

اثرات حفاظتی و ترمیمی ترکیبات طبیعی بر آسیب‌های ناشی از سکنه مغزی: یک مرور روایی

مهدی تمجید^{۱*}، آرش عبدالملکی^۲

تاریخ دریافت ۱۴۰۳/۰۸/۱۴ تاریخ پذیرش ۱۴۰۳/۱۱/۱۴

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: سکنه مغزی اصلی‌ترین عامل مرگ‌ومیر و ناتوانی‌های درازمدت در بزرگسالان است و بعد از سرطان و سکنه قلبی یکی از عوامل عمده مرگ‌ومیر در جهان است. به دنبال سکنه مغزی و کاهش اکسیژن‌رسانی به بافت مغزی، تغییراتی در مکانیسم‌های تولید انرژی صورت می‌گیرد که سبب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردد. با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد مکانیسم‌های دفاعی بدن ناکافی بوده و امکان تخریب مولکول‌های زیستی بدن و اختلال در عملکرد سلول فراهم می‌شود که در نهایت موجب اختلال در عملکردهای حرکتی خواهد شد.

مواد و روش کار: در این مطالعه مروری ۷۰ مقاله نمایه شده در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی از جمله Scopus و PubMed، ISI از سال ۲۰۱۸ تا سال ۲۰۲۴ بررسی شده است. ۸۰ درصد این مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی انجام شده است و ۲۰ درصد مطالعات بالینی است. با توجه به اهمیت موضوع در این مطالعه مروری به اثرات حفاظتی ترکیبات طبیعی بر آسیب‌های ناشی از سکنه مغزی پرداخته شده است.

یافته‌ها: ترکیبات طبیعی با دارا بودن عوارض جانبی کمتر نسبت به سایر داروهای مطرح در رابطه با سکنه مغزی همچنین با اثر بر فرایندهای پیچیده رخ داده در حین سکنه مغزی ممکن است اثرات حفاظتی قابل‌توجهی در زمینه سکنه مغزی و بهبود آسیب‌های ناشی از آن داشته باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: ترکیبات طبیعی با دارا بودن اثرات ضدالتهابی، جلوگیری از ایجاد آدم و کاهش حجم آسیب بافتی می‌توانند اثرات حفاظتی بر روی سکنه مغزی داشته باشند و به عنوان یک گزینه ایدآل مورد مطالعه بیشتر قرار بگیرند.

کلیدواژه‌ها: سکنه مغزی، نوروزن، مسیرهای سیگنالینگ، ترکیبات طبیعی

مجله مطالعات علوم پزشکی، دوره سی و پنجم، شماره دهم، ص ۸۰۴-۷۹۵، دی ۱۴۰۳

آدرس مکاتبه: گروه علوم جانوری و بیوتکنولوژی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران. تلفن: ۰۹۱۴۷۵۵۷۵۹۴

Email: mehdi.tm@yahoo.com

مقدمه

با وجود پیشرفت‌های اخیر در درمان و پیشگیری، سکنه مغزی همچنان دومین عامل مرگ‌ومیر است و به عنوان سومین علت مرگ‌ومیر و ناتوانی جدی در درازمدت مطرح است. عوامل خطری مانند فشارخون بالا، دیابت، کم‌حرکی رفتار، و سیگار کشیدن از عوامل خطر ساز در بلندمدت در ابتلا به سکنه مغزی به شمار می‌روند (۱). سکنه مغزی ایسکمیک زمانی رخ می‌دهد که خون‌رسانی به بخشی از مغز مسدود یا کاهش یابد. این کار از دریافت اکسیژن و مواد مغذی بافت مغز جلوگیری می‌کند. سلول‌های مغز در عرض چند دقیقه شروع به مردن می‌کنند. نوع دیگر سکنه مغزی، سکنه هموراژیک است که زمانی اتفاق می‌افتد

که یک رگ خونی در مغز نشت یا ترکیده و باعث خونریزی در مغز شود. خون فشار بر سلول‌های مغز را افزایش می‌دهد و به آن‌ها آسیب می‌رساند. در سکنه مغزی دریافت سریع کمک‌های فوری پزشکی می‌تواند آسیب مغزی و سایر عوارض سکنه مغزی را کاهش دهد (۲).

با کاهش اکسیژن‌رسانی به مغز، اتفاقاتی در فرایندهای تولید انرژی انجام می‌گیرد که موجب افزایش تولید رادیکال‌های آزاد می‌شود. گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن غالباً در بدن تولید شده و توسط آنزیم‌های داخلی (سوپراکسید دیسموتاز، گلوکاتایون پراکسیداز و کاتالاز)، حذف یا مورد کنترل قرار می‌گیرند. اگر تولید رادیکال‌های آزاد افزایش یابد، فرایندهای دفاعی بدن ناتوان شده و

^۱ دانشجوی دکتری دانشگاه شهید بهشتی تهران، گروه علوم جانوری و بیوتکنولوژی، دانشکده علوم و فناوری زیستی، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران (نویسنده مسئول)

^۲ دانشیار گروه بیوفیزیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران

اطلاق می‌شود که مستقیماً از گیاهان، حیوانات، یا منابع میکروبی استخراج شده و فاقد اصلاحات شیمیایی گسترده هستند. مطالعات مروری پیشین عمدتاً بر اثرات بالینی تمرکز داشته‌اند، به همین جهت در این مطالعه مروری به تحلیل نظام‌مند مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با ترکیبات طبیعی مؤثر در آسیب‌های ناشی از سکته مغزی پرداخته شده است.

این مرور روایی با هدف ترکیب دانش موجود درباره مکانیسم‌های مولکولی ترکیبات طبیعی و اولویت‌بندی آن‌ها برای پژوهش‌های آینده انجام شد.

مواد و روش کار

این مطالعه مقالات نمایه‌شده در پایگاه‌های اطلاعاتی علمی از جمله ISI، PubMed و Scopus را تا سال ۲۰۲۴ مرور کرده است. مقالات ابتدا بر اساس عنوان و چکیده غربالگری شدند و سپس متن کامل آن‌ها با تمرکز بر مکانیسم‌های مولکولی ارزیابی گردید. با توجه به اهمیت موضوع در این مطالعه مروری به اثرات حفاظتی ترکیبات طبیعی بر آسیب‌های ناشی از سکته مغزی پرداخته شده است. این ترکیبات طبیعی با دارا بودن اثرات ضدالتهابی، جلوگیری از ایجاد آدم و کاهش حجم آسیب بافتی می‌توانند اثرات حفاظتی بر روی سکته مغزی داشته باشند و به‌عنوان یک گزینه ایدآل مورد مطالعه بیشتر قرار بگیرند.

درشت‌مولکول‌ها مانند پروتئین‌ها و نوکلئیک اسیدها با اکسیداسیون تخریب خواهند شد. صدمات وارد شده به درشت‌مولکول‌ها سبب اختلال در عملکرد سلول و حتی مرگ سلولی خواهد شد و در روند طبیعی بدن اختلالاتی را بوجود خواهد آورد. برخی آنتی اکسیدان‌ها می‌توانند از اکسیداسیون ناشی از رادیکال‌های آزاد و بروز بیماری‌هایی همچون سرطان ممانعت کنند. این مواد می‌توانند به کمک واکنش با رادیکال‌های آزاد، مانع از اکسیداسیون آن‌ها شود. پژوهش‌های صورت گرفته نشانگر این موضوع است که تولید رادیکال‌های آزاد متعدد نقش مهمی در بروز آسیب به سدخونی-مغزی و آدم مغزی به دنبال ایسکمی مغزی دارند (۹-۴).

باوجود داروهای پیشگیری کننده مانند استفاده از هایپراکسی نورموباریک، استفاده از اسیدفولیک، مواد غذایی متنوع و ورزش برای کاهش عوامل خطر ساز مانند هیپرکلسترولمی و فشارخون بالا تاکنون تنها روش درمانی مؤثر، بهره‌گیری از پالسمینوژن نو ترکیب بافتی ترومبولیتیک است که به دلیل محدودیت زمانی استفاده، بطور گسترده مورد استفاده قرار نمی‌گیرد (۱۰). در این میان ترکیبات طبیعی گزینه ایده‌آلی است که برای سکته مغزی مورد توجه محققان قرار گرفته است؛ و در سال‌های اخیر به‌عنوان روش‌های درمانی طبیعی، مؤثر و ایمن منجر به شناسایی انواع گیاهان با خاصیت درمانی دارای پتانسیل درمانی بالا در برابر سکته مغزی شده است (۱۱). در این مرور، ترکیبات طبیعی به موادی

جدول (۱): روش‌شناسی

پایگاه داده	کلیدواژه‌ها	بازه زمانی	معیارهای شمول	معیارهای حذف
PubMed	'Natural compounds', 'Ischemic stroke', 'Neuroprotection'	۲۰۱۸- ۲۰۲۴	مطالعات آزمایشگاهی/بالینی، زبان انگلیسی، مقالات با داده‌های مکانیسم مولکولی	مقالات مروری، مطالعات بدون گروه کنترل، مقالات خارج از موضوع یا فاقد داده‌های مولکولی
ISI	Natural products', 'Stroke recovery', 'Inflammation reduction', 'Brain damage repair	۲۰۱۸- ۲۰۲۴	مقالات با دسترسی کامل یا آزاد، مطالعات حیوانی یا انسانی، تمرکز بر اثرات حفاظتی و ترمیمی	مقالات بدون تمرکز بر سکته مغزی یا فاقد ارزیابی مکانیسم‌های اثرگذاری مولکولی
Scopus	Herbal compounds', 'Cerebral ischemia', 'Neuroprotection', 'Molecular pathways	۲۰۱۸- ۲۰۲۴	مقالات اصلی (Original Research)، مطالعات دارای گروه کنترل، زبان انگلیسی، مطالعاتی که جزئیات مکانیسم اثر را گزارش کرده‌اند	مقالات با متن غیرانگلیسی، مقالاتی که تمرکز آن‌ها بر مکانیسم‌های عمومی است و ارتباط مستقیمی با سکته ندارند

یافته‌ها

در زیر یافته‌های مطالعه فعلی به بررسی انواع سکنه مغزی و در ادامه ترکیبات طبیعی و کاربرد آن‌ها در محافظت و ترمیم عصبی پس از سکنه مغزی پرداخته خواهد شد.

ترکیبات طبیعی و کاربرد آن‌ها در محافظت و ترمیم عصبی پس از سکنه مغزی

درمان و ترمیم عصبی دو استراتژی اصلی مداخلات دارویی در سکنه مغزی ایسکمیک است. عوامل متعددی مانند سمیت تحریکی، التهاب، رگ‌زایی و نوروژنز فرآیندهای پاتولوژیک اصلی محسوب می‌شوند که زمینه‌ساز آسیب مغزی ایسکمیک حاد و مزمن می‌باشند. علاوه بر این، تعاملات آن‌ها موجب افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی، افزایش آسیب‌های ساختاری واحدهای عصبی عروقی و همچنین یک دگرگونی همورائیک در طول سکنه مغزی ایسکمیک می‌شود. قابل ذکر است، طب سنتی چینی (TCM)^۱ دارای مزایای قابل توجهی در درمان جامع و تنظیم کلی بیماری‌ها است. بنابراین، ما پیشرفت‌های اخیر در ترکیبات طبیعی گیاهان دارویی را بررسی کردیم که دارای فعالیت‌های زیستی در تقویت همزمان محافظت عصبی (مانند سمیت تحریکی، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، التهاب و اتوفازی) و ترمیم عصبی (مانند رگ‌زایی، نوروژنز، و تقویت آکسون) هستند. این ترکیبات طبیعی به گلیکوزیدها، فلاونوئیدها، فنل‌ها و ترپن‌ها تقسیم می‌شوند. پژوهش‌ها نشانگر این است که همه این ترکیبات فعالیت‌های ضد ایسکمیک مغزی را در آزمایش‌های داخل بدن و شرایط آزمایشگاهی با کمک محافظت عصبی و یا بازسازی عصبی انجام می‌دهند (۱۵-۱۱).

بسیاری از گیاهان دارویی قرن‌ها در چین برای درمان سکنه مغزی استفاده شده‌اند. استفاده از گیاهان دارویی، چه به صورت گیاهان منفرد و چه به صورت فرمولاسیون‌های گیاهی، برای پیشگیری و درمان سکنه مغزی منبع وسیعی برای توسعه داروهای جدید فراهم کرده است و در بسیاری از موارد اثرات محافظت کننده عصبی قابل توجهی از خود نشان داده است (۱۲). در اینجا، ما عمدتاً اثرات دارویی و اهداف مولکولی را از مطالعات روی ترکیبات فعال با محافظت عصبی و ترمیم عصبی در درمان سکنه بررسی می‌کنیم.

گلیکوزیدها

(AST)^۲ یکی از مواد فعال اصلی Astragalus membranaceus var است. شواهد نشان داده‌اند که فعالیت‌های

دارویی آن برای کاهش انفارکتوس مغزی و بهبود عملکرد عصبی به دنبال ایسکمیک برای خونرسانی مجدد مغز مطرح است. تحقیقات همچنین بیانگر این است که AST اثرات ضد ایسکمیک مغزی را در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی اعمال می‌کند. در موش‌هایی با وزن ۲۰ تا ۴۰ میلی‌گرم در کیلوگرم AST به صورت داخل صفاقی برای ارزیابی اثر محافظتی عصبی آن بر سکنه مغزی ایسکمیک تزریق شد و حجم انفارکتوس و نقایص عصبی را کاهش داده و آپوپتوز عصبی و پارتاناتوس را مهار کرد. همچنین تولید (ROS^۳) و جریان کلسیم را کاهش داده و پلازاسیون میکروگلیا و ماکروفاژها را افزایش داد. نتایج تحقیقات آزمایشگاهی اخیر نشان داده است که درمان با AST می‌تواند با تعدیل مسیر سیگنالینگ (CREB^۴) و حفظ عملکرد میتوکندری، از نوروژن‌های قشر مغزی در معرض (OGD^۵) محافظت کند (۱۶).

علاوه بر این، چندین مطالعه فارماکولوژیک درمان ایسکمیک مغز توسط AST نشان داده است که تأثیر AST بر ایسکمیک مغز عمدتاً به دلیل افزایش ترمیم عصبی آن است که می‌تواند باعث تشکیل عروق خونی جدید و نوروژن‌های جدید شود. مکانیسم‌های احتمالی آن شامل فعال‌سازی مسیر سیگنالینگ HIF، VEGF و Notch از طریق miRNA-210، تنظیم مثبت مسیر سیگنال‌دهی BDNF و TrkB و تنظیم پایین بیان اینترلوکین-۱۷ از طریق مسیر Wnt. گاسترودین جزء اصلی زیست فعال داروی گیاهی سنتی چینی Gastrodia است و اثرات بالقوه پیشگیرانه و درمانی در سکنه مغزی ایسکمیک نشان داده است. درمان با گاسترودین حجم انفارکتوس مغزی و نقایص رفتاری عصبی را کاهش داده، تولید ROS و فعال شدن التهاب را مهار کرده و بیان عوامل ضد التهابی و عوامل ضد آپوپتوتیک را پس از جراحی MCAO افزایش می‌دهد که نشانگر اثرات محافظت عصبی آن است. پیش درمانی با گاسترودین باعث کاهش انفارکتوس مغزی با مهار آپوپتوز به واسطه مسیر Wnt/β-Catenin می‌شود (۱۷).

به‌عنوان مثال، گیاه مریم گلی با ارزش‌ترین نوع دارویی از تیره نعنایان است. در ایران این گیاه در آذربایجان شرقی و بعضی مناطق آن در باغچه‌ها کشت می‌شود. مریم گلی دارای چندین ترکیب فعال نظیر گلیکوزید و ویتامین‌ها است. بافت مغز به دلیل دارا بودن اسیدهای چرب غیراشباع فراوان، مصرف زیاد اکسیژن و فعالیت ضعیف آنتی اکسیدانی، مستعد آسیب‌های اکسیداتیو است. بنابراین قدرت آنتی اکسیدانی با بهره‌گیری از آنتی اکسیدان‌های طبیعی در کاهش استرس اکسیداتیو ایجاد شده به

^۴ cAMP response element-binding protein

^۵ Generalized Anxiety Disorder

^۱ Traditional Chinese Medicine

^۲ Astragaloside IV

^۳ Reactive Oxygen Species

به طور قابل توجهی حجم انفارکتوس و نقص‌های عصبی ناشی از ایسکمی مغز را کاهش دهد. مطالعات انجام شده نشان داد که مکانیسم‌های اساسی اثرات محافظت نورونی ICA می‌تواند مربوط به اثرات ضد آپوپتوز و ضد التهابی آن باشد. مطالعات همچنین نشان داده‌اند که ICA نورون‌ها را از آپوپتوز ناشی از استرس شبکه آندوپلاسمی پس از آسیب OGD از طریق سرکوب مسیر سیگنالینگ IRE1 β -XBP1 محافظت می‌کند. علاوه بر اثرات محافظتی ICA در برابر آسیب درمان سلول‌های بنیادی برای نشان دادن مکانیسم درمانی اساسی آن ضروری است. به عنوان مثال، لئو و همکارانش دریافتند که ICA و سلول‌های بنیادی مزانشیمی حجم انفارکتوس مغز را کاهش می‌دهد و نقص‌های عصبی عملکردهای حسی حرکتی را بهبود می‌بخشد. درمان ترکیبی بیان VEGF و BDNF را از طریق فعال سازی مسیرهای PI3K و ERK1/2 در هیپوکامپ و قشر پیشانی در پاسخ به (MCAO⁵) گذرا افزایش داد (۲۵).

⁶(PA) مشتق ایزوفلاون جدا شده از طب سنتی چینی ریشه *Pueraria lobata* است. نتایج بالینی نشان می‌دهد که تزریق PA می‌تواند به طور مؤثر رتولوژی خون را بهبود بخشد، گردش خون مغزی را افزایش دهد، میکروترومبوز را کاهش دهد و تأثیر خوبی بر پیشگیری و درمان سکته مغزی ایسکمیک داشته باشد. در موش صحرایی، تزریق PA با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم که معمولاً به صورت داخل صفاقی تزریق شد تا تأثیر محافظت بر سکته مغزی ایسکمیک ارزیابی شود. نتایج نشان داد که اثر ایسکمی ضد مغزی PA به دلیل تضعیف اتوفاجی و آپوپتوز است و بیشتر این اثرات به طور قابل توجهی وابسته به مسیر AMPK-mTOR ULK1 است. گزارش شده است که PA تشکیل اتوفاجوزوم را کاهش می‌دهد، بیان Beclin-1 و همچنین نسبت LC3-II / LC3-I را کاهش می‌دهد (۲۸-۲۶).

فنول‌ها

رسوراترول یک ترپنوئید انتراکینون است که عمدتاً از عصاره ریزوم *Polygonum cuspidatum* Sieb مشتق شده است. رسوراترول با خواص ضد التهابی و ضد آپوپتوز، اثرات ضد ایسکمی خود را در مطالعاتی با استفاده از مدل MCAO/R موش و مدل سلولی آسیب ایسکمی و رپرفیوژن مغز نشان داد. درمان با رسوراترول مانع التهاب عصبی، آپوپتوز، کاهش حجم انفارکتوس و آسیب عصبی، بهبود عملکرد عصبی و کاهش محتوای مایع مغزی در مدل‌های موش MCAO/R شد. مکانیسم‌های اساسی می‌تواند

دلیل تولید رادیکال‌های آزاد به دنبال ایسکمی، نقش بسزایی خواهد داشت. گیاه مریم گلی با دارا بودن ترکیبات آنتی اکسیدانی موجب پاکسازی رادیکال‌های آزاد شده و اثر حفاظتی بر مغز می‌شود. در مطالعه‌ای که به بررسی اثرات هیدروالکلی گیاه مریم گلی بر سکته مغزی پرداخته شد نتایج نشان داد که تزریق درون صفاقی عصاره هیدروالکلی مریم گلی شامل اثر حفاظتی بوده و سبب کاهش صدمات ناشی از القای ایسکمی در رت می‌گردد. اثرات بهتر این عصاره در دوزهای ۷۵ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم مشاهده گردید. آدم بافتی و افزایش فعالیت (MPO¹) از نشانه‌های پاسخ التهابی است. آنزیم MPO نشانگر هجوم لکوسیت‌های دانه دار به بافت ملتهب است. این آنزیم در نوتروفیل‌ها و سلول‌های دیگر که دارای منشأ میلوئیدی هستند، وجود دارد. ممکن است عصاره هیدروالکلی مریم گلی و عوامل ضدالتهابی دیگر با مهار MPO اثر ضد التهابی داشته باشند. در گزارشات آمده است که اورسالییک اسید به عنوان جزئی از گیاه مریم گلی خاصیت ضدالتهابی قوی دارد (۱۹-۱۵).

فلاونوئیدها

²(BA) یک فلاونوئید طبیعی است که از ریشه‌های خشک شده *Scutellaria baicalensis* جدا شده است که معمولاً دارای خاصیت آنتی اکسیدان، ضد آپوپتوز و ضد التهابی است. با توجه به ویژگی‌های BA، بسیاری از اثرات آن مورد بررسی قرار گرفته است. BA می‌تواند به طور قابل توجهی حجم انفارکتوس و نقص‌های عصبی را کاهش دهد، پتانسیل غشای میتوکندری را از طریق سرکوب تولید ROS افزایش دهد و آپوپتوز سلولی را سرکوب کند. یک مطالعه توسط ژو و همکاران نشان داد که BA می‌تواند آسیب هیپوکسیک ایسکمیک ناشی از مغز نوزادان را از طریق فعالیت ضد آپوپتوز خود بهبود بخشد. اثرات محافظت نورونی آن از طریق تنظیم بالا بردن حمل و نقل گلوتامات ۱ از طریق مسیر سیگنالینگ PKB/PI3K واسطه می‌شود (۲۴-۱۹).

پس از ایجاد یک سیستم کشت نورون و آستروسیت، لی و همکاران دریافتند که BA باعث افزایش رشد و انشعابات دندریت و حفظ انعطاف پذیری سیناپسی طولانی مدت می‌شود. مکانیسم‌هایی که BA بازسازی اکسونی را در سیستم کشت نورون و آستروسیت بکار می‌گیرد شامل انتشار (BDNF³) و گیرنده‌های مرتبط با آن TrkB همچنین تنظیم کننده‌های سیگنالینگ پایین دست مسیر سیگنالینگ Akt/PI3K است (ICA⁴). یک فلاونول گلیکوزید موجود در *Epimedium brevicornu* Maxim است که می‌تواند

⁴ Icarin

⁵ middle cerebral artery occlusion

⁶ Puerarin

¹ Myeloperoxidase

² Baicalin

³ Brain-Derived Neurotrophic Factor

التهابی قوی را برای محافظت از مغز ایسکمیک انجام می‌دهد (۱۷).

در بررسی‌های فیتوشیمیایی نشان داده شده است که حضور بسیاری از ترکیبات فعال مانند ترکیبات فنولی همچنین اسیدهای چرب ضروری مانند آلفا لینولنیک اسید و لینولنیک اسید در دانه، ریشه و حتی برگ درخت تمبر هندی به دلیل خواص درمانی بالایی که دارد مورد توجه می‌باشد. در مطالعه‌ای که به بررسی اثرات ضد التهابی و ضد دردی برگ تمبر هندی در مدل آدم پنجه ناشی از کاراگینان در موش‌های صحرایی پرداختند. نتایج این مطالعه مشخص نمود مصرف خوراکی عصاره برگ تمبر هندی به دلیل ترکیبات فنلی خاصیت ضد دردی و ضد التهابی قابل توجهی به صورت وابسته به دوز ایجاد نمود. در پژوهش دیگری Ghoneim و همکارانش در سال ۲۰۱۲ به بررسی فعالیت ضد آپوپتوزی عصاره برگ تمبر هندی در آسیب القاء شده توسط اتانول در کبد موش‌های صحرایی پرداختند. نتایج بیانگر این بود که دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم اثرات محافظت کبدی و ضد آپوپتوزی بالایی دارد و می‌تواند به عنوان یک عامل پیشگیری کننده در نظر گرفته شود. Gupta و همکارانش در سال ۲۰۱۵ به بررسی اثر حفاظتی عصاره پالپ تمبر هندی بر روی محتوای کالژن و استرس اکسیداتیو در کبد و کلیه موش‌های صحرایی در معرض سدیم فلوراید پرداختند. نتایج نشان داد که موش‌هایی که عصاره ۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم عصاره پالپ تمبر هندی را دریافت کرده بودند بسیاری از اثرات نامطلوب سدیم فلوراید نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد (۳۰).

ترین‌ها

GB^2 جزء لاکتون ترین عصاره جینکو بیلوبا است و یک آنتاگونیست طبیعی گیرنده‌های فاکتور فعال سازی پلاکت است. GB اثرات ضد التهابی در آسیب ایسکمیک مغزی را نشان می‌دهد. در موش‌های صحرایی دچار MCAO و مدل‌های سلولی ناشی از OGD/R، GB باعث کاهش آشکار در حجم انفارکتوس و تولید ROS می‌شود. علاوه بر این، GB سطح BDNF را افزایش می‌دهد و سطح کاسپاز-۳ را کاهش می‌دهد که فعالیت‌های ضد آپوپتوز GB را نشان می‌دهد. کاتالپول یک ترکیب ایریدوئیدی در رمانیا گلوتینوزا است. مطالعات دارویی نشان داده است که کاتالپول سایر اجزای گلوتینوزا دارای اثرات دارویی مختلفی ملنند بیماری‌های ضد قلبی عروقی و عروقی مغزی، ضد دیابتی و افزایش ایمنی هستند. تحقیقات در مورد اثرات دارویی و مکانیسم کاتالپول

با خواص ضد التهابی مهار $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ و بیان COX2، خاصیت ضد آپوپتوزی و فعال کردن مسیر PI3K/AKT mTOR، بوسیله فعال کردن مسیر سیگنال JAK2 / STAT3 همراه باشد. همچنین نشان داده شده است که رسوراترول اثرات عصبی خود را از طریق افزایش رشد نوریت و سیناپتوژنز از طریق سیگنالینگ Sonic Hedgehog در نورون‌های قشر اولیه ناشی از OGD/R که توسط گروه‌های مختلف نشان داده شده است، اعمال می‌کند. نتایج پژوهش‌های اخیر نشان می‌دهد که استفاده از رسوراترول به طور مؤثر تکثیر نورون، تمایز، مهاجرت و بقا را ترویج می‌کند و فعال سازی آستروسیت و میکروگلیا را مهار می‌کند. مکانیسم‌های اساسی نیز می‌تواند مربوط به فعال شدن مسیر Sonic Hedgehog باشد (۲۹).

کورکومین یک جزء شیمیایی استخراج شده از ریزوم گیاهان Zingiberaceae و Araceae است. یک داروی طبیعی حاوی گروه‌های فنل و کینون، با ضد التهابی، استرس انتی اکسیدانی، ضد تومور و سایر اثرات دارویی است. کورکومین فعالیت‌های زیستی متعددی را در تنظیم p-Akt و p-mTOR و تنظیم LC3-II / LC3-I، TLR4، $IL-1$ ، $IL-38$ و p-38 در آسیب مغزی ایسکمیک اعمال می‌کند. کورکومین همچنین باعث افزایش نشانگرهای فنوتیپی میکروگلیا و ماکروفاژ می‌شود و نشانگرهای M1 را پس از جراحی MCAO کاهش می‌دهد. این نتایج نشان می‌دهد که کورکومین اعمال ضد التهاب قوی و ظرفیت ضد اتوفاژی برای محافظت از سکنه مغزی ایسکمیک دارد. کورکومین همچنین دارای فعالیت قوی pro-neurogenesis در neurorestoration در برابر آسیب مغزی ایسکمیک است. یافته‌ها نشان می‌دهد که کورکومین یک ترکیب طبیعی امیدوار کننده برای pro-neurogenesis در درمان سکنه مغزی است (۳۰).

$Salviae Miltiorrhizae^1$ (SAB) جزء استخراج شده از Bunge است. در مطالعات اخیر، SAB اثرات محافظتی عصبی قوی را در برابر آسیب ایسکمی و رپرفیوژن مغز به کمک سرکوب التهاب اعمال می‌کند. درمان با SAB برای بهبود انتشار فاکتور NeuN از نورون‌های قشر اولیه، مهار فعالیت رونویسی NF-kB و همچنین پاسخ‌های سیتوکین پیش التهابی می‌شود. SAB همچنین بیان $ICAM-1$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ ، $IL-8$ و MCP-1 را مهار می‌کند. درمان SAB همچنین نشان داده شده است که تولید ROS را کاهش می‌دهد و مانع از فعال شدن آستروسیت ها و میکروگلیا می‌شود. نتایج نشان می‌دهد که SAB فعالیت ضد

² Ginkgolide B

¹ Salvianolic Acid B

عمدتاً بر اثرات ضد ایسکمیک آن در سکته مغزی با ترویج neurorestoration متمرکز شده است. به‌عنوان مثال، درمان با کاتالپول به مدت هفت روز به طور قابل توجهی کمبودهای عصبی را کاهش داده و نورون‌ها را با مکانیسم‌های اساسی افزایش بقای نورون‌های تولید شده با فعال کردن BDNF تحریک می‌کند. کاتالپول همچنین برای محافظت از ساختار عروقی و ترویج

رگزایی گزارش شده است. یک مطالعه آزمایشگاهی نشان داده که کاتالپول باعث افزایش تکثیر، مهاجرت، تشکیل لوله و بیان ($VEGF^1$) در سلول‌های ($BMEC^2$) ناشی از OGD می‌شود. علاوه بر این، درمان کاتالپول برای افزایش بیان GAP-43 و p-S6 نشان داده شد (۳۱-۳۳).

جدول (۲): مقایسه ترکیبات طبیعی

ترکیب	مکانیسم اثر	دوز مؤثر (حیوانی)	مدل مورد استفاده	نتیجه کلیدی
کورکومین	مهار NF- κ B، فعال‌سازی PI3K/AKT	50 mg/kg	موش صحرایی MCAO	کاهش ۳۰٪ حجم انفارکتوس
رسوراترول	فعال‌سازی SIRT1، مهار ROS	20 mg/kg	مدل سلولی OGD/R	کاهش آپوپتوز تا ۴۰٪
گلیکوزید AST	فعال‌سازی CREB، حفظ عملکرد میتوکندری	20-40 mg/kg	موش صحرایی	کاهش حجم انفارکتوس، کاهش آپوپتوز و ROS، افزایش رگزایی و نورون‌ها
گاسترودین	مهار مسیر Wnt/ β -Catenin، کاهش ROS	75-100 mg/kg	موش صحرایی MCAO	کاهش انفارکتوس و نقایص رفتاری عصبی
اورسالیک اسید	مهار MPO، کاهش التهاب	100 mg/kg	موش صحرایی ایسکمیک	کاهش استرس اکسیداتیو و محافظت مغزی
باکالین	سرکوب ROS، تنظیم مسیر PI3K/PKB	داده موجود نیست	مدل کشت نورون و آستروسیت	افزایش انشعابات دندریتی و کاهش آپوپتوز
ICA	مهار مسیر IRE1 β -XBP1	داده موجود نیست	موش صحرایی MCAO	کاهش حجم انفارکتوس و بهبود نقایص عصبی
PA	مهار مسیر AMPK-mTOR-ULK1	100 mg/kg	موش صحرایی ایسکمیک	کاهش اتوفاژی و آپوپتوز

دوزهای بهینه و مکانیسم‌های دقیق اثرگذاری ترکیبات طبیعی را نشان می‌دهد.

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه، برخلاف مرورهایی که فلاونوئیدها را به‌عنوان مؤثرترین ترکیبات طبیعی معرفی کرده‌اند، نشان داد که ترپن‌ها، به‌ویژه جینکو بیلوبا، به دلیل اثرات همزمان ضدالتهابی و رگزایی، از پتانسیل بالاتری در محافظت و ترمیم آسیب‌های ناشی از سکته مغزی برخوردارند. این تفاوت ممکن است به دلیل تمرکز این مطالعه بر بررسی مکانیسم‌های چندانگانه‌ای باشد که ترپن‌ها در مقایسه با سایر ترکیبات طبیعی فعال می‌کنند. بااین‌حال، یکی از

تناقضاتی میان دوزهای مؤثر و مدل‌های آزمایشی مختلف وجود دارد که می‌تواند ناشی از تفاوت‌های متابولیکی بین گونه‌ها و طراحی‌های مختلف مطالعات باشد. به‌عنوان مثال، اگرچه دوز ۲۰-۴۰ mg/kg از ترکیب AST در مدل موش صحرایی مؤثر بود، ممکن است در مدل‌های بزرگ‌تر نظیر میمون‌ها به دوزهای بالاتری نیاز باشد. این امر ممکن است به دلیل تفاوت در میزان جذب، متابولیسم و دفع دارو بین گونه‌های مختلف باشد. همچنین برخی از ترکیبات مانند گلیکوزید ICA اثرات مثبت خود را در مدل‌های آزمایشگاهی نشان داده‌اند، اما داده‌های حیوانی کافی برای تأیید این نتایج وجود ندارد. این تناقضات ضرورت مطالعات بیشتر برای تعیین

² Brain-derived microvascular endothelial cells

¹ Vascular endothelial growth factor

مبتنی بر نانو فناوری در حوزه درمان سکته مغزی باز می‌کند و می‌تواند به توسعه درمان‌های مؤثرتر و پایدارتر برای بیماران انسانی منجر شود.

تشکر و قدردانی:

از دکتر آرش عبدالملکی عضو هیئت علمی دانشگاه محقق اردبیلی که در روش‌شناسی و نگارش این مقاله همکاری داشتند سپاس و قدردانی می‌شود.

حمایت مالی:

ندارد

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارض منافی را در رابطه با این مطالعه مروری اعلام ندارند.

ملاحظات اخلاقی:

این تحقیق یک مطالعه مروری بوده و کد اخلاق ندارد.

نقاط ضعف مطالعات فعلی، تمرکز عمده بر مدل‌های حیوانی جوان و سالم است. این در حالی است که اغلب بیماران انسانی دچار سکته مغزی، دارای بیماری‌های همراهی مانند دیابت، فشارخون بالا یا سایر عوامل خطر هستند که می‌توانند بر اثربخشی ترکیبات طبیعی تأثیر منفی بگذارند. بنابراین، تعمیم نتایج این مطالعات به جمعیت انسانی نیازمند بررسی‌های دقیق‌تر و جامع‌تر است. از میان ترکیبات بررسی‌شده، رسوراترول و کورکومین به دلیل اثرات چندمکانیسمی و ایمنی نسبی، به‌عنوان گزینه‌های کلیدی برای ورود به کارآزمایی‌های بالینی آینده شناسایی شدند. این ترکیبات به‌طور همزمان مسیرهای التهابی، استرس اکسیداتیو، و مرگ سلولی را هدف قرار می‌دهند، که از اهمیت بالایی در کنترل آسیب‌های ناشی از سکته مغزی برخوردار است.

با توجه به چالش‌های موجود در زمینه زیست‌فراهمی محدود ترکیبات طبیعی، پیشنهاد می‌شود مطالعات آینده بر بهینه‌سازی این ویژگی‌ها از طریق استفاده از نانوحامل‌ها و سیستم‌های پیشرفته دارورسانی متمرکز شوند. این رویکرد نه تنها به افزایش اثرگذاری این ترکیبات کمک می‌کند، بلکه می‌تواند نیاز به دوزهای بالای مصرفی را کاهش داده و ایمنی آن‌ها را در بیماران انسانی بهبود بخشد. این یافته‌ها راه را برای طراحی مطالعات جامع‌تر و

References:

- Ojaghi A, Mosarrezaii A, Soraya H. Investigating the medication history of patients with stroke admitted to Urmia Imam Khomeini Hospital. *Stud Med Sci* 2024;34(12):816-825.
- Ohashi SN, DeLong JH, Kozberg MG, Mazur-Hart DJ, Schneider JK, Schaffer CB, et al. Role of inflammatory processes in hemorrhagic stroke. *Stroke* 2023;54(2):605-19.
- Kulick ER, Kaufman JD, Sack C. Ambient air pollution and stroke: An updated review. *Stroke* 2023;54(3):882-893.
- Tamjid M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A, Mirzaee S. Preparation of omega-3 coated iron oxide nanoparticles and its effect on liver, renal, and splenic function in rats: An experimental study. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2021;20(8):879-90.
- Tamjid M, Abdolmaleki A, Mahmoudi F, Mirzaee S. Neuroprotective effects of Fe₃O₄ nanoparticles coated with omega-3 as a novel drug for recovery of sciatic nerve injury in rats. *GCT* 2023;10(2):124110-15.
- Asadi A, Tamjid M, Pourvaziri Z, Abdolmaleki A. A review of the role of neurotrophic factors and herbal medicines on peripheral nerve regeneration. *NGS* 2022;10(4):104-112.
- Tamjid M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A. New drug delivery systems for the treatment of neurological diseases. *RGMS* 2022;28(12):319-336.
- Salehi M, Nazarbaghi S, Gholinejad Z, Taghizadeh A. Escitalopram improves cognition function in the ischemic stroke patients. *Stud Med Sci* 2022;33(8):588-595.
- Rahnema M. The effect of aqueous extract of *Elaeagnus angustifolia* on infarct tissue volume and neurologic deficits in rat stroke model. *JTH Univ Med Sci* 2015;3(2):15-8.
- Alavian F, Ghiasvand S. Neuroprotective effects of *Stachys lavandulifolia* hydroalcoholic extract on

- size of cerebral ischemia, blood-brain barrier permeability, and edema volume in rat stroke model. *J Arak Univ Med Sci* 2019;21(7):92-101.
11. Ehsani M. The effect of pre-nutrition *Tamarindus indica* aqueous extract on infarct volume and neurological deficits in rat stroke model. *J Ilam Univ Med Sci* 2017;25(3):1-11.
 12. Sadeghi-Hokmabadi E, Yazdchi M, Mirzaei F, Sadeghpour Y, Charsouei S, Jalili J, et al. Evaluation of outcome of conservative treatment in patients with massive ischemic stroke who have not undergone craniectomy surgery. *Stud Med Sci* 2022;32(10):793-798.
 13. Ghasemloo E, Rahnema M, Bigdeli MR. The effect of hydroalcoholic extract of *Salvia officinalis* on brain edema and neurologic deficits in rat stroke model. *JABS* 2015;20(4):378-386.
 14. Guzzo EFM, Lima KR, Vargas CR, Coitinho AS. Effect of dexamethasone on seizures and inflammatory profile induced by kindling seizure model. *J Neuroimmunol* 2018;32(5):92-8.
 15. Meyer E, Mori MA, Campos AC, Andreatini R, Guimarães FS, Milani H, et al. Myricitrin induces antidepressant-like effects and facilitates adult neurogenesis in mice. *Behav Brain Res* 2017;316:59-65.
 16. Zhu T, Wang L, Wang LP, Wan Q. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs. *Biomed Pharmacother* 2022;148:112719.
 17. Zhang B, Saatman KE, Chen L. Therapeutic potential of natural compounds from Chinese medicine in acute and subacute phases of ischemic stroke. *Neural Regen Res* 2020;15(3):416-424.
 18. Xie Q, Li H, Lu D, Yuan J, Ma R, Li J, Ren M, Li Y, Chen H, Wang J, Gong D. Neuroprotective effect for cerebral ischemia by natural products: A review. *Front Pharmacol* 2021;12:607412.
 19. Ezzat SM, Marghany R, El Mahdi N, Salem MA. Brain Function, Stroke, and Medicinal Herbs. *Phytochem Drug Discov CNS Disord* 2023:161-80.
 20. Zhu T, Wang L, Wang LP, Wan Q. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: Applications for natural compounds from medicinal herbs. *Biomed Pharmacother* 2022;148:112719.
 21. Chen H, He Y, Chen S, Qi S, Shen J. Therapeutic targets of oxidative/nitrosative stress and neuroinflammation in ischemic stroke: Applications for natural product efficacy with omics and systemic biology. *Pharmacol Res* 2020;158:104877.
 22. Tao T, Liu M, Chen M, Luo Y, Wang C, Xu T, Jiang Y, Guo Y, Zhang JH. Natural medicine in neuroprotection for ischemic stroke: Challenges and prospective. *Pharmacol Ther* 2020;216:107695.
 23. Zeng J, Bao T, Yang K, Zhu X, Wang S, Xiang W, Ge A, Zeng L, Ge J. The mechanism of microglia-mediated immune inflammation in ischemic stroke and the role of natural botanical components in regulating microglia: A review. *Front Immunol* 2023;13:1047550.
 24. Liu X, Xiao X, Han X, Yao L, Lan W. A new therapeutic trend: natural medicine for ameliorating ischemic stroke via PI3K/Akt signaling pathway. *Molecules* 2022;27(22):7963.
 25. Fang C, Xu H, Yuan L, Zhu Z, Wang X, Liu Y, Zhang A, Shao A, Lou M. Natural compounds for SIRT1 - mediated oxidative stress and neuroinflammation in stroke: a potential therapeutic target in the future. *Oxid Med Cell Longev* 2022;2022:1949718.
 26. Li XH, Yin FT, Zhou XH, Zhang AH, Sun H, Yan GL, Wang XJ. The signaling pathways and targets of natural compounds from traditional Chinese

- medicine in treating ischemic stroke. *Molecules* 2022;27(10):3099.
27. Zheng Y, Li R, Fan X. Targeting oxidative stress in intracerebral hemorrhage: Prospects of the natural products approach. *Antioxidants* 2022;11(9):1811.
28. Xie Q, Li H, Lu D, Yuan J, Ma R, Li J, Ren M, Li Y, Chen H, Wang J, Gong D. Neuroprotective effect for cerebral ischemia by natural products: A review. *Front Pharmacol* 2021;12:607412.
29. Briones-Valdivieso C, Briones F, Orellana-Urzúa S, Chichiarelli S, Saso L, Rodrigo R. Novel Multi-antioxidant Approach for ischemic stroke therapy targeting the role of oxidative stress. *Biomedicines* 2024;12(3):501.
30. Yang K, Zhang Z, Li T, et al. Advancements in research on the immune-inflammatory mechanisms mediated by NLRP3 inflammasome in ischemic stroke and the regulatory role of natural plant products. *Front Pharmacol* 2024;15:1250918.
31. Zhang W, Zhang P, Xu LH, Gao K, Zhang JL, Yao MN, Li RL, Guo C, Wang JW, Wu QX. Ethanol extract of *Verbena officinalis* alleviates MCAO-induced ischaemic stroke by inhibiting IL17A pathway-regulated neuroinflammation. *Phytomedicine* 2024;123:155237.
32. Tan J, Zhu H, Zeng Y, Li J, Zhao Y, Li M. Therapeutic potential of natural compounds in subarachnoid haemorrhage. *Neuroscience* 2024.
33. Yang J, Yu B, Zheng J. Natural herbal extract roles and mechanisms in treating cerebral ischemia: A systematic review. *Front Pharmacol* 2024;15:1424146.

PROTECTIVE AND RESTORATIVE EFFECTS OF NATURAL COMPOUNDS ON STROKE-INDUCED BRAIN DAMAGE: A NARRATIVE REVIEW

Mehdi Tamjid¹, Arash Abdolmaleki²

Received: 04 November, 2024; Accepted: 02 February, 2025

Abstract

Background & Aims: Stroke is the leading cause of death and long-term disability in adults, and ranks among the top causes of death worldwide, after cancer and heart attack. Following a stroke and a decrease in oxygen supply to brain tissue, changes occur in energy production mechanisms, leading to an increase in the production of free radicals. When the production of free radicals increases, the body's defense mechanisms become insufficient, making it possible for the body's biomolecules to be destroyed and cell function to be disrupted, which will ultimately cause a disruption in motor functions.

Materials & Methods: In this review, 70 articles indexed in scientific databases, including ISI, PubMed, and Scopus, were reviewed from 2018 to 2024. Eighty percent of these studies were conducted on animal models, and 20% were clinical studies. Given the importance of the topic, this review focuses on the protective effects of natural compounds on stroke-related damage.

Results: Natural compounds, which have fewer side effects than other stroke-related drugs, may have significant protective effects in the treatment of stroke and improve the damage caused by it by affecting the complex processes that occur during a stroke.

Conclusion: By exhibiting anti-inflammatory effects, preventing edema, and reducing the volume of tissue damage, natural compounds can have protective effects on stroke and warrant further study as an ideal option.

Keywords: Stroke, neurogenesis, signaling pathways, natural compounds

Address: Department of Animal Sciences and Biotechnology, Faculty of Life Sciences and Biotechnology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

Tel: +989147557594

Email: mehdi.tm@yahoo.com

SOURCE: STUD MED SCI 2025; 35(10): 804 ISSN: 2717-008X

This is an open-access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution-noncommercial 4.0 International License](#) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, as long as the original work is properly cited.

¹ PhD Student, Shahid Beheshti University of Tehran, Department of Animal Sciences and Biotechnology, Faculty of Biological Sciences and Technology, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran (Corresponding Author)

² Associate Professor, Department of Biophysics, Faculty of New Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran