

اثر تغییر در ویتامین D رژیم غذایی بر انتقال سیناپسی در مدارهای نورونی

محسن تقی‌زاده^۱، ابوالقاسم جزایری^۲، سید علیرضا طلائی‌زواره^۳، سعیده داوری^۴، محمود سلامی^۵، منصور کشاورز^۶، طاهره مازوچی^۷

^۱استاد یار تغذیه و بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

^۲استاد تغذیه و بیوشیمی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۳کارشناس ارشد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

^۴کارشناس فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

^۵استاد فیزیولوژی، مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

^۶دانشیار فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

^۷استاد یار آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: در سیستم عصبی، یون کلسیم از طریق کانال‌های متعدد اختصاصی و برخی از گیرنده‌های دیگر مانند NMDA، نقش مهمی در جریان انتقال سیناپسی ایفا می‌کند. یکی از مهم‌ترین عوامل جذب روده‌ای و تنظیم‌کننده یون کلسیم، ویتامین D است. این مطالعه با هدف تعیین تأثیر رژیم‌های غذایی فاقد ویتامین D و حاوی مکمل ویتامین D (کلسیتریول) بر روند انتقال سیناپسی در مدارهای نورونی ناحیه هیپوکامپ انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه، ابتدا موش‌های صحرایی نر بالغ جهت ثبت پدیده‌های الکتروفیزیولوژیک در هیپوکامپ انتخاب شدند، و تحت رژیم‌های غذایی نرمال فاقد ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول قرار گرفتند. سپس محل کولترال‌های شافر و نورون‌های ناحیه CA1 به ترتیب جهت تحریک و ثبت در پاسخ‌های پس‌سیناپسی تحریکی میدانی (EPSP) تعیین گردید. همچنین جهت القای تقویت سیناپسی (LTP)، در EPSP، از الگوی تحریک تتانیک استفاده شد. در ادامه، پاسخ‌ها قبل و پس از تحریک تتانیک ثبت شده و تغییرات در دامنه آنها مورد ارزیابی قرار گرفت. برای مقایسه دامنه قبل و بعد از تحریک تتانیک در گروه‌های مختلف از آزمون تی زوج استفاده گردید، و $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این بررسی اختلافی در پاسخ‌های پایه بین سه گروه مورد آزمایش وجود نداشت. از سوی دیگر اعمال تحریک تتانیک، اختلاف بین سه گروه را مشخص نمود؛ به گونه‌ای که در گروه فاقد ویتامین D تقویت مشاهده نشد، ولی در دو گروه دیگر LTP به‌خوبی نشان داده شد. **نتیجه‌گیری:** طبق نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌رسد ویتامین D نقش تعیین‌کننده‌ای در انتقال و تقویت سیناپسی دارد و این نقش به احتمال زیاد از راه تنظیم غلظت یون کلسیم درون سلولی با واسطه مکانیسم‌های مختلف صورت می‌گیرد.

کلید واژه‌ها: ویتامین D؛ القای تقویت سیناپسی؛ کلسیم.

نویسنده مسئول مکاتبات: مرکز تحقیقات فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی: salami-m@kaums.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۸۹/۱۱/۲۷

تاریخ دریافت: ۸۹/۸/۲۰

مقدمه

زیاد مورد استفاده قرار گیرند، افزایشی درازمدت در کارایی آنها بروز می‌کند. این افزایش کارایی باعث تشدید تحریک‌پذیری سلول پس‌سیناپسی شده و می‌تواند برای دقیقه‌ها، ساعت‌ها و حتی

حافظه و یادگیری با ایجاد تغییری درازمدت در فعالیت سلول‌های عصبی همراه است که در آن هرگاه سیناپس‌های خاص به مقدار

روش بررسی

این مطالعه تجربی بر روی ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (۱۳)، با میانگین وزن ۳۰۰-۲۵۰g انجام شد. حیوانات به طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند: ۱- گروه کنترل (CON) با ۱۰ سر، که ترکیب مواد مغذی رژیم غذایی موش های این گروه طبق جدول AIN93 مخصوص موش های بالغ (۱۴)، تنظیم گردید. ۲- گروهی که رژیم غذایی آنها فاقد ویتامین D بود (CON-D)، و ترکیب رژیم غذایی آن از نظر مواد مغذی به غیر از ویتامین D کاملاً مشابه گروه کنترل بود. ۳- گروه دریافت کننده مکمل کلستریول (CON+D) با ۱۰ سر، که رژیم آنها علاوه بر رژیم گروه CON حاوی مکمل کلستریول (به مقدار ۱۰۰۰ng در هر ۱۰۰g غذای خشک) بود.

هر موش به مدت ۸ هفته تحت تیمار با رژیم غذایی خود در یک قفس قرار گرفت. طی دوره آزمایش، حیوانات از نظر وزن و وضعیت بیماری کنترل شدند و آب به طور آزاد در اختیار آنان قرار داده شد. دمای محل نگهداری حیوانات $22 \pm 2^{\circ}\text{C}$ و رطوبت هوا $55 \pm 5\%$ بود. تمامی موش ها در طی دوره بررسی در شرایط تاریکی - روشنایی ۱۲-۱۲ ساعته قرار داشتند. در پایان تیمار، گروه ها جهت انجام آزمایشهای الکتروفیزیولوژی مورد بررسی قرار گرفتند. در صورت مشاهده هرگونه نشانه ای از بیماری و یا کاهش وزن، نمونه ها از مطالعه خارج شدند.

در این بررسی تمامی مواد مغذی از شرکت سیگما خریداری شد، و پس از مخلوط شدن خمیر گردید. سپس به صورت پلیت درآمده و در دمای 8°C خشک شده و تا زمان استفاده در یخچال نگهداری شد. به منظور کنترل میزان دریافت کلستریول، غذای موش ها به صورت روزانه و به مقدار ۱۷-۱۵g در داخل قفس ها قرار داده شد. در نتیجه، دریافت روزانه مکمل کلستریول توسط هر کدام از حیوانات این گروه حدود ۱۷۰-۱۵۰ng بود.

در تمام آزمایشها حیوانات تحت بیهوشی کامل با اورتان (۱/۵g) به ازای هر kg وزن) قرار گرفتند. قبل از انجام جراحی و برای ایجاد بی دردی، ۱ml ترکیب لیدوکائین در زیر پوست سر موش تزریق گردید. سپس با استفاده از قیچی، پوست سر از ناحیه گردن تا نزدیک بینی برداشته شد و تمام بافت ها کنار زده شدند،

هفته ها پایدار بماند (۱). جهت تقویت درازمدت، فعالیت گیرنده های NMDA (N-Methyl-D-aspartate)، و متعاقب آن جریان رو به داخل یون کلسیم لازم است (۲). هرگونه عدم تعادل در مقدار یون آزاد کلسیم منجر به تغییر ولتاژ وابسته به جریان این یون در نورون ها می شود که با اختلال در یادگیری همراه است (۳). مطالعات روی سیستم عصبی حاکی از آن است که ویتامین D می تواند از طرق مختلف از جمله دخالت در تعادل کلسیم درون سلولی نقش تعیین کننده ای در پدیده های شناختی داشته باشد (۴،۵). ویتامین D که از طریق پوست و به مقدار کمتر از طریق رژیم غذایی تأمین می گردد، به طور عمده در کلیه به فرم فعال کلستریول تبدیل می شود (۶). همچنین ممکن است در سلول های مختلف از جمله مغز نیز ساخته شود (۷).

کلستریول می تواند در داخل سلول ها به صورت اتوکرین و یا پاراکرین عمل نماید (۸). کلستریول برای فعالیت به گیرنده اختصاصی خود VDR (Vitamin D Receptor) متصل شده و نواحی خاصی از ژن ها را تنظیم و یا گسترش می دهد. VDR در بسیاری از مناطق مغز به خصوص در نواحی درگیر با حافظه موش صحرایی مانند هیپوکامپ و آمیگدال نیز شناسایی شده است (۵). کلستریول می تواند با دخالت در تعادل یون کلسیم درون سلولی از تخریب شدن نورون ها که با اختلالات شناختی همراه است جلوگیری کند. این عمل از طریق افزایش میزان پروتئین های متصل شونده به کلسیم که نقش مهمی در تعادل یون کلسیم درون سلولی دارند انجام می شود (۹). پروتئین های متصل شونده به کلسیم در سیگنال دهی از سیناپس ها برای فراخوانی و انتقال سریع کلسیم درون سلولی، انعطاف پذیری سیناپس ها و شکل گیری حافظه نقش دارند (۱۰). به علاوه، این ترکیب از طریق تنظیم کاهشی کانال های یونی کلسیم L در هیپوکامپ نقش مهمی را ایفا می کند (۱۱،۱۲). با علم به اینکه ویتامین D به عنوان یک ترکیب مهم در جذب و تعادل کلسیم بدن نقش دارد و تاکنون نیز مطالعه ای در رابطه با اثر آن بر القای LTP (Long-term Potentiation) انجام نگرفته است، لذا این پژوهش با هدف تعیین اثر رژیم های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلستریول بر القای LTP در نورون های ناحیه CA1 هیپوکامپ موش صحرایی صورت گرفت.

دوطرفه به همراه تست چند گانه Bonferoni صورت گرفت. برای مقایسه دامنه قبل و بعد از تحریک تتانیک در گروه‌های مختلف از آزمون تی زوج استفاده گردید، و $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر رژیم‌های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول بر دامنه پاسخ پایه نورون‌ها در هیپوکامپ بیانگر آن است که دامنه پاسخ‌های پایه در سه گروه CON، CON+D و CON-D با یکدیگر تفاوت قابل ملاحظه‌ای ندارند (جدول).

جدول: تغییرات در اندازه دامنه پتانسیل‌های پس سیناپسی میدانی در گروه‌های مختلف مطالعه قبل و بعد از اعمال تحریک تتانیک*

اندازه دامنه گروه‌ها	قبل از اعمال تحریک تتانیک (میلی‌ولت)	بعد از اعمال تحریک تتانیک (میلی‌ولت)	درصد القا
CON	1/148±0.009	1/642±0.017	29/975±0.008
CON+D	1/152±0.010	1/712±0.019	32/718±0.009
CON-D	1/149±0.005	1/342±0.011	13/089±0.005

* مقادیر به صورت Mean ± SE ارائه گردیده است.

اثر رژیم‌های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول بر تقویت درازمدت پاسخ نورون‌ها در هیپوکامپ پس از اعمال تحریک تتانیک بر نورون‌های ناحیه CA1 هیپوکامپ موش‌های مورد مطالعه در گروه‌های مختلف دامنه پاسخ‌ها افزایش یافت (نمودار شماره ۱). مقایسه دامنه پاسخ‌های قبل و بعد از اعمال تحریک تتانیک در همه گروه‌های مورد مطالعه نشان داد اختلاف ایجاد شده بین گروه‌ها معنی‌دار است ($p < 0.0001$)، در حالی که در دو گروه CON و CON+D، LTP واقعی مشاهده شد که این میزان تغییر در فعالیت نورونی در گروه CON-D ملاک ۲۰ درصدی وقوع LTP را برآورده نمی‌کند. مقایسه افزایش پاسخ‌ها در گروه‌های مختلف با آزمون واریانس دوطرفه نشان داد اختلاف بین افزایش دامنه‌ها معنی‌دار است ($p < 0.0001$). همچنین در نتایج آزمون تعقیبی Bonferoni نیز مشاهده گردید اختلاف بین درصد افزایش دامنه پاسخ‌ها بین گروه‌های CON و CON-D معنی‌دار بوده است ($p < 0.003$)، ولی اختلاف بین گروه‌های CON و CON+D معنی‌دار نمی‌باشد.

به طوری که استخوان جمجمه کاملاً آشکار گردید. پس از تعیین نواحی برگما، لامبدا و خط وسط روی جمجمه، محل قرارگیری الکترودهای تحریکی و ثبات به وسیله اطلس استریوتاگس مشخص شد. محل الکترودهای تحریکی ۴/۲mm پشت برگما و ۳/۸mm در جهت جانبی آن بود. جایگاه الکترودهای ثبات ۳/۴mm پشت برگما و ۲/۵mm در جهت جانبی آن قرار داشت. دو الکترودهای دیگر شامل الکترودهای مرجع و الکترودهای زمین نیز در روی جمجمه قرار گرفتند که اولین الکترودهای ۸mm پشت برگما و ۱mm در جهت جانبی در نیمکره مقابل و الکترودهای دوم ۷mm پشت برگما و ۵mm در جهت جانبی آن بود. با یک مته دندانپزشکی در نواحی خاص تعیین شده برای الکترودها سوراخ‌هایی ایجاد شد. الکترودهای تحریکی ۲/۴mm از سطح سخت شامه پایین برده شد تا به کولترال‌های شافر مربوط به نورون‌های ناحیه CA3 هیپوکامپ برسد. الکترودهای ثابت نیز با فواصل ۱۰ میکرونی و با دقت به طرف ناحیه CA1 هیپوکامپ حرکت داده شد. ناحیه مورد نظر ۲/۵mm زیر سخت شامه بود.

در پاسخ به تحریک کولترال‌های شافر پتانسیل‌های پس سیناپسی تحریکی میدانی (Excitatory Post Synaptic Potential, EPSP) از ناحیه CA1 هیپوکامپ ابتدا توسط آمپلی‌فایر تقویت شده، سپس ثبت گردید. پس از حدود ۳۰ دقیقه ثبت اولیه، پاسخ‌های منحنی Input/Output رسم شد. برای القای LTP در مدار نورونی مورد آزمایش، تحریک تتانیک با فرکانس ۲۰۰ هرتز و فاصله ۲ هزارم ثانیه اعمال گردید. مدت زمان هر پالس تحریکی نیز ۱۰۰ میلی‌ونیم ثانیه است. پس از تحریک تتانیک، روندهای تحریک و ثبت با همان الگوی اولیه به مدت حداقل ۲ ساعت ادامه یافت. یک روز قبل از انجام آزمایشها، مقدار ۳ml خون از دم موش‌ها گرفته شد و سرم آن جدا گردید. میزان کلسیم و فسفر سرم با استفاده از کیت زیست‌شیمی و دستگاه اتوآنالایزر BT3000 به روش کلریمتری اندازه‌گیری شد.

در تجزیه و تحلیل نتایج، درصد تغییر دامنه پاسخ‌ها بر حسب میلی‌ولت مورد ارزیابی قرار گرفت. معیار وقوع LTP به ترتیب حداقل ۲۰٪ افزایش در دامنه پاسخ‌ها پس از تحریک تتانیک بود. مقایسه میانگین داده‌ها در گروه‌های مستقل از هم برای مراحل قبل و بعد از تحریک تتانیک با استفاده از آزمون آنالیز واریانس

CON-D با گروه CON+D $p < 0.0038$ اختلاف فسفر سرم موش‌های

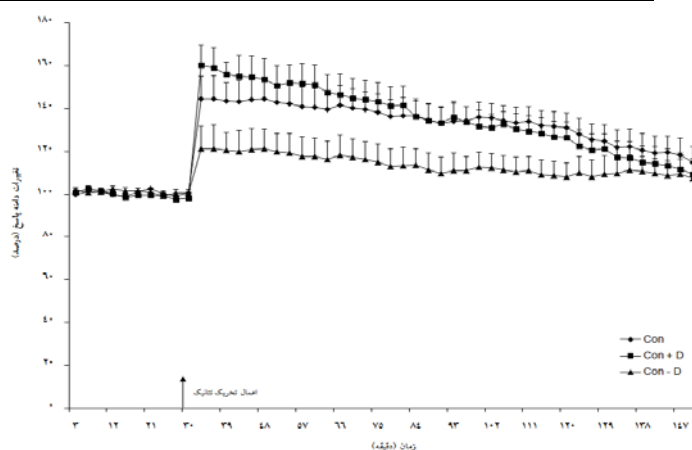
بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد تغییر ویتامین D در رژیم غذایی اثر چندانی روی بروز پاسخ پایه نوروها ندارد. از سوی دیگر، حذف این ویتامین از زنجیره غذایی حیوانات به‌طور قابل توجهی امکان بروز تقویت در روند انتقال سیناپسی را مختل می‌سازد. این موضوع از آن نظر حایز اهمیت است که LTP به‌عنوان مکانیسم احتمالی قوی برای بروز حافظه مورد توجه می‌باشد. نکته مهم در این نتایج آن است که افزودن مکمل کلسیتریول اثر قابل ملاحظه‌ای روی القای LTP نداشته است. بنابراین نتیجه مهم آزمایشها در این بررسی آن است که فقدان ویتامین D در تقویت درازمدت سیناپسی اثرگذار بوده؛ درحالی که اضافه کردن مکمل آن از این نقطه نظر اهمیت چندانی ندارد. نکته جالب توجه دیگر، همخوانی تغییرات میزان کلسیم و فسفر پلاسما به‌طور قابل توجهی با نتایج آزمایشهای الکتروفیزیولوژیک است.

در این بررسی، میزان کلسیم پلاسمایی در گروه CON-D به‌طور قابل ملاحظه‌ای نسبت به گروه دریافت کننده رژیم غذایی نرمال و گروه CON+D پایین تر بود. همچنین نتیجه مشابهی در ارتباط با میزان فسفر پلاسما نیز مشاهده گردید.

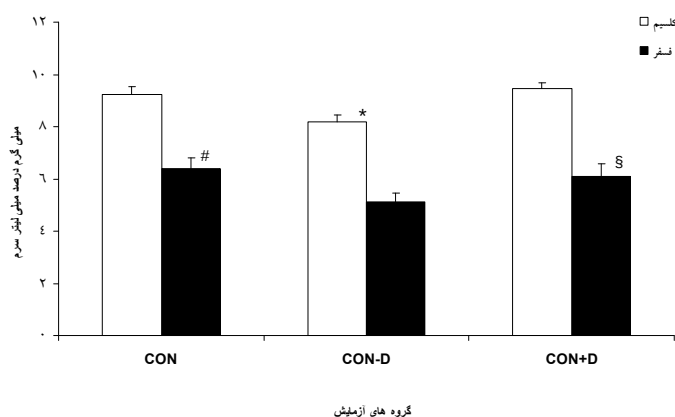
کلسیم به‌عنوان یک یون کلیدی در بروز LTP نقش مهمی دارد. مطالعات متعدد حاکی از آن است که اختلال در تعادل یون کلسیم می‌تواند عامل مؤثر در بروز بیماری‌های تخریب‌شونده نوروها از جمله آلزایمر باشد موضوعی که می‌تواند خطر مرگ سلولی را افزایش دهد (۳، ۱۱).

براساس یافته‌ها، ویتامین D و هورمون پاراتیروئید موجب بالارفتن غلظت یون‌های کلسیم و فسفر در خون می‌شوند (۱۵). از این رو کاهش غلظت یون‌های کلسیم و فسفر در خون حیوانات همزمان با فقر ویتامین D، تعجب‌آور نخواهد بود (۱۶). نکته حایز اهمیت آن است که چنین تغییری در غلظت این یون‌ها چگونه بر عملکرد یادگیرانه موش‌های صحرایی تأثیرگذار است. براساس یافته‌های به‌دست آمده به‌نظر می‌رسد اثرات مستقیم و یا غیرمستقیم ویتامین D در عملکرد مغز عمدتاً بر دو پایه استوار است که یکی نقش در کارکرد مدارهای نورونی مغز (۱۷، ۱۸)، و دیگری در حفاظت مغز برابر آسیب‌های وارده دارد (۱۹، ۲۰). از آنجایی که عدم تثبیت و



نمودار شماره ۱: اثر اعمال تحریک تتانیک بر دامنه پتانسیل‌های پس‌سیناپسی میدانی در گروه‌های مختلف مورد مطالعه. داده‌ها به‌صورت درصد تغییرات نشان داده شده است. فلش زمان اعمال تحریک تتانیک را نشان می‌دهد.

اثر رژیم‌های غذایی بدون ویتامین D و حاوی مکمل کلسیتریول بر کلسیم و فسفر سرم موش‌های هر سه گروه معنی‌دار می‌باشد ($p < 0.001$)، نمودار شماره ۲). همچنین میزان کلسیم و فسفر سرم موش‌های محروم از ویتامین D کمتر از دو گروه دیگر است. نتایج آزمون تعقیبی Bonferoni بیانگر این مطلب است که اگرچه اختلاف بین میزان کلسیم و فسفر سرم موش‌های گروه کنترل و دریافت کننده مکمل کلسیتریول از نظر آماری معنی‌دار نیست، اما اختلاف بین گروه‌های دریافت کننده مکمل و محروم از ویتامین D ($p < 0.001$)، و نیز اختلاف بین گروه‌های کنترل و محروم از ویتامین D، معنی‌دار بوده است ($p < 0.001$).



نمودار شماره ۲: سطوح سرمی کلسیم و فسفر در حیوانات گروه‌های مختلف

داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف استاندارد نمایش داده شده‌اند.
* $p < 0.001$ اختلاف کلسیم سرم در موش‌های گروه CON-D با دو گروه دیگر
$p < 0.001$ اختلاف فسفر سرم موش‌های گروه کنترل با گروه CON-D

تبادل مقدار یون آزاد کلسیم و در نهایت افزایش ولتاژ وابسته به جریان این یون در نورون‌ها، منجر به اختلال در یادگیری می‌شود (۲۱)، لذا افزایش جریان یون کلسیم به درون سلول همراه با یون‌های کلسیمی که از اجزای داخل سلولی آزاد شده‌اند، منجر به افزایش یون کلسیم آزاد داخل سلول می‌گردد و اگر مکانیسم‌های تعادلی قادر به تنظیم آن نباشند، مرگ سلول را به همراه دارد. به‌علاوه، افزایش یون کلسیم به‌عنوان یک شروع‌کننده برای واکنش‌های آبشاری در نورون‌ها، خود منجر به تحریک گیرنده‌های گلو تامات می‌شود (۲۲). معبر این کانال‌ها نسبت به یون کلسیم نفوذپذیر بوده و فعالیت سرکش آنها می‌تواند هجوم بی‌رویه یون کلسیم به درون سلول و وقایع پس از آن را باعث شود (۲۲). کلسیتریول نقش مهمی را در تعادل یون کلسیم ایفا کرده و به‌همین دلیل می‌تواند عملکرد ویژه‌ای را در بقای سلول داشته باشد (۲۲، ۲۱). ویتامین D با دخالت در تعادل کلسیم درون سلولی می‌تواند از تخریب شدن نورون‌ها که همراه با اختلالات شناختی است جلوگیری کند. در حضور ویتامین D، بیان و سنتز پروتئین‌های متصل‌شونده به کلسیم افزایش می‌یابد که این ترکیبات در جمع‌آوری و انتقال سریع کلسیم درون سلولی (۲۳)، انعطاف‌پذیری سیناپس‌ها و شکل‌گیری حافظه نقش دارند (۲۴، ۱۰)، به‌علاوه، از طریق تنظیم کاهشی کانال‌های کلسیمی L در هیپوکامپ نقش مهمی را ایفا می‌کند (۲۵، ۱۵). مطالعات انجام‌شده به‌وسیله محققین در مورد اثرات ویتامین D روی سیستم عصبی حاکی از آن است که این ویتامین نقش تعیین‌کننده‌ای در پدیده‌های شناختی دارد (۵، ۴). نتایج مطالعه Becker و همکارانش نشان داد کمبود ویتامین D باعث ایجاد اختلال در روند یادگیری در شاتل باکس می‌شود (۲۶). Grecheck و همکارانش نیز بیان داشتند کمبود ویتامین D در دوران بارداری باعث اختلال در تشکیل پدیده تقویت درازمدت در موش‌های بالغ می‌شود (۲۷). Mynasian و همکارانش نیز معتقد بودند حذف ژن گیرنده ویتامین D در موش سوری تأثیر چندانی بر فعالیت‌های شناختی این حیوان ندارد (۲۸). در بررسی که توسط Eyles و همکارانش به‌منظور ارزیابی کمبود ویتامین D بر روی رشد مغز جنین موش‌هایی که مادرانشان دچار کمبود ویتامین D بودند انجام گرفت مشخص گردید کمبود کلسیتریول منجر به اختلال عمیق در رشد

مغز به‌خصوص در شکل و اندازه سلول‌های عصبی می‌شود (۵). مطالعات انجام‌شده به‌صورت Invivo و Invivo بر روی مغز موش بالغ نیز نشان داد ویتامین D نقش مهمی در بیان ژن mRNA نروتروپیک‌ها، فعال کردن آنزیم‌های بیوسنتز نوروترانسمیترها و نیز محافظت از نورون‌ها به عهده دارد (۲۹)، به‌طوری که کمبود کلسیتریول باعث کاهش NGF (Nerve Growth Factor) در مغز موش‌ها می‌شود (۳۰). از عملکردهای بسیار مهم ویتامین D بر روی توانایی شناخت، تأثیر آن بر افزایش غلظت استیل کولین در مغز می‌باشد. به‌طوری که مطالعات نشان داده است درمان با کلسیتریول باعث افزایش فعالیت استیل ترانسفراز در قسمت‌های مرکزی مغز می‌شود (۳۱). مطالعه روی موش‌های صحرایی نشان داده است استفاده مداوم از کلسیتریول باعث تأخیر در کاهش تعداد سلول‌های مغز به‌خصوص سلول‌های هیپوکامپ می‌شود، همچنین کلسیتریول محافظت از مغز در برابر عواملی مانند سکتة مغزی و یا سایر آسیب‌ها را به عهده دارد (۳۲).

نتایج حاصل از مطالعات روی جمعیت‌های انسانی نیز حاکی از آثار سوء کمبود ویتامین D بر فعالیت‌های شناختی، حافظه و یادگیری است (۱۸). برای مثال مشخص شده است سطوح سرمی ۲۵-هیدروکسی ویتامین D و انجام صحیح آزمون‌های حافظه در افراد، وابسته به زمان بوده و در کوتاه‌مدت کمبود ویتامین D بر روی حافظه تأثیر ندارد، اما در درازمدت کمبود این ویتامین بر روی حافظه اثر سوء می‌گذارد (۳۳). Wilkins و همکارانش نیز بیان کردند کمبود این ویتامین منجر به کاهش عملکرد شناختی انسان‌ها می‌شود (۳۴).

علاوه بر احتمالاتی که در این مطالعه پیرامون علل تأثیرگذاری تغییر ویتامین D رژیم غذایی و کلسیم پلاسمایی روی مکانیسم احتمالی حافظه و یادگیری؛ یعنی LTP ارائه شد می‌توان عوامل دیگری را نیز دنبال نمود که به مطالعه بیشتر نیاز دارد.

نتیجه‌گیری

طبق نتایج این مطالعه، به‌نظر می‌رسد ویتامین D نقش تعیین‌کننده‌ای در انتقال و تقویت سیناپسی دارد و این نقش به احتمال زیاد از راه تنظیم غلظت یون کلسیم درون سلولی با واسطه مکانیسم‌های مختلف صورت می‌گیرد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق با هزینه تأمین شده از طریق طرح تحقیقاتی (شماره ۷۷۵۳) معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و در مرکز

تحقیقات فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی کاشان اجرا شده است.
لذا از تمامی همکارانی که در انجام این مطالعه ما را یاری داده‌اند
تشکر و قدردانی می‌نمایم.

References:

1. Bliss TV, Collingridge GL. A Synaptic Model of Memory: Long-Term Potentiation in the Hippocampus. *Nature* 1993;361(6407):31-9.
2. Linden DJ. The Return of the Spike: Post-synaptic Action Potentials and the Induction of LTP and LTD. *Neuron* 1999;22(4):661-666.
3. Thibault O, Hadley R, Landfield PW. Elevated Postsynaptic [Ca²⁺]_i and L-Type Calcium Channel Activity in Aged Hippocampal Neurons: Relationship to Impaired Synaptic Plasticity. *J Neurosci* 2001;21(21):9744-9756.
4. Burne TH, McGrath JJ, Eyles DW, Mackay-Sim A. Behavioural Characterization of Vitamin D Receptor Knockout Mice. *Behavioural Brain Research* 2005;157(2):299-308.
5. 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(1):21-30.
6. Holick MF. Resurrection of Vitamin D Deficiency and Rickets. *J Clin Invest* 2006;116(8):2062-2072.
7. DeLuca HF. Overview of General Physiologic Features and Functions of Vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2004;80(6):1689S-1696S.
8. de Viragh PA, Haglid KG, Celio MR. Parvalbumin Increases in the Caudate Putamen of Rats with Vitamin-D Hypervitaminosis. *Proc Nati Acad Sci U S A* 1989;86(10):3887-3890.
9. Kishimoto J, Tsuchiya T, Cox H, Emson PC, Nakayama Y. Age-related Changes of Calbindin-D28k, Calretinin, and Parvalbumin mRNAs in the Hamster Brain. *Neurobiology Aging* 1998;19(1):77-82.
10. Dumas TC, Powers EC, Tarapore PE, Sapolsky RM. Overexpression of Calbindin D-28k in Dentate Gyrus Granule Cells Alters Mossy Fiber Presynaptic Function and Impairs Hippocampal-dependent Memory. *Hippocampus* 2004;14(6):701-709.
11. Veng LM, Mesches MH, Browning MD. Age-related Working Memory Impairment Is Correlated with Increases in the L-type Calcium Channel Protein alpha 1D (Cav1.3) in Area CA1 of the Hippocampus and Both are Ameliorated by Chronic Nimodipine Treatment. *Brain Res Mol Brain Res* 2003;110(2):193-202.
12. Obradovic D, Gronemeyer H, Lutz B, Rein T. Cross-talk of Vitamin D and Glucocorticoids in Hippocampal Cells. *J Neurochem* 2006;96(2):500-509.
13. Talaei SA, Sheibani V, Salami M. Light Deprivation Improves Melatonin Related Suppression of Hippocampal Plasticity. *Hippocampus* 2010 Mar; 20(3):447-55.
14. Reeves PG, Nielsen FH, Fahey GC. AIN-93 Purified Diets for Laboratory Rodents-final Report of the American Institute of Nutrition ad hoc Writing Committee on the Reformulation of the AIN-76A Rodent Diet. *J Nutr* 1993;123(11):1939-1951.
15. Chapuy MC, Preziosi P, Maamer M, et al. Prevalence of Vitamin D Insufficiency in an Adult Normal Population. *Osteoporos Int* 1997;7(5):439-443.
16. Tfelt-Hansen J, Schwarz P, Topping O. Rapid Suppression of S-PTH by Oral Calcitriol and Calcium in Healthy Premenopausal Women. *Scandinavian J Clin Laboratory Investigat* 2001;61(5):395-400.
17. McCann JC, Ames BN. Is There Convincing Biological or Behavioral Evidence Linking Vitamin D Deficiency to Brain Dysfunction? *FASEB J* 2008;22(4):982-1001.
18. Buell JS, Dawson-Hughes B. Vitamin D and Neurocognitive Dysfunction: Preventing "Decline"? *Mol Aspects Med* 2008;29(6):415-422.
19. Wang JY, Wu JN, Chong TL, et al. Vitamin D-3 Attenuates 6-hydroxydopamine-Induced Neurotoxicity in Rats. *Brain Res* 2001;904(1):67-75.

20. Siegel GJ, Chauhan NB. Neurotrophic Factors in Alzheimer's and Parkinson's Disease Brain. *Brain Res Rev* 2000;33(2-3):199-227.
21. Sattler R, Tymianski M. Molecular Mechanisms of Calcium-dependent Excitotoxicity. *J Mol Med* 2000;78(1):3-13.
22. Arundine M, Tymianski M. Molecular Mechanisms of Calcium-dependent Neurodegeneration in Excitotoxicity. *Cell Calcium* 2003;34(4-5):325-337.
23. Airaksinen MS, Eilers J, Garaschuk O, Thoenen H, Konnerth A, Meyer M. Ataxia and Altered Dendritic Calcium Signaling in Mice Carrying a Targeted Null Mutation of the Calbindin D28k Gene. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94(4):1488-1493.
24. Molinari S, Battini R, Ferrari S, Pozzi L, Killcross AS, Robbins TW, et al. Deficits in Memory and Hippocampal Long-term Potentiation in Mice with Reduced Calbindin D-28K Expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;93(15):8028-33.
25. 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(3):277-286.
26. Becker A, Eyles DW, McGrath JJ, Grecksch G. Transient Prenatal Vitamin D Deficiency Is Associated with Subtle Alterations in Learning and Memory Functions in Adult Rats. *Behav Brain Res* 2005;161(2):306-312.
27. Grecksch GRH, Höllt V, Becker A. Transient Prenatal Vitamin D Deficiency Is associated with Changes of Synaptic Plasticity in the Dentate Gyrus in Adult Rats. *Psychoneuroendocrinology* 2009;34 (Suppl 1):S258-64.
28. Minasyan A, Keisala A, Lou YR, Kalueff AV, Tuohimaa P. Neophobia, Sensory and Cognitive Functions, and Hedonic Responses in Vitamin D Receptor Mutant Mice. *J Steroid Biochem Molecular Biol* 2007;104(3-5):274-280.
29. Garcion E, Wion-Barbot N, Montero-Menei CN, Berger F, Wion D. New Clues about Vitamin D Functions in the Nervous System. *Trends Endocrinol Metab* 2002;13(3):100-5.
30. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D-3 and Brain Development. *Neuroscience* 2003;118(3):641-653.
31. Sonnenberg J, Luine VN, Krey LC, Christakos S. 1,25-dihydroxyvitamin-D3 Treatment Results in Increased Choline-acetyltransferase Activity in Specific Brain Nuclei. *Endocrinology* 1986;118(4):1433-1439.
32. Wang HY, Lee DH, Davis CB, Shank RP. Amyloid Peptide a Beta(1-42) Binds Selectively and with Picomolar Affinity to Alpha 7 Nicotinic Acetylcholine Receptors. *J Neurochem* 2000;75(3):1155-1161.
33. McGrath J, Scragg R, Chant D, Eyles D, Burne T, Obradovic D. No Association between Serum 25-Hydroxyvitamin D-3 Level and Performance on Psychometric Tests in NHANES III. *Neuroepidemiology* 2007;29(1-2):49-54.
34. Wilkins CH, Birge SJ, Sheline YI, Morris JC. Vitamin D Deficiency Is Associated With Worse Cognitive Performance and Lower Bone Density in Older African Americans. *J Natl Med Assoc* 2009;101(4):349-354.