مقاله اصیل

اثر حفاظتی ویتامین D۳ بر بهبود افسردگی در مدل تجربی بیماری مالتیپل اسکلروزیس

سپیده تربالی[۱]، دکتر شیوا خضری[۲]*

[۱] کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

[۲] استادیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

* **نشانی نویسنده مسئول:** ارومیه، کیلومتر ۱۱ جاده سرو، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، دکتر شیوا خضری

E-mail: sh.khezri@urmia.ac.ir

وصول: ۹۳/۱۱/۲۸ ، اصلاح: ۹۳/۱۲/۱۱ ، پذیرش: ۹۴/۲/۷

چکیده

زمینه و هدف: افسردگی از شایع‌ترین علایم روان شناختی در بیماران مالتیپل اسکلروزیس (MS) می‌باشد. علّت دقیق میزان بالای افسردگی در این بیماران ناشناخته است و ترکیبی از فاکتورهای نورولوژیکی ازجمله از بین رفتن پوشش عصب وعوامل روانی-اجتماعی دخیل هستند. هیپوکمپ از جمله بخش‌های مغز است که به بیماری‌های نورولوژیکی حسّاس بوده و در اختلالات خلقی از جمله افسردگی نقش بسزایی دارد. لذا، مطالعه‌ی حاضر با هدف تعیین اثرات ویتامین D۳ بر بهبود افسردگی در مدل تجربی بیماری MS انجام گردید.

مواد و روش ها: برای ایجاد دمیلیناسیون، ۲ میکرولیتر لیزولسیتین به کمک استرئوتاکس در ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی موش صحرایی تزریق شد. حیوانات تحت درمان با ویتامین، به مدّت۷، ۱۴ و ۲۱ روز۵μg/kg ویتامین D۳ را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. جهت بررسی افسردگی از آزمون تست شنای اجباری استفاده گردید.

یافته‌ها: تجویز لیزولسیتین به عنوان القا کننده‌ی بیماری MS سبب دمیلیناسیون و افسردگی گردید. به طوری که زمان بی‌حرکتی به عنوان شاخص افسردگی در تست شنای اجباری در روزهای ۱۴ و ۲۱ روز پس از ضایعه افزایش معناداری را نسبت به گروه کنترل نشان داد. مصرف ویتامین D۳ به مدّت ۱۴ و ۲۱ روز منجر به کاهش معنادار زمان بی‌حرکتی در مقایسه با گروه دریافت کننده‌ی لیزولسیتین گردید.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که تجویز ویتامین D۳ با دوز ۵μg/kg می‌تواند اختلال افسردگی را در مدل تجربی بیماری MS بهبود بخشد. با این حال، ارزیابی اثرات ویتامین D۳ بر روی افسردگی در بیماران مبتلا به MS ، نیازمند مطالعات گسترده‌تری می‌باشد.

کلید واژه‌ها: *مالتیپل اسکلروزیس، ویتامین D۳ ، افسردگی، موش صحرایی*

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکروزیس (MS) یک بیماری مزمن پیشرونده و تخریب کننده میلین سیستم عصبی مرکزی است که عملکرد حسّی و حرکتی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۱). این بیماری می‌تواند باعث ایجاد علایم و اختلالات خلقی و روانی ناشی از مزمن بودن ماهیّت بیماری در بیمار گردد. به گونه‌ای که مطالعات نشان داده‌اند بیماران مبتلا به MS نسبت به افراد سالم دارای سطوح بسیار بالاتری از اختلالات روانی همچون افسردگی می باشند (۲). علایم افسردگی ممکن است در

نتیجه‌ی عوارض ناشی از مصرف داروهایی که در درمان به‌کار می‌روند و یا ناشی از غیر قابل پیش بینی بودن حمله‌های بیماری MS باشد (۳). گزارش شده است که ٤٨ درصد از این بیماران در همان سال اوّل پس از تشخیص بیماری، علایم افسردگی را تجربه می کنند (٤). هیپوکمپ به واسطه‌ی اتّصالات عصبی به مناطق مختلف مغز از جمله به تالاموس، قشر پیشین مغز و آمیگدال نقش مهمّی در پردازش احساسات دارد و از طرف دیگر نشان داده شده است که این ناحیه از مغز در دوره‌ی افسردگی دچار اختلال می‌شود (٦ و ٥). در مطالعات بالینی، سطح سرمی پایین ۲۵- هیدروکسی ویتامین D که شکل ذخیره‌ای ویتامین D در بدن است، همراه با علایم روانپزشکی مانند افسردگی گزارش شده است (۷). همین امر نقش ویتامین D را در افسردگی محتمل‌تر می‌کند. از طرف دیگر ازآن‌جاکه گیرنده‌ی ویتامین D در مناطقی از مغز از جمله هیپوکامپ که نقش به‌سزایی در افسردگی ایفا می‌کند، حضور گسترده ای دارد (۸) می‌توان فرضیّه اثر بالینی ویتامین D بر افسردگی را مطرح نمود.

مطالعات نشان داده اند که حدود ۵۰-٦۰ درصد بیماران مبتلا به MS از افسردگی رنج می‌برند (۱۱-۹). لذا، با توجّه به موارد ذکر شده و شیوع افسردگی در بیماران MS به منظور مطالعه اثرات ویتامین D۳ بر افسردگی در مدل تجربی بیماری MS، اقدام به این مطالعه نمودیم.

موادّ و روش ها

روش مطالعه: در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نژاد ویستار در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم (خریداری شده از انستیتو پاستور ایران) استفاده شد. حیوانات در هر قفس به طور انفرادی تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در دمای کنترل شده‌ی اتاق (۲±۲۳) نگهداری شدند که دسترسی کامل به آب و غذا داشتند. در این مطالعه کلیّه‌ی موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین مصوب کمیته‌ی اخلاق در پژوهش های پزشکی رعایت شد. حیوانات به طور تصادفی در ٤ گروه قرار گرفتند:

گروه کنترل (سالین) تحت جراحی استرئوتاکسی قرار گرفتند و ۲ میکرولیتر سالین ۰/۹ درصد (حلال لیزولستین) در ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی آن‌ها تزریق شد.

گروه کنترل (روغن کنجد)، به‌مدّت ۷، ١٤ و ۲۱ روز ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد (حلال ویتامین D۳) را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

گروه لیزولسیتین تحت جراحی استرئوتاکسی قرار گرفتند و به منظور القای دمیلیناسیون، ۲ میکرولیتر لیزولسیتین (sigma,USA) ۱درصد در سالین ۰/۹ درصد در ناحیه هیپوکمپ پشتی دریافت کردند. این گروه۷، ١٤ و ۲۱ روز پس از تزریق لیزولسیتین مورد بررسی قرار گرفتند.

گروه تحت درمان با ویتامینD3 ، که پس از جراحی استرئوتاکسی و دریافت ۲ میکرولیتر لیزولسیتین، ٥μg/kg ویتامین D۳ را در ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد به مدّت ۷،١٤ و ۲۱ روز پس از ضایعه به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

جراحی استرئوتاکسی: جهت القای دمیلیناسیون، حیوانات تحت جراحی استرئوتاکسی قرار گرفتند. به این منظور، حیوانات توسّط داروی کتامین (۱۰mg/Kg) و زایلزین (۲mg/Kg) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند (۱۲). سپس محورهای دستگاه استرئوتاکسی در سه جهت فضایی تنظیم و حیوان در دستگاه استرئوتاکسی قرار گرفت. موهای سر حیوان با قیچی کوتاه و پوست ناحیه توسّط پنبه‌ی آغشته به الکل ۷۰ درصد تمیز و سپس یک برش طولی ۱/۵ سانتی متری در پوست جمجمه در حدّ فاصل دو چشم تا برآمدگی استخوان پس سری ایجاد گردید. عضلات و بافت‌های سطح جمجمه برداشته شد و سطح استخوان تمیز و خشک گردید تا محلّ درزها (برگما، لامبدا و ساجیتال) نمایان گردد. مختصات ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی (۱۳) با توجّه به اطلس پاکسینوس (۳/۲

+ =DV و ۲/۲ ± =ML ، ۳/۸- =AP) تعیین گردید. سپس سوراخی به قطر ۱/۵ میلی‌متر توسّط مته‌ی دندان پزشکی در آن نقطه ایجاد گردید. پرده‌ی سخت شامه با نوک سوزن برداشته شد و یک نوبت تزریق مستقیم ۲ میکرولیتر لیزولسیتین (۱٤) (با سرعت ۱ میکرولیتر در هر دقیقه) با استفاده از سرنگ همیلتون در ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی صورت گرفت. جهت اطمینان از فراهم نمودن زمان لازم برای انتشار لیزولسیتین، سوزن تزریق به مدّت ۵ دقیقه در محلّ تزریق نگه داشته می‌شد تا مایع به طور کامل به فضاهای بافتی نفوذ کند. پس از جراحی هر حیوان به طور انفرادی در قفس نگهداری شد. حیوانات گروه تحت درمان با ویتامین D۳ ، ۵ μg/kg ویتامین ۳ D را به مدّت ۷، ۱٤ و ۲۱ روز پس از القای دمیلیناسیون توسّط لیزولسیتین به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. هم‌چنین از روغن کنجد به عنوان حلال ویتامین استفاده گردید (۱۵).

تست شنای اجباری: این تست یکی از معتبرترین و رایج ترین تست‌های حیوانی برای بررسی افسردگی می‌باشد (۱۷ و ۱٦). برای انجام آزمایش هر یک از موش ها در گروه‌های آزمایشی در روز های ۷، ۱٤ و ۲۱ روز پس از ضایعه، به تنهایی درون محفظه‌ی استوانه ای به ارتفاع ۳۵ سانتی‌متر و قطر ٤۰ سانتی‌متر حاوی آب تمیز با دمای (۲±۲۲) درجه‌ی سانتی‌گراد قرار گرفتند. سپس محدوده‌ی زمانی ۱۰ دقیقه‌ای که چهار دقیقه اوّل آن جهت سازگاری با محیط آبی و شش دقیقه پایانی جهت سنجش میزان افسردگی بود، تعیین شد. شرایط محیط برای تمامی گروه‌ها یکسان بود. مبنای سنجش افسردگی زمان بی‌حرکتی پاهای هریک از موش ها بود (۱۸). در این شرایط، حیوانات برای حفظ پایداری خود در آب شنا می کردند. پس از مدّتی حیوانات با قطع حرکت دست و پای خود از تحرّک و فعّالیّت باز می‌ماندند که به طور قراردادی به آن بی‌حرکتی گویند. در این حالت هرچه میزان زمان بی‌حرکتی بیشتر باشد نشان دهنده افزایش افسردگی و کاهش آن به عنوان اثر بخشی درمان ضدّ افسردگی ارزیابی می‌شود (۱۹).

بافت‌شناسی: پس از اتمام آزمایش‌های، جهت تأیید بافت‌شناسی و برای حصول اطمینان از محلّ صحیح تزریق لیزولسیتین هر یک از گروه‌های آزمایشی با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلزین بیهوش شدند و عمل پرفیوژن به‌منظور خارج نمودن خون دورن رگ‌ها از طریق بطن چپ با بافر فسفات سالین ۰/۱ مولار و پارافرمالدهید ٤ درصد انجام شد. از نمونه ها مقاطع بافتی تهیه شده و توسّط رنگ آمیزی اختصاصی میلین لوگزول فست بلو و کریزل فست ویولت رنگ‌آمیزی شدند (۲۰) و زیر میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج به‌دست‌آمده از هر حیوان در تست شنای اجباری، تنها در صورتی جهت تجزیه و تحلیل آماری پذیرفته می‌شد که محلّ تزریق در ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی قرار داشت.

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم افزارSPSS انجام گرفت. ازآنالیز واریانس یک طرفه برای تجزیه تحلیل داده‌ها استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین± میانگین خطای استاندارد (Mean± SEM) ارایه شد و P<۰/۰۵ به عنوان حدّاقل سطح معنی دار بودن در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

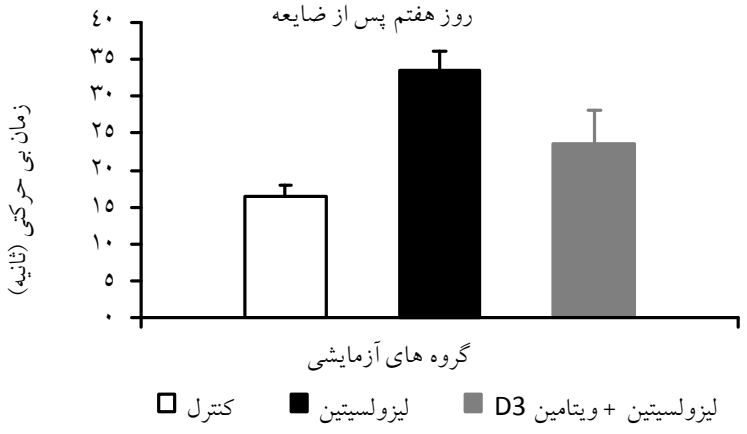
یافته‌های این پژوهش اختلاف معناداری را بین گروه‌های کنترل سالین و کنترل روغن کنجد در تست شنای اجباری نشان ندادند. از این رو میانگین داده‌های دو گروه محاسبه و به عنوان گروه کنترل ارایه شد.

الف) اثر تزریق داخل صفاقی ویتامین D۳ به مدّت هفت روز بر زمان بی‌حرکتی پس از ایجاد ضایعه در هیپوکمپ پشتی موش صحرایی: بررسی نتایج در روز هفتم (نمودار۱) نشان داد که لیزولسیتین منجر به افزایش زمان بی‌حرکتی در گروه دریافت کننده‌ی لیزولسیتین نسبت به گروه کنترل شد؛ امّا، اختلاف معناداری بین این دو گروه مشاهده نگردید (P=۰/۰٦). همچنین تزریق ویتامین ۳

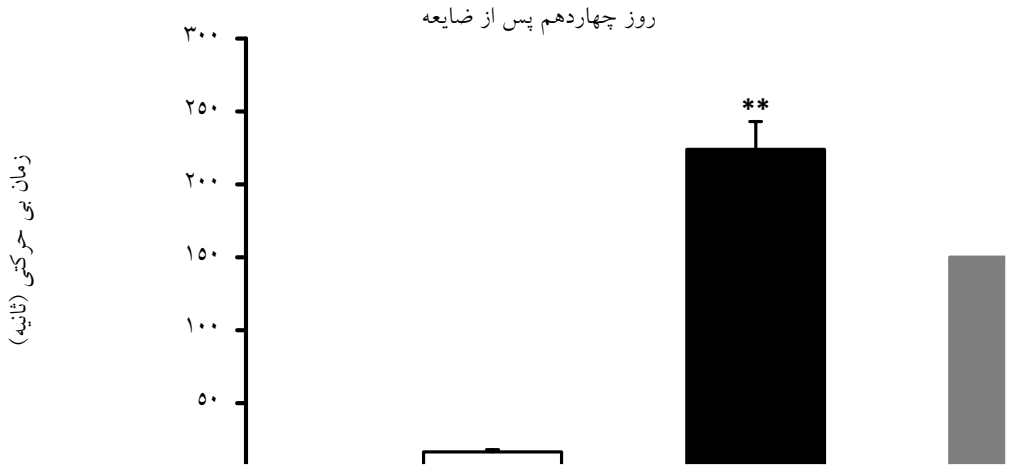
Dبه مدّت هفت روز اختلاف معناداری را نسبت به گروه کنترل (P=۰/۳۷) و همچنین نسبت به گروه دریافت کننده‌ی لیزولسیتین نشان نداد (P=۰/۲۰).

ب) اثر تزریق داخل صفاقی ویتامین D۳ به مدّت چهارده روز بر زمان بی‌حرکتی پس از ایجاد ضایعه در هیپوکمپ پشتی موش صحرایی: نتایج در روز چهاردهم پس از ضایعه (نمودار۲) نشان داد که زمان بی‌حرکتی در گروه دریافت کننده‌ی لیزولسیتین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است (P<۰/۰۱). این در حالی است که تزریق ویتامین به مدّت چهارده روز توانسته است زمان بی‌حرکتی را به طور معناداری نسبت به گروه کنترل (P<۰/۰۱) و گروه دریافت کننده‌ی لیزولسیتین در همین روز کاهش دهد (P<۰/۰۵).

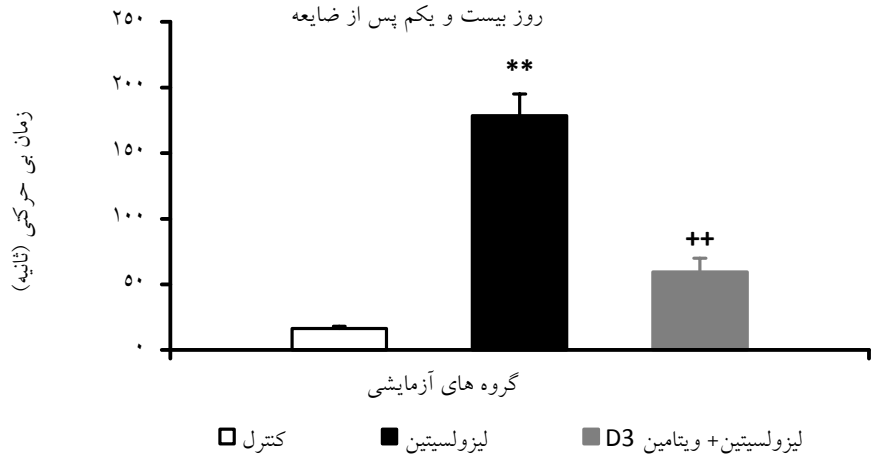
ج) اثر تزریق داخل صفاقی ویتامین D۳ به مدّت بیست و یک روز بر زمان بی‌حرکتی پس از ایجاد ضایعه در هیپوکمپ پشتی موش صحرایی: نتایج در روز بیست و یکم پس از ضایعه (نمودار۳) نشان داد که زمان بی‌حرکتی در گروه دریافت کننده‌ی لیزولسیتین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشته است (P<۰/۰۱). بین گروه تحت درمان با ویتامین به مدّت بیست و یک روز و گروه کنترل اختلاف معناداری مشاهده نگردید (P=۰/۱٤). با این وجود، تزریق ۲۱ روز ویتامین D۳ در گروه تحت درمان



نمودار۱: مقایسه میانگین مدّت زمان بی‌حرکتی درگروه‌های مختلف در روز هفتم پس از ضایعه در تست شنای اجباری. نتایج به صورت میانگین± میانگین خطای استاندارد بیان شده است.



نمودار۲: مقایسه میانگین مدّت زمان بی‌حرکتی درگروه‌های مختلف در روز چهاردهم پس از ضایعه در تست شنای اجباری. نتایج به صورت میانگین± میانگین خطای استاندارد بیان شده است. P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل (سالین و روغن کنجد) و P<۰/۰۵+ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.**



نمودار۳: مقایسه میانگین مدّت زمان بی‌حرکتی درگروه‌های مختلف در روز بیست و یکم پس از ضایعه در تست شنای اجباری. نتایج به صورت میانگین± میانگین خطای استاندارد بیان شده است. P<۰/۰۱ در مقایسه با گروه کنترل (سالین و روغن کنجد) و P<۰/۰۱++ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.**

منجر به کاهش معنادار زمان بی‌حرکتی نسبت به گروه لیزولسیتین در همین روز گردید (P<۰/۰۱).

بحث

دترجنت لیزولسیتین با اثر بر روی سلول‌های میلینه کننده، سبب آسیب به میلین می‌شود (۲۱). در مطالعات قبلی نشان داده شده است که به دنبال تزریق لیزولسیتین در ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی (۲۲) و کیاسمای بینایی (۱۲)، این گلیوتوکسین قادر به القای هدفمند دمیلیناسیون می‌باشد. گزارش شده است که هیپوکمپ از جمله بخش‌های مغز می‌باشد که تخریب آن در افسردگی مهم است (۱۸). از طرف دیگر مطالعات نشان می‌دهد که بیماران مبتلا بهMS سطوح بالاتری از علایم افسردگی را نسبت به گروه‌های کنترل داشته اند(۲۳).

تحقیق حاضر نشان داد که تزریق لیزولسیتین به صورت مستقیم به ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی موجب القای افسردگی می‌شود، به طوری که منجر به افزایش معنادار زمان بی‌حرکتی به عنوان شاخص افسردگی در گروه‌های لیزولسیتین در روزهای ۱٤ و ۲۱ روز پس از ضایعه نسبت به گروه کنترل گردید. این نتایج می‌تواند به دلیل دمیلیناسیون وسیع ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی متعاقب تزریق لیزولسیتین باشد. گزارش شده است که علایم افسردگی ممکن است در نتیجه‌ی دمیلینه شدن اعصاب در بخشی از مغز که پردازش احساسات را به عهده دارد باشد (۳)، که با نتایج مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد.

مطالعه‌ی بالینی نشان داده است که سطوح پایین سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D با افسردگی همراه است (۲٤). همراهی کاهش سطح سرمی ۲۵- هیدروکسی ویتامین D و افسردگی و اثر مثبت مکمّل ویتامین D بر افسردگی (۲۵) نشانه‌ی وجود ارتباط بین این ویتامین و افسردگی است. مکمّل ویتامین D۳ به‌طور گسترده‌ای با دوزهای مختلف در مطالعات مربوط به افسردگی (۲٦ و ۲۷) استفاده شده و تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که مکمّل ویتامین D ممکن است خواص ضدّ افسردگی داشته باشد (۲۸). همچنین مطالعه دیگری گزارش کرده است که ویتامین D دارای اثرات ضدّ افسردگی می‌باشد (۲۹). هم راستا با مطالعات مذکور، در مطالعه‌ی حاضر تجویز ویتامین D۳ به‌مدّت ۱٤ و ۲۱ روز موجب کاهش معنادار زمان بی‌حرکتی نسبت به گروه‌های لیزولسیتین در این روزها گردید که نشان دهنده‌ی این است که درمان طولانی مدّت با ویتامین D۳ اختلالات افسردگی ایجاد شده در اثر تزریق لیزولسیتین را بهبود بخشیده است.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف ویتامین D باعث کاهش دمیلیناسیون در مدل‌های تجربی بیماری

MS (۳۰) و شدّت بیماری در بیماران مبتلا به MS می‌گردد (۳۱). لذا، این نظریه پیشنهاد می‌شود که در مطالعه‌ی حاضر، ویتامین D۳ می‌تواند با کاهش وسعت دمیلیناسیون در بهبود افسردگی ایجاد شده متعاقب دمیلیناسیون موضعی القا شده توسّط لیزولسیتین نقش داشته باشد. شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند استرس اکسیداتیو در اختلالات دمیلینه کننده نظیر MS (۳۲) و هم‌چنین در افسردگی می‌تواند نقش داشته باشد(۳۳). با توجّه به این نکته که افسردگی عمدتاً با نقص دفاع آنتی اکسیدانی همراه است (۳٤) و با توجّه به اثرات آنتی اکسیدانی ویتامین D (۳۵ و ۲۲) می‌توان بیان نمود که ، ویتامین D۳ می‌تواند از طریق اثر حفاظتی خود در برابر آسیب اکسیداتیو در بهبود افسردگی ایجاد شده در مدل تجربی بیماری MS مؤثّر واقع گردد .

نتیجه گیری

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که تزریق موضعی گلیوتوکسین لیزولسیتین به ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی منجر به القای افسردگی گردید که می‌تواند ناشی از دمیلیناسیون ناحیه‌ی هیپوکمپ پشتی باشد. با این حال، نتایج حاصل از مطالعه ما گویای همراهی ویتامین D۳ در کاهش شدّت افسردگی در مدل تجربی بیماری MS می‌باشد. بنابراین، استفاده از مکمّل ویتامین D در درمان این بیماران به صورت کارآزمایی بالینی می‌تواند راهگشای خوبی در درمان افسردگی در این بیماران باشد، لذا، مطالعات آینده‌نگر توصیّه می‌گردد. از محدودیّت‌های پژوهش حاضر می‌توان به عدم بررسی وسعت و شدّت دمیلیناسیون القا شده توسّط لیزولسیتین و همین طور عدم بررسی رمیلیناسیون احتمالی القا شده توسّط تزریق داخل صفاقی ویتامین D۳ اشاره نمود.

سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه ارومیه بخاطر حمایتهای مالی و ارائه امکانات آزمایشگاهی سپاسگزاریم.

References

1. Ghaffari S, Ahmadi F, Nabavi M, Memarian R. The effect of progressive muscle relaxation on depression, anxiety and stress in patients with multiple sclerosis. Shahid Beheshti Univ J Res Med. 2008; 32(1):45-53. (Persian)
2. Mc Cabe PM. Mood and self-esteem of persons with multiple sclerosis following an exacerbation. J Psychosomat Res. 2005; 59:161-66.
3. Rezaei H, Shafieabadi A. Effectiveness logo therapy to group method in depression multiple sclerosis patients. Islamic Azad University of Bojnourd Branch Tarbiati Journals. 2009; 4(16):53-71.(Persian)
4. Mitchell A, Benito-Leon J, Morales Ganzalez MJ, Rivera-Navarro J. Quality of life and its assessment in multiple sclerosis: integrating physical and psychological components of wellbeing. Lancet Neural. 2005; 4: 556-66.
5. Videbech P, Ravnkilde B. Hippocampal volume and depression: A meta-analysis of MRI studies. Am J Psychiatry. 2004 ; 161 (11): 1957-66.
6. Zhao Z, Taylor WD, Styner M, Steffens DC, Krishnan KR, MacFall JR. Hippocampus shape analysis and late-life depression. PLoS One. 2008; 3(3):e1837.
7. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee AS, Curran ES, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. Clin Rheumatol. 2007; 26(4): 551-4.
8. Eyles DW, Smith S, Kinobe R, Hewison M, McGrath JJ. Distribution of the vitamin D receptor and 1 alpha-hydroxylase in human brain. J Chem Neuroanat. 2005; 29:21-30.
9. Currie R. Spasticity: a common symptom of multiple sclerosis. Nursing Standard. 2001; 15(33):47-52.
10. Donna JB, Cathy B. An overview of assistive technology for persons with Multiple Sclerosis. J Rehab Res Develop. 2002; 39(2):299-312.
11. Petajan JH. Impact of aerobic training on fitness and quality of life in Multiple Sclerosis. Ann Neurol. 1996; 39 (4):432-41.
12. Mozafari S, Javan M, Sherafat M, Mirnajafi-Zadeh J, Heibatollahi M, Pour-Beiranvand SH, et al. Analysis of structural and molecular events associated with adult rat optic chiasm and nerves demyelination and remyelination; possible role for 3rd ventricle Proliferating. Cells Neuromol Med. 2011; 13: 138-150.

13. Aminizadeh M, Abbasnejad M, Moazedi A, Papahn A. The effect of bilateral intrahippocampal injection of all–transretinoic acid on spatial learning in adult male rat. Physiol Pharmacol . 2008; 12(1): 60- 67. (Persian)
14. Sherafat M, Javan M, MozafariS, Mirnajafi-Zadeh J, Motamedi F. Castration attenuates myelin repair following lysolecithin induced demyelination in rat optic chiasm: An Evaluation Using Visual evoked Potential, Marker Genes Expression and Myelin Staining. Neurochem Res. 2011; 36: 1887-1895.
15. Mosayebi G, Ghazavi A, Payani MA. The effect of vitamin D3 on the inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice. J Iran Univ Med Sci. 2006; 13: 184-96. (Persian)
16. Kroczka B, Branski P, Palucha A. Antidepressant-like properties of zinc in rodent forced swim test. Brain Res. Bull. 2001; 55: 297-300.
17. Porsolt RD, Le Pichon M, Jalfre M. Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature. 1977; 266: 730-732.
18. Afshari M, Farokhi F, Ebrahimi S, Larti B. Histopathological Study of the Hypocampal Neurons in Male Rats Treated with Citalopram and Aqueous Extract of Saffron. J Rafsanjan Univ Med Scie. 2013; 12(1): 27-34. (Persian)
19. Farzin D, Fathiazad F, Fazellian M. Antidepressant Effect of Methanolic Ginger Extract in Diabetic Mice Using Forced-Swim Test. J Mazand Univ Med Sci. 2013; 23(98): 208-220 (Persian).
20. Pistorio A, Hendry S, Wang X.A. Modified technique for high-resolution staining of myelin. Neurosci Meth. 2006; 53: 135-146.
21. Pourabdolhossein F, Javan M, Mirnajafi- Zadeh J, Dehghan S, Sherafat M, Mozafari S, et al. PKC Mediates endogenous inhibition of myelin repair in the context of local demyelination induced in mice optic chiasm. Feyz. 2010; 14(4): 369- 379. (Persian.)
22. Tarbali S, Khezri Sh, Heidari R. Effect of vitamin D3 on improvement of learning and spatial memory following demyelination induction in hippocampal CA1 area of rat. Physiol Pharmacol. 2014; 17 (4): 449-460. (Persian)
23. Kaya N, Akpınar Z, Cilli AS. Relationship between depression and anxiety and quality of life in multiple sclerosis. Anatolian J Psychiatry. 2003; 4: 220-5.
24. Wilkins CH, Sheline YI, Roe CM, Birge SJ, Morris JC. Vitamin D deficiency is associated with low mood and worse cognitive performance in older adults. Am J Geriatr Psychiatry. 2006; 14: 1032-40.
25. Barnard K, Colon-Emeric C. Extra skeletal effects of Vitamin D in older adults: Cardiovascular
26. disease, mortality, mood, and cognition. Am J Geriatr Pharmacother. 2010; 8: 433.
27. Kjaergaard M, Waterloo K, Wang CE, Almas B, Figenschau Y, Hutchinson MS, et al. Effect of vitamin D supplement on depression scores in people with low levels of serum 25-hydroxyvitamin D: nested case–control study and randomised clinical trial. Br J Psychiatry. 2012; 201:360-368.
28. Dean AJ, Bellgrove MA, Hall T, Phan WM, Eyles DW, Kvaskoff D, et al. Effects of vitamin D supplementation on cognitive and emotional functioning in young adults–a randomised controlled trial. PLoS One. 2011; 6:e25966.
29. Watson D, O'Hara MW, Simms LJ, Kotov R, Chmielewski M, McDade-Montez E, et al. Development and Validation of the Inventory of Depression and Anxiety Symptoms (IDAS). Psychological Assessment. 2007; 19(3):253-268.
30. Spedding s. Vitamin D and Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis Comparing Studies with and without Biological Flaws. Nutrients. 2014; 6: 1501-1518.
31. Wergeland S, Torkildsen O, Myhr K-M, Aksnes L, Mørk SJ, Bø L. Dietary vitamin D3 supplements reduce demyelination in the cuprizone model. PLoS ONE. 2011; 6:e26262.
32. Tajouri L, Ovcaric M, Curtain R, Johnson MP, Griffiths LR, Csurhes P, et al. Variation in the vitamin D receptor gene is associated with multiple sclerosis in an Australian population. J Neurogenet. 2005; 19(1): 25-38.
33. Jiang ZY, Hunt JV, Wolff SP. Ferrous ion oxidation in the presence of xylenolorange for detection of lipid hydroperoxide in low density lipoprotein. Analytical Biochemistry. 1992; 202(2):384-9.
34. Berk M, Kapczinski F, Andreazza AC, Dean OM, Giorlando F, Maes M, et al. Pathways underlying neuroprogression in bipolar disorder: focus on inflamma-tion, oxidative stress and neurotrophic factors. Neurosci Biobehav Rev. 2011; 35(3):804-17.
35. Maes M, De Vos N, Pioli R, Demedts P, Wauters A, Neels H, et al. Lower serum Vitamin E concentrations in major depression. Another marker of lowered antioxidant defenses in that illness. J Affect Disord. 2000; 58(3):241-6.
36. Ibi M, Sawada H, Nakanishi M, Kume T, Katsuki H, Kaneko S, et al. Protective effects of 1 alpha,25-(OH)(2)D-3 against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephali culture. Neuropharmacology. 2001; 40 (6): 761-71.

Original Article

Protective effect of vitamin D3 on the improvement of depression in an experimental model of the multiple sclerosis

Sepideh Tarbali .,
MSc. Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran.

**** Shiva Khezri .,***
PhD. Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran.

Received:17/02/2015**, Revised:**02/03/2015**, Accepted:**27/04/2015

Corresponding author:
Shiva Khezri,
Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran.
E-mail: sh.khezri@urmia.ac.ir

Abstract

Background: Depression is the most common psychological symptoms in multiple sclerosis (MS) patients. The exact cause of the high rate of depression in these patients is unknown, and a combination of neurological factors, including the loss of nerves coverage and psychosocial are involved. The hippocampus is extremely vulnerable to neurological diseases and has an important role in mood disorders such as depression. This study aimed to determine the effects of vitamin D3 on improving depression was conducted in an experimental model of MS.

Materials and Methods: For demyelination induction, 2µl lysolecithin was injected streotaxically into the CA1 area of hippocampus in male rat. Animals treated with vitamin D3, received 5µg/kg vitamin D3 for 7, 14 and 21 days post lesion with intraperitoneal injection. The forced swimming test was applied to determine the depression.

Results: Administration of lysolecithin as the inducer of MS disease caused demyelination and depression. In lysolecithin treated animals the immobility time as an indicator of depression in the forced swimming test on 14 day and 21 day post lesion showed a significant increase compared to the control group. While the administration of vitamin D3 for 14 and 21 days caused improvement of depression compared to the group receiving lysolecithin alone.

Conclusion: It seems prescribing of vitamin D3 at dose of 5µg/kg can improve depression in an experimental model of MS. However, evaluation of effects of vitamin D3 on the depression in MS patients, requires much more extensive studies.

Key words: *Multiple sclerosis, Vitamin D3, Depression, Rat.*