اثر ديوسجنين بر اختلال شناختي و استرس اکسيداتيو القاشده با ليپوپلي ساکاريد در موش صحرايي

زهرا توکلي [[1]](#footnote-1)، مهديه طاهري [[2]](#footnote-2)، مهرداد روغني\*[[3]](#footnote-3)

تاريخ دريافت 18/07/1403 تاريخ پذيرش 13/09/1403

**چکيده**

**پيش‌زمينه و هدف:** التهاب عصبي به‌عنوان بخشي از نوروپاتوژنز اختلال شناختي گزارش شده است. ديوسجنين يک ساپوجنين استروئيدي موجود در شنبليله است که داراي اثرات ضد‌التهابي، آنتي‌اکسيداني و ضد آلزايمري است. هدف مطالعه حاضر، بررسي تأثير ديوسجنين بر اختلال شناختي، فعاليت استيل‌کولين‌استراز و آستروگليوز به دنبال القا التهاب عصبي در موش صحرايي است.

**مواد و روش‌ کار**: در اين مطالعه تجربي 32 موش صحرايي نر نژاد ويستار بر اساس جدول تصادفي اعداد به 4 گروه كنترل، كنترل تحت تيمار با ديوسجنين، ليپوپلي‌ساکاريد، و گروه ليپوپلي‌ساکاريد تحت تيمار با ديوسجنين تقسيم شدند. موش‌هاي تحت تيمار ميزان 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم ديوسجنين را به مدت هفت روز و روزانه و به فرم خوراکي دريافت کردند. براي القا التهاب عصبي، ليپوپلي‌ساکاريد حل‌شده در نرمال سالين به ميزان 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم به فرم داخل صفاقي در اولين روز و يک ساعت قبل از تزريق ديوسجنين تزريق شد. از تست شاتل باکس براي بررسي حافظه و يادگيري استفاده شد. با استفاده از هموژنه بافتي هيپوکامپ، سنجش پارامترهاي مولکولي انجام شد. آناليز آماري داده‌ها با آزمون آنوواي يک‌طرفه و تست تعقيبي توکي و سطح معني‌داري 05/0p˂ انجام شد.

**يافته‌ها**: ميزان تأخير هنگام عبور در گروه ليپوپلي‌ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين افزايش معني‌داري در مقايسه با گروه ليپوپلي‌ساکاريد داشت (P<0.01). گروه ليپوپلي‌ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين در مقايسه با گروه ليپوپلي‌ساکاريد فعاليت کولين‌استراز کاهش (P<0.05) و کاتالاز افزايش (P<0.05) معني‌داري پيدا کرد و کاهش ميزان GFAP (P<0.05) و MDA (P<0.01) نشان داد. ميزان GSH در گروه دريافت‌کننده ديوسجنين در مقايسه با گروه کنترل کاهش معني‌دار (P<0.05) نشان داد. گروه کنترل تحت تيمار با ديوسجنين در فاکتورهاي موردبررسي با گروه کنترل تفاوت معنادار نداشت (P>0.05).

**بحث و نتيجه‌گيري**: داده‌هاي ما نشان مي‌دهد که ديوسجنين با خواص آنتي‌اکسيداني داروي تقويت‌کننده حافظه است و مي‌تواند براي درمان انواع مختلف اختلالات مانند لوسمي و التهاب در آينده مورداستفاده قرار گيرد.

**کليدواژه‌ها:** ديوسجنين، ليپوپلي‌ساکاريد، آستروگليوز، استرس ‌اکسيداتيو، حافظه، اختلال شناختي

**مجله مطالعات علوم پزشکي، دوره سي و پنجم، شماره هفتم، ص 620-604، مهر 1403**

**آدرس مکاتبه:** مرکز تحقيقات نوروفيزيولوژي، دانشگاه شاهد، تهران، ايران، تلفن: 88964792-021

Email**:** mroghani@shahed.ac.ir

مقدمه

با افزايش سن جمعيت، اختلالات عصبي انسان ازنظر تأثير بر کيفيت زندگي و هزينه‌هاي زندگي به بار بزرگي تبديل شده است (1). اختلالات عصبي مثل سکته مغزي، بيماري آلزايمر، بيماري پارکينسون، افسردگي و آسيب نخاعي، ناشي از دست دادن تدريجي و پيشرونده سلول‌هاي عصبي در CNS مي‌تواند منجر به اختلال عملکرد سيستم عصبي شود (2). همچنين استرس اکسيداتيو، التهاب عصبي، در شروع و پيشرفت اختلالات شناختي مؤثر مي‌باشند (3, 4). شواهد متعدد نشان داده‌اند که تخريب نورون‌هاي دوپامينرژيک در بيماري پارکينسون با توليد بيش‌ازحد [[4]](#footnote-4)ROS مرتبط است. يکي از دلايل تجمع شديد ROS مي‌تواند به اختلالات ميتوکندري و التهاب مربوط باشد. مکان‌هاي اصلي در مغز که در آن ROS توليد مي‌شود، ميتوکندري در نورون‌ها و نوروگليا هستند. توليد بيش‌ازحد ROS در اين اختلال عصبي افزايش مي‌يابد و دلايل اصلي آن التهاب عصبي، اختلال عملکرد ميتوکندري، سن، افزايش سطح آهن و کلسيم و تخريب دوپامين است. علاوه بر اين، توليد بيش‌ازحد ROS مي‌تواند در صورت قرار گرفتن در معرض محيطي با آفت‌کش‌ها و نوروتوکسين‌ها تشديد شود. اگرچه فرآيند دقيقي که از دست دادن نورون دوپامينرژيک را تعيين مي‌کند، مشخص نيست، پيشنهاد شده است که ROS يکي از عوامل کليدي است (5). تجزيه‌وتحليل مدل‌هاي موش اسکلروز جانبي آميوتروفيک گزارش کردند که پايانه‌هاي عصبي به ROS حساس هستند، که نشان مي‌دهد استرس اکسيداتيو، اختلال در عملکرد ميتوکندري، افزايش Ca+2 داخل سلولي و کاهش انتقال پيش سيناپسي در اتصالات عصبي عضلاني را تقويت مي‌کند. علاوه بر اين، عوامل التهابي منجر به تخريب عصبي مي‌شوند (6). در بيماري آلزايمر استرس اکسيداتيو از طريق سه مکانيسم اصلي که بر هموستاز سلولي، توليد ROS و تنظيم افزايشي تشکيل Aβ و p-tau تأثير مي‌گذارد، به پيشرفت اين بيماري کمک مي‌کند (7). مشاهده شده است که التهاب عصبي همراه با استرس اکسيداتيو جنبه‌هاي اساسي هستند که بايد در رابطه با شروع و پيشرفت اختلالات نورودژنراتيو موردتوجه قرار گيرند و به‌طور جدايي‌ناپذيري در پاتوژنز آن‌ها مرتبط هستند. سلول‌هاي التهابي ROS آزاد مي‌کنند که استرس اکسيداتيو توليد مي‌کنند (8).

التهاب عصبي به‌عنوان يک پاسخ التهابي در سيستم عصبي مرکزي (CNS) تعريف مي‌شود که با توليد سايتوکاين‌ها همراه با کموکاين‌ها و آنزيم‌هاي التهابي انجام مي‌شود. ميکروگليا نوعي سلول گليال مربوط به ماکروفاژها است که سلول‌هاي ايمني در مغز و نخاع را تشکيل مي‌دهند. ميکروگليا با حذف محصولات متابوليکي غيرضروري، مواد خارجي و بقاياي سلولي نقش مهمي در حفظ هموستاز بافت عصبي ايفا مي‌کند(9). علاوه بر اين در رشد مغز، تعديل عصبي، شکل‌پذيري سيناپسي شرکت مي‌کند و به يادگيري و پردازش حافظه کمک مي‌کند (10, 11). گروه ديگري از سلول‌هاي CNS که داراي نقش ايمني هستند، آستروسيت‌ها هستند و مهمترين نقش آن‌ها حفظ سد خوني مغزي است (12). سلول‌هاي ميکروگليال TLR4 و TLR2 را بيان مي‌کنند و فعال شدن آن‌ها با التهاب عصبي و افزايش مرگ سلول‌هاي عصبي همراه است (13). فعال شدن طولاني‌مدت ميکروگليا منجر به افزايش استرس اکسيداتيو و تخريب عصبي و اختلال عملکرد ميتوکندري مي‌شود که منجر به مرگ نورون‌ها و تخريب عصبي، به‌ويژه در ناحيه هيپوکامپ مي‌شود (14, 15). علاوه بر اين، مطالعات نشان دادند که محرک‌هاي مزمن التهابي مشتق از ميکروگليال، ازجمله TNF-α، IL-1α منجر به تبديل آستروسيت‌هاي با فنوتيپ A2 به A1، که سبب تخريب عصبي مي‌شود(16). در حالت استرس اکسيداتيو، بسياري از ماکرومولکول‌ها آسيب مي‌بينند و فرايند اکسيداسيون پروتئين، DNA، ليپيدها، غيرفعال شدن آنزيم‌ها و اختلاف در عملکرد غشاهاي مختلف اتفاق مي‌افتد (17). مطالعات زيادي بر اين باورند که استرس اکسيداتيو با افزايش سن در بافت ها افزايش مي‌يابد (18). سيستم کولينرژيک به‌عنوان واسطه برهمکنش‌هاي عصبي-ايمني يا تنظيم‌کننده داخلي پاسخ‌هاي ايمني پيشنهاد شده است (19). نشان داده شده است که محصولات ترشحي سلول‌هاي گليال فعال‌شده با سيستم ايمني به‌طور انتخابي سيستم کولينرژيک را مختل مي‌کنند. سيستم آنتي‌اکسيداني نقش مهمي در تنظيم تغييرات التهابي و همچنين تغييرات کولينرژيک در شرايط نورودژنراتيو ايفا مي‌کند (20).

ليپوپلي ساکاريد ها مولکول‌هاي بزرگ حاوي ليپيد و پلي ساکاريد هستند که در غشاي خارجي باکتري‌هاي گرم منفي يافت مي‌شوند (21). يک نقطه مشترک اصلي بين التهاب عصبي و التهاب ناشي از LPS[[5]](#footnote-5) مسير سيگنالينگ TLR4 است. تجويز LPS باعث پاسخ التهابي مي‌شود که عمدتاً توسط TLR4، فعال‌سازي مجدد ميکروگليال و التهاب عصبي ايجاد مي‌شود که منجر به انحطاط نورون‌ها، تخريب سيناپس و درنهايت مرگ سلول‌هاي عصبي مي‌شود (22). اين فرآيند با توليد عوامل التهابي، مانند TNF-α، IL-6، و IL-1β، افزايش فعاليت iNOS، COX-2، β-سکرتاز، γ-سکرتاز، تجمع آميلوئيد بتا و استرس اکسيداتيو واسطه مي‌شود (23). آميلوئيدوژنز ناشي از LPS بارزترين پديده در نواحي قشر مغز و هيپوکامپ است (24). متعاقباً، در شرايط in vivo، اختلال شناختي رخ مي‌دهد و به دنبال آن تغييراتي در رفتار طبيعي ازجمله کاهش حرکت، اضطراب، افسردگي، خواب‌آلودگي، کاهش اشتها و کاهش وزن رخ مي‌دهد که به آن اختلال رفتاري نيز مي‌گويند (9). LPS سبب کاهش پروتئين α7nAChR، محتواي استيل کولين (ACh) و فعاليت کولين استيل ترانسفراز (ChAT) و افزايش فعاليت استيل کولين استراز (AChE) گرديد. گزارش شده است LPS به‌طور معني‌داري مالون دي آلدئيد (MDA) و پراکسيد هيدروژن (H2O2) را افزايش و محتواي کاتالاز (CAT) و گلوتاتيون (GSH) را در هيپوکامپ کاهش مي‌دهد (25). افزايش تجمع آميلوئيد بتا به دليل تجويز مزمن LPS، مدل LPS را به روشي بسيار مناسب براي مطالعات بيماري آلزايمر تبديل مي‌کند (23). LPS همچنين مي‌تواند ويژگي‌هاي مشخصه بيماري پارکينسون را با ايجاد التهاب عصبي و تخريب نورون‌هاي دوپامينرژيک القا کند (26). علاوه بر اين، کاربرد مدل‌هاي تجربي LPS در اسکلروز جانبي آميوتروفيک و بيماري هانتينگتون بررسي شده است (27). ازاين‌رو، ايجاد يک مدل تجربي القاشده با LPS در مطالعات بسياري براي بررسي اساس مولکولي اختلالات شناختي ناشي از بيماري‌هاي عصبي و براي آزمايش استراتژي‌هاي درماني بالقوه است (28, 29). همچنين آسيب اکسيداتيو بافت مغز به‌عنوان عامل مهمي در اختلال حافظه ناشي از LPS در نظر گرفته شده است (30).

در چند سال اخير استفاده از ترکيبات طبيعي در درمان حفاظتي بيماري‌هاي عصبي موردتوجه قرار گرفته است. ديوسجنين يک ساپوجنين استروئيدي موجود در شنبليله و سيب‌زميني شيرين است (31). همچنين به دليل مفيد بودن در درمان بيماري‌هايي مانند اختلالات سيستم عصبي، سرطان، آسم، بيماري‌هاي قلبي عروقي اهميت زيادي پيدا کرده است (32). ديوسجنين استرس اکسيداتيو، التهاب و آپوپتوز را کاهش مي‌دهد (33) و به‌عنوان يک داروي بهبوددهنده حافظه پيشنهاد شده است (34). مطالعات گذشته نشان دادند ديوسجنين پلاک‌هاي آميلوئيد و نوروفيبريلار تانگل را در مغز کاهش مي‌دهد (35). همچنين با جلوگيري از آپوپتوز ناشي از دي گالاکتوز سبب کاهش اختلال عصبي مي‌شود (36). تجزيه‌وتحليل بيوشيميايي مطالعه‌هاي گذشته نشان دادند که ديوسجنين ميزان پلاک‌هاي آميلوئيد بتا، استرس اکسيداتيو، التهاب عصبي و افزايش فعاليت استيل کولين استراز را کاهش داد (37). علاوه بر اين، درمان ديوسجنين باعث کاهش فعاليت استيل کولين استراز هيپوکامپ و مالون دي آلدئيد، همراه با بهبود آنتي‌اکسيدان‌هايي مانند سوپراکسيد ديسموتاز و گلوتاتيون مي‌شود. در همين حال، گزارش شده است که تجويز ديوسجنين سطوح هيپوکامپ شاخص‌هاي التهابي هيپوکامپ، مانند اينترلوکين 6، NF-kB، TLR4، فاکتور نکروزدهنده تومور آلفا، و نشانگر زيستي خاص آستروسيت (GFAP) را کاهش و از سوي ديگر سطوح بافتي Nrf2 را افزايش مي‌دهد (38). اگرچه مطالعات متعددي که قبلاً انجام شده بود، عملکرد تقويت شناختي ديوسژنين را در برابر اختلالات نورودژنراتيو پيشنهاد کردند، اما مکانيسم‌هاي مولکولي زيربنايي به‌وضوح درک نشده‌اند. ازآنجايي‌که بيماري‌هاي تخريب‌کننده عصبي در حال گسترش هستند و مطالعات زيادي بر خواص آنتي‌اکسيداني و ضدالتهابي ديوسجنين اشاره کرده‌اند و نيز با توجه به اينکه اثر ديوسجنين بر مدل موشي تحت القا با ليپوپلي ساکاريد بررسي نشده است، بنابراين هدف مطالعه حاضر، بررسي تأثير ديوسجنين بر اختلال شناختي، فعاليت استيل کولين استراز، استرس اکسيداتيو و واکنش آستروگليال به دنبال القا التهاب عصبي در موش صحرايي است.

مواد و روش کار

در اين مطالعه تجربي از 32 سر موش صحرايي نر نژاد ويستار (انستيتو پاستور، کرج) در محدوده وزني 215-185 گرم استفاده شد. تمام حيوان‌ها در دماي 23- 21 درجه سانتي‌گراد در گروه‌هاي 3 تا 4 تايي در هر قفس قرار داده شدند. حيوان‌ها آزادانه به آب‌لوله‌کشي و غذاي مخصوص موش (شركت خوراك دام پارس، كرج) دسترسي داشتند. موش‌ها به‌طور تصادفي به 4 گروه (در هر گروه 8 موش) تقسيم شدند که عبارت‌اند از: گروه‌هاي كنترل، كنترل تحت تيمار با ديوسجنين (40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم، دوز مؤثر که در مطالعات قبلي گزارش شده است (39))، ليپوپلي ساکاريد، و ليپوپلي ساکاريد تحت تيمار با ديوسجنين (40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم). در مورد گروه‌هاي دريافت‌کننده ديوسجنين، اين ماده به‌صورت خوراکي با دوز ذکرشده به مدت هفت روز و روزانه تجويز شد. براي القا التهاب عصبي، ليپوپلي ساکاريد حل‌شده در نرمال سالين به ميزان 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم به فرم داخل صفاقي در اولين روز و يک ساعت قبل تجويز ديوسجنين تزريق شد. معيارهاي ورود به مطالعه عبارت‌اند از: جمعيت: مدل‌هاي اختلال شناختي تحت القا با LPS، مداخله: داروي LPS، پيامدها: ميزان مرگ‌ومير بود. معيارهاي خروج از مطالعه: جمعيت: اگر مدل اختلال حافظه به‌درستي القا نشده باشد، پيامدها: علائم بيماري القاشده کافي نباشد.

**استفاده از شاتل باکس براي بررسي رفتار اجتنابي غيرفعال:**

براي بررسي رفتار احترازي غيرفعال، از يك دستگاه به ابعاد 20×80×20 سانتيمتر (شاتل باكس) داراي يك محفظه روشن و يك محفظه تاريك استفاده شد. از ميله‌هاي فلزي موجود در كف محفظه تاريك براي شوك دادن به پاي حيوان استفاده شد. براي اعمال تحريك به محفظه­ تاريك، از دستگاه استيمولاتور خاص (بهبود پرداز، تهران) استفاده گرديد. بدين منظور، تك تحريكي به شدت يك ميلي‌آمپر و به مدت يك ثانيه اعمال گرديد. در اين مطالعه، روش بررسي رفتار احترازي غيرفعال در هفته سوم پس از شروع تزريق ليپوپلي‌ساکاريد، به شرح زير بود:

الف) مرحله سازش: در اين مرحله، قبل از شروع آزمايش، هر حيوان براي 2 روز متوالي به مدت 5 دقيقه در داخل دستگاه قرار داده شد.

ب) مرحله اکتساب: در اين مرحله (روز سوم)، حيوان در محفظه­ روشن به مدت 5 دقيقه قرار داده ­شد، اين محفظ تاريك نگه­داشته ­شد. در اين مدت درب گيوتيني ارتباط‌دهنده محفظه روشن و تاريك کاملاً بسته بود. در انتهاي دوره، لامپ محفظه­ روشن‌شده و درب گيوتيني باز مي­گرديد. به‌محض باز کردن درب، كورنومتر بكار انداخته ­شد و مدت‌زماني كه طول ­كشيد تا حيوان از محفظه روشن به محفظه تاريك برود، يادداشت گرديد كه مدت‌زمان اين تأخير اوليه تحت عنوان تأخير اوليه (IL)[[6]](#footnote-6) اطلاق گرديد (ملاك براي ورود حيوان به محفظه تاريك، عبور اندام­هاي حركتي پشتي حيوان از در ارتباط‌دهنده دو محفظه بود). سپس، درب پايين آورده مي­شد و يك تك شوك به حيوان وارد مي­آمد. در پايان كار پس از 1 دقيقه، حيوان به قفس منتقل مي­گرديد. در ارتباط با اين مرحله، موش‌هاي با تأخير اوليه بيشتر از 60 ثانيه آزمايشات حذف گرديدند.

ج ) مرحله بازيابي حافظه: اين مرحله 24 ساعت پس از مرحله دوم در روز چهارم انجام پذيرفت. اين مرحله مشابه مرحله قبل بود با اين تفاوت كه زماني كه حيوان به محفظه تاريك وارد مي­شد، هيچ­گونه شوكي را دريافت نمي­كرد. در اين مرحله، تأخير در حين عبور (STL)[[7]](#footnote-7) اندازه­گيري گرديد. منظور از تأخير در حين عبور مدت‌زماني است كه قبل از آن‌که حيوان وارد محفظه تاريك شود، در محفظه روشن باقي مي­ماند. زمان قطع آزمايش نيز 150 ثانيه درنظر گرفته ­شد. (40). انجام سه مرحله شاتل باکس در صبح و در رأس يک ساعت معين انجام گرديد.

در پايان هفته سوم پس از شروع تزريق ليپوپلي‌ساکاريد بعد از اتمام بررسي‌هاي رفتاري، حيوانات با استفاده از تزريق داخل صفاقي کتامين بيهوش شدند. سپس با رعايت مسائل اخلاقي بافت هيپوکامپ جدا شد. در رابطه با کاليبراسيون دستگاه‌ها، خروجي تحريکي در ابتدا توسط شرکت سازنده بررسي و تأييد شده بود.

**تهيه هموژنه هيپوکامپ:**

براي تهيه هموژنه بافتي، ابتدا بافت هيپوکمپ توزين شد و به آن به‌صورت جداگانه، بافر تريس سرد (pH= 7.4) براي نسبت وزني 5/2 درصد اضافه شد و به مدت يک دقيقه با دستگاه ميکروهموژنايزر با دور 5000 در دقيقه هموژنيزه گرديد و محلول هموژنيزه شده، توسط سانتريفيوژ يخچال دار با دور 3000 دور در دقيقه و به مدت 5 دقيقه سانتريفيوژ شد. پس از انجام سانتريفيوژ، محلول رويي شفاف از بقيه محلول جدا و درون ميکروتيوب جمع آوري شد و از اين محلول براي سنجش شاخص‌ها استفاده شد.

**سنجش فعاليت آنزيم استيل کولين استراز (AchE):**

براي اندازه‌گيري فعاليت استيل کولين استراز، از روش المان (Ellman) استفاده مي‌شود. 4/0 ميلي‌ليتر محلول هموژن بافتي رقيق شده به کووت حاوي 6/2 ميلي‌ليتر بافر فسفات (pH=8) اضافه شد، سپس 100 ميکروليتر از واکنشگر المان DTNB به فوتوسل اضافه شده و سپس جذب نوري در طول موج 412 نانومتر خوانده شد. پس از گذشت زمان 2 دقيقه، جذب صفر شده و 20 ميکروليتر سوبسترا به آن اضافه گرديد. تغييرات جذب در هر دو دقيقه تا 10 دقيقه ثبت شده و بر اساس معادله المان ميزان فعاليت استيل کولين استراز محاسبه گرديد (41).

**سنجش فعاليت کاتالاز (CAT):**

براي سنجش کاتالاز کيت سنجش اختصاصي فعاليت کاتالاز شرکت کيازيست ساخت ايران استفاده شد. 20 ميکروليتر از نمونه، استاندارد، بلانک (بافر ليز کننده) را به چاهک‌هاي ميکروپليت اضافه کرديم و سپس 100 ميکروليتر از بافر اندازه گيري کاتالاز موجود در کيت را به آن اضافه کرديم، سپس 30 ميکروليتر متانول کاتالاز را به نمونه‌ها افزوديم و مخلوط کرديم. در مرحله بعد 20 ميکروليتر سوبستراي موجود در کيت را به آن افزوديم و درنهايت پليت را 20 دقيقه در دماي اتاق انکوبه کرديم و در ادامه 30 ميکروليتر از محلول STOP موجود در کيت به آن‌ها اضافه کرديم و در دماي اتاق 10 دقيقه انکوبه کرديم. پس از آن محلول پريوديت موجود در کيت را به آن اضافه کرديم و پس از 5 دقيقه جذب را در طول موج 550 نانومتر خوانديم.

**سنجش سطح مالون دي آلدهيد (MDA):**

MDA به‌عنوان شاخص پراکسيداسيون ليپيدي طبق روشي که اساس آن واکنش تيوباربيتوريک اسيد (TBA) است، انجام گرفت. نمونه‌هاي سانتريفيوژ شده با ترکيبي از TBA و تري کلرواستيک اسيد در HCl براي ايجاد رسوب پروتئين، مخلوط شدند. اين واکنش به مدت 30 دقيقه و در دماي جوش انجام شد. سپس اين مخلوط در دماي آزمايشگاه و با دور 3000 به مدت ده دقيقه سانتريفيوژ و رسوب حاصل از آن جدا شد. در طول موج 532 نانومتر جذب نمونه‌ها انجام گرفت و غلظت نهايي MDA به‌صورت nmol /mg پروتئين گزارش شد (42).

**سنجش غلظت گلوتاتيون (GSH):**

براي اين منظور، مايع رويي با اسيدتري کلرواستيک 5 درصد سانتريفيوژ شد. به 0.1 ميلي‌ليتر هموژنات، 2 ميلي‌ليتر بافر فسفات (pH=8.4)، 0.5 ميلي‌ليتر DTNB و 0.4 ميلي‌ليتر آب مقطر اضافه شد و جذب در 412 نانومتر خوانده شد (43, 44).

**اندازه گيري ميزان GFAP:**

براي سنجش اين شاخص از روش الايزاي ساندويچي و بر اساس دستورالعمل کيت استفاده شد. 5 ميکروليتر از آنتي بادي اوليه، عليه GFAP ايجاد شده در خرگوش با رقت مناسب حل شده در بافر سالين (pH=7.4) به 50 ميکروليتر از بافر پوشش دهنده[[8]](#footnote-8) در دماي 4 درجه سانتي گراد به مدت يک شب به چاهک‌هاي ميکروپليت اضافه شد. شست وشوي چاهک‌ها با بافر PBS سه بار انجام گرفت. به مدت 2 ساعت در دماي آزمايشگاه به هر چاهک 200 ميکروليتر بافر بلوکه کننده حاوي 5 درصد شير خشک غير چرب در بافر PBS انجام گرفت. سپس چاهک‌ها با بافر 2 بار شست و شو شدند. 100 ميکروليتر محلول استاندارد يا نمونه‌ي بافتي رقيق شده و به مدت يک شب در دماي 4 درجه سانتي گراد به چاهک‌ها اضافه شد. در اين مرحله چاهک‌ها با بافر سه بار شست و شو شدند. در مرحله بعد 100 ميکروليتر آر آنتي بادي ثانويه کونژويه ي متصل به آنزيم HRP با غلظت مناسب ايجاد شده در بز و نگه داري به مدت 2 ساعت در دماي آزمايشگاه صورت گرفت و سپس سه بار شست وشو چاهک‌ها با بافر انجام شد. پس از آن 100 ميکروليتر سوبستراي HRP حاوي آب اکسيژنه و تترامتيل بنزدين و نگه داري به مدت 15 دقيقه در دماي آزمايشگاه اضافه شد و در مکان تاريک قرارگرفت تا رنگ آبي ظاهر شود. سپس 50 ميکروليتر محلول Stop (اسيد سولفوريک 0.18) اضافه تا رنگ زرد ظاهر شود و سرانجام جذب نوري با استفاده از دستگاه پليت ريدر، در طول موج نوري 450 نانومتر خوانده شد. غلظت GFAP برحسب pg/ml با استفاده از منحني استاندارد بدست آمد.

**تجزيه‌وتحليل آماري:**

تمامي داده‌ها به‌صورت Mean ± SEM گزارش شدند. تجزيه‌وتحليل به کمک نرم افزار آماري (Graphpad Prism 8) انجام گرفت. ازمون آماري ANOVA يک طرفه و به دنبال آن آزمون Tukey استفاده شد. جهت رسم نمودارها از برنامه ميکروسافت اکسل 2018 استفاده گرديد. در اين مطالعه 0.05>P به‌عنوان سطح معني‌دار در نظر گرفته شد.

يافته‌ها

نمودار (1) نتايج حاصل ازمون اجتنابي غير فعال نشان داده شده است. تأخير اوليه که خود نشان‌دهنده توانايي حيوان براي فراگيري رفتار مربوطه است، در گروه‌هاي مختلف تفاوت معني‌دار نشان نداد هرچند در گروه‌هاي دريافت‌کننده ليپوپلي ساکاريد به درجات مختلف کمتر از گروه کنترل بود. در گروه کنترل دريافت‌کننده ديوسجنين نيز از اين نظر تفاوتي يافت نشد. تأخير در حين عبور شاخصي از توانايي حيوان براي تثبيت اطلاعات در حافظه و به يادآوري آن‌ها است. اين پارامتر در گروه ليپوپلي ساکاريد به‌صورت معني‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل کم‌تر بود (P<0.001). بعلاوه، اين پارامتر در گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين يک افزايش معني‌دار در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد (P<0.01) و کاهش معني‌دار نسبت به گروه کنترل (P<0.05) نشان داد.

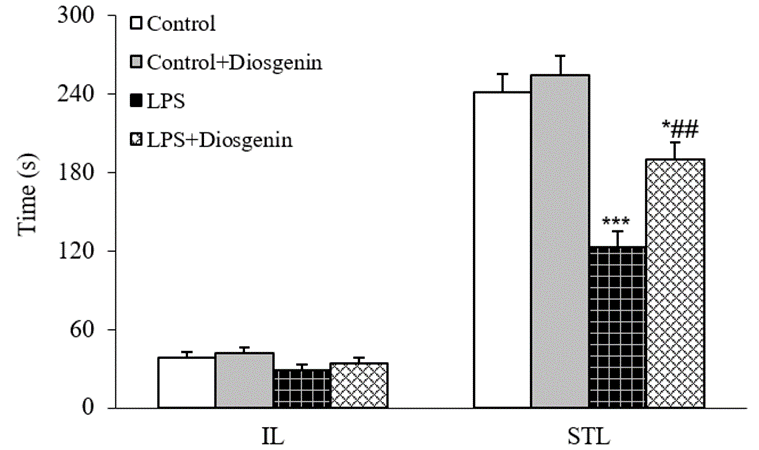
نتايج مربوط به فعاليت آنزيم استيل کولين استراز در نمودار (2) نشان داده شده است. در گروه ليپوپلي ساکاريد فعاليت اين آنزيم به‌صورت معني‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل بيشتر بود (P<0.01). بعلاوه، اين پارامتر در گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين يک کاهش معني‌دار در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد نشان داد (P<0.05).

نمودار (3) نتايج حاصل از فعاليت آنزيم کاتالاز در واحد حجم هموژنه بافت هيپوکامپ نمونه‌ها، به نسبت غلظت عمومي پروتئين مربوط به هر بافت برحسب ميکروگرم بر ميلي‌ليتر را مشخص مي‌کند. در گروه ليپوپلي ساکاريد فعاليت آنزيم کاتالاز کاهش معنا دار نسبت به گروه کنترل نشان داد (P<0.01). اين پارامتر در گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين افزايش معنا دار در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد نشان داد (P<0.05).

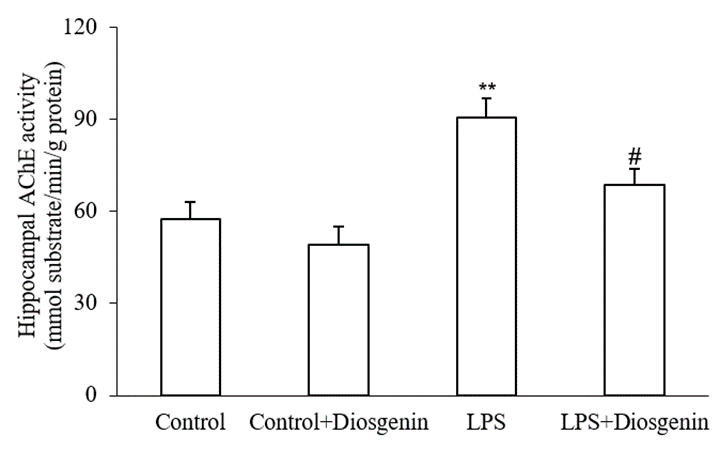
نتايج مربوط به اندازه گيري مالون دي آلدهيد به‌عنوان شاخص استرس اکسيداتيو در هموژنه هيپوکامپ گروه‌هاي مختلف در نمودار (4) نشان داده شده است. گروه ليپوپلي ساکاريد در مقايسه با گروه کنترل افزايش معني‌دار (P<0.001) در ميزان MDA نشان داد. در گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين يک کاهش معني‌دار در ميزان مالون دي آلدئيد در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد و يک افزايش معنادار در سطح اين فاکتور درمقايسه با گروه کنترل مشخص گرديد (به ترتيب P<0.01 و P<0.05).

نتايج حاصل از سنجش ميزان گلوتاتيون (GSH) در واحد حجم بافت هموژنه هيپوکامپ نمونه‌ها در نمودار (5) به تصوير کشيده شده است. اندازه گيري غلظت گلوتاتيون در گروه ليپوپلي ساکاريد و گروه ليپوپلي ساکاريد تحت تيمار با ديوسجنين کاهش معنا دار نسبت به گروه کنترل نشان داد (به ترتيب P<0.01 و P<0.05).

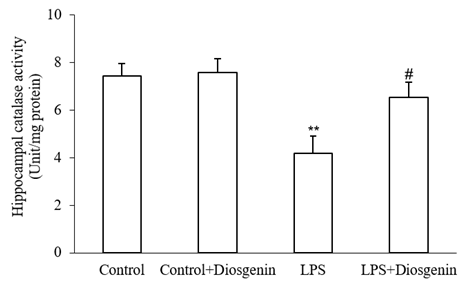
نمودار (6) نتايج مربوط به اندازه گيري ميزان بيان پروتئين (GFAP)[[9]](#footnote-9) به‌عنوان شاخص آسترگليوز در بافت هموژنه هيپوکامپ نمونه‌ها را نشان مي‌دهد. اين پارامتر در گروه ليپوپلي ساکاريد و ليپوپلي ساکاريد تحت تيمار با ديوسجنين به‌صورت معني‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل بيشتر بود (به ترتيب P<0.001 و P<0.01). اما در گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين يک کاهش معني‌دار در ميزان بيان اين فاکتور در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد نشان داد (P<0.05).

****

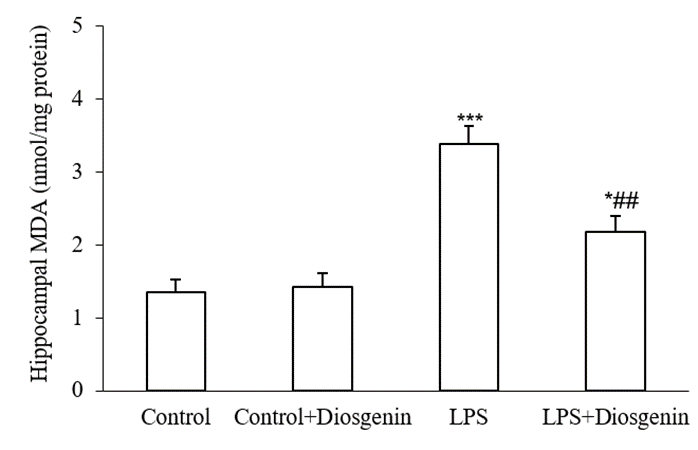
**نمودار (1):** ميزان تأخير اوليه و تأخير در حين عبور در آزمون اجتنابي غير فعال در گروه‌هاي مختلف مطالعه. گروه‌هاي كنترل، کنترل تحت تيمار با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم، ليپوپلي ساکاريد در دوز 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم و ليپوپلي ساکاريد تيمار شده با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم (P<0.05⃰، ⃰ ⃰ ⃰ ⃰P˂0.001 (درمقايسه با گروه کنترل)، P<0.01# # (در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد)). مقدار P کمتر از 0.05 به‌عنوان سطح معني‌داري آماري در نظر گرفته شده است.

****

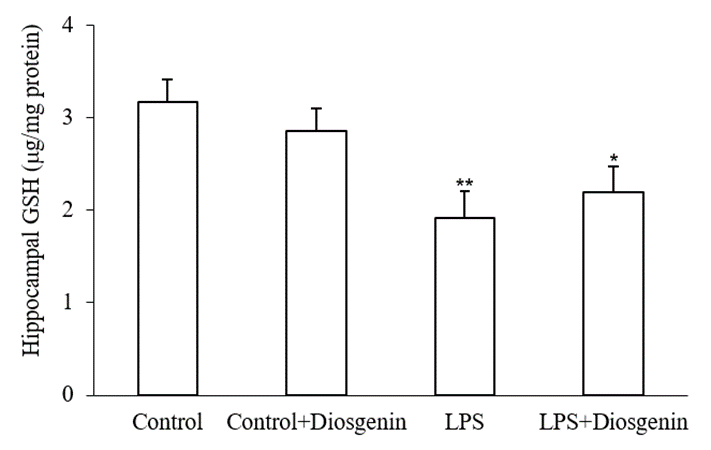
**نمودار (2):** ميزان فعاليت استيل کولين استراز در گروه‌هاي مختلف مطالعه. گروه‌هاي كنترل، کنترل تحت تيمار با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم، ليپوپلي ساکاريد در دوز 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم و ليپوپلي ساکاريد تيمار شده با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم. ⃰ ⃰P<0.01) (درمقايسه با گروه کنترل) ، P<0.05# (در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد)). مقدار P کمتر از 0.05 به‌عنوان سطح معني‌داري آماري در نظر گرفته شده است.



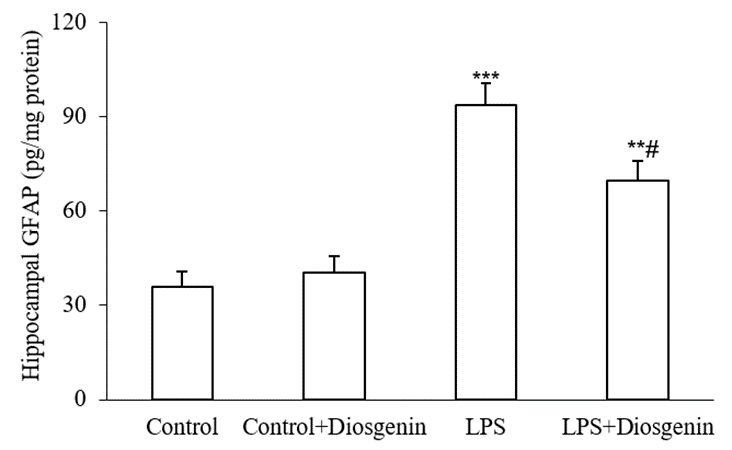
**نمودار (3):** ميزان فعاليت آنزيم کاتالاز در گروه‌هاي مختلف مطالعه. گروه‌هاي كنترل، کنترل تحت تيمار با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم، ليپوپلي ساکاريد در دوز 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم و ليپوپلي ساکاريد تيمار شده با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم. ⃰ ⃰P<0.01) (درمقايسه با گروه کنترل) ، P<0.05# (در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد)). مقدار P کمتر از 0.05 به‌عنوان سطح معني‌داري آماري در نظر گرفته شده است.



**نمودار (4):** ميزان مالون دي آلدهيد در گروه‌هاي مختلف مطالعه. گروه‌هاي كنترل، کنترل تحت تيمار با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم، ليپوپلي ساکاريد در دوز 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم و ليپوپلي ساکاريد تيمار شده با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم (P<0.05⃰، ⃰ ⃰ ⃰ ⃰P˂0.001 (درمقايسه با گروه کنترل)، P<0.01# # (در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد)). مقدار P کمتر از 0.05 به‌عنوان سطح معني‌داري آماري در نظر گرفته شده است.



**نمودار (5):** ميزان غلظت گلوتاتيون در گروه‌هاي مختلف مطالعه. گروه‌هاي كنترل، کنترل تحت تيمار با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم، ليپوپلي ساکاريد در دوز 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم و ليپوپلي ساکاريد تيمار شده با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم (P<0.05⃰، ⃰ ⃰P<0.01 (درمقايسه با گروه کنترل)). مقدار P کمتر از 0.05 به‌عنوان سطح معني‌داري آماري در نظر گرفته شده است.



**نمودار (6):** ميزان GFAP در گروه‌هاي مختلف مطالعه. گروه‌هاي كنترل، کنترل تحت تيمار با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم، ليپوپلي ساکاريد در دوز 1 ميلي‌گرم بر کيلوگرم و ليپوپلي ساکاريد تيمار شده با ديوسجنين در دوز 40 ميلي‌گرم بر کيلوگرم (⃰ ⃰P<0.01، ⃰ ⃰ ⃰ ⃰P˂0.001 (در مقايسه با گروه کنترل)، P<0.05# (در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد)). مقدار P کمتر از 0.05 به‌عنوان سطح معني‌داري آماري در نظر گرفته شده است.

بحث و نتيجه‌گيري

اين مطالعه اثر حفاظت کننده عصبي ديوسجنين را در موش‌هاي مبتلا به تخريب عصبي القاء شده با LPS نشان داد. تجويز سيستميک LPS نه‌تنها باعث ايجاد يک پاسخ ايمني ذاتي محيطي مي‌شود، بلکه سيستم عصبي مرکزي را از طريق فعال‌سازي سايتوکاين‌هاي پيش التهابي مانند اينترلوکين 6 (IL-6)، اينترلوکين 1 بتا (IL-1β) و فاکتور نکروز دهنده تومور آلفا (TNF-α) در مغز نيز تحت تأثير قرار مي‌دهد (45). قرار گرفتن در معرض LPS با القاي التهاب عصبي، به‌عنوان يک مدل آزمايشگاهي التهاب عصبي و استرس اکسيداتيو در مغز منجر به اختلال شناختي مي‌شود (46). نتايج Mani و همکاران در سال 2023 نشان داد که LPS ممکن است بتواند با کاهش فعاليت کولينرژيک سبب از دست دادن حافظه مرتبط با التهاب عصبي و درعين‌حال آپوپتوز سلولي و استرس اکسيداتيو گردد (47).

مطالعات قبلي نشان داده‌اند که تجويز LPS مي‌تواند منجر به اختلال يادگيري و حافظه شود (48). در مطالعه حاضر نشان داده شد، تأخير اوليه که نشان‌دهنده توانايي حيوان براي فراگيري رفتار مربوطه است، در گروه‌هاي مختلف تفاوت معني‌دار نشان نداد هرچند در گروه‌هاي دريافت‌کننده ليپوپلي ساکاريد به درجات مختلف کمتر از گروه کنترل بود. همچنين تأخير در حين عبور که معرف توانايي حيوان براي تثبيت اطلاعات در حافظه و به يادآوري آن‌ها هست در گروه ليپوپلي ساکاريد به‌صورت معني‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل کم‌تر بود. همچنين تأخير در ورود به محفظه تاريک نشان داد، توانايي موش‌ها براي پاسخ به حافظه اجتنابي غيرفعال مي‌تواند توسط LPS، مطابق با گزارش‌هاي قبلي(46, 48) کاهش يابد.

اخيراً، محققان نشان داده‌اند که تجويز LPS منجر به نقص حافظه در آزمون اجتنابي غيرفعال و آزمايش ماز آبي موريس مي‌شود که تا حدي به دليل التهاب بافت مغز و استرس اکسيداتيو است (49). Skibska و همکاران در سال 2023 گزارش کردند که LPS سبب افزايش پارامترهاي استرس اکسيداتيو و بيان سايتوکاين‌هاي پيش التهابي در کليه موش صحرايي مي‌گردد (50).

در مطالعه توهدا و همکاران در سال 2017، تجويز خوراکي ديوسجنين به بهبود عملکرد شناختي کمک کرد (51). علاوه بر اين، ديوسجنين داراي ويژگي‌هاي محافظت‌کننده عصبي است. کانگ و همکاران در سال 2011 نشان دادند که ديوسجنين تغييرات عملکردي و ساختاري را معکوس کرده و ترميم عصبي در مدل نوروپاتي ديابتي القا مي‌کند (52). گزارش شده است که ديوسجنين مي‌تواند انواع مختلفي از آسيب مغزي را در مدل‌هاي موش تراريخته بهبود بخشد (53). اثرات محافظت‌کننده عصبي اين ماده در موش‌هاي تحت تيمار با دي گالاکتوز را تأييد شده است (54). مطالعه مشابه ديگري نشان داد که گياه Dioscorea pseudojaponica حاوي ديوسجنين روي اختلالات شناختي و بهبود حافظه و يادگيري مؤثر است (55). نتايج اين مطالعه نشان داد، تأخير در ورود به محفظه تاريک در گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين يک افزايش معني‌دار در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد نشان داد که موافق با مطالعات مذکور بود.

چندين گزارش نشان داده است که AChE در بيماران آلزايمري باعث درجات مختلف آسيب مي‌شود (53, 56). نشان داده شده است که کاهش انتقال‌دهنده عصبي استيل کولين در مغز با نقص يادگيري و حافظه همراه است (57). AChE سبب هيدروليز اين نوروترانسميتر مي‌گردد و افزايش فعاليت AChE منجر به کاهش سطح آن مي‌شود. چندين مطالعه پيشنهاد کرده‌اند که مهارکننده‌هاي AChE مانند ريواستيگمين وگالانتامين، سطح استيل کولين را افزايش مي‌دهند و عملکرد شناختي را به‌طور مؤثر بهبود مي‌بخشند (58). نتايج مطالعه‌اي نشان داد که پيش تيمار با ديوسجنين در موش‌هاي مدل آلزايمري باعث کاهش قابل‌توجهي در فعاليت AChE مي‌شود و ديوسجنين مي‌تواند يک راه‌حل درماني براي بيماري آلزايمر باشد (53). به‌طوري‌که در گروه ليپوپلي ساکاريد فعاليت اين آنزيم افزايش معناداري نسبت به گروه کنترل داشت. بعلاوه، اين پارامتر در گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين يک کاهش معني‌دار در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد نشان داد. فعاليت مهاري AChE ديوسجنين در مطالعه‌ي ديگر گزارش شده است (59).

استرس اکسيداتيو با پاتوفيزيولوژي بيماري‌هاي نورودژنراتيو مرتبط است. آسيب اکسيداتيو بافت مغز نيز به‌خوبي شناخته شده است که نقشي در اختلالات يادگيري و حافظه ناشي از LPS در مدل حيواني دارد. هيپوکامپ مرکزي براي يادگيري و حافظه است اما به استرس اکسيداتيو حساس است. در تحقيقات قبلي، مشخص شد که اختلال حافظه ناشي از LPS با افزايش متابوليت‌هاي MDA و اکسيد نيتريک (NO) و کاهش محتواي SOD، CAT و تيول در هيپوکامپ مرتبط است (60). مطالعات قبلي نشان داده است که پس از تزريق داخل بطن مغزي LPS، تغييرات قابل‌توجهي در نشانگرهاي استرس اکسيداتيو در هيپوکامپ موش مشاهده شد (61). مطالعه ما نشان داد که سطح MDA هيپوکامپ در گروه تحت تيمار با LPS به‌طور قابل‌توجهي افزايش يافته است. بااين‌حال، فعاليت آنزيم آنتي‌اکسيداني CAT به‌طور چشمگيري در موش‌هاي تحت تيمار با LPS کاهش يافت. علاوه بر اين، گلوتاتيون يک مولکول‌تري پپتيدي است که حاوي سيستئين و يک گروه تيول فعال براي حفظ وضعيت ردوکس داخل سلولي است. همچنين از سلول‌ها در برابر اثرات مخرب راديکال‌هاي آزاد و پراکسيدهاي تشکيل‌شده در طول استرس اکسيداتيو محافظت مي‌کند (62). کاهش قابل‌توجه در سطح GSH در هيپوکامپ موش‌هايي که LPS به‌تنهايي در اين مطالعه تجويز شده بود نشان داده شد. اين را مي‌توان با اين واقعيت توضيح داد که در نقص‌هاي شناختي ناشي از LPS، افزايش التهاب و نشانگرهاي استرس اکسيداتيو ممکن است به دليل اختلال در مکانيسم‌هاي ضدالتهابي و ضد اکسيداتيو باشد. بنابراين، اين مطالعات نشان داد که استرس اکسيداتيو و التهاب در پاتوژنز نقايص شناختي القاشده با LPS شرکت مي‌کنند. بنابراين کاهش استرس اکسيداتيو و التهاب به‌طور هم‌زمان ممکن است در کاهش زوال شناختي در وظايف وابسته به هيپوکامپ مؤثر باشد. سنجش ميزان MDA، به‌عنوان يک مارکر قابل‌اعتماد استرس اکسيداتيو، براي انعکاس سطح آسيب‌هاي سلولي ناشي از ROS استفاده شد و مهار MDA مي‌تواند يک رويکرد بالقوه براي استرس اکسيداتيو باشد. CAT و مولکول‌هاي آنتي‌اکسيداني GSH نقش مهمي در از بين بردن گونه‌هاي فعال اکسيژن دارند. در اين مطالعه، تيمار با ديوسجنين در گروه ليپوپلي ساکاريد به‌طور قابل‌توجهي باعث کاهش MDA و افزايش فعاليت CAT و غلظت GSH در هيپوکامپ شد. نتايج نشان داد که ديوسجنين فعاليت آنتي‌اکسيداني را براي کاهش آسيب استرس اکسيداتيو توسط التهاب ناشي از LPS در مغز افزايش مي‌دهد. در همين راستا اثرات محافظت عصبي ديوسجنين در مدل موش ديابتي نيز توسط لنگ و همکاران در سال 2020 مورد ارزيابي قرار گرفت. مطالعات آن‌ها نشان داد، ديوسجنين به‌طور قابل‌توجهي سطح MDA را کاهش مي‌دهد اما سبب افزايش فعاليت آنزيم‌هاي آنتي‌اکسيداني (سوپراکسيد ديسموتاز و گلوتاتيون پراکسيداز) مي‌گردد (63). از سوي ديگر در مطالعه احدي و همکاران در سال 2024 نشان داد که تيمار با ديوسجنين پيامدهاي رفتاري، استرس اکسيداتيو و مرگ نورون‌ها را کاهش مي‌دهد (64).

در مطالعه‌ي ديگر نتيجه‌گيري شد که ديوسجنين با اثرات آنتي‌اکسيداني و حفاظت عصبي در درمان اختلالات شناختي مي‌تواند مؤثر باشد (65). در مطالعه Ben-Azu و همکاران در سال 2024 ديوسجنين از نقص‌هاي شناختي در موش‌هاي تحت تيمار با کتامين نسبت به گروه‌هاي کتامين جلوگيري کرد. افزايش سطح استيل کولين استراز، مالون دي آلدئيد و نيتريت توليدشده توسط کتامين بر اثر تيمار ديوسجنين در جسم مخطط، قشر جلوي مغز و هيپوکامپ کاهش يافت. ديوسجنين باعث افزايش سطح گلوتاتيون و کاتالاز شد. درنهايت، اين تغييرات بيوشيميايي ممکن است به نقايص رفتاري در موش‌هاي تحت تيمار با کتامين مرتبط باشد، که توسط ديوسجنين جلوگيري و معکوس شد (66). مطالعات قبلي (67, 68) نشان داده‌اند که LPS باعث فعال شدن ميکروگليا مي‌شود و درنتيجه ترشح سايتوکاين‌هاي پيش التهابي از طريق مسير NF-kB در هيپوکامپ موش مي‌شود (69). ترشح سايتوکاين هاي پيش التهابي به دنبال LPS باعث تحريک آستروسيت‌ها مي‌شود (70). آستروسيت‌هاي فعال‌شده منجر به التهاب عصبي تقويت‌شده و ايجاد تغييرات عملکردي در محيط عصبي مي‌شود (71). در اين مطالعه ما سطوح پروتئين اسيدي فيبريلاري گليال (GFAP) را به‌عنوان نشانگري براي آستروسيت‌هاي فعال موردسنجش قرار داديم. اين پارامتر در گروه ليپوپلي ساکاريد و ليپوپلي ساکاريد تحت تيمار با ديوسجنين به‌صورت معني‌دار و بارز نسبت به گروه کنترل بيشتر بود. درحالي‌که، گروه ليپوپلي ساکاريد دريافت‌کننده ديوسجنين يک کاهش معني‌دار در مقايسه با گروه ليپوپلي ساکاريد نشان داد. مطالعه‌هاي قبلي نشان داد، ديوسجنين با مهار واسطه‌هاي التهابي در کبد و مغز موش‌هاي صحرايي از پيشرفت بيماري آترواسکلروتيک جلوگيري مي‌کند (72). Tambe و همکاران در سال 2015 نشان دادند که تيمار ديوسجنين از نورون‌ها در برابر آسيب ناشي از تشنج محافظت مي‌کند. همچنين سطح GFAP را کاهش مي‌دهد (73). گزارش شده است که پيش تيمار ديوسجنين باعث بهبود رفتار حرکتي از طريق کاهش استرس اکسيداتيو و آستروگليوز (GFAP) در موش‌هاي تحت تيمار با 6- هيدروکسي دوپامين مي‌شود (74). علاوه بر اين، مشتقات ديوسجنين با فعاليت ضدالتهابي سبب مهار فعال‌سازي NF-ƙB و JNK مي‌شود (75). به‌علاوه ژانگ و همکارانش در سال 2016 با هدف بررسي اثر ديوسجنين بر آسيب مغزي ناشي از ايسکمي-پرفيوژن مجدد مغزي نشان دادند تيمار با ديوسجنين در گروه ضايعه ديده نسبت به گروه کنترل به‌طور معني‌داري ميزان مرگ را کاهش داد و اختلال مغزي را بهبود بخشيد. بنابراين اثرات حفاظت عصبي ديوسجنين ناشي از نقش ضدالتهابي، ضدآپوپتوزي است (76). نتايج اين مطالعه‌ها در راستاي اثر ديوسجنين بر بهبود التهاب عصبي مشابه نتايج مطالعه فعلي است.

به‌طور خلاصه نتايج مطالعه حاضر نشان داد که تجويز ديوسجنين به‌صورت خوراکي سبب کاهش استرس اکسيداتيو مي‌گردد که با کاهش شاخص پراکسيداسيون ليپيدي (MDA) و افزايش فعاليت آنتي‌اکسيداني (کاتالاز) مشهود بود. ديوسجنين با جلوگيري از افزايش فعاليت آنزيم استيل کولين استراز، فعاليت کولينرژيک را بهبود بخشيد، آستروگليوز را کاهش و حافظه را در آزمون رفتاري افزايش داد.

از محدوديت‌هاي اين مطالعه مي‌توان به عدم بررسي‌هاي بافت‌شناسي و عدم اندازه‌گيري ساير شاخص‌هاي مرتبط با LPS اشاره کرد. بنابراين به مطالعات آينده پيشنهاد مي‌گردد که اين پروتکل را بر روي شاخص‌هاي Iba1،،TNF و MMP اجرا نمايند.

تشکر و قدرداني

نويسندگان اين پژوهش مراتب تشکر و قدرداني خود را از محققين مطالعات واردشده گذشته اعلام مي‌دارند.

ملاحظات اخلاقي

اين مطالعه با IR.Shahed.REC.1396.14 مصوب کميته ملي اخلاق وزارت بهداشت ايران و دانشگاه شاهد است. کليه مراحل انجام اين تحقيق با نظارت کميته نظارت بر حقوق حيوانات آزمايشگاهي دانشگاه شاهد و با پيروي از قوانين مراقبت و استفاده از حيوانات آزمايشگاهي مصوب وزارت بهداشت ايران انجام گرديد.

تعارض منافع

نويسندگان مطالعه اعلام مي‌کنند که تعارض منافعي وجود ندارد.

حمايت مالي

اين پژوهش با کمک مالي دانشگاه شاهد انجام گرديد.

References:

1. Gooch CL, Pracht E, Borenstein AR. The burden of neurological disease in the United States: A summary report and call to action. Ann Neurol 2017;81(4):479-84 https://doi.org/10.1002/ana.24897
2. Berger JR, Choi D, Kaminski HJ, Gordon MF, Hurko O, D'Cruz ON, et al. Importance and hurdles to drug discovery for neurological disease. Ann Neurol 2013;74(3):441-6 https://doi.org/10.1002/ana.23997
3. Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. Nat Rev Neurol 2016;12(8):465-76 https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.98
4. Allison DJ, Ditor DS. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: a therapeutic target. J Neuroinflammation 2014;11(1):1-12 https://doi.org/10.1186/s12974-014-0151-1
5. Kim GH, Kim JE, Rhie SJ, Yoon S. The role of oxidative stress in neurodegenerative diseases. Exp neurobiol 2015;24(4):325 https://doi.org/10.5607/en.2015.24.4.325
6. Pollari E, Goldsteins G, Bart G, Koistinaho J, Giniatullin R. The role of oxidative stress in degeneration of the neuromuscular junction in amyotrophic lateral sclerosis. Cell neurosci 2014;8:131 https://doi.org/10.3389/fncel.2014.00131
7. 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 ther med 2020;49:102294 https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.102294
8. Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Effect of chronic oxidative stress on neuroinflammatory response mediated by CD4+ T cells in neurodegenerative diseases. Fron cell neurosci 2018;12:114 https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00114
9. Zhao J, Bi W, Xiao S, Lan X, Cheng X, Zhang J, et al. Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. Sci Rep 2019;9(1):1-12 https://doi.org/10.1038/s41598-019-42286-8
10. Vandenbark AA, Offner H, Matejuk S, Matejuk A. Microglia and astrocyte involvement in neurodegeneration and brain cancer. J Neuroinflammation 2021;18(1):1-16 https://doi.org/10.1186/s12974-021-02355-0
11. Sudwarts A, Ramesha S, Gao T, Ponnusamy M, Wang S, Hansen M, et al. BIN1 is a key regulator of proinflammatory and neurodegeneration-related activation in microglia. Mol Neurodegener 2022;17(1):1-27 https://doi.org/10.1186/s13024-022-00535-x
12. Booth HD, Hirst WD, Wade-Martins R. The role of astrocyte dysfunction in Parkinson's disease pathogenesis. Trends Neurosci 2017;40(6):358-70 https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.04.001
13. Wang L, Lin F, Ren M, Liu X, Xie W, Zhang A, et al. The PICK1/TLR4 complex on microglia is involved in the regulation of LPS-induced sepsis-associated encephalopathy. Int Immunopharmacol 2021;100:108116 https://doi.org/10.1016/j.intimp.2021.108116
14. Abdo Qaid EY, Abdullah Z, Zakaria R, Long I. Minocycline protects against lipopolysaccharide-induced glial cells activation and oxidative stress damage in the medial prefrontal cortex (mPFC) of the rat. Int J Neurosci 2022(just-accepted):1-9 https://doi.org/10.1080/00207454.2022.2084092
15. Harland M, Torres S, Liu J, Wang X. Neuronal mitochondria modulation of LPS-induced neuroinflammation. J Neurosci 2020;40(8):1756-65 https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2324-19.2020
16. Liddelow SA, Guttenplan KA, Clarke LE, Bennett FC, Bohlen CJ, Schirmer L, et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. Nature 2017;541(7638):481-7 https://doi.org/10.1038/nature21029
17. Dehghan P, Aliasgharzadeh AA, Asghari Jafar-abadi M, Pourghassem Gargari B. Effects of inulin supplementation on total antioxidant capacity, glutathione peroxidase, superoxidase dismutase and catalase activities of type 2 diabetes patients. Stud Med Sci Res 2014;24(12):977-86
18. Mehranfard N, Salimi R, Saranjam A, Naderi R. The protective effect of prazosin on oxidative stress in the heart of aged male rats. Stud Med Sci Res 2024;34(12):772-80 https://doi.org/10.61186/umj.34.12.772
19. Nizri E, Hamra-Amitay Y, Sicsic C, Lavon I, Brenner T. Anti-inflammatory properties of cholinergic up-regulation: a new role for acetylcholinesterase inhibitors. Neuropharmacology 2006;50(5):540-7 https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2005.10.013
20. Agrawal R, Tyagi E, Shukla R, Nath C. A study of brain insulin receptors, AChE activity and oxidative stress in rat model of ICV STZ induced dementia. Neuropharmacology 2009;56(4):779-87 https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2009.01.005
21. Naseri A, Khalili M, Haddadzadeh-Niri N, Roghani M. The effect of crocin on liver dysfunction induced by lipopolysaccharide/d-galactosamine in male mouse. Stud Med Sci Res 2023;34(1):25-34 https://doi.org/10.52547/umj.34.1.25
22. Yang L, Zhou R, Tong Y, Chen P, Shen Y, Miao S, et al. Neuroprotection by dihydrotestosterone in LPS-induced neuroinflammation. Neurobiol Dis 2020;140:104814 https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.104814
23. Kshirsagar V, Thingore C, Gursahani M, Gawali N, Juvekar A. Hydrogen Sulfide Ameliorates Lipopolysaccharide-Induced Memory Impairment in Mice by Reducing Apoptosis, Oxidative, and Inflammatory Effects. Neurotox Res 2021;39(4):1310-22 https://doi.org/10.1007/s12640-021-00374-6
24. Gu SM, Lee HP, Ham YW, Son DJ, Kim HY, Oh KW, et al. Piperlongumine improves lipopolysaccharide-induced amyloidogenesis by suppressing NF-KappaB pathway. Neuromol Med 2018;20(3):312-27 https://doi.org/10.1007/s12017-018-8495-9
25. Han Y-G, Qin X, Zhang T, Lei M, Sun F-Y, Sun J-J, et al. Electroacupuncture prevents cognitive impairment induced by lipopolysaccharide via inhibition of oxidative stress and neuroinflammation. Neurosci Lett 2018;683:190-5 https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.06.003
26. Zakaria A, Rady M, Mahran L, Abou-Aisha K. Pioglitazone attenuates lipopolysaccharide-induced oxidative stress, dopaminergic neuronal loss and neurobehavioral impairment by activating Nrf2/ARE/HO-1. Neurochem Res 2019;44(12):2856-68 https://doi.org/10.1007/s11064-019-02907-0
27. Batista CRA, Gomes GF, Candelario-Jalil E, Fiebich BL, De Oliveira ACP. Lipopolysaccharide-induced neuroinflammation as a bridge to understand neurodegeneration. Int J Mol Sci 2019;20(9):2293 https://doi.org/10.3390/ijms20092293
28. Gong Q-H, Wang Q, Pan L-L, Liu X-H, Huang H, Zhu Y-Z. Hydrogen sulfide attenuates lipopolysaccharide-induced cognitive impairment: a pro-inflammatory pathway in rats. Pharmacol Biochem Behav 2010;96(1):52-8 https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.04.006
29. Ben-Shaul V, Lomnitski L, Nyska A, Zurovsky Y, Bergman M, Grossman S. The effect of natural antioxidants, NAO and apocynin, on oxidative stress in the rat heart following LPS challenge. Toxicol Lett 2001;123(1):1-10 https://doi.org/10.1016/S0378-4274(01)00369-1
30. Tripathi A, Paliwal P, Krishnamurthy S. Piracetam attenuates LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairment in rats. Cell Mol Neurobiol 2017;37(8):1373-86 https://doi.org/10.1007/s10571-017-0468-2
31. Badalzadeh R, Yousefi B, Tajaddini A, Ahmadian N. Diosgenin-induced protection against myocardial ischaemia-reperfusion injury is mediated by mitochondrial KATP channels in a rat model. Perfusion 2015;30(7):565-71 https://doi.org/10.1177/0267659114566064
32. Parama D, Boruah M, Yachna K, Rana V, Banik K, Harsha C, et al. Diosgenin, a steroidal saponin, and its analogs: Effective therapies against different chronic diseases. Life Sci 2020;260:118182 https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118182
33. Ahmed LA, Al Arqam ZO, Zaki HF, Agha AM. Role of oxidative stress, inflammation, nitric oxide and transforming growth factor-beta in the protective effect of diosgenin in monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats. Eur J Pharmacol 2014;740:379-87 https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2014.07.026
34. Tohda C, Lee Y-A, Goto Y, Nemere I. Corrigendum: Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1, 25D3-MARRS. Sci Rep 2015;5 https://doi.org/10.1038/srep12660
35. Tohda C, Urano T, Umezaki M, Nemere I, Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1, 25D3-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. Sci Rep 2012;2(1):1-11 https://doi.org/10.1038/srep00535
36. Cheng S-M, Ho Y-J, Yu S-H, Liu Y-F, Lin Y-Y, Huang C-Y, et al. Anti-apoptotic effects of diosgenin in D-galactose-induced aging brain. Am J Chin Med 2020;48(02):391-406 https://doi.org/10.1142/S0192415X20500202
37. Som S, Antony J, Dhanabal S, Ponnusankar S. Neuroprotective role of Diosgenin, a NGF stimulator, against Aβ (1-42) induced neurotoxicity in animal model of Alzheimer's disease. Metab Brain Dis 2022:1-14 https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-340454/v1
38. Mahmoudi N, Kiasalari Z, Rahmani T, Sanaierad A, Afshin-Majd S, Naderi G, et al. Diosgenin attenuates cognitive impairment in streptozotocin-induced diabetic rats: underlying mechanisms. Neuropsychobiology 2021;80(1):25-35 https://doi.org/10.1159/000507398
39. Khosravi Z, Sedaghat R, Baluchnejadmojarad T, Roghani M. Diosgenin ameliorates testicular damage in streptozotocin-diabetic rats through attenuation of apoptosis, oxidative stress, and inflammation. Int Immunopharmacol 2019;70:37-46 https://doi.org/10.1016/j.intimp.2019.01.047
40. Rostami A, Taleahmad F, Haddadzadeh-Niri N, Joneidi E, Afshin-Majd S, Baluchnejadmojarad T, et al. Sinomenine attenuates trimethyltin-induced cognitive decline via targeting hippocampal oxidative stress and neuroinflammation. J Mol Neurosci 2022;72(8):1609-21 https://doi.org/10.1007/s12031-022-02021-x
41. Ellman GL, Courtney KD, Andres Jr V, Featherstone RM. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. Biochem Pharmacol 1961;7(2):88-95 https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90145-9
42. Tayanloo-Beik A, Kiasalari Z, Roghani M. Paeonol ameliorates cognitive deficits in streptozotocin murine model of sporadic Alzheimer's disease via attenuation of oxidative stress, inflammation, and mitochondrial dysfunction. J Mol Neurosci 2022;72(2):336-48 https://doi.org/10.1007/s12031-021-01936-1
43. Raoufi S, Baluchnejadmojarad T, Roghani M, Ghazanfari T, Khojasteh F, Mansouri M. Antidiabetic potential of salvianolic acid B in multiple low-dose streptozotocin-induced diabetes. Pharm Biol 2015;53(12):1803-9 https://doi.org/10.3109/13880209.2015.1008148
44. Sedlak J, Lindsay RH. Estimation of total, protein-bound, and nonprotein sulfhydryl groups in tissue with Ellman's reagent. Anal Biochem 1968;25:192-205 https://doi.org/10.1016/0003-2697(68)90092-4
45. Dantzer R, O'connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008;9(1):46-56 https://doi.org/10.1038/nrn2297
46. Salmani H, Hosseini M, Baghcheghi Y, Moradi-Marjaneh R, Mokhtari-Zaer A. Losartan modulates brain inflammation and improves mood disorders and memory impairment induced by innate immune activation: The role of PPAR-γ activation. Cytokine 2020;125:154860 https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154860
47. Mani V, Almutairi SR. Impact of levetiracetam on cognitive impairment, neuroinflammation, oxidative stress, and neuronal apoptosis caused by lipopolysaccharides in rats. Saudi Pharm J 2023;31(9):101728 https://doi.org/10.1016/j.jsps.2023.101728
48. Bargi R, Asgharzadeh F, Beheshti F, Hosseini M, Sadeghnia HR, Khazaei M. The effects of thymoquinone on hippocampal cytokine level, brain oxidative stress status and memory deficits induced by lipopolysaccharide in rats. Cytokine 2017;96:173-84 https://doi.org/10.1016/j.cyto.2017.04.015
49. Hakimi Z, Salmani H, Marefati N, Arab Z, Gholamnezhad Z, Beheshti F, et al. Protective effects of carvacrol on brain tissue inflammation and oxidative stress as well as learning and memory in lipopolysaccharide-challenged rats. Neurotox Res 2020;37(4):965-76 https://doi.org/10.1007/s12640-019-00144-5
50. Skibska B, Kochan E, Stanczak A, Lipert A, Skibska A. Antioxidant and anti-inflammatory effects of α-lipoic acid on lipopolysaccharide-induced oxidative stress in rat kidney. Arch Immunol Ther Exp 2023;71(1):16 https://doi.org/10.1007/s00005-023-00682-z
51. Tohda C, Yang X, Matsui M, Inada Y, Kadomoto E, Nakada S, et al. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: A placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. Nutrients 2017;9(10):1160 https://doi.org/10.3390/nu9101160
52. Kang TH, Moon E, Hong BN, Choi SZ, Son M, Park J-H, et al. Diosgenin from Dioscorea nipponica ameliorates diabetic neuropathy by inducing nerve growth factor. Biol Pharm Bull 2011;34(9):1493-8 https://doi.org/10.1248/bpb.34.1493
53. Koh E-K, Yun W-B, Kim J-E, Song S-H, Sung J-E, Lee H-A, et al. Beneficial effect of diosgenin as a stimulator of NGF on the brain with neuronal damage induced by Aβ-42 accumulation and neurotoxicant injection. Lab Anim Res 2016;32(2):105-15 https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.2.105
54. Chiu C-S, Chiu Y-J, Wu L-Y, Lu T-C, Huang T-H, Hsieh M-T, et al. Diosgenin ameliorates cognition deficit and attenuates oxidative damage in senescent mice induced by D-galactose. Am J Chin Med 2011;39(03):551-63 https://doi.org/10.1142/S0192415X11009020
55. Chiu C-S, Deng J-S, Hsieh M-T, Fan M-J, Lee M-M, Chueh F-S, et al. Yam (Dioscorea pseudojaponica Yamamoto) ameliorates cognition deficit and attenuates oxidative damage in senescent mice induced by D-galactose. Am J Chin Med 2009;37(05):889-902 https://doi.org/10.1142/S0192415X09007296
56. Park D, Joo SS, Kim TK, Lee SH, Kang H, Lee HJ, et al. Human neural stem cells overexpressing choline acetyltransferase restore cognitive function of kainic acid-induced learning and memory deficit animals. SAGE J. 2012 https://doi.org/10.3727/096368911X586765
57. Kar S, Slowikowski SP, Westaway D, Mount HT. Interactions between β-amyloid and central cholinergic neurons: implications for Alzheimer's disease. J Psychiatry Neurosci 2004;29(6):427-41
58. Nakdook W, Khongsombat O, Taepavarapruk P, Taepavarapruk N, Ingkaninan K. The effects of Tabernaemontana divaricata root extract on amyloid β-peptide 25-35 peptides induced cognitive deficits in mice. J Ethnopharmacol 2010;130(1):122-6 https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.04.027
59. Ghayur MN, Kazim SF, Rasheed H, Khalid A, Jumani MI, Choudhary MI, et al. Identification of antiplatelet and acetylcholinesterase inhibitory constituents in betel nut. Zhong xi yi jie he xue bao= Chin J Integr Med 2011;9(6):619-25 https://doi.org/10.3736/jcim20110607
60. Abareshi A, Hosseini M, Beheshti F, Norouzi F, Khazaei M, Sadeghnia HR, et al. The effects of captopril on lipopolysaccharide induced learning and memory impairments and the brain cytokine levels and oxidative damage in rats. Life Sci. 2016;167:46-56. https://doi.org/10.1016/j.lfs.2016.10.026
61. Zhang X-Y, Cao J-B, Zhang L-M, Li Y-F, Mi W-D. Deferoxamine attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment in mice. J Neuroinflammation 2015;12(1):1-13 https://doi.org/10.1186/s12974-015-0238-3
62. Abolaji AO, Ojo M, Afolabi TT, Arowoogun MD, Nwawolor D, Farombi EO. Protective properties of 6-gingerol-rich fraction from Zingiber officinale (Ginger) on chlorpyrifos-induced oxidative damage and inflammation in the brain, ovary and uterus of rats. Chem Biol Interact 2017;270:15-23 https://doi.org/10.1016/j.cbi.2017.03.017
63. Leng J, Li X, Tian H, Liu C, Guo Y, Zhang S, et al. Neuroprotective effect of diosgenin in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy involves the Nrf2/HO-1 pathway. BMC Complement Med Ther 2020;20(1):1-9 https://doi.org/10.1186/s12906-020-02930-7
64. Ahadi R, Nezhad AM, Tabatabaei FSA, Soleimani M, Hajisoltani R. The neuroprotective effect of Diosgenin in the rat Valproic acid model of autism. Brain Res 2024;1838:148963 https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.148963
65. Salehi B, Sharifi-Rad J, Capanoglu E, Adrar N, Catalkaya G, Shaheen S, et al. Cucurbita plants: from farm to industry. Appl Sci 2019;9(16):3387 https://doi.org/10.3390/app9163387
66. Ben-Azu B, Adebayo OG, Fokoua AR, Oritsemuelebi B, Chidebe EO, Nwogueze CB, et al. Antipsychotic effect of diosgenin in ketamine-induced murine model of schizophrenia: Involvement of oxidative stress and cholinergic transmission. IBRO NEUROSCI REP 2024;16:86-97 https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.12.008
67. Norden DM, Trojanowski PJ, Villanueva E, Navarro E, Godbout JP. Sequential activation of microglia and astrocyte cytokine expression precedes increased Iba‐1 or GFAP immunoreactivity following systemic immune challenge. Glia 2016;64(2):300-16 https://doi.org/10.1002/glia.22930
68. Lawson MA, McCusker RH, Kelley KW. Interleukin-1 beta converting enzyme is necessary for development of depression-like behavior following intracerebroventricular administration of lipopolysaccharide to mice. J Neuroinflammation 2013;10(1):1-12 https://doi.org/10.1186/1742-2094-10-54
69. McGeer PL. Cyclo-oxygenase-2 inhibitors. Drugs Aging 2000;17(1):1-11 https://doi.org/10.2165/00002512-200017010-00001
70. Mao X, Kelty TJ, Kerr NR, Childs TE, Roberts MD, Booth FW. Creatine supplementation upregulates mTORC1 signaling and markers of synaptic plasticity in the dentate gyrus while ameliorating LPS-induced cognitive impairment in female rats. Nutrients 2021;13(8):2758 https://doi.org/10.3390/nu13082758
71. Liu L-r, Liu J-c, Bao J-s, Bai Q-q, Wang G-q. Interaction of microglia and astrocytes in the neurovascular unit. Front immunol 2020;11:1024 https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01024
72. Binesh A, Devaraj SN, Halagowder D. Atherogenic diet induced lipid accumulation induced NFκB level in heart, liver and brain of Wistar rat and diosgenin as an anti-inflammatory agent. Life Sci 2018;196:28-37 https://doi.org/10.1016/j.lfs.2018.01.012
73. Tambe R, Jain P, Patil S, Ghumatkar P, Sathaye S. Protective effects of diosgenin in pentylenetetrazole induced kindling model of epilepsy in mice. Neurochem Neuropharmacol 2015;1(106):2 https://doi.org/10.4172/2469-9780.1000106
74. Ghasemi Z, Kiasalari Z, Ebrahimi F, Ansari F, Sharayeli M, Roghani M. Neuroprotective effect of diosgenin in 6-hydroxydopamine-induced model of Parkinson' s disease in the rat. Daneshvar Med 2017;25(2):87-98
75. Cai B, Seong K-J, Bae S-W, Chun C, Kim W-J, Jung J-Y. A synthetic diosgenin primary amine derivative attenuates LPS-stimulated inflammation via inhibition of NF-κB and JNK MAPK signaling in microglial BV2 cells. Int Immunopharmacol 2018;61:204-14 https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.05.021
76. Zhang X, Xue X, Zhao J, Qian C, Guo Z, Ito Y, et al. Diosgenin attenuates the brain injury induced by transient focal cerebral ischemia-reperfusion in rats. Steroids 2016;113:103-12 https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.07.006

****The Effect of Diosgenin on Cognitive Deficits and Oxidative Stress Induced by Lipopolysaccharide in Rats****

Zahra Tavakoli[[10]](#footnote-10), Mahdieh Taheri[[11]](#footnote-11), Mehrdad Roghani[[12]](#footnote-12)

Received: 09 October, 2024; Accepted: 03 December, 2024

**Abstract**

***Background & Aims:*** Neuroinflammation has been reported as a key factor in the neuropathogenesis of cognitive disorders. Diosgenin, a steroidal sapogenin found in fenugreek, exhibits anti-inflammatory, anti-Alzheimer’s, and antioxidant effects. The aim of this study was to **evaluate** the effect of Diosgenin on cognitive deficits, cholinesterase activity, and astrogliosis following neuroinflammation induction in rats.

***Materials & Methods****:* In this experimental study, 32 rats were randomly divided into four groups: Control, Control with Diosgenin treatment, Lipopolysaccharide (LPS), and LPS with Diosgenin treatment. Rats in the treatment groups received 40 mg/kg of Diosgenin daily for seven days orally. To induce neuroinflammation, lipopolysaccharide (1 mg/kg dissolved in normal saline) was injected intraperitoneally one hour before Diosgenin administration. Learning and memory were assessed using passive avoidance tasks. After preparing homogenized hippocampal tissue, molecular parameters were evaluated. Data were analyzed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test, with p<0.05 considered statistically significant.

***Results*:** Step-through latency was significantly increased in the LPS+Diosgenin group compared to the LPS group (P<0.01). Decreased acetylcholinesterase (AChE) activity (P<0.05) and increased catalase (CAT) activity (P<0.05), along with reduced GFAP (P<0.05) and malondialdehyde (MDA) levels (P<0.01), were observed in the LPS+Diosgenin group compared to the LPS group. A significant reduction in glutathione (GSH) levels (P<0.05) was noted in the LPS+Diosgenin group compared to the Control group. No significant differences were observed between the Diosgenin-treated Control group and the untreated Control group (P>0.05).

***Conclusion*:** These findings suggest that Diosgenin is a memory-enhancing compound with antioxidant properties and has potential therapeutic applications in the treatment of various disorders, including neuroinflammation and leukemia, in the future.

***Keywords***: Diosgenin, Lipopolysaccharide, Astrogliosis, Oxidative stress, Memory, Cognitive disorder

***Address***: Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran

***Tel***: +982188964792

***Email***: mroghani@shahed.ac.ir

SOURCE: STUD MED SCI 2024: 35(7): 620 ISSN: 2717-008X

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

1. دانش آموخته دکتراي پزشکي عمومي، دانشگاه شاهد، تهران، ايران. [↑](#footnote-ref-1)
2. دکتري تخصصي، مرکز تحقيقات نوروفيزيولوژي، دانشگاه شاهد، تهران، ايران [↑](#footnote-ref-2)
3. استاد، مرکز تحقيقات نوروفيزيولوژي، دانشگاه شاهد، تهران، ايران (نويسنده مسئول) [↑](#footnote-ref-3)
4. Reactive oxygen species [↑](#footnote-ref-4)
5. Lipopolysaccharide [↑](#footnote-ref-5)
6. Initial latency [↑](#footnote-ref-6)
7. Step Through Latency [↑](#footnote-ref-7)
8. Coating buffer [↑](#footnote-ref-8)
9. Glial fibrillary acidic protein [↑](#footnote-ref-9)
10. *PhD in General Medicine, Shahed University, Tehran, Iran* [↑](#footnote-ref-10)
11. *PhD in Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran* [↑](#footnote-ref-11)
12. *Professor, Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran (Corresponding Author)* [↑](#footnote-ref-12)