

УДК 615.015

<https://doi.org/10.33380/3034-3925-2026-3-4-96>

Нейротропная активность группы стероидных сапонинов корней и корневищ диоскореи ниппонской (*Dioscorea nipponica* Makino) (обзор)

В. Д. Горелкина , М. В. МIRONENKO , В. Ц. Болотова 

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СПХФУ Минздрава России). 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, вн. тер. г. муниципальный округ Аптекарский остров, ул. Профессора Попова, д. 14, лит. А

✉ **Контактное лицо:** Горелкина Виктория Дмитриевна. **E-mail:** viktoriya.gorelkina@spcpcu.ru

Резюме

Введение. Цель — обобщение информации о механизмах нейротропной активности группы стероидных сапонинов корней и корневищ диоскореи ниппонской.

Текст. Нейротропные эффекты стероидных сапонинов диоскореи ниппонской (диосгенина, диосцина, протодиосцина, метилпротодиосцина) включают как неспецифическую нейропротекцию путем снижения нейровоспаления, окислительного стресса и апоптоза, повышения аутофагии и нейрогенеза, так и специфические механизмы, выявленные на моделях отдельных заболеваний, в том числе болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, рассеянного склероза и ишемического инсульта. Также отмечено ноотропное и антидепрессивное действие на некоторых моделях психических расстройств.

Заключение. В настоящем обзоре представлены биохимические и молекулярные механизмы, лежащие в основе развития нейротропных эффектов стероидных сапонинов диоскореи ниппонской, широта которых позволяет рассматривать стероидные сапонины как потенциальные объекты для разработки лекарственных препаратов.

Ключевые слова: диоскорея ниппонская, нейротропный эффект, нейропротекция, стероидные сапонины, диосгенин, диосцин, протодиосцин

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. Все авторы — обзор публикаций по теме статьи, анализ и систематизация материала, написание текста статьи, разработка общей концепции.

Для цитирования: Горелкина В. Д., МIRONENKO М. В., Болотова В. Ц. Нейротропная активность группы стероидных сапонинов корней и корневищ диоскореи ниппонской (*Dioscorea nipponica* Makino). *Гербарium*. 2026;3(4). <https://doi.org/10.33380/3034-3925-2026-3-4-96>

Поступила в редакцию: 03.07.2026

Поступила после рецензирования: 14.08.2026

Принята к публикации: 16.10.2026

Neurotropic activity of the steroid saponin group from roots and rhizomes of *Dioscorea nipponica* Makino (review)

Victoria D. Gorelkina , Maria V. Mironenko , Vera Ts. Bolotova 

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University (SPCPU). 14A, Professora Popova str., Aptekarsky Ostrov Municipal Okrug, Saint Petersburg, 197022, Russia

✉ **Corresponding author:** Victoria D. Gorelkina. **E-mail:** viktoriya.gorelkina@spcpcu.ru

© Горелкина В. Д., МIRONENKO М. В., Болотова В. Ц., 2026

© Издатель ООО «Центр Фармацевтической Аналитики», 2026

© Gorelkina V. D., Mironenko M. V., Bolotova V. Ts., 2026

© Publisher LLC "Center of Pharmaceutical Analytics", 2026

Abstract

Introduction. The aim was to summarize information on the mechanisms of neurotropic activity of the steroid saponin group from roots and rhizomes of *Dioscorea nipponica* Makino.

Text. The neurotropic effects of steroid saponins of *Dioscorea nipponica* (diosgenin, dioscin, protodioscin, methylprotodioscin) include both nonspecific neuroprotection (reduction of neuroinflammation, oxidative stress, and apoptosis; enhancement of autophagy and neurogenesis) and specific mechanisms identified in models of certain diseases, including Alzheimer's disease, Parkinson's disease, multiple sclerosis, and ischemic stroke. Nootropic and antidepressant effects have been noted in models of mental disorders.

Conclusion. This review presents the biochemical and molecular mechanisms underlying the neurotropic effects of steroid saponins of *Dioscorea nipponica*. The breadth of these effects allows steroid saponins to be considered as potential candidates for drug development.

Keywords: *Dioscorea nipponica*, neurotropic effect, neuroprotection, steroid saponins, diosgenin, dioscin, protodioscin

Conflict of interests. The authors declare that they have no obvious or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. All authors — a review of publications on the topic of the article, analysis and systematization of the material, writing of the article text, development of the general concept.

For citation: Gorelkina V. D., Mironenko M. V., Bolotova V. Ts. Neurotropic activity of the steroid saponin group from roots and rhizomes of *Dioscorea nipponica* Makino. *Herbarium*. 2026;3(4). (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/3034-3925-2026-3-4-96>

Received: 03.07.2026

Revised: 14.08.2026

Accepted: 16.10.2026

Список сокращений

АФК — активные формы кислорода.

1,25D3-MARRS — мембранно-ассоциированный стероидсвязывающий белок быстрого ответа на 1,25(OH)₂D₃.

APP — белок-предшественник амилоида.

ATG5 — белок аутофагии 5.

BACE — фермент, расщепляющий APP.

Bax — Bcl-2-ассоциированный X-белок.

Bcl-2 — белок В-клеточной лимфомы 2.

BDNF — нейротрофический фактор головного мозга.

CD4+ — CD4-положительные лимфоциты.

CREB — белок, связывающий элемент ответа на циклический АМФ.

CYP2E1 — цитохром P450, семейство 2, подсемейство E, полипептид 1.

DALY — потерянные годы жизни с учетом нарушения здоровья.

DAT-1 — дофаминтранспортный белок.

ERK — внеклеточная сигнал-регулируемая киназа.

GSH-Px — глутатионпероксидаза.

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер.

HMGB-1 — амфотерин.

HO-1 — гемоксигеназа-1.

HSC70 — белок теплового шока 70.

ICAM-1 — молекула межклеточной адгезии 1.

IFN-γ — гамма-интерферон.

IL-1β, IL-6, IL-10, IL-17, IL-23 — интерлейкины.

iNOS — индуцибельная синтаза оксида азота.

Keap1 — Kelch-подобный ECH-ассоциированный белок 1.

LC3-I — ассоциированный с микротрубочками белок 1A/1B, легкая цепь 3, цитозольная форма.

LC3-II — ассоциированный с микротрубочками белок 1A/1B, легкая цепь 3, мембранная форма.

MAPKs — митогенактивируемые протеинкиназы.

MBP — основной белок миелина.

MHC II — главный комплекс гистосовместимости II класса.

MIP-1α — макрофагальный воспалительный белок 1α.

MIP-2 — макрофагальный воспалительный белок 2.

MMP-9 — матриксная металлопротеиназа 9.

MOG — миелин-олигодендроцитарный гликопротеин.

Mu1 — митохондриальная E3-убиквитинлигаза 1.

NF-κB — ядерный фактор каппа В.

NGF — фактор роста нервов.

NOX4 — НАДФН-оксидаза 4.

Nrf2 — фактор 2, связанный с ядерным фактором эритроидного происхождения.

p62 — секвестосома 1.

p-AKT — фосфорилированная форма протеинкиназы В.

p-ERK — фосфорилированная форма регулируемой внеклеточными сигналами киназы.

p-JNK — фосфорилированная форма c-Jun N-концевой киназы.

PI3K — фосфоинозитид-3-киназа.

PKA, PKC — протеинкиназы А и С.

PLP — протеолипидный белок.
RAGE — рецептор конечных продуктов гликирования.
RBANS — повторяемая батарея тестов для оценки нейропсихологического статуса.
ROS — активные формы кислорода (АФК).
SIRT3 — сиртуин 3.
SN — черная субстанция.
SOD — супероксиддисмутаза.
SOD2 — марганцевая супероксиддисмутаза.

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, свыше трети людей страдают неврологическими заболеваниями, которые являются основной причиной не только заболеваемости, но и инвалидности во всем мире¹. Смертность по этим группам заболеваний неуклонно снижается, однако глобальное количество лет жизни, потерянных из-за инвалидности (DALY), связанной с неврологическими заболеваниями, увеличилось на 18,2 % (с 8,7 до 26,7) в период с 1990 по 2021 год. Инсульт, болезнь Альцгеймера, другие деменции и диабетическая невропатия входят в десятку лидирующих по этому показателю [1].

Поиск новых безопасных нейропротекторных средств является актуальным. Интерес представляют фитопрепараты, содержащие стероидные сапонины [2], являющиеся производными циклопентанпергидрофенантрена и относящиеся к гликозидам [3]. Корневища с корнями диоскореи ниппонской, как и других представителей семейства диоскореиных, богаты стероидными сапонинами. Основным действующим веществом этого сырья является диосгенин — стероидный агликон [4], большая часть которого содержится в форме гликозидов. Группы стероидных сапонинов диоскореи ниппонской представлены в таблице 1.

Сахарная часть стероидных сапонинов в основном представлена глюкозой и рамнозой в различных пропорциях и связях [5].

Цель исследования — обобщение информации о нейротропной активности группы стероидных сапонинов диоскореи ниппонской.

Фармакокинетика

Основной путь приема сапонинов диоскореи ниппонской — пероральный. Гликозиды диосгенина при участии кислой среды желудка [6] и кишечной мик-

SPARC — секретируемый кислый богатый цистеином белок.
STAT3 — сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3.
TH — тирозингидроксилаза.
Th1, Th17 — Т-хелперы 1-го и 17-го типов.
TLR2, TLR4 — толл-подобные рецепторы 2 и 4.
TNF-α — фактор некроза опухоли α.
TrkA — рецепторная тропомиозинкиназа A.

рофлоры [7] проходят частичный пресистемный метаболизм с образованием диосгенина, однако также самостоятельно обнаруживаются в плазме крови [8]. Избыточная липофильность диосгенина может сдерживать его всасывание в кишечнике, но указывает на более высокую степень его проникновения через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и распределения в нервной ткани [9]. Также у диосгенина наибольший показатель абсолютной биодоступности — (9,0 ± 0,2) % [10].

Tang Y.-N. и соавт. показали, что все стероидные гликозиды диоскореи ниппонской в конечном счете метаболизируются до диосгенина путем обессахаривания [8]. Более подробные механизмы возможной дальнейшей трансформации диосгенина и его экскреции не описаны.

Таблица 1. Классификация стероидных сапонинов диоскореи ниппонской

Table 1. Classification of steroid saponins of *Dioscorea nipponica*

№ п/п No.	Группы стероидных сапонинов Groups of steroid saponins	Стероидные сапонины Steroid saponins
1	Производные спиростанола Spirostanol derivatives	Диосгенин, диосцин и грациллин Diosgenin, dioscin and gracillin
2	Производные фуростанола Furostanol derivatives	Протодиосцин, протограциллин, псевдопротодиосцин и метилпротодиосцин Protodioscin, protogracillin, pseudoprotodioscin and methylprotodioscin

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Фармакодинамика

Наибольшее количество исследований нейротропной активности проведено для сапонинов диоскореи ниппонской — диосгенина, диосцина, протодиосцина и метилпротодиосцина. Результаты исследований представлены в таблицах 2 и 3.

¹ World Health Organization. Over 1 in 3 people affected by neurological conditions, the leading cause of illness and disability worldwide. Available at: <https://www.who.int/news/item/14-03-2024-over-1-in-3-people-affected-by-neurological-conditions--the-leading-cause-of-illness-and-disability-worldwide> Accessed: 14.08.2026.

Таблица 2. Механизмы развития специфической нейропротекции отдельных сапонинов диоскореи ниппонской

Table 2. Mechanisms of specific neuroprotection of individual saponins of *D. nipponica*

Действие Action	Механизм Mechanism	Сапонины Saponins	Ссылка Reference
↑ ремиелинизация ↑ remyelination	↑ MBP, PLP и MOG, ↑ ERK ↑ MBP, PLP and MOG, ↑ ERK	диосгенин diosgenin	[26, 27]
↓ потеря тирозингидроксилазы нейронов ↓ loss of tyrosine hydroxylase	↑ тирозингидроксилазы в черной субстанции, ↓ активации внеклеточной киназы, регулируемой сигналом (ERK) ↑ TH expression in SN; ↓ activation of extracellular signal-regulated kinase (ERK)	диосгенин diosgenin	[22]
↓ бета-амилоид (Aβ) ↓ beta-amyloid (Aβ)	↓ белка-предшественника амилоида (APP) и фермента, расщепляющего его (BACE) ↓ amyloid precursor protein (APP) and beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme (BACE)	диосцин dioscin	[19]
↑ рост и ремоделирование аксонов ↑ axon growth and remodeling	↑ 1,25D3-MARRS, активация PI3K, ERK, PKC и PKA, ↓ уровня HSC70, ↑ уровня α-тубулина, ↑ уровня SPARC на мембранах аксонов, ↑ PI3K, ↑ галектина-1, ↑ секернина-1 ↑ 1,25D3-MARRS, activation of PI3K, ERK, PKC and PKA, ↓ HSC70, ↑ α-tubulin, ↑ SPARC on axonal membranes, ↑ PI3K, ↑ galectin-1, ↑ secernin-1	диосгенин diosgenin	[12–15, 17]
↑ выживаемость нейронов ↑ neuronal survival	↑ NGF, ↑ активации TrkA и далее ↑ p-ERK, ↑ p-AKT, ↑ p-JNK ↑ NGF, ↑ activation of TrkA and then ↑ p-ERK, ↑ p-AKT, ↑ p-JNK	диосгенин diosgenin	[18]

Таблица предоставлена авторами
The table was provided by the authors

Нейропротекторный эффект стероидных сапонинов изучен на различных моделях нейродегенеративных заболеваний:

- на модели болезни Альцгеймера (диосцин — 10—80 мг/кг, диосгенин — 4,14 мг/кг) установлено уменьшение апоптоза нейронов, числа бляшек и количества погибших гранулярных клеток зубчатой извилины, а также рост и ремоделирование аксонов [11—20];
- на модели болезни Паркинсона (диосгенин — 2—4,14 мг/кг; пища, обогащенная диосгенином, — 0,1 % по массе; протодиосцин — 5—20 мг/кг) установлено улучшение двигательных и поведенческих функций за счет снижения активации микроглии и астроцитов, уменьшения нейровоспаления и потери тирозингидроксилазы дофаминергических нейронов [21—24];
- на модели рассеянного склероза диосгенин (10—100 мг/кг) повышал уровень белков, формирующих структуру миелина, избирательно регулировал дифференцировку клеток-предшественников олигодендроцитов и уменьшал нейровоспаление [25—27];
- на моделях ишемии/реперфузии головного мозга (ишемический инсульт: диосгенин — 100—

200 мг/кг, диосцин — 20—60 мг/кг, протодиосцин — 20—50 мг/кг, метилпротодиосцин — 3—10 мг/кг) показано уменьшение объема инфаркта мозга за счет подавления нейровоспаления и снижения апоптоза клеток [28—31].

Исследований нейротропных эффектов грацилина, протограцилина и псевдопротодиосцина не проводилось.

Следует отметить, что ряд авторов сообщает о наличии у диосгенина (доза 20—60 мг/кг) антидепрессивного действия, которое реализуется за счет повышения уровня дофамина и серотонина и снижения активности моноаминоксидазы [30, 38, 41]. Кроме того, на экспериментальных моделях болезни Альцгеймера, посттравматического стрессового расстройства, хронического непредсказуемого легкого стресса, стресса социального поражения и кетамин-индуцированной шизофрении для диосгенина и диосцина выявлены ноотропное действие и улучшение памяти и когнитивных функций у мышей и крыс. Авторы считают, что в их основе лежит снижение уровня аденозина и инозина, активности ацетилхолинэстеразы и уровня глутамата [11, 20, 30, 38, 39, 42]. Также протодиосцин (доза 2,5–10 мг/кг) оказывает противосудорожное действие [32].

Таблица 3. Механизмы развития неспецифической нейропротекции отдельных сапонинов диоскореи ниппонской

Table 3. Mechanisms of nonspecific neuroprotection of individual saponins of *D. nipponica*

Действие Action	Механизм Mechanism	Сапонины Saponins	Ссылка Reference
↓ апоптоз ↓ apoptosis	↓ каспазы-3, ↓ соотношения Bax/Bcl-2, ↓ NF-κB ↓ caspase-3, ↓ Bax/Bcl-2 ratio, ↓ NF-κB	диосгенин, диосцин, протодиосцин diosgenin, dioscin, protodioscin	[20, 28, 32, 33]
↑ аутофагия ↑ autophagy	↑ ATG5, ↑ беклина-1 и LC3-II, ↓ LC3-I и p62, ↑ SIRT3 ↑ ATG5, ↑ beclin-1 and LC3-II, ↓ LC3-I and p62, ↑ SIRT3	диосцин dioscin	[16, 24]
↓ нейровоспаление ↓ neuroinflammation	↓ активности Т-клеток: ↓ дифференцировки CD4+ в Th1 и Th17 через ↓ STAT3 ↓ T-cell activity: ↓ differentiation of CD4+ cells into Th1 and Th17 via ↓ STAT3	диосгенин diosgenin	[25]
↓ нейровоспаление ↓ neuroinflammation	↓ HMGB-1, экспрессии рецепторов TLR2 и TLR4, активации NF-κB; ↓ MAPKs, ↓ STAT3, ↓ CYP2E1, ↓ активации микроглии, ↓ TNF-α, IL-1β, IL-6; ↓ ICAM-1, IFN-γ, IL-17, IL-23, MIP-1α, MIP-2 и MMP-9, iNOS, MHC II, ↑ IL-10, ↑ экспрессии/активации DAT-1 ↓ HMGB-1, expression of TLR2 and TLR4 receptors, NF-κB activation; ↓ MAPKs, ↓ STAT3, ↓ CYP2E1, ↓ microglia activation, ↓ TNF-α, IL-1β, IL-6; ↓ ICAM-1, IFN-γ, IL-17, IL-23, MIP-1α, MIP-2 and MMP-9, iNOS, MHC II, ↑ IL-10, ↑ expression/activation of DAT-1	диосгенин, диосцин, протодиосцин diosgenin, dioscin, protodioscin	[11, 19, 21, 22, 29, 30, 34, 35]
↑ нейрогенез ↑ neurogenesis	↑ BDNF путем ↑ TrkB/ERK/CREB ↑ BDNF via ↑ TrkB/ERK/CREB	диосгенин, диосцин diosgenin, dioscin	[24, 36, 37]
↓ окислительный стресс ↓ oxidative stress	Через путь ↑ Nrf2, ↓ Keap1: ↑ SOD, ↑ HO-1, ↑ GSH-Px, ↑ каталазы, ↓ нитритов, ↓ малонового диальдегида, ↑ Mul1 — стабилизация и ↑ SOD2, ↓ RAGE — ↓ NOX4, ↓ АФК Through the ↑ Nrf2, ↓ Keap1 pathway: ↑ SOD, ↑ HO-1, ↑ GSH-Px, ↑ catalase, ↓ nitrites, ↓ malondialdehyde, ↑ Mul1 — stabilization and ↑ SOD2, ↓ RAGE — ↓ NOX4, ↓ ROS	диосгенин, диосцин, протодиосцин, метилпротодиосцин diosgenin, dioscin, protodioscin, methylprotodioscin	[11, 28, 31, 33, 34, 38, 39, 40]

Таблица предоставлена авторами

The table was provided by the authors

Безопасность

Zhang Y. X. и соавт. установили, что высокие дозы диосцина (0,5—32 мкмоль · л⁻¹) обладают гепатотоксичностью, в основе которой, по мнению авторов, лежит активация арилуглеводородного рецептора и индукция экспрессии CYP1A [43]. Известно, что в 1999 году сообщалось о двух случаях поражения печени у пациентов, принимавших Di-ao-xinxue-kang — фитопрепарат китайского производства на основе экстракта диоскореи ниппонской [43]. Диосгенин относится к малотоксичным соединениям (LD₅₀ = 538,72—546,26 мг/кг), однако существуют опасения относительно его потенциального эндокринного и репродуктивного токсического действия, связанного с эстрогеноподобным эффектом, выявленным у мышей при хроническом

введении [40]. Для диосцина и диосгенина выявлен низкий риск взаимодействия с другими лекарственными веществами [6].

Перспективы применения

В 2017 году Tohda C. и соавт. провели единственное клиническое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование нейротропных эффектов диосгенина в составе экстракта *Dioscorea opposita*. 28 участников принимали по 2 капсулы с раствором экстракта в оливковом масле (16 мг диосгенина в сутки) в течение 12 недель. Это привело к значительному увеличению общего балла по тесту RBANS и существенно улучшило семантическую беглость речи [9].

Другой перспективной стратегией последних лет является разработка модификаций структур, несущих диосгениновый агликон. Yoo Y. и соавт. в начале 2026 года протестировали серию производных диосгенина в качестве антидепрессантов и по результатам предложили наиболее удачное решение — производное N,N-диметиламинодиосгенина [41]. Немного ранее, в 2025 году, вышел обзор Seyed Mohammad Amini, раскрывающий потенциал диосгенина как основы для нанотехнологий [44].

Закключение

Стероидные сапонины диоскореи ниппонской демонстрируют эффективность на экспериментальных и доклинических моделях нейродегенеративных заболеваний, ишемических поражений головного мозга и нервно-психических расстройств. Неспецифическая нейропротекция опосредована снижением апоптоза, повышением аутофагии и нейрогенеза, уменьшением нейровоспаления путем снижения активации микроглии и выработки провоспалительных цитокинов. Особые эффекты зарегистрированы при болезни Паркинсона (повышение экспрессии тирозингидроксилазы и защита дофаминергических нейронов), на модели рассеянного склероза (стимуляция ремиелинизации путем регуляции экспрессии белков и дифференцировки клеток) и болезни Альцгеймера (снижение количества бета-амилоида и стимуляция роста и ремоделирования аксонов). Исследования последних лет показывают, что диосгенин оказывает ноотропное и антидепрессивное действие на моделях депрессии, а в случае посттравматического стрессового расстройства и шизофрении эффекты связаны с регуляцией дофаминергической, серотонинергической, холинергической и глутаматергической систем.

Следовательно, приведенная в данной статье информация, основанная на анализе современных фитохимических и фармакологических исследований стероидных сапонинов диоскореи ниппонской, позволяет рассматривать их как основу для разработки нейротропных лекарственных препаратов.

Литература / References

- Steinmetz J. D., Seehar K. M., Schiess N., Nichols E., Cao B., Servili C., Cavallera V., et al. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990–2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Neurology*. 2024;23(4):344–381.
- Porte S., Joshi V., Shah K., Chauhan N. S. Plants' steroidal saponins – a review on its pharmacology properties and analytical techniques. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*. 2022;8(3):350–385. <https://doi.org/10.4103/2311-8571.353503>
- Li Y., Yang H., Li Z., Li S., Li J. Advances in the biosynthesis and molecular evolution of steroidal saponins in plants. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):2620. <https://doi.org/10.3390/ijms24032620>
- Yang X., Nomoto K., Tohda C. Diosgenin content is a novel criterion to assess memory enhancement effect of yam extracts. *Journal of Natural Medicines*. 2021;75(1):207–216. <https://doi.org/10.1007/s11418-020-01451-4>
- Ou-Yang S.-H., Jiang T., Zhu L., Yi T. *Dioscorea nipponica* Makino: a systematic review on its ethnobotany, phytochemical and pharmacological profiles. *Chemistry Central Journal*. 2018;12(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13065-018-0423-4>
- Manda V. K., Avula B., Ali Z., Wong Y.-H., Smillie T. J., Khan I. A., Khan S. I. Characterization of *in vitro* ADME properties of diosgenin and dioscin from *Dioscorea villosa*. *Planta Medica*. 2013;79(15):1421–1428. <https://doi.org/10.1055/s-0033-1350699>
- Feng J.-F., Tang Y.-N., Ji H., Xiao Z.-G., Zhu L., Yi T. Biotransformation of *Dioscorea nipponica* by rat intestinal microflora and cardioprotective effects of diosgenin. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017;4176518. <https://doi.org/10.1155/2017/4176518>
- Tang Y.-N., Pang Y.-X., He X.-C., Zhang Y.-Z., Zhang J.-Y., Zhao Z.-Z., Yi T., Chen H.-B. UPLC-QTOF-MS identification of metabolites in rat biosamples after oral administration of *Dioscorea* saponins: a comparative study. *Journal of Ethnopharmacology*. 2015;165:127–140. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.02.017>
- Tohda C., Yang X., Matsui M., Inada Y., Kadomoto E., Nakada S., Watari H., Shibahara N. Diosgenin-rich yam extract enhances cognitive function: a placebo-controlled, randomized, double-blind, crossover study of healthy adults. *Nutrients*. 2017;9(10):1160. <https://doi.org/10.3390/nu9101160>
- Salunkhe R., Gadgoli C., Naik A., Patil N. Pharmacokinetic profile and oral bioavailability of diosgenin, charantin, and hydroxychalcone from a polyherbal formulation. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:629272. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.629272>
- Guan L., Mao Z., Yang S., Wu G., Chen Y., Yin L., Qi Y., Han L., Xu L. Dioscin alleviates Alzheimer's disease through regulating RAGE/NOX4 mediated oxidative stress and inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;152:113248. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2026.119454>
- Tohda C., Urano T., Umezaki M., Nemere I., Kuboyama T. Diosgenin is an exogenous activator of 1,25D₃-MARRS/Pdia3/ERp57 and improves Alzheimer's disease pathologies in 5XFAD mice. *Scientific Reports*. 2012;2:535. <https://doi.org/10.1038/srep00535>
- Tohda C., Lee Y.-A., Goto Y., Nemere I. Diosgenin-induced cognitive enhancement in normal mice is mediated by 1,25D₃-MARRS. *Scientific Reports*. 2015;5:12660. <https://doi.org/10.1038/srep12660>
- Yang X., Tohda C. Diosgenin restores Aβ-induced axonal degeneration by reducing the expression of heat shock cognate 70 (HSC70). *Scientific Reports*. 2018;8(1):11707. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-30102-8>
- Yang X., Tohda C. Diosgenin upregulates axonal guidance partner molecules, galectin-1 and secernin-1. *Neuroscience Letters*. 2024;842:137954. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2024.137954>

16. Zhang Z., Han K., Wang C., Sun C., Jia N. Dioscin protects against A β 1-42 oligomers-induced neurotoxicity via the function of SIRT3 and autophagy. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*. 2020;68(8):717–725. <https://doi.org/10.1248/cpb.c20-00046>
17. Yang X., Tohda C. Diosgenin restores memory function via SPARC-driven axonal growth from the hippocampus to the PFC in Alzheimer's disease model mice. *Molecular Psychiatry*. 2023;28:2398–2411. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02052-9>
18. Koh E.-K., Yun W.-B., Kim J.-E., Song S.-H., Sung J.-E., Lee H.-A., Seo E.-J., Jee S.-W., Bae C.-J., Hwang D.-Y. Beneficial effect of diosgenin as a stimulator of NGF on the brain with neuronal damage induced by A β -42 accumulation and neurotoxicant injection. *Laboratory Animal Research*. 2016;32(2):105–115. <https://doi.org/10.5625/lar.2016.32.2.105>
19. Liu X., Zhou Q., Zhang J.-H., Wang K.-Y., Saito T., Saito T.-C., Wang X., Gao X., Azuma K. Microglia-based sex-biased neuropathology in early-stage Alzheimer's disease model mice and the potential pharmacologic efficacy of dioscin. *Cells*. 2021;10(11):3261. <https://doi.org/10.3390/cells10113261>
20. Guan H., Yu M., Zhou Y., Yao X. Steroidal saponin dioscin attenuated aluminum chloride-induced Alzheimer's-like pathology in rat model via modulation of oxidative and inflammatory markers. *Pharmacognosy Magazine*. 2022;18(80):903–910.
21. Li B., Xu P., Wu S., Jiang Z., Huang Z., Li Q., Chen D. Diosgenin attenuates lipopolysaccharide-induced Parkinson's disease by inhibiting the TLR/NF- κ B pathway. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2018;64(3):943–955. <https://doi.org/10.3233/jad-180330>
22. Lee S.-L., Tu S.-C., Hsu M.-Y., Chin T.-Y. Diosgenin prevents microglial activation and protects dopaminergic neurons from lipopolysaccharide-induced neural damage *in vitro* and *in vivo*. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(19):10361. <https://doi.org/10.3390/ijms221910361>
23. Wu J., Zhao Y.-M., Deng Z.-K. Neuroprotective action and mechanistic evaluation of protodioscin against rat model of Parkinson's disease. *Pharmacological Reports*. 2018;70(1):139–145. <https://doi.org/10.1016/j.pharep.2017.08.013>
24. Azam S., Haque M. E., Cho D.-Y., Kim J.-S., Jakaria M., Kim I.-S., Choi D.-K. Dioscin-mediated autophagy alleviates MPP⁺-induced neuronal degeneration: an *in vitro* Parkinson's disease model. *Molecules*. 2022;27(9):2827. <https://doi.org/10.3390/molecules27092827>
25. Liu W., Zhu M., Yu Z., Yin D., Lu F., Pu Y., Zhao C., He C., Cao L. Therapeutic effects of diosgenin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Journal of Neuroimmunology*. 2017;313:152–160. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2017.10.018>
26. Zeinali H., Baluchnejadmojarad T., Roghani M. Diosgenin ameliorates cellular and molecular changes in multiple sclerosis in C57BL/6 mice. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*. 2021;55:103211. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103211>
27. Xiao L., Guo D., Hu C., Shen W., Shan L., Li C., Liu X., Yang W., Zhang W., He C. Diosgenin promotes oligodendrocyte progenitor cell differentiation through estrogen receptor-mediated ERK1/2 activation to accelerate remyelination. *Glia*. 2012;60(7):1037–1052. <https://doi.org/10.1002/glia.22333>
28. Zhang X., Xue X., Zhao J., Qian C., Guo Z., Ito Y., Sun W. Diosgenin attenuates the brain injury induced by transient focal cerebral ischemia-reperfusion in rats. *Steroids*. 2016;113:103–112. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.07.006>
29. Tao X., Sun X., Yin L., Han X., Xu L., Qi Y., Xu Y., Li H., Lin Y., Liu K., Peng J. Dioscin ameliorates cerebral ischemia/reperfusion injury through the downregulation of TLR4 signaling via HMGB-1 inhibition. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;84:103–115. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2015.03.003>
30. Malik H., Usman M., Arif M., Ahmed Z., Ali G., Rauf K., Sewell R.D.E. Diosgenin normalization of disrupted behavioral and central neurochemical activity after single prolonged stress. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1232088. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1232088>
31. Guo S., Zhang Y.-Y., Peng J.-J., Li Y.-Q., Liu W.-N., Tang M.-X., Zhang X.-J., Yang J., Peng J., Luo X.-J. Natural compound methyl protodioscin protects rat brain from ischemia/reperfusion injury through regulation of Mul1/SOD2 pathway. *European Journal of Pharmacology*. 2019;849:50–58. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.01.057>
32. Song S., Fajol A., Chen Y., Ren B., Shi S. Anticonvulsive effects of protodioscin against pilocarpine-induced epilepsy. *European Journal of Pharmacology*. 2018;833:237–246. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2018.06.006>
33. Zhang X., Xue X., Xian L., Guo Z., Ito Y., Sun W. Potential neuroprotection of protodioscin against cerebral ischemia-reperfusion injury in rats through intervening inflammation and apoptosis. *Steroids*. 2016;113:52–63. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2016.06.008>
34. Qi Y., Li R., Xu L., Yin L., Xu Y., Han X., Peng J. Neuroprotective effect of dioscin on the aging brain. *Molecules*. 2019;24(7):1247. <https://doi.org/10.3390/molecules24071247>
35. Chiu C.-S., Chiu Y.-J., Wu L.-Y., Lu T.-C., Huang T.-H., Hsieh M.-T., Lu C.-Y., Peng W.-H. Diosgenin ameliorates cognition deficit and attenuates oxidative damage in senescent mice induced by D-galactose. *The American Journal of Chinese Medicine*. 2011;39(3):551–563. <https://doi.org/10.1142/s0192415x11009020>
36. Azam S., Kim Y.-S., Jakaria M., Yu Y.-J., Ahn J.-Y., Kim I.-S., Choi D.-K. *Dioscorea nipponica* Makino rhizome extract and its active compound dioscin protect against neuroinflammation and scopolamine-induced memory deficits. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(17):9923. <https://doi.org/10.3390/ijms23179923>
37. Cui J.-J., Huang Z.-Y., Xie Y.-H., Wu J.-B., Xu G.-H., Li C.-F., Zhang M.-M., Yi L.-T. Gut microbiota mediated inflammation, neuroendocrine and neurotrophic functions involved in the antidepressant-like effects of diosgenin in chronic restraint stress. *Journal of Affective Disorders*. 2023;321:242–252. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.10.045>
38. Ben-Azu B., Moke E. G., Chris-Ozoko L. E., Jaiyeoba-Ojigbo E. J., Adebayo O. G., Ajayi A. M., Oyovwi M. O., Odjugo G., Omozogie V. I., Ejomafuwe G., Onike N., Eneni A.-E. O., Ichipi-Ifukor C. P., Achuba I. F. Diosgenin alleviates alco-

- hol-mediated escalation of social defeat stress and the neurobiological sequelae. *Psychopharmacology*. 2024;241:785–803. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06509-1>
39. Ben-Azu B., Adebayo O. G., Fokoua A. R., Oritsemuelebi B., Chidebe E. O., Nwoguze C. B., Kumanwee L., Uye-re G. E., Emuakpeje M. T. Antipsychotic effect of diosgenin in ketamine-induced murine model of schizophrenia: involvement of oxidative stress and cholinergic transmission. *IBRO Neuroscience Reports*. 2024;16:86–97. <https://doi.org/10.1016/j.ibneur.2023.12.008>
 40. Khushboo M., Sanjeev S., Murthy M. K., Sunitadevi M., Dinata R., Bhanushree B., Bidanchi R. M., Nisa N., Lalrinzuali S., Manikandan B., Saeed A.-L., Abinash G., Pori B., Arati C., Roy V. K., Gurusubramanian G. Dietary phytoestrogen diosgenin interrupts metabolism, physiology, and reproduction of Swiss albino mice: possible mode of action as an emerging environmental contaminant, endocrine disruptor and reproductive toxicant. *Food and Chemical Toxicology*. 2023;176:113798. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113798>
 41. Ben-Azu B., Chidebe E. O., Toloyai P.-E. Y., Annafi O. S., Oritsemuelebi B., Asiwe J., Moke G. E., Ajayi A. M., Chukwuebuka N. B., Onuelu J. E., Utomi C. W., Iregbeyen U. F., Raheem D. O. Adaptogenic action of diosgenin against chronic unpredictable mild stress-induced neuroimmune dysfunction of HPA axis reverses psychiatric behavior in mice. *Clinical Traditional Medicine and Pharmacology*. 2024;5(2):200148. <https://doi.org/10.1016/j.ctmp.2024.200148>
 42. Zhang Y.-X., Wang Y.-G., Ma Z.-C., Tang X.-L., Liang Q.-D., Tan H.-L., Xiao C.-R., Zhao Y.-H., Gao Y. Preliminary study on hepatotoxicity induced by dioscin and its possible mechanism. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2015;40(14):2748–2752. (in Chinese)
 43. Yoo Y., Baek S. Y., Lee H., Lee J., Lee H., Lee H., Ma H., Kim Y., Choi H.-S., Lee J. T., Lee J. Y., Nam M.-H., Lee S., Jeon B. Discovery of a neuroprotective diosgenin derivative as a novel antidepressant candidate targeting LPS-TLR4 signaling. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2026;69(3):3062–3076. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5c02981>
 44. Amini S. M. Diosgenin-based nanomedicine: advances in formulation strategies, biomedical applications, and translational challenges. *Nano-Structures & Nano-Objects*. 2025;44:101556. <https://doi.org/10.1016/j.nanos.2025.101556>