ORIGINAL ARTICLE

Neuroprotective Effects of Myricitrin on Cognitive Deficits in Hippacampal Demyelinated Rats

Fatemeh Sargolzaee Javan[1],
Mohammad Ali Mirshekar[2],
Mohammadreza Shahraki[3]

[1] MSc in Physiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
[2] Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
[3] Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran

(Received July 13, 2019 ; Accepted October 1, 2019)

Abstract

Background and purpose: Multiple sclerosis (MS) as an autoimmune disease is the most common demyelinating inflammatory disease in young people that affects the central nervous system. Myricitrin (MYR) is known to have antioxidant and neuroprotection effects, so, the current study investigated its effect on cognitive defects in rat models of MS.

Materials and methods: In this experimental study, 40 Wistar rats were divided into five groups. Intra- hippocampus injection of Ethidium bromide (3 µL 0.01%) was performed using Hamilton syringe to induce demyelination. MYR was injected intraperitoneally for seven days after induction of demyelination. Measurements of passive avoidance memory in shuttle box, spatial memory (using Morris water maze), balance (by rotarod task), and anxiety level (using elevated plus maze) were done. The levels of MDA, TNF-α, and total antioxidant capacity were also measured.

Results: Ethidium bromide significantly increased hippocampal MDA and TNF-α levels and decreased hippocampal total antioxidant capacity activity ($P< 0.001$). MYR treatment significantly prevented the decrease of antioxidant capacity and the increase in hippocampal MDA and TNF-α levels induced by ethidium bromide ($P< 0.05$ and $P< 0.001$, respectively). Behavioral evaluation also indicated that treatment with MYR significantly improved the ability to keep information and reminders, spatial memory, balance, and anxiety.

Conclusion: Injection of ethidium bromide into the CA1 region of the hippocampus led to the induction of MS, and administration of MYR may improve memory, motor function, and anxiety in MS models, possibly through antioxidant and anti-inflammatory pathways.

Keywords: Multiple sclerosis, Myricitrin, antioxidant, cognition, ethidium bromide

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 29 (180): 8-23 (Persian).

*** Corresponding Author: Mohammad Ali Mirshekar-** Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran (E-mail: ma_mib78@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 180 دی سال 1398 (23-8)

بررسی اثر میریسیترین بر نقایص شناختی در موش های صحرایی دمیلینه شده هیپوکمپی

فاطمه سرگلزایی جوان[1]
محمدعلی میرشکار[2]
محمدرضا شهرکی[3]

چکیده

سابقه و هدف: ام اس به عنوان یک بیماری خود ایمنی، شایع‌ترین بیماری التهابی دمیلینه در افراد جوان است که روی سیستم اعصاب مرکزی تأثیر می‌گذارد. در این مطالعه، با توجه به اثر آنتی‌اکسیدانی و حفاظت نورونی میریسیترین، اثر تجویز این ماده بر نقایص شناختی در مدل موش صحرایی مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، چهل سر موش صحرایی نژاد ویستار به پنج گروه مختلف تقسیم شدند. از تزریق داخل هیپوکمپی 3 میکرو لیتر اتیدیوم بروماید 0/01 درصد، با استفاده از سرنگ همیلتون جهت القای دملیناسیون استفاده شد. داروی میریسیترین به میزان 5 میلی‌گرم/کیلوگرم به مدت 7 روز به صورت داخل صفاقی بعد از القای دمیلیناسیون تزریق گردید. اندازه‌گیری حافظه اجتنابی غیر فعال در دستگاه شاتل باکس، حافظه فضایی با دستگاه ماز آبی موریس و میزان تعادل با دستگاه روتارود انجام شد. همچنین سطح هیپوکمپی مالون دی‌آلدئید (MDA)، فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا (TNF-α) و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (TAC) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: تزریق اتیدیوم بروماید موجب افزایش معنی دار سطح هیپوکمپی MDA و TNF-α و کاهش فعالیت ظرفیت تام آنتی اکسیدانی هیپوکمپ شد ($P < 0/001$). تیمار میریسیترین از کاهش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و افزایش سطوح هیپوکمپی MDA و TNF-α ناشی از اتیدیوم بروماید به طور معنی‌داری ممانعت کرد($P < 0/05$، $P < 0/001$). ارزیابی رفتاری نیز نشان داد که تیمار با میریسیترین به طور قابل توجهی باعث بهبود توانایی نگهداری اطلاعات و یادآوری، بهبود حافظه فضایی و تعادل شد.

استنتاج: تزریق اتیدیوم بروماید به ناحیه CA1 هیپوکمپ منجر به القا بیماری ام‌اس می‌گردد و تجویز میریسیترین احتمالا از طریق مسیرهای آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی باعث بهبود حافظه و عملکرد حرکتی در مدل ام‌اس می‌شود.

واژه های کلیدی: مالتیپل اسکلروزیس، میریسترین، آنتی اکسیدانت، شناخت، اتیدیوم بروماید

مقدمه

مالتیپل اسکلروزیس Multiple Sclerosis (ام اس) به عنوان یک بیماری التهابی خود ایمن، یک بیماری مزمن و تحلیل برنده عصبی می‌باشد و بیش‌تر در افراد جوان روی سیستم اعصاب مرکزی و اعصاب بینایی تأثیر می‌گذارد(2،1). سیستم ایمنی به میلین و سلول‌های الیگودندروسیت که میلین را می‌سازند، حمله کرده، آن‌ها

مولف مسئول: محمدعلی میرشکار - زاهدان: دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، دانشکده پزشکی E-mail: ma_mib78@yahoo.com
1. کارشناسی ارشد فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
2. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
3. استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
تاریخ دریافت : 1398/4/22 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/4/24 تاریخ تصویب : 1398/7/9

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

را از بین می‌برد و به جای آن اسکار (زخم) به جای می‌ماند(3). شیوع ام‌اس در دو دهه گذشته افزایش یافته است و درصد بیماران مبتلا به ام اس در ایران نزدیک به 40 نفر در هر 100000 نفر می‌باشد. زنان دو برابر بیش از مردان و در سنین 20 تا 40 سال تحت تاثیر این بیماری قرارمی‌گیرند. توزیع جغرافیایی بیماری ام‌اس در عرض‌های جغرافیایی شمال یا جنوب خط استوا افزایش یافته و جمعیت سفید پوست اروپایی بیش‌تر آسیب‌پذیر هستند(4). جدیدترین ویژگی همه‌گیر این بیماری می‌تواند به عوامل محیطی مانند کمبود ویتامین D، تابش اشعه ماوراء بنفش با طول موج کوتاه، عفونت‌های ویروسی، افزایش سن و مکان‌هایی با عرض جغرافیایی بالا باشد(5). علت ام‌اس ناشناخته است ولی مدارک نشان می‌دهند که این بیماری به‌طور ژنتیکی در افرادی که بیشتر با عامل‌های محیطی مواجه هستند، پیشرفت می‌کند. به طور محیطی سلول‌های TCD_{4+} باعث فعال شدن مولکول‌های پیچیده اصلی سازگاری بافتی (MHC) می‌شوند. این مولکول‌ها فنوتیپ‌هایی از انواع سلول‌های T را فعال می‌کنند که باعث تخریب غلاف میلین می‌شوند(6،5). سیتوکین‌های پیش التهابی مانند اینترفرون γ، فاکتور نکروز دهنده توموری آلفا ($TNF\text{-}\alpha$) و سیتوکاین‌های سلول‌های التهابی B در ام‌اس افزایش می‌یابند(8،7). علائم بالینی در بیماران مبتلا به ام‌اس، اختلال در سیستم عصبی مرکزی شامل اختلالات حرکتی و نیز نقص شناختی می‌باشد(3). اختلالات شناختی عمدتا یادگیری و حافظه، در 43 تا 70 درصد از بیماران ام‌اس در طول مراحل اولیه دیده شده است(9).

مطالعات جدید در زمینه عکس‌برداری مغناطیسی مغز در بیماران مبتلا به ام اس، اختلالات ساختاری هر دو قشر مغزی و هیپوکمپ را نشان داده‌اند (محل اصلی تثبیت حافظه). علاوه بر این، شواهد متقاعد کننده‌ای از اختلال حافظه در بیماران ام اس گزارش شده است(10). در مطالعه‌ای که Omotoso و همکاران بر روی موش‌های مبتلا به ام‌اس انجام دادند، دریافتند که دمیلیناسیون هیپوکامپ به پیشرفت اختلالات شناختی و حافظه مرتبط است و افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌تواند عملکرد شناختی را کاهش دهد(11). مهم‌ترین هدف از درمان ام‌اس، جلوگیری از کار افتادگی و ناتوانی همیشگی سیستم عصبی است. شرایط حاد ام اس با کورتیکواستروئیدها که عوارض و التهاب را کاهش می‌دهند و هدایت عصبی را بهبود بخشیده و سیستم ایمنی را اصلاح می‌کنند، درمان می‌گردد. داروهایی اعم از باکلوفن[1]، تیزانیدین[2]، آمانتادین[3]، کوپاکسون[4] تعدادی از تهاجمات ام اس را کاهش داده و در جلوگیری از پیشرفت این بیماری موثر هستند. اما عوارض جانبی بسیاری به دنبال دارند که از این میان می‌توان به آسیب کبدی، کاهش ضربان قلب و افزایش فشارخون، تضعیف سیستم ایمنی اشاره کرد(13،12).

میریسیترین از خانواده میرستین و یک آنتی‌اکسیدان طبیعی است که در مواد خوراکی مانند میوه‌ها، چای و تعدادی از گیاهان که خاصیت دارویی دارند یافت می‌شود. نام شیمیایی آن (myricetin-3-o-a- rhamnoside) است و دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی می‌باشد(14). همچنین این ماده دارای اثرات ضد درد، ضد اضطراب و حفاظت نورونی می‌باشد(17-15). میریسیترین از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، ظرفیت تام آنتی اکسیدانی (TAC)، گلوتاتیون احیا (GSH)، و کاهش مالون دی آلدئید (MDA) و رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) منجر به محافظت سلول‌های اندوتلیال عروقی در برابر آپوپتوز می‌شود. مصرف این فلاونوئید با کاهش اکسیداسیون لیپیدی و التهاب مزمن از ایجاد آترواسکلروز در عروق نیز جلوگیری نموده است(18). اثرات ضد التهابی میریسترین از طریق کاهش فسفوریلاسیون MAPK[5] P38، اینترلوکین 1 بتا (IL-1β)[6] و فاکتور نکروز دهنده

1. Baclofen
2. Tizanidine
3. Amantadine
4. Copaxone
5. Mitogen activated protein kinase
6. Interleukin 1 beta

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

تومووری آلفا[7] (TNF-α) در مطالعه Meotti و همکاران در سال 2007 به اثبات رسیده و از این ترکیب به عنوان یک عامل موثر در افزایش آستانه درد یاد شده است(19). استفاده از میریسیترین تا 2000 mg/kg هیچ‌گونه اثر سمیت ژنی را ایجاد ننموده و پیشنهاد شده است که استفاده از این ترکیب در غذاهای انسانی اثر منفی نخواهد داشت. با توجه به اثرات بسیار قوی آنتی اکسیدانی و ضد التهابی میریسیترین، و از آن‌جایی‌که تا به حال هیچ مطالعه‌ای در مورد اثر میریسیترین بر روی نقایص شناختی ناشی از ام اس انجام نشده است، این مطالعه با هدف بررسی اثر میریسیترین بر نقایص شناختی در مدل موش صحرایی مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس انجام پذیرفت.

مواد و روش ها

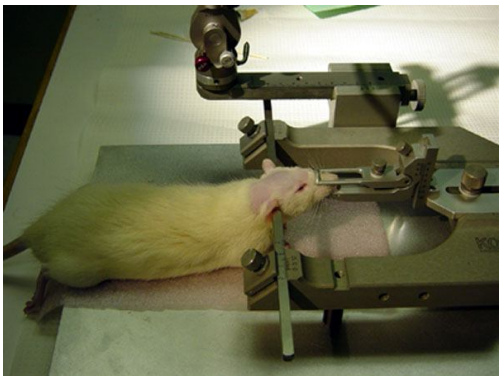
در این مطالعه تجربی، پس از تصویب طرح و با کد اخلاق به شماره R. ZAUMS. REC.1395.184، تعداد 40 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی (200 تا250 گرم) انتخاب و پس از یک هفته سازگاری، به صورت تصادفی در پنج گروه (هشت سر در هر گروه) قرار گرفتند. موش‌ها در شرایط کنترل شده، دمای 2±23 درجه سانتی‌گراد، سیکل نوری دوازده ساعت روشنایی و تاریکی، که به صورت مصنوعی تنظیم گردید، میزان رطوبت 20-15 درصد و دسترسی آزاد به آب و غذا، قرار گرفتند(20). هر دو حیوان در یک قفس قرار داده شدند. روش انجام کار به تایید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی زاهدان رسید. موش‌های صحرای به طور تصادفی به 5 گروه شامل، گروه کنترل (دست نخورده و سالم :Control)، گروه کنترل سالین (جراحی و دریافت‌کننده نرمال سالین: Salin)، گروه مبتلا به اماس: MS، گروه مبتلا به اماس و دریافت‌کننده میریسیترین (MS+MYR با دوز 5mg/kg) و گروه کنترل مثبت (مبتلا به اماس و دریافت‌کننده بتافرون MS+Beta) تقسیم شدند(23-21). برای جراحی استرئوتاکسی، ابتدا حیوانات با (300 mg/kg) کلرال هیدرات به صورت تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند. پس از بیهوشی کامل حیوانات، سر حیوانات در دستگاه استرئوتاکس قرار داده شد به طوری که میله‌ی نگه دارنده‌ی دندان به ارتفاع 3/3 mm و میله نگه دارنده گوش به شکل متقارن قرار گرفت (تصویر شماره 1). محورهای دستگاه استرئوتاکس در سه جهت فضایی تنظیم شدند. مختصات استفاده شده بر طبق اطلس پاکسینوس عبارتند از AP= - 3/8، DV= - 3/2 و ML= ± 2/2 با توجه به نقاط رفرانس برگما و لامبدا می‌باشد (تصویر شماره 2). موهای پشت سر حیوان شیو و پوست سر با الکل 70 درصد تمیز شد و یک برش با طول 1/5 سانتی‌متری در حد فاصل دو چشم تا برآمدگی استخوان پس سری با استفاده از تیغ بیستوری ایجاد گردید. بافت‌های روی جمجمه کاملا برداشته شدند و سطح بیرونی جمجمه کاملا خشک شد تا محل دقیق برگما، لامبدا و ساجیتال مشخص شود. سپس سوراخی به قطر 1/5 میلی‌متر توسط مته دندان پزشکی در آن نقطه از جمجمه ایجاد گردید و پرده سخت شامه با نوک سوزن برداشته شد. سپس یک نوبت تزریق مستقیم 3 میکرولیتر اتیدیوم بروماید 0/01 درصد در سالین 0/9 درصد با استفاده از سرنگ همیلتون در ناحیه CA1 هیپوکامپ به آرامی و در مدت زمان 4-3 دقیقه جهت القای دملیناسیون تزریق شد. برای اطمینان از انتشار اتیدیوم بروماید سوزن به مدت 5-4 دقیقه در محل تزریق بود. پس از اتمام تزریق پوست سر با بتادین شستشو داده و بخیه شد. موش‌ها در قفس های تمیز نگه داشته شده و دوران بهبودی را طی کردند(24).

پس از تزریق اتیدیوم بروماید و بهبودی محل جراحی، داروی میریستین حل شده در 10 درصد توئین 80 به علاوه سالین به میزان 5 mg/kg به مدت 7 روز به صورت داخل صفاقی تزریق شد(25). اندازه‌گیری حافظه اجتنابی غیرفعال با کمک دستگاه شاتل باکس، حافظه فضایی با دستگاه ماز آبی موریس، میزان تعادل با

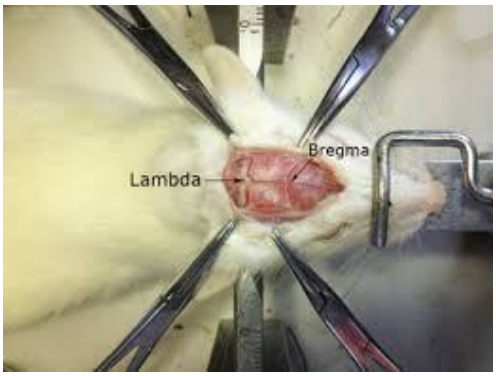
1. Tumor necrosis factor alpha

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

دستگاه روتارود و میزان اضطراب با دستگاه ماز بعلاوه مرتفع انجام شد(28-26).



تصویر شماره 1: نحوه قرارگیری حیوان در دستگاه استریوتکس



تصویر شماره 2: موقعیت نواحی برگما و لامبدا

آزمون احترازی غیر فعال

شاتل باکس وسیله‌ای جهت درک و بررسی حافظه و یادگیری برای حیواناتی نظیر موش سوری و یا موش صحرایی می باشد که در آن از نور به عنوان محرک شرطی استفاده می‌شود. همچنین تحریک الکتریکی نقش محرک غیرشرطی را در این وسیله ایفا می‌کند. این دستگاه از دو قسمت محفظه اصلی و جعبه کنترل تشکیل شده است. محفظه اصلی به ابعاد 20 در 40 در 20 سانتی‌متر می‌باشد که از جنس پلکسی گلاس ساخته شده است و کف آن توسط میله‌های فلزی به قطر 2 میلی‌متر و به فاصله‌ی 7/5 تا 10 سانتی‌متر پوشانده شده است. این محفظه توسط دیواره‌ای به دو محفظه مساوی تقسیم می‌شود که یکی روشن و دیگری تاریک می‌باشد. حیوان مورد مطالعه قادر است تا از طریق دریچه 7 در 6 سانتی‌متری موجود در این دیواره بین دو طرف محفظه حرکت کند. میله‌های کف محفظه نیز از خارج به یکدیگر متصل شده‌اند و هنگام اتصال برق دو قطب مثبت و منفی را تشکیل می‌دهند. سقف محفظه نیز از درب کشویی ساخته شده است و جعبه کنترل نیز دارای کلیدهایی برای تنظیم مدت زمان، فرکانس و شوک الکتریکی می‌باشد که از طریق میله‌های کف شاتل به حیوان اعمال می‌شود.

آزمون ماز آبی موریس

با استفاده از این ماز، موش‌های صحرایی آموزش می‌بینند که محل خاصی در فضا را تنها به وسیله راهنماهای دیداری خارج از دستگاه، پیدا کنند. ماز آبی موریس با توجه به توانایی هایش برای تفکیک نقایص حافظه از نقص‌های حسی- حرکتی- هیجانی و مراحل به خاطرآوری امتیازات بیش‌تری نسبت به روش های دیگر مطالعه، اساس نور و شیمیایی یادگیری و حافظه دارد.

دستگاه مورد استفاده در این مطالعه از یک حوضچه استوانه‌ای شکل سیاه رنگ با قطر 136 سانتی‌متر و ارتفاع 60 سانتی‌متر تشکیل شده است که تا ارتفاع 25 سانتی‌متر از آب با دمای 2 ± 23 °C پر می‌شود. حوضچه به طور فرضی به چهار ربع دایره با چهار نقطه به آب اندازی حیوان به نام های شمال (N)، شرق (E)، جنوب (S) و غرب (W) تقسیم می‌شود. سکویی از جنس پلکسی گلاس با قطر 10 سانتی‌متر در مرکز ربع دایره فرضی شمال غرب حوضچه قرار داده می شود به نحوی که سکو حدود 1 سانتی‌متر زیر سطح آب قرار گیرد. سکو پنهان از دید حیوانات قرار دارد و چون هدف از مطالعه، بررسی حافظه مرجع حیوانات است، موقعیت سکو در تمام روزهای آموزش و روز آزمون ثابت می‌ماند. به دیوارهای اتاق آزمایش سه راهنمای دیداری به اشکال دایره، مربع و مثلث چسبانده شد که حیوان می‌بایست با استفاده از این علایم موقعیت سکوی پنهان را پیدا کند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

هر موش به مدت 4 روز تحت آموزش قرارگرفت. هر روز شامل یک بلاک و هر بلاک شامل چهار تجربه می‌باشد. در هر تجربه حیوان به طوری که صورتش رو به دیوار حوضچه باشد، از یکی از چهار نقطه شروع در آب رها شد. هر یک از چهار نقطه شروع در هر بلاک یک بار استفاده شد و ترتیب آن به صورت تصادفی تعیین گردید. به هر یک از موش ها 90 ثانیه زمان داده شد که با شنا کردن محل سکوی پنهان زیر آب را پیدا کند. اگر موش در کم‌تر از این زمان موفق به یافتن سکو شود، اجازه یافت 30 ثانیه روی سکو بماند و بعد موش از حوضچه خارج گردید. موش‌هایی که در طی زمان 90 ثانیه محل سکو را پیدا نکرده، به آرامی به روی سکو منتقل و به آن‌ها نیز اجازه داده شد قبل از خروج از حوضچه، 30 ثانیه روی آن بمانند. به این ترتیب حیوانات یاد می‌گیرند تنها راه فرار از آب، پناه بردن به سکو است. فاصله زمانی بین هر تجربه در هر بلاک همواره 30 ثانیه است. بلاک آموزشی هر موش در هر یک از روزهای آموزش و روز آزمون در ساعتی مشابه انجام گرفت. حرکات حیوان در ماز توسط دوربینی که به رایانه متصل بود، ضبط شد و این تصاویر بعداً توسط نرم‌افزار Ethovision محصول شرکت Noldus هلند، مورد بررسی و پردازش قرار گرفت.

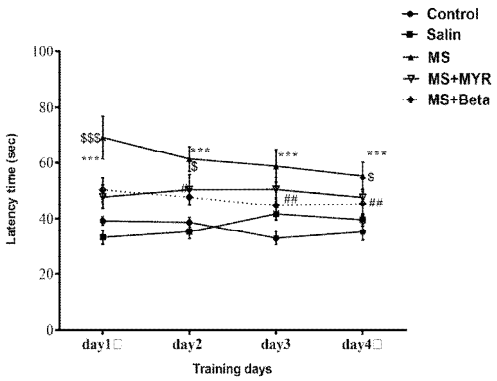
آزمون روتارود

دستگاه روتارود به منظور بررسی مقاومت در برابر خستگی در رت یا موش سوری و یا بررسی اثر داروها و مواد مختلف بر هماهنگی حرکتی و همچنین آزمون‌های غربالی برای انتخاب موش‌ها در یک رنج توام فیزیکی، برای به‌کارگیری در سایر آزمون‌ها، تحت پروتکل‌های مختلفی به کار می‌رود. این دستگاه قابلیت چرخش از سرعت صفر تا 45 دور در دقیقه را دارد. هر زمان که یکی از حیوانات نتوانست تعادل خود را حفظ کند و به پایین سقوط کرد دستگاه به‌طور اتوماتیک آن را تشخیص داده و اطلاعات آن موش را که شامل سرعتی که در آن موش سقوط کرده است و زمان مقاومت موش و مسافتی را که پیموده در خود ذخیره می‌کند و در پایان آزمون این اطلاعات را در صفحه نمایش خود نشان می‌دهد. پس از پایان کار و کشتن حیوانات با رعایت اصول اخلاقی، بلوک هیپوکامپ جدا، و پس از شستشو با محلول سالین سرد و خشک کردن آن، به سرعت توزین شده و سپس بافت به همراه بافر تریس به مدت 2 دقیقه با دستگاه هموژنایزر با دور 5000 دور در دقیقه هموژنیزه شدند. سوسپانسیون هموژن حاصل از مرحله قبل جدا شد و برای اندازه‌گیری‌های بعدی به میکروتیوب‌ها منتقل، و در دمای 70- °C قرار گرفت. محلول هموژنیزه شده به مدت 15 دقیقه در سانتریفیوژ با دور 5000 rpm و دمای 4 °C قرارگرفت. مقدار TNF-α براساس کیت Zellbio آلمان، TAC و MDA هیپوکمپ براساس کیت‌های شرکت طب پژوهان رازی به روش الایزا اندازه‌گیری شدند(29). برای بررسی داده ها از نرم افزار پریزم نسخه 7 استفاده شد. از آنالیز واریانس تکراری برای آنالیز داده‌های ماز آبی موریس استفاده گردید. داده‌های شاتل باکس، افسردگی و سیتوکین‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و سپس آزمون توکی HSD مورد بررسی قرار گرفتند. در نهایت داده ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (Mean±SEM) نشان داده شد و اختلافات آماری با $P< 0/05$ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته ها

مقایسه میانگین مدت زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان در آزمون ماز آبی در گروه‌های مورد مطالعه میانگین زمان سپری شده برای یافتن سکوی پنهان در گروه MS در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی‌داری افزایش یافت (نمودار شماره 1) ($P < 0/001$). این پارامتر در گروه MS+MYR در مقایسه با گروه MS به صورت معنی‌داری کاهش داشت ($P < 0/01$). همچنین در گروه MS+Beta در مقایسه با گروه MS کاهش معنی‌داری نشان داد ($P < 0/01$).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]



نمودار شماره 1: مقایسه میانگین مدت زمان شنا کردن موش ها جهت یافتن سکوی پنهان در ماز آبی موریس در طی روز های یادگیری با استفاده از تست آنالیز واریانس تکراری (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریسیترین MS+MYR، گروه اماس دریافت‌کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM).

$$$: P < 0/001 در مقایسه با گروه MS+MYR

$: P < 0/05 در مقایسه با گروه MS+MYR

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

#: P < 0/05 در مقایسه با گروه MS

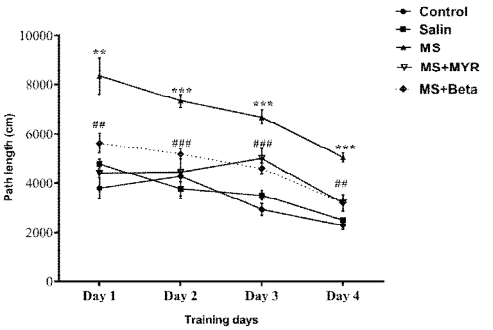
##: P < 0/01 در مقایسه با گروه MS

مقایسه میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان در آزمون ماز آبی در گروه های مورد مطالعه

نمودار شماره 2 نشان می‌دهد که میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان در گروه MS در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی داری افزایش داشته است (P < 0/001).

مقایسه میانگین سرعت حرکت برای یافتن سکوی پنهان در آزمون ماز آبی در گروه های مورد مطالعه

براساس نمودار شماره 3، میانگین سرعت حرکت برای یافتن سکوی پنهان در گروه MS در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی‌داری کاهش نشان داد (P < 0/001). همچنین این پارامتر در گروه MS+MYR در مقایسه با گروه MS به صورت معنی‌داری افزایش نشان داده است (P < 0/01).



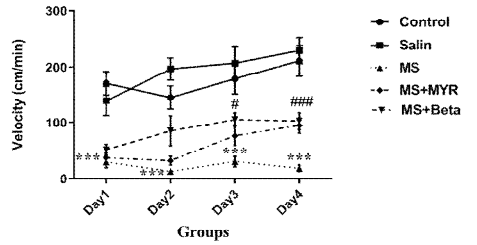
نمودار شماره 2: مقایسه میانگین مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان در ماز آبی موریس درطی روزهای یادگیری در گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس تکراری (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه اماس MS، گروه اماس دریافت‌کننده میریسیترین MS+MYR، گروه اماس دریافتکننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

**: P < 0/01 در مقایسه با گروه Control

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

##: P < 0/01

###: p < 0/001 در مقایسه با گروه MS



نمودار شماره 3: مقایسه میانگین سرعت حرکت برای یافتن سکوی پنهان در ماز آبی موریس در طی روزهای یادگیری در گروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس تکراری، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریسیترین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

#: P < 0/05

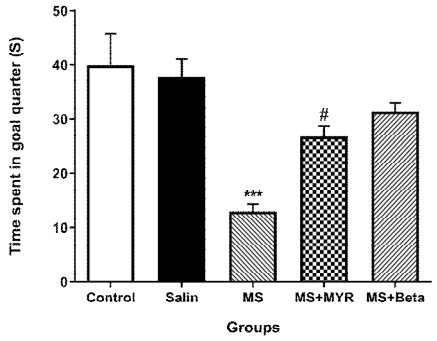
###: P < 0/001 در مقایسه با گروه MS

مقایسه میانگین زمان سپری‌شده در ربع هدف در روز تست در آزمون ماز آبی در گروه های مورد مطالعه

نمودار شماره 4 نشان می‌دهد که میانگین زمان سپری شده در ربع هدف در روز تست در گروه MS در مقایسه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

با گروه کنترل به صورت معنی‌داری کاهش داشته است (P< 0/001). همچنین این پارامتر در گروه MS+MYR (P < 0/05) و گروه MS+Beta (P < 0/01) در مقایسه با گروه MS به صورت معنی‌داری افزایش نشان داد.



نمودار شماره 4: مقایسه میانگین زمان سپری شده در ربع هدف در روز تست در آزمون ماز آبی در گروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریستین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

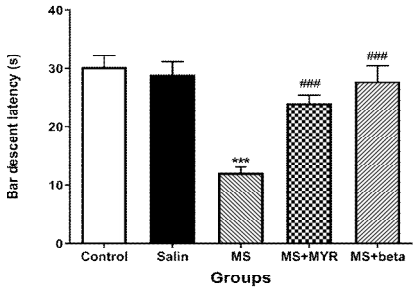
#: P < 0/05 در مقایسه با گروه MS

مقایسه مدت زمان ماندن حیوان بر روی روتارود در گروه های مورد مطالعه

نمودار شماره 5 نشان می‌دهد که مدت زمان ماندن روی میله روتارود در گروه MS در مقایسه با سایر گروه‌ها کاهش معنی‌داری دارد (P < 0/001). همچنین این پارامتر در گروه MS+MYR و MS+Beta نسبت به گروه MS افزایش معنی‌داری نشان داد (P < 0/001).

مقایسه میزان تاخیر اولیه در آزمون اجتنابی غیر فعال در گروه های مورد مطالعه

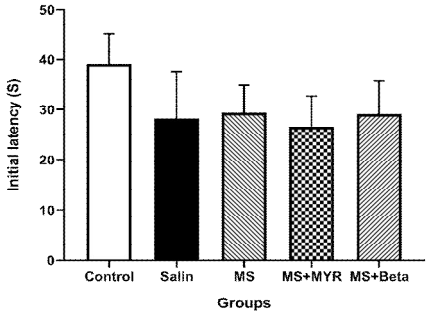
نمودار شماره 6، نتایج مربوط به اندازه‌گیری تاخیر اولیه در آزمون رفتار اجتنابی غیر فعال در موش‌های گروه‌های مورد مطالعه را نشان می‌دهد. تاخیر اولیه، در گروه‌های مختلف تفاوت معنی‌داری نداشت.



نمودار شماره 5: مقایسه مدت زمان ماندن روی میله روتارود در گروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریستین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

###: P < 0/001 در مقایسه با گروه MS

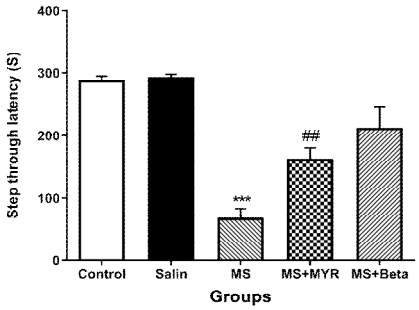


نمودار شماره 6: مقایسه میزان تاخیر اولیه در آزمون اجتنابی غیر فعال در گروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریستین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

مقایسه میزان تاخیر در حین عبور در آزمون اجتنابی غیر فعال در گروه های مورد مطالعه

نمودار شماره 7، نتایج مربوط به اندازه‌گیری تاخیر در حین عبور در آزمون رفتار اجتنابی غیرفعال را در موش‌های گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. تاخیر در حین عبور در گروه MS به‌طور معنی‌دار و بارزی نسبت به گروه کنترل، کمتر بوده است (P < 0/001). به علاوه این پارامتر در گروه MS+MYR افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه MS نشان داد (P < 0/01).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]



نمودار شماره 7: مقایسه میزان تاخیر در حین عبور در آزمون اجتنابی غیر فعال در گروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریسیترین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

##: P < 0/01 در مقایسه با گروه MS

مقایسه میانگین سطح هیپوکمپی TAC در گروه‌های مورد مطالعه

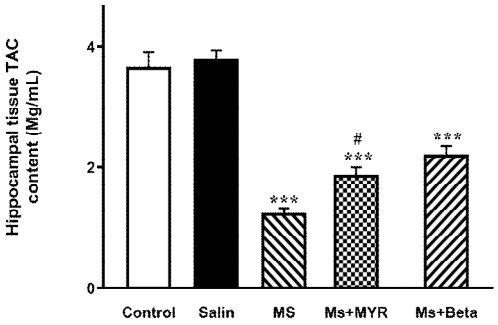
نتایج حاصل از بررسی نشان می‌دهد که میانگین سطح هیپوکمپی ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروه MS در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی داری داشته است (P < 0/01). این پارامتر در گروه MS+MYR و MS+Beta در مقایسه با گروه MS به طور معنی‌داری افزایش یافت (P < 0/05) (نمودار شماره 8).

مقایسه میانگین سطح هیپوکمپی TNF-α در گروه های مورد مطالعه

نمودارشماره 9 نشان می‌دهدکه میانگین سطح هیپوکمپی فاکتور نکروز بافتی -آلفا در گروه MS در مقایسه با گروه کنترل افزایش معنی داری داشته است (P < 0/001). این پارامتر در گروه MS+MYR در مقایسه با گروه MS به طور معنی‌داری کاهش یافت (P < 0/001).

مقایسه میانگین سطح هیپوکمپی MDA در گروه های مورد مطالعه

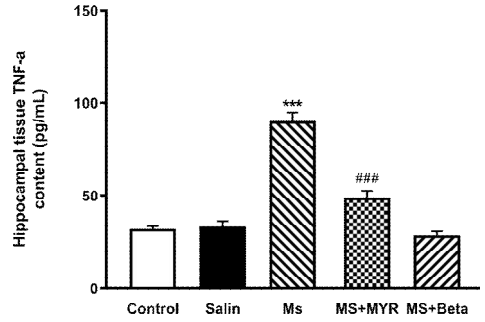
نمودارشماره10 نشان می‌دهد میانگین سطح هیپوکمپیمالون دی آلدئید در گروه ام اس در مقایسه با گروه کنترل به صورت معنی داری افزایش داشته است (P < 0/001). همچنین این پارامتر در گروه MS+MYR در مقایسه با گروه ام اس کاهش معنی‌داری داشت (P < 0/001).



نمودارشماره 8: مقایسه میانگین سطح هیپوکمپیTAC درمایع هموژنیزه هیپوکمپ در گروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریسیترین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

#: P < 0/05 در مقایسه با گروه MS

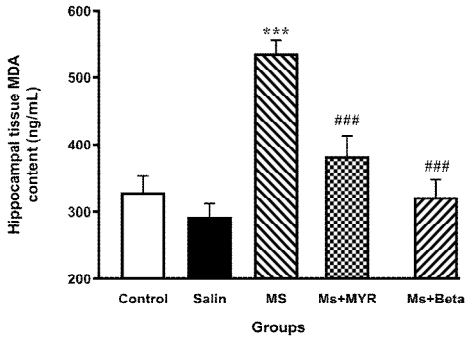


نمودار شماره 9: مقایسه میانگین تغییرات TNF-α در مایع هموژنیزه هیپوکمپ درگروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریسیترین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

###: P < 0/001 در مقایسه با گروه MS

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]



نمودار شماره 10: مقایسه میانگین سطح هیپوکمپی مالون دی الدئید (MDA) در گروه های مورد مطالعه با استفاده از تست آنالیز واریانس یک طرفه، (گروه کنترل دست نخورده Control، گروه جراحی و دریافت کننده سالین Salin، گروه ام اس MS، گروه ام اس دریافت کننده میریسیترین MS+MYR، گروه ام اس دریافت کننده بتافرون MS+Beta)، (n = 8، Mean±SEM)

***: P < 0/001 در مقایسه با گروه Control

###: P < 0/001 در مقایسه با گروه MS

بحث

تزریق اتیدیوم بروماید به‌صورت مستقیم به تشکیلات هیپوکمپ (ناحیه CA1) عملکرد یادگیری و حافظه فضایی وابسته به هیپوکمپ را دچار اختلال می‌کند. در آزمون ماز آبی، میریسیترین مدت زمان سپری شده و مسافت طی شده برای یافتن سکوی پنهان را نسبت به گروه ام‌اس کاهش داد. همچنین سرعت حرکت حیوان در گروه MS+MYR نسبت به گروه ام اس در طول روزهای آزمایش افزایش معنی‌داری نشان داده است. به همین ترتیب، در آزمون شاتل باکس که برای ارزیابی حافظه کوتاه مدت مورد استفاده قرار گرفت، از نظر تاخیر اولیه که نشان‌دهنده توانایی حیوان برای فراگیری رفتار مربوطه است، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. تاخیر در حین عبور که شاخصی از توانایی حیوان برای تثبیت اطلاعات در حافظه و به یادآوری آن‌ها می‌باشد در گروه MS+MYR یک افزایش معنی‌دار نسبت به گروه ام‌اس نشان داد. این تغییرات مشاهده شده در حافظه حیوانات، نشان دهنده تاثیر منفی بیماری بر روی هیپوکامپ است که در تشکیل حافظه موثر است(11).

مدت زمان تاخیر رفتن حیوان به اتاق تاریک در آزمون حافظه احترازی غیر فعال در گروه MS+MYR در مقایسه با گروه ام‌اس به صورت معنی‌داری افزایش داشت. با توجّه به این نکته که نقایص شناختی عمدتاً با نقص دفاع آنتی‌اکسیدانی همراه است و با توجه به اثرات آنتی‌اکسیدانی میریسیترین، می‌توان بیان نمودکه میریسیترین می‌تواند از طریق اثر حفاظتی خود در برابر آسیب اکسیداتیو در بهبود نقص حافظه و یادگیری ایجاد شده در مدل تجربی بیماری ام اس مؤثّر واقع گردد. آزمون روتارود، یک ابزار مهم برای ارزیابی عملکرد حرکتی و اختلال عملکرد و همچنین تاثیر مداخلات دارویی در پیشرفت ناتوانی در موش است. مزیت واضح این آزمون بر سیستم‌های امتیاز دهی دیداری قدیمی این است که یک متغیر عینی ایجاد می‌کند که می‌تواند برای اهداف آماری برای اندازه‌گیری اثرات درمان‌ها و روش‌های تجربی در پیشرفت ناتوانی استفاده شود(30).

در مطالعه حاضر در آزمون روتارود، گروه MS+MYR و گروه MS+Beta در مقایسه با گروه ام‌اس از تعادل حرکتی بیش‌تری برخوردار بودند و توانستند زمان بیش‌تری را روی میله روتارود سپری کنند. همچنین در مطالعه حاضر سطح TNF-α و MDA در هیپوکمپ حیوانات گروه ام‌اس افزایش یافت. اما میریسیترین، میانگین سطح هیپوکمپی TNF-α و MDA را در مقایسه با گروه ام‌اس کاهش داد. در نتیجه، یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکمپ بیماران مبتلا به ام‌اس افزایش می‌یابد. در مطالعه حاضر، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل پلاسما در بیماران ام‌اس نسبت به‌گروه کنترل کاهش معنی‌داری نشان داد. میانگین سطح هیپوکمپی ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی در گروه ام‌اس و درمان با میریسیترین در مقایسه با گروه ام‌اس افزایش معنی‌داری نشان داد که با هدف مورد انتظار ما مطابقت داشته است.

هیپوکامپ مرکز یادگیری و حافظه در سیستم عصبی مرکزی است. این ناحیه بسیار حساس و آسیب‌پذیر است

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

و در بیماری‌های عصبی و ایسکمی به شدت تحت تاثیر آسیب اکسیداتیو قرار می‌گیرد. علائم بالینی در بیماران مبتلا به ام اس، اختلال در سیستم عصبی مرکزی، شامل نه تنها اختلالات حرکتی، بلکه نقص شناختی نیز می‌شود. اختلالات شناختی عمدتا یادگیری و حافظه، در 43 تا 70 درصد از بیماران اماس در طول مراحل اولیه دیده شده است(31،10). یافته‌های مطالعه حاضر از آزمون عصبی رفتاری نشان داد که القای بیماری اماس به طور معنی‌داری حافظه طولانی مدت و کوتاه مدت را کاهش می‌دهد. در مطالعه Omotoso و همکاران بر روی موش‌های مبتلا به اماس، دریافتند که دمیلیناسیون هیپوکامپ به پیشرفت اختلالات شناختی و حافظه مرتبط است(11). افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال می‌تواند عملکرد شناختی را کاهش دهد(32).

فلاونوئیدها، که حاوی یک گروه کاتکول هستند، نقش مهمی در استرس اکسیداتیو ایفا می‌کنند(33). میریسیترین متعلق به زیر گروه فلاونول‌هاست و به‌طور مشخص دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی است که اثر قوی‌تری در مقابل رادیکال‌های آزاد نسبت به دیگر فلاونول ها مانند رامنوسید یا کوئرستین دارد(33). گزارش شده است که میریسیترین فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی به عنوان کشف کننده رادیکال‌های آزاد و شلاتور یون‌های فلزی دارد(34). علاوه بر این گزارش شده است که میریسیترین باعث مهار فعالیت آلدوز ردوکتاز و اکسیداسیون لیپوپروتئین با چگالی کم می‌شود و دارای اثر ضد مالاریایی است. دلیل این فعالیت‌ها این است که فلاونوئیدها دارای گروه‌های هیدروکسیل در حلقه B هستند که می‌توانند از طریق تشکیل پیوند هیدروژنی با رادیکال نیمه کینون حلقه B به عنوان کشنده‌های شدید رادیکال عمل کنند(34). همچنین مشاهده گردید که میریسیترین زیست‌پذیری سلول را بهبود بخشیده، مقدار گلوتاتیون در سلول را افزایش داده است. مقدار نشت لاکتات دی‌هیدروژناز را به محیط اطراف سلول کاهش داده و میزان تشکیل مالون دی الدهید را در سلول‌های کبدی کاهش می‌دهد(35، 36). همچنین میریسترین در غلظت‌های پایین ($IC_{50}<1.5\ ^{\mu M}$) از پراکسیداسیون لیپیدها به دلیل وجود یون آهن در سلول‌های کبد موش جلوگیری می‌کند(37).

ایمونولوژیست‌ها، اماس را به عنوان یک بیماری التهابی خود ایمنی در نظر می‌گیرند که در آن لنفوسیت‌های T اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های میلین یک واکنش التهابی به راه می‌اندازند که نهایتاً منجر به دمیلینه شدن و به دنبال آن آسیب آکسونی می‌شود که عمدتا بر ماده سفید تأثیر می‌گذارد. با این حال، شواهد نشان می‌دهد که مناطق ماده خاکستری نیز به طور قابل توجهی تحت تاثیر قرار می‌گیرند. به واسطه سلول‌های T است که این بیماری به عنوان یک بیماری خود ایمن شناخته شده و اولین‌بار این اطلاعات از مطالعات مدل‌های حیوانی به دست آمده است(24،11). آسیب ROS به غشای سلولی، DNA، RNA، دستگاه متابولیک، آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، و آنزیم‌های نگهداری DNA و پروتئین، منجر به جهش‌های ژنتیکی، اختلال عملکرد میتوکندری، نکروز و آپوپتوز می‌شود(38).

هیپوکسی و رادیکال‌های آزاد اکسیژن بیش از حد ساختار میتوکندری را تغییر می‌دهند و باعث تضعیف دپلاریزاسیون غشاء آن می شوند. نتایج مطالعه Wang و همکاران نشان داد که میریسیترین پتانسیل غشای میتوکندری را حفظ می‌کند، فعالیت کاسپاز 9، فعال‌شدن کاسپاز 3 و میزان آپوپتوز سلول‌ها را کاهش می‌دهد(33). کاسپازها گروهی از آنزیم‌ها هستند که نقش مهمی در مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، آپوپتوز و التهاب دارند(39).

مطالعه Meotti و همکاران نشان داد که میریسیترین به عنوان یک عامل آنتی‌اکسیدانی قوی در غلظت‌های پایین، پراکسیداسیون لیپیدی را مهار می‌کند. این اقدامات آنتی‌اکسیدانی را می‌توان بطور عمده به توانایی تخریب فلاونوئیدها نسبت داد، به خصوص از آن‌جا که فلاونوئیدهای حاوی گروه کاتکول مشابه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

سوپراکسید دیسموتاز عمل می‌کنند که نقش مهمی در روند استرس اکسیداتیو دارد(40).

میریسیترین تولید NO، TNF-α، IL-6 را در سلول‌های ماکروفاژ تحریک شده توسط اندوتوکسین که جزء دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است مهار می‌کند. همچنین میریسیترین باعث کاهش آسیب حاد ریه در موش‌ها و مهار اندوتوکسین در ماکروفاژها می‌شود. علاوه‌بر این، این نتایج نشان می‌دهد که TNF-α یک سیتوکین مهم در پاسخ التهابی است. نقش TNF-α در کنترل عاطفی در انسان و جوندگان به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه Haji و همکاران، سرکوب TNF-α در موش‌ها در آزمون ماز به علاوه موجب کاهش رفتار اضطراب و افسردگی شد و تزریق داخل صفاقی TNF-α موجب رفتار بیماری و همچنین شامل اختلالات خلقی شد(41) به علت آن که اثرات ضد التهابی میریسیترین در ماکروفاژها مبتنی بر کاهش تولید فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF-α) است، و همچنین از آن‌جاکه TNF-α موجب فعال شدن کلسیم در نورون‌های حسی می‌شود، بنابراین ممکن است اثر ضد حساسیتی میریسیترین در التهاب ناشی از TNF-αبه علت اثرات میریسیترین بر کانال‌های کلسیم باشد(43،42).

نتایج مطالعه حاضر با نتایج برخی مطالعات قبلی که نقش احتمالی رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز ام اس را پیشنهاد می‌کند، مطابقت دارد. کاهش TAC در بیماران ام اس ممکن است از این نکته حمایت کند که در واقع، یک رابطه قوی بین اختلال در دفاع آنتی‌اکسیدانی و پاتوژنز ام اس وجود دارد(44).

این نتایج ممکن است به‌دلیل اثر حفاظتی و ضد التهابی میریسیترین در برابر آسیب عصبی باشد. این یافته با یافته‌های محققین دیگر که اثر ضد التهابی و حفاظت عصبی میریسیترین را در مدل‌های حیوانی سایر بیماری‌های تحلیل برنده سیستم عصبی نشان داده‌اند، مطابقت دارد. همچنین مطالعات متعددی نقش حفاظت عصبی میریسیترین را در برابر استرس اکسیداتیو در بیماری‌های عصبی نشان داده است.

مطالعه Meyer و همکاران در سال 2017 نشان داد که میریسیترین دارای خواص ضد روان پریشی است و سنتز اکسید نیتریک را مهار می‌کند. مهارکننده‌های اکسید نیتروژن خواص ضد افسردگی دارند و ممکن است نوروژنز را در جوندگان تحریک کنند. میریسیترین، علاوه بر اثرات دیگر (مانند مهار پروتئین کیناز C و NO)، باعث افزایش نوروژنز هیپوکامپ، با اثرات متعدد و پیچیده در سیستم عصبی مرکزی می‌شود که نشان می‌دهد میریسیترین می‌تواند یک مولکول جالب برای توسعه داروهای پیشرفته باشد. میریسیترین با تحریک سلول‌های بنیادی تعداد نورون‌های تازه متولد شده را در منطقه غده گرانولی (subgranular zone) افزایش داد که نشان می‌دهد میریسیترین ممکن است باعث تمایز سلولی و بلوغ عصبی در ناحیه شکنج دندانه‌ای هیپوکمپ شود(42). در خصوص اثرات سودمند میریسیترین بر یادگیری و حافظه در آزمون اجتنابی غیر فعال و آزمون ماز آبی در این بررسی مشخص شد که آنتی‌اکسیدان‌ها به علت خاصیت حذف‌کنندگی رادیکال‌های آزاد اکسیژن توانایی بهبود یادگیری و حافظه را دارند(45). احتمالاً میریسیترین بخشی از اثرات سودمند خود بر روند یادگیری و حافظه را از این طریق اعمال نموده است. در مطالعه حاضر تجویز میریسیترین اثرات بهبود دهندگی خود بر یادگیری و حافظه را در دوز 5 میلی گرم بر کیلوگرم اعمال نمود. این نتایج نشان می دهد میریسیترین توانسته میزان حافظه اجتنابی غیر فعال و یادگیری فضایی را تا حدودی بهبود بخشد.

همچنین مطالعه حاضر نشان داد که میریسیترین با کاهش سطح هیپوکمپی TNF-α و MDA و افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل پلاسما میزان التهاب و پراکسیداسیون لیپیدی را در هیپوکمپ کاهش می دهد.

تزریق اتیدیوم بروماید به ناحیه CA1 هیپوکمپ منجر به القا بیماری ام اس گردید و تجویز میریسیترین

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

باعث بهبود حافظه، عملکرد حرکتی وکاهش میزان التهاب و پراکسیداسیون لیپیدی در مدل ام اس می‌شود. با این حال، از آن‌جاکه تاکنون هیچ مطالعه‌ای در مورد اثر میریسیترین روی بیماری ام اس انجام نشده است، امید است که با مطالعات بیش‌تر در این زمینه بتوان گفت که استفاده از میریسیترین برای بهبودی بیماری اماس موثر است.

سپاسگزاری

این مطالعه حاصل کار تحقیقاتی مستخرج از پایان‌نامه مصوب به شماره 8003 متعلق به دانشجوی کارشناسی ارشد خانم فاطمه سرگلزایی جوان می‌باشد که از محل معاونت تحقیقات و فن‌آوری دانشگاه علوم پزشکی زاهدان تامین اعتبار گردیده است و دارای کد مصوبه کد اخلاق به شماره IR. ZAUMS. REC.1395.184 می‌باشد.

References

1. Ferguson B, Matyszak MK, Esiri MM, Perry VH. Axonal damage in acute multiple sclerosis lesions. Brain 1997; 120(3): 393-399.
2. Pazokian M, Shaban M, Zakerimoghdam M, Mehran A, Sanglaje B. Effect of aerobic exercises on the level of fatigue in patients with Multiple Sclerosis 3 JNE 2013; 2(2): 64-73.
3. Wajda DA, Sosnoff JJ. Cognitive-motor interference in multiple sclerosis: a systematic review of evidence, correlates, and consequences. BioMed Research International 2015; 2015: 720856.
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(3): 320-326.
5. Sospedra M, Martin R. Immunology of multiple sclerosis. Annual Rev Immunol 2005; 23(1): 683-747.
6. Pashenkov M, Teleshova N, Link H. Inflammation in the central nervous system: the role for dendritic cells. Brain Pathol 2003; 13(1): 23-33.
7. Link H. The cytokine storm in multiple sclerosis. Mult Scler 1998; 4(1): 12-15.
8. Li R, Rezk A, Ghadiri M, Luessi F, Zipp F, Li H, et al. Dimethyl fumarate treatment mediates an anti-inflammatory shift in B cell subsets of patients with multiple sclerosis. J Immunol 2017; 198(2): 691-698.
9. Cattaneo D, Lamers I, Bertoni R, Feys P, Jonsdottir J. Participation restriction in people with multiple sclerosis: prevalence and correlations with cognitive, walking, balance, and upper limb impairments. Arch Phys Med Rehabil 2017; 98(7): 1308-1315.
10. Babri S, Mehrvash F, Mohaddes G, Hatami H, Mirzaie F. Effect of intrahippocampal administration of vitamin C and progesterone on learning in a model of multiple sclerosis in rats. Adv Pharm Bull 2015; 5(1): 83-87.
11. Omotoso GO, Gbadamosi IT, Afolabi TT, Abdulwahab AB, Akinlolu AA. Ameliorative effects of Moringa on cuprizone-induced memory decline in rat model of multiple sclerosis. Anat Cell Biol 2018; 51(2): 119-127.
12. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL. Robbins pathologic basis of disease. 6th ed. Philadelphia: Saunders; 1999.
13. Parsa NZ, Gaidano G, Mukherjee AB, Hauptschein RS, Lenoir G, Dalla-Favera R, et al. Cytogenetic and molecular analysis of

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

6q deletions in Burkitt's lymphoma cell lines. Genes Chromosomes Cancer 1994; 9(1): 13-18.

14. Domitrovic R, Rashed K, Cvijanovic O, Vladimir-Knezevic S, Skoda M, Visnic A. Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice. Chem Biol Interact 2015; 230: 21-29.
15. Córdova MM, Werner MFdP, Silva MDd, Ruani AP, Pizzolatti MG, Santos ARS. Further antinociceptive effects of myricitrin in chemical models of overt nociception in mice. Neurosci Lett 2011; 495(3): 173-177.
16. Fernandez SP, Nguyen M, Yow TT, Chu C, Johnston GA, Hanrahan JR, et al. The flavonoid glycosides, myricitrin, gossypin and naringin exert anxiolytic action in mice. Neurochem Res 2009; 34(10): 1867-1875.
17. Wang YH, Xuan ZH, Tian S, He GR, Du GH. Myricitrin attenuates 6-hydroxydopamine-induced mitochondrial damage and apoptosis in PC12 cells via inhibition of mitochondrial oxidation. J Funct Foods 2013; 5(1): 337-345.
18. Domitrović R, Rashed K, Cvijanović O, Vladimir-Knežević S, Škoda M, Višnić A. Myricitrin exhibits antioxidant, anti-inflammatory and antifibrotic activity in carbon tetrachloride-intoxicated mice. Chem Biol Interact 2015; 230: 21-29.
19. Meotti FC, Posser T, Missau FC, Pizzolatti MG, Leal RB, Santos AR. Involvement of p38MAPK on the antinociceptive action of myricitrin in mice. Biochem Pharmacol 2007 15; 74(6): 924-931.
20. Feizollah S, Khezri S. Protective effect of testosterone on cognitive deficits induced by ethidium bromide in experimental model of multiple sclerosis. Tehran Univ Med J 2015; 73(8): 561-568 (Persian).
21. Kiasalari Z, Roghani M, Baluchnejadmojarad T, Hasas MJ. Dose-Dependent Effect of Curcumin on Learning and Memory Deficit in Kainate-Epileptic Rats. J Ardabil Univ Med Sci 2014; 14(3): 229-239 (Persian).
22. Pereira M, Siba I, Chioca L, Correia D, Vital M, Pizzolatti M, et al. Myricitrin, a nitric oxide and protein kinase C inhibitor, exerts antipsychotic-like effects in animal models. Prog NeuroPsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35(7): 1636-1644.
23. Sun J, Sun G, Cui X, Meng X, Qin M, Sun X. Myricitrin protects against doxorubicin-induced cardiotoxicity by counteracting oxidative Stress and Inhibiting Mitochondrial Apoptosis via ERK/P53 Pathway. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine 2016; 2016: 609378.
24. Soleymanzadeh Moghadam S, Khodae Z, Sabokbar A, Goudarzvand M. Evaluating the effect of probiotics on serum Fe+2 and vitamin D3 following ethidium bromide-induced demyelination in hippocampus of rat. RJMS 2015; 22(131): 25-33 (Persian).
25. Pereira M, Siba IP, Chioca LR, Correia D, Vital MABF, Pizzolatti MG, et al. Myricitrin, a nitric oxide and protein kinase C inhibitor, exerts antipsychotic-like effects in animal models. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2011; 35(7): 1636-1644.
26. Zamani Z, Reisi P, Alaei H, Pilehvarian A. Effect of Royal Jelly on Improving Passive Avoidance Learning and Spatial Learning and Memory in Rats. JSSU 2012; 20(2): 211-219 (Persian).
27. Maurice T. Protection by sigma-1 receptor agonists is synergic with donepezil, but not with memantine, in a mouse model of amyloid-induced memory impairments. Behav Brain Res 2016; 296: 270-278.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

28. Mokhtari-Dehkordi S, Hojjati Mr, Rouhi L, Rabiei Z, Ali babaei Z. Effect of ethanolic extract of beet roots and leaves on motor coordination in male Wistar rats. J Shahrekord Uuniv Med Sci 2014; 16(3): 108-115 (Persian).
29. Mirshekar MA, Fanaei H, Keikhaei F, Javan FS. Diosmin improved cognitive deficit and amplified brain electrical activity in the rat model of traumatic brain injury. Biomed Pharmacother 2017; 93: 1220-1229.
30. Gilli F, Royce DB, Pachner AR. Measuring Progressive Neurological Disability in a Mouse Model of Multiple Sclerosis. J Vis Exp 2016(117): 54616.
31. Kim DY, Hao J, Liu R, Turner G, Shi F-D, Rho JM. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis. PLoS One 2012; 7(5): e35476.
32. Kiasalari Z, Khalili M, Shafiee S, Roghani M. The effect of Vitamin E on learning and memory deficits in intrahippocampal kainate-induced temporal lobe epilepsy in rats. Indian J Pharmacol 2016; 48(1): 11.
33. Wang M, Sun GB, Du YY, Tian Y, Liao P, Liu XS, et al. Myricitrin Protects Cardiomyocytes from Hypoxia/Reoxygenation Injury: Involvement of Heat Shock Protein 90. Front Pharmacol 2017; 8: 353.
34. Hwang IW, Chung SK. Isolation and Identification of Myricitrin, an Antioxidant Flavonoid, from Daebong Persimmon Peel. Prev Nutr Food Sci 2018; 23(4): 341-346.
35. Chobot V, Hadacek F. Exploration of pro-oxidant and antioxidant activities of the flavonoid myricetin. Redox Report 2011; 16(6): 242-247.
36. Chang H, Mi MT, Gu YY, Yuan JL, Ling WH, Lin H. Effects of flavonoids with different structures on proliferation of leukemia cell line HL-60. Ai zheng 2007; 26(12): 1309-1314.
37. Oyama Y, Fuchs PA, Katayama N, Noda K. Myricetin and quercetin, the flavonoid constituents ofGinkgo biloba extract, greatly reduce oxidative metabolism in both resting and Ca2+-loaded brain neurons. Brain Res 1994; 635(1): 125-129.
38. Waslo C, Bourdette D, Gray N, Wright K, Spain R. Lipoic Acid and Other Antioxidants as Therapies for Multiple Sclerosis. Curr Treat Options Neurol 2019; 21(6): 26.
39. Brentnall M, Rodriguez-Menocal L, De Guevara RL, Cepero E, Boise LH. Caspase-9, caspase-3 and caspase-7 have distinct roles during intrinsic apoptosis. BMC Cell Biol 2013; 14(1): 32.
40. Meotti FC, Missau FC, Ferreira J, Pizzolatti MG, Mizuzaki C, Nogueira CW, et al. Anti-allodynic property of flavonoid myricitrin in models of persistent inflammatory and neuropathic pain in mice. Biochem Pharmacol 2006;72(12): 1707-1713.
41. Haji N, Mandolesi G, Gentile A, Sacchetti L, Fresegna D, Rossi S, et al. TNF-α-mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis. Exp Neurol 2012; 237(2): 296-303.
42. Meyer E, Mori MA, Campos AC, Andreatini R, Guimaraes FS, Milani H, et al. Myricitrin induces antidepressant-like effects and facilitates adult neurogenesis in mice. Behav Brain Res 2017; 316: 59-65.
43. Meotti FC, Fachinetto R, Maffi LC, Missau FC, Pizzolatti MG, Rocha JB, et al. Antinociceptive action of myricitrin: involvement of the K+ and Ca2+ channels. Eur J Pharmacol 2007; 567(3): 198-205.
44. Hadžović-Džuvo A, Lepara O, Valjevac A, Avdagić N, Hasić S, Kiseljaković E, et al.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]

MO, Mina F, Dominguini D, et al. Antioxidant administration prevents memory impairment in an animal model of maple syrup urine disease. Behav Brain Res 2012; 231(1): 92-96.

Serum total antioxidant capacity in patients with multiple sclerosis. Bosn J Basic Med Sci 2011; 11(1): 33-36.

45. Scaini G, Teodorak BP, Jeremias IC, Morais

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-03]