IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷، صفحه ۲۹۱-۲۸۱

مقاله پژوهشی

تجویز مکرر لیپوپلی ساکارید باکتریایی مدل مناسبی از نقص یادگیری و حافظه در موش صحرایی ایجاد می‌کند

اسماعیل دالوند، سمیرا چوپانی، رضا حمیدیان، محمد سیاح، لیلا حسن زاده، حمید غلامی پور بدیع*

بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

دریافت: ۱۹ اسفند ۱۴۰۲ پذیرش: ۲۶ اسفند ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: التهاب سیستم عصبی مرکزی به صورت غیرمستقیم، حافظه و شناخت را تحت تاثیر قرار می‌دهد. لیپوپلی‌ساکارید lipopolysaccharide (LPS) باکتریایی به‌عنوان یکی از عوامل مهم ایجاد التهاب توسط پژوهشگران برای مدل‌سازی و مطالعات نقص حافظه همچون آلزایمر مورد استفاده قرار می‌گیرد. انتخاب یک الگوی مناسب برای تیمار و ایجاد مدل مهم است، ازاینرو مطالعه پیش‌رو به مقایسه دو الگوی متفاوت از نحوه تجویز لیپوپلی‌ساکارید پرداخته است.

روش‌ها: موش‌های صحرایی در سه گروه اصلی شاهد، تک‌دوز که ۱۰ میکروگرم لیپوپلی‌ساکارید برای یکبار به‌داخل هیپوکامپ دریافت کرده بودند و چنددوز که ۵ میکروگرم لیپوپلی‌ساکارید طی سه روز بداخل هیپوکامپ آن‌ها تزریق شده بود، مورد مطالعه قرار گرفتند. از دستگاه استریوتاکسی برای تزریق درون هیپوکامپی استفاده شد. عملکرد رفتاری گروه‌های مختلف در آزمون‌های ماز آبی موریس و شاتل باکس مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: آزمون ماز آبی موریس نشان داد که تجویز مکرر لیپوپلی‌ساکارید با دوز کمتر باعث تاخیر در یافتن سکوی پنهان در زمان یادگیری می‌شود. در آزمون حافظه، حیوانات دریافت‌کننده دوز مکرر لیپوپلی‌ساکارید زمان کمتری را نسبت به گروه شاهد یا تک دوز، در ربع دایره هدف سپری کردند ($p < ۰/۰۵$). همچنین در آزمون شاتل باکس تجویز چندگانه لیپوپلی‌ساکارید باعث کاهش زمان تاخیر در وارد شدن به اتاقک تاریک و افزایش زمان ماندن در اتاقک تاریک نسبت به گروه شاهد یا تک دوز شد ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان می‌دهد استفاده از دوز چندگانه لیپوپلی‌ساکارید در مقایسه با یک دوز آن، می‌تواند روش مناسب‌تری برای ایجاد مدل موشی نقص یادگیری و حافظه باشد.

واژه‌های کلیدی: آلزایمر، لیپوپلی‌ساکارید، هیپوکامپ، یادگیری و حافظه

مقدمه

بیماری‌های نورودژنراتیو گروهی از اختلالات مغزی هستند که باعث ازبین‌رفتن تدریجی سلول‌های عصبی می‌شوند. این بیماری‌ها معمولاً بر عملکردهای شناختی، حرکتی و حسی تأثیر می‌گذارند و می‌توانند منجر به ناتوانی و مرگ شوند. التهاب عصبی یک عامل کلیدی در پاتوژنز بیماری‌های نورودژنراتیو محسوب می‌شود [۱].

القای التهاب می‌تواند به روش‌های متفاوتی انجام شود و استفاده از لیپوپلی‌ساکارید ابزار مهمی برای این منظور است. این مولکول که در غشای خارجی باکتری‌های گرم منفی وجود دارد با اتصال به یکی از مهم‌ترین گیرنده‌های هدف، یعنی TLR4[1]، باعث آزادشدن سایتوکاین‌ها و سایر مولکول‌های التهابی می‌شود [۲]. هنگامی که لیپوپلی‌ساکارید به گیرنده TLR4 در سلول‌های ایمنی متصل می‌شود، یک سری سازگارکننده‌های[2] پایین‌دست را فعال می‌کند. این سازگارکننده‌ها نقش مهمی در پیام‌رسانی گیرنده TLR4 ایفا می‌کنند. مانند MyD88[3] و TRAM[4] که میزان

[1] Toll like receptor-4 (TLR4)
[2] Adapter
[3] Myeloid differentiation primary response protein 88 (MyD88)

* نویسندگان مسئول مکاتبات: h_gholamipour@pasteur.ac.ir (ORCID: 0000-0002-7634-7428)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

سیتوکاین‌های التهابی را افزایش می‌دهد و TRIF[5] که منجر به تولید اینترفرون بتا می‌شود [۴، ۳]. لیپوپلی‌ساکارید با اتصال به گیرنده TLR4 روی سطح میکروگلیاها باعث ترشح سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود که به‌نوبه‌خود منجر التهاب نورونی و در نهایت نقص یادگیری و حافظه می‌گردد [۶، ۵].

میکروگلیاها سلول‌های ایمنی هستند که در مغز یافت می‌شوند. آن‌ها نقش مهمی در سیستم دفاعی میزبان در برابر عوامل بیماری‌زا دارند. فعال‌سازی TLR-4 در میکروگلیا باعث تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند TNF-α، IL-1β، PGE2 و NO می‌شود [۷]. بااین‌حال، فعال‌سازی بیش‌ازحد یا طولانی‌مدت میکروگلیا می‌تواند منجربه آسیب سلول‌های عصبی به ویژه در هیپوکمپ شود. این که آیا التهاب عصبی منجر به نتایج مفید یا مضر در مغز می‌شود، به دو عامل مدت زمان پاسخ التهابی و نوع فعال شدن میکروگلیا بستگی دارد [۸].

هیپوکامپ به‌عنوان یک مرکز مهم برای یادگیری و حافظه شناخته شده است [۹]. تغییر تعادل تحریک و مهار عصبی متعاقب التهاب نورونی در ناحیه CA1 هیپوکامپ عاملی مهم در آسیب‌شناسی نقص حافظه به شمار می‌رود [۶]. در نتیجه برای فهم هر چه بیشتر آسیب‌شناسی التهاب و تاثیر آن بر حافظه، این ناحیه مورد توجه بسیاری از پژوهشگران است.

در مطالعات زیادی از لیپوپلی‌ساکارید برای ایجاد مدل آلزایمر استفاده می‌شود. اما استفاده از آن نتایج ضدونقیضی بدنبال داشته است. در بعضی از مطالعات تجویز تک دوز این ماده باعث اختلال یادگیری و حافظه شده است اما در برخی دیگر، اثرات بهبوددهنده حافظه از آن گزارش شده است [۱۲-۱۰]. عوامل مختلفی از جمله دوز، زمان و روش تزریق لیپوپلی‌ساکارید می‌توانند بر شدت و مدت زمان این اختلال تأثیر بگذارند [۱۰]. بنابراین، برای درک بهتر مکانیسم‌های اختلال شناختی ناشی از لیپوپلی‌ساکارید، ضروری است که مطالعاتی جهت مقایسه بین روش‌های مختلف تیمار با آن انجام شود. در این مطالعه، اثر این ماده بر حافظه فضایی و اجتنابی با دو روش درمانی متفاوت مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط نگهداری

تعداد ۳۰ عدد موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۲۰ تا ۲۴۰ گرم از انستیتو پاستور تهران تهیه شد و در شرایط استاندارد دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی/تاریکی با شروع روشنایی در ساعت ۷ صبح، برای آزمایش نگهداری شدند. حیوانات در تمام مدت آزمایش دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند. این مطالعه دارای کد اخلاق IR.PII.REC.1401.006 بوده و تمامی مراحل آزمایش براساس ضوابط تعیین‌شده کمیته اخلاق انستیتو پاستور صورت گرفت.

گروه‌های آزمایشی

حیوانات به‌صورت تصادفی به سه گروه اصلی شاهد، تک‌دوز و چنددوز تقسیم شدند. حیوانات در گروه شاهد تنها با محلول بافر فسفات تیمار شدند و به‌عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شدند؛ درحالی‌که دو گروه دیگر متحمل تیمار با لیپوپلی‌ساکارید (اشریشیا کولی، سویه 026:B6، سیگما) شده که برای گروه تک‌دوز یک‌بار تزریق ۱۰میکروگرم درون ناحیه هیپوکمپ به ازای هر طرف مغز و برای گروه چنددوز سه مرحله تزریق ۵ میکروگرم طی سه روز متوالی، مشابه با گروه تک‌دوز، صورت گرفت. هر گروه اصلی به‌طور مجزا با استفاده از تست‌های رفتاری ماز آبی موریس و شاتل باکس مورد ارزیابی قرار گرفتند.

روش تزریق

برای تزریق به درون هیپوکمپ مغز موش صحرایی، از جراحی استریوتاکسی استفاده شد. پس از بیهوشی موش‌های صحرایی با کتامین (۱۰۰ میلیگرم/کیلوگرم) و زایلازین (۱۰میلیگرم/کیلوگرم) به‌صورت درون صفاقی، حیوان در دستگاه استریوتاکسی قرار داده شد. سپس با استفاده از مختصات هیپوکمپ پشتی (۳/۸- جلویی-عقبی، ۲/۲ ± میانی-جانبی و ۲/۸- پشتی-شکمی از ناحیه برگما) در اطلس پاکسینوس ناحیه مورد نظر علامت‌گذاری [۱۳] و برای هر طرف مغز کانول‌گذاشته شد. با استفاده از سرنگ همیلتون ۳۰ دقیقه قبل از یادگیری تزریق لیپوپلی‌ساکارید به میزان ۲ میکرولیتر [۱۴] در هر طرف مغز انجام شد.

[4] TRIF-related adaptor molecule (TRAM)

[5] TIR domain-containing adaptor protein (TRIF)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

ماز آبی موریس

ماز آبی موریس یک دستگاه آزمایشی است که برای ارزیابی یادگیری و حافظه فضایی در جوندگان استفاده می‌شود. این دستگاه شامل یک مخزن آب دایره‌ای با قطر ۱۵۵ سانتی‌متر و عمق ۷۰ سانتی‌متر بود که در حدود نیمی از آن از آب شهر (۲ ± ۲۲ درجه سانتی‌گراد) پر گردید. مخزن به‌طور فرضی به چهار قسمت مساوی تقسیم شد و یک سکوی نجات با قطر ۱۰ سانتی‌متر، ۱/۵ سانتی‌متر زیر آب، در یکی از چهار قسمت تعبیه گردید که قابل روئت نبود. برای ثبت و آنالیز داده‌های حاصل از آزمایش از نرم‌افزار اختصاصی (اتوویژن، نسخه ۷، ساخت کشور هلند) استفاده شد. مدت زمان حرکت حیوان در ماز، مسافت طی شده تا رسیدن به سکوی نجات و مدت زمانی که حیوان در ربع دایره هدف سپری می‌کرد مورد آنالیز قرار گرفتند.

الف) مرحله یادگیری یا آموزش

موش صحرایی به‌صورت تصادفی در یکی از چهار قسمت مخزن رها می‌شد و پس از آن در آب شروع به شنا می‌کرد. معمولاً در اولین جلسات آزمایش، حیوان برای فرار از آب در کناره دیواره مخزن شنا می‌کرد، اما به مرور در جلسات بعدی به بخش‌های میانی‌تر نیز وارد می‌شد. اگر موش به‌طور اتفاقی سکوی پنهان را پیدا می‌کرد، روی آن قرار می‌گرفت. دراین‌صورت به آن اجازه داده می‌شد تا به مدت ۲۰ ثانیه روی سکو بماند و با جستجوی اطراف، موقعیت خود را شناسایی کند.

در صورتی که موش مورد ارزیابی در مدت ۶۰ ثانیه نمی‌توانست سکوی پنهان را پیدا کند، آزمایشگر حیوان را به آرامی به سمت سکو هدایت می‌کرد تا این که موش سکو را یافته، برای ۲۰ ثانیه روی آن قرار گیرد. این پدیده اغلب در اولین جلسات آزمایش اتفاق می‌افتاد. پس از گذشت این زمان، موش پس از خشک‌شدن با حوله به قفس خود انتقال می‌یافت. پس از ۱۰ دقیقه آزمایش بار دیگر تکرار می‌شد، با این تفاوت که محل رهاشدن موش در مخزن نسبت به مرحله قبل متفاوت بود. این فرایند در هر روز چهار مرتبه صورت گرفت. فرایند یادگیری برای سه روز متوالی ادامه داشت [۱۴].

مرحله بازخوانی یا پروب[6]

روز چهارم آزمایش سکو برداشته شد. موش‌ها در مخزن شناور می‌ماندند و زمان و مسافت طی‌شده در هر یک از چهار قسمت مخزن ثبت گردید. هدف از این مرحله این بود که مشخص شود آیا موش‌ها می‌توانند محل قبلی سکو را به‌خاطر بسپارند. مدت زمانی که حیوان برای رسیدن تا جایگاه سکو شنا می‌کرد به‌عنوان "زمان رسیدن به سکو" ثبت شد و هر چه مقدار ثبت شده برای آن کم‌تر باشد معیاری برای حافظه و یادگیری بهتر در نظر گرفته شد. اگر موش‌ها بیش‌تر زمان خود را در محل قبلی سکو بگذرانند، نشانگر این است که می‌توانند محل آن را بهتر به خاطر بسپارند. این معیار تحت عنوان "مدت زمان ماندن در ربع هدف" به ثبت رسید. این مرحله از آزمایش برای هر موش یک بار انجام شد. همچنین معیار دیگری که در این مرحله به ثبت رسید فاصله‌ای است که بین حیوان در هنگام شنا کردن و محل سکو وجود دارد. داده مذکور با توانایی به یادآوری و حافظه حیوان رابطه معکوس دارد که با عنوان "فاصله از سکو" به ثبت رسید. بعد از مرحله پروب برای بررسی توانایی بصری حیوانات، سکو با ورقه آلومینیومی پوشیده شد و از سطح آب اندکی بالاتر قرار گرفت. این مرحله چهار بار برای هر نمونه انجام شد، به‌این‌صورت که هر بار سکو در یکی از چهار ربع گذاشته شد و حیوان در جهت مخالف آن به درون ماز رها شد. تمامی آزمایشات در ساعت ۹ تا ۱۲ صبح صورت گرفتند.

شاتل باکس

دستگاه شاتل باکس دارای ۲ محفظه تاریک و روشن بود با میله‌های استیل در کف آن‌ها، که توسط یک درب گیوتینی از هم جدا می‌شدند. کار با این دستگاه طبق مراحل زیر انجام شد:

مرحله اول، عادی‌سازی: حیوان در اتاقک روشن قرار داده شد و پس از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی باز شد. با ورود حیوان به منطقه تاریک درب گیوتینی بسته شده و بعد از ۳۰ ثانیه از اتاقک تاریک بیرون آورده میشد و ۳۰ دقیقه بعد دوباره این مرحله تکرار گردید.

مرحله دوم، اکتساب یا آموزش: مجدداً حیوان در اتاقک روشن دستگاه قرار می‌گرفت و ۱۰ ثانیه بعد درب گیوتینی بالا کشیده شد. به محض ورود پاهای عقبی حیوان به طور کامل به

[6] Probe test

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

اتاقک تاریک، این زمان تحت عنوان تاخیر اولیه (IL)[7] ثبت شد؛ سپس درب گیوتینی بسته و یک شوک الکتریکی به مدت ۱/۵ ثانیه با شدت ۱ میلی آمپر و فرکانس ۵۰ هرتز به پاهای حیوان وارد و پس از ۲۰ ثانیه، حیوان به قفس انتقال داده شد. بعد از ۲ دقیقه، دوباره موش را در اتاقک روشن قرار داده و پس از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی بالا کشیده شد. معیار فراگیری کامل وارد نشدن به اتاقک تاریک به مدت ۱۲۰ ثانیه بود. درصورت وارد شدن طی این مدت مرحله شوک دادن دوباره و حداکثر تا ۳ بار تکرار می‌شد.

مرحله سوم، آزمون حافظه: ۲۴ ساعت بعد از آموزش، حافظه و یادگیری اجتنابی غیرفعال مورد بررسی قرار گرفت. حیوان دوباره در محفظه روشن دستگاه قرار داده شد و پس از ۱۰ ثانیه درب گیوتینی بالا کشیده شد. مدت زمانی که طی شد تا کل بدن حیوان به اتاق تاریک برود، به عنوان تاخیر در ورود (STL)[8] ثبت گردید. دراین مرحله به حیوان اجازه داده شد تا مدت۳۰۰ ثانیه به محفظه‌های تاریک و روشن آزادانه تردد داشته باشد. در این فاصله زمانی، مجموع مدت زمانی که حیوان در بخش تاریک بوده است تحت عنوان (TDC)[9] ثبت گردید.

یافته‌ها

تجویز مکرر لیپوپلی‌ساکارید به‌مدت سه روز بداخل هیپوکامپ باعث اختلال در یادگیری و حافظه فضایی می‌شود

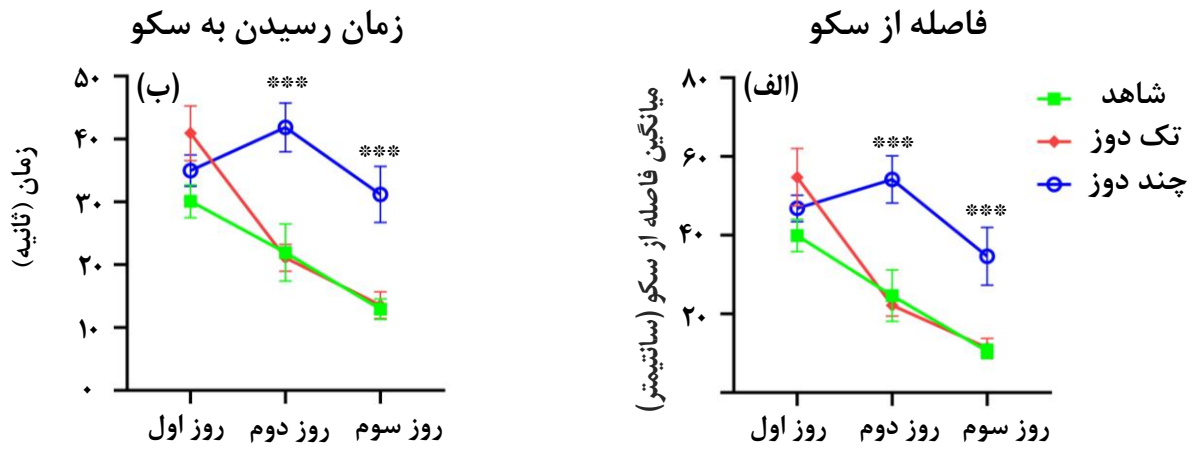
نتایج آنالیز واریانس دوسویه در رابطه با میانگین فاصله‌ای که حیوانات در روز یادگیری تا محل سکو داشته‌اند نشان داد که بین روزهای یادگیری و گروه‌های آزمایش تعامل معناداری برقرار است [$F(۴و۴۸) = ۵/۵۳۵$ ،$p = ۰/۰۰۰۰۱$]. آنالیز تعقیبی بونفرونی نشان داد که بین گروه‌های آزمایش، در روز اول هیچگونه تفاوت معناداری در مدت زمان لازم برای پیدا کردن سکوی پنهان دیده نشد ($p > ۰/۰۵$). در این متغیر، تفاوت بین روزهای آزمایش برای دو گروه شاهد و تک‌دوز روند نزولی را نشان داد، درحالی‌که برای گروه چنددوز کاهش معناداری دیده نشد. روزهای دوم و سوم یادگیری، مدت زمان پیداکردن سکوی پنهان بین دو گروه تک‌دوز وشاهد اختلاف معناداری وجود نداشت. اما گروه دریافت‌کننده دوز مکرر لیپوپلی‌ساکارید نسبت به گروه شاهد یا تک دوز در روز دوم و سوم مدت زمان بیشتری را برای پیداکردن سکوی پنهان سپری کردند (نمودار ۱الف).

در مرحله یادگیری میانگین فاصله شنا کردن از سکوی پنهان نیز ثبت شد؛ آنالیز آماری واریانس دوسویه نشان داد که اثر متقابل[10] معناداری بین روزهای آزمایش و نوع تیمار برقرار است [$F(۴و۴۶) = ۷/۳۷۱$ $p = ۰/۰۰۰۱$]. نتایج آزمون تعقیبی بونفرونی به ما نشان داد که بین سه گروه آزمایش در روز اول یادگیری تفاوت معناداری در فاصله شنا کردن از سکوی پنهان وجود نداشته است($p > ۰/۰۵$). گروه شاهد و تک‌دوز در روز دوم اختلاف نداشتند ولی تفاوت بین گروه چنددوز با شاهد یا تک دوز معنادار بود ($p < ۰/۰۱$). نتایج روز سوم مشابه با روز دوم بود. همچنین مقایسه بین روزهای اول و سوم در هر یک از گروه‌های شاهد و تک‌دوز به‌تنهایی کاهش فاصله شناکردن از سکوی آشکار را نشان داد، درحالی‌که برای گروه چنددوز این مقایسه تفاوت معناداری نداشت که نشان دهنده کاهش سرعت یادگیری فضایی در اثر تیمار مکرر با لیپوپلی‌ساکارید است (نمودار ۱ب).

۲۴ ساعت بعد از آخرین جلسه آموزش، سکو از درون استخر آب برداشته شد و حیوانات از نظر فراخوانی حافظه مورد بررسی قرار گرفتند. ربعی از ماز موریس که در مرحله یادگیری دارای سکو بوده است به‌عنوان ربع هدف انتخاب می‌شود و در مرحله فراخوانی، سکو برداشته شد و هر موش ۶۰ ثانیه فرصت داشت تا تانک را جستجو کند. آنوای یک سویه[11] نشان داد که گروه چنددوز (۲/۲۱ ± ۱۶/۷ ثانیه) در مقایسه با گروه شاهد (۹۴/۸۷ ± ۲۶/۱ ثانیه) و همچنین با گروه تک‌دوز (۱۱/۵۹ ± ۲۷/۲ ثانیه) به‌صورت معناداری زمان کمتری را در ربع دایره هدف سپری کرده‌اند.($p < ۰/۰۱$) (نمودار ۲الف). مقایسه میانگین فاصله شنا کردن از جایگاه سکو در روز پروب نشان داد که تزریق۱۰ میکروگرم لیپوپلی‌ساکارید بعد از یک هفته نمی‌تواند باعث تضعیف حافظه شود (تک‌دوز: ۶۸/۸۸ ±

[7] Initial latency (IL)
[8] Step-through latency (SLT)
[9] Time in dark compartment (TDC)
[10] Intraction
[11] One-way ANOVA

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۱– مقایسه عملکرد گروه‌ها در مرحله یادگیری فضایی. الف) میانگین مدت زمان سپری شده برای رسیدن به محل سکوی پنهان در روزهای اول، دوم و سوم یادگیری. تزریق لیپوپلی‌ساکارید بداخل هیپوکامپ با دوز ۵ میکروگرم طی سه روز (گروه چنددوز) باعث کاهش سرعت یادگیری گردید ب) میانگین فاصله شناکردن از سکوی پنهان در روزهای اول، دوم و سوم آزمایش. حیوانات با تزریق مکرر لیپوپلی‌ساکارید نسبت به گروه شاهد در روزهای دوم و سوم با فاصله بیشتری از سکوی پنهان شنا کردند (هر یک از نقاط نشانگر میانگین ± انحراف معیار است. آنالیز: واریانس دوسویه همراه با آزمون تعقیبی بون فرونی). (در مقایسه با گروه شاهد $^{***}p < ۰/۰۰۰۱$، $^{**}p < ۰/۰۱$، $^{*}p < ۰/۰۵$)

۴۳/۳)، درحالی‌که تزریق ۵ میکروگرم لیپوپلی‌ساکارید به ناحیه هیپوکمپ در سه روز متوالی باعث شد میانگین فاصله شناکردن از جایگاه سکو افزایش یابد (شاهد: ۲/۷۵ ± ۴۰/۳۲، چند دوز: ۴/۱۹ ± ۵۴/۱۲) ($p < ۰/۰۵$) (نمودار ۲ب). آنالیز تعداد دفعاتی که حیوانات از جایگاه سکو عبور کردند (نمودار ۲ج)، نشان می‌دهد گروه چنددوز تعداد دفعات کمتری را نسبت به گروه شاهد ثبت کردند ($p < ۰/۰۱$) و این یعنی در بخاطرآوری محل سکو نسبت به گروه شاهد عملکرد ضعیف‌تری داشته‌اند. در مقابل گروه تک‌دوز کاهش معناداری را نشان نداده است و تفاوتی با گروه شاهد نداشت.

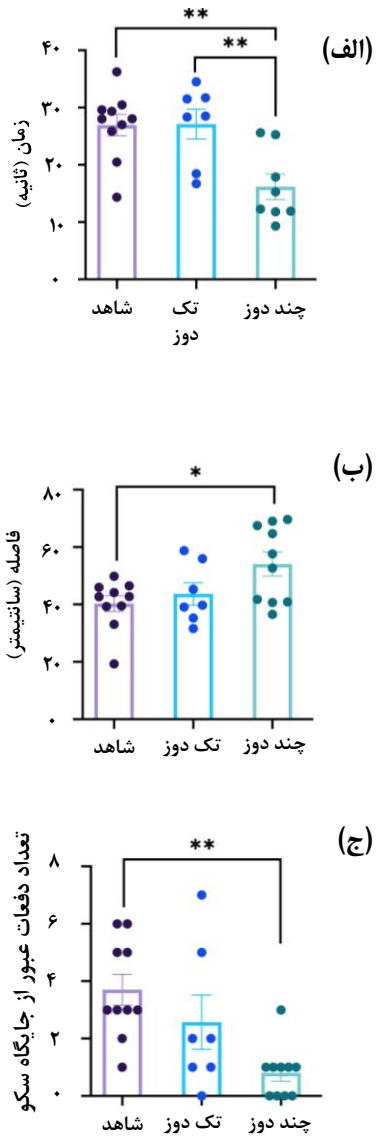
جهت بررسی عملکرد بینایی–حرکتی حیوان، بعد از اتمام تست پروب، سکو از سطح آب بالاتر آورده شده و با یک فویل آلومینیومی پوشانده شد تا کاملا قابل رویت باشد. سپس موش‌ها از چهار جهت مختلف در تانک رها شده و هر بار به مدت ۶۰ ثانیه فرصت داشتند تا سکوی آشکار را پیدا کنند. نتایج آنالیز واریانس یک‌طرفه بر روی سرعت حرکت حیوانات در مرحله بازیابی نشان داد که بین گروه‌ها در روز پروب از نظر سرعت حرکت از یک طرف (نمودار ۳الف) و قدرت بینایی و تشخیص سکو (نمودار ۳ب) ازطرف‌دیگر اختلاف معناداری مشاهده نشد که می‌تواند نشان دهد تیمار صورت گرفته در هر گروه تاثیری بر روی عملکرد سیستم حرکتی و بینایی حیوانات نداشته است.

تجویز مکرر لیپوپلی‌ساکارید به مدت سه روز به‌داخل هیپوکامپ باعث اختلال در یادگیری و حافظه اجتنابی غیرفعال می‌شود

زمانی‌که موش‌ها برای اولین بار با دستگاه شاتل باکس مواجه شدند، تفاوت معناداری در زمان سپری شده برای ورود به محفظه تاریک (تاخیر اولیه) بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد ($p > ۰/۰۵$، نمودار ۴). همچنین مقایسه میانگین بین گروه‌های مورد آزمایش از نظر تعداد دفعات لازم برای یادگیری از معناداری برخوردار نبود (داده نشان داده نشده است).

۲۴ ساعت بعد از آموزش تست حافظه انجام شد. آنوای یک سویه نشان داد که میزان تاخیر در وارد شدن به منطقه تاریک (محل دریافت شوک در زمان آموزش) در گروه دریافت‌کننده دوز مکرر لیپوپلی‌ساکارید (۱۶/۳۱ ± ۳۳/۱۷ ثانیه) به‌طور معنی‌داری با گروه تک دوز (۷۷/۶۲ ± ۳۳۵ ثانیه) کاهش یافت ($p < ۰/۰۵$) (نمودار ۵الف). میانگین مدت زمان سپری شده در محفظه تاریک برای گروه چنددوز (۱۸/۴۸ ± ۵۲۸/۳ ثانیه) در مقایسه با دو گروه شاهد ($p < ۰/۰۵$، ۶۰/۷۷ ± ۲۲۱/۱ ثانیه) و گروه تک‌دوز ($p < ۰/۰۱$، ۲/۷۶ ± ۱۲۸/۷۷ ثانیه) به‌شکل معناداری افزایش یافت (نمودار ۵ب). تعداد دفعات ورود به بخش تاریک برای گروه شاهد (۰/۷۵ ± ۳/۴۵)، گروه تک‌دوز (۴/۶۷ ± ۱) و گروه چنددوز (۰/۵۴ ± ۳) ثبت شد و بین گروه‌ها اختلاف معناداری مشاهده نشد (نمودار ۵ج).

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۲- آزمون حافظه فضایی مرجع در گروه‌های مختلف الف) مدت زمانی که حیوانات در ربع هدف سپری کردند. ب) مقایسه میانگین فاصله شناکردن از جایگاه سکو در روز پروب ج) تعداد دفعاتی که حیوانات از جایگاه سکو عبور کردند. هر ستون نشانگر میانگین ± انحراف معیار است. آنالیز: واریانس یک‌سویه همراه با آزمون تعقیبی توکی ($^{*}p < ۰/۰۵$، $^{**}p < ۰/۰۱$، $^{***}p < ۰/۰۰۰۱$)

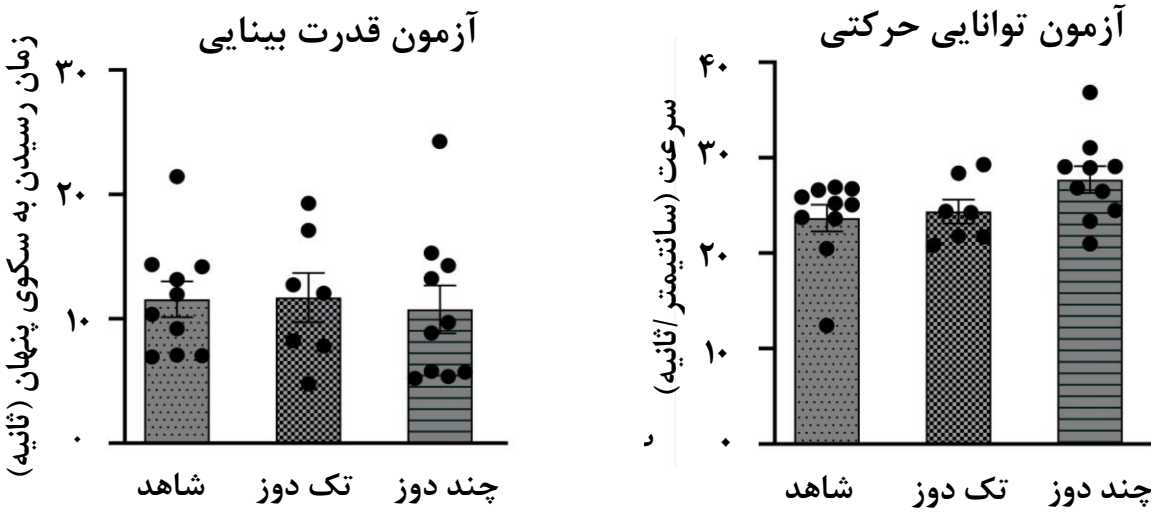
بحث

در این مطالعه اثر لیپوپلی‌ساکارید بر نقص حافظه پس از تزریق مستقیم آن به ناحیه هیپوکمپ موش صحرایی نژاد ویستار بررسی شد. روش تزریق داخل مغزی در مقایسه با دیگر روش‌ها فواید و مضراتی دارد که از فواید آن می‌توان به کاهش دوز تزریقی و درگیر نشدن سیستم ایمنی محیطی اشاره کرد. البته در این روش حیوانات بایستی بیهوش شوند که روند تزریق را زمان‌بر می‌کند، ابزار و وسایل پر هزینه‌تری لازم است و همچنین نیاز به افراد متخصص برای کار با دستگاه استریوتاکسی دارد. این مهم از مطالعه بر روی نمونه‌های حیوانی در بازه‌های زمانی طولانی‌تر جلوگیری می‌کند [۱۵].

نتایج به‌دست‌آمده از این مطالعه، نقش لیپوپلی‌ساکارید را به‌عنوان یک عامل کلیدی در ایجاد نقص یادگیری و حافظه تأیید می‌کند [۱]. مسیرهای مولکولی مختلفی در التهاب‌زایی لیپوپلی‌ساکارید وجود دارند که می‌توانند تاثیر التهاب حاصل از آن را در ایجاد اختلالات شناختی مشاهده شده توجیه کنند. القای التهاب در مدل حیوانی از طریق تزریق لیپوپلی‌ساکارید و فعال‌سازی مسیر TLR4 و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مانند IL-1ß، TNF-α، منجر به اختلالاتی در یادگیری فضایی و حافظه می‌شود که البته بسته به نوع پروتکل تزریق شدت این اثرات متفاوت است [۱۰]. نتایج حاصل از این مطالعه بین دو گروه دریافت کننده یک دوز لیپوپلی ساکارید (تک‌دوز، ۱۰ میکروگرم) و شاهد، تفاوت معناداری در عملکرد حیوانات در تست ماز آبی موریس و شاتل باکس نشان نداد .ما در گروه دریافت‌کننده سه دوز لیپوپلی ساکارید (۵ میکروگرم) به‌صورت مزمن، افت معناداری در عملکرد حیوانات نسبت به گروه کنترل مشاهده شد. در نتیجه تزریق تنها یک‌بارلیپوپلی ساکارید پس از گذشت یک هفته اثر قابل توجهی بر حافظه برجای نمی‌گذارد، در حالی که تیمار مکرر آن به طور معنی‌داری می‌تواند حافظه را مختل کند. باوجوداین، تحقیقات دومینگوئز[12] و همکاران در سال ۲۰۱۹ در خصوص اثرات مخرب التهاب عصبی ناشی از لیپوپلی ساکارید نتایج متفاوتی را ارائه می‌دهد. این مطالعات نشان می‌دهند که تزریق یک‌بار لیپوپلی‌ساکارید منجر به پاسخ التهابی پایدار می‌شود، در حالی که تجویز پیاپی لیپوپلی‌ساکارید اثر التهابی پایدار ایجاد نمی‌کند [۱۶]. نکته قابل توجه این است که نتایج مطالعه مذکور به آزمون‌های رفتاری مربوط نمی‌شود. در گروهی که تحت تیمار با تنها یک دوز تزریقی لیپوپلی‌ساکارید بوده‌اند، افزایش سطح اینترلوکین۶، فعالیت میکروگلیا و فعالیت متعادل آستروسیت‌ها مشاهده شد، اما در گروهی که ۴ بار تزریق صورت گرفته، فقط فعالیت میکروگلیا نتیجه شده است [۱۶].

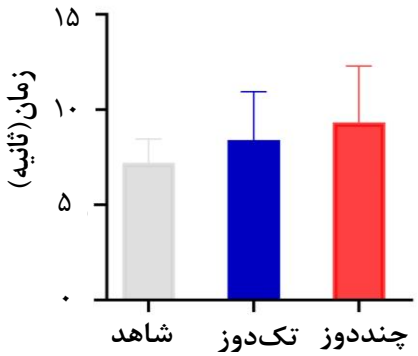
[12] Martha Perez-Dominguez

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۳- اثر تزریق داخل هیپوکامپی لیپوپلی‌ساکارید بر فعالیت بینایی-حرکتی موش‌های صحرایی. الف- مدت زمان سپری شده برای پیدا کردن سکوی آشکار. تفاوتی بین گروه‌ها دیده نشد. ب- تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف در سرعت شناکردن مشاهده نشد. تیمار با یک‌بار تزریق لیپوپلی‌ساکارید باکتریایی(تک‌دوز)، تحت تیمار با سه مرتبه تزریق لیپوپلی‌ساکارید باکتریایی (چنددوز). هر ستون نشانگر میانگین ± انحراف معیار است.

روز اول آموزش ماز آبی موریس نشان داد که بین گروه‌ها در زمان رسیدن به ربع هدف اختلاف معناداری وجود ندارد. لیپوپلی‌ساکارید نیم ساعت قبل از شروع آموزش تزریق شد و احتمالا در این مدت سطح التهاب به‌حدی نبوده است که بتواند بر روی عملکرد یادگیری حیوانات تاثیر بگذارد. این داده با پژوهش فو[13] و همکارانش در سال ۲۰۱۴ [۱۷] مغایرت دارد. البته آن‌ها اثر التهاب را نیم ساعت پس از تزریق درون صفاقی با دوز ۰/۵ میلی‌گرم به ازای وزن موش صحرایی بررسی کردند و نشان داده شد که افزایش میزان بیان mRNAها و سطح پروتئین‌های پیش‌برنده التهاب همچون IL-1β تا ۳۰ روز بعد از آزمایش ادامه داشته است. در مطالعه آن‌ها گروهی که یک دوز از لیپوپلی‌ساکارید را دریافت کرده است بعد از ۷ روز و گروه تحت تیمار با چند دوز، بعد از ۳۰ دقیقه مورد ارزیابی قرار گرفتند. معیار بررسی در آزمایش فو و همکاران تست ماز آبی نبوده است و از تزریق درون صفاقی استفاده کرده‌اند. علاوه بر این علت تفاوت در نتایج آن‌ها نسبت به مطالعه ما می‌تواند به تفاوت در سویه‌های مختلف لیپوپلی‌ساکارید مربوط باشد، چراکه حتی یک تفاوت کوچک در ساختار لیپید A می‌تواند در ایمنی‌زایی و عملکرد آن تاثیر بگذارد [۱۵].



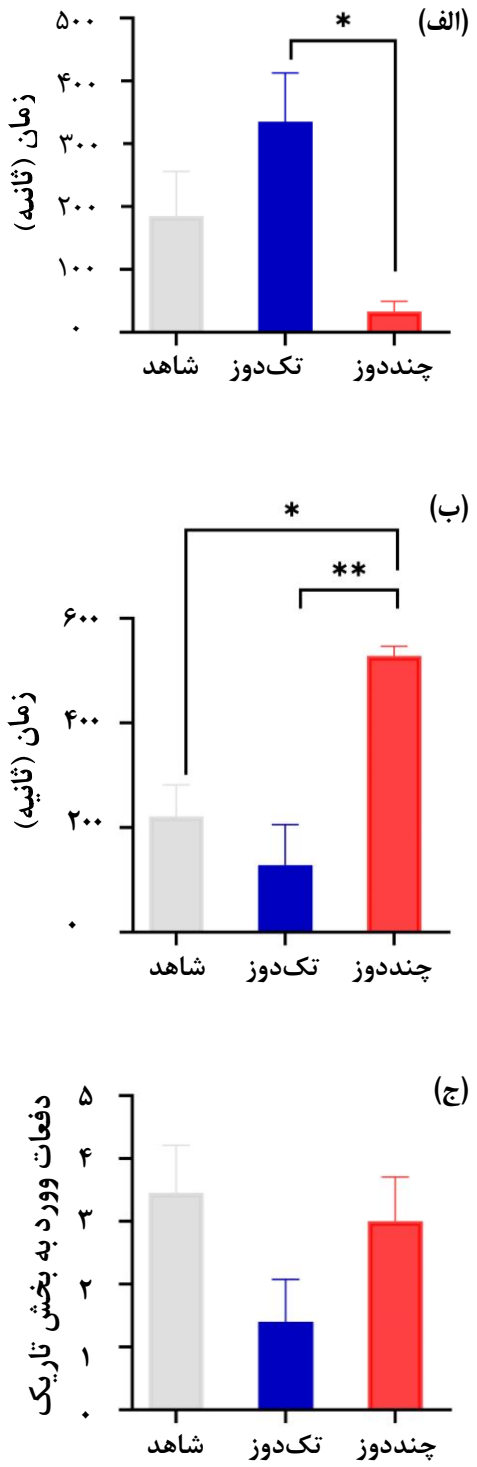
نمودار ٤- تاخیر در ورود به بخش تاریک در اولین مواجهه با دستگاه شاتل باکس. مقایسه بین گروه‌ها اختلاف معناداری را نشان نداد. هر ستون نشانگر میانگین ± SEM (error bar) است.

مطالعه ما نشان داد یادگیری و حافظه حیوانات پس از گذشت ۷ روز از تزریق لیپوپلی‌ساکارید با گروه کنترل تفاوتی نداشته و حاکی از بازگشت وضعیت فیزیولوژیکی مغز به حالت طبیعی است؛ براساس مقالات قبلی می‌توان نتیجه گرفت که فعالیت گلیا به حالت طبیعی بازگشته است. طبق مطالعه مروری هوگلند[14] و همکارانش [۱۸]، آزمایش‌های حیوانی مرتبط با اثرات التهاب سیستمیک بر مغز و پاسخ میکروگلیال نشان می‌دهند که میکروگلیا ۳ ساعت پس از تزریق لیپوپلی‌ساکارید

[13] Hui Qun Fu

[14] Inge C.M. Hoogland

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]



نمودار ۵- بررسی حافظه اجتنابی غیرفعال. الف) گروه دریافت‌کننده دوزهای مکرر لیپوپلی‌ساکارید بطور معناداری با تاخیر زمانی کمتری نسبت به گروه تک دوز وارد اتاقک تاریک شدند. ب) گروه چنددوز مدت زمان بیشتری را نسبت به سایر گروه‌ها در اتاقک تاریک سپری کرد. ج) تفاوت معناداری در تعداد دفعات ورود به اتاقک تاریک در زمان تست حافظه بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد. هر ستون نشانگر میانگین ± (error bar) SEM است. آنالیز: واریانس یک سویه همراه با آزمون تعقیبی توکی (p<۰/۰۰۰۱ ***، p<۰/۰۱ **، p<۰/۰۵ * در مقایسه با گروه شاهد)

به آرامی فعالیت خود را شروع می‌کند و بین ۸ ساعت تا دو روز زمان می‌برد تا به اوج فعالیت خود برسد، درحالیکه بعد از ۷ روز به وضعیت طبیعی و استراحت خود دوباره باز می‌گردد. در حالیکه در برخی دیگر از مقالات همچون مطالعه ژیائی ژائو و همکاران که به مقایسه تزریق درون صفاقی (۵۰۰ و ۷۵۰ میکروگرم/کیلوگرم) و درون‌جمجمه‌ای (۱۲ میکروگرم) لیپوپلی‌ساکارید پرداختند، اختلاف معنادار در تاخیر رسیدن به سکو در آزمون موریس در روز دوم بعد از تزریق درون بطنی حاصل آمد و تا روز هفتم بعد از تزریق این اختلاف ادامه داشت [۱۰]. همچنین در مطالعه آقای یوهو و همکاران نشانه‌های آسیب القا شده با تزریق لیپوپلی‌ساکارید با دوز ۴۰ میکروگرم/موش به درون هیپوکمپ در روز چهارم و پنجم آزمون موریس حاصل شد و باعث شد نسبت به گروه کنترل اختلاف معناداری را در زمان رسیدن به سکوی پنهان نشان دهد [۱۹].

داده‌های مرحله یادگیری (نمودار ۱) نشان می‌دهد مقایسه بین روزهای یادگیری در گروه چنددوز، از یک طرف در روز دوم افزایش در زمان رسیدن به سکو را، از طرف دیگر در روز سوم کاهش را نشان دهد. افزایش در روز دوم می‌تواند به نشانه‌های بیماری و التهاب برگردد. هر چند دومینگوئز[15] و همکارانش در مطالعه خود می‌گویند حالات بیماری مرتبط با التهاب به سرعت بعد از چالش لیپوپلی ساکارید رخ می‌دهند و طی ۲۴ ساعت بعد از بین می‌روند [۱۶]. ازطرفدیگر حافظه سلول‌های ایمنی در روند بیماری‌های نقص سیستم ایمنی همچون سکته مغزی و آلزایمر موثر واقع می‌شود [۲۲، ۲۱]. باتوجه‌به مطالعه انجام شده در رابطه با نقش سایتوکاین‌ها در تغییرات حافظه و یادگیری در سال ۲۰۲۰ [۲۳] می‌توان از زاویه دید دیگری به نقش سیستم ایمنی در توجیه پیامدهای حاصل از انواع روش‌های تیمار نگاه کرد. اینکه کدام یک از دو نوع حافظه ایمنی یعنی training و یا tolerance ایجاد شود، یا به‌عبارتی کدام یک از فنوتایپ‌های میکروگلیا ایجاد شود می‌تواند در روند افزایش التهاب و یا کاهش آن موثر واقع شود.

در روز پروب برای مدت زمان سپری شده در ربع هدف، بین گروه تک‌دوز وشاهد اختلاف معناداری ثبت نشد، اما بین دو گروه چنددوز وشاهد تفاوت معناداری وجود داشت. داده‌های

[15] Martha Perez-Dominguez

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

حاصل نشان می‌دهد تزریق پیوسته لیپوپلی‌ساکارید می‌تواند باعث نقص حافظه شود. مطالعه ژیائی ژائو و همکارانش در سال ۲۰۱۹ نشان داد که یک‌بار تزریق درون جمجمه‌ای لیپوپلی ساکارید می‌تواند اثری مشابه با تزریق پیوسته (۷ روز) و درون‌صفاقی آن داشته باشد و در مقایسه با گروه سالین باعث کاهش زمان ماندن در ربع سکو شده و این اثر تا روز هفتم آزمایش باقی مانده است [۱۰]. هر چند مقایسه بین مطالعات مختلف در رابطه با التهاب القا شده با لیپوپلی‌ساکارید مقایسه‌ای سخت و غیردقیق می‌باشد چراکه تفاوت بین آزمایشات صورت گرفته مربوط به پارامترهای مختلفی می‌باشد و فقط منوط به یک معیار نیست [۱۵].

مطالعه ساشیکو تاناکا[16] و همکاران در سال ۲۰۰۶ در راستای پژوهش ما نشان داد تیمار با لیپوپلی‌ساکارید برای ۵ روز متوالی باعث نقص حافظه و یادگیری می‌شود. نتایج آزمون شاتل باکس در مطالعه آن‌ها بیانگر آن بود که تزریق متوالی لیپوپلی‌ساکارید باعث افزایش تعداد شوک‌های الکتریکی لازم برای اکتساب می‌شود و در ادامه ورود به بخش تاریک در مرحله یادآوری سریع‌تر رخ داد [۲۳]. مطالعه ژیائی ژائو و همکارانش نیز نشان داد که تزریق درون‌صفاقی و درون‌بطنی لیپوساکارید در آزمون شاتل باکس، کاهش تاخیر در ورود به بخش تاریک بعد از مرحله شوک‌دادن برای موش‌های نر C57BL/6J به‌همراه داشته است [۱۰]. البته نتایج آن‌ها تا ۷ روز بعد از یک بار تزریق درون بطنی ادامه داشت که با نتایج مطالعه ما همخوانی ندارد (نمودار ۵).

نتیجه‌گیری

تزریق تک‌دوز لیپوپلی‌ساکارید باکتریایی با غلظت زیاد روش رایجی برای مدل‌سازی حاد نقص حافظه است. اما در این مطالعه روز هفتم پس از تزریق درون هیپوکامپ (۱۰میکروگرم)، نه‌تنها حیوانات عملکرد ضعیف‌تری نداشته‌اند بلکه حتی در مواردی بهتر هم بوده‌اند (نتایج تست حافظه اجتنابی). در این مطالعه مدل‌سازی با استفاده از چند تزریق پی‌درپی با یک بار تزریق مقایسه شد. نتایج حاکی از آن است که تزریق ۵ میکروگرم لیپوپلی‌ساکارید برای سه روز متوالی می‌تواند آسیب شدیدی به حافظه و یادگیری در مقایسه با گروه کنترل وارد کند. در پایان، این مطالعه استفاده از روش چنددوز را برای مدل‌سازی نقص حافظه و بیماری آلزایمر در مقایسه با روش تک‌دوز موثرتر و کارآمدتر می‌داند.

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مالی انستیتوپاستور ایران جهت انجام طرح با شماره ۲۰۵۹ انجام شد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ا.د.: انجام مطالعه؛ س.چ.: انجام مطالعه؛ ر.ح.: نگارش مقاله؛ م.س.: ایده، طراحی و اجرای مطالعه؛ ح. غ.پ.ب.: ایده، طراحی و نظارت بر حسن اجرای مطالعه.

فهرست منابع

[1] Ransohoff RM, How neuroinflammation contributes to neurodegeneration. ***Science*** 53 (2016) 777-783.
[2] Boonen B, Alpizar YA, Sanchez A, López-Requena A, Voets T, Talavera KJCc, Differential effects of lipopolysaccharide on mouse sensory TRP channels. ***Res Sq*** 73 (2018) 72-81.
[3] Ruckdeschel K, Pfaffinger G, Haase R, Sing A, Weighardt H, Häcker G, Holzmann B, Heesemann J, Signaling of apoptosis through TLRs critically involves Toll/IL-1 receptor domain-containing adapter inducing IFN-β, but not MyD88, in bacteria-infected murine macrophages. ***J Immun*** 173 (2004) 3320-3328.
[4] Ka F, IKKepsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway. ***J Nat Immunol*** 4 (2003) 491-496.
[5] Long I, Qaid EYA, Abdullah Z, Zakaria RJ, Minocycline ameliorated LPS-induced learning and memory impairment by inhibiting microglia and astrocytes activation in the hippocampus. ***IMJM*** 21 (2022).
[6] Nanou E, Lee A, Catterall WA, Control of excitation/inhibition balance in a hippocampal circuit by calcium sensor protein regulation of presynaptic calcium channels. ***J Neurosci*** 38 (2018) 4430-4440.
[7] McGeer PL, McGeer E,Yasojima K. Alzheimer disease
[8] Lambertsen KL, Clausen BH, Babcock AA, Gregersen R, Fenger C, Nielsen HH, Haugaard LS, Wirenfeldt M, Nielsen M, Dagnaes-Hansen F, Microglia protect neurons against ischemia by synthesis of tumor necrosis factor. ***J Neurosci*** 29 (2009) 1319-1330.

[16] Sachiko Tanaka

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

[9] Samsonovich AV, Ascoli GA, A simple neural network model of the hippocampus suggesting its pathfinding role in episodic memory retrieval. ***Learn Mem*** 12 (2005) 193-208.
[10] Zhao J, Bi W, Xiao S, Lan X, Cheng X, Zhang J, Lu D, Wei W, Wang Y, Li H, Fu Y, Zhu L, Neuroinflammation induced by lipopolysaccharide causes cognitive impairment in mice. ***Sci Rep*** 9 (2019) 5790.
[11] Herber DL, Mercer M, Roth LM, Symmonds K, Maloney J, Wilson N, Freeman MJ, Morgan D, Gordon MN, Microglial activation is required for Aβ clearance after intracranial injection of lipopolysaccharide in APP transgenic mice. ***J Neuroimmune Pharmacol*** 2 (2007) 222-231.
[12] Lee DC, Rizer J, Selenica M-LB, Reid P, Kraft C, Johnson A, Blair L, Gordon MN, Dickey CA, Morgan D, LPS-induced inflammation exacerbates phospho-tau pathology in rTg4510 mice. ***J Neuroinflammation*** 7 (2010) 1-16.
[13] Paxinos G, Watson C, The rat brain in stereotaxic coordinates. 6th ed. New York: Elsevier, Academic Press, 2007.
[14] Pourbadie HG, Sayyah M, Khoshkholgh-Sima B, Choopani S, Nategh M, Motamedi F, Shokrgozar MA, Early minor stimulation of microglial TLR2 and TLR4 receptors attenuates Alzheimer's disease–related cognitive deficit in rats: behavioral, molecular, and electrophysiological evidence. ***Neurobiol Aging*** 70 (2018) 203-216.
[15] Skrzypczak-Wiercioch A, Sałat K, Lipopolysaccharide-induced model of neuroinflammation: Mechanisms of action, research application and future directions for its use. ***Molecules*** 27 (2022).
[16] Perez-Dominguez M, Ávila-Muñoz E, Domínguez-Rivas E, Zepeda A, The detrimental effects of lipopolysaccharide-induced neuroinflammation on adult hippocampal neurogenesis depend on the duration of the pro-inflammatory response. ***Neural Regen Res*** 14 (2019) 817-825.
[17] Fu HQ, Yang T, Xiao W, Fan L, Wu Y, Terrando N,Wang TL, Prolonged neuroinflammation after lipopolysaccharide exposure in aged rats. ***PloS one*** 9 (2014) e106331.
[18] Hoogland IC, Houbolt C, van Westerloo DJ, van Gool WA, van de Beek D, Systemic inflammation and microglial activation: systematic review of animal experiments. ***J Neuroinflammation*** 12 (2015) 114.
[19] Hou Y, Xie G, Liu X, Li G, Jia C, Xu J, Wang B, Minocycline protects against lipopolysaccharide-induced cognitive impairment in mice. ***Psychopharmacology*** 233 (2016) 905-16.
[20] Wendeln A-C, Degenhardt K, Kaurani L, Gertig M, Ulas T, Jain G, Wagner J, Häsler LM, Wild K, Skodras A, Blank T, Staszewski O, Datta M, Centeno TP, Capece V, Islam MR, Kerimoglu C, Staufenbiel M, Schultze JL, Beyer M, Prinz M, Jucker M, Fischer A, Neher JJ, Innate immune memory in the brain shapes neurological disease hallmarks. ***Nature*** 556 (2018) 332-338.
[21] Afang Z, Cui H, Su W, Liu C, Shen L, Yu X, Huang Y, Different doses of systemic LPS induce different degrees of polarization of microglia and astrocytes. ***Res Sq*** (2021).
[22] Bourgognon JM, Cavanagh J, The role of cytokines in modulating learning and memory and brain plasticity. ***Brain Neurosci Adv*** 4 (2020) 2398212820979802.
[23] Tanaka S, Ide M, Shibutani T, Ohtaki H, Numazawa S, Shioda S, Yoshida T, Lipopolysaccharide-induced microglial activation induces learning and memory deficits without neuronal cell death in rats. ***J Neurosci Res*** 83 (2006) 557-566.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]

Research paper

Chronic administration of bacterial lipopolysaccharide (LPS) produces a suitable model of learning and memory deficits in laboratory rats

Ismaeil Dalvand, Samira Choopani, Reza Hamidian, Mohammad Sayyah, Leila Hasanzadeh, Hamid Gholami Pourbadi*

Department of Physiology and Pharmacology, Pasteur Institute of Iran, Tehran, Iran

Received: 9 March 2024 Accepted: 16 March 2024

Abstract

Background and Aim: Inflammation within the central nervous system indirectly impacts memory and cognition. Bacterial lipopolysaccharide (LPS) serves as a significant contributor to inflammation and is utilized by researchers to simulate and investigate memory impairments such as Alzheimer's disease. Establishing a suitable model is essential for identifying new therapeutic candidates aimed at improving learning and memory. Thus, this study compares two different methods of administering LPS.

Methods: Rats were divided into three groups: sham (PBS), single dose (10 µg LPS), and multiple doses (3 days × 5µg LPS). Intra-hippocampal injections were administered using a stereotaxic apparatus, followed by evaluating the subjects' performance in the Morris Water Maze and shuttle box tests.

Results: The Morris Warer Maze test showed that repeated administration of LPS with a lower dose causes a delay in finding the hidden platform during learning. In the memory test, animals receiving repeated doses of LPS spent less time in the target quadrant than the control or single dose groups ($p < 0.05$). Also, in the shuttle box test, multiple administration of LPS decreased the delay time in entering the dark chamber and increased the time spent in the dark chamber compared to the control group or single dose ($p < 0.05$).

Conclusion: The findings suggest that utilizing multiple doses of LPS, as opposed to a single dose, may be a more effective approach in establishing an animal model for studying learning and memory deficits.

Keywords: Alzheimer's disease, lipopolysaccharide, hippocampus, learning and memory

Please cite this article as follows:

Dalvand I, Choopani S, Hamidian R, Sayyah M, Hasanzadeh L, Gholami Pourbadie H, Chronic administration of bacterial lipopolysaccharide (LPS) produces a suitable model of learning and memory deficits in laboratory rats. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2024) 281-291.

*Corresponding author: h_gholamipour@pasteur.ac.ir (ORCID: 0000-0002-7634-7428)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-11-13]