IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۲۳۹-۲۲۹

مقاله پژوهشی

کوپریزون به‌طور وابسته به استرس اکسیداتیو باعث تخریب میلین نورونی در هیپوکامپ می‌شود، اما حافظه فضایی کوتاه‌مدت را مختل نمی‌کند

ساناز غریق‌نیا، آمنه امیدی*

گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران

دریافت: ۱۷ بهمن ۱۴۰۲ پذیرش: ۸ اسفند ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری دمیلینه‌کننده دستگاه عصبی مرکزی است که بیماران را درگیر علایم حسی، حرکتی و شناختی متعددی می‌کند. هدف از این مطالعه ارزیابی عملکرد حافظه، بررسی آسیب‌شناسی بافتی و سنجش سطح استرس اکسیداتیو در بافت هیپوکامپ موش‌های مدل ام اس است.

روش‌ها: در این مطالعه موش‌ها به دو گروه کنترل که رژیم غذایی نرمال را دریافت کردند (کنترل) و گروهی که به مدت ۶ هفته رژیم غذایی حاوی ۰/۲ درصد کوپریزون را دریافت کردند (کوپریزون). پس از سنجش وزن حیوان و آزمون رفتاری حافظه، ناحیه هیپوکامپ از نظر آسیب شناسی بافتی و مارکرهای بیوشیمیایی جهت سنجش سطح پارامترهای استرس اکسیداتیو مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: وزن موش‌ها پس از ۶ هفته رژیم کوپریزون نسبت به گروه کنترل به‌طرز معناداری کمتر بود ($p < ۰/۰۵$). ارزیابی های رفتاری انجام شده با آزمون ماز Y بین دو گروه تفاوت معناداری نداشت، اما ناحیه هیپوکامپ در گروه کوپریزون به میزان زیادی دچار دمیلینیشن شده بود. سنجش پارامترهای مرتبط با سطح استرس اکسیداتیو نشان داد که میزان لیپیدپروکسیداسیون در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است ($p < ۰/۰۵$). به‌علاوه، سطح گلوتاتیون احیاء و فعالیت کاتالاز در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد ($p < ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: القای دمیلینیشن حاد با کوپریزون احتمالاً از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو در ناحیه هیپوکامپ توانسته است که منجر به دمیلینیشن در بافت این ناحیه گردد درحالی‌که بر روی عملکرد حافظه حیوانات اثر معناداری نداشته است.

واژه‌های کلیدی: استرس شبکه آندوپلاسمی، تمرین تناوبی با شدت بالا، دیابت، چاقی

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس (ام اس)[1] یک بیماری دمیلینه‌کننده التهابی دستگاه عصبی مرکزی[2] است که در آن غلاف محافظ[3] میلین اطراف رشته‌های عصبی[4] آسیب‌دیده یا از بین می‌رود. به‌طورکلی این بیماری ۲/۵ میلیون نفر از جمعیت مردم جهان را تحت‌تأثیر قرار داده است و هرساله حدود ۱۰۰۰ نفر به این جمعیت افزوده می‌شود [۱]. اگرچه طبق مطالعات، کلیدهای مولکولی و ایمونولوژیکی مهمی برای علت‌شناسی بیماری ام اس فراهم شده است؛ ولی هنوز علت دقیق بیماری در پرده ابهام است. بنابراین نیاز فوری برای درک ما از جنبه‌های مختلف این بیماری در راستای رفع نیازهای مختلف افراد مبتلا به ام اس وجود دارد [۲]. داده‌های تجربی و بالینی نشان می‌دهند که واکنش‌های هومئوستازی اکسایش و کاهش[5] در تنظیم واکنش‌های ایمنی در شرایط خودایمنی مانند ام اس نقش دارند. شواهدی در حال ظهور است که گونه‌های فعال اکسیژن[6]

[1] Multiple sclerosis (MS)
[2] Central nervous system
[3] Myelin sheath
[4] Neurite
[5] Redox homeostasis
[6] Reactive oxygen species (ROS)

* نویسنده مسئول مکاتبات: a.omidi@modares.ac.ir; amenehomidi86@gmail.com (ORCID ID: 0000-0002-1774-6517)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

مکانیسم‌های آسیب‌شناسی تشکیل ضایعه ام اس را در مرحله اولیه و همچنین مرحله مزمن ام اس را القا می‌کند به‌طوری که رادیکال‌های آزاد در کنار اثر مخرب بر مولکول‌های بیولوژیکی ضروری، در چندین فرایند کلیدی زمینه‌ساز بیماری‌زایی[7] ام اس نقش دارند [۳]. طبق مطالعات، تولید مقادیر بیش از حد و کنترل نشده رادیکال‌های آزاد[8] با برهم‌زدن تعادل هومئوستازی اکسایش و کاهش، می‌توانند منجر به آسیب سلولی و بافتی گردند. به دنبال آن بر اساس شدت آسیب در بافت‌های مختلف، عملکرد فرد تحت‌تأثیر قرار می‌گیرد. ازآنجایی‌که میتوکندری وظیفه مهمی در هومئوستازی یون کلسیم در سلول و فرایند مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول[9] ایفا می‌کند، ازاین‌رو اختلال در عملکرد میتوکندری می‌تواند دلیلی برای ازبین‌رفتن الیگودندروسیت‌ها باشد [۴].

یافته‌های حاصل از مدل‌های تجربی دمیلینیشن[10]، نتایج ارزشمندی در راستای شفاف‌سازی مکانیسم‌های بیماری ام اس و معرفی برخی از عوامل مسبب[11] دخیل در آن را داشته‌اند. در طی چند دهه اخیر، مدل دمیلینه القا شده توسط کوپریزون[12] به‌عنوان یک مدل سیستمیک سمی جهت بررسی مراحل و فرایندهای دمیلینیشن بسیار مفید بوده‌اند. کوپریزون به‌عنوان یک شلاتور[13] قوی فلز مس، منجر به بروز اختلالات متابولیکی در الیگودندروسیت‌ها شده که با درگیرکردن مکانیسم میتوکندریایی، این سلول‌ها را به سمت آپوپتوز هدایت می‌کند [۵].

مطالعات حاکی از آن است که دمیلینیشن با القای کوپریزون طبق یک الگوی زمانی مشخص و از پیش تعیین شده انجام می‌گیرد. در مطالعات قبلی نشان داده شده است که این فرایند در ساختارهای ماده سفیدی مانند جسم پینه ای و پایک مخچه ای فوقانی به میزان زیادی رخ می‌دهد [۶]. پیشرفت‌های اخیر در درک آسیب‌شناسی ام اس نشان داده اند که ضایعات دمیلینه کننده علاوه‌بر ماده سفید مغز، در ماده خاکستری نیز وجود دارد. ازآنجایی‌که کوپریزون، هیپوکامپ[14] را دچار آسیب دمیلیاسیون می‌کند، تغذیه کوپریزون یک مدل مفید برای مطالعه فرآیندهای دمیلینیشن در هیپوکامپ موش ارائه می دهد، هرچندکه مکانیسم دقیق این دمیلینیشن مشخص نشده است [۹-۷]. مطالعات گذشته اظهار کرده‌اند که دمیلینیشن ناشی از کوپریزون در بافت هیپوکامپ متفاوت بوده و این تفاوت‌ها با عواملی مانند دوز و طول مدت مواجهه با کوپریزون مرتبط است [۷].

اختلالات شناختی متعددی مانند اختلال حافظه که با آسیب ناحیه هیپوکامپ مرتبط است در بیماران ام اس برجسته است و ازطرف‌دیگر دمیلینیشن در این منطقه از مغز بیماران ام اس گزارش شده است. نکته مهم این است که میزان ضایعات هیپوکامپ در بیماران ام اس به‌شدت با پیشرفت اختلال عملکرد شناختی ارتباط دارد [۸]. ازآنجایی‌که در مغز، هیپوکامپ نقش اصلی و مهمی در یادگیری و حافظه دارد، اختلال عملکرد هیپوکامپ ممکن است باعث نقص‌های شناختی شود. اختلال عملکرد شناختی مرتبط با ام اس در اوایل دوره بیماری ظاهر می‌شود و دمیلینیشن یکی از علائم بارز ام اس است. بااین‌حال، تاکنون، مکانیزم آسیب‌شناسی پیچیده آسیب هیپوکامپ ناشی از دمیلینه شدن به‌خوبی آشکار نشده است [۹]. هرچندکه در مطالعات گذشته غالباً نشان‌داده‌شده است که کوپریزون به‌عنوان یک مدل سمی القاکننده دمیلینشن بر روی عملکرد حافظه حیوانات به‌طور وابسته به زمان اثرات مخربی دارد، اما یکی از نکات مهم این است که در برخی از مطالعات هم‌نشان داده شده است که به‌دنبال مصرف کوپریزون تفاوت معناداری در نتایج آزمون ماز Y [15]رخ نداده است. علاوه بر موضوع رخ‌دادن یا ندادن آسیب به حافظه، در مطالعات گذشته شدت این آسیب در زمان‌های مختلف تا حدود قابل‌ملاحظه‌ای متفاوت است [۱۲-۱۰]. بنابراین، این مطالعه حاضر علاوه بر عملکرد حافظه کاری فضایی[16] حیوان توسط آزمون ماز Y و آسیب‌شناسی بافتی[17] مغز شامل هیپوکامپ، به‌تفصیل نقش استرس اکسیداتیو[18] در ناحیه هیپوکامپ به‌عنوان یک مکانیسم بالقوه زمینه‌ای به‌دنبال مصرف ۶ هفته پیاپی کوپریزون به‌تفصیل مورد تجزیه‌وتحلیل قرار گرفته است.

[7] Pathogenesis
[8] Free radicals
[9] Apoptosis
[10] Demyelination
[11] Ethiologic
[12] Cuprizone
[13] Chelator
[14] Hippocampus
[15] Y maze test
[16] Spatial working memory
[17] Histopathology
[18] Oxidative stress

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه ۱۲ سر موش نر ۶ تا ۸ هفته ای نژاد *C57BL/6* با وزن تقریبی ۱۸ تا ۲۰ گرم ازلانه حیوانات دانشگاه علوم‌پزشکی بقیه‌الله خریداری شدند و در بخش پرورش حیوانات گروه آناتومی در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تحت شرایط استاندارد (۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند. آب و غذا به مقدار کافی در اختیار حیوانات قرار گرفت. دما محیط در حدود تقریبی ۱۶ تا ۲۱ درجه سانتی‌گراد بود. کلیه مراحل انجام کار با تایید کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس و مطابق با اصول بین المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی (با شماره نامه IR.MODARES.REC.1398.012) انجام گرفت.

گروه‌بندی

موش‌های نر موردمطالعه به طور تصادفی در دو گروه قرار گرفتند : گروه اول: گروه شاهد (کنترل) که فقط غذای معمولی دریافت می‌کردند، هیچ نوع اقدامی روی این موش‌ها صورت نمی‌گرفت. گروه دوم: گروه مدل دمیلینیشن (کوپریزون) بود که رژیم غذایی ۰/۲ درصد کوپریزون را به مدت ۶ هفته دریافت می‌کردند.

ایجاد مدل دمیلینیشن حاد[19] با استفاده از کوپریزون

جهت ایجاد مدل دمیلینیشن حاد از رژیم غذایی حاوی سم خوراکی کوپریزون استفاده شد. ابتدا پودر غذای استاندارد موش از مرکز تهیه غذای دام و طیور ایران تهیه شد، سپس در یک ظرف درب بسته با رعایت موارد ایمنی، ۲ گرم سم کوپریزون به ۹۹۸ گرم پودر غذای موش‌ها اضافه شد و به‌خوبی مخلوط شد. بدین ترتیب غذای حاصل حاوی ۰/۲ درصد کوپریزون تهیه شد و به‌صورت پلت خوراکی در دسترس حیوانات قرار گرفت. به‌طور روزانه به‌مدت ۶ هفته غذای درون ظروف تجدید و در اختیار حیوانات قرار می‌گرفت.

آزمون رفتاری جهت ارزیابی حافظه کاری فضایی

آزمون ماز Yشکل برای ارزیابی عملکرد حافظه فضایی کوتاه‌مدت استفاده می‌گردد. در این آزمون دستگاهی Yشکل از جنس پلکسی‌گلاس که دارای سه بازوی عمود بر هم با طول‌هایی برابر ۴۰ سانتی‌متر، پهنای ۱۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۳۰ سانتی‌متر است به‌کار گرفته می‌شود که این سه بازو توسط یک صفحه سه‌گوش با اضلاع برابر ۱۵ سانتی‌متر به هم متصل هستند. آزمون در انتهای هفته ششم در یک اتاق نسبتاً تاریک و بدون صدا انجام می‌گیرد تا استرسی به حیوان وارد نشود. در واقع آزمون ماز Y بر اساس حس جستجوگری ذاتی جوندگان برای کشف فضاهای جدید پایه‌گذاری شده است و هیچ‌گونه محرک مثبت یا منفی در ماز Y قرار داده نمی‌شود. حرکات حیوان توسط یک دوربین که در بالای دستگاه نصب شده است، ثبت گردیده و به فرم دیجیتالی تبدیل و سپس با استفاده از نرم‌افزار، نتایج ثبت شده مورد ارزیابی قرار می‌گیرد .در ابتدای آزمایش هر موش بدون آشنایی قبلی با دستگاه، در قسمت انتهایی یک بازو قرار داده می‌شد و امکان دسترسی آزاد آن به تمام نواحی ماز در یک دوره زمانی ۸ دقیقه‌ای فراهم می‌گردد. تعداد دفعات ورود حیوان به داخل هر بازو[20]، مشاهده و ثبت می‌گردد. ورود حیوان به داخل یک بازو، زمانی است که پاهای عقبی حیوان به طور کامل در داخل بازو قرار می‌گیرد. رفتار تناوب به‌عنوان ورودهای موفق و پشت‌سرهم به داخل تمام بازوها در مجموعه‌های سه‌تایی در نظر گرفته می‌شود و به‌این‌ترتیب برای محاسبه درصد تناوب[21]، تناوب‌های صحیح بر کل ورودی به بازوها منهای دو با تقسیم شد و نهایتاً ضربدر ۱۰۰ گردید.

سنجش وزن حیوان

در ابتدای مطالعه و همچنین در پایان هفته ۶ وزن موش‌ها به‌عنوان شاخص وضعیت سلامت عمومی موش‌ها اندازه‌گیری شد.

بررسی نمونه‌های بافتی موردمطالعه

در هر گروه، سه موش به‌منظور مطالعات بافت‌شناسی و تهیه بلوک‌های پارافینی از بافت مغز در نظر گرفته شد. ابتدا جهت

[19] Acute
[20] Total arm entry
[21] Spontaneous alteration

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

پرفیوژن قلبی موش‌ها، پس از اینکه در حیوانات دررفتگی مهره‌های گردن[22] ایجاد شد، ناحیهٔ زیر قفسه سینه موش‌ها تاجایی‌که بتوان قلب را مشاهده کرد، باز شد. سر سرنگ حاوی نرمال سالین وارد بطن چپ شد و نرمال سالین به داخل بطن چپ تزریق شد. هم‌زمان با تزریق نرمال سالین دهلیز راست بریده شد تا خون در گردش، از دستگاه گردش خون خارج گردد. پس از خروج کامل خون، محلول با ۴ درصد پارافورمالدهید به همان ناحیه تزریق شد. مغز حیوانات بادقت و بدون آسیب از درون جمجمه در محلول ثبوت ۴ درصد پارافورمالدهید قرار گرفت. پس از انجام پاساژ بافتی و قالب‌گیری با پارافین، برش گیری بافت‌ها با دستگاه میکروتوم صورت گرفت و نهایتاً رنگ‌آمیزی بافت‌های قرار گرفته بر روی لام ها با رنگ اختصاصی لوکسال فست بلو–پریودیک اسید شیف[23] انجام گرفت. LFB/PAS یک روش رنگ آمیزی در آسیب شناسی بافتی است که به طور انتخابی میلین اطراف فیبر های عصبی را آبی رنگ می کند، در نتیجه برای ارزیابی از دست دادن یا آسیب میلین در اختلالات عصبی درگیرکننده سیستم عصبی مرکزی، از جمله ام اس استفاده می‌شود. طبیعی است که این رنگ‌آمیزی به‌طورمشخص در مناطقی که تعداد فیبرهای عصبی زیاد هستند نسبت به سایر مناطق به میزان بسیار واضح تری میلین را نشان می‌دهد.

آزمون‌های استرس اکسیداتیو

روش آماده‌سازی قطعات بافتی برای انجام آزمون‌های استرس اکسیداتیو

برای انجام ارزیابی‌های بیوشیمیایی (۳ سر موش از هر گروه)، بلافاصله پس از کشتن موش‌ها، جمجمه باز شد و مغز خارج شد سپس ناحیه هیپوکامپ روی یخ تشریح شد و به میکروتیوب‌های ۱/۵ میکرولیتری انتقال یافت و در فریزر ۸۰– درجه سانتی‌گراد ذخیره شد. برای ارزیابی استرس اکسیداتیو، هیپوکامپ فریزشده در دمای ۸۰– درجه سانتی‌گراد، از فریزر خارج شده، سپس به وسیله دستگاه هموژنایزر، هموژن شدند. به ۱۰۰ میلی گرم بافت، ۱۰۰۰ میکرولیتر نرمال سالین در داخل هموژنایزر اضافه گردید. بعد از به‌دست‌آمدن محلول یک‌دست، مایع حاصل، به‌مدت ۵ دقیقه، با سرعت ۵۰۰۰ دور در دقیقه و در ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد سانتریفیوژ گردید. سپس مایع شفاف رویی با سمپلر جدا و جهت انجام آزمون‌های بعدی مرتبط به استرس اکسیداتیو در فریزر با دمای ۸۰– درجه سانتی گراد نگهداری شد.

اندازه‌گیری لیپیدپروکسیداسیون[24]

مالون‌دی‌آلدهید[25] آخرین محصول پراکسیداسیون چربی است که به‌عنوان شاخص آسیب اکسیداتیو به‌کار می‌رود. روش‌های زیادی برای اندازه‌گیری مالون دی آلدهید وجود دارد که تمامی آن‌ها براساس واکنش تیوباربیتوریک اسید [26] در دمای بالا و در محیط اسیدی استوار است. در این مطالعه با استفاده از روش TBARS که توسط Alvia و همکارانش معرفی شده، مالون‌دی‌آلدهید، اندازه‌گیری شد.

اندازه‌گیری میزان گلوتاتیون احیاء[27]

بااستفاده‌از روش استاندارد کو و همکاران[28] غلظت گلوتاتیون احیاء اندازه‌گیری می‌شود. در اثر کاهش معرف ۵،۵-'دیتیوبیس (۲–نیتروبنزوئیک اسید) [29] با گلوتاتیون در محیط قلیایی، یک ترکیب زردرنگ تشکیل می‌شود. میزان این کاهش با غلظت گلوتاتیون نمونه نسبت مستقیم دارد و جذب آن در ۴۱۲ نانومتر اندازه‌گیری می‌شود.

اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم کاتالاز[30]

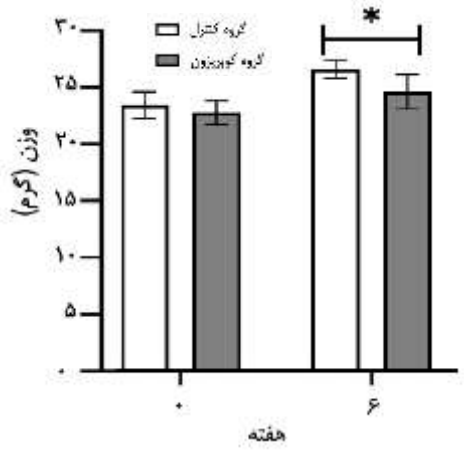
اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم کاتالاز طبق دستورالعمل کیت شرکت سازنده انجام گرفت. در این روش، ابتدا هیدروژن پر اکساید توسط آنزیم کاتالاز به آب و هیدروژن تبدیل می‌شود و سپس هیدروژن پر اکساید باقیمانده با معرف*OxiRed*™ واکنش داده و محصول تشکیل شده به روش رنگ‌سنجی با دستگاه اسپکتروفتومتر در طول‌موج ۵۷۰ نانومتر شناسایی می شود. میزان فعالیت کاتالاز با میزان جذب رابطه ی عکس دارد. این روش قابلیت اندازه‌گیری میزان فعالیت آنزیم در محدوده یک یا کمتر از یک میکرو واحد را دارد.

آنالیز آماری

[22] Cervical dislocation
[23] Luxol fast blue/periodic acid-Schiff (LFB/PAS)
[24] Lipid peroxidation
[25] Malondialdehyde
[26] Thiobarbituric acid (TBARS)
[27] Reduced glutathione
[28] Kou et al.
[29] 5,5′-dithiobis-(2-nitrobenzoic acid) or DTNB reagent
[30] Catalase activity

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

ابتدا داده‌های حاصل از ارزیابی‌های انجام شده در نرم‌افزار اس پی اس اس[31] نسخه ۲۷ جمع‌آوری شدند و ازنظر نرمال‌بودن بااستفاده‌از آزمون کولموگروف–اسمیرنف[32] مورد بررسی قرار گرفتند. درصورت نرمال‌بودن توزیع داده‌ها، برای مقایسه بین دو گروه از آزمون آماری تی مستقل[33] مورداستفاده قرار گرفته می‌شد و در صورت توزیع غیرنرمال داده‌ها بایستی آزمون آماری مان–ویتنی[34] به‌کار گرفته شده است. تمام داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار[35] بیان شده است و $p < ۰/۰۵$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.



نمودار ۱– در این نمودار وزن بدن در شروع مطالعه و در پایان هفته ۶ بین دو گروه کنترل و کوپریزون نشان داده شده است. * نشان‌دهنده معناداری کاهش وزن در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل در هفته ۶ است ($p < ۰/۰۵$) (۰/۶۱ ± ۲۴/۳۳ در گروه کوپریزون در مقایسه با ۰/۳۳ ± ۲۶/۳۳ در گروه کنترل). با توجه به توزیع نرمال داده‌ها، آزمون آماری تی مستقل به کار گرفته شده است.

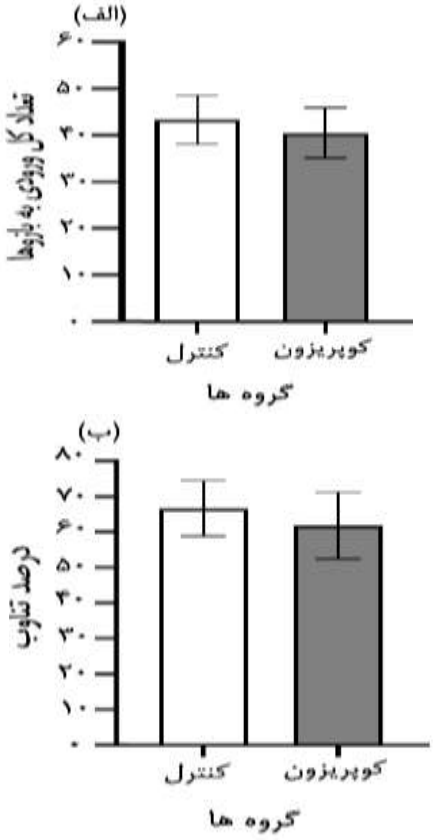
یافته‌ها

وزن بدن

وزن بدن حیوانات در شروع مطالعه و در پایان هفته ششم اندازه‌گیری شد. نتیجه این بررسی نشان داد که وزن بدن حیوانات گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل به‌طور معناداری (در حدود ۷/۶ درصد) در پایان هفته ششم کاهش‌یافته بود (نمودار ۱).

نتایج آزمون مازY

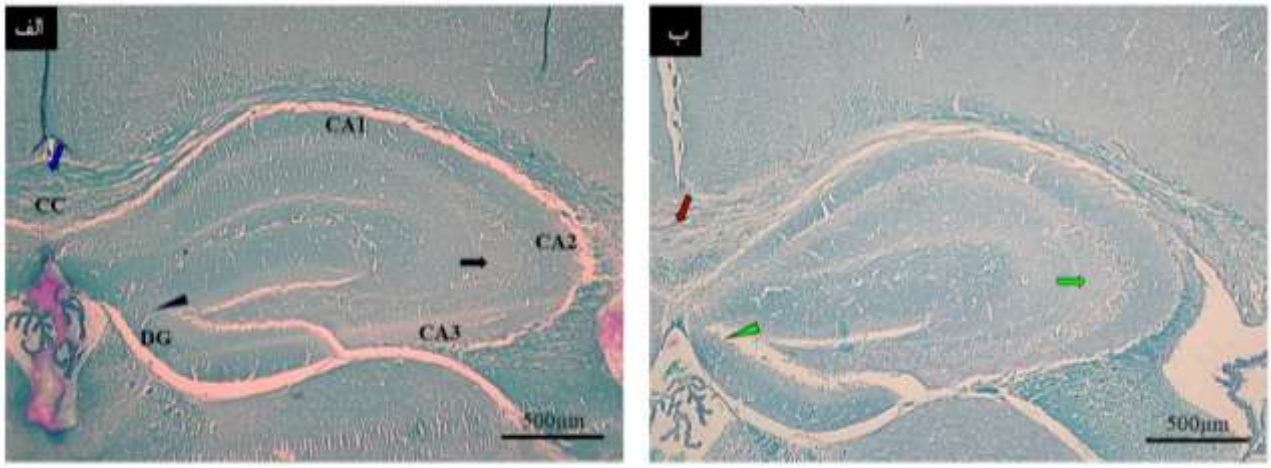
در پایان هفته ششم، تغییر معناداری در درصد ورود ترتیبی حیوانات به بازوهای ماز و همچنین درصد تناوب بین دو گروه کنترل و کوپریزون مشاهده نشد (نمودار ۲).



نمودار ۲– ورودی به بازوها و درصد تناوب در آزمون رفتاری ماز Y در حیوانات C57BL/6 گروه‌های کنترل و کوپریزون در پایان هفته ششم. توزیع داده‌ها نرمال بود و در نتیجه از آزمون آماری تی مستقل استفاده شده است.

[31] SPSS
[32] *Smirnov- Kolmogorov test*
[33] Independent t-test
[34] Mann-Whitney
[35] Mean±standard deviation (SD)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]



شکل ۱– برش کرونال مغز موش C57BL/6 رنگ‌آمیزی‌شده با LFB/ PAS در گروه کنترل (الف) و گروه کوپریزون (ب). نواحی مختلف هیپوکامپ شامل CA1، CA2، CA3 و DG نشان داده شده است. همانطور که در شکل مشاهده می‌شود علاوه بر دمیلینیشن واضح در ناحیه جسم پینه‌ای که با فلش قرمز رنگ نشان داده شده است (در مقایسه با گروه کنترل که با فلش آبی رنگ نشان داده شده است)، در نواحی مختلف هیپوکامپ به ویژه ناحیه CA2 و DG که به ترتیب با فلش و نوک پیکان سبز رنگ مشخص شده‌اند (در مقایسه با گروه کنترل که با فلش و نوک پیکان سیاه رنگ نشان داده شده است)، دمیلینیشن چشمگیری رخ داده است.

نتایج آسیب‌شناسی بافتی مغز

نتایج حاصل از بررسی بافت‌شناسی نشان داد، میزان دمیلینیشن در ناحیه هیپوکامپ در گروه کوپریزون به‌وسیله رنگ‌آمیزی LFB/PAS به‌طرز چشمگیری در ناحیه هیپوکامپ پس از ۶ هفته تغذیه با کوپریزون ۰/۲ درصد، در مقایسه با گروه کنترل رخ‌داده است. علاوه‌بر میزان بالای دمیلینیشن در ناحیه جسم پینه‌ای[۳۶]، دمیلینیشن هیپوکامپ مخصوصاً در ناحیه شاخ آمون[۳۷] ۲ و شکنج دندانه‌ای[۳۸] چشمگیرتر بود (شکل ۱).

اثرات کوپریزون بر پارامترهای استرس اکسیداتیو ناحیه هیپوکامپ

بررسی اثر کوپریزون بر میزان لیپید پروکسیداسیون ناحیه هیپوکامپ

پس از سنجش میزان مالون‌دی‌آلدهید به‌عنوان شاخصی از سطح استرس اکسیداتیو در ناحیه هیپوکامپ، یافته‌ها نشان داد که فرایند لیپیدپرواکسیداسیون در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل به‌صورت معناداری (در حدود ۱۰/۰۶ درصد) افزایش‌یافته است (نمودار ۳الف).

بررسی اثر کوپریزون بر میزان گلوتاتیون احیاء ناحیه هیپوکامپ

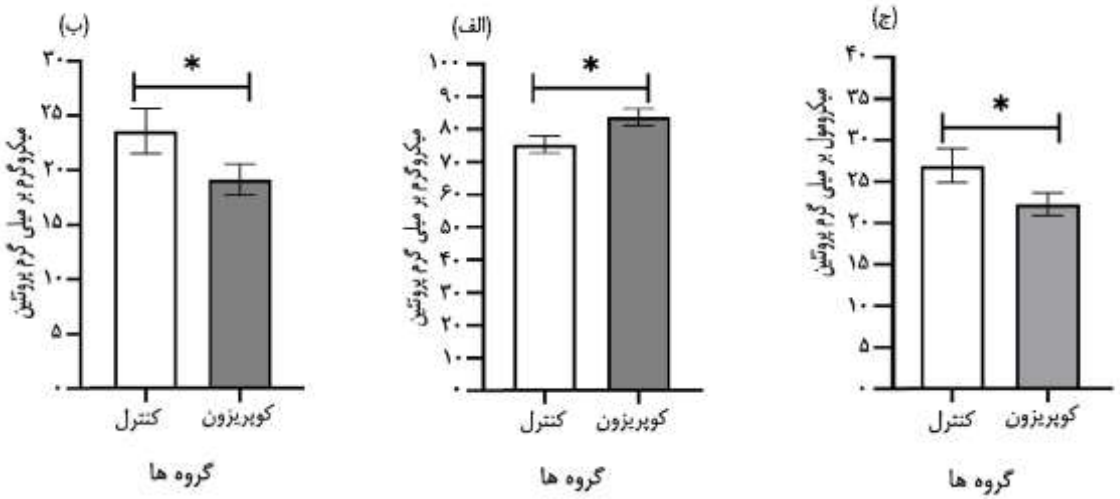
نتایج نشان داد که سطح گلوتاتیون احیاء به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیرآنزیمی، در ناحیه هیپوکامپ به‌صورت چشمگیری در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل (در حدود ۱۸/۸۷ درصد) کاهش‌یافته است (نمودار ۳ب).

بررسی اثر کوپریزون بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز ناحیه هیپوکامپ

میزان فعالیت آنزیم کاتالاز به‌عنوان یک آنزیم حیاتی در محافظت از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو در ناحیه هیپوکامپ اندازه‌گیری شد. نمودار ۳ ج نشان می دهد که میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه کوپریزون به صورت چشمگیری (در حدود ۱۷/۳۱ درصد) نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است.

[36] Corpus callosum (CC)
[37] *Cornu Ammonis (CA)*
[38] *Dentate gyrus (DG)*

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]



نمودار ۳- بررسی اثرات کوپریزون بر میزان پارامترهای استرس اکسیداتیو در ناحیه هیپوکامپ. الف) سطح لیپیدپروکسیداسیون بین دو گروه کنترل و کوپریزون. * نشان دهنده معناداری افزایش سطح مالون‌دی‌آلدهید در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل است ($p < ۰/۵$) (۲۲/۵۰ ± ۸۳/۱ در گروه کوپریزون در مقایسه با ۸۵/۴۷ ± ۷۴/۱ در گروه کنترل) . توزیع داده‌ها نرمال بود و در نتیجه آزمون آماری تی مستقل به کار گرفته شده است. ب) سطح گلوتاتیون احیاء بین دو گروه کنترل و کوپریزون. * نشان‌دهنده معناداری کاهش سطح گلوتاتیون احیاء در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل است ($p < ۰/۵$) (۰/۸۰±۱۹/۰۱ در گروه کوپریزون در مقایسه با ۱/۱۸ ± ۲۳/۴۳ در گروه کنترل). با توجه به توزیع نرمال داده‌ها، آزمون آماری تی مستقل به کار گرفته شده است. ج) سطح فعالیت آنزیم کاتالاز بین دو گروه کنترل و کوپریزون. * نشان‌دهنده معناداری کاهش سطح فعالیت آنزیم کاتالاز در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل است ($p < ۰/۵$) (۰۷/۷۸ ± ۲۲/۰ در گروه کوپریزون در مقایسه با ۱/۱۵ ± ۲۶/۶۹ در گروه کنترل). آزمون آماری تی مستقل با توجه به نرمال‌بودن داده‌ها جهت بررسی آنالیز آماری مورد استفاده قرار گرفته است. تصاویر با بزرگنمایی ۱۰ برابر نمایش داده شده اند.

بحث

این مطالعه به بررسی اثرات مخرب کوپریزون بر روی ناحیه هیپوکامپ در موش‌های بالغ نر C57BL/6 پرداخته است. نکته حائز اهمیت اینکه در مطالعه حاضر ارزیابی‌های عملکردی انجام‌گرفته با آزمون ماز Y جهت سنجش حافظه فضایی کوتاه‌مدت حیوانات تفاوت آماری معناداری را نشان نداد. یافته‌های این مطالعه حاکی از رخداد دمیلینشن فیبرهای عصبی در بافت ناحیه هیپوکامپ است که با افزایش سطح استرس اکسیداتیو در این منطقه همراه بوده است.

آزمون ماز Y یک الگوی رفتاری پرکاربرد برای ارزیابی حافظه کاری فضایی و رفتار اکتشافی در جوندگان است. ارزیابی‌های رفتاری با استفاده از ماز Y، بینش‌هایی را در مورد پیامدهای شناختی دمیلینشن هیپوکامپ ناشی از کوپریزون ارائه کرده‌اند [۱۲]. نکته بسیار مهمی که وجود دارد این است که اگر

این دمیلینیشن به‌اندازه کافی وسیع و شدید باشد بایستی انتقال کارآمد سیگنال‌های عصبی را مختل کند که بتواند منجر به اختلال در ارتباط عصبی در مدار هیپوکامپ شود [۱۳]. در ارتباط با آزمون رفتاری ماز Y، نتایج مطالعه حاضر با یافته‌های مطالعات گذشته از برخی جهات قابل‌مقایسه است که در ادامه به آن پرداخته شده است. مطالعه حاضر نشان داد که مصرف کوپریزون در ورودی کلی به بازوها تفاوت معناداری را ایجاد نکرده است و از این منظر مطابق با مطالعات گذشته بوده است به‌طوری‌که در مطالعات متعددی نشان‌داده‌شده است که حتی پس از ۱۲ هفته از مصرف ۰/۲ درصد کوپریزون هم ورودی کلی به بازوهای ماز تفاوت معناداری را با گروه کنترل نشان نداده است [۱۴]. اما ازطرف‌دیگر نتایج این مطالعه نشان داد که هر چند که مواجهه پیاپی با کوپریزون ۰/۲ درصد به مدت ۶ هفته منجر به کاهش درصد تناوب شده بود؛ اما این تفاوت در عملکرد حافظه فضایی کوتاه‌مدت حیوانات از نظر آماری معنادار نبود. در مطالعه ژانگ و همکاران [۳۹] در سال ۲۰۱۳ هم‌نشان داده شده بود که برخلاف اینکه فعالیت حرکتی و اضطراب موش‌ها پس از یک هفته رژیم غذایی حاوی ۰/۲ درصد کوپریزون تحت‌تأثیر

[39] Zhan et al.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

قرار گرفته بودند؛ اما حافظه فضایی کوتاه‌مدت گروه کوپریزون (۱۶ سر موش) آن‌ها نسبت به گروه کنترل (۱۲ سر موش) تفاوت معناداری را نشان نداد [۱۵]. در مطالعه موشکیان و همکاران [۴۰] هم در سال ۲۰۲۲ که حافظه فضایی کوتاه‌مدت را در هفته‌های سوم و ششم پس از دریافت ۰/۲ درصد کوپریزون با آزمون ماز Y مورد ارزیابی قرار داده بود (۱۰ تا ۱۴ سر موش در هر گروه) نشان داده شد که در هفته سوم تفاوت آماری معناداری در درصد تناوب گروه کوپریزون با گروه کنترل وجود نداشته است؛ اما در هفته ششم این تفاوت آماری هر چند در کمترین حد، اما معنادار بوده است [۱۱]. در مطالعه اموتوسو و همکاران[۴۱] هم در سال ۲۰۱۹ مشخص شد که مصرف کوپریزون با دوز ۰/۲ به مدت ۵ هفته متوالی هیچ تفاوت آماری معناداری را در نتایج آزمون ماز Y در مقایسه با گروه کنترل نشان نداده است (۶ سر موش به‌ازای هر گروه) [۱۲]. نتایج مطالعه ذکر شده با یافته‌های حاصل از مطالعه حاصل بسیار هم راستا است. از طرف دیگر در مطالعه زو و همکاران[۴۲] در سال ۲۰۱۹ هم نتایج نشان داد که مصرف ۰/۲ درصد کوپریزون به مدت ۱۲ هفته منجر به کاهش معنادار درصد تناوب در آزمون ماز Y در کمترین حد آماری گردیده است [۱۴]. از جمله دلایل این تفاوت در نتایج مطالعات ممکن است این باشد که تعداد متفاوت نمونه‌ها باشد به‌طوری‌که اگر حجم نمونه در مطالعه حاضر بیشتر می‌بود نتایج با قطعیت بالاتری ارائه می‌گردید و باتوجه‌به روند کاهشی درصد تناوب گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل، احتمالاً حافظه فضایی کوتاه‌مدت پس از ۶ هفته دریافت کوپریزون از نظر آماری به‌طور معنادار کاهش می‌یافت. این موضوع می‌تواند به طور بالقوه به محدودیت مطالعه در ارتباط با کم‌بودن تعداد حیوانات جهت انجام آزمون‌های رفتاری حافظه فضایی کوتاه‌مدت اشاره داشته باشد و بنابراین بایستی در مطالعات آینده بایستی تعداد حیوان بیشتری برای انجام این آزمون‌ها در نظر گرفته شود.

تاکنون مکانیسم پیچیده آسیب‌شناسی و عواقب عملکردی دمیلینیشن ناحیه هیپوکامپ به‌عنوان یک ساختار آناتومیک قشری در لوب تمپورال که با حافظه ارتباط تنگاتنگی دارد به طور دقیق شناخته نشده است و نیاز به بررسی‌های دقیق‌تری مطرح شده است. به‌هرحال یکی از ویژگی‌های پاتولوژیک کلیدی مشاهده شده در اختلال عملکرد هیپوکامپ مربوط به ام اس، دمیلینه شدن این ناحیه است که به دلیل تراکم بالای رشته‌های عصبی میلین‌دار در هیپوکامپ، این ناحیه را در برابر اثرات بیماری ام اس آسیب پذیرتر می کند [۱۶]. نکته جالب اینکه در بررسی های انسانی نشان داده شده است مناطق مختلف هیپوکامپ به میزان متفاوتی تحت تاثیر بیماری ام اس قرار گرفته اند [۱۷]. بررسی های آسیب‌شناسی بافتی این مطالعه نشان داد که پس از ۶ هفته از مصرف کوپریزون، دمیلینیشن واضحی در ناحیه هیپوکامپ رخ داده است. این نتایج منطبق با نتایج مطالعات قبلی بوده است که در ادامه به آن پرداخته خواهد شد. در مطالعه کوتسوداکی و همکاران[۴۳] در سال ۲۰۰۸ به بررسی دقیق دمیلینیشن ناحیه هیپوکامپ در زمان های مختلف مواجهه با کوپریزون پرداخته شده بود و مشخص شد که هر قدر که مدت زمان مصرف رژیم کوپریزون ۰/۲ بیشتر باشد شدت دمیلینیشن این منطقه بیشتر بوده است. ولی یکی از نقاط ضعف مطالعه قید شده این بود که به طور همزمان عملکرد مرتبط با هیپوکامپ مورد بررسی قرار نگرفته بود که بتوانند نتایج مطالعه را با شدت دمیلینیشن مرتبط کنند [۷].

در ارتباط با بررسی سطح استرس اکسیداتیو پس از مواجهه با کوپریزون، شایان‌ذکر است که یکی از نقاط قوت مطالعه حاضر این است باتوجه‌به اینکه تمرکز این مطالعه بر روی حافظه فضایی کوتاه‌مدت است سنجش شاخص‌های استرس اکسیداتیو را به طور اختصاصی در بافت ناحیه هیپوکامپ موش‌ها به‌عنوان منطقه اصلی و اولیه مرتبط با حافظه فضایی کوتاه‌مدت مورد بررسی قرار داده است. این در حالی است که مطالعات قبلی غالباً بر بافت کلی مغز [۱۸] یا نهایتاً جسم پینه‌ای تمرکز داشته‌اند [۱۹]. در نتیجه مطالعه حاضر قادر است که نتایج دقیق‌تر و شفاف‌تری را در ارتباط با نقش هریک از شاخص‌های استرس اکسیداتیو در مدل حاد دمیلینشن را در کنار بررسی‌های آسیب‌شناسی بافتی ارائه دهد.

لیپید پراکسیداسیون مجموعه‌ای از واکنش‌های زنجیره‌ای رادیکال‌های آزاد با اسیدهای چرب غیراشباع است که منجر به شکست لیپید غشایی و تبدیل آنها به قطعاتی با وزن مولکولی کمتر مانند هیدروکربن‌ها، کتون‌ها و اپوکسیدها می‌شود. میزان لیپید پراکسیداسیون به عنوان شاخص تخمین استرس اکسیداتیو بررسی می‌شود [۲۰]. نتایج این مطالعه نشان داد که سطح

[40] Mooshekhian et al.
[41] Omotoso et al.
[42] Xu et al.
[43] Koutsoudaki et al.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

لیپیدپروکسیداسیون در ناحیه هیپوکامپ گروه القا شده با کوپریزون افزایش معناداری را نسبت به گروه کنترل داشته است. نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعات گذشته که البته بر روی بافت مغز یا جسم پینه ای بوده هم راستا می‌باشد [۱۹, ۱۸]. در مقایسه نتایج یک مطالعه نشان داده که مواجهه با کوپریزون به مدت ۵ هفته تفاوت آماری معناداری را در تولید مالون دی آلدهید در ناحیه هیپوکامپ با گروه کنترل نداشته است [۱۲]. این تفاوت میان نتایج را ممکن است بتوان به مواجهه با کوپریزون به مدت مختلف نسبت داد.

گلوتاتیون احیاء، یک آنتی‌اکسیدان چندکارهٔ غیرآنزیمی است که از سلول در مقابل گونه‌های فعال اکسیژن محافظت می‌کند. گلوتاتیون به‌عنوان یک کوفاکتور برای آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوتاتیون پراکسیداز، گلوتاتیون اس-ترانسفراز عمل می‌کند. همچنین آنتی‌اکسیدان‌هایی مانند ویتامین C و E را به فرم‌های فعالشان تبدیل می‌کند [۲۱]. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان گلوتاتیون در بافت هیپوکامپ موشی پس از ۶ هفته رژیم کوپریزون، به میزان معناداری کاهش یافته است. نتایج این مطالعه با نتایج مطالعات قبلی که کوپریزون را در مدت زمان های مختلف استفاده کرده اند هم راستا بوده است [۲۲, ۹].

کاتالاز به‌عنوان یک آنزیم آنتی‌اکسیدانی، اولین خط دفاع سلولی در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محسوب می‌شود. تعادل این آنزیم تحت شرایط فیزیولوژیک نقش مهمی را در جلوگیری از ایجاد استرس اکسیداتیو و ازبین‌بردن رادیکال‌های آزاد ایفا می‌کند. هیدروژن پراکسید که یکی از فعال‌ترین انواع ROS است، در نهایت توسط آنزیم کاتالاز به آب و اکسیژن تجزیه می‌شود [۲۳]. نتایج بررسی سطح فعالیت کاتالاز در مطالعه حاضر با یافته‌های بررسی سطح فعالیت آنزیم کاتالاز جسم پینه‌ای موش‌های دریافت‌کننده رژیم حاوی ۲ درصد کوپریزون به مدت ۱۲ هفته منطبق بود [۲۲]. به نظر می‌رسد که سنجش این آنزیم آنتی‌اکسیدانی در بافت هیپوکامپ می‌تواند درک بسیار مهمی از مکانیسم بیماری ام اس را ارائه دهد، اما باحال وجود به‌نظر می‌رسد که مطالعات مربوط به اثرات کوپریزون بر روی بافت ناحیه هیپوکامپ کمتر صورت‌گرفته است.

به‌طورکلی ازآنجایی‌که شدت دمیلینیشن هیپوکامپ در بیماران ام اس با تداخل در انتقال تکانه‌های عصبی منجر به اختلال عملکرد آن منطقه می‌گردد [۲۴] و از طرف دیگر، باتوجه‌به ماهیت التهابی بیماری ام اس و ارتباط نزدیک التهاب با فرایندهای استرس اکسیداتیو [۲۵]، مطالعه حاضر با سنجش توأم عملکرد حافظه فضایی کوتاه‌مدت، آسیب‌شناسی بافتی و سطح استرس اکسیداتیو به‌طور اختصاصی در ناحیه هیپوکامپ در مدل کوپریزون تلاش کرده است که در درک بیماری ام اس به‌منظور یافتن راه کارهای درمانی مناسب مؤثر واقع گردد.

نتیجه‌گیری

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر می‌توان به این نتیجه رسید که القای دمیلینیشن حاد با رژیم ۰/۲ درصد کوپریزون احتمالاً از طریق برهم‌زدن تعادل هومئوستازی اکسایش و کاهش و ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو در ناحیه هیپوکامپ توانسته است که منجر به دمیلینیشن بافت این ناحیه گردد درحالی‌که احتمالاً به دلیل ناکافی بودن شدت این دمیلینیشن بر روی عملکرد حافظه حیوانات اثر معناداری نداشته است.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس صورت پذیرفته است. بدین‌وسیله مجریان طرح از این دانشگاه کمال تشکر را ابراز می‌دارند.

ملاحظات مالی

این مطالعه با حمایت دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس با شماره گرنت Med. 78148 جهت انجام پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد خانم ساناز غریق‌نیا صورت پذیرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

س.غ.: انجام مطالعه و جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها، نگارش پیش‌نویس مقاله؛ آ. ا.: طراحی مطالعه، نظارت بر اجرای مطالعه، ویرایش مقاله.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

فهرست منابع

[1] Hauser SL, Cree BA, Treatment of multiple sclerosis: a review. ***Am J Med*** 133 (2020) 1380-1390.

[2] Walton C, King R, Rechtman L, Kaye W, Leray E, Marrie RA, Robertson N, La Rocca N, Uitdehaag B, van Der Mei I, Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: Insights from the Atlas of MS. ***Mult Scler*** 26 (2020) 1816-1821.

[3] Van Horssen J, Witte ME, Schreibelt G,de Vries HE, Radical changes in multiple sclerosis pathogenesis. ***Biochim Biophys Acta*** 1812 (2011) 141-150.

[4] Skripuletz T, Miller E, Moharregh-Khiabani D, Blank A, Pul R, Gudi V, Trebst C, Stangel M, Beneficial effects of minocycline on cuprizone induced cortical demyelination. ***Neurochem Res*** 35 (2010) 1422-1433.

[5] Praet J, Guglielmetti C, Berneman Z, Van der Linden A, Ponsaerts P, Cellular and molecular neuropathology of the cuprizone mouse model: clinical relevance for multiple sclerosis. ***Neurosci Biobehav Rev*** 47 (2014) 485-505.

[6] Acs P, Selak M, Komoly S, Kalman B, Distribution of oligodendrocyte loss and mitochondrial toxicity in the cuprizone-induced experimental demyelination model. ***J Neuroimmunol*** 262 (2013) 128-131.

[7] Koutsoudaki PN, Skripuletz T, Gudi V, Moharregh-Khiabani D, Hildebrandt H, Trebst C, Stangel M, Demyelination of the hippocampus is prominent in the cuprizone model. ***Neurosci Lett*** 451 (2009) 83-88.

[8] Norkute A, Hieble A, Braun A, Johann S, Clarner T, Baumgartner W, Beyer C, Kipp M, Cuprizone treatment induces demyelination and astrocytosis in the mouse hippocampus. ***J Neurosci Res*** 87 (2009) 1343-1355.

[9] Liu C, Zhang N, Zhang R, Jin L, Petridis AK, Loers G, Zheng X, Wang Z, Siebert H-C, Cuprizone-induced demyelination in mouse hippocampus is alleviated by ketogenic diet. ***J Agric Food Chem*** 68 (2020) 11215-11228.

[10] Xu H, Yang H-J, Zhang Y, Clough R, Browning R, Li X-M, Behavioral and neurobiological changes in C57BL/6 mice exposed to cuprizone. ***Behav Neuroscience*** 123 (2009) 418-429.

[11] Mooshekhian A, Sandini T, Wei Z, Van Bruggen R, Li H, Li X-M, Zhang Y, Low-field magnetic stimulation improved cuprizone-induced depression-like symptoms and demyelination in female mice. ***Exp Ther Med*** 23 (2022) ۲10.

[12] Omotoso G, Olajide O, Gbadamosi I, Adebayo J, Enaibe B, Akinola O, Owoyele B, Cuprizone toxicity and Garcinia kola biflavonoid complex activity on hippocampal morphology and neurobehaviour. ***Heliyon*** 5 (2019) e02102.

[13] Dutta R, Chang A, Doud MK, Kidd GJ, Ribaudo MV, Young EA, Fox RJ, Staugaitis SM, Trapp BD, Demyelination causes synaptic alterations in hippocampi from multiple sclerosis patients. ***Ann Neurol*** 69(2011) 445-454.

[14] Xu Z, Adilijiang A, Wang W, You P, Lin D, Li X, He J, Arecoline attenuates memory impairment and demyelination in a cuprizone-induced mouse model of schizophrenia. ***Neuroreport*** 30 (2019) 134.

[15] Zhang H, Zhang Y, Xu H, Wang L, Zhao J, Wang J, Zhang Z, Tan Q, Kong J,Huang Q, Locomotor activity and anxiety status, but not spatial working memory, are affected in mice after brief exposure to cuprizone. ***Neurosci Bull*** 29 (2013) 633-641.

[16] Valdés Cabrera D, Blevins G, Smyth P, Emery D, Solar KG,Beaulieu C, High-resolution diffusion tensor imaging and T2 mapping detect regional changes within the hippocampus in multiple sclerosis. ***NMR Biomed*** 36 (2023) e4952.

[17] Sicotte N, Kern K, Giesser B, Arshanapalli A, Schultz A, Montag M, Wang H, Bookheimer S, Regional hippocampal atrophy in multiple sclerosis. ***Brain*** 131 (2008) 1134-1141.

[18] Abd El Aziz AE, Sayed RH, Sallam NA, El Sayed NS, Neuroprotective effects of telmisartan and nifedipine against cuprizone-induced demyelination and behavioral dysfunction in mice: Roles of NF-κB and Nrf2. ***Inflammation*** 44 (2021) 1629-1642.

[19] Kashani IR, Chavoshi H, Pasbakhsh P, Hassani M, Omidi A, Mahmoudi R, Beyer C, Zendedel A, Protective effects of erythropoietin against cuprizone-induced oxidative stress and demyelination in the mouse corpus callosum. ***Iran J Basic Med Sci*** 20 (2017) 886-893.

[20] Del Rio D, Stewart AJ, Pellegrini N, A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. ***Nutr Metab Cardiovas Dis*** 15 (2005) 316-328.

[21] Averill-Bates DA, The antioxidant glutathione. ***Vitam Horm*** 121 (2023) 109-141.

[22] Gharighnia S, Omidi A, Ragerdi Kashani I, Sepand MR, Pour Beiranvand S, Ameliorative effects of acetyl-L-carnitine on corpus callosum and functional recovery in demyelinated mouse model. ***Int J Neurosci*** (2022) 1-11.

[23] Ighodaro O, Akinloye O, First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. ***Alexandria J Med*** 54 (2018) 287-293.

[24] Rocca MA, Barkhof F, De Luca J, Frisén J, Geurts JJ, Hulst HE, Sastre-Garriga J, Filippi M, Ciccarelli O, De Stefano N, The hippocampus in multiple sclerosis. ***Lancet Neurol*** 17 (2018) 918-926.

[25] Bando Y, Mechanism of demyelination and remyelination in multiple sclerosis. ***Clin Exp Neuroimmunol*** 11(2020) 14-21.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]

Research paper

Cuprizone causes the destruction of neuron myelin in the hippocampus through an oxidative stress-dependent process, yet it does not impair short-term spatial memory

Sanaz Gharighnia, Ameneh Omidi*

Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

Received: 6 February 2024 Accepted: 27 February 2024

Abstract

Background and Aim: Multiple Sclerosis (MS) is a demyelinating disease of the central nervous system that affects patients with many sensory, motor, and cognitive symptoms. This study aims to evaluate memory function and histopathology and measure the oxidative stress level in the hippocampus of the MS model in mice.

Methods: Mice were divided into two groups that received a normal diet (control) and one that received a diet containing 0.2% cuprizone (cuprizone) for six weeks. After measuring the animal's weight and behavioral memory test, the hippocampus was evaluated in terms of histopathology and biochemical markers to measure the level of oxidative stress parameters.

Results: The weight gain of mice after 6 weeks of the cuprizone diet was significantly lower than the control group ($p < 0.05$). Although behavioral evaluations performed with the Y maze test did not have significant differences between the two groups, the hippocampus in the cuprizone group revealed obvious demyelination. Measuring the parameters related to the level of oxidative stress showed that the amount of lipid peroxidation in the cuprizone group increased significantly compared to the control group ($p < 0.05$). In addition, the reduced glutathione and catalase activity levels in the cuprizone group showed a significant decrease compared to the control group ($p < 0.05$).

Conclusion: The induction of acute demyelination with cuprizone, probably through the creation of oxidative stress in the hippocampus, was able to lead to demyelination in the tissue of this region, while it had no significant effect on the memory performance of the animals.

Keywords: Multiple sclerosis, Cuprizone, Hippocampus, Demyelination, Oxidative stress

Please cite this article as follows:

Gharighnia S, Omidi A, Cuprizone causes the destruction of neuron myelin in the hippocampus through an oxidative stress-dependent process, yet it does not impair short-term spatial memory. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 229-239.

*Corresponding author: a.omidi@modares.ac.ir; amenehomidi86@gmail.com (ORCID ID: 0000-0002-1774-6517)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-01-29]