

## ***Hesperidin Modulates the JNK-c-Jun-AP-1 Signaling Pathway to Mitigate Hippocampal Inflammation in a Reserpine-Induced Model of Parkinson's Disease***

Amer Abdollahnejad Banaderi<sup>1</sup>

Maryam Rafieirad<sup>2</sup>

Mohammad Amin Edalatmanesh<sup>3</sup>

Mohsen Forouzanfar<sup>4</sup>

<sup>1</sup> PhD Student in Animal Physiology Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Biology, Izeh Branch, Islamic Azad University, Izeh, Iran

<sup>3</sup> Associate Professor, Department of Biology, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

<sup>4</sup> Assistant Professor, Department of Biology, Marvdasht Branch, Islamic Azad University, Marvdasht, Iran

(Received December 1, 2025; Accepted June 30, 2026)

### **Abstract**

**Background and purpose:** Neuroinflammation and oxidative stress are major contributors to the pathogenesis and progression of Parkinson's disease (PD). The JNK-cJun-AP1 signaling pathway regulates the transcription of pro-inflammatory genes, cytokines, and neurotoxic mediators, thereby promoting neuronal damage in vulnerable brain regions such as the hippocampus. The present study aimed to evaluate the potential neuroprotective effects of hesperidin (HES), a citrus-derived flavonoid, on the modulation of the JNK-cJun-AP1 pathway and hippocampal inflammatory responses in a reserpine-induced experimental model of PD.

**Materials and methods:** In this controlled experimental study, forty adult male Wistar rats were randomly assigned to five groups: control, vehicle + saline (VR+NS), reserpine + saline (RES+NS), hesperidin + vehicle (HES+VR), and reserpine + hesperidin (RES+HES). Reserpine (0.2 mg/kg, intraperitoneally) was administered for 13 consecutive days to induce parkinsonian-like symptoms. Subsequently, HES (100 mg/kg, orally) was administered for 21 days. At the end of the experimental period, hippocampal concentrations of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, and IL-10 were measured using ELISA. Relative gene expression levels of the JNK, c-Jun, and AP-1 genes were quantified by RT-qPCR.

**Results:** Reserpine significantly elevated hippocampal levels of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , and IL-6 while reducing IL-10 compared with the control group ( $P < 0.001$ ). HES treatment reversed these alterations, significantly decreasing IL-1 $\beta$  and IL-6, increasing IL-10, and improving the hippocampal inflammatory profile ( $P < 0.001$ ). Moreover, JNK, c-Jun, and AP-1 gene expression levels were markedly upregulated in the RES+NS group ( $P < 0.01$ ), whereas HES administration significantly downregulated their expression ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** Hesperidin exerts neuroprotective effects in reserpine-induced PD by modulating the JNK-cJun-AP1 signaling pathway and attenuating hippocampal inflammation, highlighting its potential as a therapeutic agent for PD and other neurodegenerative disorders.

**Keywords:** Hesperidin, Parkinson's disease, neuroinflammation, hippocampus, reserpine

**J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (258): 105-112 (Persian).**

**Corresponding Author:** Maryam Rafieirad - Department of Biology, Iz. C., Islamic Azad University, Izeh, Iran (E-mail: maryam.rafieirad@iau.ac.ir)

# هسپریدین سیگنالینگ JNK-cJun-AP1 را برای کاهش التهاب هیپوکامپ در مدل بیماری پارکینسون ناشی از رزپین تعدیل می‌کند

عامر عبدالله نژاد بنداری<sup>۱</sup>

مریم رفیعی راد<sup>۲</sup>

محمد امین عدالت منش<sup>۳</sup>

محسن فروزانفر<sup>۴</sup>

## چکیده

**سابقه و هدف:** در پاتولوژی بیماری پارکینسون (PD)، التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو نقش کلیدی ایفا می‌کنند. مسیر پیام‌رسانی *JNK-cJun-AP1* با فعال‌سازی ژن‌های پیش‌التهابی، سیتوکین‌ها و مولکول‌های نورو توتوکسیک، سبب آسیب عصبی در نواحی مختلف مغزی مانند هیپوکامپ می‌شود. این مطالعه با هدف ارزیابی اثرات هسپریدین (HES)، یک فلاونوئید مشتق از مرکبات، بر مسیر سیگنالینگ *JNK-cJun-AP1* و التهاب هیپوکامپ در مدل پارکینسون القا شده توسط رزپین، انجام پذیرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار به‌طور تصادفی به پنج گروه کنترل، حلال رزپین + سالین (VR+NS)، رزپین + سالین (RES+NS)، هسپریدین + حلال رزپین (HES+VR) و رزپین + هسپریدین (RES+HES) تقسیم شدند. رزپین با دوز ۲/۰ میلی گرم/کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۳ روز تجویز شد و سپس HES با دوز ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به‌صورت خوراکی به مدت ۲۱ روز تجویز گردید. در پایان، سطوح هیپوکامپی سیتوکین‌ها شامل  $TNF-\alpha$ ، IL-1 $\beta$ ، IL-6 و IL-10 با روش ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) و بیان ژن‌های *JNK*، *c-Jun* و *AP-1* با RT-qPCR (Reverse Transcription Quantitative Polymerase Chain Reaction) ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** رزپین باعث افزایش معنی‌دار سطوح  $TNF-\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6 و کاهش IL-10 در هیپوکامپ شد ( $P < 0.001$ ). HES این اثرات را معکوس کرد و سبب کاهش معنی‌دار IL-1 $\beta$  و IL-6، افزایش قابل توجه IL-10 و بهبود وضعیت التهابی هیپوکامپ گردید ( $P < 0.001$ ). همچنین، بیان ژن‌های *JNK*، *c-Jun* و *AP-1* در گروه RES+NS افزایش یافت ( $P < 0.001$ ), اما در گروه‌های دریافت‌کننده HES به‌طور معنی‌داری کاهش یافت ( $P > 0.05$ ).

**استنتاج:** HES با تنظیم مسیر *JNK-cJun-AP1* و کاهش التهاب هیپوکامپ، اثرات نوروپروتکتیو در مدل پارکینسون القا شده توسط رزپین نشان می‌دهد و پتانسیل درمانی در بیماری‌های نورودژنراتیو دارد.

**واژه‌های کلیدی:** هسپریدین، بیماری پارکینسون، التهاب عصبی، هیپوکامپ، رزپین

E-mail: maryam.rafieirad@iaum.ac.ir

مؤلف مسئول: مریم رفیعی راد - ایذه: گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

۱. دانشجوی دکتر، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۲. دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، ایذه، ایران

۳. دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، شیراز، ایران

۴. استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، مرودشت، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۹/۱۰ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۹/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۴/۹

## مقدمه

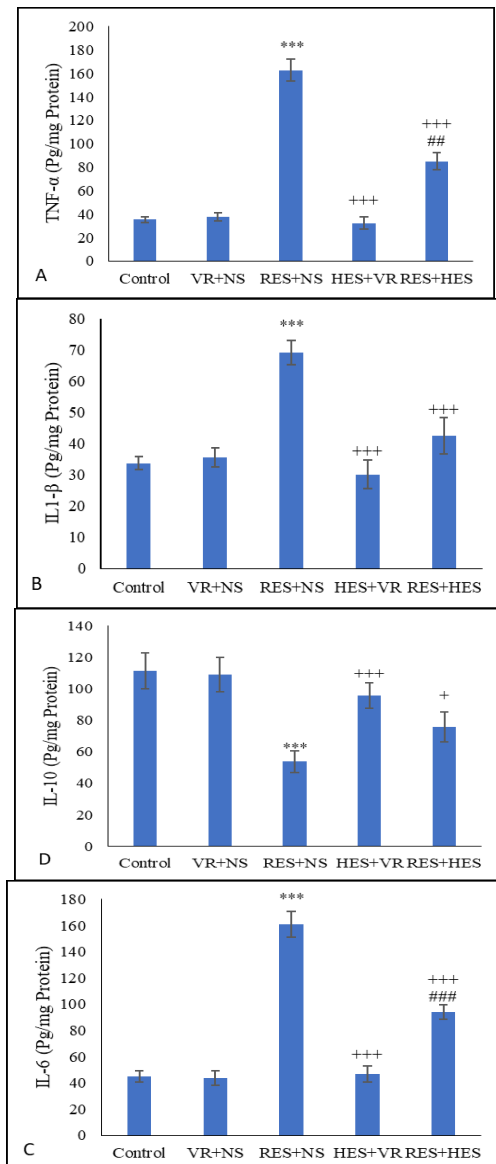
بیماری پارکینسون از مهم‌ترین اختلالات نورودژنراتیو سیستم عصبی مرکزی است که التهاب عصبی و استرس اکسیداتیو در شروع و پیشرفت آن نقش اساسی دارند (۱). مسیر سیگنال‌دهی *JNK-c-Jun-AP1* یکی از محورهای مهم پاسخ سلولی به استرس است که با فسفوریلاسیون *c-Jun* و تشکیل کمپلکس *AP-1*، موجب افزایش بیان سایتوکاین‌های پیش التهابی و عوامل تخریب‌کننده نورونی می‌شود (۲). فعال‌سازی بیش از حد این مسیر در هیپوکامپ با کاهش نورون‌زایی، تخریب سیناپسی و اختلال در حافظه و یادگیری ارتباط دارد (۳). هیپوکامپ به‌عنوان یکی از نواحی مهم در عملکردهای شناختی، از کانون‌های درگیر در التهاب عصبی پارکینسون محسوب می‌شود. افزایش نشانگرهای التهابی مانند  $IL-1\beta$ ،  $TNF-\alpha$  و  $IL-6$ ، همراه با فعال‌سازی میکروگلیا و آستروسیت‌ها در هیپوکامپ بیماران گزارش شده است (۴). همچنین مطالعات حیوانی فعال شدن مسیرهای *MAPK*، از جمله *JNK-c-Jun-AP1*، را پس از القای پارکینسون نشان داده‌اند که با تحریک ژن‌های پیش التهابی و آسیب سیناپسی همراه است (۵). شواهد تصویربرداری PET و بررسی‌های هیستوپاتولوژیک نیز ارتباط التهاب هیپوکامپ، تجمع آلفا-سینوکلئین و افت عملکرد شناختی را تأیید کرده‌اند (۶، ۷). در میان مدل‌های تجربی، رزپین با تخلیه ذخایر مونوآمینی، علاوه بر اختلالات حرکتی، تغییرات شناختی و التهابی مشابه اختلالات نورودژنراتیو را القا می‌کند و به‌عنوان مدلی مناسب برای بررسی تخریب دوپامینرژیک و التهاب هیپوکامپ به کار می‌رود (۸، ۹). از سوی دیگر، هسپریدین، فلاونوئید موجود در مرکبات، به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و حفاظت‌کننده عصبی مورد توجه قرار گرفته است. این ترکیب از طریق مهار استرس اکسیداتیو و تعدیل مسیرهای *MAPK* و  $NF-\kappa B$ ، تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی را کاهش می‌دهد و با مهار

فسفوریلاسیون *JNK* و *c-Jun*، مانع فعال‌سازی *AP-1* و بیان ژن‌های التهابی و آپوپتوتیک می‌شود (۱۰-۱۲). بنابراین، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر هسپریدین بر مسیر *JNK-c-Jun-AP1* و ارتباط آن با التهاب هیپوکامپ در مدل رزپینی پارکینسون طراحی شد.

## مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی، ۴۰ سر موش صحرایی نر ویستار، ۸ هفته‌ای با وزن  $20 \pm 200$  گرم، در شرایط استاندارد دما، رطوبت و چرخه ۱۲ ساعته روشنایی/تاریکی نگهداری شدند. تمامی مراحل با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد (IR.IAU.SHIRAZ.REC.1403.223). هسپریدین با خلوص بیش از ۸۰ درصد و رزپین از شرکت سیگما آلدریج تهیه شدند. HES در نرمال سالین با دوز ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم آماده شد (۱۳). رزپین نیز ابتدا در اسید استیک گلاسیال حل و سپس با آب مقطر به غلظت نهایی ۰٫۲ میلی گرم/میلی لیتر رسانده شد. محلول اسید استیک و آب مقطر به‌عنوان حلال رزپین استفاده گردید (۱۴). حیوانات به‌صورت تصادفی به پنج گروه هشت‌تایی شامل کنترل، VR+NS، RES+NS، HES+VR و RES+HES تقسیم شدند. رزپین با دوز ۰٫۲ میلی گرم/کیلوگرم به‌صورت داخل صفاقی به مدت ۱۳ روز تزریق شد و پس از تأیید علائم حرکتی، هسپریدین با دوز ۱۰۰ میلی گرم/کیلوگرم به‌صورت گاوژ روزانه به مدت ۲۱ روز تجویز گردید (۱۵، ۱۶). در پایان مطالعه، حیوانات با سدیم پنتوباریتال ۳ درصد بیهوش شدند و هیپوکامپ بر اساس اطلس پاکینوس و واتسون جدا شد. هیپوکامپ راست پس از هموژنیزاسیون در بافر تریس و افزودن PMSF، سانتریفیوژ شد و سوپرناتانت برای سنجش  $TNF-\alpha$ ،  $IL-1\beta$ ،  $IL-6$  و  $IL-10$  با کیت‌های ELISA استفاده گردید (۱۷). پروتئین کل نمونه‌ها نیز به روش BCA اندازه‌گیری شد (۱۸).

ویژگی‌های ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی فلاونوئیدها و توانایی HES در عبور از سد خونی مغزی مرتبط باشد (۲۱).



**تصویر شماره ۱:** مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد مقادیر بافتی TNF- $\alpha$  (A)، IL-1 $\beta$  (B)، IL-6 (C) و IL-10 (D) در هیپوکامپ گروه‌های مطالعه نشان داد که بین گروه RES+NS در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معناداری وجود دارد ( $p < 0.001$ ), همچنین، در مقایسه با گروه RES+NS، گروه‌های تیمار شده با HES اختلاف معنی داری را نشان دادند ( $p < 0.001$  و  $p < 0.05$ ), بین گروه RES+HES و HES+VR در میزان TNF- $\alpha$  و IL-6 اختلاف معنی دار بود ( $p < 0.001$  و  $p < 0.01$ ).

برای ارزیابی بیان ژن، RNA تام از هیپوکامپ چپ با کیت FavorPrep استخراج و پس از سنتز cDNA، بیان ژن‌های JNK، c-Jun و AP-1 با RT-qPCR و با استفاده از TBP به عنوان ژن مرجع سنجیده شد. واکنش‌ها در سه تکرار انجام و بیان نسبی ژن‌ها با روش  $2^{-\Delta\Delta CT}$  محاسبه گردید (۱۹). پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه در جدول ۱ ارایه گردید و داده‌ها با نسخه ۲۶ SPSS تحلیل شدند و پس از بررسی نرمال بودن و همگنی واریانس‌ها، از آزمون ANOVA یک طرفه و تعقیبی توکی استفاده شد. سطح معنی داری  $P > 0.05$  در نظر گرفته شد.

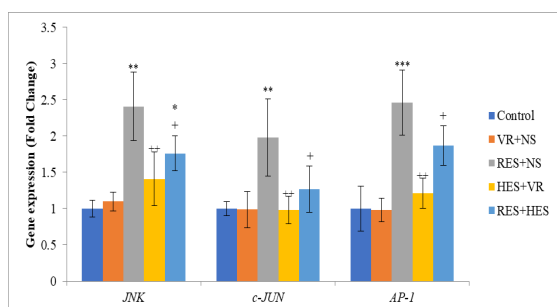
جدول شماره ۱: لیست پرایمرهای استفاده شده در این مطالعه

| Sizes (bp) | Primer Sequences                                                                  | Genes |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| 147        | Forward: 5'-GCGGGGTCATGAAATCCAGT-3'<br>Reverse: 5'-AGTGATGTGGGGACAAAACGA-3'       | TBP   |
| 117        | Forward: 5'-CCAACCTCTCTGCTGCATTAT-3'<br>Reverse: 5'-GTGCTATTCTACAACAGACG-3'       | JNK   |
| 92         | Forward: 5'-CGGAGATTCTACATTACAGTCC-3'<br>Reverse: 5'-CATCATAAGCTGCACACACTATTTC-3' | C-JUN |
| 180        | Forward: 5'-AGATACGCTCCAAGCGGAGA-3'<br>Reverse: 5'-TCCAGGGAGGTCACAGACAT-3'        | AP-1  |

## یافته‌ها و بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که رزپرین موجب ایجاد پاسخ التهابی قابل توجه در هیپوکامپ می‌شود. آنالیز واریانس اختلاف معناداری را در سطح سایتوکاین‌های هیپوکامپی میان گروه‌ها نشان داد (تصویر شماره ۱،  $P > 0.001$ ). در گروه RES+NS، سطح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6 نسبت به گروه کنترل افزایش یافت، در حالی که میزان سایتوکاین ضدالتهابی IL-10 کاهش معنی داری نشان داد. این یافته‌ها بیانگر برهم خوردن تعادل التهابی در اثر رزپرین بوده و با نقش شناخته شده التهاب مرکزی در پاتولوژی پارکینسون همسو است (۲۰). هسپریدین با کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و افزایش پاسخ ضد التهابی، محیط هیپوکامپ را به سمت وضعیت محافظتی‌تر سوق می‌دهد. این اثر می‌تواند با

مقابل، تیمار با HES در گروه‌های HES+VR و RES+HES موجب کاهش معنادار بیان JNK، c-Jun و AP-1 نسبت به گروه RES+NS شد، در حالی که بین گروه کنترل و VR+NS تفاوت معنی داری مشاهده نشد. این یافته نشان می‌دهد که اثرات محافظت عصبی هسپریدین احتمالاً از طریق مهار مسیر JNK-c-Jun-AP1 نیز اعمال می‌شود.



**تصویر شماره ۲:** مقایسه میانگین  $\pm$  انحراف استاندارد بیان ژن های JNK، c-JUN و AP-1 در هیو کامپ در گروه‌های مطالعه، در مقایسه با گروه کنترل، گروه RES+NS و RES+HES در بیان ژن JNK و گروه RES+NS در بیان ژن c-JUN و AP-1 اختلاف معنادار نشان دادند ( $p < 0.05$  و  $p < 0.01$ )\*، همچنین، در مقایسه با گروه RES+NS در هر سه ژن، گروه های HES+VR و RES+HES اختلاف معناداری را نشان دادند ( $p < 0.05$  و  $p < 0.01$ )\*

یکی از محدودیت‌های این مطالعه، بررسی مسیر JNK-c-Jun-AP1 تنها در سطح mRNA بود؛ زیرا فعالیت واقعی این مسیر به تغییرات پسا ترجمه‌ای، به‌ویژه فسفوریلاسیون JNK و c-Jun وابسته است. بنابراین، بررسی سطح پروتئین، فرم‌های سفریله و شاخص‌هایی مانند Nrf2، Bcl-2 و Bax در مطالعات آینده پیشنهاد می‌شود. در مجموع، رزپین با افزایش TNF- $\alpha$ ، IL-1 $\beta$  و IL-6، کاهش IL-10 و فعال‌سازی مسیر JNK-c-Jun-AP1 موجب التهاب هیو کامپی شد، در حالی که هسپریدین با تعدیل این تغییرات، اثرات محافظت عصبی قابل توجهی نشان داد و می‌تواند به‌عنوان ترکیبی کمکی در کاهش التهاب عصبی مرتبط با پارکینسون مطرح باشد.

التهاب هیو کامپی، از طریق فعال‌سازی میکروگلیا و آستروسیت‌ها و افزایش سایتوکاین‌های التهابی، می‌تواند در اختلالات شناختی، یادگیری و حافظه نقش داشته باشد (۲۲، ۲۳). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که HES می‌تواند از طریق مهار مسیرهای TLR4/NF- $\kappa$ B و MAPK و فعال‌سازی مسیر Nrf2/HO-1، تولید رادیکال‌های آزاد و واسطه‌های التهابی را کاهش دهد (۲۷-۲۴). همچنین این ترکیب با افزایش فاکتورهای نوروتروفیک مانند BDNF و TGF- $\beta$ 1 در حفظ پایداری سیناپسی و بهبود عملکردهای شناختی نقش دارد (۲۸، ۲۹). در مدل‌های تجربی پارکینسون نیز هسپریدین آسیب نوروهای دوپامینرژیک، بیان آلفا-سینوکلئین و نشانگر التهابی Iba-1 را کاهش داده است (۳۰، ۳۱). بر این اساس، کاهش سایتوکاین‌های پیش‌التهابی و مهار بیان ژن‌های JNK، c-Jun و AP-1 در مطالعه حاضر را می‌توان در چارچوب اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد آپوپتوتیک هسپریدین تفسیر کرد.

تجویز هسپریدین توانست این تغییرات را به‌طور قابل توجهی تعدیل کند. در گروه‌های HES+VR و RES+HES، سطوح IL-1 $\beta$  و IL-6 نسبت به گروه RES+NS کاهش معنی‌داری نشان داد و میزان TNF- $\alpha$  نیز در گروه RES+HES نسبت به گروه رزپین کاهش یافت. همچنین سطح IL-10 که در گروه RES+NS کاهش یافته بود، پس از تجویز HES افزایش پیدا کرد.

در سطح مولکولی، بیان mRNA ژن‌های JNK، c-Jun و AP-1 در گروه RES+NS نسبت به کنترل به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (تصویر شماره ۲،  $p > 0.01$ ). مسیر JNK-c-Jun-AP1 یکی از شاخه‌های مهم MAPK است که در اختلال عملکرد میتوکندری و نورودژنراسیون (تخریب عصبی) نقش دارد (۳۲) و در پاسخ به استرس اکسیداتیو فعال شده و موجب افزایش رونویسی ژن‌های پیش‌التهابی و آپوپتوتیک می‌شود (۳۳، ۳۴). افزایش بیان این ژن‌ها در گروه رزپین نشان می‌دهد که التهاب هیو کامپی ایجاد شده احتمالاً با فعال‌سازی این مسیر همراه است. در

## سپاسگزاری

این مقاله حاصل نتایج پایان نامه دانشجوی دکترای تخصصی بوده و با هزینه های دانشجوی انجام شده است.

نویسندگان برخود لازم می دانند تا از مدیریت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز تشکر نموده و اعلام می دارند هیچ گونه تعارض منافی با انتشار این مقاله ندارند.

## References

- 1- Kaur M, Aran KR. Unraveling the role of Nrf2 in dopaminergic neurons: a review of oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Metab Brain Dis* 2025; 40(2): 123-134. PMID: 39932604.
- 2- Zhao R. Pazopanib alleviates neuroinflammation and protects dopaminergic neurons in LPS-stimulated mouse model by inhibiting MEK4-JNK-AP-1 pathway. *J Neuroinflammation* 2024; 21(1): 40. PMID: 38308368.
- 3- Lind-Holm Mogensen F, Seibler P, Grnewald A, Michelucci A. Microglial dynamics and neuroinflammation in prodromal and early Parkinson's disease. *J Neuroinflammation* 2025; 22(1): 136. PMID: 39531949.
- 4- Chen Y, Luo X, Yin Y, Thomas ER, Liu K, Wang W, Li X. The interplay of iron, oxidative stress, and  $\alpha$ -synuclein in Parkinson's disease progression. *Mol Med* 2025; 31(1): 154. PMID: 40287631.
- 5- Tharwat EK, Abdelaty AO, Abdelrahman AI, Elsaed H, Elgohary A, El-Feky AS, Ebrahim YM, Sakraan A, Ismail HA, Khadrawy YA, Aboul Ezz HS, Noor NA, Fahmy HM, Mohammed HS, Mohammed FF, Radwan NM, Ahmed NA. Evaluation of the therapeutic potential of cerebrolysin and/or lithium in the male Wistar rat model of Parkinson's disease induced by reserpine. *Metab Brain Dis* 2023; 38(5): 1513-1529. PMID: 36847968.
- 6- Surendranathan A, Su L, Donaghy P, Lloyd J, Velayudhan L, Muessigbrodt L, Veldsman M, Foster E, Firbank M, Mos KV, Taylor JP, O'Brien JT. Neuroinflammation is linked to dementia risk in Parkinson's disease. *Brain* 2024; 147(3): 865-876. PMID: 37757857.
- 7- Li S, Liu Y, Lu S, Xu J, Liu X, Yang D, Yang Y, Hou L, Li N. A crazy trio in Parkinson's disease: metabolism alteration,  $\alpha$ -synuclein aggregation, and oxidative stress. *Mol Cell Biochem* 2025; 480(1): 139-157. PMID: 40287632.
- 8- Fadanni GP, Leão AHFF, Granzotto N, Pereira AG, de Gois AM, Anjos PAR, Linder ÁE, Santos JR, Silva RH, Izídio GS. Genetic effects in a progressive model of parkinsonism induced by reserpine. *Psychopharmacology (Berl)* 2023; 240(5): 1131-1142. PMID: 36964320.
- 9- Leal PC, Bispo JMM, Lins LCRF, Santos-Junior J, Santos AD, Picanço-Diniz DLW, Gomes-Leal W. Cognitive and anxiety-like impairments accompanied by serotonergic ultrastructural and immunohistochemical alterations in early stages of parkinsonism. *Brain Res Bull* 2019; 146: 213-223. PMID: 30641120.
- 10- Li X, Huang W, Tan R, Xu C, Chen X, Li S, Liu Y, Qiu H, Cao H, Cheng Q. The benefits of hesperidin in central nervous system disorders, based on the neuroprotective effect. *Biomed Pharmacother* 2023; 159: 114222. PMID: 36628819.
- 11- Zhao XH, An N, Xia MH, Liu WP, Wang QQ, Bao JZ. Neohesperidin Improves Depressive-Like Behavior Induced by Chronic Unpredictable Mild Stress in Mice. *Chin J Integr Med* 2023; 29(1): 37-43. PMID: 36445678.

- 12- Fu Y, Zheng P, She X, Zhu Y, Fu B, Ma K, Yang H, Gao X, Cui B. Hesperidin Protects SH-SY5Y Neuronal Cells against High Glucose-Induced Apoptosis via Regulation of MAPK Signaling. *Oxid Med Cell Longev* 2022; 2022: 36139782. PMID: 36139782
- 13- Abdollahi H, Edalatmanesh MA, Hosseini E, Foroozanfar M. 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 Clin Neurosci* 2021; 12(4): 511-522.
- 14- Ansari M, Edalatmanesh MA. The effect of p-cymene in amelioration of catalepsy behavior, memory recovery and hippocampus cell damage in an animal model of Parkinson's disease. *Med Sci* 2024; 34(2): 129-139.
- 15- Draoui A, El Hiba O, Abdelaati EK, Abbaoui A, El Fari R, Aitihya M, Gamrani H. Differential impairment of short working and spatial memories in a rat model of progressive Parkinson's disease onset: A focus on the prodromal stage. *Brain Res Bull* 2019; 150: 307-316.
- 16- Abdollahnejad Banaderi A, Rafiei Rad M, Edalatmanesh MA, Foroozanfar M. The Impacts of Hesperidin on Motor-Cognitive Disorders, Oxidative Damage, and Cholinergic Function in the Hippocampus of a Parkinson's Disease Rat Model. *Jundishapur J Nat Pharm Prod* 2024; 20(1): e157180. PMID: 39066370.
- 17- Erfanmanesh Z, Edalatmanesh MA, Mokhtari M. The Impact of Coenzyme Q10 on Cognitive Dysfunction, Antioxidant Defense, Cholinergic Activity, and Hippocampal Neuronal Damage in Monosodium Glutamate-Induced Obesity. *Iran J Pharm Res* 2025; 23(1): e157068.
- 18- Ansari M, Gholami F, Foroutan Jahromi K, Dolatizadeh A, Edalatmanesh MA. Evaluation of the Cognitive-Behavioral, Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Neuroprotective Effects of Hydroxytyrosol on the Hippocampus in a PTZ-Induced Kindling Model. *Res J Pharmacogn* 2025; 12(2): 23-34.
- 19- Alijani B, Edalatmanesh MA, Aghababa H. The Effect of Naringin on Cognitive-Behavioral Functions, CREB/BDNF Signaling, Cholinergic Activity, and Neuronal Density in the Hippocampus of an MSG-Induced Obesity Rat Model. *Neurotox Res* 2025; 43(2): 11.
- 20- Tripathi U, Rosh I, Ben Ezer R, Nayak R, Hussein Y, Choudhary A, Djamus J, Manole A, Houlden H, Gage FH, Stern S. Abnormal hippocampal neurogenesis in Parkinson's disease: relevance to a new therapeutic target for depression with Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis* 2024; 10(1): 103. PMID: 38762512
- 21- Javed I, Khan AA, Khan S, Khan Z, Islam NU, Shah J, Khan S, Khan MA, Amin F, Khan AU, Khan S, Khan SA, Khan AA. Hesperidin and Its Derivatives as Potential Therapeutics for Neurodegenerative Diseases: A Review. *Molecules* 2024; 29(6): 1270. PMID: 38542892.
- 22- Pereira JB, Jönsson A, Öhrfelt A, Blennow K, Zetterberg H, Simonsen AH, Zetterberg H, Nielsen HM. Hippocampal inflammatory markers are associated with cognitive impairment in Parkinson's disease. *Front Neurol* 2024; 14: 1290803. PMID: 38298942.
- 23- Subramaniam M, Lal H, Jagota A. Neuroinflammatory interplay of alpha-synuclein and gut microbiome in the nigro-striato-cortical axis in Parkinson's disease. *Front Cell Infect Microbiol* 2024; 14: 1347909. PMID: 38633457.

- 24- Ahmad A, Ahsan H, Mujeeb M, Khan A, Makhmoor T, Anwer MK, Alam P, Alomary MN, Alam M, Rahman M. Hesperidin Alleviates Aluminum-Induced Neurotoxicity via Modulating the Nrf2/HO-1 Pathway and Ameliorating the Expression of Inflammatory Markers and Acetylcholinesterase Activity in Rats. *Antioxidants (Basel)* 2024; 13(2): 210. PMID: 38397979.
- 25- Mokhtar HI, Abd El-Fadeal NM, El-Sayed RM, Hegazy A, El-Kherbetawy MK, Hamad AG, ElSayed MH, Zaitone SA. Computational Analysis and Experimental Data Exploring the Role of Hesperetin in Ameliorating ADHD and SIRT1/Nrf2/Keap1/OH-1 Signaling. *Int J Mol Sci* 2024; 25(17): 9284. PMID: 39273230
- 26- Khan A, Ikram M, Hahm JR, Kim MO. Hesperidin and Its Aglycone Metabolite Hesperetin, as Neuroprotectants: An Insight into the Underlying Molecular Mechanisms. *Antioxidants (Basel)* 2024; 13(1): 70. PMID: 38247494.
- 27- Osama HM, Khadrawy SM, El-Nahass ES, Othman SI, Mohamed HM. Eltroxin and Hesperidin mitigate testicular and renal damage in hypothyroid rats: amelioration of oxidative stress through PPAR $\gamma$  and Nrf2/HO-1 signaling pathway. *Lab Anim Res* 2024; 40(1): 19. PMID: 38743270.
- 28- Tavan M, Hanachi P, de la Luz Cádiz-Gurrea M, Segura Carretero A, Mirjalili MH. Hesperidin and Hesperetin: Natural Sources, Extraction Methods, Bioactivities, and Recent Advances in Medicinal Applications. *Neurochem Res* 2024; 49(2): 306-326. PMID: 37966650.
- 29- Olubodun-Obadun TG, Ishola IO, Folarin OR, Oladoja FA, Gilbert TT, Aniekwensi IM, Bisiriyu A, Joseph-Iwebi NA, Adebajo FO, Olopade JO, Adeyemi OO. *Cajanus cajan* (L) Millsp seeds extract prevents rotenone-induced motor- and non-motor features of Parkinson disease in mice: Insight into mechanisms of neuroprotection. *J Ethnopharmacol* 2024; 322: 117623. PMID: 38036295.
- 30- Lage L, Rodriguez-Perez AI, Villar-Cheda B, Labandeira-Garcia JL, Dominguez-Mejide A. Angiotensin type 1 receptor activation promotes neuronal and glial alpha-synuclein aggregation and transmission. *NPJ Parkinsons Dis* 2024; 10(1): 37. PMID: 38366628.
- 31- Mohammad HE, Hashem HY, Milad M. Increased Serum Lithium Level due to Mild to Moderate damage to Dopaminergic Neurons of the Substantia Nigra, Evidence from Animal Model of Parkinson's Disease induced by 6-Hydroxydopamine. *SJKU* 2022; 27(5): 10-23.
- 32- Wang X, Qin Z, Shi H, Zhang Y, Zhang X, Li X, Zhao J. JNK Signaling Pathway Is Involved in  $\alpha$ -Synuclein-Induced Mitochondrial Dysfunction and Neurodegeneration in Mice. *Front Aging Neurosci* 2021; 13: 685479. PMID: 34163355.
- 33- Sian-Hulsmann J, Riederer P. Primary cilia in Parkinson's disease: summative roles in signaling pathways, genes, defective mitochondrial function, and substantia nigra dopaminergic neurons. *Front Aging Neurosci* 2024; 16: 1451655. PMID: 39347292
- 34- Li S, Liu Y, Lu S, Xu J, Liu X, Yang D, Yang Y, Hou L, Li N. A crazy trio in Parkinson's disease: metabolism alteration,  $\alpha$ -synuclein aggregation, and oxidative stress. *Mol Cell Biochem* 2025; 480(1): 139-157. PMID: 38634902.