

فصل اول

کلیات تحقیق

۱-۱- مقدمه

بیماری‌های نورودژنراتیو یکی از مهم‌ترین مشکلات بهداشتی و اجتماعی قرن حاضر هستند و شیوع آن‌ها با افزایش سن جمعیت در جوامع مختلف رو به افزایش است. این بیماری‌ها شامل بیماری آلزایمر، بیماری پارکینسون، صرع، بیماری هانتینگتون و اسکروز جانبی آمیوتروفیک هستند و همگی با تخریب پیشرونده و برگشت‌ناپذیر نورون‌ها مشخص می‌شوند. آسیب عصبی ناشی از این اختلالات بار سنگینی را بر سیستم‌های مراقبت‌های بهداشتی و اقتصاد جهانی وارد می‌کند و به دلیل ظرفیت محدود نورون‌های بالغ برای بازسازی، جبران آن دشوار است. بنابراین، شناسایی مکانیسم‌های مولکولی دخیل در نورودژنراسیون و یافتن رویکردهای درمانی مؤثر و کم‌پیچیده‌تر، از اولویت‌های اصلی تحقیقاتی هستند (Zhang, Zhu, Xiao, Kramer, & Lin, ۲۰۲۴).

یکی از عوامل مهم در آسیب عصبی، استرس اکسیداتیو است. این وضعیت ناشی از عدم تعادل بین تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و توانایی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی در خنثی‌سازی آن‌ها است. افزایش ROS می‌تواند منجر به آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA و اختلال در عملکرد سلول‌های عصبی شود و مسیرهای التهابی و آپوپتوز را فعال کند. به همین دلیل، کنترل استرس اکسیداتیو به عنوان یک هدف کلیدی در پیشگیری و درمان بیماری‌های نورودژنراتیو در نظر گرفته شده است (Cardona, 2024).

یکی از مهم‌ترین مسیرهای دفاعی سلولی در برابر استرس اکسیداتیو، مسیر Keap1/Nrf2 است. در شرایط فیزیولوژیکی، پروتئین Keap1 فعالیت Nrf2 را مهار کرده و آن را در سیتوپلاسم تجزیه می‌کند. اما تحت استرس اکسیداتیو، Nrf2 از Keap1 جدا شده و به هسته منتقل می‌شود. در هسته، Nrf2 با اتصال به عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (AREs)، بیان ژن‌های SOD، CAT، GPx و GSH را افزایش می‌دهد و نقش کلیدی در خنثی‌سازی ROS و بازیابی تعادل اکسیداتیو ایفا می‌کند. اختلال در این مسیر یکی از مکانیسم‌هایی است که نورون‌ها را مستعد آسیب و مرگ سلولی می‌کند و به طور گسترده در بیماری‌های نورودژنراتیو گزارش شده است (Bae & Kwak, 2024).

با توجه به اهمیت استرس اکسیداتیو، محققان به ترکیبات آنتی‌اکسیدانی طبیعی روی آورده‌اند. این ترکیبات عموماً ایمن‌تر هستند و اثربخشی طولانی‌مدتی از خود نشان می‌دهند. اثرات محافظت عصبی آن‌ها در مدل‌های حیوانی و سلولی گزارش شده است. مطالعه اثرات این ترکیبات بر مسیرهای مولکولی حیاتی مانند Keap1/Nrf2 می‌تواند راه‌های جدیدی را در درمان بیماری‌های عصبی باز کند (Rius-Pérez, Torres-Cuevas, Millán, Ortega, & Pérez, 2020).

نارینجین یک فلاونوئید طبیعی است که عمدتاً در مرکباتی مانند گریپ فروت و پرتقال تلخ یافت می‌شود و دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدسرطانی و محافظت‌کننده قلب و عروق است. در علوم اعصاب نیز اثرات نورومحافظتی آن تأیید شده است و مکانیسم‌های پیشنهادی شامل کاهش ROS، مهار مسیر NF- κ B، تعدیل نسبت Bax/Bcl-2 و تقویت عملکرد میتوکندری است. با این حال، تأثیر نارینجین بر مسیر Keap1/Nrf2 در مدل‌های نورودژنراتیو هنوز به‌طور کامل روشن نشده است (Meng et al., 2021).

مدل‌های حیوانی تخریب عصبی ابزارهای مهمی برای مطالعه مکانیسم‌های پاتولوژیک و اثرات داروها هستند. یکی از پرکاربردترین این مدل‌ها، تری‌متیل‌تین (TMT) است که به‌طور انتخابی نورون‌های هیپوکامپ را هدف قرار می‌دهد و اختلالاتی مشابه آنچه در انسان مشاهده می‌شود، از جمله اختلال حافظه، تشنج و تخریب عصبی را القا می‌کند. مکانیسم‌های اصلی آسیب ناشی از TMT شامل افزایش ROS، التهاب عصبی و القای آپوپتوز است. مطالعه اثرات نارینجین بر مسیر Keap1/Nrf2 و نشانگرهای بیوشیمیایی مرتبط با استرس اکسیداتیو در مدل TMT می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را برای توسعه درمان‌های جدید فراهم کند. در صورت تأیید این اثرات، نارینجین می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب طبیعی امیدوارکننده در پیشگیری یا درمان بیماری‌های عصبی مورد استفاده قرار گیرد (Meng et al., 2021).

در نهایت، با توجه به ویژگی‌های نورومحافظتی و آنتی‌اکسیداتیو نارینجین و کاربرد مدل TMT، این مطالعه با هدف بررسی اثر نارینجین بر مسیر Keap1/Nrf2 و بیومارکرهای اکسیداتیو در نورودژنراسیون هیپوکامپی طراحی شده است. نتایج این پژوهش می‌تواند بینش‌های جدیدی برای توسعه درمان‌های طبیعی در اختلالات نورودژنراتیو فراهم کند.

۱-۱-۱- ساختار هیپوکامپ، نقش آن در حافظه و آسیب پذیری نسبت به تری متیل تین

هیپوکامپ یکی از ساختارهای کلیدی سیستم لیمبیک مغز است که در لوب تمپورال داخلی قرار دارد و نقش اساسی در فرایندهای یادگیری، تثبیت حافظه و حافظه فضایی ایفا می کند. این ساختار از نواحی آناتومیکی متمایزی شامل دنتیت ژایروس (Dentate Gyrus; DG)، نواحی CA۱، CA۲، CA۳ و سابیکولوم تشکیل شده است. سازمان یافتگی دقیق این نواحی و ارتباطات سیناپسی بین آنها، به ویژه مسیر سه سیناپسی هیپوکامپ، امکان پردازش، ذخیره سازی و بازیابی اطلاعات حافظه ای را فراهم می سازد (Andersen et al., ۲۰۰۷; Amaral & Lavenex, ۲۰۰۷).

مسیر سه سیناپسی هیپوکامپ شامل انتقال اطلاعات از قشر انتورینال به دنتیت ژایروس، سپس به ناحیه CA۳ و در نهایت به ناحیه CA۱ است. نورون های گرانولی دنتیت ژایروس و نورون های هرمی نواحی CA نقش مهمی در کدگذاری و یکپارچه سازی اطلاعات حافظه ای دارند. مطالعات نشان داده اند که ناحیه CA۳ در پردازش الگوهای حافظه و ناحیه CA۱ در تثبیت و بازیابی اطلاعات نقش برجسته ای ایفا می کند. در نتیجه، هرگونه اختلال در ساختار یا عملکرد این نواحی می تواند منجر به نقص های شناختی و اختلال در حافظه شود (Squire & Zola-Morgan, ۱۹۹۱; Eichenbaum, ۲۰۰۴). هیپوکامپ به دلیل فعالیت متابولیکی بالا، غنای لیپیدی غشاهای سلولی و تراکم بالای گیرنده های تحریکی، حساسیت ویژه ای نسبت به استرس اکسیداتیو و آسیب های نورو توکسیک دارد. افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن، اختلال عملکرد میتوکندری و فعال سازی مسیرهای التهابی می توانند منجر به آسیب نورونی و مرگ برنامه ریزی شده سلول های عصبی در این ناحیه شوند. به همین دلیل، هیپوکامپ یکی از نخستین نواحی مغزی است که در بسیاری از بیماری های نورودژنراتیو دچار آسیب می شود (Wang & Michaelis, ۲۰۱۰; Butterfield & Halliwell, ۲۰۱۹).

تری متیل تین (Trimethyltin; TMT) یک ترکیب ارگانوتینی با اثرات نورو توکسیک قوی است که به طور انتخابی نورون های هیپوکامپی، به ویژه نورون های ناحیه CA۳ و دنتیت ژایروس را تحت تأثیر قرار می دهد. مطالعات نشان داده اند که تجویز TMT موجب افزایش استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، فعال سازی پاسخ های التهابی و القای آپوپتوز در نورون های هیپوکامپی می شود. این تغییرات سلولی و مولکولی در نهایت به تخریب نورونی و بروز اختلالات رفتاری و شناختی، از جمله نقص حافظه و بروز تشنج، منجر می گردد (Ishida et al., ۱۹۹۷; Geloso et al., ۲۰۱۱; Chang, ۱۹۹۰).

به دلیل ایجاد آسیب انتخابی در هیپوکامپ و شباهت پاتوفیزیولوژیک به برخی اختلالات نورودژنراتیو انسانی، مدل نورودژنراسیون القاشده توسط TMT به طور گسترده در مطالعات علوم اعصاب مورد استفاده قرار می گیرد. این مدل ابزار مناسبی برای بررسی مکانیسم های مولکولی تخریب عصبی و ارزیابی اثرات

نورومحافظتی ترکیبات مختلف، به‌ویژه در ارتباط با استرس اکسیداتیو و مسیرهای دفاعی سلولی، محسوب می‌شود (Balaban & O'Callaghan, ۱۹۹۰; Geloso et al., ۲۰۱۱).

۲-۱- بیان مسئله

مسیر پیام رسانی Keap1-Nrf2 یک تنظیم کننده اصلی در پاسخ به حفاظت سلولی است که در شرایط استرس درون زاد و برون زاد ناشی از ROS (گونه های فعال اکسیژن) شرکت می کند. Nrf2 هسته اصلی این مسیر است. این مسیر پیام رسانی شبیه یک شمشیر دو لبه است: از یک طرف، فعالیت Nrf2 می تواند سلول ها را از استرس اکسیداتیو و الکتروفیل محافظت کند. از سوی دیگر، افزایش فعالیت Nrf2 می تواند بقا و تکثیر سلول های سرطانی را افزایش دهد. قابل ذکر است که استرس اکسیداتیو نیز به عنوان یک نشانگر سرطان در انسان در نظر گرفته می شود. عملکرد مسیر پیام رسانی Keap1-Nrf2، به عنوان یک مسیر آنتی اکسیدانی معمول، در انواع بیماری های تومور بدخیم انسان (مانند سرطان ریه، سرطان کبد و سرطان تیروئید) غیر طبیعی است. در سال های اخیر، تحقیقات روی مسیر پیام رسانی Keap1-Nrf2 به طور فزاینده ای عمیق و دقیق شده است. بنابراین، کشف مکانیسم مولکولی وقوع و توسعه این مسیر برای پیشگیری و درمان سرطان از اهمیت بالایی برخوردار است (Baird et al., ۲۰۲۰).

فاکتور هسته ای مرتبط با اریثروئید ۲ (NRF2) ۱ به شدت توسط مکانیسم های مختلف در سطح رونویسی، اپی ژنتیک یا ARE باید تنظیم شود. با این حال، تنظیم کلیدی آن با تخریب پروتئازوم توسط پروتئین سرکوبگر پروتئین مرتبط با (Keap1) ۱ ECH شبه کلچ انجام می شود (Bhat et al., ۲۰۲۴). Nrf2 یک فاکتور رونویسی حساس به ردوکس است که برای بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو بدن، ارتقاء بقای سلولی و حفظ هموستاز سلول ها با القا و تنظیم بیان آنزیم های سم زدایی فاز II و آنزیم های آنتی اکسیدانی در سلول ها مفید است. مسیر پیام رسانی Keap1-Nrf2 تنظیم کننده اصلی پاسخ به حفاظت سلولی است که در استرس درون زاد و برون زاد ناشی از گونه های فعال اکسیژن (ROS) نقش دارد (Tang et al., ۲۰۲۵). این مسیر با Nrf2 به عنوان هسته اصلی تنظیم می شود. ابتدا Nrf2 و پروتئین Maf کوچک به ARE (عنصر پاسخ آنتی اکسیدانی) در ناحیه تنظیم کننده ژن هدف متصل می شوند. دوم، Nrf2 به Keap1 متصل می شود تا تخریب آن را از طریق مسیر پروتئازوم یوبیکوئیتین ارتقا دهد. در عین حال، این مسیر به عنوان یک شمشیر دولبه نیز عمل می کند: فعالیت Nrf2 از سلول ها در برابر استرس اکسیداتیو و الکتروفیل محافظت می کند، در حالی که افزایش فعالیت Nrf2 به بقا و تکثیر سلول های سرطانی کمک می کند (Bae & Kwak, ۲۰۲۴).

استرس اکسیداتیو عامل اصلی و پیامد بسیاری از اختلالات عصبی است. استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ و سایر مراکز عصبی بیماران مبتلا به آلزایمر یافت شده است (Rivera Antonio et al., ۲۰۲۵). نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ می تواند عملکرد طبیعی آن را مختل کند و منجر به اختلالات شناختی شود. استرس اکسیداتیو ناشی از گونه های فعال اکسیژن (ROS) می تواند به غشای سلولی آسیب برساند و مولکول های بیولوژیکی مانند پروتئین ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک در مغز را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به آپوپتوز شود (Dhapola, Kumari, Sharma, ۲۰۲۵). Vellingiri, & Harikrishnareddy, آپوپتوز یک مرگ سلولی برنامه ریزی شده است که توسط پروتئین های خانواده Bcl-۲ تعدیل می شود پروتئین هایی مانند Bcl-۲ بقای سلولی را افزایش می دهند و Bax باعث مرگ سلولی می شوند. نسبت Bax/Bcl۲ به عنوان شاخص آپوپتوز استفاده می شود (Zhou et al., ۲۰۲۵). محققان گزارش دادند که تزریق استرپتوزوتوسین (STZ) استرس اکسیداتیو و آپوپتوز را در هیپوکامپ افزایش می دهد و در نتیجه حافظه فضایی را کاهش می دهد (ALmohaimeed et al., ۲۰۲۱).

گیرنده گاما ۱-آلفا فعال شده با تکثیرکننده پراکسی زوم (PGC-۱α)، یک فاکتور رونویسی است که نقش مهمی در بیورژن میتوکندریایی، تنظیم عملکرد میتوکندری و سم زدایی ROS ایفا می کند (Abu Shelbayeh et al., ۲۰۲۳). در یک مطالعه روی موش های چاق مبتلا به دیابت نوع ۲، کاهش بیان پروتئین PGC-۱α و اختلال در عملکرد میتوکندری مشاهده شد. این نشان می دهد که کاهش سطح PGC-۱α می تواند منجر به افزایش ROS و در نهایت منجر به اختلالات حافظه شود (Rius-Pérez et al., ۲۰۲۰). PGC-۱α مسئول کنترل بیان ژن های آنتی اکسیدان با فعال کردن مسیر پیام رسانی Keap۱-Nrf۲-ARE است. Keap۱ یک دایمر پروتئین آداپتور است که از ۶۲۴ اسید آمینه تشکیل شده است و مسئول یوبیکوئیتین E۳ لیگاز مبتنی بر cullin۳ است. Keap۱ فعالیت فاکتور هسته ای ایتروئید ۲ مربوط به فاکتور ۲ (Nrf۲) را سرکوب می کند. در شرایط عادی، Keap۱ تخریب و یوبی کوئیتیناسیون Nrf۲ را با استفاده از مسیر یوبیکوئیتین-پروتئازوم تسهیل می کند، در نتیجه سیگنال دهی Nrf۲ را با جلوگیری از انتقال آن به هسته مهار می کند. با این حال، زمانی که سلول ها استرس اکسیداتیو را تجربه می کنند، باقی مانده های سیستم Keap۱ از نظر شیمیایی اصلاح می شوند. این اصلاح از تخریب پروتئین Nrf۲ و ubiquitination جلوگیری می کند و منجر به تثبیت Nrf۲ و تجمع آن در هسته می شود. هنگامی که Nrf۲ در هسته قرار می گیرد، یک هتروداایمر با پروتئین های کوچک Maf تشکیل می دهد و به دنباله عنصر پاسخ آنتی اکسیدانی (ARE) واقع در پروموتور ژن های آنتی اکسیدان متصل می شود و در نتیجه رونویسی را تسهیل می کند. مکانیسم Keap۱-Nrf۲ پاسخ ژن به استرس را تنظیم می کند و یک عنصر ضروری در تنظیم پاسخ های محافظتی به ROS است

(Ngo and Duennwald, ۲۰۲۲). در شرایط عادی، تعادلی بین رادیکال‌های آزاد و سطح آنزیم آنتی اکسیدانی وجود دارد که برای هموستاز بیولوژیکی ضروری است. با این حال، زمانی که گونه‌های رادیکال آزاد بیش از حد در بدن تولید می‌شوند، اختلال در تعادل با ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بدن منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود. این می‌تواند زمانی رخ دهد که تولید رادیکال‌های آزاد از سطوح فیزیولوژیکی فراتر رود، که سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی سلولی را بیش از حد بارگذاری می‌کند و باعث استرس اکسیداتیو می‌شود. رادیکال‌های آزاد زمانی که مکانیسم‌های محافظتی آنتی‌اکسیدانی بدن تحت تأثیر تولید بیش از حد رادیکال‌های آزاد قرار می‌گیرند، اثر سمی دارند که منجر به استرس اکسیداتیو می‌شود (Li et al., ۲۰۲۴).

تری متیل تین (TMT) یک ترکیب ارگانوتین شناخته شده است که باعث تخریب عصبی گسترده در سیستم عصبی مرکزی (CNS) به ویژه در هیپوکامپ می‌شود. TMT به طور گسترده در صنعت و کشاورزی به عنوان تثبیت کننده حرارت پلاستیک، در رنگ‌های ضد رسوب بدنه کشتی‌ها و به عنوان قارچ کش استفاده می‌شود. با این حال، موارد متعددی از مسمومیت انسان با TMT در محل کار گزارش شده است. در میان این حوادث، سمیت دو شیمی‌دانی که در یک کارخانه آزمایشی برای سنتز مواد شیمیایی کار می‌کردند به خوبی توصیف شد (۱). شیمی‌دانان مسموم علائم بالینی مانند سردرد، نقص حافظه، از دست دادن هوشیاری، بی‌خوابی، بی‌نظمی و تشنج تونیک-کلونیک را نشان دادند. بنابراین، استفاده از TMT به دلیل این اثرات مضر محدود شده است (Choi et al., ۲۰۲۴).

با وجود این، این احتمال وجود دارد که بتوان از مدل‌های حیوانی نورودژنراسیون ناشی از TMT به عنوان ابزار تحقیقاتی استفاده نمود. زیرا ویژگی‌های تخریب عصبی ناشی از TMT، که در مناطق انتخابی مغز رخ می‌دهد، وجود دارد. برخلاف سایر مواد شیمیایی که صدمات مغزی گلوبال ایجاد می‌کنند، TMT در درجه اول به سیستم لیمبیک، به ویژه هیپوکامپ آسیب می‌رساند. در حالی که سد خونی مغزی دست نخورده باقی می‌ماند. بنابراین، TMT اجازه می‌دهد تا تخریب عصبی خاص هیپوکامپ به راحتی حتی با یک بار تزریق و بدون تأثیر عوامل منتقله از خون ایجاد شود (Pompili et al., ۲۰۲۰). در حیوانات مبتلا به اختلالات نورودژنراتیو ناشی از TMT، به ویژه موش‌ها و موش‌های صحرایی، حساسیت به سمیت و الگوهای هیستوپاتولوژیک در هیپوکامپ متفاوت است. در موش‌های مسموم شده با TMT (۹ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، تشنج در ۴ روز به اوج خود می‌رسد در حالی که در شانزدهمین روز پس از تزریق تشنجات برطرف شده است. در موش‌های تحت تیمار با TMT (۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، تشنج طی ۲ روز به حداکثر رسید و تا ۶ روز پس از تزریق متوقف شد. با وجود مسمومیت با دوز کمتر TMT و ایجاد علائم بالینی در مدت کوتاه‌تر، موش‌ها ضایعات هیستوپاتولوژیک شدیدتری را در هیپوکامپ نسبت به موش‌های صحرایی نشان می‌دهند. علاوه بر این، مناطق اصلی آسیب دیده با

TMT در هیپوکامپ معمولاً نواحی cornu ammonis و شکنج دنداندار (DG) هستند. اگرچه مکانیسم‌های دقیق تفاوت بین گونه‌ای در حساسیت به TMT مشخص نشده است، احتمالات متعددی از جمله ظرفیت اتصال هموگلوبین به TMT و انتقال سریع تر خونی/بافتی TMT پیشنهاد شده است (Lee et al., ۲۰۱۶).

حیواناتی که به طور تجربی در معرض TMT قرار گرفتند، ناهنجاری‌های رفتاری، از جمله آتاکسی، پرخاشگری، حرکات غیر عادی دم، صداهای بلند و تشنج را نشان دادند. همچنین بیش فعالی در آزمون میدان باز، رفتار شبه افسردگی در آزمون شنای اجباری، افزایش اضطراب در ماز صلیبی مرتفع و اختلال در یادگیری و حافظه در آزمون‌های ماز آبی موریس دیده شده است (Mitrović et al., ۲۰۲۴). این ویژگی‌های رفتاری مشابه انسان‌هایی است که به طور شغلی یا تصادفی در معرض TMT قرار می‌گیرند. تشنج میوکلونیک ممکن است با مرگ عصبی هیپوکامپ ناشی از TMT همراه باشد، زیرا زمان مشابهی برای مرگ سلولی و تشنج وجود دارد. با این حال، علائم به طور خود به خود در طول زمان از طریق فرآیندهای عصبی مانند فعال شدن فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و جایگزینی سلول‌های آسیب دیده با نورون‌های جدید بازسازی می‌شوند. علاوه بر این، تخریب عصبی ناشی از TMT ویژگی‌های پاتوفیزیولوژیک سایر بیماری‌های نورودژنراتیو، مانند صرع لوب تمپورال و بیماری آلزایمر دارد. بنابراین، مدل‌های نورودژنراتیو ناشی از TMT ممکن است ابزارهای تحقیقاتی مفیدی برای تخریب عصبی خاص هیپوکامپ، بازسازی بعدی و مکانیسم‌های خاص بیماری‌های عصبی باشد. بسیاری از محققین معتقدند استرس اکسیداتیو ناشی از TMT، التهاب و مرگ/بقای عصبی در هیپوکامپ مکانیسم اثر TMT را توجیه می‌نماید. این اطلاعات به توسعه استراتژی‌های بالقوه برای رویکردهای دارویی و ارائه یک نمای کلی از مکانیسم‌های اساسی تخریب عصبی هیپوکامپ کمک می‌کند (Nurmasitoh et al., ۲۰۲۳).

نارینجین، از نظر شیمیایی Trihydroxyflavanone- γ -rhamnoglucoside-۵,۷,۴'، پودر قلیایی ضعیف، زرد کم رنگ یا سفید با طعم تلخ آب گریپ فروت است. نارینجین آگلیکون نارینجین است و آنزیم‌های بیولوژیکی مختلف می‌توانند به حذف گلیکوزیدهای نارینجین برای تولید نارینجین کمک کنند، که سپس به متابولیت‌های دیگر تبدیل می‌شود. نارینجین و نارینجین هر دو دارای اثرات ضد التهابی هستند. نارینجین یک محصول طبیعی با منابع فراوان، طیف وسیعی از اثرات فارماکولوژیک، سمیت کم و عوارض جانبی سیستمیک کمی است که به عنوان یک عامل درمانی استفاده می‌شود. فراهمی زیستی خوراکی نارینجین در انسان تنها ۵ تا ۹ درصد گزارش شده است. فراهمی زیستی کمتر ممکن است ارتباط نزدیکی با متابولیسم گسترده نارینجین، دفع اول و اگزوسیتوز متابولیت‌ها داشته باشد. متابولیسم نارینجین فرآیند پیچیده‌ای است که توسط آنزیم‌های مختلف کاتالیز می‌شود.

آنزیم‌های فاز II نارینجین را در روده متابولیزه می‌کنند و متابولیت‌های فاز II آبدوست به‌دست‌آمده توسط پروتئین‌های انتقال‌دهنده خروجی از سلول به مجرای روده یا صفرا منتقل می‌شوند. مقداری نارینجین می‌تواند از طریق گردش خون روده ای به کبد منتقل شود و به متابولیت‌های گلوکوروئیددار و سولفات‌ها تبدیل شود که می‌توانند توسط اندام‌ها و بافت‌ها جذب شوند. شواهد قابل توجهی وجود دارد که نشان می‌دهد نارینجین فعالیت‌های بیولوژیکی قدرتمندی دارد و ایمنی نسبی برای سلامت انسان مفید است (Wu et al., ۲۰۲۵).

نارینجین اثرات بالقوه محافظت کبدی بر آسیب ناشی از استامینوفن (APAP^۲) دارد. فرآیندهای سلولی اصلی سمیت کبدی APAP افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری است. فاکتور ۲ مرتبط با فاکتور هسته ای اریترئوئید ۲ (Nrf۲) یک فاکتور رونویسی در استرس اکسیداتیو است که با بیان ژن‌های استرس اکسیداتیو و سم زدایی دارو، دفاع سلولی را در برابر سمیت و آسیب اکسیداتیو تنظیم می‌کند. Nrf۲ می‌تواند در برنامه ریزی مجدد متابولیسم، پاسخ ایمنی، تنظیم التهاب، تنظیم اتوفاژی، تنظیم التهاب و تنظیم پروتئین شرکت کند (Wu et al., ۲۰۲۲).

بیماری آلزایمر (AD) شایع‌ترین بیماری تخریب‌کننده عصبی است که با اختلال در عملکردهای شناختی فرد و زوال عقل پیشرونده همراه است. علت اصلی AD تجمع پروتئین تاو هیپرفسفریله، پلاک‌های آمیلوئید β و تانگل‌های نوروفیبریلاری (NFTs) است. مطالعات نشان داده‌اند که در غیاب درمان‌ها و داروهای موثر و ایمن، استروژن و مسیرهای پیام‌رسانی سلولی آن، اثرات محافظت‌کننده عصبی بر AD دارند. متأسفانه استروژن درمانی طولانی مدت می‌تواند عوارض جانبی غیرقابل پیش‌بینی مانند سرطان رحم ایجاد کند (Qiu et al., ۲۰۲۳).

به عنوان یک فیتواستروژن، نارینجین عوارض جانبی مضر کمی دارد و می‌تواند به گیرنده‌های استروژن (ERS) متصل شود تا اثرات بیولوژیکی شبیه استروژن را آغاز کند. مطالعات نشان داده‌اند که نارینجین بیان ER β را تحریک می‌کند، مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT را فعال می‌کند، و فعالیت گلیکوژن سنتاز کیناز β و فسفوریلاسیون پروتئین تاو را مهار می‌کند. به عنوان جایگزینی برای درمان طولانی مدت با استروژن، استفاده از نارینجین برای درمان ضد AD ارزشمند است. نارینجین توانایی بالایی در کیلاسیون آهن دارد که می‌تواند تشکیل پلاک‌های آمیلوئید را کاهش دهد. بنابراین، می‌توان از آن برای محافظت عصبی و پیشگیری از AD استفاده کرد. در همین حال، نارینجین همچنین می‌تواند نقص حافظه و اختلال در عملکردهای شناختی را با تنظیم مسیرهای متابولیسمی متعدد و اعمال اثرات محافظت عصبی در مدل‌های حیوانی AD بهبود بخشد (Choi et al., ۲۰۲۳). به عنوان مثال، بیان

² N-acetyl-p-aminophenol; APAP

مسیر پیام رسانی فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، پروتئین اتصال دهنده عنصر پاسخ cAMP (CREB)، گیرنده تروپومیوزین کیناز B (TrkB) نقش مهمی در بهبود یادگیری و حافظه دارد. $A\beta$ بیان TrkB و CREB را در هیپوکامپ مهار می کند. با این حال، نارینجین می تواند بیان BDNF، TrkB و CREB را در درازمدت بهبود بخشد و سیکلواکسیژناز-2 فعال شده را تحت شرایط التهابی کاهش دهد، در نتیجه نقص یادگیری و حافظه را در مدل بیماری آلزایمر بهبود بخشد. علاوه بر این، نارینجین مزایای درمانی ویژه ای در مدل بیماری آلزایمر القا شده با $A\beta$ از طریق سیستم رنین-آنژیوتانسین دارد. نارینجین نه تنها اختلال عملکرد کولینرژیک ناشی از $A\beta$ را بهبود می بخشد، بلکه آپوپتوز ناشی از $A\beta$ را نیز معکوس می کند، سطوح افزایش یافته کلسیم میتوکندری را حفظ می کند و سطح هم اکسیژناز-1 را در تمام نواحی مغز کاهش می دهد (Meng et al., 2021).

نشان داده شده است که نارینجین پاسخ التهابی، استرس اکسیداتیو و استرس شبکه آندوپلاسمی را با مهار مسیر پیام رسانی $TLR4/NF-kB$ کاهش می دهد. در نتیجه اختلال در عملکردهای شناختی و آسیب هیستوپاتولوژیک هیپوکامپ را در موش ها بهبود می بخشد (Dai et al., 2023).

به طور خلاصه، نارینجین می تواند از طریق مکانیسم های مختلفی از جمله مسیر پیام رسانی BDNF/CREB/TrkB، مسیر پیام رسانی $TLR4/NF-kB$ ، سیستم رنین-آنژیوتانسین، متابولیسم آمیلوئید β ، هیپرفسفوریلاسیون پروتئین تاو، استرس اکسیداتیو، سیستم استیل کولینرژیک، سیستم آپوپتوزیس، اثرات محافظت کننده عصبی را اعمال کند. نکته قابل توجه، نارینجین در درجه اول حافظه بلند مدت را در مدل های حیوانی AD با تنظیم اتوفژی، استرس اکسیداتیو و بیان تاو تقویت می کند (Hassan et al., 2022).

هرچند، با توجه به طعم تلخ نارینجین، یافتن مشتقات جایگزین با حفظ مزایای عملکردی آنها ضروری است. NDC^3 ، یک مشتق طبیعی نارینجین که به طور گسترده در غذا استفاده می شود، طعم شیرین و اثر آنتی اکسیدانی قوی دارد. این مطالعه نشان داد که NDC می تواند رسوب $A\beta$ را در مغز موش های AD تضعیف کند و میکروگلیا و آستروسیت های فعال شده اطراف پلاک را کاهش دهد و التهاب عصبی را مهار کند (Yang et al., 2018).

۱-۲-۱- معرفی بیماری های نورودژنراتیو و اهمیت مطالعه

بیماری های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون و صرع با تخریب تدریجی نورون ها همراه هستند و یکی از چالش های عمده بهداشتی و اجتماعی در قرن بیست و یکم محسوب می شوند. شیوع بالای این بیماری ها در جمعیت سالمند باعث افزایش بار اقتصادی و فشار بر سیستم های سلامت شده است.

³ Naringin dihydrochalcone

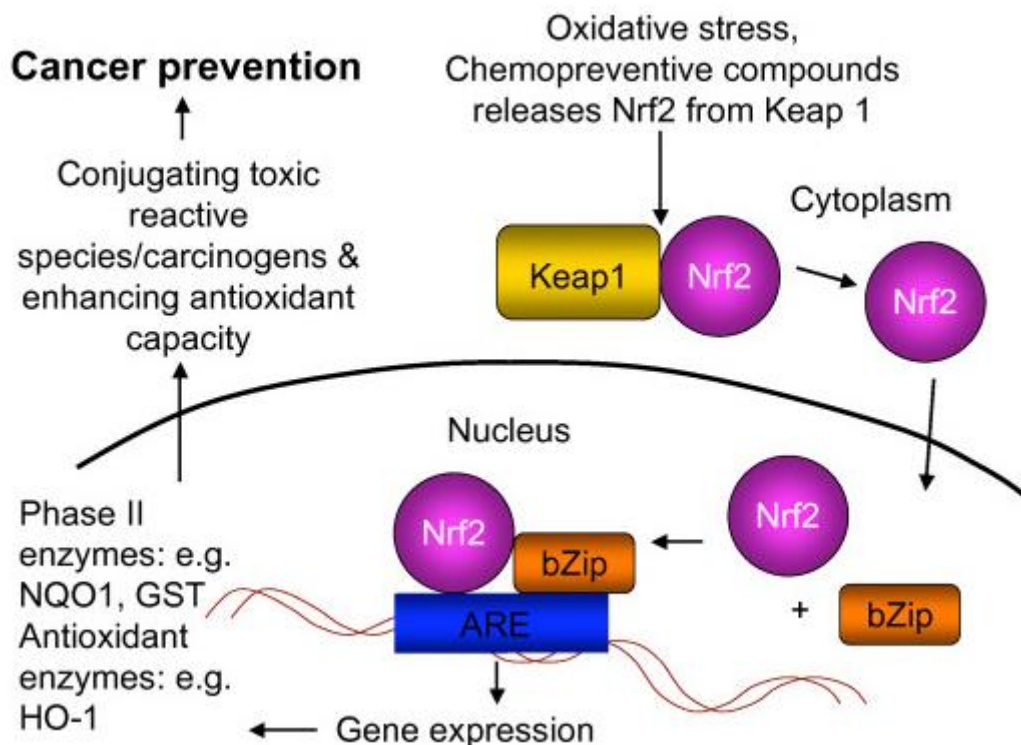
نورودژنراسیون معمولاً غیرقابل بازگشت است، زیرا نورون‌های بالغ توان محدودی برای بازسازی دارند، و اختلال عملکرد آنها منجر به کاهش حافظه، اختلالات شناختی و مشکلات رفتاری می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مسیرهای مولکولی مانند استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و آپوپتوز نقش کلیدی در شروع و پیشرفت این بیماری‌ها دارند. درک دقیق مکانیسم‌های سلولی و مولکولی نورودژنراسیون، به ویژه در هیپوکامپ که مرکز اصلی حافظه و یادگیری است، می‌تواند راهگشای توسعه روش‌های درمانی مؤثر و کم‌عارضه باشد. (Selkoe & Hardy, ۲۰۱۶; Hou et al., ۲۰۱۹)

۲-۲-۱- نقش استرس اکسیداتیو در نورودژنراسیون

استرس اکسیداتیو ناشی از تولید بیش از حد گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) و عدم تعادل بین آن‌ها و سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی است. این وضعیت منجر به تخریب لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شده و عملکرد سلول‌های عصبی را مختل می‌کند. شواهد نشان می‌دهد که افزایش ROS نه تنها مرگ نورونی را تشدید می‌کند، بلکه مسیرهای التهابی و آپوپتوز را نیز فعال می‌سازد. هیپوکامپ به دلیل فعالیت متابولیک بالا و میزان بالای ROS، حساسیت ویژه‌ای به استرس اکسیداتیو دارد. مطالعات حیوانی و انسانی نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ می‌تواند منجر به اختلال حافظه و کاهش انعطاف‌پذیری عصبی شود، بنابراین کنترل ROS و تقویت مسیرهای آنتی‌اکسیدانی برای محافظت نورون‌ها حیاتی است. (Gao et al., ۲۰۱۷; Butterfield & Halliwell, ۲۰۱۹)

۲-۲-۳- مسیر Keap1/Nrf2 و مکانیزم محافظتی آن

مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2 یکی از اصلی‌ترین مکانیسم‌های دفاع سلولی در برابر استرس اکسیداتیو است. در شرایط فیزیولوژیک، پروتئین Keap1 Nrf2 را در سیتوپلاسم نگه می‌دارد و از فعالیت آن جلوگیری می‌کند. با افزایش ROS، Keap1 از Nrf2 جدا شده و به هسته منتقل می‌شود. در آنجا با اتصال به عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (ARE)، بیان ژن‌های دفاعی مانند SOD، CAT و GPx را افزایش می‌دهد. اختلال در عملکرد این مسیر باعث افزایش حساسیت نورون‌ها به مرگ سلولی و آسیب هیپوکامپی می‌شود. به همین دلیل، تحریک Nrf2 یک استراتژی مهم برای کاهش آسیب اکسیداتیو و محافظت عصبی در مدل‌های نورودژنراتیو است. (Baird & Yamamoto, ۲۰۲۰; Dodson et al., ۲۰۱۹) (شکل ۱-۱).



شکل ۱-۱: نمای شماتیک مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE و نقش آن در پاسخ آنتی‌اکسیدانی سلولی. در شرایط استرس اکسیداتیو، Nrf2 از Keap1 جدا شده، به هسته منتقل می‌شود و با اتصال به عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (ARE)، بیان ژن‌های فاز II و آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند HO-1، NQO1 و GST را افزایش می‌دهد. (اقتباس شده از Kensler et al., 2007).

۴-۲-۱- آپوپتوز و نقش آن در نورودژنراسیون

آپوپتوز، یا مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، یکی از مکانیسم‌های کلیدی تخریب نورون‌ها در بیماری‌های نورودژنراتیو است. پروتئین‌های خانواده Bcl-2 مانند Bax و Bcl-2 نسبت بین بقای سلولی و مرگ نورونی را تعیین می‌کنند و افزایش نسبت Bax/Bcl-2 به عنوان شاخص آپوپتوز مورد استفاده قرار می‌گیرد. استرس اکسیداتیو ناشی از ROS مسیرهای آپوپتوتیک را فعال می‌کند و باعث تخریب هیپوکامپ و کاهش عملکرد شناختی می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که ترکیباتی که مسیر Keap1/Nrf2 را فعال می‌کنند می‌توانند آپوپتوز نورون‌ها را مهار کنند و به بهبود حافظه و یادگیری کمک نمایند. (Zhou et al., ۲۰۲۵; Almohaimeed et al., ۲۰۲۱).

۵-۲-۱- گیرنده‌ها و فاکتورهای رونویسی مرتبط با حفاظت عصبی

PGC-1 α یک فاکتور رونویسی کلیدی در بیوژنز میتوکندری و کنترل ROS است. کاهش بیان PGC-1 α باعث افزایش استرس اکسیداتیو و اختلال عملکرد میتوکندری می‌شود که نهایتاً حافظه را

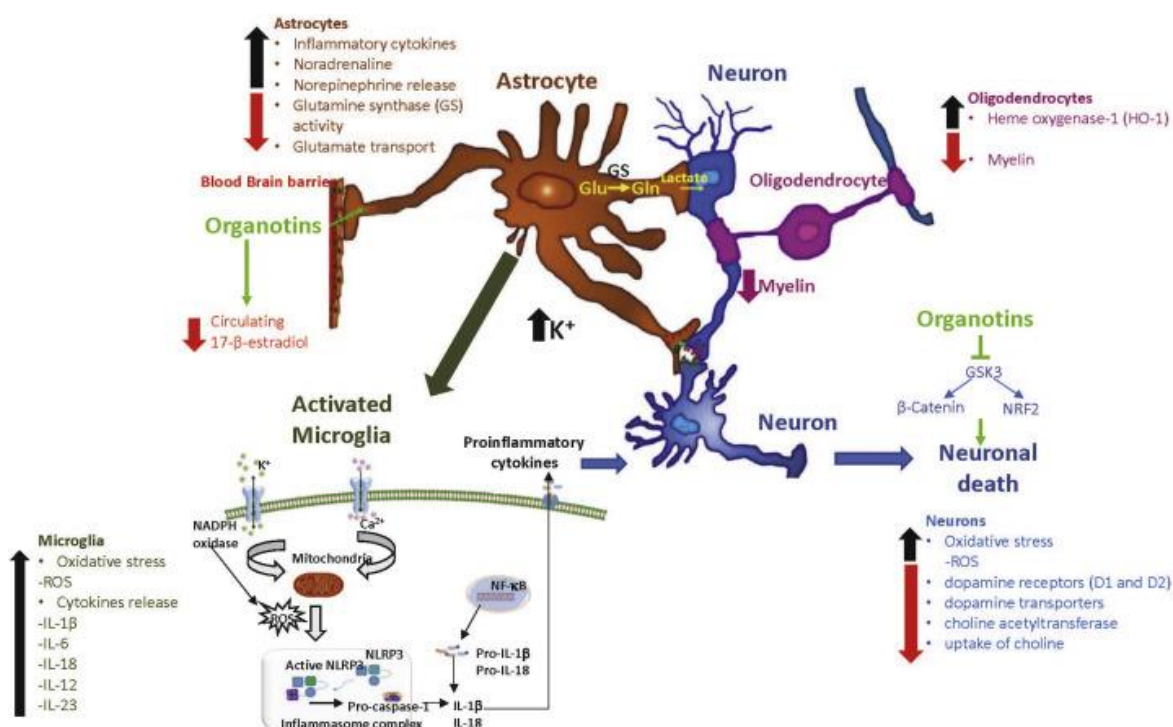
مختل می‌کند $PGC-1\alpha$. مسیر Keap1/Nrf2-ARE را فعال می‌کند و ژن‌های آنتی‌اکسیدان را تنظیم می‌نماید. تحقیقات نشان داده‌اند که تنظیم این مسیرها می‌تواند اثرات محافظت‌کننده عصبی داشته و آسیب هیپوکامپی ناشی از سموم محیطی مانند TMT را کاهش دهد (Rius-Pérez et al., 2020; Abu Shelbayeh et al., 2023).

۶-۲-۱- مدل نورودژنراتیو تری‌متیل‌تین (TMT)

تری‌متیل‌تین (Trimethyltin; TMT) یک ترکیب ارگانوتینی با خاصیت نوروتوکسیک قوی است که به‌طور انتخابی نورون‌های هیپوکامپ، به‌ویژه در نواحی CA3 و دنتیت ژایروس، را تحت تأثیر قرار می‌دهد. به دلیل این ویژگی، TMT به‌طور گسترده به‌عنوان یک مدل حیوانی معتبر برای القای نورودژنراسیون و مطالعه مکانیسم‌های آسیب عصبی مورد استفاده قرار می‌گیرد. تجویز TMT در مدل‌های حیوانی منجر به بروز تغییرات رفتاری قابل‌توجهی از جمله اختلال در یادگیری و حافظه، کاهش عملکرد شناختی و بروز تشنج می‌شود که شباهت زیادی به علائم مشاهده‌شده در برخی بیماری‌های نورودژنراتیو انسانی دارد.

در سطح سلولی و مولکولی، TMT با افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) موجب القای استرس اکسیداتیو شدید در هیپوکامپ می‌شود. این وضعیت با اختلال در عملکرد میتوکندری، آسیب به لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA و فعال‌سازی مسیرهای التهابی همراه است. همچنین، شواهد نشان می‌دهد که TMT از طریق فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز وابسته به میتوکندری، از جمله افزایش نسبت Bax/Bcl-2 و فعال‌سازی کاسپازها، موجب مرگ برنامه‌ریزی‌شده نورون‌ها می‌گردد. این مجموعه تغییرات در نهایت منجر به تخریب ساختاری هیپوکامپ و کاهش انعطاف‌پذیری عصبی می‌شود. به دلیل آسیب انتخابی هیپوکامپی و درگیری هم‌زمان استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز، مدل TMT ابزار مناسبی برای بررسی اثرات ترکیبات نورومحافظتی و آنتی‌اکسیدانی محسوب می‌شود. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که این مدل امکان ارزیابی دقیق مسیرهای مولکولی دخیل در نورودژنراسیون و بررسی کارایی ترکیبات طبیعی در کاهش آسیب عصبی را فراهم می‌کند. از این رو، استفاده از مدل TMT برای مطالعه اثرات محافظت‌کننده ترکیباتی مانند نارینجین، به‌ویژه در ارتباط با

کنترل استرس اکسیداتیو و حفظ عملکرد هیپوکامپ، از اهمیت بالایی برخوردار است (Pompili et al., ۲۰۲۳; Nurmasitoh et al., ۲۰۲۰). (شکل ۱-۲).



شکل ۱-۲: نمای شماتیک مکانیسم‌های نورودژنراتیو القا شده توسط ترکیبات ارگانوتین. فعال سازی میکروگلیا، استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری و مهار مسیر Nrf2 که منجر به مرگ نورونی می شود (اقتباس و ویرایش شده از Geloso et al., 2011).

۷-۲-۱. نارینجین و خواص فارماکولوژیک آن

نارینجین (Naringin) یک فلاونوئید طبیعی از گروه فلاونون‌ها است که به طور عمده در مرکباتی مانند گریپ فروت و پرتقال یافت می شود. از نظر ساختاری، نارینجین یک گلیکوزید فلاوانونی محسوب می شود که پس از متابولیسم در بدن به نارینجینین (Naringenin) تبدیل شده و اثرات زیستی خود را اعمال می کند. این ترکیب به دلیل ساختار فنولی خود، توانایی بالایی در مهار رادیکال های آزاد و خنثی سازی گونه های فعال اکسیژن (ROS) دارد و به همین دلیل به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی شناخته می شود.

مطالعات متعددی نشان داده اند که نارینجین از طریق کاهش تولید ROS، مهار پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی نظیر سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوکوتانیون پراکسیداز (GPX) نقش مهمی در حفظ تعادل اکسیداتیو سلول های عصبی ایفا می کند. علاوه

بر این، نارینجین با مهار فعال‌سازی مسیرهای التهابی وابسته به NF- κ B موجب کاهش بیان سایتوکاین‌های التهابی مانند TNF- α ، IL- 1β و IL-6 شده و التهاب عصبی را مهار می‌نماید. از منظر تنظیم مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی، شواهد حاکی از آن است که نارینجین با تعدیل نسبت پروتئین‌های Bax/Bcl-2، فعال‌سازی کاسپاز-3 را مهار کرده و در نتیجه از القای آپوپتوز نورونی جلوگیری می‌کند. این اثرات به‌ویژه در نواحی حساس مغز مانند هیپوکامپ اهمیت ویژه‌ای دارد، زیرا نورون‌های این ناحیه به‌شدت نسبت به استرس اکسیداتیو و آسیب‌های نوروٹوکسیک آسیب‌پذیر هستند. مطالعات حیوانی در مدل‌های مختلف نورودژنراتیو نشان داده‌اند که تجویز نارینجین موجب بهبود عملکرد شناختی، تقویت حافظه و یادگیری، و کاهش آسیب‌های ساختاری هیپوکامپ می‌شود. این اثرات نورومحافظتی با کاهش استرس اکسیداتیو، مهار التهاب عصبی و حفظ بقای نورونی همراه بوده است. بنابراین، نارینجین به‌عنوان یک ترکیب طبیعی با پتانسیل درمانی بالا، گزینه‌ای امیدبخش برای پیشگیری یا کاهش پیشرفت اختلالات نورودژنراتیو مرتبط با استرس اکسیداتیو و مرگ نورونی محسوب می‌شود (Wu et al., 2022; Choi et al., 2023).

۸-۲-۱- نقش نارینجین در مسیر Keap1/Nrf2 و بیومارکرهای اکسیداتیو

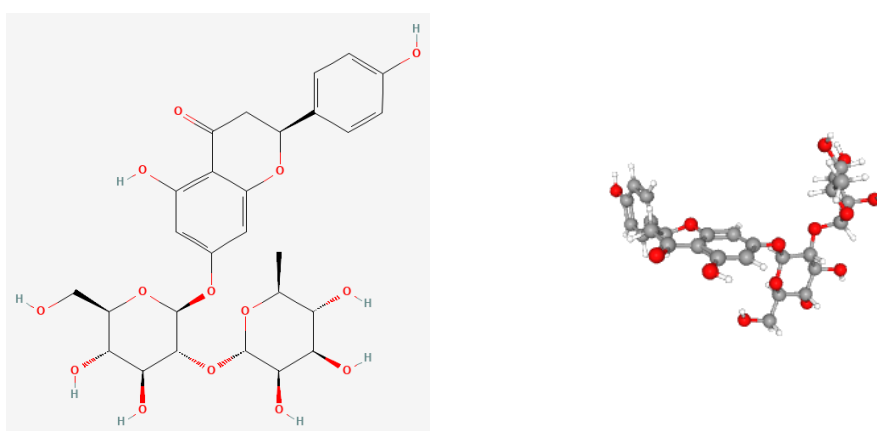
نارینجین به‌عنوان یک فلاونوئید پلی‌فنولی با زیست‌فراهمی مناسب، نقش قابل توجهی در تنظیم هموستاز اکسیداتیو سلول‌های عصبی ایفا می‌کند. یکی از مکانیسم‌های اصلی اثرات نورومحافظتی این ترکیب، تعدیل مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2 به‌عنوان محور مرکزی دفاع آنتی‌اکسیدانی سلول است. در شرایط فیزیولوژیک، فاکتور رونویسی Nrf2 به‌واسطه اتصال به پروتئین مهارکننده Keap1 در سیتوپلاسم نگه داشته شده و به‌طور مداوم دچار یوبیکوئیتیناسیون و تخریب پروتئازومی می‌شود. با این حال، در حضور نارینجین و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سلول، این تعامل مختل شده و Nrf2 آزاد شده به هسته سلول منتقل می‌گردد.

در هسته، Nrf2 با اتصال به عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (Antioxidant Response Elements; ARE) در ناحیه پروموتری ژن‌های هدف، موجب القای بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کلیدی از جمله سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT) و گلوٹاتیون پراکسیداز (GPx) می‌شود. افزایش بیان این آنزیم‌ها نقش اساسی در خنثی‌سازی گونه‌های فعال اکسیژن، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و حفظ عملکرد طبیعی میتوکندری ایفا می‌کند و در نتیجه از آسیب اکسیداتیو نورون‌ها جلوگیری به عمل می‌آورد.

شواهد حاصل از مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی نشان می‌دهد که تجویز نارینجین موجب کاهش معنی‌دار بیومارکرهای استرس اکسیداتیو نظیر مالون‌دی‌آلدهید (MDA) و افزایش سطوح گلوٹاتیون

احیاشده (GSH) در بافت مغز، به‌ویژه هیپوکامپ، می‌شود. این تغییرات بیانگر بهبود تعادل ردوکس سلولی و افزایش توان دفاعی نورون‌ها در برابر شرایط پاتولوژیک است. علاوه بر این، فعال‌سازی مسیر Nrf2 توسط نارینجین می‌تواند به‌صورت غیرمستقیم منجر به مهار مسیرهای التهابی وابسته به NF-κB و کاهش فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوزی مرتبط با تغییر نسبت Bax/Bcl-2 شود که مجموعاً بقای سلولی را تقویت می‌کند.

از آنجا که هیپوکامپ به دلیل فعالیت متابولیکی بالا و حساسیت ویژه به استرس اکسیداتیو، یکی از نخستین نواحی درگیر در فرآیند نورودژنراسیون محسوب می‌شود، تنظیم مسیر Keap1/Nrf2 توسط نارینجین اهمیت ویژه‌ای دارد. نتایج مطالعات گزارش کرده‌اند که نارینجین با کاهش آسیب اکسیداتیو هیپوکامپی، از تخریب نورونی جلوگیری کرده و موجب بهبود عملکردهای شناختی از جمله یادگیری و حافظه می‌شود. در مجموع، این شواهد نشان می‌دهد که نارینجین می‌تواند به‌عنوان یک تعدیل‌کننده طبیعی و مؤثر مسیر Keap1/Nrf2، نقش مهمی در کاهش تخریب عصبی و محافظت از ساختار و عملکرد هیپوکامپ در مدل‌های نورودژنراتیو ایفا کند (Dai et al., 2023; Hassan et al., 2022) (شکل ۱-۳).



شکل ۱-۳: نمای دوبعدی و سه‌بعدی ساختار شیمیایی نارینجین

(اقتباس شده از PubChem, CID: 442428)

۹-۲-۱- اثرات نارینجین بر عملکرد شناختی و حافظه

نارینجین به‌عنوان یک فلاونوئید طبیعی با خواص چندوجهی، قادر است از طریق تنظیم هم‌زمان چندین مسیر پیام‌رسانی حیاتی در سیستم عصبی مرکزی، نقص‌های شناختی و اختلالات حافظه را به‌طور معناداری بهبود بخشد. مطالعات نشان داده‌اند که یکی از مکانیسم‌های اصلی اثر نارینجین،

فعال سازی محور BDNF/CREB/TrkB است. افزایش بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF) و فسفریلاسیون پروتئین CREB منجر به تقویت انعطاف پذیری سیناپسی، افزایش بقای نورونی و بهبود فرآیندهای یادگیری و تثبیت حافظه، به ویژه در هیپوکامپ، می شود. فعال سازی گیرنده TrkB توسط BDNF نقش کلیدی در انتقال سیگنال های بقا و عملکرد شناختی ایفا می کند.

علاوه بر این، شواهد حاکی از آن است که نارینجین با تعدیل سیستم رنین-آنژیوتانسین مغزی، اثرات مخرب ناشی از افزایش آنژیوتانسین II از جمله تشدید استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و اختلال در جریان خون مغزی را کاهش می دهد. این اثر می تواند به طور غیرمستقیم در حفظ عملکرد شناختی و کاهش پیشرفت نورودژنراسیون نقش داشته باشد. از سوی دیگر، نارینجین از طریق تنظیم مسیرهای آپوپتوزی، شامل کاهش نسبت Bax/Bcl-2 و مهار فعال سازی کاسپازها، از مرگ برنامه ریزی شده نورون ها جلوگیری می کند.

مطالعات متعددی نشان داده اند که نارینجین با کاهش تولید گونه های فعال اکسیژن، افزایش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی و مهار مسیرهای التهابی وابسته به NF- κ B، به طور مؤثری استرس اکسیداتیو و التهاب عصبی را کاهش می دهد. این مجموعه اثرات منجر به افزایش بیان پروتئین های محافظت کننده عصبی، حفظ ساختار هیپوکامپ و بهبود عملکردهای شناختی در مدل های مختلف بیماری های نورودژنراتیو می شود. در مجموع، با توجه به اثرات همزمان نارینجین بر مسیرهای نوروتروفیک، آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدآپوپتوزی، این ترکیب به عنوان یک عامل طبیعی امیدوارکننده در پیشگیری یا درمان اختلالات نورودژنراتیو مطرح است

(Meng et al., 2021; Yang et al., 2018; Wu et al., 2022; Choi et al., 2023;)
Hassan et al., 2022; Dai et al., 2023; Yazdani et al., 2024; Wu et al., 2025;
(Spencer, 2009).

در پایان با توجه به موارد فوق، هدف از این مطالعه رسیدن به این سوال است که آیا نارینجین بر مسیر پیام رسانی Keap1/Nrf2 و بیومارکرهای اکسیداتیو در مدل نورودژنراسیون هیپوکامپی ناشی از تری متیل تین اثر دارد؟

۳-۱- ضرورت تحقیق

تری متیل تین (TMT) یک ترکیب ارگانوتین شناخته شده است که باعث تخریب عصبی گسترده در سیستم عصبی مرکزی (CNS) به ویژه در هیپوکامپ می شود. TMT به طور گسترده در صنعت و کشاورزی به عنوان تثبیت کننده حرارت پلاستیک، در رنگ های ضد رسوب بدنه کشتی ها و به عنوان قارچ کش استفاده می شود. برخلاف سایر مواد شیمیایی که صدمات مغزی گلوبال ایجاد می کنند،

TMT در درجه اول به سیستم لیمبیک، به ویژه هیپوکامپ آسیب می‌رساند. در حالی که سد خونی مغزی دست نخورده باقی می‌ماند. بنابراین، TMT اجازه می‌دهد تا تخریب عصبی خاص هیپوکامپ به راحتی حتی با یک بار تزریق و بدون تأثیر عوامل منتقله از خون ایجاد شود (Pompili et al., ۲۰۲۰). استرس اکسیداتیو عامل اصلی و پیامد بسیاری از اختلالات عصبی است. استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ و سایر مراکز عصبی بیماران مبتلا به آلزایمر یافت شده است (Rivera Antonio et al., ۲۰۲۵). نشان داده شده است که استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ می‌تواند عملکرد طبیعی آن را مختل کند و منجر به اختلالات شناختی شود. استرس اکسیداتیو ناشی از گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌تواند به غشای سلولی آسیب برساند و مولکول‌های بیولوژیکی مانند پروتئین‌ها، لیپیدها و اسیدهای نوکلئیک در مغز را تحت تأثیر قرار دهد و منجر به آپوپتوز شود (Dhapola et al., ۲۰۲۵). از طرفی، مسیر پیام‌رسانی Keap1-Nrf2 یک تنظیم‌کننده اصلی در پاسخ به حفاظت سلولی است که در شرایط استرس درون زاد و برون زاد ناشی از ROS (گونه‌های فعال اکسیژن) شرکت می‌کند. همچنین، نارینجین یک محصول طبیعی با منابع فراوان، طیف وسیعی از اثرات فارماکولوژیک، سمیت کم و عوارض جانبی سیستمیک کمی است که به عنوان یک عامل درمانی استفاده می‌شود. لذا مطالعه حاضر به ارزیابی اثر نارینجین بر مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2 و بیومارکرهای اکسیداتیو در مدل نورودژنراسیون هیپوکامپی ناشی از تری متیل تین می‌پردازد.

۴-۱- فرضیات تحقیق

۱. نارینجین بر مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE در مدل حیوانی نورودژنراسیون هیپوکامپ اثر دارد.
۲. بین مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE و آپوپتوز ناشی از تری متیل تین در سلول‌های هرمی هیپوکامپ ارتباط وجود دارد.
۳. نارینجین سبب کاهش بیومارکرهای اکسیداتیو در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مدل نورودژنراسیون القاء شده با تری متیل تین می‌گردد.
۴. نارینجین سبب کاهش آسیب بافتی در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مدل نورودژنراسیون القاء شده با تری متیل تین می‌گردد.

۵-۱- اهداف تحقیق

۵-۱-۱- هدف کلی

بررسی اثرات نورومحافظتی نارینجین بر مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و تغییرات بافتی هیپوکامپ در مدل حیوانی نورودژنراسیون القاشده با تری‌متیل‌تین.

۵-۱-۲- اهداف اختصاصی

۱. بررسی اثر نارینجین بر تنظیم مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE در هیپوکامپ موش‌های صحرایی مبتلا به نورودژنراسیون القاشده با تری‌متیل‌تین.
۲. بررسی ارتباط بین تغییرات مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE و فرآیند آپوپتوز ناشی از تری‌متیل‌تین در سلول‌های هرمی هیپوکامپ موش‌های صحرایی.
۳. بررسی اثر نارینجین بر بیومارکرهاي استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ موش‌های صحرایی در مدل نورودژنراسیون القاشده با تری‌متیل‌تین.
۴. ارزیابی اثر نارینجین بر میزان آسیب بافتی هیپوکامپ در موش‌های صحرایی مبتلا به نورودژنراسیون القاشده با تری‌متیل‌تین.

۶-۱- تعریف متغیرها

۶-۱-۱- نارینجین:

- **تعریف علمی:** نارینجین یک فلاونوئید طبیعی است که عمدتاً در مرکباتی مانند گریپ‌فروت و پرتقال تلخ یافت می‌شود و دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و نورومحافظتی است. این ترکیب قادر است مسیرهای پیام‌رسانی سلولی مهم از جمله Keap1/Nrf2 را فعال کرده و با کاهش گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) از نوروپاتیا در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت کند. (Wu et al., ۲۰۲۵)

- **تعریف عملیاتی:** نارینجین به صورت خوراکی یا تزریقی با دوز مشخص به موش‌های صحرایی مدل نورودژنراتیو ناشی از تری‌متیل‌تین (TMT) داده می‌شود. اثرات آن بر مسیر Keap1/Nrf2، بیومارکرهاي اکسیداتیو و آسیب بافتی هیپوکامپ از طریق روش‌های آزمایشگاهی استاندارد مانند وسترن بلات، ایمونوهیستوشیمی و سنجش MDA و GSH اندازه‌گیری می‌شود.

۲-۶-۱- مسیر پیام‌رسانی: Keap1/Nrf2/ARE

- **تعریف علمی:** این مسیر یک سیستم دفاعی کلیدی سلول در برابر استرس اکسیداتیو است. Nrf2 فاکتور رونویسی اصلی این مسیر است که تحت شرایط عادی توسط Keap1 مهار می‌شود، اما در شرایط استرس اکسیداتیو از Keap1 آزاد شده و به هسته سلول منتقل می‌شود و با اتصال به عناصر پاسخ آنتی‌اکسیدانی (ARE) بیان ژن‌های دفاعی مانند SOD، CAT، GPx و GSH را افزایش می‌دهد. (Baird & Yamamoto, ۲۰۲۰)
- **تعریف عملیاتی:** فعالیت این مسیر با اندازه‌گیری سطح پروتئین‌های Keap1 و Nrf2 در بافت هیپوکامپ موش‌ها و سنجش فعالیت ژن‌های ARE با روش‌هایی مانند PCR و وسترن بلات ارزیابی می‌شود.

۳-۶-۱- استرس اکسیداتیو:

- **تعریف علمی:** استرس اکسیداتیو به وضعیتی اطلاق می‌شود که در آن تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) بیش از توانایی سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی سلول است و منجر به آسیب لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA و اختلال عملکرد نورون‌ها می‌شود (Rivera Antonio et al., ۲۰۲۵).
- **تعریف عملیاتی:** استرس اکسیداتیو در هیپوکامپ با اندازه‌گیری شاخص‌های بیوشیمیایی شامل MDA، فعالیت آنزیم‌های SOD و CAT و سطح GSH تعیین می‌شود.

۴-۶-۱- آپوپتوز:

- **تعریف علمی:** آپوپتوز مرگ برنامه‌ریزی شده سلول است که به وسیله پروتئین‌های خانواده Bcl-2 و نسبت Bax/Bcl2 تنظیم می‌شود و نقش مهمی در تخریب نورون‌ها دارد (Zhou et al., ۲۰۲۵).
- **تعریف عملیاتی:** میزان آپوپتوز در سلول‌های هیپوکامپ با روش‌هایی مانند TUNEL و وسترن بلات برای Bax و Bcl2 و محاسبه نسبت Bax/Bcl2 ارزیابی می‌شود.

۵-۶-۱- آسیب بافتی هیپوکامپ:

- **تعریف علمی:** آسیب بافتی هیپوکامپ شامل تغییرات ساختاری و مورفولوژیک در سلول‌ها و بافت هیپوکامپ است که ناشی از استرس اکسیداتیو، آپوپتوز و اختلال عملکرد نورونی می‌باشد.

- **تعریف عملیاتی:** شدت آسیب بافتی با استفاده از رنگ آمیزی هیستوپاتولوژیک (H&E) و بررسی نکروز، تحلیل سلولی و تغییرات در نواحی CA₁ ، CA₃ و DG تعیین می شود.

فصل دوم

مروری بر تحقیقات انجام شده

۱-۲- پیشینه پژوهش‌های داخلی

در سال‌های اخیر، پژوهش‌های داخلی متعددی به بررسی نقش استرس اکسیداتیو، آسیب هیپوکامپی و اثرات ترکیبات طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی و نورومحافظتی پرداخته‌اند. با این حال، مطالعاتی که به‌طور هم‌زمان به مسیر Keap1/Nrf2/ARE، مدل نورودژنراتیو تری‌متیل‌تین و ترکیب نارینجین پرداخته باشند، محدود است.

عبداللهی و همکاران (۲۰۲۱) اثر هسپریدین را بر مسیر پیام‌رسانی BDNF/TrkB و شاخص‌های استرس اکسیداتیو در قشر مغز جنین موش‌های صحرایی مبتلا به نارسایی جفتی بررسی کردند. نتایج نشان داد که هسپریدین با کاهش سطح مالون‌دی‌آلدئید و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، سبب بهبود بیان BDNF و کاهش آسیب عصبی می‌شود. این مطالعه بر نقش فلاونوئیدها در تعدیل استرس اکسیداتیو و حفاظت عصبی تأکید دارد (Abdollahi et al., ۲۰۲۱).

نعمتی و همکاران (۲۰۲۵) اثر نارینجین را بر عملکرد شناختی، استرس اکسیداتیو، فعالیت سیستم کولینرژیک و مسیر CREB/BDNF در هیپوکامپ رت‌های دچار محدودیت رشد داخل رحمی بررسی کردند. نتایج نشان داد که نارینجین موجب بهبود یادگیری و حافظه، افزایش سطح BDNF و CREB فسفریله و کاهش آسیب سلولی در هیپوکامپ می‌شود. این یافته‌ها نقش نورومحافظتی نارینجین را در شرایط آسیب‌زا تأیید می‌کند (Nemati et al., ۲۰۲۵).

یزدانی و همکاران (۲۰۲۴) در یک مطالعه تجربی نشان دادند که نارینجین با کاهش استرس اکسیداتیو و مهار مسیرهای آپوپتوزی، سبب کاهش آسیب نورونی و بهبود عملکرد شناختی در مدل حیوانی اختلالات عصبی می‌شود. در این مطالعه کاهش نسبت Bax/Bcl-2 و کاهش مرگ سلولی در ناحیه هیپوکامپ گزارش شد که بیانگر اثر محافظتی نارینجین بر نورون‌های هیپوکامپی است (Yazdani et al., ۲۰۲۴).

یزدانی و همکاران (۲۰۲۴) در مطالعه‌ای دیگر با استفاده از روش‌های استریولوژیک نشان دادند که نارینجین موجب کاهش تراکم پلاک‌های آمیلوئید β و افزایش حجم ناحیه CA1 هیپوکامپ در مدل حیوانی آلزایمر می‌شود. این تغییرات با بهبود معنادار حافظه فضایی همراه بود و نقش نارینجین را در حفظ ساختار هیپوکامپ برجسته می‌کند (Yazdani et al., ۲۰۲۴).

المحیمید و همکاران (۲۰۲۱) اثرات محافظتی ترکیبات گیاهی را بر تغییرات ساختاری و مولکولی هیپوکامپ در رت‌های دیابتی بررسی کردند. نتایج نشان داد که کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو با بهبود ساختار هیپوکامپ و افزایش بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی همراه است. این مطالعه بر حساسیت

بالای هیپوکامپ نسبت به آسیب‌های اکسیداتیو و اهمیت ترکیبات طبیعی در محافظت عصبی تأکید دارد (Almohaimeed et al., ۲۰۲۱).

جمع‌بندی پیشینه پژوهش‌های داخلی

بررسی مطالعات داخلی نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوزی نقش مهمی در بروز آسیب‌های نورونی، به‌ویژه در ناحیه هیپوکامپ، ایفا می‌کنند. نتایج پژوهش‌ها حاکی از آن است که ترکیبات طبیعی از جمله فلاونوئیدها، به‌ویژه نارینجین، با دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و نورومحافظتی قادرند موجب بهبود عملکرد شناختی، کاهش آسیب نورونی و حفظ ساختار هیپوکامپ شوند. با این حال، مرور پیشینه داخلی نشان می‌دهد که علی‌رغم مطالعات انجام‌شده بر اثرات نارینجین بر استرس اکسیداتیو، مسیرهای نوروتروفیک و آپوپتوز، بررسی اثر این ترکیب بر مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE در مدل نورودژنراسیون القاشده توسط تری‌متیل‌تین به‌طور اختصاصی مورد توجه قرار نگرفته است. این خلأ پژوهشی، ضرورت انجام مطالعه حاضر را برای تبیین مکانیسم‌های مولکولی محافظت عصبی نارینجین در هیپوکامپ آشکار می‌سازد.

۲-۲- پیشینه پژوهش‌های خارجی

پژوهش‌های خارجی متعددی طی دهه‌های اخیر به بررسی نقش استرس اکسیداتیو، اختلال عملکرد میتوکندری، التهاب عصبی و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی در بروز بیماری‌های نورودژنراتیو پرداخته‌اند. این مطالعات نشان می‌دهند که هیپوکامپ به‌عنوان یکی از نواحی کلیدی مغز در یادگیری و حافظه، به‌طور ویژه‌ای در برابر آسیب‌های اکسیداتیو و نوروتوکسیک آسیب‌پذیر است. مطالعه Squire و Zola-Morgan (۱۹۹۱) از نخستین پژوهش‌هایی بود که نقش اساسی هیپوکامپ در تثبیت حافظه را مطرح کرد و نشان داد آسیب به این ناحیه منجر به اختلالات شناختی پایدار می‌شود. پس از آن، Eichenbaum (۲۰۰۴) با تمرکز بر سازمان عملکردی هیپوکامپ، نقش نواحی CA1 و CA3 را در پردازش و بازیابی اطلاعات حافظه‌ای برجسته ساخت. در ادامه، پژوهش‌های متعددی به نقش استرس اکسیداتیو در تخریب نورونی پرداختند. Barnham و همکاران (۲۰۰۴) و Uttara و همکاران (۲۰۰۹) گزارش کردند که افزایش گونه‌های فعال اکسیژن موجب آسیب لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شده و مسیرهای التهابی و آپوپتوزی را فعال می‌کند. Sultana و Butterfield (۲۰۱۰) نیز نشان دادند که استرس اکسیداتیو یکی از عوامل کلیدی در پیشرفت بیماری آلزایمر است.

در سال‌های بعد، توجه پژوهشگران به مسیرهای دفاع آنتی‌اکسیدانی معطوف شد. Kensler و همکاران (۲۰۰۷) مسیر Keap1/Nrf2/ARE را به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های دفاع سلولی در برابر استرس اکسیداتیو معرفی کردند. این مسیر با افزایش بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدانی نقش اساسی در بقای نورون‌ها ایفا می‌کند. Rojo و همکاران (۲۰۱۲) نیز با استفاده از مدل‌های Knockout نشان دادند که حذف Nrf2 حساسیت نورون‌ها به آسیب اکسیداتیو را به‌شدت افزایش می‌دهد.

از سوی دیگر، مدل‌های حیوانی نورودژنراسیون توسعه یافتند. Balaban و O'Callaghan (۱۹۹۰) نخستین بار نشان دادند که تری‌متیل‌تین (TMT) موجب تخریب انتخابی نورون‌های هیپوکامپی می‌شود. Chang (۱۹۹۰) و Ishida و همکاران (۱۹۹۷) گزارش کردند که TMT باعث افزایش ROS، التهاب عصبی و القای آپوپتوز در نواحی CA3 و دنتیت ژایروس می‌شود. بعدها، Lee و همکاران (۲۰۱۶) این مدل را به‌عنوان یک ابزار استاندارد برای مطالعه نورودژنراسیون هیپوکامپی معرفی کردند.

در دهه اخیر، تمرکز مطالعات بر ترکیبات طبیعی با خواص نورومحافظتی افزایش یافت. Spencer (۲۰۰۹) نقش فلاونوئیدها را در بهبود عملکرد شناختی و انعطاف‌پذیری سیناپسی برجسته کرد. در ادامه، Mandel و همکاران (۲۰۰۸) و Rius-Pérez و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند که ترکیبات پلی‌فنولی می‌توانند مسیرهای آنتی‌اکسیدانی و متابولیکی را تعدیل کنند.

نارینجین به‌عنوان یکی از فلاونوئیدهای مهم، مورد توجه ویژه قرار گرفت. Yang و همکاران (۲۰۱۸) نشان دادند که نارینجین موجب بهبود حافظه و کاهش آسیب هیپوکامپی در مدل ترانس ژنیک آلزایمر می‌شود. Meng و همکاران (۲۰۲۱) گزارش کردند که نارینجین با تنظیم مسیرهای متابولیکی و کاهش استرس اکسیداتیو، نقص‌های شناختی را به‌طور معناداری بهبود می‌بخشد.

مطالعات بعدی نشان دادند که نارینجین علاوه بر اثرات آنتی‌اکسیدانی، مسیرهای نوروتروفیک را نیز فعال می‌کند. Hassan و همکاران (۲۰۲۲) و Wu و همکاران (۲۰۲۲) گزارش کردند که نارینجین با فعال‌سازی مسیر Keap1/Nrf2/ARE، افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش آپوپتوز، از نورون‌های هیپوکامپی محافظت می‌کند. همچنین، Choi و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که نارینجین موجب بهبود LTP و بازیابی حافظه در مدل‌های آلزایمر می‌شود.

در ارتباط با مدل TMT، Pompili و همکاران (۲۰۲۰) و Nurmasitoh و همکاران (۲۰۲۳) گزارش کردند که TMT باعث تخریب شدید هیپوکامپ، اختلال حافظه و فعال‌سازی مسیرهای التهابی و آپوپتوز می‌شود. این مطالعات تأکید دارند که استفاده از ترکیبات آنتی‌اکسیدانی می‌تواند اثرات مخرب TMT را کاهش دهد.

مطالعات جدیدتر نشان داده‌اند که فعال‌سازی Nrf2 یک راهبرد درمانی نوین در نورودژنراسیون است. Baird و Yamamoto (۲۰۲۰) و Bhat و همکاران (۲۰۲۴) نشان دادند که تقویت این مسیر موجب بهبود عملکرد میتوکندری، کاهش ROS و افزایش بقای نورونی می‌شود.

جمع‌بندی پیشینه پژوهش‌های خارجی

بررسی مطالعات خارجی نشان می‌دهد که استرس اکسیداتیو، التهاب عصبی و اختلال در مسیرهای آنتی‌اکسیدانی نقش محوری در بروز نورودژنراسیون، به‌ویژه در هیپوکامپ، دارند. مسیر Keap1/Nrf2/ARE به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های دفاع سلولی، هدفی کلیدی برای مداخلات درمانی محسوب می‌شود. همچنین، نارینجین به‌عنوان یک فلاونوئید طبیعی با اثرات چندوجهی، توان بالقوه‌ای در کاهش آسیب‌های نورونی و بهبود عملکرد شناختی نشان داده است. با این حال، بررسی هم‌زمان اثر نارینجین بر مسیر Keap1/Nrf2/ARE، آپوپتوز و بیومارکرهای اکسیداتیو در مدل نورودژنراسیون هیپوکامپی القاشده با تری‌متیل‌تین به‌طور کامل انجام نشده است که این خلأ پژوهشی، اهمیت و نوآوری مطالعه حاضر را توجیه می‌کند.

با توجه به مرور جامع پیشینه پژوهش‌های داخلی و خارجی، مشخص شد که استرس اکسیداتیو، اختلال در مسیرهای دفاعی آنتی‌اکسیدانی و فعال‌سازی فرآیندهای آپوپتوزی نقش اساسی در بروز نورودژنراسیون هیپوکامپی ایفا می‌کنند. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که مسیر پیام‌رسانی Keap1/Nrf2/ARE به‌عنوان یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های محافظت سلولی در برابر استرس اکسیداتیو، هدفی مناسب برای مداخلات درمانی محسوب می‌شود. از سوی دیگر، نارینجین به‌عنوان یک فلاونوئید طبیعی با خواص نورومحافظتی، آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی، پتانسیل قابل‌توجهی در کاهش آسیب‌های عصبی نشان داده است. با این حال، بررسی هم‌زمان اثر نارینجین بر مسیر Keap1/Nrf2/ARE، بیومارکرهای اکسیداتیو و تغییرات بافتی هیپوکامپ در مدل نورودژنراسیون القاشده توسط تری‌متیل‌تین به‌طور کامل مورد بررسی قرار نگرفته است. بر این اساس، در فصل سوم به تشریح مواد و روش‌های به‌کاررفته در این پژوهش، شامل طراحی مدل حیوانی، نحوه القای نورودژنراسیون با تری‌متیل‌تین، تجویز نارینجین و روش‌های ارزیابی مولکولی، بیوشیمیایی و بافت‌شناسی پرداخته می‌شود.

منابع

Abdollahi, H., Edalatmanesh, M. A., Hosseini, E., & Foroozanfar, M. (2021). The effects of hesperidin on BDNF/TrkB signaling pathway and oxidative stress parameters in the cerebral cortex of the utero-placental insufficiency fetal rat model. *Basic and Clinical Neuroscience*, 12(4), 511–522. <https://doi.org/10.32598/bcn.2021.2187.1>

Abu Shelbayeh, O., Arroum, T., Morris, S., & Busch, K. B. (2023). PGC-1 α is a master regulator of mitochondrial lifecycle and ROS stress response. *Antioxidants*, 12(5), Article 1075. <https://doi.org/10.3390/antiox12051075>

ALmohaimed, H. M., Mohammedsaleh, Z. M., Batawi, A. H., Balgoon, M. J., Ramadan, O. I., Baz, H. A., Al Jaouni, S., & Ayuob, N. N. (2021). Synergistic anti-inflammatory and neuroprotective effects of *Cinnamomum cassia* and *Zingiber officinale* alleviate diabetes-induced hippocampal changes in male albino rats: Structural and molecular evidence. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 9, Article 727049. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.727049>

Amaral, D. G., & Lavenex, P. (2007). Hippocampal neuroanatomy. In P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, & J. O'Keefe (Eds.), *The hippocampus book* (pp. 37–114). Oxford University Press.

Andersen, P., Morris, R., Amaral, D., Bliss, T., & O'Keefe, J. (2007). *The hippocampus book*. Oxford University Press.

Bae, T., & Kwak, M. K. (2024). Kelch-like ECH-associated protein 1/nuclear factor erythroid 2-related factor 2 pathway and its interplay with oncogenes in lung tumorigenesis. *Journal of Cancer Prevention*, 29(4), 89–98. <https://doi.org/10.15430/JCP.24.021>

Baird, L., & Yamamoto, M. (2020). The molecular mechanisms regulating the KEAP1-NRF2 pathway. *Molecular and Cellular Biology*, 40(13), Article e00099-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00099-20>

Baird, L., Suzuki, T., Takahashi, Y., Hishinuma, E., Saigusa, D., & Yamamoto, M. (2020). Geldanamycin-derived HSP90 inhibitors are synthetic lethal with NRF2. *Molecular and Cellular Biology*, 40(22), Article e00377-20. <https://doi.org/10.1128/MCB.00377-20>

Balaban, C. D., & O'Callaghan, J. P. (1990). Trimethyltin-induced neuronal damage in the rat brain. *Brain Research*, 512(1), 92–102.

Barnham, K. J., Masters, C. L., & Bush, A. I. (2004). Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(3), 205–214. <https://doi.org/10.1038/nrd1330>

Bhat, A. A., Moglad, E., Goyal, A., Afzal, M., Thapa, R., Almalki, W. H., Kazmi, I., Alzarea, S. I., Ali, H., Gaur, A., Singh, T. G., Singh, S. K., Dua, K., & Gupta, G. (2024). Nrf2 pathways in neuroprotection: Alleviating mitochondrial dysfunction and cognitive

impairment in aging. *Life Sciences*, 357, Article 123056.
<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2024.123056>

Butterfield, D. A., & Boyd-Kimball, D. (2018). Oxidative stress, amyloid- β peptide, and altered key molecular pathways in the pathogenesis and progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 62(3), 1345–1367. <https://doi.org/10.3233/JAD-170901>

Butterfield, D. A., & Halliwell, B. (2019). Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(3), 148–160.
<https://doi.org/10.1038/s41583-019-0132-6>

Buzsáki, G., & Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal–entorhinal system. *Nature Neuroscience*, 16(2), 130–138.
<https://doi.org/10.1038/nn.3304>

Cardona, F. (2024). Special issue “Mechanisms and novel therapeutic approaches for neurodegenerative diseases”. *Biomedicines*, 12(11), Article 2554.
<https://doi.org/10.3390/biomedicines12112554>

Chang, L. W. (1990). Neurotoxic effects of trimethyltin. *Neurotoxicology*, 11(3), 515–536.

Chen, Z., & Zhong, C. (2008). Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 24(4), 366–370. <https://doi.org/10.1007/s12264-008-0366-0>

Choi, G. Y., Kim, H. B., Hwang, E. S., Park, H. S., Cho, J. M., Ham, Y. K., Kim, J. H., Mun, M. K., Maeng, S., & Park, J. H. (2023). Naringin enhances long-term potentiation and recovers learning and memory deficits of amyloid-beta induced Alzheimer's disease-like behavioral rat model. *Neurotoxicology*, 95, 35–45.
<https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.12.007>

Choi, J. Y., Kang, S., Tran, M. N., Lee, S., Ryu, S. M., Chae, S. W., Kim, D. H., Lee, Y. E., Jeong, S., Moon, C., Kim, J. S., & Lee, S. I. (2024). Antiepileptic and neuroprotective effects of *Rheum tanguticum* root extract on trimethyltin-induced epilepsy and neurodegeneration: In vivo and in silico analyses. *Journal of Integrative Neuroscience*, 23(6), Article 122. <https://doi.org/10.31083/j.jin2306122>

Choi, Y., Kim, H., & Lee, S. (2023). Neuroprotective effects of naringin in animal models of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 167(2), 234–250.
<https://doi.org/10.1111/jnc.15902>

Dai, X. J., Jia, Y., Cao, R., & Zhou, M. N. (2023). Naringin prevents cognitive dysfunction in aging rats by inhibiting toll-like receptor 4 (TLR4)/NF- κ B pathway and endoplasmic reticulum stress. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2023, Article 2919811. <https://doi.org/10.1155/2023/2919811>

Dai, Y., Zhang, Y., & Wang, X. (2023). Neuroprotective effects of naringenin against oxidative stress and neuroinflammation. *Frontiers in Neuroscience*, 17, Article 1234. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.001234>

Dhapola, R., Kumari, S., Sharma, P., Vellingiri, B., & HariKrishnaReddy, D. (2025). Advancements in autophagy perturbations in Alzheimer's disease: Molecular aspects and therapeutics. *Brain Research*, 1851, Article 149494. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149494>

Dolrahman, N., & Thong-Asa, W. (2024). Beta-sitosterol mitigates cognitive deficit and hippocampal neurodegeneration in mice with trimethyltin-induced toxicity. *Experimental Animals*, 73(4), 433–445. <https://doi.org/10.1538/expanim.24-0021>

Dringen, R. (2000). Metabolism and functions of glutathione in brain. *Progress in Neurobiology*, 62(6), 649–671. [https://doi.org/10.1016/S0301-0082\(00\)00060-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0082(00)00060-X)

Eichenbaum, H. (2004). Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(10), 775–787. <https://doi.org/10.1038/nrn1519>

Gao, X., Chen, H., Schwarzschild, M. A., & Ascherio, A. (2017). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: Mechanisms and therapeutic strategies. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017, Article 2525967. <https://doi.org/10.1155/2017/2525967>

Geloso, M. C., Corvino, V., Marchese, E., Serrano, A., Michetti, F., & D'Ambrosi, N. (2011). Trimethyltin-induced hippocampal degeneration as a tool to investigate neurodegenerative processes. *Neurotoxicology*, 32(6), 729–738.

Hassan, H. M., Elnagar, M. R., Abdelrazik, E., Mahdi, M. R., Hamza, E., Elattar, E. M., ElNashar, E. M., Alghamdi, M. A., Al-Qahtani, Z., Al-Khater, K. M., Aldahhan, R. A., & ELdesoqui, M. (2022). Neuroprotective effect of naringin against cerebellar changes in Alzheimer's disease through modulation of autophagy, oxidative stress and tau expression: An experimental study. *Frontiers in Neuroanatomy*, 16, Article 1012422. <https://doi.org/10.3389/fnana.2022.1012422>

Ishida, N., Akaike, M., Tsutsumi, S., Kanai, H., Masui, H., Sadamatsu, M., & Kuroda, Y. (1997). Trimethyltin-induced neuronal degeneration in the rat hippocampus. *Neurochemical International*, 30(6), 613–620.

Jiang, T., et al. (2021). Nrf2 as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology*, 200, Article 101981. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2021.101981>

Kensler, T. W., Wakabayashi, N., & Biswal, S. (2007). Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1–Nrf2–ARE pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 89–116. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>

- Kensler, T. W., Wakabayashi, N., & Biswal, S. (2007). Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1–Nrf2–ARE pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 89–116. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120505.105046>
- Kobayashi, M., Li, L., Iwamoto, N., Nakajima-Takagi, Y., Kaneko, H., & Yamamoto, M. (2009). The antioxidant defense system Keap1–Nrf2 controls inflammation. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66(22), 4537–4547. <https://doi.org/10.1007/s00018-009-0153-0>
- Kruggers, H. J., Hoogenraad, C. C., & Groc, L. (2017). Stress hormones and AMPA receptor trafficking in synaptic plasticity and memory. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(10), 675–681. <https://doi.org/10.1038/nrn2913>
- Lee, S., Yang, M., Kim, J., Kang, S., Kim, J., Kim, J. C., Jung, C., Shin, T., Kim, S. H., & Moon, C. (2016). Trimethyltin-induced hippocampal neurodegeneration: A mechanism-based review. *Brain Research Bulletin*, 125, 187–99. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.07.010>
- Li, N., Hao, L., Li, S., Deng, J., Yu, F., Zhang, J., Nie, A., & Hu, X. (2024). The NRF-2/HO-1 signaling pathway: A promising therapeutic target for metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease. *Journal of Inflammation Research*, 17, 8061–8083. <https://doi.org/10.2147/JIR.S490418>
- Li, W., et al. (2024). Oxidative stress in neurodegeneration: Mechanisms and therapeutic strategies. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 17, Article 1002351. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2024.1002351>
- Lin, Z., Wang, G., Gu, W., Zhao, S., Shen, Z., Liu, W., Zheng, G., Chen, B., Cai, Y., Li, M., Wan, C. C., & Yan, T. (2022). Exploration of the protective mechanism of naringin in the acetaminophen-induced hepatic injury by metabolomics. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022, Article 7138194. <https://doi.org/10.1155/2022/7138194>
- Mandel, S., Amit, T., Weinreb, O., & Youdim, M. B. (2008). Understanding the neuroprotective mechanisms of green tea polyphenols in neurodegenerative diseases. *Journal of Nutrition Biochemistry*, 19(6), 347–356. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2007.12.009>
- Mattson, M. P. (2006). Neuronal life-and-death signaling, apoptosis, and neurodegenerative disorders. *Antioxidants & Redox Signaling*, 8(11-12), 1997–2006. <https://doi.org/10.1089/ars.2006.8.1997>
- Meng, X., Fu, M., Wang, S., Chen, W., Wang, J., & Zhang, N. (2021). Naringin ameliorates memory deficits and exerts neuroprotective effects in a mouse model of Alzheimer's disease by regulating multiple metabolic pathways. *Molecular Medicine Reports*, 23(5), 1–13. <https://doi.org/10.3892/mmr.2021.11971>
- Mitrović, N., Adžić Bukvić, M., Zarić Kontić, M., Dragić, M., Petrović, S., Paunović, M., Vučić, V., & Grković, I. (2024). Flaxseed oil alleviates trimethyltin-induced cell injury

and inhibits the pro-inflammatory activation of astrocytes in the hippocampus of female rats. *Cells*, 13(14), Article 1184. <https://doi.org/10.3390/cells13141184>

Morrison, J. H., & Baxter, M. G. (2012). The ageing cortical synapse: Hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(4), 240–250. <https://doi.org/10.1038/nrn3202>

Nemati, S., Edalatmanesh, M. A., & Forouzanfar, M. (2025). The effect of naringin on cognitive function, oxidative stress, cholinergic activity, CREB/BDNF signaling and hippocampal cell damage in offspring rats with utero-placental insufficiency-induced intrauterine growth restriction. *Brain Research*, 1849, Article 149448. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2025.149448>

Neves, G., Cooke, S. F., & Bliss, T. V. (2008). Synaptic plasticity, memory and the hippocampus: A neural network approach to causality. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(1), 65–75. <https://doi.org/10.1038/nrn2303>

Ngo, V., & Duennwald, M. L. (2022). Nrf2 and oxidative stress: A general overview of mechanisms and implications in human disease. *Antioxidants*, 11(12), Article 2345. <https://doi.org/10.3390/antiox11122345>

Nurmasitoh, T., Sari, D. C. R., & Susilowati, R. (2023). Moderate-intensity intermittent exercise prevents memory deficit, hippocampal neuron loss, and elevated level of Alzheimer's dementia markers in the hippocampus of trimethyltin-induced rats. *Annals of Anatomy*, 249, Article 152103. <https://doi.org/10.1016/j.aanat.2023.152103>

Nurmasitoh, T., et al. (2023). TMT-induced neurodegeneration in rodents: Behavioral and molecular evidence. *Neurotoxicity Research*, 45(1), 120–138. <https://doi.org/10.1007/s12640-023-00646-5>

Palop, J. J., & Mucke, L. (2010). Amyloid- β -induced neuronal dysfunction in Alzheimer's disease: From synapses toward neural networks. *Nature Neuroscience*, 13(7), 812–818. <https://doi.org/10.1038/nn.2583>

Pershina, E. V., Chernomorets, I. Y., Fedorov, D. A., & Arkhipov, V. I. (2023). Pharmacological modulation of excitotoxicity through the combined use of NMDA receptor inhibition and group III mGlu activation reduces TMT-induced neurodegeneration in the rat hippocampus. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(9), Article 8249. <https://doi.org/10.3390/ijms24098249>

Pompili, E., Fabrizi, C., Fumagalli, L., & Fornai, F. (2020). Autophagy in trimethyltin-induced neurodegeneration. *Journal of Neural Transmission*, 127(7), 987–998. <https://doi.org/10.1007/s00702-020-02210-1>

Pompili, E., et al. (2020). Trimethyltin as a selective hippocampal neurotoxin: Mechanisms and models. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 118, 120–135. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.07.033>

- Qiu, Q., Lei, X., Wang, Y., Xiong, H., Xu, Y., Sun, H., Xu, H., & Zhang, N. (2023). Naringin protects against tau hyperphosphorylation in A β 25-35-injured PC12 cells through modulation of ER, PI3K/AKT, and GSK-3 β signaling pathways. *Behavioural Neurology*, 2023, Article 1857330. <https://doi.org/10.1155/2023/1857330>
- Rius-Pérez, S., Torres-Cuevas, I., Millán, I., Ortega, Á. L., & Pérez, S. (2020). PGC-1 α , inflammation, and oxidative stress: An integrative view in metabolism. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020(1), Article 1452696. <https://doi.org/10.1155/2020/1452696>
- Rivera Antonio, A. M., Padilla Martínez, I. I., Torres-Ramos, M. A., & Rosales-Hernández, M. C. (2025). Myeloperoxidase as a therapeutic target for oxidative damage in Alzheimer's disease. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 40(1), Article 2456282. <https://doi.org/10.1080/14756366.2025.2456282>
- Rojo, A. I., Rada, P., & Cuadrado, A. (2012). NF-E2-related factor 2-dependent antioxidant response and cell survival: Lessons from Nrf2-knockout mice. *Antioxidants & Redox Signaling*, 17(10), 1555–1570. <https://doi.org/10.1089/ars.2012.4695>
- Small, S. A., Schobel, S. A., Buxton, R. B., Witter, M. P., & Barnes, C. A. (2011). A pathophysiological framework of hippocampal dysfunction in ageing and disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(10), 585–601. <https://doi.org/10.1038/nrn3085>
- Spencer, J. P. (2009). The impact of flavonoids on memory: Physiological and molecular considerations. *Chemical Society Reviews*, 38(4), 1152–1161. <https://doi.org/10.1039/B800422F>
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380–1386. <https://doi.org/10.1126/science.1896849>
- Sultana, R., & Butterfield, D. A. (2010). Role of oxidative stress in the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 19(1), 341–353. <https://doi.org/10.3233/JAD-2010-1222>
- Suzuki, T., & Yamamoto, M. (2015). Molecular basis of the Keap1–Nrf2 system. *Free Radical Biology & Medicine*, 88, 93–100. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.006>
- Tang, S., Zhang, Y., Botchway, B. O. A., Wang, X., Huang, M., & Liu, X. (2025). Epigallocatechin-3-gallate inhibits oxidative stress through the Keap1/Nrf2 signaling pathway to improve Alzheimer disease. *Molecular Neurobiology*, 62(3), 3493–3507. <https://doi.org/10.1007/s12035-024-04498-6>
- Uttara, B., Singh, A. V., Zamboni, P., & Mahajan, R. T. (2009). Oxidative stress and neurodegenerative diseases: A review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. *Current Neuropharmacology*, 7(1), 65–74. <https://doi.org/10.2174/157015909787602823>

Wang, X., & Michaelis, E. K. (2010). Selective neuronal vulnerability to oxidative stress in the brain. *Journal of Alzheimer's Disease*, 20(Suppl. 2), S427–S443.

Wang, X., Wang, W., Li, L., Perry, G., Lee, H. G., & Zhu, X. (2020). Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1866(5), Article 165715.
<https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2020.165715>

Wang, W., Wang, W. P., Zhang, G. L., Wu, Y. F., Xie, T., Kan, M. C., Fang, H. B., & Wang, H. C. (2013). Activation of Nrf2-ARE signal pathway in hippocampus of amygdala kindling rats. *Neuroscience Letters*, 543, 58–63.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.03.038>

Wu, H., Li, S., & Chen, Y. (2022). Naringenin activates Keap1/Nrf2/ARE pathway and protects hippocampal neurons in animal models of neurodegeneration. *Neurochemistry International*, 155, Article 105277. <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2022.105277>

Wu, Q., Yu, P., Bi, Y., Li, Z., Guo, W., Chen, Y., & Duan, Z. (2022). Naringin regulates mitochondrial dynamics to protect against acetaminophen-induced hepatotoxicity by activating the AMPK/Nrf2 signaling pathway in vitro. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 55, Article e12040. <https://doi.org/10.1590/1414-431X2022e12040>

Wu, X., et al. (2022). Naringin and neuroprotection: Mechanistic insights and therapeutic potential. *Pharmacological Research*, 176, Article 106049.
<https://doi.org/10.1016/j.phrs.2022.106049>

Wu, X., Wu, H., Zhong, M., Chen, Y., Su, W., & Li, P. (2025). Epigenetic regulation by naringenin and naringin: A literature review focused on the mechanisms underlying its pharmacological effects. *Fitoterapia*, 181, Article 106353.
<https://doi.org/10.1016/j.fitote.2024.106353>

Xia, S., & Ma, R. (2024). Tributyltin chloride induces chondrocyte damage through the activation of NLRP3-mediated inflammation and pyroptosis. *Molecular Medicine Reports*, 30(1), Article 122. <https://doi.org/10.3892/mmr.2024.13247>

Yang, W., Zhou, K., Zhou, Y., An, Y., Hu, T., Lu, J., Huang, S., & Pei, G. (2018). Naringin dihydrochalcone ameliorates cognitive deficits and neuropathology in APP/PS1 transgenic mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10, Article 169.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00169>

Yazdani, A., Rezaei, N., & Mohammadi, M. (2024). Naringenin ameliorates cognitive deficits and hippocampal neuronal damage: Role of oxidative stress and apoptosis pathways. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 107, Article 109089.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2024.109089>

Yazdani, F., Jahanshahi, M., Elyasi, L., & Badeli Sarkala, H. (2024). Naringin reduced the density and total number of A β plaques and restored memory function and volume of hippocampal CA1 area in Alzheimer's disease model rats: A stereological study. *Iranian*

Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences, 18(1), Article e138212.
<https://doi.org/10.5812/ijpbs-138212>

Zhang, D. D., Lo, S. C., Cross, J. V., Templeton, D. J., & Hannink, M. (2013). Keap1 is a redox-regulated substrate adaptor protein for a Cul3-dependent ubiquitin ligase complex. *Molecular and Cellular Biology*, 23(24), 8137–8146.
<https://doi.org/10.1128/MCB.23.24.8137-8146.2003>

Zhang, L., Wang, H., Fan, Y., Gao, Y., & Li, X. (2021). Flavonoids as potential neuroprotectants in neurodegenerative diseases. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 13, Article 673481. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.673481>

Zhang, Y., Zhu, W., Xiao, Y., Kramer, A. F., & Lin, Y. (2024). A systematic review and meta-analysis of older adults' cognitive impairments and effects on road safety. In *Proceedings of the Human Factors and Ergonomics Society Annual Meeting*, 68(1), 1279–1286. <https://doi.org/10.1177/1071181324681310>

Zhou, X., Yang, X., Liu, X., Jiang, L., & Jiang, Y. (2025). Hexavalent chromium (Cr6+) induces oxidative stress, inflammatory response, apoptosis, and DNA damage in the liver of largemouth bass by inhibiting the Nrf2-Keap1 signal pathway. *Fish Physiology and Biochemistry*, 51(2), Article 53. <https://doi.org/10.1007/s10695-025-01469-z>

Bae, T., & Kwak, M.-K. (2024). Kelch-like ECH-associated Protein 1/Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2 Pathway and Its Interplay with Oncogenes in Lung Tumorigenesis. *Journal of Cancer Prevention*, 29(4), 89.

Baird, L., Suzuki, T., Takahashi, Y., Hishinuma, E., Saigusa, D., & Yamamoto, M. (2020). Geldanamycin-derived HSP90 inhibitors are synthetic lethal with NRF2. *Molecular and Cellular Biology*, 40(22), e00377-00320.

Dhapola, R., Kumari, S., Sharma, P., Vellingiri, B., & Harikrishnareddy, D. (2025). Advancements in autophagy perturbations in alzheimer's disease: molecular aspects and therapeutics. *Brain Research*, 149494.

Abstract

Neurodegenerative diseases are progressive disorders of the central nervous system characterized by irreversible neuronal loss, leading to cognitive impairment, memory dysfunction, and neurological deficits. Oxidative stress is considered one of the major underlying mechanisms contributing to the onset and progression of neurodegeneration. The Keap1/Nrf2 signaling pathway plays a pivotal role in cellular defense against oxidative stress by regulating the expression of antioxidant and cytoprotective genes. Naringenin, a natural flavonoid abundantly found in citrus fruits, has attracted considerable attention due to its antioxidant, anti-inflammatory, and neuroprotective properties.

The present study aimed to investigate the effects of naringenin on the Keap1/Nrf2 signaling pathway and oxidative stress biomarkers in a trimethyltin (TMT)-induced hippocampal neurodegeneration model. Experimental animals were divided into control, TMT-treated, and naringenin-treated groups. Following the induction of neurodegeneration, behavioral assessments, biochemical analyses, histological examinations, and molecular evaluations were performed. Oxidative stress markers, including 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG), protein carbonyl content, and 4-hydroxynonenal (4-HNE), as well as the expression levels of genes associated with the Keap1/Nrf2 pathway, were evaluated.

The results demonstrated that TMT administration significantly increased oxidative stress biomarkers, induced hippocampal neuronal damage, and impaired cognitive performance. In contrast, naringenin treatment markedly improved behavioral outcomes, reduced oxidative stress levels, attenuated neuronal apoptosis, and modulated the expression of Keap1 and Nrf2-related genes. These findings suggest that naringenin exerts neuroprotective effects, at least in part, through the regulation of the Keap1/Nrf2 signaling pathway and the attenuation of oxidative stress.

In conclusion, the results of this study indicate that naringenin may serve as a promising natural neuroprotective agent for the prevention or mitigation of neurodegenerative disorders.

Keyword

Neurodegeneration; Naringenin; Oxidative Stress; Keap1/Nrf2; Trimethyltin; Hippocampus