IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۳، دوره ۸، پیاپی ۱۸، صفحه ۱۳۶-۱۲۵

مقاله پژوهشی

اثرات رژیم حاد سم کوپریزون در القای رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های C57BL/6

دنیا زارع [۱]، آمنه امیدی[۱*]، محمد جوان[۲]، فروغ فولاد[۲]، شهرام پوربیرانوند[۱]

۱. گروه علوم تشریح، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت‌مدرس، تهران، ایران

دریافت: ۱۵ شهریور ۱۴۰۳ پذیرش: ۲۸ آبان ۱۴۰۳

چکیده

زمینه و هدف: بیماری مالتیپل اسکلروزیس (ام اس) یک بیماری هتروژن دمیلینه‌کننده دستگاه عصبی مرکزی است که بیماران مبتلا به آن، طیف وسیعی از علایم حسی، حرکتی، شناختی و روحی روانی را تجربه می‌کنند. افسردگی به‌عنوان یکی از علایم خلقی و روانی است که با شیوع نسبتاً بالایی در بیماران مبتلا به ام اس مشاهده می‌شود. هدف از این مطالعه، بررسی رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های مدل حاد بیماری ام اس القا شده با رژیم غذایی حاوی سم کوپریزون است.

روش‌ها: در این مطالعه، ۱۴ سر موش نر C57BL/6 به‌طور تصادفی به دو گروه به شرح زیر تقسیم بندی شدند: گروهی که به‌مدت ۶ هفته رژیم غذایی معمولی را دریافت کردند (گروه کنترل) و گروهی که به مدت ۶ هفته رژیم غذایی حاوی ۰/۲ درصد سم کوپریزون را دریافت کردند (گروه کوپریزون). علاوه بر سنجش وزن حیوانات، دو آزمون اختصاصی مرتبط با رفتارهای شبه افسردگی شامل آزمون شنای اجباری و آزمون آویزان کردن از دم به‌طور هفتگی از موش‌ها گرفته شد. در پایان هفته ششم مغز حیوانات جهت بررسی ناحیه قشر پیش پیشانی از نظر آسیب‌شناسی بافتی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: ارزیابی‌های رفتاری انجام شده توسط آزمون شنای اجباری بین گروه‌های کوپریزون و کنترل تفاوت آماری معناداری را در هفته‌های پنجم و ششم نشان داد ($p < ۰/۰۵$). اما نتایج آزمون آویزان کردم از دم تنها در پایان هفته ششم تفاوت آماری معناداری را بین دو گروه کوپریزون و کنترل نشان داد ($p < ۰/۰۵$). نتایج آسیب‌شناسی بافتی نشان داد که به‌دنبال ۶ هفته رژیم غذایی حاوی ۰/۲ درصد سم کوپریزون، دمیلینیشن معناداری در ناحیه قشر پیش پیشانی مغز رخ نداده است.

نتیجه‌گیری: رژیم غذایی حاوی سم کوپریزون به‌صورت حاد قادر است منجر به بروز رفتارهای شبه افسردگی در موش‌های C57BL/6 گردد اگرچه که مشاهده این رفتارها همراه با میلین زدایی چشمگیری در ناحیه قشر پیش پیشانی مغز حیوانات نبوده است.

واژه‌های کلیدی: افسردگی، قشر پیش پیشانی، کوپریزون، مالتیپل اسکلروزیس، میلین‌زدایی

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (ام اس)[۱] یک اختلال مزمن[۲]، هتروژن[۳]، دمیلینه‌کننده[۴] و التهابی[۵] سیستم عصبی مرکزی[۶] است که منجر به طیف وسیعی از علائم شامل ضعف عضلانی حرکتی و اختلالات حسی باشد [۱]. به‌عنوان یک بیماری پیچیده، ام اس نه‌تنها بر توانایی‌های جسمانی افراد مبتلا تأثیر می‌گذارد، بلکه به‌طور قابل‌توجهی سلامت روان فرد را تحت‌الشعاع قرار می‌دهد. افسردگی[۷] یکی از شایع‌ترین علائم همراه با بیماری ام اس است که همین شیوع بالا، آن را به یک نگرانی رایج در میان بیماران مبتلا به ام اس تبدیل می‌کند [۲]. شدت و نوع افسردگی در میان بیماران مبتلا به ام اس می‌تواند طیف بسیار وسیعی داشته که از طریق ایجاد ناتوانی‌های بیشتر

[1] Multiple sclerosis (MS)
[2] Chronic
[3] Heterogenous
[4] Demyelinating
[5] Inflammatory
[6] Central nervous system (CNS)
[7] Depression

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

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

و کاهش کیفیت زندگی، بارهای فردی و اجتماعی قابل‌توجهی را بر افراد مبتلا اعمال کند [۳]. شاخص‌های رایج در افسردگی از غم و اندوه و ازدست‌دادن لذت در فعالیت‌ها گرفته تا ناامیدی و حتی افکار خودکشی[8] است. باید به این نکته توجه داشت که برخی از علائم افسردگی مانند خستگی[9]، به‌دلیل ماهیت همپوشانی با علائم بیماری ام اس ممکن است همیشه با علائم رایج افسردگی هماهنگ نباشد [۴]. ازآنجایی‌که تعامل بین بیماری ام اس و افسردگی پیچیده و چندوجهی است، یکی از مهم‌ترین موضوعات دراین‌ارتباط، تشخیص زودهنگام و استراتژی‌های مداخله برای کنترل افسردگی در این بیماران است [۵].

به‌نظر می‌رسد که عوامل متعددی مانند عوامل بیولوژیکی، روانی اجتماعی، تغییرات شناختی و داشتن سایر علائم جسمی در میزان بالای افسردگی در افراد مبتلا به ام اس نقش دارند. یکی از مهم‌ترین عوامل بیولوژیکی مطرح شده در ارتباط با بروز اختلالات روانی مانند افسردگی در بیماران مبتلا به ام اس، دمیلینیشن[10] بافت مغز است [۶]. میلینیشن یک فرایند پویا است که برای عملکرد صحیح مغز ضروری است که طی آن استطاله‌های الیگودندروسیتی[11] که به طور محکم در اطراف فیبرهای عصبی[12] پیچیده شده‌اند، باعث تشکیل و نگهداری غلاف میلین[13] در CNS می‌شوند. اختلالات دمیلینه کننده با ازبین‌رفتن پیش‌رونده و در مواردی، غیرقابل‌برگشت الیگودندروسیت‌ها مشخص می‌شود که نهایتاً منجر به آسیب به غلاف میلین می‌شود. هنگامی که غلاف میلین آسیب می‌بیند یا از بین می‌رود، اتصالات عصبی تحت‌تأثیر قرار می‌گیرند. تغییرات در ساختار و عملکرد غلاف میلین با طیف گسترده‌ای از آسیب‌های CNS، مرتبط است [۷]. با اینکه خاستگاه نوروآناتومیکی دقیق افسردگی به‌عنوان یک اختلال پیچیده در سلامت روان به طور دقیق مشخص نیست؛ اما مشخص شده است که در ارتباط با اختلال در عملکرد نواحی مربوط به سیستم لیمبیک[14] بیش از هر ناحیهٔ دیگری است. علاوه‌برآن به نظر می‌رسد که افسردگی به‌جای یک منطقه خاص، به شبکه ارتباطی‌ای که چندین منطقه را تحت‌الشعاع قرار داده مرتبط است. درهرحال یکی از برجسته‌ترین مناطق مطرح شده قشر پیش پیشانی[15] است که هرگونه اختلال عملکردی یا ساختاری در این منطقه به ظهور علائم افسردگی نسبت داده شده است [۸]. مطالعات نشان می‌دهند که دمیلینه‌شدن در قشر پیش پیشانی با افزایش رفتارهای شبه افسردگی در جوندگان[16] مرتبط بوده است [۱۰، ۹].

کوپریزون[17] یک سم عصبی است که با کلاته‌کردن[18] فلز مس[19] در الیگودندروسیت‌ها قادر است غلاف میلین را دچار آسیب کرده و منجر به بروز برخی از ویژگی‌های بیماری ام اس بالاخص دمیلینیشن[20] گردد [۱۱]. چنانچه بتوان در مدل‌های تجربی القاکننده دمیلینیشن در جوندگان، گاه‌شمار[21] علائمی مانند افسردگی را بدست آورده، مکانیسم‌های دخیل در بروز این علائم می‌تواند جهت به‌کارگیری استراتژی‌های درمانی کارآمد در بیماران مبتلا به ام اس راهگشا باشد [۱۲]. ازآنجایی‌که در برخی از مطالعات نشان داده‌اند که استفاده از کوپریزون منجر به افسردگی شده است؛ ولی زمان دقیق بروز این علائم واضح و مشخص نیست، این مطالعه برای اولین‌بار با استفاده از تست‌های رفتاری اختصاصی سنجش میزان افسردگی در موش‌های دریافت‌کننده رژیم غذایی حاوی سم کوپریزون به مدت شش هفته متوالی، گاه‌شمار دقیق پدیدارشدن بروز علائم افسردگی را مورد بررسی قرار دهد. به‌علاوه در پایان هفته ششم مطالعه بافت مغز را در ناحیه قشر پیش پیشانی به‌عنوان یکی از محتمل‌ترین نواحی دخیل در افسردگی مورد بررسی آسیب‌شناسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات موردمطالعه

در این مطالعه ۱۴ سر موش نر بالغ نژاد *C57BL/6* با وزن تقریبی ۲۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری شدند و

[8] Suicidal thoughts
[9] Fatigue
[10] Demyelination
[11] Oligodendrocyte processes
[12] Neurites
[13] Myelin sheath
[14] Limbic system
[15] Prefrontal cortex
[16] Rodents
[17] Cuprizone
[18] Chelating
[19] Copper
[20] Demyelination
[21] Timeline

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

جهت تطابق[22] با شرایط جدید به‌مدت یک هفته در بخش پرورش حیوانات گروه علوم تشریحی واقع در دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس تحت شرایط استاندارد نور–تاریکی، دمایی و همچنین دسترسی آزاد[23] و کافی به آب و غذا نگهداری شدند. کلیه مداخلات و مراحل انجام مطالعه با تایید کمیته اخلاق دانشگاه تربیت مدرس انجام گرفت که کاملاً براساس اصول بین المللی کار با حیوانات آزمایشگاهی (با شماره نامه IR.MODARES.REC.1400.221) بود.

گروه‌بندی حیوانات و طراحی مطالعه

پس از یک هفته تطابق با شرایط بخش پرورش حیوانات، ۱۴ سر موش مورد مطالعه به طور تصادفی[24] در دو گروه کنترل و کوپریزون قرار داده شدند (۷ سر موش به ازای هر گروه). موش‌های گروه کنترل رژیم غذایی معمولی را به مدت شش هفته دریافت می‌کردند، درحالی‌که رژیم غذایی موش‌های گروه کوپریزون حاوی ۰/۲ درصد سم کوپریزون به مدت شش هفته بود. جهت تهیه رژیم غذایی حاوی سم کوپریزون، ابتدا غذای حیوانات توسط دستگاه خردکن به صورت پودر درآورده شده و سپس در یک ظرف درب بسته با رعایت اصول ایمنی، ۲ گرم از سم کوپریزون به ۹۹۸ گرم پودر غذای حیوانات اضافه شده و به‌خوبی مخلوط گردید. بعد از اضافه‌کردن مقدار کمی آب، خمیر بدست آمده به کمک سرنگ قالب‌گیری شد. سپس در دمای محیط قرار گرفت تا به‌طور کامل خشک شد. پس از مراحل ذکر شده، غذای حاوی ۰/۲ درصد کوپریزون در دسترس حیوانات قرار گرفت. شکل ۱ به‌طور شماتیک خط زمانی مطالعه را که با جزئیات لازم در زیر توضیح داده خواهد شد به‌تصویر می کشاند.

اندازه‌گیری وزن حیوان

در این مطالعه وزن موش‌ها به‌عنوان شاخصی از وضعیت کلی سلامت موش‌ها به طور هفتگی به مدت شش هفته اندازه‌گیری شد (۷ سر موش به ازای هر گروه).

آزمون رفتاری جهت ارزیابی افسردگی

احساس ناامیدی[25] و درماندگی با قراردادن حیوان در موقعیت ناخوشایند و گریزناپذیر و با بررسی استانداردهای معتبر برای آزمایش ناامیدی، آزمون شنای اجباری (FST)[26] و آزمون آویزان کردن از دم (TST)[27] است. برخی از خصوصیات رفتاری که حیوان سعی در فرار از آن وضعیت دارد، قابل‌ارزیابی است. در این مطالعه آزمون‌های رفتاری شنای اجباری و تعلیق دم به‌صورت هفتگی انجام می‌پذیرفت (۷ سر موش به ازای هر گروه). لازم به ذکر است که FST و TST دو مورد از گسترده‌ترین آزمایش‌ها برای تشخیص سریع وضعیت رفتار افسردگی و ارزیابی اقدامات ضدافسردگی استراتژی‌های درمانی جدید هستند و مشخص شده است که استفاده از داروهای ضدافسردگی مدت‌زمان بی‌تحرکی را کاهش می‌دهد.

آزمون شنای اجباری

آزمون شنای اجباری که به‌عنوان آزمون رفتاری سنجش ناامیدی نیز شناخته شده، یکی از رایج‌ترین آزمون‌ها جهت ارزیابی افسردگی در جوندگانی مانند موش است. بر اساس نظریه درماندگی آموخته شده[28] مارتین سلیگمن[29]، زمانی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد به‌طوری‌که راه گریزی از شرایط موجود نداشته باشد، باگذشت زمان امید به گریز را از دست می‌دهد و در پی آن تحرک و فعالیت خود را متوقف کرده و بی‌حرکت می‌گردد. حیوان افسرده به دلیل امید کمتر، مدت‌زمان بی‌تحرکی بیشتری را از خود نشان می‌دهد. در این مطالعه، هر موش به‌صورت جداگانه در یک سیلندر شیشه‌ای به ارتفاع ۲۵ سانتی مترو به قطر ۱۰ سانتی شد که تا ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر از آن با آب با دمای ۲۳–۲۵ درجه سانتی‌گراد پر شده بود قرار داده می‌شد. عدم تحرک یا بی‌تحرکی[30] در در دو دقیقه اول به دلیل سازگاری با محیط در نظر گرفته نمی‌شد و ۴ دقیقه باقیمانده، مدت زمان بی‌تحرکی با دقت ثبت می‌گردید. هنگامی که موش، حرکاتی محدود برای اینکه سرش را بالای آب نگه دارد را انجام می‌داد، به‌عنوان بی تحرک پذیرفته نمی‌شد. وقتی هر آزمون پایان می‌یافت موش کاملاً خشک می‌شد و به قفسش بازگردانده می‌شد. پس از انجام هر آزمون آب سیلندر شیشه‌ای عوض می‌شد.

[22] Acclimatization
[23] Ad libitum
[24] Randomly
[25] Despair
[26] Forced swim test (FST)
[27] Tail suspension test (TST)
[28] Learned helplessness
[29] Martin Seligman
[30] Immobility

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

شکل ۱– خط زمانی مطالعه. در آغاز مطالعه و در پایان هر هفته به مدت شش هفته متوالی، وزن حیوانات و آزمون های رفتاری مورد سنجش قرار گرفته است. در انتهای مطالعه هم علاوه بر این موارد، بررسی های آسیب‌شناسی بافتی صورت گرفته است.

آزمون تعلیق دم

آزمون تعلیق دم، طبق روش ابداع‌شده توسط محقق ایتالیایی به نام استرو[۳۱] و همکارانش به‌منظور ارزیابی تمایل به ناامیدی انجام پذیرفت. در این آزمون، حیوان از لبه قفسه‌فلزی با ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین آویزان شده و دم موش توسط گیره که در ۱ سانتی‌متری از بالای دم قرار گرفته بود، تثبیت گردید. عدم تحرک در ۲ دقیقه اول به دلیل سازگاری با محیط در نظر گرفته نشد و ۴ دقیقه باقی‌مانده ثبت گردید. هنگامی که حرکت اندام‌ها در حیوان متوقف شده و فقط حرکات محدودی برای انجام تنفس صورت می‌گرفت به‌عنوان زمان بی‌حرکتی در نظر گرفته می‌شد.

بررسی‌های آسیب‌شناسی بافتی[۳۲] نمونه‌های مغز در ناحیه قشر پیش پیشانی

در پایان هفته ششم، به‌منظور مطالعات آسیب‌شناسی بافتی، ابتدا موش‌ها (۳ سر موش به ازای هر گروه) تحت فرایند دررفتگی مهره‌های گردن[۳۳]قرار گرفته و پس از پرفیوژن قلبی[۳۴] با نرمال سالین[۳۵]، و متعاقب آن پارافورمالدهید[۳۶] ۴ درصد، مغز موش‌ها به مدت ۴۸ ساعت در محلول ثبوت[۳۷] پارافورمالدهید ۴ درصد قرار گرفت. سپس بافت‌ها به‌صورت دستی پاساژ[۳۸] داده شدند و آب‌گیری[۳۹] و شفاف‌سازی[۴۰] شدند. نهایتاً با پارافین بافتی قالب‌گیری[۴۱] و با دستگاه میکروتوم[۴۲] برش‌های بافتی با ضخامت ۵ میکرومتر از این قالب‌ها در ناحیه منطبق با قشر پیش پیشانی به دست آمد و بر روی لام قرار داده شد. برش‌های بافتی توسط رنگ‌آمیزی اختصاصی لوکسال فست بلو – پریودیک اسید شیف[۴۳] جهت ارزیابی میزان آسیب به غلاف میلین احاطه‌کننده‌ی فیبرهای عصبی در ناحیه قشر پیش پیشانی رنگ شدند. علاوه بر بررسی‌های چشمی و کیفی میزان، میانگین شدت پیکسل[۴۴] به‌عنوان شاخصی کمی از محتوای میلین لام‌های بافت‌شناسی در ناحیه قشر پیش پیشانی با نرم‌افزار اختصاصی و بسیار دقیق و حساس پردازشگر تصویر دیجی مایزر[۴۵] نسخه ۶ محاسبه گردید.

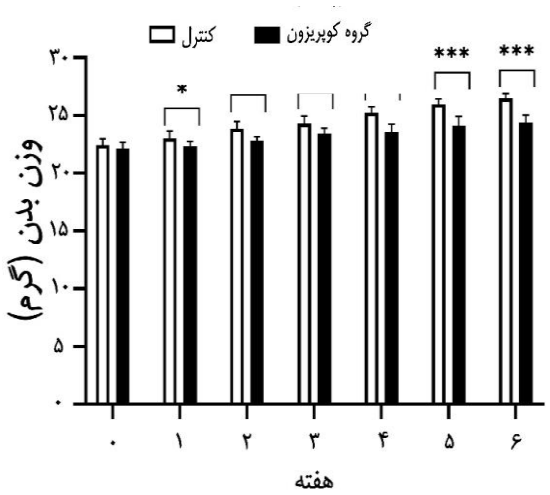
آنالیز آماری[۴۶]

تمام داده‌های حاصل از بررسی‌های این مطالعه در نرم‌افزار گراف پد پریسم[۴۷] نسخه ۹ قرار داده شدند. ابتدا توزیع داده‌ها از نظر نرمال بودن با استفاده از آزمون کولموگروف–اسمیرنف[۴۸] مورد ارزیابی قرار گرفت. ازآنجایی‌که گروه‌های مورد ارزیابی در این مطالعه شامل دو گروه مستقل بودند و بررسی‌ها نشان داد که توزیع داده‌ها نرمال بوده است برای مقایسه داده‌ها، آزمون آماری آزمون آماری تی مستقل[۴۹] به کار گرفته شد. در این مطالعه تمامی داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار[۵۰] نشان‌داده‌شده است و سطح معناداری[۵۱] $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است.

---

31 Steru et al.
32 Histopathology
33 Cervical dislocation
34 Cardiac perfusion
35 Normal saline
36 Paraformaldehyde
37 Fixative solution
38 Processing
39 Dehydration
40 Clearing
41 Embedding
42 Microtome
43 Luxol fast blue/periodic acid-Schiff (LFB/PAS)
44 Average pixel intensity
45 Digimizer
46 Statistical analysis
47 Graph Pad Prism
48 *Smirnov- Kolmogorov test*
49 Independent t-test
50 Mean±standard deviation (SD)
51 Significance level

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

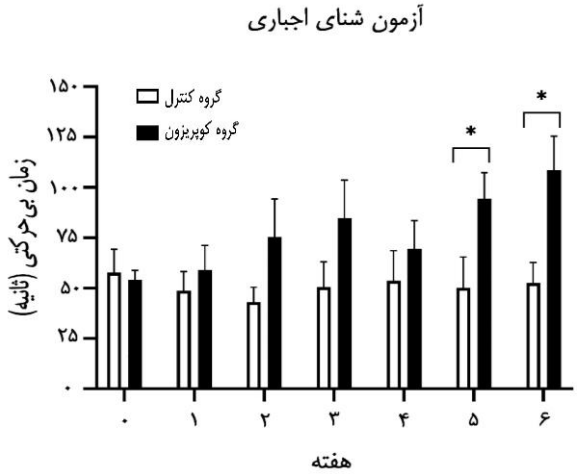


نمودار ۱– وزن بدن موش‌ها در طول مطالعه. *: تفاوت معنادار با $p<$ ۰/۰۵. **: تفاوت معنادار با $p <$ ۰/۰۱. ***: تفاوت معنادار با $p <$ ۰/۰۰۱. ۷ سر موش به ازای هر گروه.

یافته‌ها

وزن بدن

وزن بدن موش‌های دریافت‌کننده سم کوپریزون نسبت به وزن بدن موش‌های گروه کنترل تدریجاً و البته به طور پیش‌رونده کاهش معناداری را نشان داد (نمودار ۱). به‌طوری در پایان همان هفته اول کاهش وزن بدن حیوانات گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۵). سطح معناداری این کاهش در هفته‌های بعدی (هفته‌های دوم و سوم) بیشتر شد ($p <$ ۰/۰۱) و از هفته چهارم تا ششم به بیشترین تفاوت از نظر سطح آماری رسید ($p <$۰/۰۰۱).



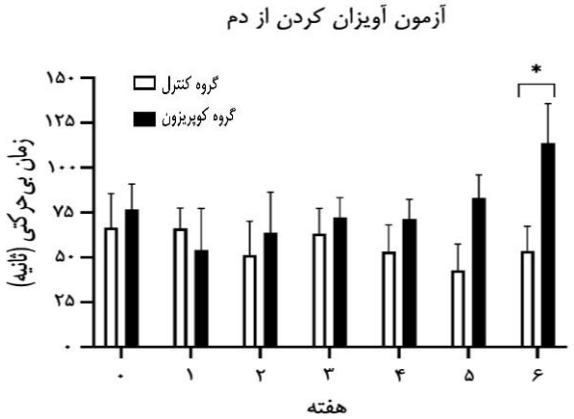
نمودار ۲– زمان بی‌تحرکی (زمان ناامیدی) در شش هفته متمادی بین حیوانات گروه کنترل و گروه کوپریزون. *: تفاوت معنادار با $p <$ ۰/۰۵. ۷ سر موش به ازای هر گروه.

نتایج آزمون شنای اجباری

تجزیه‌وتحلیل نتایج هفتگی حاصل از آزمون شنای اجباری در حیوانات موردمطالعه بین گروه‌های کوپریزون و کنترل نشان داد که تا پایان هفته چهارم هم هیچ تفاوت آماری معناداری بین میزان ناامیدی در رفتار حیوانات دو گروه وجود نداشت (نمودار ۲) اما از هفته پنجم تفاوت آماری معناداری در میزان ناامیدی حیوانات دریافت‌کننده رژیم غذایی حاوی ۰/۲ درصد سم کوپریزون نسبت به گروه کنترل مشاهده شد ($p <$ ۰/۰۵).

نتایج آزمون آویزان‌کردن از دم

یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که حتی تا پایان هفته پنجم هم تفاوت آماری معناداری در زمان ناامیدی بین دو گروه موردمطالعه مشاهده نشد. اما در انتهای هفته ششم زمان بی‌حرکتی در آزمون آویزان‌کردن از دم در گروه کوپریزون به‌صورت معناداری نسبت به گروه کنترل افزایش پیدا کرده بود ($p <$ ۰/۰۵) (نمودار ۳).



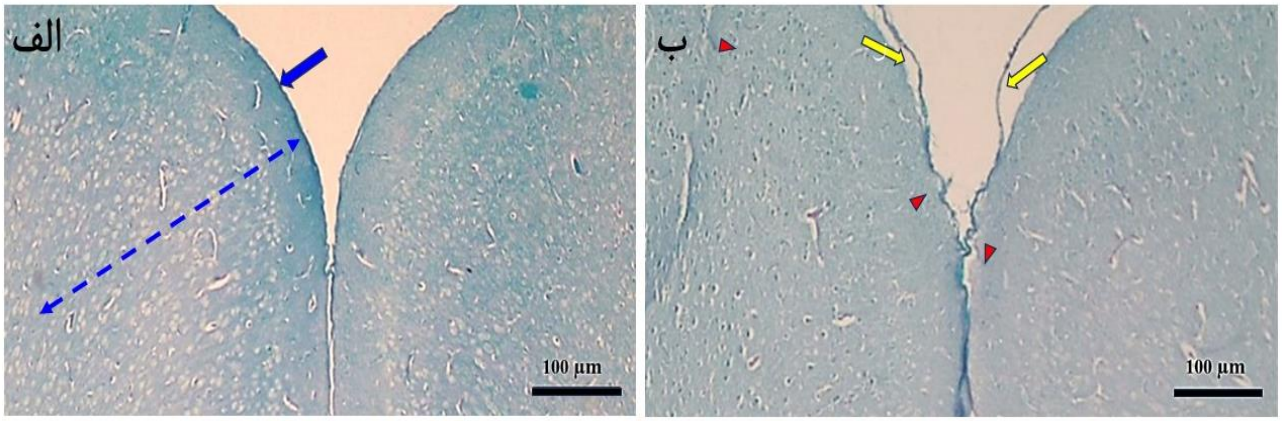
نمودار ۳– زمان بی تحرکی (زمان ناامیدی) به مدت شش هفته پیاپی در حیوانات گروه کنترل و گروه کوپریزون. * : تفاوت معنادار با P < ۰/۰۵. ۷ سر موش به ازای هر گروه.

آسیب‌شناسی بافتی ناحیه قشر پیش پیشانی

ارزیابی‌های آسیب‌شناسی بافت مغز با رنگ‌آمیزی LFB/PAS نشان داد که هر چند که به دنبال شش هفته متوالی مصرف کوپریزون ساختار نوروآناتومیکی ناحیه قشر پیش پیشانی دستخوش تغییراتی مانند به هم خوردگی‌های ساختاری در این ناحیه و نرم‌شامه[52] پوشاننده آن شده بود؛ اما تفاوت آماری معناداری در مقدار محتوای میلین بین دو گروه از منظر بافت‌شناسی مشاهده نشد (شکل ۱ و نمودار ۴).

[52] Pia mater

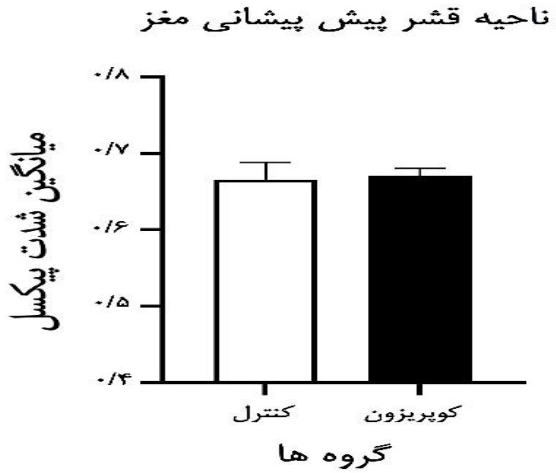
[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



شکل ۱– برش کرونال از بافت مغز موش در گروه کنترل (الف) و گروه کوپریزون (ب) که با LFB/ PAS رنگ‌آمیزی شده است. در این شکل مغز در منطقه قشر پیش پیشانی نشان داده شده است. همانطور که در قسمت الف این شکل مشاهده می‌شود ساختار نوروآناتومیک قشر پیش پیشانی (خط چین آبی رنگ) و نرم شامه رویی آن (فلش آبی رنگ) دارای یکنواختی لازم است. درحالی‌که در مغز حیوانات گروه کوپریزون علاوه بر مشاهده به هم ریختگی‌هایی در ساختار نوروآناتومیکی این ناحیه (نوک پیکان قرمز رنگ)، نرم شامه رویی (فلش‌های زرد رنگ) هم کاملاً از هم گسیختگی شده است.

بحث

افسردگی یکی از علائم شایع روحی روانی بیماری ام اس است که بروز آن سیر بیماری ام اس را کاملاً تحت‌تأثیر قرار می‌دهد؛ بنابراین کنترل این علائم با تجویز داروهای ضدافسردگی در این بیماران امری ضروری است [۱۳]. ازآنجایی‌که مکانیسم‌های بروز افسردگی در بیماری ام اس به طور دقیق شناخته نشده است، بررسی‌ها در ارتباط با اثرگذاری انواع داروهای کاهنده افسردگی در بیماران ام اس در حال ارزیابی است [۱۴]. در راستای شناسایی مکانیسم‌های دخیل در بروز افسردگی، و نیز تأثیر عوامل متعدد بر روی آن، مدل‌های حیوانی افسردگی در ام اس مانند مدل حیوانی سم کوپریزون، به‌کارگرفته‌شده‌اند. در نتیجه پرداختن به این موضوع که علائم شبه افسردگی دقیقاً در چه زمانی از روزشمار رژیم کوپریزونی به وقوع می‌پیوندد که متعاقب آن بتوان از داروهای ضدافسردگی استفاده کرد بسیار حائز اهمیت است. در این مطالعه که برای اولین‌بار در شش هفته پیاپی به بررسی رفتارهای شبه افسردگی در مدل حاد[۵۳] کوپریزون پرداخته است، گاه‌شمار دقیق بروز این رفتار ها در موش C57BL/6 مورد بررسی قرار گرفت. باید توجه داشت که آزمون‌های رفتاری شنای اجباری و آویزان کردن از دم به‌عنوان دو آزمون بسیار پرکاربرد در ارزیابی داروهای ضدافسردگی در مدل‌های حیوانی مطرح هستند [۱۵]. در این مطالعه، رژیم غذایی حاوی ۰/۲ درصد سم کوپریزون در آزمون‌های رفتاری FST و TST زمان بی‌تحرکتی موش‌های C57BL/6 نر را که شاخصی از میزان ناامیدی بوده و به‌عنوان نمایانگر سطح افسردگی است افزایش داد. یافته مهمی که از این بررسی حاصل گردید این بود که زمان ناامیدی در آزمون شنای اجباری از پایان هفته پنجم دریافت کوپریزون با گروه کنترل افزایش معناداری را نشان می‌داد درحالی‌که در آزمون آویزان کردن از دم فقط در انتهای هفته ششم زمان بی‌تحرکی به طور معناداری در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل افزایش یافت.



نمودار ۴– میانگین شدت پیکسل در ناحیه قشر پیش پیشانی مغز حیوانات گروه کوپریزون و کنترل در پایان هفته ششم (۳ سر موش به ازای هر گروه). تفاوت معناداری بین رنگ ناحیه قشر پیش پیشانی مغز موش‌ها پس از شش هفته رژیم حاوی سم کوپریزون با گروه کنترل از نظر میانگین شدت پیکسل مشاهده نشد.

[53] Acute

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

نتایج مطالعهٔ ژانگ[54] و همکارانش در سال ۲۰۱۹ که به بررسی اثرات رژیم سم کوپریزون در رفتارهای شبه افسردگی در طی هفته پنجم پرداخته بودند نشان داد که بین نتایج آزمون شنای اجباری میان گروه دریافت‌کننده کوپریزون و گروه کنترل (۱۶ سر موش C57BL/6 ماده در هر گروه) در اولین تکرار که در اواسط هفته پنجم انجام شد تفاوت معناداری دیده نشد. درحالی‌که در تکرار دوم همان آزمون که در پایان هفته پنجم استفاده از کوپریزون صورت گرفت زمان ناامیدی درگروه کوپریزون افزایش آماری معناداری را با گروه کنترل نشان داد ($p < ۰/۰۱$) [۱۶]. در مطالعه دیگری، موشکیان و همکارانش در سال ۲۰۲۲ بر روی مشاهده رفتارهای شبه افسردگی در دو دوره زمانی سه و شش هفته پس از رژیم غذایی حاوی ۰/۲ درصد سم کوپریزون در موش های ماده نژاد C57BL/6 (۱۰ تا ۱۵ سر موش در هر گروه) تحقیق کردند. لازم به ذکر است که در هر دو بازه زمانی، آزمون شنای اجباری دو بار تکرار شد. آن‌ها مشاهده کردند که در تکرار اول سه هفته پس از رژیم کوپریزون اختلاف معناداری بین گروه کوپریزون و کنترل وجود نداشت درحالی‌که در تکرار دوم پایان همان هفته زمان بی‌تحرکی افزایش آماری معناداری را در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل نشان داد ($p < ۰/۰۵$). در بررسی‌های مربوط به پس از شش هفته از مصرف کوپریزون، در تکرار اول تفاوت آماری بسیار چشمگیری در ارتباط با بروز رفتارهای شبه افسردگی در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل دیده شد ($p < ۰/۰۰۰۱$). در تکرار دوم هر چند که قدری از شدت این تفاوت آماری کاسته شده بود ولی به هر حال زمان تحرکی در گروه کوپریزون همچنان بسیار بیشتر از گروه کنترل بود ($p < ۰/۰۰۱$) [۱۷]. نکته قوت مطالعه ما این است که به بررسی و مشاهده رفتارهای شبه افسردگی در ابتدای مطالعه و در پایان هر شش هفته پرداخته است. درحالی‌که مطالعه مطرح شده در سال ۲۰۱۹ به بررسی رفتارهای شبه افسردگی فقط در طی هفته پنجم (با دوبار تکرار که یکی در اواسط و دیگری در اواخر هفته) پرداخته است و در مطالعه سال ۲۰۲۲ به بررسی این رفتارها فقط در دو هفته پرداخته است. نکته مهمی که باید خاطر نشان کرد این است که در این مطالعات بایستی در ابتدا به‌طور دقیق مشخص می شد که رفتارهای شبه افسردگی در مدل حاد بیماری ام اس القا شده با سم کوپریزون در چه زمانی بروز پیدا می کند و سپس به بررسی اثرات داروهای کاهنده رفتارهای شبه افسردگی پرداخته می‌شد. بااینکه تکرار آزمون شنای اجباری و مواجهه حیوان با محیط آبی گریزناپذیر[55] می‌تواند از جهاتی مانند نشان دادن تمایل ذاتی حیوان به تعویض‌کردن عملکرد فعال[56] به غیرفعال[57] ارزشمند باشد [۱۷] ولی ازآنجایی‌که الگوی منظمی در تکرارهای این آزمون مشاهده نشده است به‌نظر می‌رسد که نویسندگان نتیجه‌گیری مشخص و معینی از این اختلاف در نتایج رفتارهای شبه افسردگی نداشته‌اند که این موضوع تا حدودی می‌تواند چالش برانگیز باشد و ممکن است به‌دلیل عوامل دیگری ایجاد شده باشد. ازطرف‌دیگر باید توجه داشت که جنسیت متفاوت حیوانات در مطالعات مختلف می‌تواند تا حدودی مطرح‌کننده شدت اختلاف در نتایج آن‌ها باشد.

در مطالعه دوو[58] و همکارانش در سال ۲۰۲۴ که در هفته پنجم به بررسی رفتارهای شبه افسردگی توسط آزمون آویزان‌کردن از دم در مدل موشی C57BL/6J پرداخته است (۱۰ سر موش نر به ازای هر گروه) مشاهده کرد که زمان ناامیدی به‌عنوان نمادی از افسردگی پس از پایان‌یافتن هفته پنجم رژیم کوپریزون (در هفته ششم) به‌طور معناداری نسبت به گروه کنترل ($p < ۰/۰۱$) افزایش یافته بود [۱۸]. نتایج مطالعه ژانگ و همکارانش هم در سال ۲۰۱۹ نشان دادند در طی هفته پنجم رژیم کوپریزون افزایش آماری معناداری در زمان ناامیدی ثبت شده در آزمون آویزان کردن از دم در گروه کوپرزون نسبت به گروه کنترل (۱۶ سر حیوان ماده در هر گروه) وجود داشت ($p < ۰/۰۵$) [۱۶]. به علاوه در مطالعه پورمحمدی و همکارانش[59] در سال ۲۰۲۱ بر روی بررسی رفتارهای شبه افسردگی در مدل موشی کوپریزون نشان داد که پس از هفته ششم دریافت روزانه کوپریزون با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان، افزایش آماری معناداری در زمان بی تحرکی گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل (۱۰ سر موش C57BL/6 نر به ازای هر گروه) مشاهده شده است ($p < ۰/۰۱$) [۱۹]. در ارتباط با تفاوت مشاهده شده در زمان و میزان اختلاف آماری مشاهده شده در آزمون آویزان کردن از

[54] Zhang et al.

[55] Inescapable water environment
[56] Active
[57] Passive
[58] Du et al.
[59] Pourmohammadi et al.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

دم با این مطالعات ذکر شده شاید این اختلاف را بتوان به عواملی مانند اختلاف در جنسیت و تعداد حیوانات و همچنین به نژاد حیوانات و در مواردی به دوز و روش دریافت سم کوپریزون نسبت داد. قابل توجه است که در یکی از مطالعات ذکر شده در بالا به جای روش رایج القای دمیلینیشن توسط رژیم حاوی ۰/۲ درصد سم کوپریزون از گاواژ[60] دهانی این ماده با دوز ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن حیوان به صورت روزانه به مدت شش هفته استفاده شده است. با اینکه احتمالا این روش مزایایی مانند دریافت یکسان سم توسط حیوانات را دارد اما به هر حال میزان دریافت سم کوپریزون توسط حیوانات در این مطالعه با مطالعه های دیگر که غذای حاوی سم را دریافت کرده اند تفاوت دارد که می تواند نتایج رفتاری را تحت تاثیر قرار دهد [۲۰]. علاوه بر آن باید در نظر داشت که گاواژ دهانی یک روش تهاجی بوده و خود می تواند به طور بالقوه رفتار حیوان مخصوصا سطح استرس و اضطراب که در ارتباط نزدیکی با افسردگی هستند را تحت تاثیر قرار ده مخصوصا در مقایسه با گروه کنترلی که حتی حامل[61] را به این روش دریافت نکرده اند [۲۱]. از طرف دیگر در مطالعه ما هر چند که تلاش شده است با توجه به محدودیت های کمیته حیوانات دانشکده علوم پزشکی در کار بروی کمترین تعداد حیوان آزمایشگاهی تعداد حیواناتی که از نظر آماری پذیرفته شده باشد را در نظر گرفت اما احتمالا تعداد بیشتر حیوان کوچکی مانند موش C57BL/6 بتواند نتایج محکم تری را ارائه دهد که بایستی در مطالعات آینده مورد توجه قرار بگیرد.

بررسی‌های آسیب‌شناسی بافتی ناحیه قشر پیش پیشانی در مطالعه حاضر نشان داد که هر چند که ساختار کلی این ناحیه دستخوش تغییراتی مانند ازهم‌گسیختگی قشر و نرم‌شامه رویی آن شده است؛ ولی از آنجایی که قشر پیش پیشانی هدف اصلی سم کوپریزون نبوده است دمیلینیشن کاملاً مشخص و واضحی در این منطقه که قابل مشاهده با چشم باشد را در این ناحیه شناسایی نکرد. بنابراین یک نرم‌افزار پردازش‌کنندهٔ تصویر جهت کمی‌کردن تصاویر و تعیین میانگین شدت پیکسل ناحیه قشر پیش پیشانی به کار گرفته شد که به طور بسیار دقیق تری به بررسی تصاویر بافت شناسی بپردازد که بتواند چنانچه خطای چشمی فرد بررسی کننده برش های بافتی اعمال شده باشد را مورد بازبینی دقیق کمی قرار دهد. به هر حال، نتایج ارزیابی‌های میانگین شدت پیکسل این ناحیه، تفاوت آماری معناداری را در در بین دو گروه نشان نداد. نکته مهمی که باید به آن اشاره گردد این است که با توجه به دقت بسیار بالای نرم افزار، در صورتی که فرد بررسی کننده آسیب شناسی بافتی مهارت لازم را در حیطه بافت مورد مطالعه و استفاده از نرم افزار داشته باشد می توان مطمئن بود که خطای انسانی و ابزازی در حد صفر است. تنها موردی که ممکن است به طور بالقوه اثرگذار باشد یکدستی رنگ آمیزی در میان گروه های مختلف است که در این مطالعه همانطور که از ظاهر برش های بافتی در تصویر بافت شناسی پیداست بافت های دو گروه با دقت بالا با پروتکل کاملا مشابهی رنگ آمیزی شده است که احتمال خطای رنگ آمیزی را جرئی ترین میزان ممکن می رساند. به هر حال بایستی به این موضوع توجه داشت که چنانچه رنگ آمیزی گروه های مختلف متفاوت باشد می تواند به یک محدودیت بالفعل در این روش تبدیل گردد که بایستی در نظر گرفته شود.

نکته حائز اهمیت این است که چنانچه در بافت شناسی اختصاصی مرتبط با رنگ‌آمیزی میلین مانند LFB/PAS تفاوت معناداری را مابین گروه ها قابل شناسایی نباشد، استفاده از سایر روش‌های اختصاصی مانند ایمونوهیستوشیمی[62] یا بیان ژن‌های[63] مرتبط با میلین جهت بررسی میزان دمیلینیشن این ناحیه در قشر پیش پیشانی گروه دریافت‌کننده کوپریزون نسبت به گروه کنترل پیشنهاد می شود. چنانچه در مطالعه ژانگ و همکارانش در سال ۲۰۱۹ هم احتمالاً با روش رنگ‌آمیزی LFB/PAS نتوانسته است کاهش محتوای میلین یا به‌عبارت‌دیگر دمیلینیشن را در قشر پیش پیشانی گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل در انتهای هفته پنجم نشان دهد. اما بررسی های ایمونوهیستوشیمی این مطالعه نشان داده شد که در پایان هفته پنجم میزان بیان پروتئین اصلی میلین[64] به‌عنوان یکی از پروتئین‌های اصلی در غلاف میلین CNS به‌طور معناداری در گروه کوپریزون نسبت به گروه کنترل کاهش‌یافته است [۱۶]. البته در مطالعه دوو و همکارانش در سال ۲۰۲۴ دمیلینیشن وسیعی را در قشر مغزی در پایان هفته پنجم مشاهده کرده‌اند [۱۸]. این اختلاف را می‌توان به اختلاف

[60] Gavage
[61] Vehicle
[62] Immunohistochemistry
[63] Gene expression
[64] Myelin basic protein (MBP)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

در ناحیه دقیق قشر مغزی موردمطالعه نسبت داد؛ زیرا مطالعات نشان داده‌اند که کوپریزون بر روی نواحی خلفی تر مغزی اثرات سمی بیشتری می‌گذارد [۲۲]. البته باید این نکته را هم باید اضافه کرد که هرچند مطالعات نشان می‌دهند که قشر پیش پیشانی با افسردگی در ارتباط است، در مطالعه دوو و همکارانش به برگمای برش‌های مغزی اشاره نشده است ولی باتوجه‌به ساختار کورپوس کالوزوم زیرین قشر می‌توان پی برد که قشر مورد بررسی مربوط به نواحی خلفی‌تر مغز است و با قشر پیش پیشانی فاصله دارد [۱۸]. در مطالعه موشکیان و همکارانش در سال ۲۰۲۲ قشر پیش پیشانی را در پایان هفته سه و شش پس از رژیم کوپریزون از نظر بیان پروتئین MBP مورد بررسی قرار داده بود. هر چند که در پایان هفته سوم نتایج وسترن بلات[۶۵] اختلاف معناداری در سطح بیان این پروتئین را بین دو گروه کنترل و کوپریزون نشان نداد ولی نتایج ایمونوهیستوشیمی کاهش چشمگیری را در شدت رنگ بیان این پروتئین را در قشر پیش پیشانی نشان داد ($p < ۰/۰۰۱$). نکته حائز اهمیت اینکه بیان این پروتئین با روش وسترن بلات کاهش معناداری را در پایان هفته ششم از مصرف کوپریزون نشان داد ($p < ۰/۰۱$) اما ارزیابی‌های ایمونوهیستوشیمی هیچ اختلاف معناداری را بین دو گروه نشان نداد [۱۷]. به‌هرحال مشاهده این سطح از عدم هماهنگی مابین نتایج بیان پروتئین MBP با روش ارزیابی اختصاصی ارزیابی آن در زمان های مورد بررسی و همچنین عدم هماهنگی نتایج در دو دوره زمانی مطالعه نمایانگر نیاز به بررسی‌های بیشتر جهت شفاف‌سازی رخدادهای مولکولی و پروتئنی در قشر پیش پیشانی می‌باشد.

به‌طورکلی، از آنجایی که کمبود میلین و التهاب عصبی همراه آن به‌عنوان عوامل آسیب‌زایی ام اس هستند که هم زمان با هم رخ داده و با اختلال ریزمحیط آن ناحیه و همچنین با تداخل در انتقال تکانه‌های عصبی، منجر به گسترش نوسانات خلقی و افسردگی منجر می‌شوند، تشخیص بالینی دقیق و صحیح این علائم در تجویز درمان مناسب و کارآمد امری اجتناب‌ناپذیر است [۲۳]. باتوجه‌به دخیل‌بودن مکانیسم‌های احتمالی خاص در افسردگی همراه با بیماری ام اس، بکارگیری مدل حیوانی ام اس القا شده با سم کوپریزون که در آن علائم شبه افسردگی رخ می‌دهد جهت بررسی اثرات ضدافسردگی داروها یا سایر عوامل در راستای یافتن درمانی کارامد در تخفیف این علائم، از محبوبیت ویژه‌ای برخوردار هستند [۲۴]. در همین راستا، باتوجه‌به این که بسیاری از مطالعات هفته پنجم یا ششم را به‌عنوان دوره‌ی القای دمیلینیشن حاد در موش‌ها درنظر می‌گیرند، پرداختن به گاه‌شمار دقیق بروز افسردگی در مطالعاتی که این علائم و مکانسیم‌های آن را مورد مخاطب قرار می‌دهند امری ضروری است. نکته حائز اهمیت این است که از مطالعات مختلف می‌توان برآورد کرد که با اینکه هر آزمون های شنای اجباری آویزان‌کردن از دم دو تا از آزمون‌های پرکاربرد در بررسی سنجش سطح رفتارهای شبه افسردگی و سنجش اثربخشی داروهای ضدافسردگی در جوندگان هستند اما ازآنجایی‌که آزمون آویزان‌کردن از دم نسبت به آزمون شنای اجباری به دلیل قابل تحمل‌تر بودن برای حیوانات و در نتیجه درجه ناخوشایندی و استرس کمتر و همچنین به دلیل اینکه در تکرارها از از متغیرشدن کمتری برخوردار است به‌عنوان آزمون قابل اعتمادتری و قابل تکرارتری برای بررسی رفتارهای شبه افسردگی در مدل حیوانی ام اس که با کوپریزون القا شده است درنظر گرفته می‌شود [۲۵]. به‌هرحال، بررسی تغییرات فراساختاری، مولکولی و بیوشیمیایی در ناحیه قشر پیش پیشانی در مدل موشی ام اس با سم کوپریزون به‌عنوان یک ناحیه کلیدی در آسیب‌شناسی افسردگی همراه ام اس مهم هستند که بایستی در مطالعات آینده جهت ارزیابی داروهای ضدافسردگی مورد توجه قرار بگیرد. مطالعه حاضر با ارزیابی منظم و متوالی بررسی رفتارهای شبه‌افسردگی در مدل موشی ام اس القاشده با سم کوپریزون و همچنین بررسی آسیب‌شناسی بافتی در ناحیه قشر پیش پیشانی به‌عنوان ناحیه کلیدی در بروز این علائم، در راستای شناخت علائم افسردگی در بیماران ام اس جهت به کارگیری روش‌های درمانی کارآمد و مؤثر در این بیماران گام برداشته است. به‌عبارت‌دیگر، با نتایج حاصل از این تحقیق می‌توان در کنار درمانی‌هایی که در راستای بهبود دمیلینیشن بیماری ام اس به کار گرفته می‌شوند علائم افسردگی را که یکی از شایع‌ترین و مهمترین علائم بیماری ام اس هستند و در زمان‌های معین بروز پیدا خواهند کرد را مورد توجه قرار داد.

نتیجه‌گیری

طبق ارزیابی‌های انجام‌گرفته در این مطالعه می‌توان نتیجه‌گیری کرد که رژیم غذایی حاوی سم عصبی کوپریزون

[65] Western blot

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

قادر بوده است که باعث نمایان‌شدن رفتارهای شبه افسردگی در انتهای دوره مصرف حاد سم در موش‌های C57BL/6 شود. مشاهده این رفتارها ممکن است ناشی از تغییراتی که مقدم بر فرایندهای دمیلینیشن بافت مغز در ناحیه قشر پیش پیشانی هستند، باشد.

سپاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس انجام‌گرفته است. مجریان این پایان‌نامه از این دانشگاه نهایت قدردانی را ابراز می‌دارند.

ملاحظات مالی

این مطالعه تحت حمایت دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت‌مدرس جهت انجام پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد خانم دنیا زارع با شماره گرنت Med. 84825 انجام گرفته است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تعارضی در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

د.ز.: انجام مطالعه و جمع‌آوری و آنالیز داده‌ها، نگارش پیش‌نویس مقاله؛ آ. ا.: طراحی مطالعه، نظارت بر اجرای مطالعه، ویرایش مقاله؛ م.ج.: طراحی مطالعه، نظارت بر اجرای مطالعه؛ ف. ف: انجام مطالعه؛ ش. پ: انجام مطالعه.

فهرست منابع

[1] Engelhardt B, Comabella M, Chan A, Multiple sclerosis: Immunopathological heterogeneity and its implications. ***Eur J Immunol*** 52 (2022) 869-881.

[2] Peres DS, Rodrigues P, Viero FT, Frare JM, Kudsi SQ, Meira GM, Trevisan G, Prevalence of depression and anxiety in the different clinical forms of multiple sclerosis and associations with disability: A systematic review and meta-analysis. ***Brain Behav Immun Health*** 24 (2022) 100484.

[3] Florea A, Maurey H, Le Sauter M, Bellesme C, Sevin C, Deiva K, Fatigue, depression, and quality of life in children with multiple sclerosis: a comparative study with other demyelinating diseases. ***Dev Med Child Neurol*** 62 (2020) 241-244.

[4] Patten SB, Marrie RA, Carta MG, Depression in multiple sclerosis. ***Int Rev Psychiatry*** 29 (2017) 463-472.

[5] Solaro C, Gamberini G, Masuccio FG, Depression in multiple sclerosis: epidemiology, aetiology, diagnosis and treatment. ***CNS Drugs*** 32 (2018) 117-133.

[6] Vattakatuchery JJ, Rickards H, Cavanna AE, Pathogenic mechanisms of depression in multiple sclerosis. ***J Neuropsychiatry Clin Neurosci*** 23 (2011) 261-276.

[7] Coutinho Costa VG, Araújo SE-S, Alves-Leon SV, Gomes FCA, Central nervous system demyelinating diseases: glial cells at the hub of pathology. ***Front Immunol*** 14 (2023) 1135540.

[8] Oakes P, Loukas M, Oskouian RJ, Tubbs RS, The neuroanatomy of depression: A review. ***Clin Anat*** 30

[9] Sacchet MD, Gotlib IH, Myelination of the brain in major depressive disorder: an in vivo quantitative magnetic resonance imaging study. ***Sci Rep*** 7 (2017) 2200.

[10] Takahashi K, Kurokawa K, Hong L, Miyagawa K, Mochida-Saito A, Takeda H, Tsuji M, Disturbance of prefrontal cortical myelination in olfactory bulbectomized mice is associated with depressive-like behavior. ***Neurochem Int*** 148 (2021) 105112.

[11] Zhan J, Mann T, Joost S, Behrangi N, Frank M, Kipp M, The cuprizone model: dos and do nots. ***Cells*** 9 (2020) 843.

[12] Mohamed A, Al-Kafaji G, Almahroos A, Almosawi Z, Alalwan H, Abdulla R, Alammadi F, Almubarak A, Al-Mahrezi A, Kamal A, Effects of enhanced environment and induced depression on cuprizone mouse model of demyelination. ***Exp Ther Med*** 18 (2019) 566-572.

[13] Jones CD, Motl R, Sandroff BM, Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? ***Mult Scler Relat Disord*** 51 (2021) 102904.

[14] Patten SB, Current perspectives on co-morbid depression and multiple sclerosis. ***Expert Rev Neurother*** 20 (2020) 867-874.

[15] Krishnan V, Nestler EJ, Animal models of depression: molecular perspectives. ***Curr Top Behav Neurosci*** *7* (2011) 121-147.

[16] Zhang Y, Bi X, Adebiyi O, Wang J, Mooshekhian A, Cohen J, Wei Z, Wang F, Li X-M, Venlafaxine improves the cognitive impairment and depression-like behaviors in a cuprizone mouse model by alleviating demyelination and neuroinflammation in the brain. ***Front Pharmacol*** 10 (2019) 332.

[17] Mooshekhian A, Sandini T, Wei Z, Van Bruggen R, Li H, Li XM, Zhang Y, Low-field magnetic stimulation improved cuprizone-induced depression-like symptoms and demyelination in female mice. ***Exp Ther Med*** 23 (2022) 210.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

[18] Du C, Zhang T, Feng C, Sun Q, Chen Z, Shen X, Liu Y, Dai G, Zhang X, Tang N, The effects of venlafaxine on depressive-like behaviors and gut microbiome in cuprizone-treated mice. ***Front Psychiatry*** 15 (2024) 1347867.

[19] Pourmohammadi S, Kiasalari Z, Khalili M, Roghani M, The effect of paeonol on motor deficits and depressive and anxiety-like behavior in cuprizone-induced model of multiple sclerosis. ***J Basic Clin Pathophysiol*** 9 (2021) 49-54.

[20] Zhen W, Liu A, Lu J, Zhang W, Tattersall D, Wang J, An alternative cuprizone-induced demyelination and remyelination mouse model. ***ASN Neuro*** 9 (2017) 1759091417725174.

[21] Arantes-Rodrigues R, Henriques A, Pinto-Leite R, Faustino-Rocha A, Pinho-Oliveira J, Teixeira-Guedes C, Seixas F, Gama A, Colaco B, Colaco A, The effects of repeated oral gavage on the health of male CD-1 mice. ***Lab Anim (NY)*** 41 (2012) 129-134.

[22] Steelman AJ, Thompson JP, Li J, Demyelination and remyelination in anatomically distinct regions of the corpus callosum following cuprizone intoxication. ***Neurosci Res*** 72 (2012) 32-42.

[23] Gorlova A, Svirin E, Pavlov D, Cespuglio R, Proshin A, Schroeter CA, Lesch K-P, Strekalova T, Understanding the role of oxidative stress, neuroinflammation and abnormal myelination in excessive aggression associated with depression: recent input from mechanistic studies. ***Int J Mol Sci*** 24 (2023) 915.

[24] Sen MK, Mahns DA, Coorssen JR, Shortland PJ, Behavioural phenotypes in the cuprizone model of central nervous system demyelination. ***Neurosci Biobehav Rev*** 107 (2019) 23-46.

[25] Castagné V, Moser P, Roux S, Porsolt RD, Rodent models of depression: forced swim and tail suspension behavioral despair tests in rats and mice. ***Curr protoc Pharmacol*** (2010) Chapter 5:Unit 5.8.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

Research paper

Effects of acute cuprizone intoxication on inducing depressive-like behaviors in C57BL/6 mice

Donya Zare[1], Ameneh Omidi[1*], Mohammad Javan[2], Forough Foolad[2], Shahram Pourbeiranvand[1]

[1]*Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*
[2]*Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran*

Received: 5 September 2024 Accepted: 18 November 2024

Abstract

Background and Aim: Multiple sclerosis (MS) is a heterogeneous demyelinating disease of the central nervous system, in which patients experience a wide range of sensory, motor, cognitive, and psychological symptoms. Depression as one of the neuropsychological symptoms is observed with relatively high prevalence in MS patients. This study aims to investigate depression-like behaviors in acute MS model mice induced by a diet containing cuprizone neurotoxin.

Methods: In this study, 14 male C57BL/6 mice were randomly divided into two groups as follows: a group that received a normal diet for 6 weeks (control group) and a group that received a diet containing 2 0.0% received cuprizone poison (cuprizone group). In addition to measuring the weight of the animals, two specific tests related to depression-like behaviors, including the forced swimming test and the tail suspension test, were taken weekly from the mice. At the end of the sixth week, the prefrontal cortex region of the brain tissue underwent histopathological evaluation.

Results: Behavioral evaluations performed by the forced swimming test between the cuprizone and control groups showed a statistically significant difference in the fifth and sixth weeks ($p < 0.05$). However, the tail suspension test data showed a statistically significant difference between the two cuprizone and control groups only at the end of the sixth week ($p < 0.05$). Histopathological evaluations showed that following six weeks of a diet containing 0.2% cuprizone toxin, significant demyelination did not occur in the brain's prefrontal cortex.

Conclusion: The diet containing cuprizone neurotoxin can lead to depression-like behaviors in C57BL/6 mice, although the observation of these behaviors was not accompanied by significant demyelination in the prefrontal cortex of the animals.

Keywords: Depression, Prefrontal cortex, Cuprizone, Multiple sclerosis, Demyelination

Please cite this article as follows:

Zare D, Omidi A, Javan M, Foulad F, Pourbeiranvand S, Effects of acute cuprizone intoxication on inducing depressive-like behaviors in C57BL/6 mice. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 8 (2024) 125-136.

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

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]