مطالعه حافظه کاری و مرجع فضایی در مدل تجربی بیماری مالتیپل اسکلروزیس پس از درمان با ویتامین D3

سپیده تربالی: کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.Sepideh_tarbali@yahoo.com
* **شیوا خضری**: استادیار فیزیولوژی، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران (*نویسنده مسئول). sh.khezri@urmia.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۵/۵ تاریخ پذیرش: ۹۳/۱۲/۱۱

چکیده

زمینه و هدف: هیپوکمپ، مرکز اصلی یادگیری و حافظه، به بیماری‌های نورولوژیک بسیار آسیب‌پذیر می‌باشد. گزارش‌های متعددی از اختلالات شناختی و حافظه در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (Multiple Sclerosis-MS) منتشر شده است. شیوع MS در مناطقی که مصرف ویتامین D بالا است، کمتر می‌باشد. در بررسی حاضر حافظه کاری و مرجع فضایی در مدل تجربی بیماری MS پس از درمان با ویتامین D3 مورد مطالعه قرار گرفت.

روش کار: برای ایجاد دمیلیناسیون، ۲ میکرولیتر لیزولسیتین به کمک استرئوتاکس در ناحیه CA1 هیپوکمپ موش صحرایی تزریق شد. حیوانات تحت درمان با ویتامین، به مدت ۱۴ و ۲۱ روز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم ویتامین D3 را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. بررسی بافتی فرآیند دمیلیناسیون، با استفاده از رنگ‌آمیزی اختصاصی میلین انجام شد. حافظه کاری و مرجع فضایی توسط دستگاه ماز شعاعی بررسی گردید.

یافته‌ها: تجویز لیزولسیتین به‌عنوان القاکننده بیماری MS سبب دمیلیناسیون و اختلالات حافظه کاری و مرجع فضایی، ۱۴ و ۲۱ روز پس از ضایعه شد. درحالی‌که مصرف ویتامین D3 به مدت ۱۴ و ۲۱ روز منجر به بهبود حافظه کاری و مرجع فضایی در مقایسه با گروه دریافت کننده لیزولسیتین گردید.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تیمار ویتامین D3 قادر به ممانعت از کاهش حافظه کاری و مرجع فضایی در مدل تجربی MS است. بااین‌حال، ارزیابی اثرات مفید ویتامین D3 بر روی حافظه فضایی در بیماران مبتلا بهMS نیازمند مطالعات بالینی بسیار گسترده‌تر می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: مالتیپل اسکلروزیس، ویتامین D3، حافظه کاری، حافظه مرجع فضایی، موش صحرایی

مقدمه

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis)MS یک بیماری مزمن التهابی سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system-CNS) است که مهم‌ترین شاخص آن دمیلینه شدن اعصاب محیطی و مرکزی، آسیب آکسونی و از دست رفتن آن‌ها می‌باشد (۱). با توجه به این‌که در این بیماری، CNS درگیر می‌شود و مشکلات و ناتوانی‌های متعددی را برای بیمار به دنبال دارد، جلوگیری از پیشرفت و کنترل بیماری، ارزشمند می‌باشد. اتیولوژی این بیماری مشخص نیست ولی فاکتورهای محیطی و ژنتیکی در استعداد ابتلا به بیماری نقش دارند (۲).

مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهد که شیوع MS در مناطقی که بیشتر در معرض نور خورشید هستند، به دلیل نقش مهمی که اشعه ماوراءبنفش در تولید ویتامین D دارد، کمتر است. همچنین در جوامعی که غذاهای سرشار از ویتامین D مصرف می‌کنند، شیوع و شدت بیماری کمتر می‌باشد. این مطالعات نشان از ارتباط ویتامین D با این بیماری دارد. اخیراً استفاده از ویتامین D در درمان این بیماری، مورد توجه محققین قرار گرفته است. هر چند مطالعات in vivo و in vitro نشان می‌دهند که ویتامین D3 در کاهش شدت بیماری‌های خود ایمن از جمله MS مؤثر است، ولی هنوز در خصوص چگونگی تأثیر ویتامین D3 بر مهار بیماری، اطلاعات روشنی در دسترس نمی‌باشد (۳).

جهت مطالعه فرضیات مختلف در رابطه با مکانیسم‌های ترمیمی در بیماری MS از مدل‌های حیوانی استفاده می‌شود (۱). دمیلیناسیون موضعی ناشی از مواد شیمیایی مدل مناسبی برای بررسی عوامل مؤثر بر میلیناسیون و دمیلیناسیون است که در بیماری‌های دمیلینه کننده مانند MS اتفاق

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

می‌افتد (۴). در این مطالعه، دترجنت لیزولسیتین برای القای دمیلیناسیون انتخاب شد، زیرا با اثر بر روی سلول‌های میلینه کننده، سبب آسیب به میلین می‌شود و از مرگ سایر سلول‌ها مثل آستروسیت‌ها و آسیب آکسونی جلوگیری می‌کند (۱). طبق پژوهش‌های انجام شده تا به حال از توکسین لیزولسیتین جهت القای دمیلیناسیون موضعی در نواحی مختلف CNS مثل پایک تحتانی مخچه (۵) و عصب بینایی (۶) استفاده شده است.

ناحیه هیپوکمپ به بیماری‌های نورودژنراتیو بسیار حساس و آسیب‌پذیر می‌باشد (۷) و به دلیل داشتن سلول‌های بنیادی عصبی، توانایی تکثیر، تمایز، آسیب‌پذیری و همچنین قابلیت بازسازی ناحیه مناسبی جهت مطالعه‌ی مکانیسم‌های دخیل در فرآیند یادگیری، حافظه و ترمیم عصبی خواهد بود (۸).

حافظه‌های فضایی، شامل حافظه‌های کاری و مرجع، جنبه‌هایی از روندهای شناختی هستند که به‌وسیله آن‌ها توانایی‌های انسان و حیوان مورد ارزیابی واقع شده است (۹). حافظه کاری نوعی از حافظه است که اطلاعات مربوط به آنکه برای انجام فعالیتی مورد استفاده قرار می‌گیرد در طول زمان تغییر نمی‌کند درحالی‌که اطلاعات مربوط به حافظه مرجع برحسب شرایط قابل تغییر است (۱۰).

نقایص شناختی به‌طورمعمول به‌عنوان یکی از عوارض بالینی ناتوان‌کننده در بیماری MS شناسایی شده است. شایع‌ترین نقایص شناختی در میان بیماران مبتلا به MS شامل کاهش سرعت پردازش اطلاعات، کاهش حافظه و اختلال در درک فضایی می‌باشند. اطلاعات به دست آمده از مطالعات تصویربرداری مغناطیسی رزونانس (MRI) در شرایط In-vivo نشان می‌دهند که علاوه بر ماده‌ی سفید، بخش‌های خاکستری مغز به‌ویژه هیپوکمپ نیز دچار دمیلیناسیون و تغییرات ساختاری می‌گردند که این تغییرات ساختاری با اختلال عملکرد در آزمون‌های حافظه تصویری-فضایی همراه می‌شود (۱۱).

سلامت ساختاری و عملکردی نورون‌ها در تشکیل پدیده‌های حافظه و یادگیری از اهمیت به سزایی برخوردار است و نقش ویتامین D در حفظ سلامت نورون‌ها نیز نشان داده شده است (۱۲). امروزه مشخص شده است که بسیاری از ویتامین‌ها به‌ویژه ویتامین D (۱۳) بر پدیده‌های یادگیری و حافظه تأثیرگذارند. اگرچه اطلاعات در این زمینه اندک است، اما نتایج برخی تحقیقات نشان می‌دهند که ویتامین D و فرم فعال آن (کلسیتریول) بر پدیده شناخت مؤثرند (۱۴ و ۱۵). ازآنجایی که در ۲۵ تا ۶۰ درصد بیماران مبتلا به MS اختلال حافظه گزارش شده است (۱۶)، بنابراین تصمیم گرفته شد تا در این مطالعه حافظه کاری و حافظه مرجع فضایی را در مدل تجربی بیماری MS در موش صحرایی نر پس از درمان با ویتامین D3 بررسی گردد.

روش کار

روش مطالعه: در این مطالعه، از موش‌های صحرایی نژاد ویستار در محدوده وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم (خریداری شده از انستیتو پاستور ایران) استفاده شد. حیوانات در هر قفس به‌طور انفرادی تحت شرایط ۱۲ ساعت تاریکی/ روشنایی در دمای کنترل شده اتاق (۲±۲۳) نگهداری شدند که دسترسی کامل به آب و غذا داشتند. در این مطالعه کلیه موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی طبق قوانین مصوب کمیته اخلاق در پژوهش‌های پزشکی رعایت شد. حیوانات به‌طور تصادفی در ۹ گروه قرار گرفتند (n=۸).

۱)گروه کنترل (سالین) که تحت جراحی استرئوتاکسی قرار گرفتند و ۲ میکرولیتر سالین ۰/۹ درصد (حلال لیزولستین) در ناحیه CA1 هیپوکمپ آن‌ها تزریق شد.

۲) گروه کنترل (روغن کنجد) ۱۴ روزه که پس از جراحی استرئوتاکسی، به مدت ۱۴ روز ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد (حلال ویتامین D3) را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

۳) گروه کنترل (روغن کنجد) ۲۱ روزه که پس از جراحی استرئوتاکسی، به مدت ۲۱ روز ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد (حلال ویتامین D3) را به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

۴) گروه کنترل (ویتامین) ۱۴ روزه که پس از

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

جراحی استرئوتاکسی، به مدت ۱۴ روز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم ویتامین D3 را در ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

۵) گروه کنترل (ویتامین) ۲۱ روزه که پس از جراحی استرئوتاکسی، به مدت ۲۱ روز ۵ میکروگرم بر کیلوگرم ویتامین D3 را در ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

۶) گروه لیزولسیتین (۱۴ روزه) که تحت جراحی استرئوتاکسی قرار گرفتند و به‌منظور القای دمیلیناسیون، ۲ میکرولیتر لیزولسیتین(Sigma, USA) ۱ درصد در سالین ۰/۹٪ در ناحیه هیپوکمپ (CA1) دریافت کردند. این گروه ۱۴ روز پس از تزریق لیزولسیتین مورد بررسی قرار گرفتند.

۷) گروه لیزولسیتین (۲۱ روزه) که تحت جراحی استرئوتاکسی قرار گرفتند و به‌منظور القای دمیلیناسیون، ۲ میکرولیتر لیزولسیتین(Sigma, USA) ۱ درصد در سالین ۰/۹٪ در ناحیه هیپوکمپ (CA1) دریافت کردند. این گروه ۲۱ روز پس از تزریق لیزولسیتین مورد بررسی قرار گرفتند.

۸) گروه تحت درمان با ویتامین به مدت ۱۴ روز که پس از جراحی و دریافت ۲ میکرولیتر لیزولسیتین، ۵ میکروگرم بر کیلوگرم ویتامین D3 را در ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد به مدت ۱۴ روز پس از ضایعه به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند.

۹) گروه تحت درمان با ویتامین به مدت ۲۱ روز که پس از جراحی و دریافت ۲ میکرولیتر لیزولسیتین، ۵ میکروگرم بر کیلوگرم ویتامین D3 را در ۱۵۰ میکرولیتر روغن کنجد به مدت 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 توسط داروی کتامین (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلزین (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی بیهوش شدند (۴). 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 توسط پنبه آغشته به الکل ۷۰ درصد تمیز و سپس یک برش طولی ۱/۵ سانتی‌متری در پوست جمجمه در حدفاصل دو چشم تا برآمدگی استخوان پس‌سری ایجاد گردید. عضلات و بافت‌های سطح جمجمه برداشته شد و سطح استخوان تمیز و خشک گردید تا محل درزها (برگما، لامبدا و ساجیتال) نمایان گردد. مختصات ناحیه CA1 هیپوکمپ (۱۷) با توجه به اطلس پاکسینوس (۳/۲ +=DV و ۲/۲ ±=ML، ۳/۸- =AP) تعیین گردید. سپس سوراخی به قطر ۱/۵ میلی‌متر توسط متهٔ دندان‌پزشکی در آن نقطه ایجاد گردید. پرده سخت‌شامه با نوک سوزن برداشته شد و یک نوبت تزریق مستقیم ۲ میکرولیتر لیزولسیتین (۱۸) (با سرعت ۱ میکرولیتر در هر دقیقه) با استفاده از سرنگ همیلتون در ناحیه CA1 صورت گرفت. جهت اطمینان از فراهم نمودن زمان لازم برای انتشار لیزولسیتین، سوزن تزریق به مدت ۵ دقیقه در محل تزریق نگه داشته می‌شد تا مایع به‌طور کامل به فضاهای بافتی نفوذ کند. پس از جراحی هر حیوان به‌طور انفرادی در قفس نگهداری شد. حیوانات گروه تحت درمان با ویتامین D3، ۵ میکروگرم بر کیلوگرم ویتامین D3 را به مدت ۱۴ و ۲۱ روز پس از القای دمیلیناسیون توسط لیزولسیتین به صورت داخل صفاقی دریافت نمودند. همچنین از روغن کنجد به‌عنوان حلال ویتامین استفاده گردید (۱۹).

بررسی حافظه کاری و مرجع فضایی توسط دستگاه ماز شعاعی ۸ بازویی: دستگاه ماز شعاعی شامل ۸ بازوی کاملاً یکسان است که به صورت شعاعی از یک صفحه مرکزی کوچک دایره‌ای شکل منشعب می‌شوند. ظروف غذا در کف هر بازو قرار داده شد تا تکه‌های غذا در آنجا ریخته شود که این امر به‌منظور کم کردن قابلیت دید از مرکز است. چندین علامت قابل دید مانند پوسترها و کاغذهای رنگی با اشکال مختلف روی دیوار قرار می‌گیرند. این علائم به حیوان جهت پیدا کردن

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

غذا کمک می‌کنند. حیوان در تمامی روزهای آموزش و آزمون در یک‌جهت ثابت قرار گرفت تا شرایط برای تمامی حیوانات یکسان باشد. به‌منظور فراهم آوردن انگیزه لازم برای جستجو کردن حیوان، میزان غذای حیوان تا حدی کاهش یافت که میزان وزن موش‌ها به ۸۵ درصد وزن آن‌ها در حالت تغذیه نرمال برسد. یک ورود به بازو زمانی ثبت می‌شود که ۴ اندام حرکتی حیوان وارد بازو شود. آزمایش‌های رفتاری در گروه‌های کنترل (کنجد و ویتامین) و گروه تحت درمان با ویتامین D3، پس از تجویز داخل صفاقی روغن کنجد و ویتامین D3 انجام گرفت. در روز اول به حیوان اجازه داده شد تا ۵ دقیقه به‌منظور آشنایی با محیط، دستگاه ماز را آزادانه بگردد که به این مرحله، مرحله خوگیری گویند. در این مرحله هیچ‌گونه غذایی در دسترس حیوان قرار نگرفت. روزهای دوم و سوم به‌عنوان جلسات آموزش شامل دو جلسه در هر روز به مدت ۵ دقیقه بود که در دو نوبت صبح و عصر انجام شد. در این مرحله غذا در چهار بازوی ثابت (بازوهای ۱، ۲، ۴ و ۷) قرار گرفت (۲۰). بعد از اتمام جلسات آموزش، جلسات آزمون به مدت ۵ دقیقه با قرار دادن غذا در بازوهای مذکور شامل یک جلسه در هر روز طی روزهای یازدهم تا چهاردهم و هجدهم تا بیست و یکم انجام شد (۲۱). اطلاعات به‌وسیله یک دوربین دیجیتال نصب شده در بالای رادیال ماز ثبت شد. پس از اتمام آزمون‌های رفتاری فیلم به کامپیوتر منتقل شد و اطلاعات ثبت شده شامل زمان سپری شده جهت اولین ورود به بازوهای محتوی غذا، تعداد ورود مجدد به بازوهای حاوی غذا به‌عنوان معیاری جهت بررسی خطای حافظه کاری و تعداد ورود به بازوهای فاقد غذا به‌عنوان معیاری جهت بررسی خطای حافظه مرجع یادداشت گردید (۲۲ و ۲۳).

بافت‌شناسی: حیوانات در گروه‌های آزمایشی مختلف در روزهای مورد نظر (۱۴ و ۲۱ پس از تزریق)، با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلزین بیهوش شدند و عمل پرفیوژن به‌منظور خارج نمودن خون درون رگ‌ها از طریق بطن چپ با بافر فسفات سالین (PBS) ۰/۱ مولار و پارافرمالدهید (PFA) ۴ درصد انجام شد. سپس مغز حیوان از جمجمه جدا و برای بهتر فیکس شدن به مدت ۲۴ ساعت در پارافرمالدهید ۴ درصد در دمای ۴ سانتی گراد نگهداری شد. پس از پاساژ نمونه بلوک‌های پارافینی تهیه و برش‌های کرونال ۵ میکرونی از نمونه‌ها تهیه شد. سپس برش‌ها با رنگ‌آمیزی اختصاصی میلین Luxol Fast Blue و Crysel Fast Violet رنگ‌آمیزی شدند (۲۴). مقاطع بافتی تهیه شده توسط میکروسکوپ نوری بررسی شدند تا موقعیت دقیق محل تزریق لیزولسیتین در ناحیه CA1 تائید شود (شکل ۱). نتایج به دست آمده از هر حیوان در مطالعات رفتاری، تنها در صورتی جهت تجزیه و تحلیل آماری پذیرفته می‌شد که محل تزریق در ناحیه CA1 قرار داشت.

آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام گرفت. از آنالیز واریانس داده‌های تکراری (Repeated measure ANOVA) (۲۱) برای تجزیه تحلیل داده‌ها استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (Mean±SEM) ارائه شد و $p<0/05$ به‌عنوان حداقل سطح معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد.

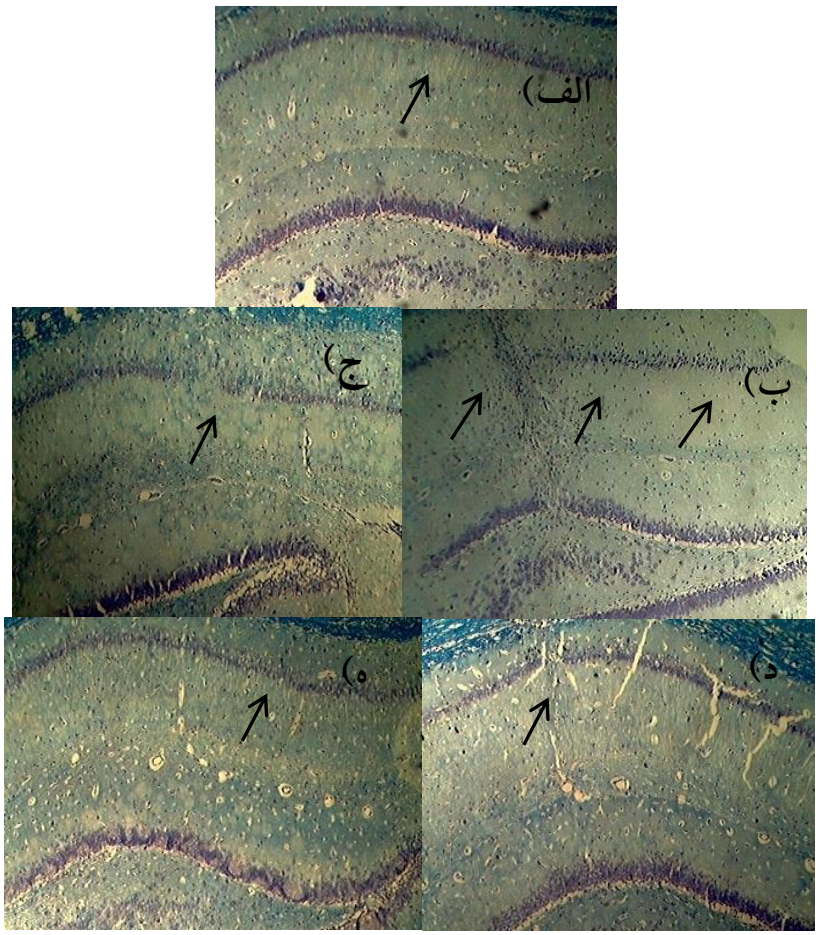
یافته‌ها

یافته‌های این پژوهش اختلاف معناداری را بین گروه‌های کنترل سالین، روغن کنجد و ویتامین در مطالعات رفتاری نشان ندادند. از این رو میانگین داده‌های سه گروه محاسبه و به‌عنوان گروه کنترل ارائه شد.

نتایج بافت‌شناسی: مطالعه هیستولوژیک ناحیه CA1 هیپوکمپ نشان داد که در گروه کنترل ناحیه CA1 هیپوکمپ سالم بوده و هیچ دمیلیناسیونی مشاهده نگردید. لیزولسیتین در ۱۴ و ۲۱ روز پس از تزریق موضعی موجب دمیلیناسیون مشخص و وسیعی در ناحیه CA1 هیپوکمپ گردید (شکل ۱).

نتایج مطالعات رفتاری طی روزهای ۱۴-۱۱: تجزیه تحلیل آماری داده‌ها (آنالیز واریانس داده‌های تکراری) نشان داد که گروه لیزولسیتین در روزهای یازدهم ($p=0/04$)، دوازدهم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]



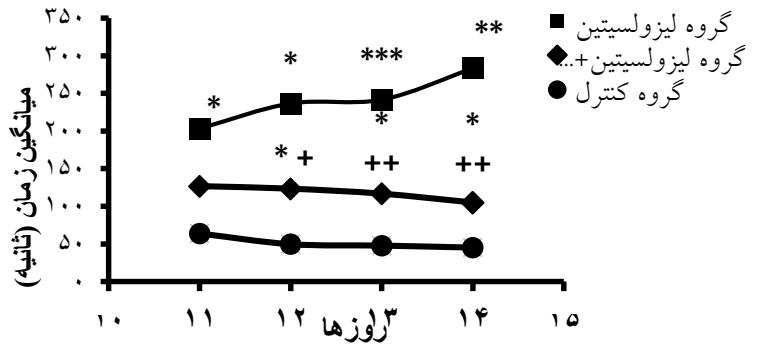
شکل ۱- رنگ آمیزی اختصاصی میلین (لوگزول فست بلو و کریزل فست ویولت) از بافت هیپوکمپ در مقاطع تهیه شده از مغز حیوانات در گروه ها و زمان های متفاوت. فلش ها ناحیه تزریق در هیپوکمپ (ناحیه CA1) را نشان می‌دهند. الف) در گروه کنترل هیچ دمیلیناسیون دیده نشد. ب) در گروه لیزولسیتین(۱۴ روز پس از تزریق لیزولستین) ج) در گروه تحت درمان با ویتامین D3 به مدت ۱۴ روز د) در گروه لیزولسیتین (۲۱ روز پس از تزریق لیزولستین) ه) در گروه تحت درمان با ویتامین D3 به مدت ۲۱ روز.

(p=۰/۰۱۹)، سیزدهم (p=۰/۰۰۱) و چهاردهم (p=۰/۰۰۵) در مقایسه با گروه کنترل زمان بیشتری را برای یافتن بازوهای حاوی غذا سپری کردند که نشان‌دهنده اثر تخریبی لیزولسیتین به‌عنوان القاکننده بیماری MS بر روی حافظه فضایی می‌باشد. همچنین در گروه تحت درمان با ویتامین در مقایسه با گروه کنترل در روزهای دوازدهم (p=۰/۰۲)، سیزدهم (p=۰/۰۴) و چهاردهم (p=۰/۰۲) اختلاف معناداری مشاهده شد. درحالی‌که گروه تحت درمان با ویتامین نسبت به گروه لیزولسیتین زمان کمتری را جهت اولین ورود به بازوی حاوی غذا سپری کردند؛ به‌طوری‌که بین این دو گروه در روزهای دوازدهم (p=۰/۰۳)، سیزدهم (p=۰/۰۰۵) و چهاردهم (p=۰/۰۰۶) اختلاف معناداری مشاهده شد (نمودار ۱).

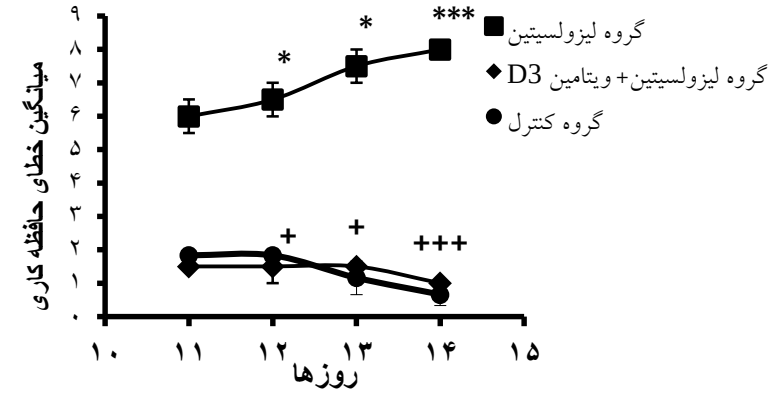
از طرفی نتایج نشان داد که تزریق لیزولسیتین موجب افزایش معنادار خطای حافظه کاری طی روزهای دوازدهم (p=۰/۰۳)، سیزدهم (p=۰/۰۳) و چهاردهم (p=۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل گردید. بااین‌وجود، تزریق ۱۴ روز ویتامین D3 در گروه تحت درمان منجر به کاهش معنادار خطای حافظه کاری نسبت به گروه لیزولسیتین طی روزهای دوازدهم (p=۰/۰۵)، سیزدهم (p=۰/۰۲) و چهاردهم (p=۰/۰۰۱) شد (نمودار ۲).

با بررسی میانگین‌های خطای حافظه مرجع مشخص گردید که طی روزهای دوازدهم (p=۰/۰۱۷)، سیزدهم (p=۰/۰۲) و چهاردهم (p=۰/۰۰۱) میزان خطای حافظه مرجع در گروه لیزولسیتین نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری داشت. درحالی‌که تزریق ویتامین به

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]



نمودار ۱- مقایسه میانگین زمان سپری شده جهت اولین ورود به بازوی محتوی غذا در گروه‌های مختلف طی روزهای۱۴-۱۱ آزمون. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین بیان شده است. p<۰/۰۵* و p<۰/۰۱** و p<۰/۰۰۱*** در مقایسه با گروه کنترل (سالین، روغن کنجد و ویتامین) و p<۰/۰۵+ و p<۰/۰۱++ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.



نمودار ۲- مقایسه میانگین خطای حافظه کاری درگروه های مختلف طی روزهای۱۴-۱۱ آزمون. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین بیان شده است. p<۰/۰۵* و p<۰/۰۰۱*** در مقایسه با گروه کنترل(سالین، روغن کنجد و ویتامین) و p<۰/۰۵+ و p<۰/۰۰۱+++ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.

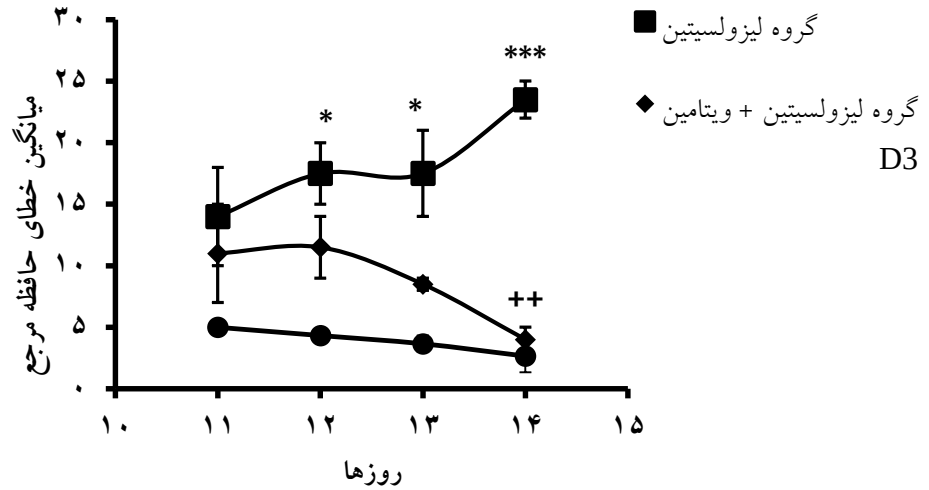
مدت ۱۴ روز نسبت به گروه لیزولسیتین در روز چهاردهم (p=۰/۰۰۲) خطای حافظه مرجع را به‌طور معناداری کاهش داد (نمودار ۳).

نتایج مطالعات رفتاری طی روزهای ۲۱-۱۸: زمان سپری شده در طی روزهای نوزدهم (p=۰/۰۳)، بیستم (p=۰/۰۰۹) و بیست و یکم (p=۰/۰۴) توسط گروه لیزولسیتین نسبت به گروه کنترل افزایش نشان داد. همچنین در گروه تحت درمان با ویتامین در مقایسه با گروه کنترل در روزهای نوزدهم (p=۰/۰۰۸)، بیستم (p=۰/۰۳) و بیست و یکم (p=۰/۰۲) اختلاف معناداری مشاهده شد. گروه تحت درمان با ویتامین نسبت به گروه لیزولسیتین زمان کمتری را برای یافتن بازوهای محتوی غذا سپری کردند که در روزهای نوزدهم (p=۰/۰۰۱)، بیستم (p=۰/۰۲) و بیست و یکم (p=۰/۰۴) اختلاف معناداری بین گروه‌های مذکور مشاهده شد (نمودار ۴).

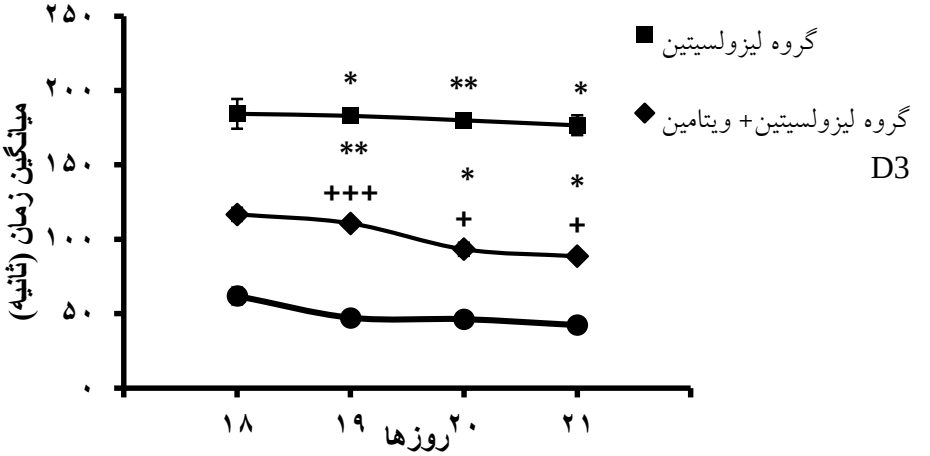
مقایسه میانگین خطای حافظه کاری طی روزهای هجدهم تا بیست و یکم در گروه لیزولسیتین و گروه تحت درمان با ویتامین نسبت به گروه کنترل اختلاف معناداری را نشان نداد. درحالی‌که در گروه‌های تحت درمان با ویتامین به مدت ۲۱ روز، خطای حافظه کاری در روزهای بیستم (p=۰/۰۱۳) و بیست و یکم (p=۰/۰۱۵) نسبت به گروه لیزولسیتین کاهش معناداری را داشت (نمودار ۵).

تزریق لیزولسیتین در روزهای بیستم (p=۰/۰۰۴) و بیست و یکم (p=۰/۰۲) موجب

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]



نمودار۳- مقایسه میانگین خطای حافظه مرجع درگروه های مختلف طی روزهای۱۴-۱۱ آزمون. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین بیان شده است. p<۰/۰۵* و p<۰/۰۰۱*** در مقایسه با گروه کنترل (سالین، روغن کنجد و ویتامین) و p<۰/۰۱++ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.



نمودار۴- مقایسه میانگین زمان سپری شده جهت اولین ورود به بازوی محتوی غذا در گروه‌های مختلف طی روزهای۲۱-۱۸ تست. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین بیان شده است. p<۰/۰۵* و p<۰/۰۱** در مقایسه با گروه کنترل(سالین، روغن کنجد و ویتامین) و p<۰/۰۵+ و p<۰/۰۰۱+++ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.

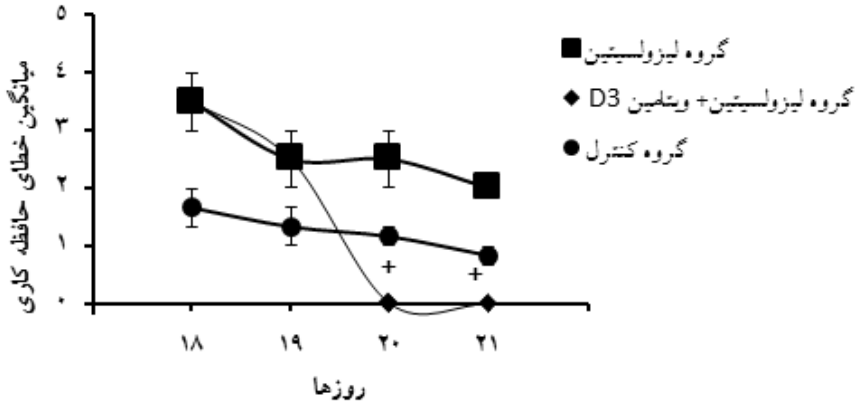
افزایش معنادار خطای حافظه مرجع در مقایسه با گروه کنترل گردید. بااین‌وجود، تزریق ۲۱ روز ویتامین D3 در گروه تحت درمان نسبت به گروه لیزولسیتین در روزهای بیستم (p=۰/۰۴) و بیست و یکم (p=۰/۰۲) منجر به کاهش معنادار خطای حافظه مرجع شد (نمودار ۶).

بحث و نتیجه‌گیری

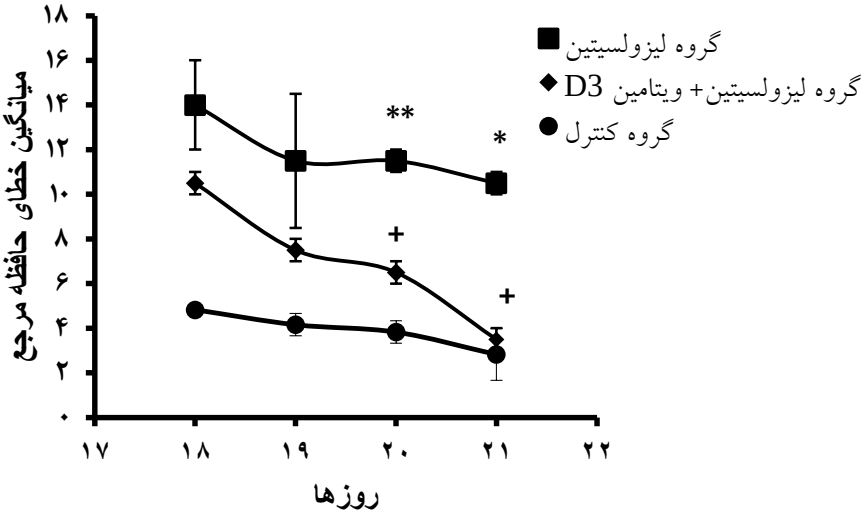
در این مطالعه ما مدلی را تکوین داده‌ایم که با استفاده از لیزولسیتین قادر به القا هدفمند دمیلیناسیون در ناحیه CA1 هیپوکمپ بوده و با بهره‌گیری از مطالعات رفتاری تغییرات ناشی از دمیلیناسیون ردیابی گردد. با استفاده از این مدل تزریق لیزولسیتین منجر به دمیلیناسیون آشکار در ناحیهCA1 هیپوکمپ گردید. نتایج مطالعه حاضر مبنی بر تأثیر لیزولسیتین در تخریب میلین، با نتایج به دست آمده از مطالعات انجام گرفته توسط Makinodan و همکاران (۲۵)، Mozafari و همکاران (۴) و Pourabdolhossein و همکاران (۱) هم‌راستا است.

تشکیلات ساختاری هیپوکامپ به‌عنوان یکی از مهم‌ترین بخش‌های خاکستری CNS در بیماری

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]



نمودار ۵- مقایسه میانگین خطای حافظه کاری درگروه های مختلف طی روزهای۲۱-۱۸ آزمون. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین بیان شده است. p<۰/۰۵+ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.



نمودار۶- مقایسه میانگین خطای حافظه مرجع درگروه‌های مختلف طی روزهای۲۱-۱۸ آزمون. نتایج به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین بیان شده است. p<۰/۰۵* و p<۰/۰۱** در مقایسه با گروه کنترل (سالین، روغن کنجد و ویتامین) و p<۰/۰۵+ در مقایسه با گروه لیزولسیتین در نظر گرفته شده است.

MS تحت تأثیر قرار می‌گیرد (۱۶). نقایص شناختی یکی از مهم‌ترین تعیین‌کننده‌های کیفیت زندگی مبتلایان به این بیماری محسوب می‌شود (۲۶). توافق گسترده‌ای وجود دارد که حافظه فضایی (حافظه کاری و مرجع) به سلامت هیپوکمپ بستگی دارد، به‌طوری‌که مطالعات نشان داده که آسیب هیپوکمپ منجر به اختلالاتی در حافظه فضایی می‌شود (۲۰ و ۲۷).

تحقیق حاضر نشان داد که تزریق لیزولسیتین به صورت مستقیم به تشکیلات هیپوکمپ (ناحیه CA1) عملکرد یادگیری و حافظه فضایی وابسته به هیپوکمپ را دچار اختلال می‌کند، به‌طوری‌که منجر به افزایش معنادار زمان سپری شده جهت اولین ورود به بازوی محتوی غذا، افزایش خطاهای حافظه کاری و مرجع فضایی در گروه‌های لیزولسیتین نسبت به گروه کنترل گردید. این نتایج می‌تواند به دلیل دمیلیناسیون وسیع ناحیه CA1 هیپوکمپ متعاقب تزریق لیزولسیتین و ایجاد اختلالات حافظه کاری و مرجع فضایی باشد. مطالعه فارماکولوژی نشان داده که لیزولسیتین باعث تخریب حافظه و یادگیری در مدل‌های مختلف یادگیری می‌شود (۲۸). همچنین

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

Makinodan و همکاران در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که تزریق لیزولسیتین به ناحیه هیپوکمپ پشتی منجر به اختلالات رفتاری می‌گردد (۲۵) که با نتایج مطالعه حاضر مطابقت دارد.

مطالعات انجام گرفته توسط Kim و همکاران (۲۹)، Ziehn و همکاران (۳۰) و Nizri و همکاران (۳۱) در مدل انسفالومیلیت خود ایمن تجربی (Encephalomyelitis Autoimmune Experimental) EAE) حاکی از اختلال حافظه فضایی در مدل‌های تجربی بیماری MS می‌باشد. همچنین یافته‌های دیگری که با نتایج مطالعه حاضر مبنی بر اختلال حافظه فضایی متعاقب تزریق موضعی گلیوتوکسین در ناحیه CA1 هیپوکمپ همسو می‌باشد، مطالعات انجام گرفته شده توسط RahimluyMarjani و همکاران در سال ۲۰۱۴ (۳۲) و Ghaffari و همکاران در سال ۲۰۱۳ (۳۳) می‌باشد. در مطالعات مذکور به‌منظور القای MS از گلیوتوکسین اتیدیوم بروماید و جهت بررسی حافظه فضایی از ماز آبی موریس استفاده شده است.

حضور گیرنده‌های ویتامین D در نواحی درگیر در یادگیری و حافظه به اثبات رسیده است (۹). همچنین مطالعات انجام شده به‌وسیله محققین در مورد اثرات ویتامین D در سیستم عصبی حاکی از آن است که این ویتامین نقش تعیین‌کننده‌ای در پدیده‌های شناختی ایفا می‌کند (۳۴)؛ به‌طوری‌که آزمایش‌های انجام شده توسط Taghizadeh و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان داد که عملکرد فضایی در رت‌هایی با کمبود ویتامین D3 نسبت به موش‌های دریافت کننده ویتامین D3 ضعیف‌تر می‌باشد. همچنین نشان داده‌اند که میزان خطاهای آزمایش در آزمون رفتاری ماز آبی موریس در گروه دریافت‌کننده‌ی ویتامین D3 نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است (۳۵).

هم‌راستا با یافته‌های Taghizadeh و همکاران در سال ۲۰۱۳، در مطالعه حاضر تجویز ویتامین D3 به مدت ۱۴ و ۲۱ روز موجب کاهش معنادار پارامترهای خطای حافظه کاری و خطای حافظه مرجع نسبت به گروه‌های لیزولسیتین در این روزها گردید که نشان‌دهنده‌ی این است که درمان طولانی‌مدت با ویتامین D3 اختلالات حافظه کاری و مرجع فضایی ایجاد شده در اثر تزریق لیزولسیتین را بهبود بخشیده است.

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مصرف ویتامین D باعث کاهش دمیلیناسیون در مدل‌های تجربی MS (۱۶ و ۳۶) و شدت بیماری در بیماران مبتلا به MS می‌گردد (۳۷). لذا این نظریه پیشنهاد می‌شود که در مطالعه حاضر، ویتامین D می‌تواند با کاهش دمیلیناسیون در بهبود اختلالات حافظه کاری و مرجع فضایی ایجاد شده متعاقب دمیلیناسیون موضعی القا شده توسط لیزولسیتین نقش داشته باشد.

شواهدی وجود دارند که نشان می‌دهند استرس اکسیداتیو در اختلالات دمیلینه کننده نظیر MS نقش دارد. افزایش استرس اکسیداتیو اثرات مضری را بر عملکرد سیستم عصبی اعمال می‌کند که با بیماری‌های تحلیل برنده‌ی CNS و نقایص شناختی ایجاد شده در آن‌ها، ارتباط دارد (۳۸)؛ به‌طوری‌که نشان داده شده که افزایش استرس اکسیداتیو در گونه‌های مختلف حیوانی تخریب نورونی را تسریع کرده (۳۹) و عملکردهای شناختی و یادگیری را کاهش می‌دهد (۴۰). از طرف دیگر مشاهده شده که در بیماری‌های نورودژنراتیو سطوح آنتی‌اکسیدان‌های بافت مغز و مایع مغزی نخاعی تغییر می‌یابد (۴۱)، لذا درمان آنتی‌اکسیدانی می‌تواند مفید واقع شود. مطالعات متعددی اثرات مؤثر ویتامین D3 را در برابر استرس اکسیداتیو نشان داده‌اند (۴۲). در مطالعه قبلی‌مان نقش آنتی‌اکسیدانی ویتامین D3 در مدل تجربی بیماری MS مشخص گردید. به‌طوری‌که نشان دادیم که تزریق ویتامین D3 به مدت ۷ روز، باعث کاهش وضعیت استرس اکسیداتیو متعاقب تزریق لیزولسیتین می‌شود (۴۳)؛ بنابراین ویتامین D3 از طریق اثر حفاظتی خود در برابر آسیب اکسیداتیو می‌تواند در بهبود اختلالات شناختی ایجاد شده در مدل تجربی بیماری MS مؤثر واقع گردد.

مطالعه دیگری که توسط مسیبی و همکاران در سال ۲۰۰۶ انجام گرفته نشان داد که ویتامین D3 در موش‌های مبتلا به EAE از طریق مهار تولید

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

نیتریک اکساید، تعدیل پاسخ‌های ایمنی و کاهش ارتشاح لوکوسیت‌ها به مغز سبب کاهش شدت بیماری، علائم کلینیکی و تعدیل بیماری می‌گردد (۱۹). در هر صورت مکانیسم دقیق اثر ویتامین D در جلوگیری از بیماری یا کاهش شدت علائم بالینی بیماری مشخص نیست. پاره‌ای مطالعات نشان داده که ویتامین D3 با اثر ایمونومدولاتوری موجب مهار پاسخ های ایمنی می‌شود و معتقدند که ویتامین D از این طریق مانع ایجاد MS یا EAE می‌شود(۴۴). از طرفی ثابت شده که ویتامین D می‌تواند از طریق فعال‌سازی سلول‌های الیگودندروسیت موجب بهبود علائم بیماری MS گردد (۴۵).

همچنین نشان داده شده است که ویتامین D می‌تواند با دخالت در تعادل کلسیم درون‌سلولی از دژنره شدن نورون‌ها که همراه با اختلالات شناختی است، جلوگیری نماید (۴۶). در هر صورت در خصوص عملکرد ویتامین D3 در مهار بیماری MS مکانیسم‌های متعددی را مطرح می‌کنند؛ بنابراین اثرات این ویتامین در CNS دیدگاه جدیدی را برای توان درمانی این ویتامین در عرصه سلامت پدید می‌آورد.

از محدودیت‌های مطالعه حاضر، عدم بررسی وسعت و شدت دمیلیناسیون القا شده توسط لیزولسیتین و همین‌طور عدم بررسی وسعت و شدت دمیلیناسیون احتمالی القا شده توسط تزریق داخل صفاقی ویتامین D3 می‌باشد. بااین‌حال، ارزیابی اثرات مفید ویتامین D3 بر روی حافظه کاری و مرجع فضایی در بیماران مبتلا به MS، نیازمند مطالعات بالینی بسیار گسترده‌تر می‌باشد.

یافته‌های مطالعه حاضر نشان می‌دهد که تزریق موضعی گلیوتوکسین لیزولسیتین به تشکیلات هیپوکمپ (ناحیه CA1) عملکرد حافظه کاری و مرجع فضایی وابسته به هیپوکمپ را دچار اختلال می‌کند. این ضعف در عملکرد رفتاری می‌تواند ناشی از دمیلیناسیون ناحیه CA1 هیپوکمپ باشد. بااین‌حال، تزریق داخل صفاقی ویتامین D3 اختلالات حافظه کاری و مرجع فضایی القا شده را بهبود بخشید. بنابراین پیشنهاد می‌شود ویتامین D3 می‌تواند در بهبود اختلالات شناختی به وجود آمده طی بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از جمله MS مورد توجه قرار گیرد.

منابع

1. 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- 79. Persian.

2.Sorensen PS. Multiple sclerosis: pathophysiology revisited. Lancet Neurol. 2005; 4(1):9-10.

3. Van Amerongen BM, Dijkstra CD, Lips P, Polman CH. Multiple sclerosis and vitamin D: An update. Eur J ClinNutr. 2004; 58(8):1095-109.

4. 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;13:138-50.

5. Lachapelle F, Bechelin C, Moissonnier P, Nait-Oumesmar B, Fontaine D, Baron-Van Evercooren A. Failure of remyelination in the non humanprimateoptic nerve**.** Brain Pathol. 2005;15(3):198-207.

6. Kotter MR, Li WW, Zhao C, Franklin RJM. Myelin impairs CNS remyelination by inhibiting oligodendrocyte precursor cell differentiation**.** J Neurosci. 2006;26:328-32.

7. Nakatomi H, Kuriu T, Okabe S, Yamamoto S, Hatano O, Kawahara N, et al. Regeneration of hippocampal pyramidal neurons after ischemic brain injury by recruitment of endogenous neural progenitors. Cell. 2002;110:429-41.

8.Choopani S, Moosavi M, Naghdi N. Involvement of nitric oxide in insulin induced memory improvement. Peptides Sci. 2008;29:898-903.

9. Taghizadeh M, Jazayeri A, Salami M, Ashraghian M, Talaei Zavareh SA. [Effect of vitamin D deficiency and calcitriol supplementation on adult rats' learning and memory in Morris water maze]. Feyz. 2010;13(4):251-60. Persian.

10. Gresack JE, Frick KM. Male mice exhibit better spatial working and reference memory than females in a water-escape radial arm maze task. Brain Res. 2003; 2(1):98-107.

11. Glanz BI, HealyBC, Hviid LE, Chitnis T, Weiner HL. Cognitive deterioration in patients with early multiple sclerosis: a 5-year study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012;83(1):38-43.

12. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Calcium absorption across epithelia. Physiol Rev. 2005;

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

85(1):373- 422.
13. Przybelski RJ, Binkley NC. Is vitamin D important for preserving cognition? A positive correlation of serum 25-hydroxyvitamin D concentration with cognitive function. Arch Biochem Biophys. 2007;460:202-5.
14. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and neurocognitive dysfunction: Preventing "Decline? Mol Aspects Med. 2008; 29(6):415-22.
15. McCann JC, Ames BN. Is there convincing biological or behavioral evidence linking vitamin D deficiency to brain dysfunction? FASEB J. 2008;22: 982-1001.
16. Goudarzvand M, Javan M, Mirnajafizadeh J, Mozafari S**.** Vitamins E and D attenuate demyelination and potentiate remyelination processes of hippocampal formation of rats following local injection of ethidium bromide. Cell Mol Neurobiol. 2010;30:289-99.
17. 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):60-7. (Persian).
18. 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;36:188795.
19. 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.
20. He J, Yamada K, Nakajima A, Kamei H, Nabeshima T. Learning and memory in two different reward tasks in a radial arm maze in rats. Behav Brain Res. 2002;134:139-48.
21. MC Gurk SR, Lvin ED, Butcher LL. Radial-arm maze performance in rats is impaired by a combination of nicotinic- cholinergic and D2 dopaminergic antagonist drugs. Psychpharmacol. 1989;99(3):371-3.
22. Tarragon E, Lopez L, Ros-Berna F, Yuste J.E, Ortiz-Cullera V, Martin E, et al. The Radial Arm Maze (RAM) for the evaluation of working and reference memory deficits in the diurnal rodent Octodondegus. Proceedings of Measuring Behavior. 2012;98-100.
23. Niewoehner B, Single FN, Hvalby Q, Jensen V, Meyerzum Alten Borgloh S, Seeburg PH, et al. Impaired spatial working memory but spared spatial reference memory following functional loss of NMDA receptors in the dentate gyrus. EUR J Neurosci. 2007;25:83746.
24. Pistorio A, Hendry S, Wang X.A. modified technique for high-resolution staining of myelin.Neurosci Meth. 2006; 53: 135–146.
25. Makinodan M, Tatsumi K, Okuda H, Manabe T, Yamauchi T, Noriyama Y, et al. Lysophosphatidylcholine induces delayed myelination in the juvenile ventralhippocampus and behavioral alterations in adulthood. Neurochem Int. 2008;53: 374-81.
26. Ziehn MO, Avedisian AA, Dervin SM, Umeda EA, O'Dell TJ, Oskuhl RR. Therapeutic testosterone administration preserves excitatory synaptic transmission in the hippocampus during autoimmune demyelinating disease. J Neurosci. 2012;32: 12312- 24.
27. Longstaff A, editor. Neuroscience. First published, Biddies LTD, Guild Ford Press; 2000. p. 375-99.
28. Wallace VC, Cottrell DF, Brophy PJ, Fleetwood-Walker SM. Focal lysolecithin-induced demyelination of peripheral afferents results in neuropathic pain behavior that is attenuated by cannabinoids. J Neurosci. 2003;23:3221-33.
29. Kim D, Hao J, Liu R, Turner G, Shi FD, Rho JM. Inflammation-mediated memory dysfunction and effects of a ketogenic diet in a murine model of multiple sclerosis. PLoS ONE. 2012;7:35476.
30. Ziehn MO, Avedisian AA, Tiwari-Woodruff S, Voskuhl RR. Hippocampal CA1 atrophy and synaptic loss during experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE. Lab Invest. 2010; 90:774-86.
31. Nizri E, Irony-Tur-Sinai M, Faranesh N, Lavon I, Lavi E, Weinstock M, et al. Suppression of neuroinflammation and immunomodulation by the acetylcholinesterase inhibitor rivastigmine. J Neuroimmunol. 2008;203:12-22.
32.RahimluyMarjani Z, Hatami H, AliHemmati AR**. [**The investigation of the role of nitric oxide system in the spatial memory of rats in experimental model of multiple sclerosis]. Razi J Med Sci. 2014;20(117):49-58. (Persian).
33.GhaffariSh, HatamiNemati H, Dehghan Gh. [Protective effect of short-term administration of ethanolic saffron extract on improvement of cognitive deficits and decrement of lipid peroxidation induced by ethidium bromide in experimental models of MS]. PhysiolPharmacol. 2013;17(3):315-27.Persian.
34. Annweiler C, Schott AM, Rolland Y, Blain H,Herrmann FR, Beauchet O. Dietary intake of vitamin D and cognition in older women: a large population based study. Neurology. 2010; 75(20):1810-6.
35. Taghizadeh M, Talaei SA, Salami M. Vitamin D Deficiency impairs spatial learning in adult rats. Iran Biomed J. 2013;17(1):42-8.
36.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.
37. Tajouri L, Ovcaric M, Curtain R, Johnson MP,

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

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.

38. Abdel-Salam OME, Khadrawy YA, Salem NA, Sleem AA. Oxidative stress in a model of toxic demyelination in rat brain: the effect of piracetam and vinpocetine. Neurochem Res. 2011; 36:1062-72.

39. Esposito E, Rotilio D, Di Matteo V, Di Giulio C, Cacchio M, Algeri S. A review of specific dietary antioxidant and effects on biochemical mechanism related to neurodegenerative processes. Neurobiol Aging. 2002; 23:719-35.

40. Bishop NA, Lu T, Yankner BA. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. Nature. 2010; 464: 529-535.

41. Liang Zahang H, Jiang WU. Role of vitamin D in immune responses and autoimmune disease, with emphasis on its role in sclerosis. Neurosci. 2010; 26:445-54.

42. 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.

43. 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):449-60. (Persian)

44. May E, Asadullah K, Zugel U. Immunoregulation through 1, 25- dihydroxyvitamin and its analogs. Curr Drug Targets Inflamm Allergy. 2004;3(4):377-93.

45. Faridar A, Eskandari G, Sahraian MA, Minagar A, Azimi A. Vitamin D and multiple sclerosis: a critical review and recommendations on treatment. Acta Neurol Belg. 2012;112(4):327-33.

46. Brewer LD, Porter NM, Kerr DS, Landfield PW, Thibault O. Chronic 1 alpha,25-(OH)(2) vitamin D-3 treatment reduces Ca2+-mediated hippocampal biomarkers of aging. Cell Calcium. 2006;40:277-86.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]

The study of spatial working and reference memory in experimental model of multiple sclerosis after treatment with vitamin D3

Sepideh Tarbali, MSc, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran. Sepideh_tarbali@yahoo.com
***Shiva Khezri,** PhD, Department of Biology, Faculty of Science, Urmia University, Urmia, Iran (*Corresponding author). sh.khezri@urmia.ac.ir

Abstract

Background: The hippocampus, a vital center for learning and memory, is extremely vulnerable to neurological diseases. Several reports of cognitive and memory impairment have been published in patients with Multiple sclerosis (MS). The prevalence of MS is highest where environmental supply of vitamin D is low. In the present study spatial working memory and reference memory after treatment with vitamin D3was assessed in an experimental model of MS.

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 14 and 21 days post lesion with intraperitoneal injection. Histological assessments of the demyelination process were done with specific myelin staining. The spatial working memory and reference memory were investigated by radial arm maze.

Results: Administration of lysolecithin as the inducer of MS disease caused demyelination and impairment of spatial working and reference memory at days 14 and 21 post lesion in lysolecithin treated animals. While the administration of vitamin D3 for 14 and 21 days caused improvement of spatial working and reference memory compared to the group receiving lysolecithin alone.

Conclusion: It seems that treatment with vitamin D3 is able to prevent spatial working memory and reference memory reduction in an experimental model of MS. However, evaluation of beneficial effects of vitamin D3 on the spatial memory in MS patients requires much more extensive clinical studies.

Keywords: Multiple sclerosis, Vitamin D3, Working memory, Spatial reference memory, Rat

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-06-26]