Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 34, No. 4, Winter 2024 ORIGINAL ARTICLE

Investigating the morphology, morphometry and behavioral analysis of the effect of demyelination on the hippocampus of rats in the model of multiple sclerosis induced by cuprizone

Mehdi Rashnavadi[1], Nematolla Shakarami[2], Salman Soltani[3], Hajar Azizian[4], Aref Nooraei[3]
[1] Assistant Professor, Department of Veterinary Laboratory Sciences, Faculty of Veterinary Sciences, Ilam University, Ilam, Iran
[2]PhD Student in Histology, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran, Iran
[3]Assistant Professor, Department of Histology, Faculty of Veterinary Sciences, Ilam University, Ilam, Iran
[4]PhD in Histology, Central Laboratory, Ilam University, Ilam, Iran

Abstract

Background: Multiple sclerosis is an autoimmune and inflammatory disease of the central nervous system that causes the degeneration of neurons in the hippocampus, cognitive disorders, memory disorders, and imbalance. This disease is three times more prevalent in women than men. The present study compared the destruction of astrocytes in the hippocampus and the subsequent functional disorders in both males and females without hormonal intervention.
Materials and methods: 20 adult rats were used in this study. The animals were randomly divided into 4 groups: male control, female control, male MS and female MS. In the MS groups, MS was induced by 0.02% cuprizone orally. Then they were subjected to a behavioral study for 6 weeks, and at the end of the experiment, a tissue sample from the hippocampus was studied. The data were analyzed by SPSS version 16 software. The data were presented as mean ± standard error. Analysis was done by one-way analysis of variance.
Results: There were weight loss, reduced brain anatomical parameters, neuron destruction and imbalance in both male and female sexes compared to other groups, and the severity of neuron destruction was more in the hippocampus of males than in females.
Conclusion: Although MS is more common in women than men, the severity of the destruction of brain structures and nerve cells is greater in men.
Keywords: *Morphology, Morphometry, Behavioral analysis, Hippocampus, Multiple sclerosis.*

Cited as: Rrashnavadi M, Shakarami N, Soltani S, Azizian H, Nooraei A. Investigating the morphology, morphometry and behavioral analysis of the effect of demyelination on the hippocampus of rats in the model of multiple sclerosis induced by cuprizone. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(4): **385-393.**

Correspondence to: Aref Nooraei
Tel: *+98 9352581369*
E-mail: a.nooraei@ilam.ac.ir
ORCID ID: 0009000637107671
Received: 3 Feb 2024; **Accepted:** 14 Apr 2024

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳، صفحات ۳۸۵ تا ۳۹۳

Original Article

بررسی مورفولوژی، مورفومتری و آنالیز رفتاری اثر دمیلیناسیون بر هیپوکامپ موش‌های صحرایی در مدل مولتیپل اسکلروزیس القاء شده با کوپریزون

مهدی رشنوادی[۱]، نعمت الله شاکرمی[۲]، سلمان سلطانی[۳]، هاجر عزیزیان[۴]، عارف نورایی[۳]

[۱] استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی دامپزشکی، دانشکده پیرادامپزشکی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران
[۲]دانشجوی دکتری تخصصی بافت شناسی، دانشکده دامپزشکی تهران، دانشگاه تهران، تهران، ایران
[۳]استادیار، گروه بافت شناسی، دانشکده پیرادامپزشکی، دانشگاه ایلام ایلام، ایران
[۴] دکتری تخصصی بافت شناسی، آزمایشگاه مرکزی، دانشگاه ایلام ایلام، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *مولتیپل اسکلروزیس نوعی بیماری خود ایمن و التهابی سیستم عصبی مرکزی است که سبب دژنره شدن نورون‌ها در هیپوکامپ، اختلالات شناختی، اختلال حافظه و عدم تعادل می‌شود. شیوع این بیماری در زنان سه برابر مردان است. مطالعه حاضر به مقایسه تخریب آستروسیت‌ها در هیپوکامپ و به دنبال آن اختلالات عملکردی در دو جنس نر و ماده بدون مداخله هورمونی پرداخت.*

روش بررسی: *در این مطالعه از تعداد ۲۰ سر موش صحرایی بالغ استفاده شد، حیوانات به طور تصادفی به ۴ گروه کنترل نر، کنترل ماده، MS نر و MS ماده تقسیم شدند. در گروه های MS به وسیله کوپریزون ۰/۰۲٪ به صورت خوراکی MS القا شد. سپس به مدت ۶ هفته مورد مطالعه رفتاری قرار گرفتند و در پایان آزمایش، نمونه از هیپوکامپ مورد مطالعه بافتی قرار گرفت. داده‌های جمع آوری شده به صورت توصیفی و تحلیلی با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ تحلیل شدند. میانگین داده‌های جمع آوری شده ± خطای استاندارد ارائه گردید. اطلاعات به دست آمده با آزمون‌های آنالیز واریانس یک طرفه تحلیل شدند.*

یافته‌ها: *موش‌های صحرایی گروه‌های MS نر و ماده دچار کاهش وزن، کاهش پارامترهای آناتومیکی مغز ، تخریب نورون‌ها و عدم تعادل در هر دو جنس نر و ماده نسبت به سایر گروه ها شدند که شدت تخریب نورون‌ها در هیپوکامپ در جنس نر بیشتر از جنس ماده بود.*

نتیجه‌گیری: *هرچند که بیماری MS در زنان شیوع بیشتری نسبت به مردان دارد، ولی شدت تخریب این بیماری در ساختارهای مغزی و سلول‌های عصبی در جنس نر بیشتر از جنس ماده است.*

واژگان کلیدی: *مورفولوژی، مورفومتری، آنالیز رفتاری، هیپوکامپ، مولتیپل اسکلروزیس.*

مقدمه

مولتیپل اسکلروزیس(MS) نوعی بیماری التهابی است که در آن ساختارهای مختلف مغز و نخاع درگیر می‌شوند. بیماری ام اس نوعی بیماری خودایمن است و به دنبال این بیماری در دستگاه عصبی مرکزی، التهاب، دمیلیناسیون، تخریب آکسونی، تشکیل پلاک و همچنین تخریب آستروسیت‌ها رخ می‌دهد (۱). دمیلیناسیون اثرات مضر مختلفی بر روی قسمت-های مختلف نواحی مغزی مانند ماده سفید (جسم پینه‌ای) و ماده خاکستری (قشر، هیپوکامپ و مخچه) دارد (۲). هیپوکامپ در ناحیه خاکستری مغز قرار دارد که در آن سلول‌های بنیادی عصبی در طول زندگی دچار تکثیر و تمایز می‌شوند. هیپوکامپ جزیی از دستگاه لیمبیک است و در فرایندهای مختلفی، مانند حافظه، یادگیری و حتی تعادل نقش دارد و همچنین در تثبیت حافظه بلند مدت و حافظه

آدرس نویسنده مسئول: ایلام ، گروه بافت شناسی، دانشکده پیرادامپزشکی، دانشگاه ایلام، عارف نورایی
(email: a.nooraei@ilam.ac.ir)
ORCID ID: 0009000637107671
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۱/۱۴
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱/۲۶

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]

کوتاه مدت، که توسط نوروژنز تحریک می‌شود موثر است (۳). شیوع بیماری MS در زنان سه برابر مردان است(۴). مطالعات قبلی نشان داده‌اند که هورمون‌های استروئیدی ممکن است در پاتوفیزیولوژی ام اس دخیل باشند (۵). در مطالعه Tanriverdi و همکارانش در سال ۲۰۰۳ نشان داده شد که هورمون‌های جنسی نقش مهمی در ابتلای به بیماری MS دارند، اگر چه مکانیسم اثر هورمون‌ها در بیماری‌های خود ایمنی به‌خوبی شناخته نشده است، ولی می‌توان گفت که هورمون‌های زنانه پاسخ‌های ایمنی را تشدید و تقویت می‌کنند، در حالی‌که هورمون‌های مردانه عمل سلول‌های T سرکوب کننده CD+8 را تقویت کرده و سبب عدم پادتن سازی بر علیه آنتی ژن‌های خودی می‌شود. همچنین نشان داده شده است که استروژن باعث تحریک سلول‌های ایمنی می‌شوند، این در حالی است که آندروژن‌ها سبب مهار آنها می‌شوند؛ بنابراین چنین استنباط می‌شود که آندروژن‌ها نقش محافظتی در برابر بیماری MS دارند، در حالی که استروژن‌ها زمینه ساز گسترش آن هستند که این امر می‌تواند توجیه کننده شیوع بیشتر بیماری در جنس مونث باشد (۶). مدل‌های آزمایشگاهی زیادی جهت مطالعه بیماری‌های دمیلینه کننده سیستم عصبی مرکزی وجود دارند که از جمله آنها می‌توان به مدل ویروسی، التهاب خود ایمنی مغز و آسیب شیمیایی اشاره کرد در مدل آسیب‌های شیمیایی از ترکیبات مختلفی همچون کوپریزون، لیزولستین و اتیدیوم بروماید استفاده می‌شود (۷). یکی از مدل‌های متداول دمیلینه‌سازی-رمیلیناسیون، مدل القاء بیماری مولتیپل اسکلروزیس با کوپریزون است (۸). در این مدل، کوپریزون به شکل پلت یا مخلوط با خوراک جوندگان تهیه می‌شود، که باعث القای MS می‌شود و بسته به نوع حیوان مورد مطالعه و وزن آن دوز کوپریزون نیز متفاوت است. از طریق مکانیسمی ناشناخته، مسمومیت با کوپریزون باعث انحطاط و تخریب الیگودندروسیت می‌شود که منجر به دمیلیناسیون چند کانونی نواحی مختلف ماده سفید و خاکستری مغز می‌شود. نشان داده شده است که هر دو فرایند آپوپتوز و فروپتوز باعث انحطاط الیگودندروسیت می‌شوند (۹). حال با توجه به مطالب گفته شده و همچنین با توجه به اینکه بیماری MS اصلی‌ترین بیماری دمیلینه سیستم عصبی مرکزی (CNS)، همچنین شایع‌ترین علت غیرتروماتیک ناتوانی نورولوژیکی در افراد جوان و میان‌سال در جهان است، و معمولاً بین سنین ۲۰ تا ۴۰ سالگی رخ می‌دهد (۱۰) و شیوع آن در زنان ۳ برابر بیشتر از مردان رخ می‌دهد؛ از این رو بیشتر قشر جوان جامعه را درگیر می‌کند، به صورتی که شایع‌ترین علت ناتوانی نورلوژیک مزمن در دوران جوانی نامیده شده است. از طرفی MS یک بیماری هتروژن است؛ بنابراین پاسخ به درمان در این افراد بسیار متفاوت است. فاکتورهای دخیل در این هتروژنیسیتی کاملا شناخته نشده‌اند، اما احتمالا یک کمپلکس ژنتیکی که منجر به غیر نرمال بودن سیستم ایمنی می‌شود یا باعث افزایش حساسیت CNS به واسطه‌های التهابی شده و یا توانایی ترمیم آسیب‌ها را کاهش می‌دهد در این امر نقش دارد (۱۱). با توجه به افزایش استرس و فشارهای اجتماعی کنونی و تاثیر مستقیم این عوامل بر بروز بیماری MS و همچنین از آن جایی که این بیماری قشر جوان و به خصوص جنس مونث را بیشتر درگیر می‌کند و از طرفی امروزه MS تهدید جدی برای سلامت خانواده‌ها و اجتماع است؛ بنابراین ضروری است به منظور افزایش سلامت جامعه، پژوهش‌های متعددی در زمینه شناخت بیشتر این بیماری انجام شود. مطالعه حاضر به مقایسه تخریب آستروسیت‌ها در هیپوکامپ و به دنبال آن اختلالات عملکردی در دو جنس نر و ماده بدون مداخله هورمونی پرداخت.

مواد و روشها

این مطالعه بر روی ۲۰ سر موش صحرایی نر و ماده با وزن تقریبی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در دانشکده پیرا دامپزشکی دانشگاه ایلام انجام شد. ابتدا به منظور سازگاری موش‌ها با محیط به مدت یک هفته در دمای ۲±۲۳ درجه سانتی گراد، و چرخه تاریکی روشنایی ۱۲ ساعت بدون محدودیت آب وغذا نگهداری شدند. تمام مراحل آزمون براساس دستورالعمل کمیته اخلاق کار با حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پیرا دامپزشکی دانشگاه ایلام انجام شد (IR.ILAM.REC.1402.025). سپس موش‌ها به طور تصادفی به ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند: گروه کنترل نر، گروه کنترل ماده، گروه MS نر، گروه MS ماده (موش های ماده انتخاب شده در این تحقیق همه در یک سیکل جنسی بودند که از طریق اسمیر واژینالیس مشخص شدند) (شکل ۱). برای ایجاد دمیلیناسیون و القاء بیماری MS از سم کوپریزون استفاده شد. در این روش با کمترین مقدار کوپریزون، بیماری ایجاد شد. مسمومیت خوراکی با کوپریزون مس-شلاتور (۰/۰۲٪ کوپریزون که با غذای استاندارد جوندگان مخلوط شده باشد) باعث القای آپوپتوز الیگودندروسیت در عرض چند روز می شود که با فعال شدن سلول‌های ایمنی ذاتی در مغز یعنی آستروسیت‌ها و میکروگلیاها دنبال می‌شود ودر نهایت منجر به دمیلینه شدن نواحی متمایز ماده سفید و خاکستری مغز می‌شود؛ که این فرایند

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]

۶ هفته طول کشید (۱۲). به منظور بررسی تعادل از روش Modified Neurological Severity Scores (MNSS) استفاده شد. این تست شامل دو بخش حسی و حرکتی است که در این مطالعه قسمت حرکتی و تعادل مورد ارزیابی قرار گرفت در تست تعادل چند پارامتر سنجیده می‌شود:

امتیاز ۰: تعادل با حفظ موقعیت،

امتیاز ۱: گرفتن لبه‌های Beam با چنگ،

امتیاز ۲: آویزان شدن،

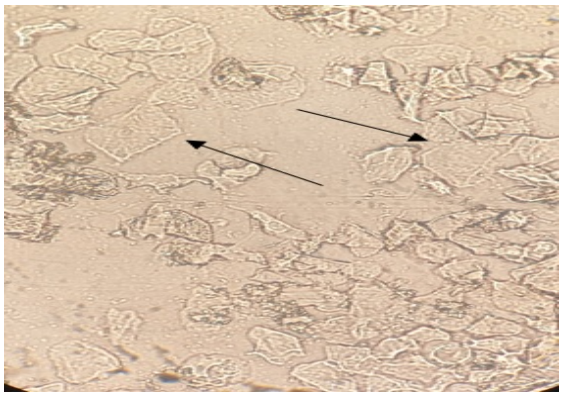
امتیاز ۳: افتادن یک اندام،

امتیاز ۴: آویزان شدن و افتادن دو اندام از Beam بیشتر از ۴۰ ثانیه،

امتیاز ۵: آویزان شدن و افتادن دو اندام از Beam بیشتر از ۲۰ ثانیه و

امتیاز ۶: عدم تعادل.

این آزمون قبل از القاء بیماری و در هفته‌های دوم، چهارم، ششم، مورد بررسی قرار گرفت (۱۳). بعد از اتمام تست تعادل، گروه‌های مورد آزمایش با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلازین بیهوش شدند و پس از پرفیوژن (با محلول نرمال سالین و پارافرمالدهید ۴ درصد) سر حیوان جدا گردید و مغز بدون آسیب خارج شد. پس از استخراج مغز لایه های رویی مغز جدا شدند و هیپوکامپ از مغز جدا گردید (شکل ۲). طول وعرض هیپوکامپ آن‌ها با استفاده ازکولیس دیجیتال و وزنشان با استفاده ازترازوی دیجیتال اندازه-گیری شد. همچنین حجم هیپوکامپ بر اساس جابجایی مایع اندازه گیری شد. سپس نمونه‌های هیپوکامپ در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند و تخریب سلول عصبی در هیپوکامپ با استفاده از رنگ هماتوکسیلین- ائوزین سنجیده شد (۱۴).



شکل ۱. نمونه اسمیر واژینال موش صحرایی. فلش‌های مشکی: سلول‌های اپی‌تلیال شاخی شده و فاقد هسته نشان دهنده فاز استروس

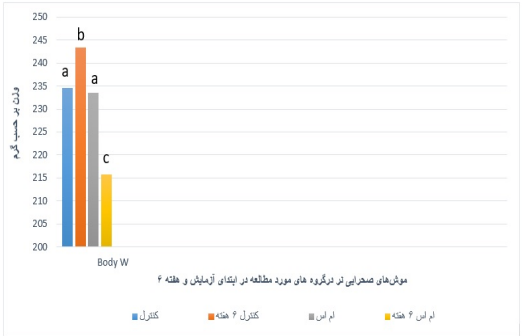
داده‌های جمع آوری شده به صورت توصیفی و تحلیلی با نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ مورد بررسی قرار گرفت. میانگین داده‌های جمع آوری شده ± خطای استاندارد ارائه گردید. اطلاعات به دست آمده توسط آنالیز واریانس یک طرفه تحلیل آماری شد.



شکل ۲. نمونه هیپوکامپ موش صحرایی با استریومیکروسکوپ

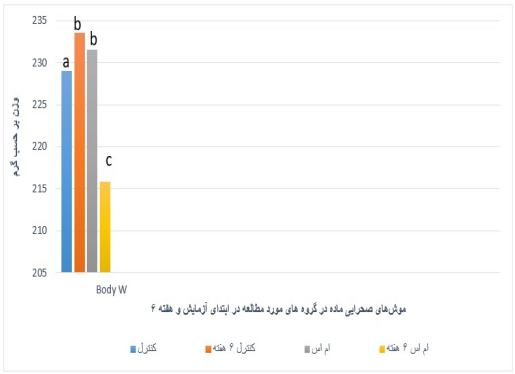
یافته‌ها

نتایج این مطالعه نشان داد که بیماری مولتیپل اسکلروزیس می‌تواند سبب کاهش وزن شود. در مقایسه وزن اولیه و پایان ۶ هفته، بین گروه‌های مختلف نشان داده شد که در گروه کنترل نر و ماده بعد از گذشت ۶ هفته وزن موش‌ها افزایش داشته است، ولی در گروه‌های ام اس نر و ماده کاهش وزن در پایان هفته ششم کاملا مشهود بود که از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$). در بین دو گروه ام اس نر و ماده کاهش وزن در گروه ماده نسبت به گروه نر بیشتر بود، هرچند از لحاظ آماری اختلاف معنی‌دار نبود (نمودارهای ۱ و ۲).



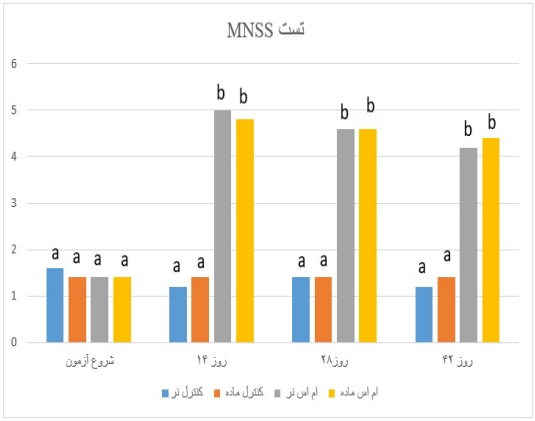
نمودار ۱. وزن موش‌های گروه ام اس نر در شروع آزمایش و بعد از ۶ هفته

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]

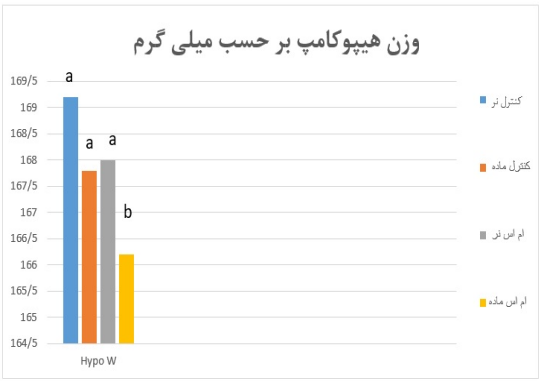


نمودار ۲. وزن موش‌های گروه ام اس ماده در شروع آزمایش و بعد از ۶ هفته

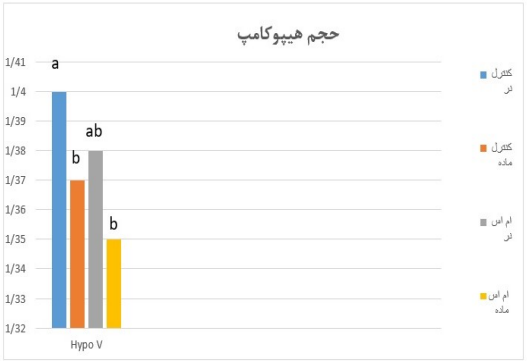
در تست تعادل بیشترین نمره‌ها یا به عبارتی کمترین تعادل در روزهای ۱۴، ۲۸ و ۴۲ متعلق به گروه ام اس نر و ماده بود که از لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$)، اما در بین دو گروه ام اس نر و ماده اختلاف معنی‌دار نبود (نمودار ۳). همچنین پارامترهای آناتومیکی شامل وزن، حجم و طول هیپوکامپ در گروه ام اس نر و ماده کاهش داشت و بین گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$) (نمودارهای ۴ تا ۶). نتایج حاصل از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین نشان داد که تخریب سلول-های عصبی در گروه ام اس بیشتر از گروه کنترل بود که این شدت تخریب در جنس نر بیشتر از جنس ماده بود (شکل ۳).



نمودار ۳. نتایج حاصل از تست MNSS در گروه‌های مختلف

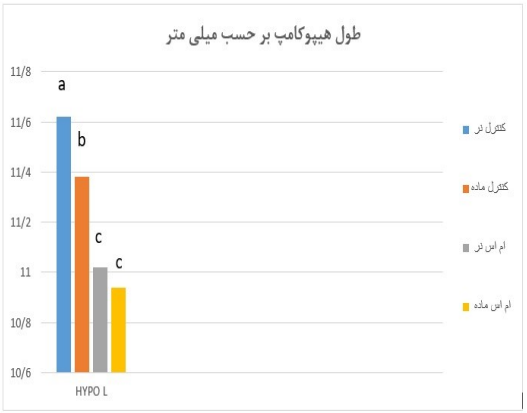


نمودار ۴. وزن هیپوکامپ در گروه‌های مختلف



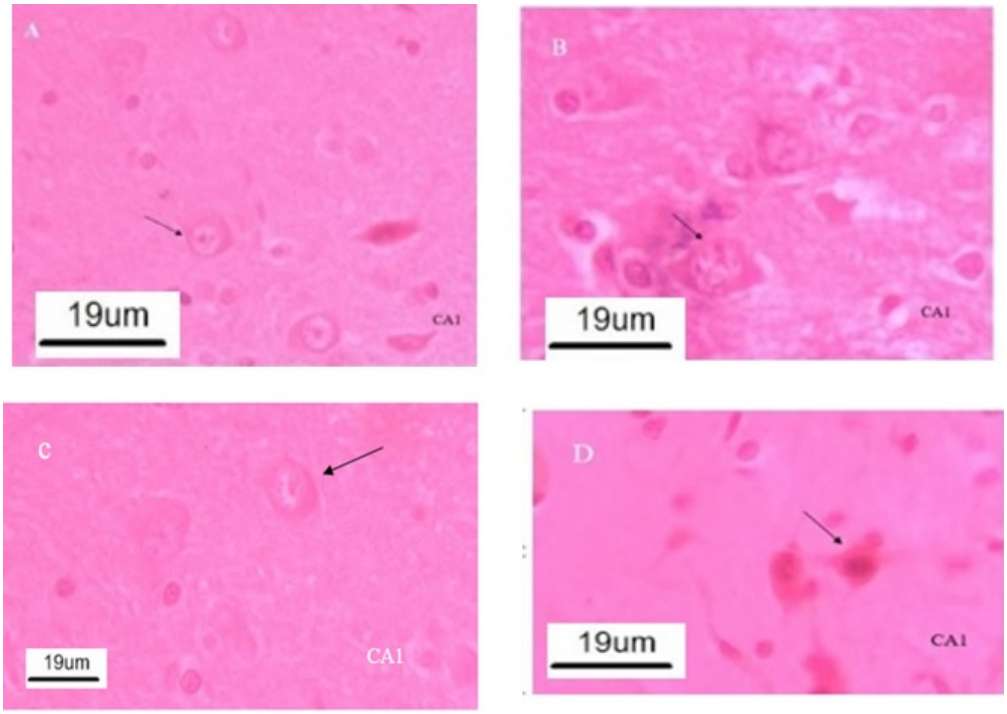
نمودار ۵. نتایج حاصل از حجم هیپوکامپ

درپایان هفته ششم وزن موش‌ها در گروه ام اس نر نسبت به گروه کنترل کاهش پیدا کرد که از لحاظ آماری این اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$). حروف نامشابه نشانه اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختف است. همچنین در شروع آزمایش وزن موش‌ها در گروه کنترل نر نسبت به سایر گروه‌ها دارای اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$). همچنین بین گروه ام اس ۶ هفته با سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌دار دیده شد ($p<۰/۰۵$).



نمودار ۶. نتایج حاصل از طول هیپوکامپ

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]



شکل ۳. آستروسیت‌ها در ناحیه CA1 در گروه‌های مختلف. رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین. بزرگنمایی ۴۰

A. تصویر میکروسکوپی لایه مولکولی CA1 هیپوکامپ گروه کنترل ماده، آستروسیت با هسته کروی، بزرگ و یوکروماتین (فلش مشکی) و سلول الیگودندروسیت با هسته کروی، کوچک و هتروکروماتین

B. تصویر میکروسکوپی لایه مولکولی CA1 هیپوکامپ در گروه MS ماده. سلول‌های آستروسیت با تغییر در شکل و اندازه هسته و تخریب شده(فلش مشکی)

C. تصویر میکروسکوپی لایه مولکولی CA1 هیپوکامپ گروه کنترل نر. سلول آستروسیت با هسته کروی، بزرگ و یوکروماتین(فلش مشکی) و سلول‌های الیگودندروسیت با هسته کروی، کوچک و هتروکروماتین

D. تصویر میکروسکوپی لایه مولکولی CA1 هیپوکامپ گروه MS نر. سلول آستروسیت با هسته هتروکروماتینی و تخریب شده (فلش مشکی) شدت تخریب در گروه ام اس نر بیشتر از ام اس ماده بود.

در شروع آزمایش و پایان هفته ششم وزن موش‌ها در گروه کنترل ماده نسبت به سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری داشت ($p<۰/۰۵$). حروف نامشابه نشانه اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف است. همچنین بین گروه ام اس ۶ هفته با سایر گروه‌ها اختلاف معنی‌داری دیده شد ($p<۰/۰۵$).

نتایج حاصل از تست MNSS نشان داد در روز شروع آزمون هیچ اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود نداشت. اما در روزهای ۱۴ و ۲۸ و ۴۲ نمره گروه‌های ام اس نر و ماده نسبت به گروه کنترل نر و ماده افزایشی و دارای اختلاف معنی‌داری بود ($p<۰/۰۵$). حروف نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است.

نتایج حاصل از وزن هیپوکامپ در گروه‌های مختلف نشان داد که وزن هیپوکامپ در گروه ام اس ماده کاهشی و نسبت به سایر گروه‌ها دارای اختلاف معنی‌داری بود ($p<۰/۰۵$). در گروه ام اس نر نیز کاهش وزن هیپوکامپ رخ داد، هرچند این کاهش وزن از لحاظ آماری معنی‌دار نبود. حروف نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است.

نتایج حاصل از حجم هیپوکامپ در بین گروه‌های مختلف نشان داد که در بین گروه‌های ام اس نر و ماده و کنترل نر و ماده اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۵$). همچنین در بین گروه کنترل نر و ماده نیز اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$). در بین گروه ام اس نر و ام اس ماده نیز اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$).

نتایج حاصل از طول هیپوکامپ نشان داد که بین گروه ام اس نر و ام اس ماده با گروه کنترل نر و کنترل ماده اختلاف معنی‌داری وجود دارد ($p<۰/۰۵$). در بین گروه کنترل نیز طول هیپوکامپ در گروه ماه کمتر از گروه نر بود و اختلاف معنی‌دار بود ($p<۰/۰۵$). در بین گروه ام اس نر و ماده هرچند طول هیپوکامپ در گروه ماده کمتر از گروه نر

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]

بود، ولی از لحاظ آماری معنی دار نبود. حروف نامشابه نشان دهنده اختلاف معنی‌دار است.

بحث

مولتیپل اسکلروزیس نوعی بیماری اتوایمن است که در آن سیستم عصبی مرکزی درگیر می‌شود. شیوع این بیماری در زنان ۳ برابر مردان است. افراد مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس دچار کاهش اشتها، اختلال در بلع، کاهش وزن، اختلال بینایی و عدم تعادل می‌شوند (۱۵). نتایج این مطالعه نشان داد که گروه مولتیپل اسکلروزیس در مقایسه با سایر گروه ها دچار کاهش وزن شدند. این کاهش وزن می‌تواند به دلیل اختلال در بلع، کاهش اشتها و یا حتی به دلیل درگیری سیستم لیمبیک باشد که در احساس گرسنگی و نقش دارند (۱۶). همسو با نتایج مطالعات حاضر Mojaverrostami و Bai نشان دادند که در موش‌های مبتلا به MS که با کوپریزون دچار بیماری MS شده بودند کاهش وزن مشاهده شده است (۱۸، ۱۷). به دنبال بیماری مولتیپل اسکلروزیس، کاهش وزن، حجم و سایر پارامتر های آناتومیکی در مغز مشاهده می‌شود (۱۹). ماده سفید مغز عمدتاً از آکسون‌ها (۴۶ ٪) و به دنبال آن میلین (۲۴ ٪) تشکیل شده است، و آتروفی پیشرونده به معنای از بین رفتن این ساختارها و کاهش حجم مغز است، هرچند اثرات متغیر بر حجم بافت مغزی نیز ممکن است از تکثیر یا از دست دادن سلول های گلیال، گلیوز، ناشی شود. التهاب و ادم همبستگی‌های قابل توجهی بین حجم مغز و بیماری MS را نشان می‌دهد (۱۹). مطالعات ما نشان داد که بیماری مولتیپل اسکلروزیس موجب کاهش وزن، و حجم هیپوکامپ و به دنبال آن کاهش این پارامترها در کل مغز می‌گردد. Nooraei و همکارانش در بررسی مورفومتریک مغزی در گروه موش‌های صحرایی MS نشان دادند که مولتیپل اسکروزیس سبب کاهش وزن، حجم، و طول کل مغز، هیپوکامپ و نیز فورنیکس می‌شود (۱). به دنبال مولتیپل اسکلروزیس از دست دادن و تخریب میلین منجر به از دست دادن حجم و وزن بافت مغز می‌شود. تخریب میلین توسط پروتئینازها صورت می‌گیرد. این پروتئیناز سبب می‌شود پروتئین پایه میلین به پپتیدهای ریزی تبدیل شود که خود این امر سبب می‌شود این پپتیدها به راحتی توسط مغز به عنوان عامل بیگانه تلقی شوند و به سرعت فاگوسیتوز شوند و نتیجه این کار تخریب میلین و از دست دادن وزن و حجم ساختارهای مغزی است (۲۰). از مهم‌ترین علائم بیماری MS عدم تعادل است، زیرا در این بیماری دستگاه لیمبیک که نقش مهمی در حافظه و تعادل دارد درگیر می شود، و افراد مبتلا دچار عدم تعادل می‌شوند. Surgent و همکارانش نشان دادند که ساختارهای مختلفی در مغز همچون مخچه، هسته‌های قاعده‌ای، تالاموس، هیپوکامپ و لوب فرونتال در فرایند تعادل نقش دارند (۲۱). عدم تعادل در مبتلایان به MS به دلیل از دست دادن نورون‌ها در هیپوکامپ رخ می‌دهد، همچنین به دنبال از دست رفتن نورن‌ها در MS تشکیل زوائد دندریتیکی در نورون‌های جدیدی که توسط نوروژنز هیپوکامپ رخ می‌دهد مختل می-شود و بنابراین افراد مبتلا عارضه عدم تعادل را تجربه می‌کنند (۲۲). نتایج مطالعه ما نشان داد که بیماری ام اس سبب تخریب آستروسیت‌ها می‌شود. Norkute و همکارانش نشان دادند که در بیماران مبتلا به MS نشان دادند که تخریب استروسیت‌ها در هیپوکامپ به شدت افزایش یافته است که همسو با نتایج مطالعه حاضر است (۲۳). پس از آسیب مغزی به دنبال بیماری مولتیپل اسکلروزیس و سایر بیماری‌های دژنره کننده آستروسیت‌ها هم دچار تخریب می‌شوند و به علاوه با تولید بیشتر GFAP باعث آستروگلیوز شدید می‌شوند (۲۴) نتایج مطالعه حاضر نشان داد که موش‌های گروه MS دچار عدم تعادل و نمره بیشتر در تست MNSS نسبت به سایر گروه‌ها بودند که این عدم تعادل به دلیل تخریب نورون‌ها در هیپوکامپ رخ می‌دهد. تخریب نورون‌ها در هیپوکامپ مشخصه اصلی افراد مبتلا به MS است، که این تخریب نورونی در هر دو جنس نر و ماده مشاهده می‌شود، اما مطالعه حاضر نشان داد با توجه به اینکه شیوع MS در زنان بیشتر است، ولی شدت تخریب نورون‌ها در هیپوکامپ در مردان بیشتر است. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ که توسط Dunn و همکارانش تحت عنوان تفاوت‌های جنسی در مولتیپل اسکلروزیس انجام دادند، افزایش بروز مولتیپل اسکلروزیس در زنان و آسیب پذیری مردان در برابر پیشرفت این بیماری نشان دادند که مردان در برابر این بیماری شدت تخریب سلولی- عصبی بیشتر دارند، زیرا به دنبال حمله ایمنی در مردان آکسون‌ها و میلین سریع‌تر و با شدت بیشتر تخریب می‌شوند که همسو با نتایج مطالعه حاضر است (۲۵). در مطالعه‌ای دیگر تحت عنوان تاثیر استروئیدهای جنسی بر فرآیندهای التهابی عصبی و مولتیپل اسکلروزیس تجربی در نوروآندوکرینولوژی نشان داده شد که علیرغم درگیری بیشتر زنان به این بیماری، شدت ناتوانی و پیشرفت آن در مردها بسیار بیشتر از زنان است، که هم راستا با نتایج مطالعه حاضر است (۲۵). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که افراد مبتلا به بیماری مولتیپل اسکلروزیس دچار

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]
[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]

کاهش وزن- کاهش حجم، وزن، ضخامت در هیپوکامپ- تخریب نورنی در هیپوکامپ و ناتوانی‌های حرکتی می شوند و شدت تخریب در مردان بیشتر اما شیوع آن در ز نان ۳ برابر مردان است؛ بنابراین این بیماری نیازمند مطالعات بیشتر در مقایسه بین دو جنس و پاسخ به درمان در جنس نر و ماده است و با توجه به سیکل‌های مختلف جنسی در زنان و تاثیر هر سیکل در شدت و ضعف این بیماری می‌طلبد این موضوع مورد مطالعه بیشتری قرار گیرد.

REFERENCES

1. Nooraei A, Khazaeel K, Darvishi M, Ghotbeddin Z, Basir Z. Dimorphic evaluation of hippocampal changes in rat model of demyelination: A comparative functional, morphometric, and histological study. Brain Behav 2022;12:e32723.

2. Bauer C, Dyrby TB, Sellebjerg F, Madsen KS, Svolgaard O, Blinkenberg M, et al. Motor fatigue is associated with asymmetric connectivity properties of the corticospinal tract in multiple sclerosis. NeuroImage Clin 2020;28:102393.

3. Avigan PD, Cammack K, Shapiro ML. Flexible spatial learning requires both the dorsal and ventral hippocampus and their functional interactions with the prefrontal cortex. Hippocampus 2020;30:733-44.

4. Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. Curr Opin Neurol 2019;32:320-6.

5. Guo S, Tian Z, Wu QW, King-Jones K, Liu W, Zhu F, et al. Steroid hormone ecdysone deficiency stimulates preparation for photoperiodic reproductive diapause. PLoS Genet 2021;17:e1009352.

6. Tanriverdi F, Silveira LF, MacColl GS, Bouloux PM. The hypothalamic-pituitary-gonadal axis: immune function and autoimmunity. J Endocrinol 2003;176:293-304.

7. Borrás C, Sastre J, García-Sala D, Lloret A, Pallardó FV, Viña J. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. Free Radic Biol Med 2003;34:546-52.

8. Kipp M, Clarner T, Dang J, Copray S, Beyer C. The cuprizone animal model: new insights into an old story. Acta Neuropathol 2009;118:723-36.

9. Jhelum P, Santos-Nogueira E, Teo W, Haumont A, Lenoël I, Stys PK, et al. Ferroptosis mediates cuprizone-induced loss of oligodendrocytes and demyelination. J Neuroscience 2020;40:9327-41.

10. Buscarinu MC, Reniè R, Morena E, Romano C, Bellucci G, Marrone A, et al. Late-onset MS: disease course and safety-efficacy of DMTS. Front Neurol 2022;13:829331.

11. Zirngibl M, Assinck P, Sizov A, Caprariello AV, Plemel JR. Oligodendrocyte death and myelin loss in the cuprizone model: an updated overview of the intrinsic and extrinsic causes of cuprizone demyelination. Mol Neurodegener 2022;17:1-28.

12. Boltze J, Kowalski I, Geiger K, Reich D, Gunther A, Buhrle C, et al. Experimental treatment of stroke in spontaneously hypertensive rats by CD34+ and CD34-cord blood cells. GMS German Med Sci 2005;3.

13. Ziehn MO, Avedisian AA, Dervin SM, Umeda EA, O'Dell TJ, Voskuhl RR. Therapeutic testosterone administration preserves excitatory synaptic transmission in the hippocampus during autoimmune demyelinating disease. J Neurosci 2012;32:12312-24.

14. Khan Z, Gupta GD, Mehan S. Cellular and molecular evidence of multiple sclerosis diagnosis and treatment challenges. J Clin Med 2023;12:4274.

15. Ma K, Xiong N, Shen Y, Han C, Liu L, Zhang G, et al. Weight loss and malnutrition in patients with Parkinson's disease: current knowledge and future prospects. Front Aging Neurosci 2018;10:1.

16. Mojaverrostami S, Pasbakhsh P, Madadi S, Nekoonam S, Zarini D, Noori L, et al. Calorie restriction promotes remyelination in a Cuprizone-Induced demyelination mouse model of multiple sclerosis. Metab Brain Dis 2020;35:1211-24.

17. Bai M, Wang Y, Han R, Xu L, Huang M, Zhao J, et al. Intermittent caloric restriction with a modified fasting-mimicking diet ameliorates autoimmunity and promotes recovery in a mouse model of multiple sclerosis. J Nutr Biochem 2021;87:108493.

18. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, Parker GJ, Thompson AJ. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. Brain 2002;125:1676-95.

19. D'Souza CA, Moscarello MA. Differences in susceptibility of MBP charge isomers to digestion by stromelysin-1 (MMP-3) and release of an immunodominant epitope. Neurochem Res 2006;31:1045-54.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]

[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]

20. Surgent OJ, Dadalko OI, Pickett KA, Travers BG. Balance and the brain: A review of structural brain correlates of postural balance and balance training in humans. Gait Posture 2019;71:245-52.

21. Zhang H, Kim Y, Ro EJ, Ho C, Lee D, Trapp BD, et al. Hippocampal neurogenesis and neural circuit formation in a cuprizone-induced multiple sclerosis mouse model. J Neurosci 2020;40:447-58.

22. Dunn SE, Gunde E, Lee H. Sex-Based Differences in Multiple Sclerosis (MS): Part II: Rising Incidence of Multiple Sclerosis in Women and the Vulnerability of Men to Progression of this Disease. Curr Top Behav Neurosci 2015;26:57-86.

23. Norkute A, Hieble A, Braun A, Johann S, Clarner T, Baumgartner W, et al. Cuprizone treatment induces demyelination and astrocytosis in the mouse hippocampus. J Neurosci Res 2009;87:1343-55.

24. Sriram K, Benkovic SA, Hebert MA, Miller DB, O'Callaghan JP. Induction of gp130-related cytokines and activation of JAK2/STAT3 pathway in astrocytes precedes up-regulation of glial fibrillary acidic protein in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of neurodegeneration: key signaling pathway for astrogliosis in vivo? J Biol Chem 2004;279:19936-47.

25. Kipp M, Beyer C. Impact of sex steroids on neuroinflammatory processes and experimental multiple sclerosis. Front Neuroendocrinol 2009;30:188-200.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-03]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.4.9]

[DOI: 10.61186/iau.34.4.385]