

An Overview of the Potential Neuroprotective Properties of Microalgae Against Alzheimer's Disease

Fatemeh Zeini Hamzekolaei¹, Akbar Hajizadeh Moghaddam^{*2}, Sedigheh Khanjani Jelodar³

1. MSc Student of Physiology, Department of Animal Sciences, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
2. Associate Professor of Physiology, Department of Animal Sciences, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran
3. Phd of Physiology, Department of Animal Sciences, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran

Received: 2023/12/03

Accepted: 2024/04/15

Abstract

Introduction: Oxidative stress is recognized as a key factor in Alzheimer's disease, disrupting the balance of the antioxidant system. Studies have shown that some microalgae contain powerful antioxidant compounds that can help prevent nerve damage and the progression of Alzheimer's disease. This study aims to explore the potential of extracts and biologically active compounds derived from microalgae for the management and treatment of Alzheimer's disease.

Materials and Methods: The therapeutic properties and characteristics of microalgae were researched by collecting data from databases such as PubMed, ISI, SID, ScienceDirect, and Google Scholar between 1998 and 2023. Among the articles reviewed, those related to the neuroprotective effects of microalgae in neurodegenerative diseases were specifically analyzed in this study.

Results: Microalgae are rich in nutrients and can produce antioxidants under stressful conditions, aiding in the defense of the body. Some green algae extracts have been reported to inhibit cholinesterase activity and may improve cholinergic deficits in Alzheimer's patients.

Conclusion: Biochemical compounds found in microalgae exhibit significant neuroprotective potential, making them an excellent renewable source for producing pharmaceutical compounds and nutritional supplements for the prevention and treatment of Alzheimer's disease.

***Corresponding Author:** Akbar Hajizadeh Moghaddam

Address: Department of Animal Sciences, Faculty of Basic Sciences, University of Mazandaran, Babolsar, Iran.

Tel: 09113254738

E-mail: a.hajizadeh@umz.ac.ir

Keywords: Microalgae, Dietary Supplements, Alzheimer Disease, Antioxidants, Oxidative stress

How to cite this article: Zeini Hamzekolaei F., Hajizadeh Moghaddam A., Khanjani Jelodar S. An Overview of the Potential Neuroprotective Properties of Microalgae Against Alzheimer's Disease, Journal of Sabzevar University of Medical Sciences, 2024; 31(4):442-455.

Introduction

Alzheimer's disease is the predominant degenerative brain disorder that leads to dementia, marked by cognitive decline and memory loss. The development of Alzheimer's involves factors such as oxidative stress, cholinergic dysfunction, metal buildup, beta-amyloid accumulation, and synaptic neuron loss. The exorbitant expenses associated with drug production, the harmful side effects of certain synthetic medications, and the brain's natural defense mechanism known as the blood-brain barrier all contribute to the reduced efficacy of treatments for Alzheimer's disease. Studies indicate that dietary habits can influence the onset and progression of various neurological and mental health disorders. Hence, a significant link exists between inadequate nutrition and the development of Alzheimer's disease. Eating a well-balanced diet not only benefits the heart and brain but may also lower the risk of developing Alzheimer's. In modern times, utilizing dietary supplements and natural remedies with various neuroprotective properties could serve as a viable alternative to synthetic medications.

Microalgae and the bioactive compounds extracted from them are widely regarded as valuable renewable resources for pharmaceutical purposes due to their abundant supply of proteins, lipids, polyunsaturated fatty acids, vitamins, minerals, and pigments. These microalgae and their bioactive compounds have demonstrated remarkable pharmacological and biological properties, including antioxidant, anti-inflammatory, anti-cancer, and immune-modulating effects. When consumed as part of the diet, microalgae can interact with the gut microbiome and ultimately impact various nerve functions within the brain. This interaction is achieved through the activation of specific nerve molecules, as well as through their antioxidant and anti-inflammatory properties. Additionally, microalgae can indirectly influence the regulation of proteins involved in neurotransmission by affecting epigenetic mechanisms. Given the role of oxidative stress in the onset and progression of neurodegenerative diseases, microalgae containing antioxidants have the potential to serve as a beneficial treatment option for conditions associated with oxidative stress. Therefore, the aim of this study is to explore the neuroprotective effects of microalgae against Alzheimer's disease.

Methodology

The information for this review was collected from various sources discussing neurodegenerative diseases and the potential therapeutic benefits of microalgae in treating neurological disorders. The keywords employed in this study include Alzheimer's Disease, Memory Disorders, Oxidative Stress, Antioxidants, Dietary Supplements, Phytochemicals, and Microalgae. The therapeutic attributes and unique properties of microalgae in managing neurodegenerative diseases were compiled and organized through an exploration of the PubMed, ISI, SID, ScienceDirect, and Google Scholar databases.

Results

Alzheimer's disease is the most common degenerative brain disorder, clinically characterized by cognitive decline, memory impairment, progressive difficulties in daily activities, and behavioral disorders. The onset of symptoms is often linked to structural changes in cholinergic synapses, the death of acetylcholine-producing neurons, and subsequent cholinergic neurotransmission disorders. Severe neuronal loss leads to an accumulation of the acetylcholinesterase enzyme and a decrease in acetylcholine transferase activity in brain regions related to cognition, such as the cerebral cortex and hippocampus. Key pathological features of Alzheimer's include the accumulation of beta-amyloid protein outside neurons and neurofibrillary tangles of tau protein within them.

Many studies indicate that oxidative stress plays a crucial role in the development of Alzheimer's disease. This oxidative stress arises from an imbalance in the redox state, resulting in increased levels of reactive oxygen species (ROS) and impaired functioning of the antioxidant defense system. Free radicals can cause oxidative damage to DNA, lipids, and proteins, ultimately modulating structural changes in the brain and impairing its functions. Increased ROS production disrupts mitochondrial function, raises beta-amyloid production and tau phosphorylation, and further provokes oxidative stress. This pathophysiological cascade can lead to significant neuronal damage.

Antioxidants: The body employs both endogenous and exogenous antioxidant defense systems to mitigate the effects of ROS. Research has

shown that oxidative stress diminishes with an increase in either endogenous or exogenous antioxidants. Key antioxidant enzymes such as superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase directly eliminate ROS, but their activity declines with age and under certain pathological conditions. The endogenous antioxidant system becomes compromised at high concentrations of ROS, prompting the need for exogenous antioxidants obtained through diet, supplements, or medications. Antioxidant-rich microalgae are considered suitable therapeutic agents for conditions caused by oxidative stress. Studies indicate that microalgae species like *Synechococcus* sp., *Chlamydomonas nivalis*, and *Nostoc ellipsoforum* are potential sources of natural antioxidants due to their strong antioxidant capacities. Additionally, findings suggest that *Chlorella vulgaris* can enhance the activity of antioxidant enzymes in cases of lead toxicity.

Microalgae: The potential health benefits of microalgae have garnered significant interest. Microalgae serve as a rich source of proteins, amino acids, carbohydrates, and lipids. Various metabolites from microalgae exhibit medicinal properties, including anti-inflammatory, antioxidant, and antiviral activities. Recent findings highlight the neuroprotective potential of compounds and extracts derived from microalgae, primarily attributed to their antioxidant activities, inhibition of cholinesterases, and protection against beta-amyloid accumulation and neuronal damage. For instance, extracts from *Chlorella vulgaris* have been shown to reduce oxidative stress and cell death. In a study of H₂O₂-induced toxicity in rat PC12 pheochromocytoma cells, the methanolic extract of *Chlorella* sp. significantly decreased malondialdehyde levels, reduced intracellular ROS formation, and increased glutathione and catalase activity. Furthermore, research has demonstrated that the ethanolic extract of *Aurantiochytrium* enhances neurogenesis and cognitive functions in mice. Treatment with *Spirulina maxima* in a reperfusion ischemia model improved neurological deficits, reduced malondialdehyde levels, and increased antioxidant enzyme activity. Similarly, *Spirulina platensis* was found to enhance motor activity, reduce oxidative stress, and improve inflammation biomarkers in Parkinson's model rats. Notably, in Alzheimer's mice treated with *Spirulina platensis*, memory and learning disorders improved, lipid peroxidation

reduced, and oxidative stress markers showed improvement.

Neuroprotective effects of Microalgae in Alzheimer's disease :Microalgae are rich in antioxidants that assist the body in eliminating toxic compounds and heavy metals, providing antioxidants in the form of carotenoids, phenolic compounds, and polyunsaturated fatty acids (PUFAs) under stress conditions. Carotenoids enhance the antioxidant capacity of certain microalgae by inhibiting free radicals. The anticholinesterase activity of some microalgae extracts is linked to their carotenoid content. Isomers of lutein and zeaxanthin have been reported to inhibit acetylcholinesterase activity. Common carotenoids identified in microalgae include astaxanthin, canthaxanthin, and lutein, found in species like *Haematococcus pluvialis*, *Chlorella zofingiensis*, and *Arthrospira* sp. Research by Safaar et al. indicates that the antioxidant activities of *Chlorella* sp., *Nannochloropsis* sp., *Dunaliella* sp., and *Phaeodactylum* sp. are due to the presence of coumaric, gallic, and caffeic acids. Obo et al. found that gallic and chlorogenic acids exhibit cholinesterase inhibitory activities and protect the brain against metal-induced lipid peroxidation. Other studies linked the anticholinesterase inhibitory activities of *Heinsia crinita* and *Clerodendrum volubile* to the presence of chlorogenic and gallic acids and quercitrin. PUFAs, recognized for their neuroprotective effects, enhance neurotransmission in cholinergic neurons. Microalgae are a rich source of PUFAs such as docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid, which contribute to their anti-amyloid and antioxidant activities. Some microalgae, including *Arthrospira* sp., *Isochrysis* sp., *Odontella* sp., *Pavlova* sp., and *Porphyridium* sp., produce significant amounts of docosahexaenoic acid and eicosapentaenoic acid. Extracts from *Nannochloropsis oceanica* have been shown to protect nerve cells against beta-amyloid toxicity, inhibit oxidative stress caused by beta-amyloid, and increase levels of superoxide dismutase, glutathione, and catalase in neuroblastoma cells. Additionally, biochanin A found in *Chlorella vulgaris* exhibits neuroprotective activity against beta-amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells.

Discussion

Under typical cellular conditions, the natural antioxidant system actively eliminates reactive

oxygen species (ROS). However, in the brains of Alzheimer's patients, an imbalance between pro-oxidant and antioxidant homeostasis leads to an increased presence of ROS. In today's world, addressing neurological disorders, particularly cognitive impairments, has become increasingly significant. The exploration of natural products and their bioactive compounds, which exhibit multiple mechanisms of action, is crucial as potential neuroprotective agents for treating these diseases.

Conclusion

Microalgae have demonstrated a remarkable ability to produce antioxidants—such as carotenoids, phenolic compounds, and unsaturated fatty acids—especially under stress conditions. This

capacity enables them to effectively combat oxidative stress, a key contributor to neurodegeneration. Recent studies have shown that bioactive compounds and extracts derived from microalgae can enhance antioxidant status, mitigate cholinergic dysfunction, and prevent nerve damage and memory impairment in individuals with Alzheimer's disease.

Acknowledgment

The authors would like to thank all those who participated in this research.

Conflict of Interest: The authors of this article declare that there is no conflict of interest in the present study.

مروری بر پتانسیل محافظت عصبی ریزجلبک‌ها در برابر بیماری آلزایمر

فاطمه زینی حمزه کلایی^۱، اکبر حاجی‌زاده مقدم^{۲*}، صدیقه خانجانی جلودار^۳

۱. دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۲. دانشیار فیزیولوژی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران
۳. دکتری فیزیولوژی، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۱/۲۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: استرس اکسیداتیو به عنوان یکی از عوامل اصلی بیماری آلزایمر، تعادل سیستم آنتی‌اکسیدانی را مختل می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد برخی از میکروجلبک‌ها دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی قوی هستند که می‌توانند از آسیب عصبی و پیشرفت بیماری آلزایمر جلوگیری کنند. این مطالعه با هدف بررسی پتانسیل عصاره‌ها و ترکیبات فعال بیولوژیکی مشتق‌شده از ریزجلبک‌ها برای مدیریت و درمان بیماری آلزایمر انجام شد.

مواد و روش‌ها: خواص و ویژگی‌های درمانی میکروجلبک‌ها پس از جستجو در پایگاه‌های داده ISI، PubMed، ScienceDirect، SID و Google scholar در بازه زمانی بین ۱۹۹۸ تا ۲۰۲۳ جمع‌آوری شد. در این مطالعه، مقالات مربوط به تأثیرات محافظت‌کننده عصبی میکروجلبک‌ها در زمینه بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی تجزیه و تحلیل گردید.

یافته‌ها: ریزجلبک‌ها مواد مغذی بسیاری دارند و می‌توانند آنتی‌اکسیدان‌هایی را در شرایط استرس تولید و از این طریق به دفاع از بدن کمک کنند. همچنین گزارش شده که برخی از عصاره‌های جلبک سبز تأثیرات مهمی بر فعالیت کولین استراز دارند و احتمالاً می‌توانند کمبود کولینرژیک را در بیماران آلزایمر بهبود بخشند.

نتیجه‌گیری: ترکیبات بیوشیمیایی غنی ریزجلبک‌ها دارای پتانسیل‌های محافظت‌کننده عصبی هستند، بنابراین می‌توان آن‌ها را به عنوان یک منبع تجدیدپذیر عالی برای تولید ترکیبات دارویی و مکمل‌های غذایی در پیشگیری و درمان بیماری آلزایمر در نظر گرفت.

* نویسنده مسئول: اکبر

حاجی‌زاده مقدم

نشانی: استان مازندران، بابلسر،
بلوار شهید ذوالفقاری، پردیس
دانشگاه مازندران

تلفن: ۰۹۱۱۳۲۵۴۷۳۸

رایانامه:

a.hajizadeh@umz.ac.ir

شناسه ORCID: 0000-

0002-0843-8440

شناسه ORCID نویسنده اول:

0009-0000-7284-7006

کلیدواژه‌ها:

میکروجلبک، مکمل‌های غذایی،
بیماری آلزایمر، آنتی‌اکسیدان،
استرس اکسیداتیو

۱. مقدمه

متعدد مغزی است که در اثر بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی ایجاد می‌شود (۱). بیماری آلزایمر (AD) یک اختلال عصبی پیش‌رونده و شایع‌ترین علت زوال عقل است که از طریق مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی پیچیده رخ می‌دهد و موجب از دست دادن حافظه، مرگ نورون‌های کولینرژیک، آسیب مغزی و در نهایت مرگ سلولی می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که عوامل متعددی مانند استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد

مغز به عنوان محور کنترلی بدن، فعالیت‌های فیزیولوژیکی متعددی را انجام می‌دهد بنابراین حفظ یک مغز سالم برای انجام عملکرد صحیح، ضروری است. پیروی از یک سبک زندگی سالم و رژیم غذایی مناسب می‌تواند برای پیشگیری یا کاهش اختلالات مغزی، مؤثر باشد. اختلالات مغزی شامل ناتوانی‌های

1. Alzheimer's disease

Copyright © 2024 Sabzevar University of Medical Sciences. This work is licensed under a Creative Commons Attribution- Non Commercial 4.0 International license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>). Non-commercial uses of the work are permitted, provided the original work is properly cited.

Published by Sabzevar University of Medical Sciences.

مجله علمی - پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی سبزوار، دوره ۳۱، شماره ۴، مهر و آبان ۱۴۰۳، ص ۴۴۲-۴۵۵

آدرس سایت: <http://jsums.medsab.ac.ir> رایانامه: journal@medsab.ac.ir

شاپای چاپی: ۱۶۰۶-۷۴۸۷

AD تمرکز دارد که با فعالیت مهار رادیکال‌های آزاد، مهار پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت آنتی‌کولین‌استراز مرتبط هستند.

۲. مواد و روش

در این مطالعه مروری، خواص و ویژگی‌های درمانی میکروجلبک‌ها در حوزه بیماری‌های نورودژنراتیو پس از جستجو در پایگاه‌های PubMed، ISI، SID، ScienceDirect و Google scholar جمع‌آوری شد. سپس یافته‌های بیش از ۵۰ مقاله با استفاده از کلیدواژه‌های میکروجلبک^۳، مکمل‌های غذایی^۴، آنتی‌اکسیدان‌ها^۵، استرس اکسیداتیو^۶، بیماری آلزایمر^۷، اختلالات حافظه^۸ و فیتوکمیکال‌ها^۹ بررسی شدند. قسمت‌های مختلف مقالات، پس از ارزیابی دقیق، براساس موضوعیت با عنوان تحقیق، ضریب تأثیر و اعتبار ژورنال منتشرشده، تعداد ارجاعات به مقاله و به‌روزر بودن مطالب با توجه به سال چاپ مقاله، جدول‌بندی شدند. تمامی مقالاتی که در بازه زمانی ۱۹۹۸ تا ۲۰۲۳ در مورد تأثیرات درمانی میکروجلبک‌ها به زبان فارسی و انگلیسی وجود داشت، جستجو شد و از میان آن‌ها، مقالات مرتبط با تأثیرات محافظت‌کننده عصبی میکروجلبک‌ها جداسازی گردید و در این مقاله بررسی شد. در پایان همه مقالات با استفاده از نرم‌افزار اندنوت، مرجع‌دهی و در قسمت-های مختلف مطالعه استفاده شد.

۳. یافته‌ها

بیماری آلزایمر

AD شایع‌ترین اختلال دژنراتیو مغز است که از نظر بالینی با کاهش شناختی و حافظه، اختلال پیش‌رونده فعالیت‌های روزانه و انواع اختلالات رفتاری مشخص می‌شود. در حال حاضر، ۴۷ میلیون نفر در سراسر جهان با زوال عقل زندگی می‌کنند و تخمین زده می‌شود که تا سال ۲۰۵۰ بیش از سه برابر افزایش یابد (۷). شایع‌ترین نشانه اولیه AD از دست‌دادن تدریجی توانایی به‌خاطر سپردن اطلاعات جدید است. کاهش حافظه به دلیل اختلال عملکرد و مرگ نورون‌های دخیل در تشکیل خاطرات جدید، اتفاق می‌افتد. متخصصان معتقدند که AD، در نتیجه چندین عامل ایجاد می‌شود (۸). انتقال عصبی کولینرژیک نقش کلیدی در اختلال عملکرد شناختی AD ایفا

کولینرژیک، تجمع فلزات، تجمع بتا آمیلوئید ($A\beta$) و ازبین-رفتن نورون در ایجاد AD نقش دارند (۲).

عوارض جانبی برخی از داروهای شیمیایی و ساختار محافظت‌شده مغز توسط سد خونی مغزی، منجر به کاهش اثربخشی درمان‌های مؤثر برای AD می‌شود. تحقیقات نشان می‌دهد که رژیم غذایی در ایجاد چندین بیماری عصبی و روانی مغز نقش دارد؛ بنابراین می‌توان گفت که ارتباط قوی بین تغذیه نامناسب و AD وجود دارد (۳). امروزه استفاده از مکمل‌های غذایی و محصولات طبیعی که دارای فعالیت‌های محافظت‌کننده عصبی چندگانه هستند، در مقایسه با داروهای شیمیایی، به‌طور قابل‌توجهی افزایش یافته است و رویکردهایی را برای کاهش تخریب عصبی ایجاد می‌کنند (۴). گیاهان آبی به‌ویژه ریزجلبک‌ها می‌توانند به‌عنوان ترکیبات کاربردی برای افزایش ارزش غذایی غذاها و در نتیجه تأثیر مطلوب بر سلامت انسان استفاده شوند. ریزجلبک‌ها به دلیل مجموعه‌ای از ترکیبات محافظ و مغذی مانند پروتئین‌ها با اسید آمینه‌های ضروری، لیپیدها، اسیدهای چرب غیراشباع چندگانه (PUFAs)^۲، پلی‌فنول‌ها، کاروتنوئیدها، ویتامین‌ها، مواد معدنی و رنگ‌دانه‌های فتوسنتزی، حائز اهمیت هستند. ریزجلبک‌ها و ترکیبات مشتق از آن تأثیرات فارماکولوژیک و بیولوژیکی قابل‌توجهی مانند آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضد سرطان و تعدیل‌کننده ایمنی نیز دارند. ریزجلبک‌ها در رژیم غذایی از طریق تعامل با میکروبیوم ساکن در دستگاه گوارش می‌توانند باعث تولید مولکول‌های زیست‌فعال کوچک و همچنین تحریک رشد باکتری‌های خاص درگیر در تولید انتقال‌دهنده‌های عصبی شود و بدین ترتیب بر اکولوژی روده و سلامت مغز میزبان تأثیر بگذارند. شواهد بسیاری نشان داده است که ترکیبات فعال زیستی ریزجلبک‌ها پس از ورود به مغز می‌توانند عملکردهای عصبی متعددی را به‌طور مستقیم، از طریق فعالیت آنتی-اکسیدانی و ضدالتهابی و به‌طور غیرمستقیم با مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی که بر رونویسی پروتئین‌های دخیل در انتقال عصبی تأثیر می‌گذارد، تعدیل کنند. بنابراین ریزجلبک‌ها با توجه به پتانسیل‌های خود، به یکی از امیدوارکننده‌ترین منابع برای مواد غذایی جدید تبدیل شده‌اند (۱، ۵، ۶).

این مطالعه بر روی فعالیت‌های محافظت‌کننده عصبی عصاره‌ها و ترکیبات زیست‌فعال برگرفته از میکروجلبک‌ها در

6. Oxidative Stress
7. Alzheimer Disease
8. Memory Disorders
9. Phytochemicals

1. Beta amyloid
2. Polyunsaturated fatty acids
3. Microalgae
4. Dietary Supplements
5. Antioxidants

می‌کند. پیدایش علائم AD غالباً در نتیجه تغییرات ساختاری در سیناپس‌های کولینرژیک، مرگ نورون‌های مولد استیل-کولین (1ACh) و در نهایت، اختلال انتقال عصبی کولینرژیک ایجاد می‌شود. ازدست‌دادن نورونی شدید، موجب تجمع آنزیم استیل‌کولین‌استراز (2AChE) و کاهش فعالیت استیل‌کولین-ترانسفراز در نواحی مغزی مرتبط با شناخت مانند قشر مغز و هیپوکمپ می‌شود (۹، ۱۰).

در سطح نوروپاتولوژیک، تجمع پروتئین $A\beta$ و تائو به ترتیب در خارج و داخل نورون‌ها در پاتوژنز AD نقش دارند (۳، ۷). استرس اکسیداتیو یکی از علل مهم در پاتوژنز AD است که به دلیل تعادل نداشتن حالت ردوکس در اثر افزایش گونه‌های فعال اکسیژن (3ROS) یا عملکرد نامناسب سیستم دفاعی آنتی-اکسیدانی ایجاد می‌شود. نورون‌های مغز به دلیل محتوای بالای چربی، سطوح پایین آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و ناتوانی در سنتز گلوتاتیون (4GSH) مستعد حمله رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپیدی هستند. رادیکال‌های آزاد باعث آسیب اکسیداتیو به DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها می‌شوند و در نتیجه تغییرات ساختاری مغز و عملکردهای آن را تعدیل می‌کنند. افزایش تولید ROS باعث ایجاد اختلال در عملکرد میتوکندری (۲، ۶)، افزایش تولید $A\beta$ و فسفوریلاسیون تائو می‌شود و استرس اکسیداتیو بیشتری را برمی‌انگیزد که در نتیجه، این آبشار پاتوفیزیولوژیک باعث آسیب عصبی اساسی می‌شود. $A\beta$ از طریق اتصال و برهمکنش با فلزات فعال ردوکس در کنترل سیگنالینگ فیزیولوژی سلولی نقش دارد. در مغز بیماران مبتلا به AD هموستاز یون‌های فلزی دچار اختلال می‌شود. یون‌های فلزی روی و آهن همچنین قادر به تعامل با پروتئین‌های تائو هستند. تجمع یون‌های آهن در گره‌های عصبی فیبریلاری باعث می‌شود تا ROS را در مقادیر قابل توجهی تولید کنند و بدین ترتیب موجب افزایش استرس اکسیداتیو داخل سلولی شوند (۱۱، ۱۲). بنابراین مکانیسم‌های مهار رادیکال‌های آزاد، کیلاسیون فلز و مهار پراکسیداسیون لیپیدی در مغز می‌توانند به عنوان اهداف درمانی برای پیشگیری و مدیریت AD باشد.

آنتی‌اکسیدان‌ها

سیستم دفاعی بدن به شکل آنتی‌اکسیدان‌ها برای مقابله با اثر ROS تکامل یافته است (۱۲). بدن از طریق مجموعه‌ای از آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا و برون‌زا در از بین بردن رادیکال‌های

آزاد و همچنین کاهش آسیب اکسیداتیو نقش دارد. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی درون‌زا شامل 6SOD ، 7CAT ، گلوتاتیون پراکسیداز (8GPx) و ترکیبات غیرآنزیمی مانند GSH ، پروتئین‌ها، اسید اوریک، کوآنزیم Q و اسید لیپوئیک هستند که می‌توانند ROS را به مولکول‌های کمتر واکنش‌پذیر کاهش دهند و تهدید آن‌ها را به حداقل برسانند. هنگامی که یک ارگانسیم در معرض غلظت بالایی از ROS قرار می‌گیرد، سیستم آنتی‌اکسیدانی درون‌زا به خطر می‌افتد و برای جبران کمبود آنتی‌اکسیدان‌ها، بدن می‌تواند از آنتی‌اکسیدان‌های برون‌زا که از طریق غذا، مکمل‌های غذایی یا داروها تأمین می‌شود، استفاده کند. مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی می‌توانند سطوح افزایش‌یافته استرس اکسیداتیو را که نمی‌توانند توسط منابع درون‌زا غیرفعال شوند، کاهش دهند (۱۳). به‌طور کلی سطح آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا و برون‌زا در بیماران مبتلا به AD کاهش می‌یابد. محققان به این نتیجه رسیدند که با افزایش آنتی‌اکسیدان‌های درون‌زا یا برون‌زا استرس اکسیداتیو کاهش می‌یابد (۱۴). مطالعات نشان می‌دهد که آنتی‌اکسیدان‌های برگرفته از محصولات طبیعی می‌توانند از آسیب عصبی AD جلوگیری کنند. تحقیقات بیان می‌کنند که برخی میکروجلبک‌ها دارای ترکیبات آنتی‌اکسیدانی هستند که می‌توانند نقش محافظت-کننده عصبی را از طریق مهار آسیب سلول‌های عصبی ناشی از رادیکال آزاد ایفا کنند (۲).

میکروجلبک‌ها منبعی نهفته از ترکیبات زیستی

جلبک‌ها گروه متنوعی از ارگانسیم‌های فتوسنتزی اعم از تک‌سلولی (ریزجلبک‌ها) و چندسلولی (درشت جلبک‌ها) هستند. ریزجلبک‌ها موجودات تک‌سلولی میکروسکوپی هستند که هم پروکاریوت‌ها و هم یوکاریوت‌ها را تشکیل می‌دهند که غالباً در محیط‌های دریایی و آب‌های شیرین یافت می‌شوند (۶). ریزجلبک‌ها به عنوان منبع دست‌نخورده پروتئین‌ها، اسیدهای آمینه، کربوهیدرات‌ها و لیپیدها شناخته می‌شوند. علاوه بر متابولیت‌های اولیه، محصولات زیستی متعددی مانند کاروتن، آستاگزانتین، دوکوزاهگزانوئیک اسید (9DHA)، ایکوزاپنتانوئیک اسید (^{10}EPA)، رنگ‌دانه‌های فعال، پلی‌ساکاریدها، پلی‌فنول‌ها، استرول‌ها، PUFAs و آنتی‌اکسیدان‌ها توسط ریزجلبک‌ها تولید می‌شوند. متابولیت‌های موجود در گونه‌های مختلف ریزجلبک‌ها به دلیل فواید سلامتی مختلفی از جمله خواص آنتی‌اکسیدانی،

6. Superoxide dismutases
7. Catalase
8. Glutathione peroxidase
9. Docosahexanoic acid
10. Eicosapentanoic acid

1. Acetylcholine
2. Acetylcholinesterase
3. Reactive oxygen species
4. Glutathione
5. Deoxyribonucleic Acid

زآگزانتین، فعالیت AChE را مهار می‌کنند (۱۸). فعالیت محافظت عصبی آستاگزانتین با مهار آسیب عصبی ناشی از پراکسید هیدروژن، مرتبط است. آستاگزانتین با بازگرداندن سطح GSH، افزایش فعالیت‌های SOD و GPx و کاهش مالون-دی‌آلدئید (MDA1) می‌تواند آسیب اکسیداتیو و پیری را در مغز موش‌ها کاهش دهد (۱۹). چانگ و همکاران دریافتند که آستاگزانتین از سلول‌های عصبی در برابر مرگ سلولی آپوپتوز از طریق مهار آسیب اکسیداتیو ناشی از رادیکال، مهار بیان Bax و فاکتور رونویسی هسته‌ای $k\beta$ و همچنین سرکوب فسفوریلاسیون پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن P-38 محافظت می‌کند (۲۰).

فعالیت آنتی‌اکسیدانی ریزجلبک‌ها همچنین می‌تواند با برخی از ترکیبات فنولی مانند کامفرول، کوئرستین، کوماریک، گالیک اسید و اسید کلروژنیک مرتبط باشد. صفار و همکاران دریافتند که فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی *Chlorella sp.*، *Phaeodactylum* و *Dunaliella sp.*، *Nannochloropsis sp.* به دلیل حضور اسیدهای کوماریک، گالیک و کافئیک است. اوپو و همکاران دریافتند که اسیدهای گالیک و کلروژنیک دارای فعالیت‌های مهار کولین‌استراز هستند و از مغز در برابر پراکسیداسیون لیپیدی ناشی از فلز محافظت می‌کنند. مطالعات نشان داد که فعالیت‌های بازدارنده آنتی‌کولین‌استراز *Heinsia crinita* و *Clerodendrum volubile*، با حضور اسیدهای کلروژنیک و گالیک و کوئرستین مرتبط است (۲۱، ۲۲). عصاره‌های هگزانی و متانولی از *N. oculata*، *C. minutissima*، *Tetraselmis chuii* و *R. salina* فعالیت AChE را در شرایط *in vitro* مهار می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که PUFAs با داشتن تأثیرات محافظت‌کننده عصبی، انتقال عصبی را در نورون‌های کولینرژیک بهبود می‌بخشند. کمبود PUFAs با شروع زودرس AD مرتبط است. رژیم‌های غذایی مکمل PUFAs می‌تواند موجب بهبود سیالیت غشا و جلوگیری از آسیب اکسیداتیو به نورون‌ها شود. ریزجلبک‌ها منبع غنی از PUFAs مانند DHA و EPA هستند که فعالیت‌های ضد آمیلوئید و آنتی‌اکسیدانی عصاره جلبک به آن‌ها نسبت داده می‌شود. یافته‌ها نشان می‌دهد که برخی از ریزجلبک‌ها (*Pavlova*، *Odontella sp.*، *Isochrysis sp.*، *Arthrospira sp.*) و *sp.* و *Porphyridium sp.*) مقادیر بالایی از DHA و EPA را تولید می‌کنند (۲). مطالعه لیم و همکاران نشان می‌دهد که DHA از تولید و تجمع $A\beta$ از طریق مدولاسیون پردازش APP

ضدمیکروبی، ضدالتهاب و محافظ عصبی در صنایع انرژی، مواد غذایی و دارویی بسیار مورد توجه هستند (۱۵). میکروجلبک‌های *Scenedesmus sp.* و *Nannochloropsis sp.* به دلیل وجود ترکیبات اسید چرب، ویتامین و مواد معدنی برای تولید مواد مغذی مورد استفاده قرار می‌گیرند. *Dunaliella sp.* سرشار از کاروتنوئیدها و گزانتوفیل‌ها است و به عنوان افزودنی‌های غذایی استفاده می‌شود. *Spirulina sp.* و *Chlorella sp.* منابع غنی از مواد مغذی مانند پروتئین‌ها، ویتامین‌ها، مواد معدنی، پلی-ساکاریدها و PUFAs هستند. مصرف مواد مغذی از منابع طبیعی، یکی از راه‌های تقویت سیستم ایمنی است بنابراین ریزجلبک‌ها می‌توانند به عنوان یک مکمل سلامت، سیستم ایمنی بدن را تقویت کنند. تحقیقات نشان می‌دهد که ریزجلبک‌هایی مانند کلرلا، *D. salina* و *spirulina* مواد مغذی را برای فعال کردن سیستم ایمنی فراهم می‌کنند (۲). پلی-ساکاریدهای موجود در ریزجلبک‌ها عوامل تعدیل‌کننده ایمنی، ضدالتهابی، کاهش کلسترول، چربی و قند خون هستند. ریزجلبک‌ها دارای مواد مغذی زیادی مانند فیبر، ویتامین‌ها و مواد معدنی هستند که می‌توانند با عمل به عنوان آنتی‌اکسیدان، در برابر آسیب سلولی اکسیداتیو به دفاع از بدن کمک کنند. ریزجلبک‌ها با ویتامین‌ها و مواد معدنی غنی شده‌اند. ریزجلبک‌ها می‌توانند فلزات سنگین اضافی را حذف کنند. گزارش شده است که کلرلا سمیت ناشی از فلزات سنگین را در مغز، کبد و کلیه از بین می‌برد. با توجه به تأثیر استرس اکسیداتیو در پاتوژن اختلالات نورودژنراتیو، ریزجلبک‌های غنی‌شده با آنتی‌اکسیدان به عنوان یک عامل درمانی در برابر شرایط بیماری ناشی از استرس اکسیداتیو در نظر گرفته شده‌اند (۶).

تأثیرات محافظت نوروئی میکروجلبک‌ها

ریزجلبک‌ها از طریق تولید آنتی‌اکسیدان‌هایی به شکل کاروتنوئید، ترکیبات فنولی و PUFAs، به بدن کمک می‌کنند تا ترکیبات سمی و فلزات سنگین را حذف کند (۱۶). کاروتنوئیدها (β -کاروتن، لوتئین، لیکوپن، آستاگزانتین و ...) از طریق مهار رادیکال‌ها به ظرفیت آنتی‌اکسیدانی برخی از میکرو-جلبک‌ها کمک می‌کنند (۲). کاروتنوئیدهایی مانند آستاگزانتین، کانتاکسانتین و لوتئین در *Haematococcus*، *Arthrospira sp.* و *Chlorella zofingiensis*، شناسایی شده‌اند (۱۷). فعالیت آنتی‌کولین‌استراز برخی از عصاره‌های ریزجلبکی می‌تواند با محتوای کاروتنوئید آن‌ها مرتبط باشد. گزارش شده است که ایزومرهای لوتئین و

جولوگیری می‌کند (۲۳). مینوگ و همکاران دریافتند که EPA تولید $A\beta$ را در هیپوکمپ موش‌ها مهار می‌کنند (۲۴). عصاره‌های گیاهی و ترکیبات زیست فعال آن‌ها می‌توانند با کاهش تولید و تجمع $A\beta$ ، مرگ نورون‌ها را در مغز موش‌های آزمایشگاهی مهار کنند. عصاره *Nannochloropsis ocaenia* از سلول‌های عصبی در برابر سمیت ناشی از $A\beta$ محافظت می‌کند، همچنین موجب مهار استرس اکسیداتیو ناشی از $A\beta$ و افزایش سطوح SOD، GSH و CAT در سلول‌های نوروبلاستوما عصبی می‌شود. سایر ترکیبات زیست فعال موجود در عصاره ریز جلبک-ها نیز دارای تأثیرات محافظتی در برابر سمیت عصبی ناشی از $A\beta$ هستند. برای مثال Biochanin A موجود در میکروجلبک *C. vulgaris* فعالیت محافظتی عصبی در برابر سمیت عصبی ناشی از $A\beta$ در سلول‌های PC12 دارد (۲، ۲۵).

مطالعات *in vivo* و *in vitro*

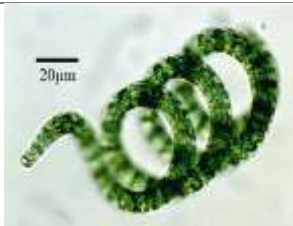
با توجه به تأثیر استرس اکسیداتیو در ایجاد و پاتوژنز اختلالات نورودژنراتیو، استفاده از ترکیبات و عصاره‌های فعال زیستی برگرفته از میکروجلبک‌ها به دلیل ویژگی‌های ساختاری مولکول‌های آن‌ها به عنوان یک عامل درمانی برای بیماری‌های ناشی از استرس اکسیداتیو در نظر گرفته شده است (۶). مطالعه لی و همکاران نشان داد که میکروجلبک‌های *Synechococcus* sp. FACHB283 و *Chlamydomonas nivalis* به علت ظرفیت‌های آنتی-اکسیدانی قوی می‌توانند منابع غنی بالقوه آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی باشند (۲۶). قنبرزاده و همکاران دریافتند که *platensis* *Arthrospira* MGH-1 غنی شده با روی و آهن به دلیل افزایش کاروتنوئید، کلروفیل و همچنین فعالیت آنتی‌اکسیدانی، می‌تواند به عنوان یک غذای سالم چندمنظوره مصرف شود زیرا از نظر ترکیبات زیست فعال، بسیار غنی است (۲۷). عصاره‌های *C. Neochloris*، *N. oculata*، *H. pluvialis*، *vulgaris* و *oleoabundans* *Chaetoceros calcitrans* فعالیت آنتی-

اکسیدانی کاهش‌دهنده آهن را نشان دادند و از اکسیداسیون لیپیدها در شرایط *in vitro* جولوگیری کردند (۲۸). بسیاری از مطالعات روی مدل‌های حیوانی مختلف تأثیرات محافظت‌کننده عصبی میکروجلبک‌ها را در نواحی مختلف مغز برجسته کرده‌اند که جدول ۱ به برخی از این مطالعات اشاره می‌کند.

نتایج Kim و همکاران نشان داد که عصاره کلرلا ولگاریس، استرس اکسیداتیو و مرگ سلولی را کاهش می‌دهد (۲۹). وحدتی و همکاران تأثیرات محافظت عصبی و آنتی‌اکسیدانی عصاره متانولی (۱D1M) میکروجلبک *Chlorella sp* را بر سمیت ناشی از H_2O_2 در سلول‌های فئوکروموسیتوما PC12 موش صحرایی بررسی کردند. نتایج نشان داد که D1M گونه کلرلا موجب مهار مرگ سلولی ناشی از H_2O_2 ، کاهش قابل توجه سطح MDA، تشکیل ROS درون سلولی و آزادسازی NO می‌شود. از طرف دیگر محتوای GSH و CAT را افزایش داد، همچنین از بین رفتن متالوپروتئین‌های ماتریکس و فعال شدن کاسپاز ۳ جولوگیری کرد (۳۰). در یکی از مطالعات تأثیر *Haematococcus pluvialis* غنی شده با آستاگزانتین بر بهبود حافظه کمکی در موش‌های BALB/c بررسی شد. نتایج بهبود قابل توجهی در مهارت‌های شناختی پس از درمان با این عصاره نشان دادند. یافته‌ها بیان می‌کند که اثربخشی آن احتمالاً مربوط به محتوای بالای آستاگزانتین باشد. آستاگزانتین یک آنتی‌اکسیدان بسیار قوی است که می‌تواند پراکسیداسیون لیپیدی غشایی ناشی از مصرف بیش از حد رادیکال‌های آزاد را مهار کند. همچنین به دلیل اندازه کوچک مولکول‌های خود می‌تواند از سد خونی مغزی در جوندگان عبور کند (۳۱). Sasaki و همکاران دریافتند که عصاره اتانولی *Aurantiochytrium* می‌تواند نوروزن را بهبود بخشد. بدین ترتیب عملکردهای شناختی شامل حافظه و یادگیری فضایی را در موش SAMP8 افزایش می‌دهد (۳۲).

جدول ۱. تأثیرات محافظت عصبی میکروجلبک‌ها بر سلامت مغز

نوع میکروجلبک	مدل حیوانی	دوز و زمان	نتایج	منبع
<i>Spirulina maxima</i>	موش صحرایی (مدل آسیب ایسکمی خون‌رسانی مجدد)	۱۸۰، ۹۰، ۴۵ mg/kg به مدت یک هفته	بهبود نقص عصبی، کاهش سطح MDA و افزایش GSH، SOD، CAT، بهبود علائم هسیتوپاتولوژیک در بخش‌های مختلف مغز	(۳۳)

(۳۴)	بهبود اختلالات حافظه و یادگیری، افزایش سطح GSH، GPx، GRx، مهار فعالیت AChE و فسفوریلاسیون GSK-3 β	۱۵۰ یا ۴۵۰ mg/kg به مدت ۲ هفته	موش صحرایی (مدل بیماری آلزایمر ناشی از A β 1-42)	
(۳۵)	بهبود فعالیت حرکتی، افزایش سطح DA و DOPAC و کاهش نیتريت، بهبود نشانگرهای استرس اکسیداتیو و التهاب	۵۰،۲۵ mg/kg به مدت دو هفته	موش صحرایی (مدل ۶-OHDA بیماری پارکینسون)	
(۳۶)	بهبود اختلالات حافظه و یادگیری، کاهش رسوب A β در هیپوکامپ و کل مغز، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی، بهبود سطح نشانگرهای استرس اکسیداتیو به ویژه CAT	۲۰۰،۵۰ mg/kg به مدت ۱۲ هفته	موش صحرایی (مدل SAMP8 بیماری آلزایمر)	
(۳۷)	کاهش تولید ROS و کاهش سطح MDA و GSH، مهار التهاب عصبی و آمیلوئیدوز	۱۰۰،۵۰ mg/kg روزانه به مدت ۴ هفته	موش صحرایی (مدل موش‌های آلزایمری تحت درمان با LPS α)	
(۳۸)	افزایش SOD، CAT، GPx، GSH و کاهش سطح MDA	۱۰۰،۵۰،۲ mg/kg به مدت ۴ هفته	موش صحرایی (مدل مسمومیت با Pb)	
(۳۹)	بهبود فعالیت حرکتی، افزایش تولید ATP، تعدیل نوروزن و افزایش عملکرد دوپامینرژیک	۱۰۰ mg/kg به مدت ۱۴ روز متوالی	موش ICR (افسردگی ناشی از FST α)	

1. Glycogen synthase kinase-3
2. 6-hydroxydopamine
3. Lipopolysaccharide
4. Forced swimming test
5. Adenosine Triphosphate

(۴۰)	بهبود فعالیت حرکتی، افزایش فعالیت CAT، SOD، GPx و مهار استرس اکسیداتیو	۷۰.۳۵ mg/kg به مدت ۲ هفته	موش صحرایی (مدل ایسکمی / رپرفیوژن مغز)	 Nostoc commune 25µm
------	--	------------------------------	--	--

۴. بحث و نتیجه‌گیری

شواهد به‌دست‌آمده نشان می‌دهند که افزایش استرس اکسیداتیو، به‌عنوان یکی از علل اصلی در بیماری‌های نورودژنراتیو مختلف، ازجمله AD در نظر گرفته می‌شود. در مغز مبتلایان به AD، نبود تعادل بین هموستاز پرواکسیدانی و آنتی‌اکسیدانی، موجب افزایش ROS و به دنبال آن تاخوردگی و تجمع نادرست پروتئین‌ها، پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب به DNA و جهش می‌شود که در نهایت مجموعه‌ای از این وقایع منجر به اختلالات عصبی مانند از دست دادن عملکرد شناختی می‌شود. از آنجایی که محافظت عصبی مکانیسم‌های پیچیده و متعددی را شامل می‌شود، هدف قراردادن ترکیباتی که تأثیرات محافظتی عصبی را از طریق مسیرهای مختلف اعمال می‌کنند، می‌تواند یک استراتژی امیدوارکننده برای پیشگیری و درمان بیماری‌های نورودژنراتیو، ارائه دهد. استفاده از محصولات طبیعی و ترکیبات زیست‌فعال آن‌ها با مکانیسم‌های چندگانه به‌عنوان عوامل بالقوه محافظت‌کننده عصبی، از اهمیت زیادی برخوردار هستند. میکروجلبک‌ها منابع برجسته‌ای از ترکیبات، با طیف وسیعی از فعالیت‌های زیستی هستند که می‌توانند آنتی‌اکسیدان‌هایی را به شکل کاروتنوئیدها، ترکیبات فنولی و اسیدهای چرب غیراشباع تولید کنند و از این طریق با استرس اکسیداتیو که یک عامل محرک در تخریب عصبی است، مقابله کنند. میکروجلبک‌ها به دلیل وجود متابولیت‌های زیست‌فعال می‌توانند به‌عنوان یک مکمل سلامت موجب ارتقای سلامتی شوند (۲).

مکانیسم‌های دقیقی که توسط آن ترکیبات و عصاره‌های بیواکتیو مشتق‌شده از میکروجلبک‌ها فعالیت‌های محافظتی عصبی خود را اعمال می‌کنند به‌طور کامل شناخته نشده است، بااین‌حال، یافته‌های اخیر نشان می‌دهد که آثار محافظت عصبی آن‌ها می‌تواند در نتیجه فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، مهار کولین‌استرازها، محافظت در برابر تجمع Aβ و آسیب عصبی باشد. پژوهش‌های اخیر ثابت کرده‌اند که ترکیبات و عصاره‌های زیست‌فعال برگرفته از میکروجلبک‌ها می‌تواند وضعیت آنتی‌اکسیدانی و نقص عملکرد کولینرژیک را بهبود

بخشد و همچنین از آسیب عصبی و اختلال حافظه در مغز بیماران مبتلا به AD جلوگیری کند. عصاره‌های گونه‌های ریز-جلبک‌ها مانند *H. pluvialis*، *Chlorella zofingiensis*، *N. oculata*، *C. vulgaris*، *Arthrospira sp.* و *oleoabundans* به دلیل محتوی غنی کاروتنوئیدها می‌توانند از مغز در برابر آسیب‌های عصبی مرتبط با استرس اکسیداتیو محافظت کنند. عصاره‌های *N. oculata*، *Heinsia crinita*، *R. salina*، *T. chuii*، *C. minutissima* و *Clerodendrum volubile* دارای تأثیرات بازدارنده قوی بر فعالیت AChE هستند. فعالیت‌های محافظت عصبی DHA و EPA برگرفته از *Nannochloropsis ocaenia* از طریق مهار استرس اکسیداتیو ناشی از Aβ در مغز AD انجام می‌شود. آستاگزانتین و Biochanin A از مغز در برابر سمیت عصبی ناشی از Aβ محافظت می‌کنند بنابراین می‌تواند به‌عنوان مواد مغذی و دارویی برای درمان AD بررسی شود (۲۵).

با توجه به یافته‌های به‌دست‌آمده، تمرکز مطالعات آینده باید بر روی بررسی آثار محافظت عصبی ترکیبات و عصاره‌های مشتق‌شده از میکروجلبک‌ها و تعیین تأثیرات آن‌ها بر مکانیسم‌های پاتولوژیک مرتبط با AD و سایر مداخلات ازجمله فعالیت بدنی در مدل‌های حیوانی و بالینی باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از همه عزیزانی که در تهیه این مقاله یاری رساندند، تشکر و قدردانی می‌کنند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه مازندران با کد (IR.UMZ.REC.1401.070) تأیید شد.

سهم نویسندگان

نویسنده اول: گردآوری و تدوین مطالعه
نویسنده دوم: طرح کلی مقاله و بازبینی و ویرایش نهایی مقاله
نویسنده سوم: طرح اولیه مقاله، اصلاحات و بازبینی مقاله.

حمایت مالی

تمامی هزینه‌های این مطالعه توسط نویسندگان تأمین شده است.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند که در مورد انتشار این دست‌نوشته تضاد منافع وجود ندارد.

References

- [1]. Sorrenti V, Castagna DA, Fortinguerra S, Buriani A, Scapagnini G, Willcox DC. Spirulina microalgae and brain health: A scoping review of experimental and clinical evidence. *Marine Drugs*. 2021;19(6):293.doi:10.3390/md19060293.
- [2]. Olasehinde TA, Olaniran AO, Okoh AI. Therapeutic potentials of microalgae in the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules*. 2017;22(3):480.doi:10.3390/molecules22030480.
- [3]. Association As. 2015 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2015;11(3):332-84. doi:10.1016/j.jalz.2015.02.003.
- [4]. Hajizadeh Moghaddam A, Ahmadnia H, Jelodar SK, Ranjbar M. Hesperetin nanoparticles attenuate anxiogenic-like behavior and cerebral oxidative stress through the upregulation of antioxidant enzyme expression in experimental dementia of Alzheimer's type. *Neurological Research*. 2020;42(6):477-86.doi:10.1080/01616412.2020.1747716.
- [5]. Matos J, Cardoso C, Bandarra NM, Afonso C. Microalgae as healthy ingredients for functional food: A review. *Food & function*. 2017;8(8):2672-85
- [6]. Parameswari R, Lakshmi T. Microalgae as a potential therapeutic drug candidate for neurodegenerative diseases. *Journal of Biotechnology*. 2022doi:10.1016/j.jbiotec.2022.09.009.
- [7]. Sharma U, Singh R. Genetic, Biochemical and Histopathological Aspects of Familial Alzheimer's Disease. 2021doi: 10.20959/wjpr20215-20370.
- [8]. Moghaddam AH, Zare M. Neuroprotective effect of hesperetin and nano-hesperetin on recognition memory impairment and the elevated oxygen stress in rat model of Alzheimer's disease. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2018;97:1096-101.doi:10.1016/j.biopha.2017.11.047.
- [9]. Marucci G, Buccioni M, Dal Ben D, Lambertucci C, Volpini R, Amenta F. Efficacy of acetylcholinesterase inhibitors in Alzheimer's disease. *Neuropharmacology*. 2021;190:108352.doi:10.1016/j.neuropharm.2020.108352.
- [10]. Stanciu GD, Luca A, Rusu RN, Bild V, Beschea Chiriac SI, Solcan C, et al. Alzheimer's disease pharmacotherapy in relation to cholinergic system involvement. *Biomolecules*. 2019;10(1):40.doi:10.3390/biom10010040.
- [11]. Cassidy L, Fernandez F, Johnson JB, Naiker M, Owoola AG, Broszczak DA. Oxidative stress in alzheimer's disease: A review on emergent natural polyphenolic therapeutics. *Complementary therapies in medicine*. 2020;49:102294.doi:10.1016/j.ctim.2019.102294.
- [12]. Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases. *Molecules*. 2019;24(8):1583.doi:10.3390/molecules24081583.
- [13]. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández-Carlos B. Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism. *Antioxidants*. 2019;10:1-29.doi:http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.85270.
- [14]. Oliver DM, Reddy PH. Small molecules as therapeutic drugs for Alzheimer's disease. *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2019;96:47-62.doi:10.1016/j.mcn.2019.03.001.
- [15]. Sathasivam R, Radhakrishnan R, Hashem A, Abd Allah EF. Microalgae metabolites: A rich source for food and medicine. *Saudi journal of biological sciences*. 2019;26(4):709-22.doi:10.1016/j.sjbs.2017.11.003.
- [16]. Yaacob NS, Abdullah H, Ahmad MF, Maniyam MN, Sjahrir F. Microalgae biotechnology: Emerging biomedical applications. *Algal Biotechnology: Elsevier*; 2022. p. 335-46. doi:10.1016/B978-0-323-90476-6.00017-0.
- [17]. Liu J, Sun Z, Gerken H, Liu Z, Jiang Y, Chen F. Chlorella zofingiensis as an alternative microalgal producer of astaxanthin: biology and industrial potential. *Marine drugs*. 2014;12(6):3487-515.doi.org/10.3390/md12063487.
- [18]. Ghanam K, Deshpande J, Juturu V. Lutein and Zeaxanthin Isomers Inhibit Cholinesterase and Modulate the Expression of Inflammation-Related Genes. *Vitro*; 2015
- [19]. 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 & function*. 2014;5(1):158-66.DOI: 10.1039/C3FO60400D.
- [20]. Chang C-H, Chen C-Y, Chiou J-Y, Peng RY, Peng C-H. Astaxanthine secured apoptotic death of PC12 cells induced by β -amyloid peptide 25-35: Its molecular action targets. *Journal of medicinal food*. 2010;13(3):548-56.doi.org/10.1089/jmf.2009.1291.
- [21]. Oboh G, Nwanna EE, Oyeleye SI, Olasehinde TA, Ogunsuyi OB, Boligon AA. In vitro neuroprotective potentials of aqueous and methanol extracts from *Heinsia crinita* leaves. *Food Science and Human Wellness*. 2016;5(2):95-102.doi.org/10.1016/j.fshw.2016.03.001.
- [22]. Safafar H, Van Wagenen J, Møller P, Jacobsen C. Carotenoids, phenolic compounds and tocopherols contribute to the antioxidative properties of some microalgae species grown on industrial wastewater. *Marine drugs*. 2015;13(12):7339-56.doi.org/10.3390/md13127069.
- [23]. Lim GP, Calon F, Morihara T, Yang F, Teter B, Ubeda O, et al. A diet enriched with the omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid reduces amyloid burden in an aged Alzheimer mouse model. *Journal of Neuroscience*. 2005;25(12):3032-40.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4225-04.2005
- [24]. Minogue AM, Lynch AM, Loane DJ, Herron CE, Lynch MA. Modulation of amyloid- β -induced and age-associated changes in rat hippocampus by eicosapentaenoic acid. *Journal of neurochemistry*. 2007;103(3):914-26.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04848.x.
- [25]. Tan JW, Kim MK. Neuroprotective effects of Biochanin A against β -amyloid-induced neurotoxicity in PC12 cells via a mitochondrial-dependent apoptosis pathway. *Molecules*. 2016;21(5):548.doi.org/10.3390/molecules21050548.

- [26]. Li H-B, Cheng K-W, Wong C-C, Fan K-W, Chen F, Jiang Y. Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food chemistry*. 2007;102(3):771-6. doi:10.1016/j.foodchem.2006.06.022.
- [27]. Ghanbarzadeh M, Moazami N, Shahavi MH, Mirdamadi S. Study of bioactive compounds in *Arthrospira platensis* MGH-1 fortified with micronutrients of iron, zinc, and manganese. *Journal of Applied Phycology*. 2022;34(5):2449-62. doi:10.1007/s10811-022-02797-w.
- [28]. Goiris K, Muylaert K, Fraeye I, Foubert I, De Brabanter J, De Cooman L. Antioxidant potential of microalgae in relation to their phenolic and carotenoid content. *Journal of applied phycology*. 2012;24:1477-86. doi:10.1007/s10811-012-9804-6.
- [29]. Kim KA, Cha KH, Choi SJ, Pan CH, Jung SH. The extract of *Chlorella vulgaris* protects transformed retinal ganglion cells from oxidative stress-induced cells death. *Journal of Food Biochemistry*. 2014;38(2):129-39. doi:10.1111/jfbc.12030.
- [30]. Vahdati SN, Lashkari A, Navasatli SA, Ardestani SK, Safavi M. Butylated hydroxyl-toluene, 2, 4-Di-tert-butylphenol, and phytol of *Chlorella* sp. protect the PC12 cell line against H₂O₂-induced neurotoxicity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;145:112415. doi:10.1016/j.biopha.2021.112415.
- [31]. Zhang X, Pan L, Wei X, Gao H, Liu J. Impact of astaxanthin-enriched algal powder of *Haematococcus pluvialis* on memory improvement in BALB/c mice. *Environmental geochemistry and health*. 2007;29:483-9. doi:10.1007/s10653-007-9117-x
- [32]. Sasaki K, Geribaldi-Doldán N, Wu Q, Davies J, Szele FG, Isoda H. Microalgae *Aurantiochytrium* Sp. increases neurogenesis and improves spatial learning and memory in senescence-accelerated mouse-prone 8 mice. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;8:600575. doi:10.3389/fcell.2020.600575.
- [33]. Thakur S, Sravanthi R. Neuroprotective effect of *Spirulina* in cerebral ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of neural transmission*. 2010;117(9):1083-91. doi:10.1007/s00702-010-0440-5
- [34]. Koh E-J, Kim K-J, Song J-H, Choi J, Lee HY, Kang D-H, et al. *Spirulina maxima* extract ameliorates learning and memory impairments via inhibiting GSK-3 β phosphorylation induced by intracerebroventricular injection of amyloid- β 1-42 in mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(11):2401. doi:10.3390/ijms18112401.
- [35]. Lima FAV, Joventino IP, Joventino FP, de Almeida AC, Neves KRT, do Carmo MR, et al. Neuroprotective activities of *Spirulina platensis* in the 6-OHDA model of Parkinson's disease are related to its anti-inflammatory effects. *Neurochemical research*. 2017;42:3390-400. doi:10.1007/s11064-017-2379-5.
- [36]. Hwang J-H, Lee I-T, Jeng K-C, Wang M-F, Hou RC-W, Wu S-M, Chan Y-C. *Spirulina* prevents memory dysfunction, reduces oxidative stress damage and augments antioxidant activity in senescence-accelerated mice. *Journal of nutritional science and vitaminology*. 2011;57(2):186-91. doi:10.3177/jnsv.57.186.
- [37]. Choi JY, Hwang CJ, Lee HP, Kim HS, Han S-B, Hong JT. Inhibitory effect of ethanol extract of *Nannochloropsis oceanica* on lipopolysaccharide-induced neuroinflammation, oxidative stress, amyloidogenesis and memory impairment. *Oncotarget*. 2017;8(28):45517. doi:10.18632/oncotarget.17268.
- [38]. Yun H, Kim I, Kwon S-H, Kang J-S, Om A-S. Protective effect of *Chlorella vulgaris* against lead-induced oxidative stress in rat brains. *Journal of Health Science*. 2011;57(3):245-54. doi:10.1248/jhs.57.245.
- [39]. Sasaki K, Othman MB, Demura M, Watanabe M, Isoda H. Modulation of neurogenesis through the promotion of energy production activity is behind the antidepressant-like effect of colonial green alga, *Botryococcus braunii*. *Frontiers in physiology*. 2017;8:900. doi:10.3389/fphys.2017.00900.
- [40]. Hajizadeh Moghaddam A, Amini S, Ebrahimi S, Nazifi E. Antidepressant and antioxidant effects of cyanobacterium *Nostoc commune* in a rat brain ischemia/reperfusion model. *Journal of Animal Research (Iranian Journal of Biology)*. 2021;34(4):225-34. doi:10.1001.1.23832614.1400.34.4.2.5 (persian)