

Review Article

The application of cold atmospheric plasma technology in the brain: The potential role of reactive species in neuroprotection effects of plasma

Yasaman Firouzjaei¹, Akbar Hajizadeh Moghaddam^{2*}, Sedigheh Khanjani Jolodar²,
Farshad Sohabatzadeh³

ABSTRACT

Reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) play crucial roles as signaling molecules in neurophysiology. While high levels of ROS and RNS can lead to neuronal damage, their low levels stimulate growth and development and suggest protective effects. Recently, notable advancements in the field of biomedical applications and treatments using cold atmospheric plasma technology were made. This innovative approach has demonstrated remarkable success in various areas, including cell growth and proliferation, differentiation, and protection against oxidative stress. These favorable outcomes are attributed to the activation of reactive species-based pathways through cold atmospheric plasma stimulation. It has been shown that cold atmospheric plasma can have dose and time-dependent protective effects on brain cells by interfering with cell survival and proliferation pathways through reactive species, and it can be a potential therapeutic strategy to protect neurons against central nervous system (CNS) damages. Hence, this review focuses on the regeneration and neuroprotection effects and mechanisms of cold atmospheric plasma in treating neurological injuries and presents the latest developments in the application of this technology in the CNS.

Keywords: Cold atmospheric plasma, Neuroprotection, Reactive nitrogen species, Reactive oxygen species



Citation: Firouzjaei Y, Hajizadeh Moghaddam A, Khanjani Jolodar S, Sohabatzadeh F. [The application of cold atmospheric plasma technology in the brain: The potential role of reactive species in neuroprotection effects of plasma]. J Birjand Univ Med Sci. 2023; 30(4): 316-332. [Persian]

DOI [10.61186/JBUMS.30.4.316](https://doi.org/10.61186/JBUMS.30.4.316)

Received: October 24, 2023

Accepted: January 25, 2024

¹ MSc Student, Department of Animal Biology, Faculty of Basic Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Mazandaran, Iran

² Department of Animal Biology, Faculty of Basic Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Mazandaran, Iran

³ Department of Physics, Faculty of Basic Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Mazandaran, Iran

***Corresponding author:** Department of Animal Biology, Faculty of Basic Sciences, Mazandaran University, Babolsar, Mazandaran, Iran

Tel: +981135302453

Fax: +981135302453

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

کاربرد فناوری پلاسمای اتمسفری سرد در مغز: نقش بالقوه گونه‌های فعال در اثرات محافظت عصبی پلاسمای

یاسمن فیروزجائی¹ ID، اکبر حاجی‌زاده مقدم^{2*} ID، صدیقه خانجانی جلودار³ ID، فرشاد صحبت‌زاده³ ID

چکیده

گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) و گونه‌های نیتروژن فعال (RNS) نقش مهمی را به‌عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده در فیزیولوژی عصبی ایفا می‌کنند. درحالی‌که سطوح بالای ROS و RNS می‌تواند منجر به آسیب عصبی شود؛ سطوح پایین آن‌ها سبب تحریک رشد و نمو و اثرات محافظتی می‌شود. اخیراً پیشرفت‌های قابل توجهی در زمینه کاربردها و درمان‌های زیست‌پزشکی با استفاده از فناوری پلاسمای اتمسفری سرد صورت گرفته است. این رویکرد نوآورانه موفقیت قابل توجهی را در زمینه‌های مختلف از جمله رشد و تکثیر سلولی، تمایز و محافظت در برابر استرس اکسیداتیو نشان داده است. این نتایج مطلوب به فعال شدن مسیرهای مبتنی بر گونه‌های فعال از طریق تحریک پلاسمای اتمسفری سرد نسبت داده می‌شود. نشان داده شده است که پلاسمای اتمسفری سرد می‌تواند اثرات محافظتی وابسته به دوز و زمان بر سلول‌های مغز با دخالت در مسیرهای بقا و تکثیر سلولی از طریق گونه‌های فعال داشته باشد و می‌تواند یک استراتژی درمانی بالقوه برای محافظت از سلول‌های عصبی در برابر آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS) باشد؛ از این رو، این بررسی بر روی اثرات بازسازی و محافظت عصبی و مکانیسم‌های پلاسمای اتمسفری سرد در درمان آسیب‌های عصبی تمرکز دارد و آخرین پیشرفت‌ها در کاربرد این فناوری در CNS را ارائه می‌کند.

واژه‌های کلیدی: پلاسمای اتمسفری سرد، محافظت عصبی، گونه‌های نیتروژن فعال، گونه‌های اکسیژن فعال

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۴۰۲؛ ۳۰ (۴): ۳۳۲-۳۱۶.

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۲ پذیرش: ۱۴۰۲/۱۱/۰۵

¹ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران
² گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران
³ گروه فیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران

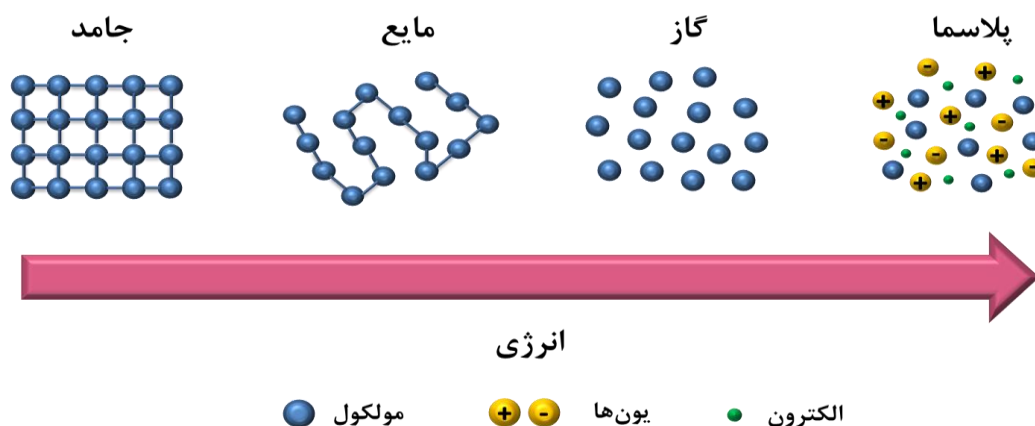
***نویسنده مسئول:** گروه زیست‌شناسی جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مازندران، بابلسر، مازندران، ایران
 آدرس: مازندران - بابلسر - دانشگاه مازندران - دانشکده علوم پایه - گروه زیست‌شناسی جانوری
 تلفن: ۰۱۱۳۵۳۰۲۴۵۳ نمابر: ۰۱۱۳۵۳۰۲۴۵۳ پست الکترونیکی: a.hajizadeh@umz.ac.ir

مقدمه

پیشرفت در علم پزشکی بدون عرضه فناوری‌های بدیع از حوزه فیزیک برای بهبودی در روند تشخیص و درمان بیماران امکان‌پذیر نبود. از پرتودرمانی تا روش‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی، همگی انقلابی در پزشکی ایجاد کرده‌اند تا به پزشکان اجازه دهند که از روش‌های نوین برای درمان بیماران استفاده کنند. در دهه‌های گذشته فناوری دیگری از حوزه فیزیک با نام «پلاسما» مورد توجه قرار گرفته‌است. پلاسما اولین بار در سال ۱۹۲۷ توسط شیمی‌دان آمریکایی ایروینگ لانگمیر به‌عنوان یکی از چهار حالت اساسی ماده (جامد، مایع، گاز و پلاسما) توصیف شد (شکل ۱)(۱). این نام‌گذاری به‌دلیل رفتار مشابه گونه‌های باردار که پلاسما را تشکیل می‌دهند به اجزای خونی پلاسماي خون بود (۲). پلاسما پراثرترین و فراوان‌ترین حالت ماده است، به‌طوری‌که ۹۹/۹ درصد از ماده جهان از پلاسما تشکیل شده است (۳). پلاسما یک گاز شبه خنثی و یونیزه شده شامل یون‌ها، الکترون‌ها، ذرات خنثی، میدان‌های الکتریکی و تشعشعات فرابنفش می‌باشد که می‌تواند از یک گاز خنثی با اعمال اختلاف پتانسیل بالا تشکیل شود (۴). پلاسما به انواع درجه حرارت بالا، حرارتی و غیرحرارتی تقسیم می‌شود. پلاسماي غیرحرارتی که پلاسماي سرد نامیده می‌شود را می‌توان هم در فشار کم و هم در فشار اتمسفر تولید کرد. با این حال، پلاسماي اتمسفری سرد^۱ (CAP) به‌دلیل اینکه می‌تواند از یک دستگاه قابل حمل و با هزینه نسبتاً پایین تولید شود، جایگزین بهتری نسبت به پلاسماي سرد تولید شده در فشار پایین است (۵). دستگاه‌های CAP معمولاً در دمای زیر ۴۰ درجه سانتی‌گراد کار می‌کنند یا اینکه پلاسما در حالت پالسی اعمال می‌شود که از گرم شدن سطح بافت هدف جلوگیری می‌کند و CAP را برای طیف وسیعی از کاربردها جذاب می‌کند (۶). جز فعال بیولوژیکی اصلی CAP، گونه‌های فعال اکسیژن^۲ (ROS) و گونه‌های فعال نیتروژن^۳ (RNS) هستند که از طریق برهم‌کنش پلاسما- هوا یا برهم‌کنش پلاسما- مایع تشکیل می‌شوند (۵). ROS مولکول بسیار

واکنش‌پذیر و مشتق‌شده از اکسیژن هست که مسئول تأثیرات مثبت و منفی بر روی فیزیولوژی انسان و آسیب‌شناسی بیماری‌ها است (۷). ROS یک مولکول ضروری برای حفظ فیزیولوژی طبیعی مغز با تحریک بسیاری از گیرنده‌ها و عملکردهای متابولیکی است (۹). با این حال، مقدار بیش‌ازحد ROS در نواحی مختلف مغز ممکن است باعث بروز نقص در حافظه و الگوهای یادگیری شود که به‌دلیل خاصیت شمشیر دولبه، حفظ تعادل و تنظیم آن بسیار ضروری است (۱۰). در زمان‌های اخیر، CAP به‌عنوان منبع بزرگی از ROS، به‌طور گسترده در درمان سرطان (۱۱)، دندانپزشکی (۱۲)، بهبود زخم، ضدعفونی کردن و سایر زمینه‌های پزشکی مورد بررسی قرار گرفته است و زمینه تحقیقاتی جدیدی به نام «پزشکی پلاسما» را ایجاد کرده است (۱۳). ROS تولیدشده توسط دستگاه‌های CAP بسته به دوز، می‌تواند منجر به اثرات تکثیر و رشد سلولی یا القاء مرگ سلولی شود (۱۴، ۱۵). ROS می‌تواند به‌طور بالقوه به‌عنوان یک عامل محافظ سلولی مورد استفاده قرار گیرد و قابلیت CAP را برای درمان مثبت آسیب‌های مختلف، خصوصاً آسیب‌های عصبی افزایش دهد (۷). اکثر بیماری‌های عصبی بدون هیچ بهبودی پیشرفت می‌کنند، درحالی‌که در برخی موارد، درمان‌ها ممکن است بهبود علائم، تسکین درد و یا بازگرداندن تعادل و تحرک را هدف قرار دهند (۱۶). شواهد درحال ظهور نشان می‌دهد عدم تعادل در هومئوستاز ردوکس که «استرس اکسیداتیو» نامیده می‌شود، نقش کلیدی را در پاتوژنز بیماری‌های مختلف به‌ویژه بیماری‌های عصبی بازی می‌کند (۱۷-۱۹). هم‌چنین به‌خوبی ثابت شده است که ROS حاصل از CAP در طی درمان، استرس اکسیداتیو ایجاد می‌کند و در نهایت، بسته به دوز می‌تواند مسیرهای رشد و توسعه عصبی (۲۰) و یا مرگ سلولی را بدون آسیب به سلول‌ها یا بافت‌های سالم راه‌اندازی کند (۲۱). هدف از مطالعه حاضر، برجسته‌کردن نقش گونه‌های فعال حاصل از CAP در رشد و نمو نورون و تمرکز بر پتانسیل محافظت عصبی آن‌ها در شرایط پاتولوژیک عصبی، هم در شرایط *in vivo* و هم *in vitro* است.

¹ Cold Atmospheric Plasma (CAP)² Reactive Oxygen Species (ROS)³ Reactive Nitrogen Species (RNS)



شکل ۱. پلاسما حالت چهارم ماده است. وقتی انرژی به جامد اضافه می‌شود به حالت مایع تغییر می‌کند. افزودن انرژی بیشتر، مایع را به گاز تبدیل می‌کند. هنگامی که انرژی اضافی به ماده گازی اعمال می‌شود، گاز یونیزه به نام پلاسما تشکیل می‌شود.

تاریخچه پزشکی پلاسما

استفاده از فناوری پلاسما برای اهداف بالقوه درمانی به قرن نوزدهم و حتی قبل از آن برمی‌گردد. با این حال، تلاش‌های اولیه صورت گرفته براساس مطالعات علمی عمیق نبود. در واقع، در آن زمان دانش زیست‌شناسی سلولی، زیست‌شناسی ردوکس و بیوشیمی در مرحله ابتدایی بودند. علاوه بر این، حالت پلاسما بیشتر یک رمز و راز بود و اصلاً قابل درک نبود. خود تعریف پلاسما برای اولین بار در سال ۱۹۲۷ ارائه شد. علاوه بر این، کاربردهای اولیه فناوری پلاسما در صنعت پزشکی، عمدتاً براساس اثرات حرارتی آن بوده، که در آن از پلاسما برای انعقاد خون استفاده می‌شد. همچنین پلاسماهای سرد که در آزمایشگاه ایجاد می‌شد؛ بیشتر در شرایط فشار پایین، کار می‌کرد (۲۲، ۲۳). با این حال، CAP در اوایل دهه ۱۹۹۰ رایج شد که می‌توانست به‌طور ایمن با سلول‌ها و بافت‌های بیولوژیکی تماس پیدا کند (۲۴). در سال ۱۹۹۶، اثرات استریل‌کردن و غیرفعال کردن میکروارگانیسم‌ها توسط CAP نشان داده شد. از همان ابتدا مشخص شد که گونه‌های فعال تولیدشده توسط CAP، نقشی محوری در نتایج بیولوژیکی مشاهده شده دارند. در سال ۱۹۹۷، یک برنامه تحقیقاتی انجام شد که بیش از ۱۰ سال به‌طول انجامید. اهداف این برنامه، براساس پتانسیل استفاده از CAP در درمان زخم‌های سربازان و استریل کردن سطوح غیرزنده و زنده بود. در این میان، مطالعات مقایسه‌ای انجام‌شده نشان داد که دوز کم CAP در

افزایش فاگوسیتوز و تسریع تکثیر فیبروبلاست‌ها از اهمیت بالایی برخوردار است. از این روش به‌عنوان «درمان پلاسما دینامیک» زخم یاد می‌کردند که هم در شرایط *in vivo* و هم *in vitro* نشان داده شد (۲۲). در سال ۲۰۰۲ و ۲۰۰۳، محققان دریافتند که می‌توان از CAP برای جدا کردن سلول‌های پستانداران بدون نکروز استفاده کرد که عدم تهاجمی بودن آن را نشان می‌داد و همچنین شناسایی کردند که در برخی شرایط، CAP می‌تواند منجر به آپوپتوز شود (۲۳). پیشرفت‌های اولیه ذکرشده در مطالعات پلاسما، منجر به شکل‌گیری یک زمینه مطالعاتی نوپا به نام «پزشکی پلاسما» شده است. در سال ۲۰۰۷، کنفرانس بین‌المللی پزشکی پلاسما، که اولین کنفرانس اختصاص‌یافته به پزشکی پلاسما بود، تأسیس شد. علاوه بر این، اولین کارگاه متعهد به کاربردهای پلاسما با دمای پایین در بیماری‌های تومور، کارگاه بین‌المللی پلاسما برای درمان سرطان، در سال ۲۰۱۴ تأسیس شد (۲۲). تاکنون دستگاه‌های مختلفی از CAP برای کاربردهای مختلف پزشکی طراحی شده‌اند که تأییدیه فنی و ایمنی را برای استفاده پیش‌بالینی و بالینی کسب کرده‌اند. همچنین کار آزمایشی‌های بالینی جهت اثبات اثربخشی این دستگاه‌ها در شرایط مختلف پزشکی از جمله درمان زخم، جراحی‌های زیبایی و ترمیمی و تومورهای سرطانی صورت گرفته‌اند که ایده‌آل بودن CAP را برای استفاده در عمل بالینی نشان می‌دهند (۲۶، ۲۵).

پزشکی پلاسما

پزشکی پلاسما زمینه تحقیقاتی جدیدی با ترکیب علوم فیزیکی، زیستی و پزشکی بالینی است که هدف آن، بهره‌برداری از تعامل متمایز اجزای CAP با عناصر ساختاری و عملکردی سلول‌ها و بافت‌های زنده است (۲۷). استفاده از CAP به عنوان ابزاری برای غیرفعال کردن طیف وسیعی از پاتوژن‌های ویروسی، باکتریایی و قارچی، گسترش یافته است (۲۸-۳۰). برخلاف روش‌های مرسوم، درمان سریع، بازدهی بالا، طبیعت ایمن و غیرسمی، CAP را به یک روش مؤثر در غیرفعال کردن پاتوژن‌ها و بیوفیل‌هایی که مقاومت آنتی‌بیوتیکی فزاینده‌ای دارند، تبدیل کرده است (۳۱). استفاده از CAP در پزشکی احیاءکننده باهدف تسریع بهبود زخم‌های مزمن و حاد، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. عفونت‌های باکتریایی سهم عمده‌ای در درمان پیچیده زخم‌ها دارند و بسیاری از سویه‌ها مقاومت فزاینده‌ای نسبت به درمان‌های مرسوم دارند. CAP یک ابزار امیدوارکننده برای بهبود زخم است زیرا اثرات ضد میکروبی دارد. علاوه بر این می‌تواند تکثیر کراتینوسیت‌ها و فیبروبلاست‌های پوست و رگ‌زایی را جهت بهبود زخم، افزایش دهد (۵). فراتر از بهبود زخم، کاربردهای CAP در حوزه درماتولوژی در درمان بیماری‌های پوستی و زیبایی گسترش یافته است. اخیراً CAP نتایج امیدوارکننده‌ای برای درمان تومورهای سرطانی، نشان داده است. سلول‌های سرطانی با سلول‌های طبیعی متفاوت هستند زیرا آنها مقادیر بیشتری از ROS تولید می‌کنند؛ بنابراین، نسبت به سلول‌های طبیعی به ROS تولیدشده توسط CAP حساس‌تر هستند. ROS به استرس اکسیداتیو کمک می‌کند و می‌تواند باعث مرگ سلولی شود (۳۲). CAP قابلیت ضدسرطانی قابل توجهی را در تومورهای ملانوم، کارسینوم و سایر سلول‌های سرطانی نشان داده است (۳۳-۳۵). CAP می‌تواند به‌طور انتخابی مرگ سلولی آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی از طریق آسیب DNA، توقف چرخه سلولی و افزایش غلظت ROS داخل سلولی القا کند، حجم تومور را کاهش دهد و متاستاز را متوقف کند. علاوه بر این، CAP در پزشکی دهان و دندان استفاده شده است و اثرات امیدوارکننده‌ای را نشان داده است. CAP را می‌توان به راحتی بر سطوح ناهموار و مکان‌های غیرقابل دسترس

حفره دهان اعمال کرد. علاوه بر این، برخلاف روش‌های استاندارد تمیز کردن و ضدعفونی حفره دهان که ممکن است باعث آسیب حرارتی یا مکانیکی به بافت‌ها شوند، CAP باعث آسیب حرارتی نمی‌شود (۳۲). براساس مزایای ذکرشده، می‌توان گفت که CAP دارای پتانسیل توسعه و کاربرد بسیار زیادی در حوزه مراقبت‌های بهداشتی برای درمان‌های مختلف پزشکی است. با این حال، کارهای زیادی باید به منظور درک کامل تعاملات بین CAP با سلول‌ها و بافت‌های بیولوژیکی انجام شود.

پتانسیل ردوکس به عنوان زمینه اثرات بیولوژیکی CAP

یکی از مزیت‌های مطلوب CAP، تولید قابل تنظیم عوامل بیولوژیکی فعال مانند ROS و RNS است که در گام اول از مشاهدات تجربی در شرایط آزمایشگاهی استدلال شده است (۲۷). ROS و RNS به عنوان عوامل فعال اصلی مسئول اثرات بیولوژیکی تیمارهای CAP مستقیم و غیرمستقیم شناخته شده‌اند. تیمار مستقیم، ROS و RNS بسیار فعال و کوتاه مدت تولید می‌کند که CAP در تماس مستقیم با اهداف بیولوژیکی مانند سلول‌ها یا بافت‌ها قرار می‌گیرد (۳۶). در تیمار غیرمستقیم، محلول‌های بیولوژیکی در معرض منبع تولیدکننده CAP برای مدت زمان معین قرار می‌گیرند. پس از درمان، انواع ROS و RNS فعال با عمر طولانی در محلول‌ها، حاصل برهم‌کنش ROS و RNS کوتاه مدت تولیدشده توسط CAP با مولکول‌های موجود در محلول، تشکیل می‌شود. این نوع محلول‌ها، مایعات فعال شده با پلاسما یا محیط‌های فعال شده با پلاسما^۱ (PAMs) نامیده می‌شوند، مانند آب، نرمال سالین فیزیولوژیکی و یا محیط کشت سلولی که نشان داده شده است، با درمان CAP از نظر بیولوژیکی مؤثر واقع می‌شوند (۳۷). ROS و RNS به‌طور مستقیم و یا غیرمستقیم از طریق PAM به محیط مایع سلول‌ها و بافت‌ها منتقل می‌شوند. غشای سلولی را می‌توان به عنوان هدف کلیدی برای تأثیر ROS و RNS تولیدشده توسط CAP در نظر گرفت. برخی از گونه‌های فعال تولیدشده قادر به نفوذ به غشاهای بیولوژیکی هستند بعضی‌ها نیز،

¹ Plasma Activated Mediums (PAMs)

می‌توانند از طریق کانال‌های پروتئینی به داخل سلول منتشر شوند. علاوه بر این، در طی درمان مستقیم CAP سایر اجزای تولیدشده، مانند میدان‌های الکتریکی می‌توانند نفوذپذیری و سیالیت غشای سلولی را از طریق کاهش استحکام مکانیکی و تشکیل منافذ بیشتر افزایش دهند و به ورود ROS و RNS کمک کنند. ROS پس از نفوذ باعث ایجاد اثرات ثانویه از جمله تحریک تولید درون سلولی ROS و RNS می‌شوند. این عوامل با خواص اکسیداتیو قوی خود می‌توانند با تحریک مسیرهای سیگنالینگ ردوکس، منجر به پیامدهای بیولوژیکی خاص از جمله القای مرگ سلولی، افزایش تکثیر سلولی، مهاجرت سلولی و سایر موارد شوند؛ بنابراین CAP از طریق تولید ROS و RNS اثرات بیولوژیکی خود را در زمینه زیست‌شناسی و پزشکی میانجیگری می‌کند (۳۹، ۳۸، ۲۳).

نقش ROS در مغز و بیماری‌های عصبی

اکسیژن یک مولکول شیمیایی ته‌اجمی است که قادر به ایجاد تغییرات اکسیداتیو در تمام مولکول‌های زیستی است (۳۶). به‌منظور جلوگیری از آسیب اکسیداتیو و حفظ هومئوستاز، سلول‌ها مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی کارآمدی را برای حفظ تعادل طبیعی ROS ایجاد کرده‌اند که هم ماشین‌های آنزیمی و هم غیر آنزیمی را شامل می‌شوند. آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی شامل گلوتاتیون پراکسیداز، سوپر اکسید دیسموتاز و کاتالاز است، درحالی‌که آنتی‌اکسیدان‌های غیر آنزیمی شامل گلوتاتیون، ملاتونین، ویتامین‌های C و E، پلی‌فنل‌ها و سایر مولکول‌ها می‌باشند. تولید ROS در تعادل ظریف با این مکانیسم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی است. چنانچه این تعادل مختل شود، منجر به تجمع ROS و بروز بیماری‌های مختلف می‌شود (۴۰). اگرچه ROS به‌طور گسترده با تعدادی از آسیب‌شناسی‌های بیماری‌های عصبی مرتبط است، مطالعات نشان می‌دهد که ROS نقش اساسی در بسیاری از فرایندهای فیزیولوژیکی دارد. در بافت مغز، سلول‌های میکروگلیا و آستروسیت ROS تولید می‌کنند و ارتباط بین نوروپاتی و گلیا را تنظیم می‌کنند. ROS می‌تواند در اندامک‌های سلولی تولید شود.

میتوکندری و سیستم NADPH اکسیداز^۱ (NOX) از عوامل اصلی تولید ROS سلولی هستند. میتوکندری دارای دو منبع تولید ROS است: زنجیره تنفسی یا انتقال الکترون میتوکندری^۲ (ETC) و فلاوپروتئین غشای خارجی میتوکندری که به نام مونوآمین اکسیداز^۳ (MAO) نیز شناخته می‌شود. ROS محصول جانبی اجتناب‌ناپذیر تنفس سلولی است که طی آن الکترونی که از ETC فرار می‌کند با واکنش مستقیم با اکسیژن، منجر به تشکیل رادیکال آنیون سوپر اکسید ($O_2^{\cdot-}$) می‌شود. MAO نیز منبع بالقوه ROS در مغز در غشای خارجی میتوکندری است که باعث تولید پراکسید هیدروژن (H_2O_2) از طریق اکسیداسیون سوبستراهای مونوآمین می‌شود. ROS همچنین با عملکرد چندین سیستم آنزیمی مانند لیپواکسیژنازها، گزانتین اکسیدازها، سیکلواکسیژنازها، مونواکسیژنازها، سنتازهای نیتریک اکسید و NOX تولید می‌شود. در میان آنها، NOX به‌عنوان یک آنزیم حیاتی توصیف شده است که از اکسیژن مولکولی به‌عنوان سوبسترا برای تولید ROS استفاده می‌کند (۷). همچنین گلوتامات یک انتقال‌دهنده عصبی تحریکی شناخته‌شده در مغز است که با فعال‌سازی گیرنده N-متیل D-آسپاراتات منجر به افزایش غلظت ROS و RNS در سلول‌های عصبی می‌شود (۴۱). آنزیم‌های سیتوکروم p-450 در شبکه آندوپلاسمی از دیگر منابع ROS هستند که این ترکیبات را در طی اکسیداسیون اسیدهای چرب تولید می‌کنند (۴۲). ROS و RNS مدت طولانی است که به‌عنوان عوامل آسیب‌رسان به سیستم عصبی شناخته شده‌اند (۴۳). این عوامل به‌دلایل مختلفی مانند پیری و بیماری، بیش‌ازحد تولید می‌شوند و در نهایت با ایجاد تغییرات شیمیایی روی ماکرومولکول‌ها باعث آسیب سلولی می‌شوند (۴۴). استرس اکسیداتیو یکی از دلایل مهم اختلالات عصبی است که با تولید بیش‌ازحد ROS و RNS، مکانیسمی کمک‌کننده برای تخریب عصبی در بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی (۴۵) و سایر اختلالات عصبی، مانند هیپوکسی، هیپوگلیسمی (۷) و ایسکمی (۴۶) در نظر گرفته شده است.

¹ NADPH oxidase (NOX)

² Electron Transport Chain (ETC)

³ Monoamine oxidase (MAO)

فعالیت ضدگلیوبلاستوم CAP با اثر بر مسیرهای سیگنالینگ بقا و مرگ سلولی

گلیوبلاستوما شایع‌ترین و تهاجمی‌ترین بدخیمی مغزی است و تنها حدود ۵ درصد از بیماران که مبتلا به گلیوبلاستوما تشخیص داده می‌شوند، بیش از ۵ سال زنده می‌مانند. درحال حاضر، رویکرد استاندارد در درمان گلیوبلاستوما شامل جراحی، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی است (۴۷). درمان مبتنی بر CAP، یکی از راهبردهایی است که اخیراً به‌عنوان فناوری مقرون به‌صرفه و درعین‌حال ایمن و مؤثر برای ریشه‌کن کردن طیف وسیعی از سرطان‌ها شناخته شده است. فعالیت ضدگلیوبلاستوماي CAP در شرایط آزمایشگاهی و در انواع مختلف رده‌های سلولی گلیوبلاستوما برای سال‌ها برجسته شده است (۳۵). تحقیقات در مورد فعالیت ضدگلیوبلاستوماي CAP عمدتاً بر مسیرهای سیگنال‌دهی آپوپتوز و بقا با واسطه گونه‌های فعال حاصل از تابش مستقیم CAP یا از طریق PAM متمرکز شده است (۴۸). در نمونه‌های بیوپسی گلیوبلاستوما و رده‌های سلولی که در معرض CAP قرار دادند، افزایش ROS درون سلولی که منجر به توقف چرخه سلولی و القای آپوپتوز قوی می‌شود، مشاهده گردید. علاوه بر این، کاهش سیتوکین‌ها و کموکین‌ها و در ادامه تعدیل ایمنی نیز از اثرات CAP می‌باشد (۴۹). PAM سبب القای مرگ سلولی، در سلول‌های تومور مغزی از طریق مهار مسیر گلیکولیز متابولیک داخل سلولی و افزایش سیگنال‌دهی پنتوز فسفات می‌شود (۵۰). برخی از محققان به اثر مرگ سلولی انتخابی CAP روی رده‌های سلولی گلیوبلاستوما اشاره کرده‌اند. نتایج پژوهش Akter و همکاران، نشان داد که CAP دارای پتانسیل القای آپوپتوز انتخابی در سلول‌های گلیوبلاستوما با فعال کردن سیگنال‌دهی p38/MAPK^۱، توقف چرخه سلولی، تغییرات مورفولوژیکی و کاهش حجم بافت تومور است (۵۱). تیمار محلول رینگر-لاکتات با CAP سبب تشکیل چندین ماده شیمیایی آلی می‌شود که در میان آن‌ها ۳۰۲-دی متیل تارتارات مسئول کشتن انتخابی سلول‌های گلیوبلاستوما است (۵۲). شایان ذکر است، که اهمیت اثرات دوز و زمان قرارگرفتن در معرض گونه‌های فعال حاصل از CAP در

کشتن هدفمند سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما نشان داده شده است. de Carvalho و همکاران، اثر CAP را بر سلول‌های گلیوبلاستوما تحت شرایط مختلف تجزیه و تحلیل کردند و مشاهده کردند پاسخ سمیت سلولی بالاتری در سلول‌ها پس از یک دوره انکوباسیون طولانی‌تر پس از درمان با دوزهای بالاتر CAP مشاهده می‌شود (۵۳). مطالعات انجام شده در مورد اثرات ضدگلیوبلاستوم CAP، در جدول یک خلاصه شده است. در رویکرد شیمی‌درمانی برای درمان گلیوبلاستوما، تموزولوماید^۲ (TMZ) اولین عامل شیمی‌درمانی است. با این حال، رادیوتراپی و شیمی‌درمانی کمکی با عامل آلکیل‌کننده TMZ، نتیجه بالینی ضعیفی دارد. این به دلیل ویژگی‌های بنیادی سلول‌های تومور و ناهنجاری‌های ژنتیکی در گلیوبلاستوما است که به مقاومت در برابر TMZ و پیشرفت بیماری کمک می‌کند (۵۴). در پاسخ به این چالش، درمان‌های ترکیبی به‌منظور کاهش احتمال مقاومت دارویی و عوارض جانبی منفی مربوط به درمان با یک عامل اتخاذ می‌شود. اخیراً Shaw و همکاران، نشان دادند که CAP سمیت سلولی TMZ را در رده‌های سلولی حساس و مقاوم گلیوبلاستوما به TMZ در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد. با این حال تیمار مستقیم CAP همزمان با TMZ، اثر سیتوتوکسیک بیشتری در مدل‌های کروی سه‌بعدی نسبت به ترکیب تیمار غیرمستقیم با TMZ دارد (۵۵). Gjika و همکاران، اثر موفقیت‌آمیز درمان ترکیبی CAP-TMZ را در سلول‌های گلیوبلاستوما نشان دادند که باعث توقف چرخه سلولی و افزایش آسیب DNA شد. علاوه بر این، با افزایش بیان اینترگرین‌های سطح سلول منجر به کاهش مهاجرت سلولی سلول‌های تومور شد (۵۶). همچنین Soni و همکاران، اثر غیرتهاجمی CAP را در افزایش اثر TMZ و حساسیت بالقوه رده‌های سلولی مختلف گلیوبلاستوم در شرایط آزمایشگاهی و در مدل‌های موش در داخل بدن با واسطه گونه‌های فعال از طریق توقف چرخه سلولی، آسیب DNA و آپوپتوز تأیید کردند (۵۷). اخیراً استراتژی‌های چندوجهی با ترکیب نانوذرات حامل دارو با CAP برای درمان گلیوبلاستوما اتخاذ شده است. در مطالعه‌ای، رویکرد

^۲ Temozolomide (TMZ)

^۱ P38/Mitogen -Activated Protein Kinase (p38/MAPK)

درمانی ترکیبی با استفاده از CAP و نقاط کوانتومی طلا^۱ (AuQDs) برای سرطان مغز ایجاد شد. نتایج نشان داد که CAP و AuQDs منجر به مکانیسم دوگانه سمیت سلولی در سلول‌های گلیوبلاستوما از طریق تحریک مسیرهای مرگ سلولی می‌شوند. علاوه بر این، درمان ترکیبی، رشد و مهاجرت سلول‌های سرطانی مغز را که شاخص‌های شناخته‌شده تهاجمی سرطان هستند، سرکوب می‌کند (۵۸). مطالعه‌ای دیگر توسط He و همکاران، نشان داد که آسیب غشایی سلول‌های گلیوبلاستوما ناشی از تیمار CAP، منجر به تسریع جذب نانوذرات طلا از طریق ترمیم غشا با واسطه آندوسیتوز وابسته به کلاترین می‌شود که سمیت سلولی را در سلول‌های گلیوبلاستوما افزایش می‌دهد (۵۹). همچنین مطالعاتی دیگر هم رویکرد درمان ترکیبی با CAP را جهت اثربخشی آن در جلوگیری از رشد سلول‌های تومور گلیوبلاستوما به اثبات رساندند که تیمار ترکیبی یک اثر مهاري هم‌افزایی بر بقا و تکثیر سلول‌های تومور از طریق القای مرگ سلولی با واسطه گونه‌های فعال دارد (۶۲-۶۰)؛ بنابراین CAP احتمالاً می‌تواند به‌عنوان یک رویکرد درمانی جدید ضد گلیوبلاستوما، ترجیحاً در ترکیب با سایر استراتژی‌های درمانی از جمله شیمی‌درمانی، رادیوتراپی و نانودرمانی برای سرکوب رشد تومور استفاده شود (جدول ۲).

اثرات تکثیر و تمایز و محافظت عصبی CAP بر اساس عملکردهای فیزیولوژیکی ROS و RNS

CAP در رشد و تمایز سلول‌های عصبی

تحقیقات قبلی اثرات غیر فعال‌سازی بافت‌های سرطانی یا سلول‌ها را در نتیجه استرس نیتراتیو و/یا استرس اکسیداتیو با واسطه CAP آشکار کردند. با این وجود، ROS و RNS نقش‌های فیزیولوژیکی مهم‌تری در بدن انسان دارند. ROS و RNS در غلظت‌های متعادل می‌توانند منجر به مزایای فیزیولوژیکی مثبت از جمله حفظ هموستاز، شروع پاسخ‌های ایمنی و تنظیم تمایز و تکثیر سلولی، از طریق عملکرد به‌عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده

درون سلولی، در فرایندهای پاتوفیزیولوژیکی و فیزیولوژیکی شوند (۲۲)؛ بنابراین، ROS و RNS مرتبط با CAP می‌توانند در تنظیم رشد، تمایز و سایر فرایندهای دخیل در بقا سلول‌های عصبی نقش ایفا کنند. شواهد اخیر نشان می‌دهد که CAP فرایندهای سلولی متنوع را تنظیم می‌کند. با این حال، مکانیسم‌های دقیق در پشت فرایند سیگنال‌دهی فیزیوشیمیایی که توسط ROS و RNS بر روی سیستم‌های بیولوژیکی اعمال می‌شود، مبهم باقی‌مانده است (۷). در میان تمام گونه‌های فعال حاصل از CAP، نیتریک اکسید^۲ (NO) نقش مهمی در سیستم عصبی مرکزی^۳ (CNS) ایفا می‌کند. NO یک مولکول پیام‌رسان ضروری است که انواع فرایندهای بیولوژیکی را تنظیم می‌کند و نقش مضاعفی از نظر سمیت عصبی و محافظت عصبی در بدن انسان ایفا می‌کند (۲۲). NO در سطوح مناسب می‌تواند با تنظیم مسیرهای سیگنالینگ متنوع، مانند مسیرهای PI3K/Akt و NO/cGMP/PKG، محافظت عصبی را فراهم کند (۷). تعدادی از تحقیقات فارماکولوژیک نشان داده‌اند که NO و داروهای مختلف اهداکننده NO به‌طور گسترده برای انواع اختلالات عروقی و CNS در هنگام آسیب‌های مغزی استفاده می‌شوند. علاوه بر این، تحقیقات *in vivo* نشان داده‌اند که NO می‌تواند به‌عنوان یک گشادکننده قوی عروق مغزی برای بهبود جریان خون مغزی^۴ (CBF) در هنگام آسیب‌های مغزی هیپوکسیک یا ایسکمیک عمل کند (۲۲)؛ بنابراین، برخی از محققان بر روی استفاده بالقوه از CAP در اختلالات CNS تمرکز کرده‌اند. مشخص شده است که تمایز عصبی توسط CAP می‌تواند مزایایی داشته باشد. اولاً، روند تمایز با درمان CAP سریع‌تر از شرایط نرمال است. دوماً، CAP کارایی تمایز را به‌میزان قابل‌توجهی با افزایش ژن‌های خاص افزایش می‌دهد. در نهایت، درمان CAP می‌تواند درصد زیادی از سلول‌ها را با و یا بدون سایر القاءکننده‌های شیمیایی متمایز کند (۶۳). CAP می‌تواند به‌طور قابل‌توجهی نرخ تمایز را در سلول‌های بنیادی عصبی^۵ (NSCs) افزایش دهد. تقریباً ۷۵ درصد

² Nitric Oxide (NO)

³ Central Nervous System (CNS)

⁴ Cerebral Blood Flow (CBF)

⁵ Neuronal Stem Cells (NSCs)

¹ Gold quantum dots (AuQDs)

از سلول‌ها پس از قرار گرفتن در معرض تابش CAP به رده‌های سلول‌های عصبی تمایز یافتند. این درصد بیشتر از درصدی است که توسط عوامل رشد خاص به دست می‌آید. نورون‌های تمایز یافته سطوح بالای بیان پروتئین β -توبولین III (یک نشانگر عصبی) را نشان دادند (۶۴). مکانیسم اثر تمایز عصبی CAP توسط Jang و همکارانش، به تفصیل شرح داده شد. این نویسندگان دریافتند که درمان CAP می‌تواند غلظت NO خارج سلولی را افزایش دهد که باعث مهار برگشت‌پذیر کمپلکس IV میتوکندری و تولید مقادیر زیادی $O_2^{\bullet-}$ می‌شود. H_2O_2 سیتوزولی که توسط تغییر $O_2^{\bullet-}$ ایجاد می‌شود، مسیر سیگنالینگ Trk/Ras/ERK را به طور خاص با ایفای نقش یک پیام‌رسان درون سلولی فعال می‌کند و منجر به تمایز عصبی می‌شود (۲۰). درمان CAP به مدت ۶۰ ثانیه می‌تواند هم NO خارج سلولی تولید کند و هم غلظت NO داخل سلولی را با القای بیان نیتریک اکسید سنتاز القایی افزایش دهد. اثر هم‌افزایی NO خارج سلولی و داخل سلولی می‌تواند بیان برخی از ژن‌های رونویسی درگیر در بقای سلولی و نوروزن را تنظیم کند و تمایز NSCs را به نورون‌ها افزایش دهد (۶۵).

علاوه بر تمایز عصبی، چندین مطالعه دیگر نشان داده‌اند که استفاده از CAP با اثر بر فرایندهای رشد و تکثیر سلولی، باعث بازسازی سلول‌های عصبی می‌شود. یک مطالعه توسط Katiyar و همکاران، نشان داد که درمان با CAP نتایج قابل توجهی در رشد مجدد آستروسیت و بازسازی نوریت دارد. هم‌چنین افزایش مشاهده شده در رشد نوریت در نتیجه تحریک CAP با شدت کم در کشت مشترک غیرتماسی با آستروسیت‌ها است (۶۶). مکانیسم اثر CAP بر تکثیر نورونی در رده سلولی مشتق از سلول‌های نوروبلاستوما انسانی تمایز یافته توسط رتینوتیک به این صورت است که افزایش بیان تاو (Tau) و S100B^۱ به دنبال درمان CAP، رشد آکسون و تثبیت میکروتوبول‌ها را افزایش می‌دهد. بیان بیش‌ازحد MAP2 و GAP43 ممکن است با تشکیل نوروما و جوانه زدن نابه‌جای آکسون همراه باشد؛ بنابراین درمان CAP با جلوگیری از بیان بیش‌ازحد این عوامل به تکثیر نورون‌ها کمک می‌کند. مکانیسم

احتمالی دیگر این است که تکثیر نورون‌ها از طریق مسیر Wnt ترویج می‌شود. wnt3a و β -کاتنین به طور قابل توجهی پس از درمان CAP افزایش یافتند که تأیید کرد که بازسازی عصب از طریق سیگنال‌دهی Wnt تسهیل می‌شود (۶۷). مطالعه‌ای دیگر افزایش گسترش نوریت با استفاده از PAM را مورد ارزیابی قرار داد. مشاهده شد که غلظت Ca^{2+} در سلول‌ها با تحریک PAM افزایش یافته و کیناز تنظیم‌شده با سیگنال خارج سلولی^۲ (ERK) و پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ آدنوزین مونوفسفات حلقوی^۳ (CREB) فعال می‌شوند که باعث افزایش گسترش نوریت می‌شوند (۶۸). یکی از مکانیسم‌هایی که احتمالاً CAP از طریق آن رشد عصبی را افزایش می‌دهد، مشابه مکانیسم پیش‌شرطی‌سازی استرس است. بدیهی است که در زمینه هیپوکسی/ایسکمی، قرار گرفتن در معرض تنش‌های خفیف، نورون‌ها را در برابر آسیب‌های بعدی انعطاف‌پذیرتر می‌کند (۷). اعتقاد بر این است که ROS موجود در دوز پایین CAP شرایط استرس اکسیداتیو گذرا را القا می‌کند و از سلول‌ها در برابر تنش‌های قوی‌تری که ممکن است بعداً ایجاد شود، محافظت می‌کند (۳۶).

^۲ Extracellular signal-regulated kinase (ERK)^۳ cAMP response element-binding protein (CREB)^۱ S100 calcium-binding protein B (S100B)

جدول ۱- فهرست مطالعات بالینی در مورد ویژگی‌های CAP مربوط به درمان GBM

منبع پلاسما	گاز	کاربرد	رده سلولی / بافت	مدل حیوانی	نتیجه	مرجع
جت kINPen و DBD	آرگون و هوا	مستقیم	U87, T98G و بیوپسی بافت گلیوبلاستوما مشتق از ۱۶ بیمار	-	توقف چرخه سلولی، تعدیل ایمنی و القای آپوپتوز	(۴۹)
NEAPP	آرگون	غیرمستقیم	U251SP	-	القای مرگ سلولی با مهار مسیر گلیکولیز و افزایش سیگنال‌دهی پتوز فسفات	(۵۰)
NBP-J	هوا	مستقیم	U87	موش ماده BALB/c برهنه U87 (Nude)	القای آپوپتوز انتخابی با فعال کردن مسیر P38/MAPK، توقف چرخه سلولی، تغییرات مورفولوژیکی و کاهش حجم تومور	(۵۱)
NEAPP	آرگون	غیرمستقیم	U251SP	-	کشتن انتخابی سلول‌های سرطانی	(۵۲)
دستگاه پین به صفحه	هوا	مستقیم	U251	-	افزایش سمیت سلولی با افزایش زمان و دوز درمان	(۵۳)

GBM: Glioblastoma, NBP-J: Non-thermal Biocompatible Plasma Jet, DBD: Dielectric Barrier Discharge, NEAPP: Non-Equilibrium Atmospheric Pressure Plasma.

جدول ۲- فهرستی از برخی از درمان‌های ترکیبی مبتنی بر CAP برای GBM

استراتژی	دارو/ نانو حامل	منبع پلاسما	رده سلولی	مدل حیوانی	نتیجه	مرجع
	TMZ	بافر فسفات سالین تیمار شده با جت kINPen و جت COST	U251, LN18, و LN229, U87 T98G	-	افزایش سمیت سلولی TMZ در رده های سلولی	(۵۵)
ترکیب CAP با داروی ضد سرطان	TMZ	جت CAP	U87	-	توقف چرخه سلولی، افزایش آسیب DNA و کاهش مهاجرت سلولی	(۵۶)
	TMZ	جت CAP	U87, T98 و A172	موش سوری برهنه (Nude) ماده آتیمیک گلیوما U87	افزایش اثر TMZ از طریق توقف چرخه سلولی، آسیب DNA و القای آپیتوز	(۵۷)
ترکیب CAP با نانودرمانی	AuQDs	جت CAP	U87 و U373	-	سمیت سلولی، سرکوب رشد و مهاجرت سلول‌های سرطانی	(۵۸)
	نانوذرات طلا	DBD	U373	-	تسریع جذب نانوذرات طلا و افزایش سمیت سلولی	(۵۹)
	درمان فتودینامیک	جت CAP	U87	-	مرگ سلولی هم‌افزایی	(۶۰)
سایر درمان‌های ترکیبی	اورانوفین	بافر فسفات سالین تیمار شده با جت kINPen، جت COST و DBD	U87, LN229 و T98	موش سوری ماده گلیوما SB28	مرگ سلولی هم‌افزایی با درمان ترکیبی متوالی	(۶۱)
	متفورمین	kINPen	U87 و U251	-	اثر مهار هم‌افزایی در کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطانی	(۶۲)

GBM: Glioblastoma, AuQDs: Gold quantum dots, TMZ: Temozolomide.

CAP در درمان اختلالات عصبی

برخی از محققان بر روی اثرات درمانی CAP با استفاده از مدل‌های آزمایشگاهی بیماری‌های عصبی تمرکز کردند. Yan و همکاران، اثر درمان CAP را بر آسیب‌های سلولی ناشی از هیپوکسی بررسی کردند. نتایج نشان داد که CAP می‌تواند باعث کاهش صدمات سلولی ناشی از هیپوکسی ۲۴ ساعته شود که این اثر محافظتی عمدتاً توسط NO تولید شده ناشی از قرارگرفتن در معرض CAP میانجی‌گری می‌شود (۶۹). این محققان باری دیگر به بررسی مکانیسم‌های کلیدی CAP در کاهش مرگ سلول‌های عصبی ناشی از محرومیت اکسیژن و گلوکز^۱ (OGD) پرداختند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که CAP باعث کاهش مرگ سلولی ناشی از OGD می‌شود که با افزایش سطح NO داخل سلولی و فعال کردن مسیر NO/cGMP/PKG و بدنال آن مهار مسیر آپوپتوز به دست می‌آید (۷۰). Tian و همکاران، اثر CAP را بر محافظت سلول‌های عصبی در برابر سمیت تحریکی گلوتامات نشان دادند. مشخص شد یک درمان CAP به مدت ۴ تا ۱۰ ثانیه با تولید ROS و RNS همراه با فعال کردن دفاع آنتی اکسیدانی، مسئول اثرات محافظت عصبی مرتبط با درمان CAP در برابر سمیت تحریکی گلوتامات می‌باشد (۷۱).

مطالعات ذکرشده، کارایی محافظت عصبی درمان CAP را در رده‌های سلول‌های عصبی در برابر صدمات متعدد برجسته کرده‌اند. با این وجود، اینکه آیا خواص محافظت عصبی CAP می‌تواند به یک مدل حیوانی ترجمه شود یا خیر و نحوه اعمال CAP برای درمان بیماری‌های عصبی، اخیراً توجه محققان را به خود جلب کرده است. Chen و همکاران، برای اولین بار اثر استنشاق CAP را در موش‌های مبتلایه سکتی ایسکمیک تجربی بررسی کردند. نتایج نشان داد تنها دو دقیقه استنشاق متناوب CAP، می‌تواند امتیاز رفتاری و عملکرد عصبی را بهبود ببخشد، CBF را افزایش دهد، پیشرفت ضایعه ایسکمیک را محدود کند و حجم انفارکتوس نهایی را پس از خونرسانی مجدد کاهش دهد که می‌تواند مربوط به NO تولید شده توسط CAP باشد (۷۲). این نویسندگان کمی بعد در

پژوهشی مشابه با بررسی بیشتر ثابت کردند که نمونه‌های سرم حیوانات به‌وضوح افزایش سطح NO را پس از درمان CAP نشان می‌دهند؛ بنابراین NO می‌تواند از عوامل کلیدی در اثربخشی استنشاق CAP باشد. همچنین رنگ‌آمیزی در بافت‌های مغز مشخص کرد که استنشاق متناوب CAP می‌تواند آپوپتوز سلول‌ها را کاهش دهد (۷۳). در جدیدترین مطالعه Xiao و همکاران، اثرات محافظت عصبی CAP را در مدل تراریخته نماتد آلزایمر (Alzheimer's Disease) بررسی کردند. گزارش شده است که CAP می‌تواند به‌عنوان یک تکنیک کارآمد برای بهبود فعالیت بیولوژیکی مواد طبیعی استفاده شود. یک پلی‌ساکارید محلول در آب از دانه دوریان با استفاده از تیمار CAP به نام DSPP-1 به دست آمد. نتایج *in vivo* نشان داد که DSPP-1 می‌تواند تجمع غیر طبیعی $A\beta_{1-42}$ را کاهش دهد تا فرآیند فلج نماتدهای AD را به تأخیر بیندازد. همچنین به‌طور مؤثری آسیب غدد جنسی ناشی از استرس گرمایی را بهبود ببخشد و از توانایی تولیدمثل و تحرک نماتدها تا حد معینی محافظت کند. علاوه بر این، DSPP-1 می‌تواند به طور قابل توجهی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهد و پراکسیداسیون لیپیدی را در نماتدهای AD کاهش دهد (۷۴). نتایج این تحقیقات یک مبنای علمی برای اثرات محافظت عصبی CAP ایجاد کرده‌است و نشان می‌دهد که پتانسیل CAP در حوزه پیشگیری و درمان بیماری‌های عصبی شایسته بررسی بیشتر است. مطالعات انجام شده در مورد استفاده از CAP در بازسازی سلولی و درمان آسیب‌های عصبی در جدول ۳ خلاصه شده است.

¹ Oxygen-Glucose Deprivation (OGD)

جدول ۳- کاربرد CAP در بازسازی و درمان آسیب‌های عصبی

منبع پلاسما	کاربرد	رده سلولی	مدل حیوانی	فعالیت	نتیجه	مرجع
جت پلاسما	مستقیم	C17.2-NSCs و NSCs اولیه موش صحرایی	-	تمایز عصبی	افزایش تمایز سلولی با افزایش بیان نشانگر تمایز عصبی	(۶۴)
DBD	مستقیم	سلول‌های نوروبلاستوما موش (N2a)	جنین تراریخته گورخر ماهی	تمایز عصبی	افزایش تمایز عصبی از طریق فعال‌سازی مسیر Trk/Ras/ERK با واسطه افزایش NO خارج سلولی	(۲۰)
جت پلاسما	مستقیم	C17.2-NSCs	-	تمایز عصبی	افزایش تمایز عصبی با افزایش NO خارج-سلولی و داخل‌سلولی و تنظیم بیان ژن‌های درگیر در بقا و نوروز	(۶۵)
nspDBD	مستقیم	نورون‌ها و آستروسیت‌های قشر مغز	-	رشد مجدد نوریت	افزایش رشد نوریت	(۶۶)
DBD	مستقیم	SH-SY5Y	موش صحرایی آسیب عصب سیاتیک	تکثیر عصبی	افزایش تکثیر سلولی از طریق افزایش بیان تاو و S100B، کاهش بیان MAP2، حفظ سطح GAP43 و فعال‌سازی مسیر Wnt	(۶۷)
سیستم حباب زنی پلاسما	غیرمستقیم	PC12	-	رشد نوریت	افزایش گسترش نوریت از طریق افزایش غلظت Ca^{2+} و فعال‌سازی ERK و CREB	(۶۸)
جت پلاسما	مستقیم	SH-SY5Y	-	محافظت عصبی	کاهش صدمات سلولی ناشی از هیپوکسی	(۶۹)
جت پلاسما	مستقیم	SH-SY5Y	-	محافظت عصبی	کاهش آپوپتوز ناشی از OGD با افزایش NO داخل‌سلولی و فعال کردن مسیر NO/cGMP/PKG	(۷۰)
جت پلاسما	مستقیم	PC12	-	محافظت عصبی	محافظت سلولی در برابر سمیت تحریکی گلوتامات با فعال کردن دفاع آنتی‌اکسیدانی	(۷۱)
جت پلاسما	مستقیم	-	موش صحرایی ایسکمی مغزی	محافظت عصبی	بهبود امتیاز رفتاری و عملکرد عصبی، افزایش CBF، کاهش حجم و پیشرفت ضایعه ایسکمیک	(۷۲)
جت پلاسما	مستقیم	-	موش صحرایی ایسکمی مغزی	محافظت عصبی	بهبود امتیاز رفتاری و عملکرد عصبی، افزایش CBF، کاهش حجم و پیشرفت ضایعه ایسکمیک، کاهش آپوپتوز سلولی و افزایش سطح سرمی NO	(۷۳)
Piezobrush PZ2, Relyon Plasma GmbH, Regensburg, Germany	غیرمستقیم	-	C.elegans	محافظت عصبی	تأخیر انداختن فرآیند فلج، بهبود آسیب غدد جنسی، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی-اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی	(۷۴)

nspDBD: Nanosecond-Pulsed Dielectric Barrier Discharge, C17.2-NSCs: C17.2-Neuronal Stem Cells, C.elegans: Caenorhabditis elegans.

نتیجه‌گیری

در کاربردها و درمان‌های مختلف در حوزه زیست‌پزشکی، CAP ثابت کرده است که یک رویکرد درمانی عالی است. بررسی فعلی برخی از کاربردهای پزشکی CAP را در علوم اعصاب، به‌ویژه در رشد و تمایز عصبی، محافظت عصبی و فعالیت ضد گلیوبلاستوم بر اساس تولید بیولوژیکی RNS و ROS خلاصه کرده است. اگرچه در زمینه بازسازی نورون‌ها و درمان بیماری‌های مرتبط با CAP، CNS، به‌اندازه کافی برای یافتن مکانیسم اثر خاص و توصیف اثرات مرتبط با آن مورد بررسی قرار نگرفته است، اما می‌تواند یک استراتژی جدید امیدوارکننده باشد. درحال حاضر، به‌خوبی ثابت شده است که CAP می‌تواند طیف گسترده‌ای از ROS و RNS را تولید کند که دلیل اصلی تأثیرگذاری آن بر سیستم‌ها و نمونه‌های بیولوژیکی است. ما در این بررسی در مورد اهمیت گونه‌های فعال حاصل از CAP در جنبه‌های مختلف رشد و توسعه و محافظت عصبی بحث کردیم. همان‌طور که از بحث واضح است، CAP می‌تواند به استراتژی درمانی موفقی برای محافظت از نورون‌ها در برابر آسیب‌های مغزی تبدیل شود. باین‌حال، CAP هنوز با چالش‌های متعددی در زمینه محافظت عصبی روبه‌رو است. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که CAP بسته به دوز می‌تواند اثرات محافظتی بر سلول‌های مغز از طریق دخالت بر مسیرهای سلولی بقا و تکثیر از طریق گونه‌های فعال داشته باشد. با توجه به پتانسیل این درمان‌های مبتنی بر گونه‌های فعال CAP در سلول‌های عصبی، مطالعات در آینده برای شناسایی نقش کلیدی ROS و RNS تولیدشده توسط CAP و ردیابی تأثیر آن‌ها بر سلول‌های مختلف

مغز از اهمیت فزاینده‌ای برخوردار خواهد بود. مطالعات بیشتری باید با استفاده از مدل‌های *in vivo* انجام شود و باید بر مسائلی مانند منشأ این گونه‌ها، حمل‌ونقل آنها به سلول‌ها، واکنش‌هایی که در این فرایندها دخیل هستند و در نهایت چگونگی نفوذ آنها به سلول‌های دیگر متمرکز شود.

تقدیر و تشکر

از تمامی اساتید گرامی که به هر شیوه‌ای در نگارش این مقاله یاری کرده‌اند، تشکر و قدردانی فراوان می‌شود.

حمایت مالی

نویسگان مطالعه حاضر هیچ‌گونه کمک مالی دریافت نکرده‌اند.

مشارکت نویسندگان

یاسمن فیروزجائی: مطالعه و تحقیق، نویسنده فایل اولیه
اکبر حاجی‌زاده‌مقدم: طرح اولیه، مطالعه و تحقیق مرتبط با بیماری‌ها، ویرایش علمی فایل نهایی
صدیقه خانجانی جلودار: مطالعه و تحقیق، ویرایش علمی و ادبی فایل نهایی
فرشاد صحبت‌زاده: ویرایش علمی

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع:

- 1- Stryczewska HD, Boiko O. Applications of plasma produced with electrical discharges in gases for agriculture and biomedicine. *Appl Sci*. 2022; 12(9): 4405. DOI: [10.3390/app12094405](https://doi.org/10.3390/app12094405)
- 2- Liu D, Zhang Y, Xu M, Chen H, Lu X, Ostrikov K. Cold atmospheric pressure plasmas in dermatology: Sources, reactive agents, and therapeutic effects. *Plasma Processes Polym*. 2020; 17(4): 1900218. DOI: [10.1002/ppap.201900218](https://doi.org/10.1002/ppap.201900218)
- 3- Attri P, Koga K, Kurita H, Ishikawa K, Shiratani M. Prospects of plasma generated species interaction with organic and inorganic materials. *Front Phys*. 2023; 10:1118018. DOI: [10.3389/fphy.2022.1118018](https://doi.org/10.3389/fphy.2022.1118018)

- 4- Chen Z, Wirz RE. Cold atmospheric plasma (CAP) technology and applications. *Synthesis Lectures on Mechanical Engineering*. 2021; 6(2): i-191. URL: https://www.morganclaypoolpublishers.com/catalog_Orig/samples/9781636391816_sample.pdf.
- 5- Braný D, Dvorská D, Halašová E, Škovierová H. Cold atmospheric plasma: A powerful tool for modern medicine. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(8): 2932. DOI: [10.3390/ijms21082932](https://doi.org/10.3390/ijms21082932)
- 6- Deepak GD. Review on recent advances in cold plasma technology. *EPJ Appl Phys*. 2022; 97: 39. DOI: [10.1051/epjap/2022210275](https://doi.org/10.1051/epjap/2022210275)
- 7- Mitra S, Kaushik N, Moon IS, Choi EH, Kaushik NK. Utility of reactive species generation in plasma medicine for neuronal development. *Biomedicines*. 2020; 8(9): 348. DOI: [10.3390/biomedicines8090348](https://doi.org/10.3390/biomedicines8090348)
- 8- Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive oxygen species in metabolic and inflammatory signaling. *Circ Res*. 2018; 122(6): 877-902. DOI: [10.1161/CIRCRESAHA.117.311401](https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.311401)
- 9- Biswas K, Alexander K, Francis MM. Reactive oxygen species: angels and demons in the life of a neuron. *NeuroSci*. 2022; 3(1): 130-45. DOI: [10.3390/neurosci3010011](https://doi.org/10.3390/neurosci3010011)
- 10- Oswald MC, Brooks PS, Zwart MF, Mukherjee A, West RJ, Giachello CN, et al. Reactive oxygen species regulate activity-dependent neuronal plasticity in Drosophila. *Elife*. 2018; 7: e39393. DOI: [10.7554/eLife.39393](https://doi.org/10.7554/eLife.39393)
- 11- Alimohammadi M, Golpour M, Sohbatazadeh F, Hadavi S, Bekeschus S, Niaki HA, et al. Cold atmospheric plasma is a potent tool to improve chemotherapy in melanoma in vitro and in vivo. *Biomolecules*. 2020; 10(7): 1011. DOI: [10.3390/biom10071011](https://doi.org/10.3390/biom10071011)
- 12- Yang Y, Zheng M, Yang Y, Li J, Su Y-F, Li H-P, et al. Inhibition of bacterial growth on zirconia abutment with a helium cold atmospheric plasma jet treatment. *Clin Oral Investig*. 2020; 24: 1465-77. DOI: [10.1007/s00784-019-03179-2](https://doi.org/10.1007/s00784-019-03179-2)
- 13- Bernhardt T, Semmler ML, Schäfer M, Bekeschus S, Emmert S, Boeckmann L. Plasma medicine: Applications of cold atmospheric pressure plasma in dermatology. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019. DOI: [10.1155/2019/3873928](https://doi.org/10.1155/2019/3873928)
- 14- Park J, Lee H, Lee HJ, Kim GC, Kim S-S, Han S, et al. Non-thermal atmospheric pressure plasma is an excellent tool to activate proliferation in various mesoderm-derived human adult stem cells. *Free Radic Biol Med*. 2019; 134: 374-84. DOI: [10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.032](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.01.032)
- 15- Yang X, Chen G, Yu KN, Yang M, Peng S, Ma J, et al. Cold atmospheric plasma induces GSDME-dependent pyroptotic signaling pathway via ROS generation in tumor cells. *Cell Death Dis*. 2020; 11(4): 295. DOI: [10.1038/s41419-020-2459-3](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2459-3)
- 16- Lamprey RN, Chaulagain B, Trivedi R, Gothwal A, Layek B, Singh J. A review of the common neurodegenerative disorders: current therapeutic approaches and the potential role of nanotherapeutics. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(3): 1851. DOI: [10.3390/ijms23031851](https://doi.org/10.3390/ijms23031851)
- 17- Hosinzadeh A, Abedi B, Moradi L. The effect of an eight-weeks high-intensity interval training on oxidative stress indices of heart tissue in male rats exposed to diazinon. *J Birjand Univ Med Sci*. 2022; 29(3): 241-51. [Persian]. URL: <http://journal.bums.ac.ir/article-1-3195-fa.html>.
- 18- Nohtani F, Behnam Rasouli M, Kheirabadi M. Comparison of antioxidant and analgesic effects of gallic acid and metformin in streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *J Birjand Univ Med Sci*. 2023; 30(2): 141-52. [Persian]. URL: <http://journal.bums.ac.ir/article-1-3254-fa.html>.
- 19- 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](https://doi.org/10.3390/molecules24081583)
- 20- Jang J-Y, Hong YJ, Lim J, Choi JS, Choi EH, Kang S, et al. Cold atmospheric plasma (CAP), a novel physicochemical source, induces neural differentiation through cross-talk between the specific RONS cascade and Trk/Ras/ERK signaling pathway. *Biomaterials*. 2018; 156: 258-73. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2017.11.045](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2017.11.045)
- 21- Conway GE, He Z, Hutanu AL, Cribaro GP, Manaloto E, Casey A, et al. Cold Atmospheric Plasma induces accumulation of lysosomes and caspase-independent cell death in U373MG glioblastoma multiforme cells. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 12891. DOI: [10.1038/s41598-019-49013-3](https://doi.org/10.1038/s41598-019-49013-3)

- 22- Yan X, Ouyang J, Zhang C, Shi Z, Wang B, Ostrikov KK. Plasma medicine for neuroscience—An introduction. *Chin Neurosurg J*. 2019; 5(1): 1-8. DOI: [10.1186/s41016-019-0172-9](https://doi.org/10.1186/s41016-019-0172-9)
- 23- Von Woedtke T, Laroussi M, Gherardi M. Foundations of plasmas for medical applications. *Plasma Sources Sci Technol*. 2022; 31(5): 05400210.1088/1361-6595/ac604f. DOI: [10.1088/1361-6595/ac604f](https://doi.org/10.1088/1361-6595/ac604f)
- 24- Laroussi M, Bekeschus S, Keidar M, Bogaerts A, Fridman A, Lu X, et al. Low-temperature plasma for biology, hygiene, and medicine: Perspective and roadmap. *IEEE Trans Radiat Plasma Med Sci*. 2021; 6(2): 127-57. DOI: [10.1109/TRPMS.2021.3135118](https://doi.org/10.1109/TRPMS.2021.3135118)
- 25- von Woedtke T, Emmert S, Metelmann H-R, Rupf S, Weltmann K-D. Perspectives on cold atmospheric plasma (CAP) applications in medicine. *Phys Plasmas*. 2020; 27(7). DOI: [10.1063/5.0008093](https://doi.org/10.1063/5.0008093)
- 26- Lotfi M, Khani M, Shokri B. A review of cold atmospheric plasma applications in dermatology and aesthetics. *Plasma Med*. 2023; 13(1). DOI: [10.1615/PlasmaMed.2023049359](https://doi.org/10.1615/PlasmaMed.2023049359)
- 27- von Woedtke T, Schmidt A, Bekeschus S, Wende K, Weltmann K-D. Plasma medicine: A field of applied redox biology. *In vivo*. 2019; 33(4): 1011-26. DOI: [10.21873/invivo.11570](https://doi.org/10.21873/invivo.11570)
- 28- Loizou C, Kniazeva V, Apostolou T, Kornev A, Kostevitch S, Roslyakov E, et al. Effect of Cold Atmospheric Plasma on SARS-CoV-2 Inactivation: A Pilot Study in the Hospital Environment. *COVID*. 2022; 2(10): 1396-404. DOI: [10.3390/covid2100100](https://doi.org/10.3390/covid2100100)
- 29- Pourbagher R, Abbaspour-Fard MH, Sohbatzadeh F, Rohani A. In vivo antibacterial effect of non-thermal atmospheric plasma on pseudomonas tolaasii, a causative agent of Agaricus bisporus blotch disease. *Food Control*. 2021; 130(1): 108319. DOI: [10.1016/j.foodcont.2021.108319](https://doi.org/10.1016/j.foodcont.2021.108319)
- 30- Wang Y, Li B, Shang H, Ma R, Zhu Y, Yang X, et al. Effective inhibition of fungal growth, deoxynivalenol biosynthesis and pathogenicity in cereal pathogen Fusarium spp. by cold atmospheric plasma. *Chem Eng J*. 2022; 437: 135307. DOI: [10.1016/j.cej.2022.135307](https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.135307)
- 31- Das S, Gajula VP, Mohapatra S, Singh G, Kar S. Role of cold atmospheric plasma in microbial inactivation and the factors affecting its efficacy. *Health Sci Rev*. 2022: 100037. DOI: [10.1016/j.hsr.2022.100037](https://doi.org/10.1016/j.hsr.2022.100037)
- 32- Domonkos M, Tichá P, Trejbal J, Demo P. Applications of cold atmospheric pressure plasma technology in medicine, agriculture and food industry. *Appl. Sci*. 2021; 11(11): 4809. DOI: [10.3390/app11114809](https://doi.org/10.3390/app11114809)
- 33- Rafiei A, Sohbatzadeh F, Hadavi S, Bekeschus S, Alimohammadi M, Valadan R. Inhibition of murine melanoma tumor growth in vitro and in vivo using an argon-based plasma jet. *Clin Plasma Med*. 2020; 19-20(11): 100102. DOI: [10.1016/j.cpme.2020.100102](https://doi.org/10.1016/j.cpme.2020.100102)
- 34- Vaquero J, Judée F, Vallette M, Decauchy H, Arbelaiz A, Aoudjehane L, et al. Cold-atmospheric plasma induces tumor cell death in preclinical in vivo and in vitro models of human cholangiocarcinoma. *Cancers*. 2020; 12(5): 1280. DOI: [10.3390/cancers12051280](https://doi.org/10.3390/cancers12051280)
- 35- Yoshikawa N, Nakamura K, Kajiyama H. Current understanding of plasma-activated solutions for potential cancer therapy. *Free Radic Res*. 2023; 57(2): 69-80. DOI: [10.1080/10715762.2023.2193308](https://doi.org/10.1080/10715762.2023.2193308)
- 36- Privat-Maldonado A, Schmidt A, Lin A, Weltmann K-D, Wende K, Bogaerts A, et al. Ros from physical plasmas: Redox chemistry for biomedical therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 9062098. DOI: [10.1155/2019/9062098](https://doi.org/10.1155/2019/9062098)
- 37- Kaushik NK, Ghimire B, Li Y, Adhikari M, Veerana M, Kaushik N, et al. Biological and medical applications of plasma-activated media, water and solutions. *Biol Chem*. 2019; 400(1): 39-62. DOI: [10.1515/hsz-2018-0226](https://doi.org/10.1515/hsz-2018-0226)
- 38- Verlackt C, Van Boxem W, Bogaerts A. Transport and accumulation of plasma generated species in aqueous solution. *Phys Chem Chem*. 2018; 20(10): 6845-59. DOI: [10.1039/C7CP07593F](https://doi.org/10.1039/C7CP07593F)
- 39- Laroussi M. Plasma medicine: a brief introduction. *Plasma*. 2018; 1(1): 47-60. DOI: [10.3390/plasma1010005](https://doi.org/10.3390/plasma1010005)
- 40- Garcia-Caparros P, De Filippis L, Gul A, Hasanuzzaman M, Ozturk M, Altay V, et al. Oxidative stress and antioxidant metabolism under adverse environmental conditions: a review. *Bot Rev*. 2021; 87(4): 421-66. DOI: [10.1007/s12229-020-09231-1](https://doi.org/10.1007/s12229-020-09231-1)

- 41- Ludhiadch A, Sharma R, Muriki A, Munshi A. Role of calcium homeostasis in ischemic stroke: a review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022; 21(1): 52-61. DOI: [10.2174/1871527320666210212141232](https://doi.org/10.2174/1871527320666210212141232)
- 42- Lushchak VI, Duszenko M, Gospodaryov DV, Garaschuk O. Oxidative stress and energy metabolism in the brain: Midlife as a turning point. *Antioxidants*. 2021; 10(11): 1715. DOI: [10.3390/antiox10111715](https://doi.org/10.3390/antiox10111715)
- 43- Hajizadeh Moghaddam A, Ahmadiania 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. *Neurol Res*. 2020; 42(6): 477-86. DOI: [10.1080/01616412.2020.1747716](https://doi.org/10.1080/01616412.2020.1747716)
- 44- 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. *Biomed Pharmacother*. 2018; 97: 1096-101. DOI: [10.1016/j.biopha.2017.11.047](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.047)
- 45- Olufunmilayo EO, Gerke-Duncan MB, Holsinger RD. Oxidative Stress and Antioxidants in Neurodegenerative disorders. *Antioxidants*. 2023; 12(2): 517. DOI: [10.3390/antiox12020517](https://doi.org/10.3390/antiox12020517)
- 46- Moghaddam AH, Sangdehi SRM, Ranjbar M, Hasantabar V. Preventive effect of silymarin-loaded chitosan nanoparticles against global cerebral ischemia/reperfusion injury in rats. *Eur J Pharmacol*. 2020; 877: 173066. DOI: [10.1016/j.ejphar.2020.173066](https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173066)
- 47- Zandsalimi F, Aghamiri S, Roshanzamiri S, Shahmohamadnejad S, Ghanbarian H. The emerging role of cold atmospheric plasma in glioblastoma therapy. *Plasma Process Polym*. 2020; 17(10): 1900189. DOI: [10.1002/ppap.201900189](https://doi.org/10.1002/ppap.201900189)
- 48- Adhikari M, Adhikari B, Adhikari A, Yan D, Soni V, Sherman J, et al. Cold atmospheric plasma as a novel therapeutic tool for the treatment of brain cancer. *Curr Pharm Des*. 2020; 26(19): 2195-206. DOI: [10.2174/1381612826666200302105715](https://doi.org/10.2174/1381612826666200302105715)
- 49- Bekeschus S, Ispirjan M, Freund E, Kinnen F, Moritz J, Saadati F, et al. Gas plasma exposure of glioblastoma is cytotoxic and immunomodulatory in patient-derived GBM tissue. *Cancers*. 2022; 14(3): 813. DOI: [10.3390/cancers14030813](https://doi.org/10.3390/cancers14030813)
- 50- Kurake N, Ishikawa K, Tanaka H, Hashizume H, Nakamura K, Kajiyama H, et al. Non-thermal plasma-activated medium modified metabolomic profiles in the glycolysis of U251SP glioblastoma. *Arch Biochem Biophys*. 2019; 662: 83-92. DOI: [10.1016/j.abb.2018.12.001](https://doi.org/10.1016/j.abb.2018.12.001)
- 51- Akter M, Jangra A, Choi SA, Choi EH, Han I. Non-thermal atmospheric pressure bio-compatible plasma stimulates apoptosis via p38/MAPK mechanism in U87 malignant glioblastoma. *Cancers*. 2020; 12(1): 245. DOI: [10.3390/cancers12010245](https://doi.org/10.3390/cancers12010245)
- 52- Tanaka H, Hosoi Y, Ishikawa K, Yoshitake J, Shibata T, Uchida K, et al. Low temperature plasma irradiation products of sodium lactate solution that induce cell death on U251SP glioblastoma cells were identified. *Sci Rep*. 2021; 11(1): 1-10. DOI: [10.1038/s41598-021-98020-w](https://doi.org/10.1038/s41598-021-98020-w)
- 53- de Carvalho AMA, Behan S, Scally L, Sarangapani C, Malone R, Cullen PJ, et al. Pin Electrode Reactor: A novel cold atmospheric plasma device and its potential in glioblastoma treatment. *bioRxiv*. 2021: 2021.01. 08.425903. DOI: [10.1101/2021.01.08.425903](https://doi.org/10.1101/2021.01.08.425903)
- 54- Singh N, Miner A, Hennis L, Mittal S. Mechanisms of temozolomide resistance in glioblastoma-a comprehensive review. *Cancer Drug Resist*. 2021; 4(1): 17-43. DOI: [10.20517/2fcd.2020.79](https://doi.org/10.20517/2fcd.2020.79)
- 55- Shaw P, Kumar N, Privat-Maldonado A, Smits E, Bogaerts A. Cold atmospheric plasma increases temozolomide sensitivity of three-dimensional glioblastoma spheroids via oxidative stress-mediated DNA damage. *Cancers*. 2021; 13(8): 1780. DOI: [10.3390/cancers13081780](https://doi.org/10.3390/cancers13081780)
- 56- Gjika E, Pal-Ghosh S, Kirschner ME, Lin L, Sherman JH, Stepp MA, et al. Combination therapy of cold atmospheric plasma (CAP) with temozolomide in the treatment of U87MG glioblastoma cells. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 16495. DOI: [10.1038/s41598-020-73457-7](https://doi.org/10.1038/s41598-020-73457-7)
- 57- Soni V, Adhikari M, Simonyan H, Lin L, Sherman JH, Young CN, et al. In vitro and in vivo enhancement of temozolomide effect in human glioblastoma by non-invasive application of cold atmospheric plasma. *Cancers*. 2021; 13(17): 4485. DOI: [10.3390/cancers13174485](https://doi.org/10.3390/cancers13174485)

- 58- Kaushik NK, Kaushik N, Wahab R, Bhartiya P, Linh NN, Khan F, et al. Cold atmospheric plasma and gold quantum dots exert dual cytotoxicity mediated by the cell receptor-activated apoptotic pathway in glioblastoma cells. *Cancers*. 2020; 12(2): 457. DOI: [10.3390/cancers12020457](https://doi.org/10.3390/cancers12020457)
- 59- He Z, Liu K, Scally L, Manaloto E, Gunes S, Ng SW, et al. Cold atmospheric plasma stimulates clathrin-dependent endocytosis to repair oxidised membrane and enhance uptake of nanomaterial in glioblastoma multiforme cells. *Sci Rep*. 2020; 10(1): 6985. DOI: [10.1038/s41598-020-63732-y](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63732-y)
- 60- Ara ES, Noghreiyani AV, Sazgarnia A. Evaluation of photodynamic effect of Indocyanine green (ICG) on the colon and glioblastoma cancer cell lines pretreated by cold atmospheric plasma. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2021; 35: 102408. DOI: [10.1016/j.pdpdt.2021.102408](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2021.102408)
- 61- Van Loenhout J, Freire Boullosa L, Quatannens D, De Waele J, Merlin C, Lambrechts H, et al. Auranofin and cold atmospheric plasma synergize to trigger distinct cell death mechanisms and immunogenic responses in glioblastoma. *Cells*. 2021; 10(11): 2936. DOI: [10.3390/cells10112936](https://doi.org/10.3390/cells10112936)
- 62- Yang F, Zhou Y, Yu H, Yang J, Zhu C, Ahmad N, et al. Combination of metformin and cold atmospheric plasma induces glioma cell death to associate with c-Fos. *Neoplasma*. 2021; 68(1): 126-34. DOI: [10.4149/neo_2020_200325n307](https://doi.org/10.4149/neo_2020_200325n307)
- 63- Li Y, Choi EH, Han I. Regulation of redox homeostasis by nonthermal biocompatible plasma discharge in stem cell differentiation. *Oxid Med Cell Longev*. 2019; 2019: 2318680. DOI: [10.1155/2019/2318680](https://doi.org/10.1155/2019/2318680)
- 64- Xiong Z, Zhao S, Yan X. Nerve stem cell differentiation by a one-step cold atmospheric plasma treatment in vitro. *J Vis Exp*. 2019(143): e58663. DOI: [10.3791/58663](https://doi.org/10.3791/58663)
- 65- Zhao S, Han R, Li Y, Lu C, Chen X, Xiong Z, et al. Investigation of the mechanism of enhanced and directed differentiation of neural stem cells by an atmospheric plasma jet: A gene-level study. *J Appl Phys*. 2019; 125(16): 163301. DOI: [10.1063/1.5060650](https://doi.org/10.1063/1.5060650)
- 66- Katiyar KS, Lin A, Fridman A, Keating CE, Cullen DK, Miller V. Non-thermal plasma accelerates astrocyte regrowth and neurite regeneration following physical trauma in vitro. *Appl Sci*. 2019; 9(18): 3747. DOI: [10.3390/app9183747](https://doi.org/10.3390/app9183747)
- 67- Do CB, Jaiswal MS, Jang Y-S, Kim U-K, Kim G-C, Hwang D-S. Non-thermal plasma directly accelerates neuronal proliferation by stimulating axon formation. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 15868. DOI: [10.1038/s41598-022-20063-4](https://doi.org/10.1038/s41598-022-20063-4)
- 68- Haccho T, Kanno A, Ichikawa H, Yamamoto K, Morita Y, Nakamachi E. Enhancement of PC12 Neurite Extension via Plasma-Activated Medium by Nonthermal Atmospheric-Pressure Plasma-Bubbling System. *Plasma Med*. 2019; 9(2). DOI: [10.1615/PlasmaMed.2020033059](https://doi.org/10.1615/PlasmaMed.2020033059)
- 69- Yan X, Meng Z, Ouyang J, Qiao Y, Li J, Jia M, et al. Cytoprotective effects of atmospheric-pressure plasmas against hypoxia-induced neuronal injuries. *J Phys D: Appl Phys*. 2018; 51(8): 085401. DOI: [10.1088/1361-6463/aaa867](https://doi.org/10.1088/1361-6463/aaa867)
- 70- Yan X, Yang B, Ouyang J, Zhang C, Lai Y, Shi Z, et al. Mechanisms of atmospheric pressure plasma protection of neuronal cells under simulated ischemic stroke conditions. *AIP Adv*. 2022; 12(2). DOI: [10.1063/5.0064301](https://doi.org/10.1063/5.0064301)
- 71- Tian M, Qi M, Liu Z, Xu D, Chen H, Kong MG. Cold atmospheric plasma elicits neuroprotection against glutamate excitotoxicity by activating cellular antioxidant defense. *Plasma Chem Plasma Process*. 2021; 41(5): 945-54. DOI: [10.1007/s11090-021-10172-9](https://doi.org/10.1007/s11090-021-10172-9)
- 72- Chen Y, Yang B, Xu L, Shi Z, Han R, Yuan F, et al. Inhalation of Atmospheric-Pressure Gas Plasma Attenuates Brain Infarction in Rats With Experimental Ischemic Stroke. *Front Neurosci*. 2022; 16: 875053. DOI: [10.3389/fnins.2022.875053](https://doi.org/10.3389/fnins.2022.875053)
- 73- Chen Y, Yang B, Liu Y, Xu L, Shi Z, Liu Y, et al. Application of an atmospheric pressure plasma jet in a rat model of ischaemic stroke: Design, optimisation, and characteristics. *High Volt*. 2022; 8(2): 315-25. <https://doi.org/10.1049/hve2.12267>
- 74- Xiao C, Chen T, Yuan M, Li Y, Wang F. A Novel Polysaccharide DSPP-1 from Durian Seed: Structure Characterization and Its Protective Effects Against Alzheimer's Disease in a Transgenic *Caenorhabditis elegans* Model. *Plant Foods Hum Nutr*. 2023;78(2):329-35. DOI: [10.1007/s11130-023-01059-5](https://doi.org/10.1007/s11130-023-01059-5)