

## اثرات مثبت اسید تانیک بر اضطراب ناشی از سپسیس در موش بزرگ آزمایشگاهی از طریق تعدیل مسیر IL-1 $\beta$ و گیرنده GABA $_A$

مینا رنجبران<sup>۱\*</sup> (Ph.D.)، فرزانه کیانیان<sup>۱</sup> (Ph.D.)، قربانگل اصحابی<sup>۱</sup> (Ph.D.)، کیوان لریان<sup>۲</sup> (Ph.D.)

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- پژوهشکده علوم تولید مثل یزد، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد، ایران

مینا رنجبران: m-ranjbaran@tums.ac.ir

### چکیده

هدف: انسفالوپاتی مرتبط با سپسیس شایع ترین عارضه در بیماران سبتیک بستری در ICU است. با توجه به نقش عمده التهاب در پاتوفیزیولوژی اضطراب ناشی از سپسیس به عنوان یکی از علائم شدید و اولیه انسفالوپاتی، در مطالعه حاضر به بررسی اثرات ضد اضطرابی اسید تانیک (به عنوان یک عامل ضد التهاب) در سپسیس پرداخته شد.

مواد و روش ها: چهل سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به چهار گروه تقسیم شدند: (۱) شام، (۲) شام + اسید تانیک، (۳) سپسیس و (۴) سپسیس + اسید تانیک. سپسیس با بستن سکوم و ایجاد دو سوراخ در آن ایجاد شد. حیوانات در گروه های شام + اسید تانیک و سپسیس + اسید تانیک، ۶، ۱۲ و ۱۸ ساعت پس از القای سپسیس، اسید تانیک (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم، داخل صفاقی) دریافت کردند. بیست و چهار ساعت پس از القای سپسیس، فشارخون سیستولیک و نمره سپسیس بررسی شد. رفتارهای مرتبط با اضطراب با استفاده از آزمون های elevated plus-maze و dark-light transition مورد ارزیابی قرار گرفتند. مارکرهای التهابی و پارامترهای استرس اکسیداتیو در بافت مغز و علاوه بر آن، سطوح پروتئین IL-1 $\beta$  و گیرنده های GABA $_A$  در هیپوکامپ اندازه گیری شد.

یافته ها: تجویز اسید تانیک نمره سپسیس و افت فشارخون ناشی از سپسیس را به طور معنی داری بهبود بخشید. رفتارهای مرتبط با اضطراب کاهش معنی داری را در گروه سپسیس + اسید تانیک در مقایسه با گروه سپسیس نشان داد. اسید تانیک باعث کاهش معنی دار مارکرهای التهابی مغز و بهبود وضعیت اکسیداتیو مغز در مقایسه با موش های سبتیک گردید. اسید تانیک از کاهش میزان گیرنده های GABA $_A$  و افزایش میزان پروتئین IL-1 $\beta$  در هیپوکامپ در مقایسه با گروه سپسیس جلوگیری کرد. نتیجه گیری: در مطالعه حاضر، اسید تانیک از طریق کاهش التهاب و استرس اکسیداتیو و تعدیل سطح IL-1 $\beta$  و گیرنده GABA $_A$ ، رفتارهای مرتبط با اضطراب را کاهش داد. بنابراین، استفاده از اسید تانیک به عنوان یک درمان موثر در کاهش اضطراب در حیوانات سبتیک نویدبخش بود.

واژه های کلیدی: آنسفالوپاتی مرتبط با سپسیس، اسید تانیک، التهاب، اضطراب، گیرنده های GABA $_A$



## Positive effects of tannic acid on sepsis-induced anxiety in rats through modifying IL-1 $\beta$ /GABA<sub>A</sub> receptor pathway

Mina Ranjbaran (Ph.D.)<sup>1\*</sup>, Farzaneh Kianian (Ph.D.)<sup>1</sup>, Ghorbangol Ashabi (Ph.D.)<sup>1</sup>, Keivan Lorian (Ph.D.)<sup>2</sup>

1- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Research and Clinical Center for Infertility, Yazd Reproductive Sciences Institute, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

Mina Ranjbaran: m-ranjbaran@tums.ac.ir

**Introduction:** Sepsis-associated encephalopathy (SAE), a neurological dysfunction caused by sepsis, is the most common complication among septic ICU patients. Given the major role of inflammation in the pathophysiology of sepsis-induced anxiety, an extreme and early manifestation of SAE, the present study examined whether tannic acid, as an anti-inflammatory agent, had anxiolytic effects in cecal ligation and puncture (CLP)-induced sepsis.

**Methods and Materials:** Forty male Wistar rats were assigned to four groups: (1) sham; (2) sham+tannic acid; (3) sepsis and (4) sepsis + tannic acid. Sepsis was induced by the cecal ligation and puncture model. Animals in the sham + tannic acid and sepsis + tannic acid groups received tannic acid (20 mg/kg, i.p.), 6, 12, and 18 h after the sepsis induction. Twenty-four hours after the sepsis induction, systolic blood pressure and sepsis score were assessed. Anxiety-related behaviors were evaluated using elevated plus-maze and dark–light transition tests. Moreover, inflammatory markers (TNF- $\alpha$  & IL-6) and oxidative stress parameters (MDA and SOD) were measured in the brain tissue while protein levels (GABA<sub>A</sub> receptors and IL-1 $\beta$ ) were assessed in the hippocampus.

**Results:** Administration of tannic acid significantly improved sepsis score and hypotension induced by sepsis. Anxiety-related behaviors showed a significant decrease in the sepsis + tannic acid group compared to the sepsis group. Tannic acid caused a significant decrease in the brain inflammatory markers and a remarkable improvement in the brain oxidative status compared to the septic rats. Tannic acid prevented animals from decreasing GABA<sub>A</sub> receptors and increasing IL-1 $\beta$  protein levels in the hippocampus compared to the sepsis group.

**Conclusion:** This study indicated that tannic acid mitigated anxiety-related behaviors by decreasing inflammation and oxidative stress and positively modifying the IL-1 $\beta$ /GABA<sub>A</sub> receptor pathway. Therefore, tannic acid showed promise as an efficacious treatment for comorbid anxiety in septic animals.

**Keywords:** Sepsis-associated encephalopathy, Tannic acid, Inflammation, Anxiety, GABA<sub>A</sub> receptors

