and ROS production in vivo and in vitro. Food Chem Toxicol 2011; 49(1): 271-80.

56. Zanotta D, Puricelli S, Bonoldi G. Cognitive effects of a dietary supplement made from extract of Bacopa monnieri, astaxanthin, phosphatidylserine, and vitamin E in subjects with mild cognitive impairment: a noncomparative, exploratory clinical study. Neuropsychiatr Dis Treat 2014; 10: 225.

57. Ji X, Peng D, Zhang Y, Zhang J, Wang Y, Gao Y, *et al*. Astaxanthin improves cognitive performance in mice following mild traumatic brain injury. Brain Res 2017; 1659: 88-95.

58. Zhang X-S, Zhang X, Zhang Q-R, Wu Q, Li W, Jiang T-W, *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.

59. 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.

60. Lobos P, Bruna B, Cordova A, Barattini P, Galáz JL, Adasme T, *et al*. Astaxanthin protects primary hippocampal neurons against noxious effects of Aβ-oligomers. Neural Plast 2016; 2016.

61. Zhang X-S, Zhang X, Wu Q, Li W, Wang C-X, Xie G-B, *et al*. Astaxanthin offers neuroprotection and reduces neuroinflammation in experimental subarachnoid hemorrhage. J Surg Res 2014; 192(1): 206-13.

62. Zhang X-S, Zhang X, Zhou M-L, Zhou X-M, Li N, Li W, *et al*. Amelioration of oxidative stress and protection against early brain injury by astaxanthin after experimental subarachnoid hemorrhage. J Neurosurg 2014; 121(1): 42-54.

63. 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(1): 158-66.

64. Kim J-H, Nam S-W, Kim B-W, Choi W, Lee J-H, Kim W-J, *et al*. Astaxanthin improves stem cell potency via an increase in the proliferation of neural progenitor cells. Int J Mol Sci 2010; 11(12): 5109-19.

65. Zhou X-y, Zhang F, Hu X-t, Chen J, Tang R-x, Zheng K-y, *et al*. Depression can be prevented by astaxanthin through inhibition of hippocampal inflammation in diabetic mice. Brain Res 2017; 1657: 262-8.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]

66. Xu L, Zhu J, Yin W, Ding X. Astaxanthin improves cognitive deficits from oxidative stress, nitric oxide synthase and inflammation through upregulation of PI3K/Akt in diabetes rat. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8(6): 6083.

67. Al-Amin MM, Rahman MM, Khan FR, Zaman F, Reza HM. Astaxanthin improves behavioral disorder and oxidative stress in prenatal valproic acid-induced mice model of autism. Behav Brain Res 2015; 286: 112-21.

[Downloaded from pajoohande.sbmu.ac.ir on 2026-05-06]