

## The Effect of Docosahexaenoic Acid on Anxiety and Depression Behaviors in Adult Male Mice

Nastaran Zamani<sup>1</sup>, Azade Eskandary<sup>2\*</sup>

1. Instructor, PhD Student of Animal Physiology, Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran

2. PhD Student of Animal Physiology, Department of Biology, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

Received: 17 Sep 2017, Accepted: 8 Jan 2018

### Abstract

**Background:** Anxiety and depression are psychological and physiological states that are identified by physical, emotional and behavioral changes. According to studies conducted, there is evidence concerning the effect of docosahexaenoic acid (DHA) on the emotional, motor, and cognitive functions of humans and animals. In this study, the effect of DHA (2.5 mg/kg) on anxiety and depression behaviors in adult male mice was examined.

**Materials and Methods:** In this experimental study, 42 adult male mice were randomly divided into 6 groups of 7 mice. The studied animals were divided into control, vehicle (intraperitoneal injection of sesame oil for 14 days) and treated groups (intraperitoneal injection of DHA with 2.5 mg/kg for 1, 3, 5, and 14 days) and then were studied for anxiety and depression behaviors with elevated plus maze and forced swimming tests.

**Results:** The results of this study showed that treatment of docosahexaenoic acid did not have a significant effect on anxiety behaviors on days 1, 3, 5 ( $p > 0.05$ ), but 14-days treatment significantly reduced the duration of immobility time in the forced swimming test ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results, it can be said that docosahexaenoic acid in the dose of 2.5 mg/kg does not affect the anxiety behaviors of rodents but it leads to a decrease in depression behaviors.

**Keywords:** Anxiety, Depression, Docosahexaenoic acid, Elevated plus maze, Forced swimming test

\*Corresponding Author:

Address: Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

Email: azade.eskandary@gmail.com

## بررسی تأثیر دو کوزاهگزانوئیک اسید بر رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش‌های سوری نر بالغ

نسترن زمانی<sup>۱</sup>، آزاده اسکندری<sup>۲\*</sup>

۱. مربی، دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران  
 ۲. دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

تاریخ دریافت: ۹۶/۶/۲۶، تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۱۸

### چکیده

**زمینه و هدف:** اضطراب و افسردگی از حالت‌های روان‌شناختی و فیزیولوژیکی هستند که با تغییرات بدنی، هیجانی و رفتاری شناسایی می‌شوند. با توجه به مطالعات انجام شده، شواهدی مبنی بر تأثیر دوکوزاهگزانوئیک اسید (DHA) در تنظیم شرایط احساسی، حرکتی و عملکردهای شناختی در انسان و حیوانات وجود دارد. در این مطالعه، اثر DHA با مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر رفتارهای اضطرابی و افسردگی در موش سوری نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی، ۴۲ سر موش سوری نر بالغ به طور تصادفی به ۶ گروه ۷ تایی تقسیم شدند. حیوانات مورد مطالعه به گروه‌های کنترل، حلال، (تزریق داخل صفاقی روغن کنجد به مدت ۱۴ روز) و تحت درمان با DHA (تزریق داخل صفاقی DHA با مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱، ۳، ۵ و ۱۴ روز) تقسیم شدند و سپس با استفاده از دستگاه ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع و آزمون شنای اجباری از نظر رفتارهای اضطرابی و افسردگی مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که دوکوزاهگزانوئیک اسید در روزهای ۱، ۳ و ۵ اثر معنی‌داری بر رفتار اضطرابی نداشت ( $p > 0.05$ )، اما تیمار ۱۴ روز دوکوزاهگزانوئیک اسید منجر به کاهش زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری گردید ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج به دست آمده می‌توان گفت دوکوزاهگزانوئیک اسید در دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم تأثیری بر رفتارهای اضطرابی جوندگان ندارد، ولی منجر به کاهش رفتارهای افسردگی می‌گردد.

**واژگان کلیدی:** دوکوزاهگزانوئیک اسید، اضطراب، افسردگی، ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع، آزمون شنای اجباری

\*نویسنده مسئول: ایران، اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی

Email: azade.eskandary@gmail.com

## مقدمه

اضطراب و افسردگی از حالت‌های روان‌شناختی و فیزیولوژیکی هستند که با تغییرات بدنی، هیجانی و رفتاری شناسایی می‌شوند. استرس یک عامل حیاتی است که منجر به بسیاری از بیماری‌ها شامل اختلالات متابولیکی، قلبی عروقی و مغزی می‌گردد. قرارگرفتن در شرایط استرس مزمن منجر به اختلالات روانشناختی مثل اضطراب و افسردگی همراه با افزایش پاسخ در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، التهاب سیستمیک، آسیب سلولی و تسریع فرآیند پیری در سلول می‌گردد (۱). شواهد اخیر نشان دهنده‌ی این است که شیوع افسردگی در دهه‌های گذشته به میزان اپیدمی رسیده است. این افزایش مرتبط با فاکتورهای محیطی است که در میان آن‌ها امروزه به عوامل تغذیه‌ای بیشترین توجه شده است. در این خصوص، برخی گزارشات ارتباطی را بین جذب رژیم‌ی پایین اسیدهای چرب امگا-۳ و بروز نشانه‌های شبه اضطراب و افسردگی نشان می‌دهند (۲). افسردگی همراه با کاهش انعطاف پذیری نورون، آتروفی نورونی و نوروژنز نابجا می‌باشد. مطالعات جدید، استفاده از روش‌های درمانی که ضمن تأثیرات مثبت، دارای عوارض جانبی کمتری باشند را جهت درمان افسردگی توصیه می‌کنند که یکی از این روش‌ها استفاده از مکمل اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ می‌باشد (۱). اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ از دو اسید چرب ضروری بدن (ایکوزاپنتانوئیک اسید یا EPA و دوکوزاهگزانوئیک اسید یا DHA) تشکیل شده‌اند. مطالعات نشان داده‌اند که اسیدهای چرب امگا-۳ دارای اعمال فیزیولوژیکی حیاتی برای عملکرد و بلوغ طبیعی مغز می‌باشند که از جمله آن‌ها تولید متابولیت‌های پیش التهابی و اتصال به غشاء فسفولیپیدی و در نتیجه تأثیر بر ویژگی‌های فیزیوشیمیایی و اعمال پروتئین‌های اتصال غشاء مثل کانال‌های یونی و رسپورها است. اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ هم‌چنین به واسطه‌ی ویژگی‌های ضد اکسیداتیو، ضد التهابی و ضد آپوپتوتیک خود موجب محافظت عصبی می‌گردند (۳). DHA در ۳۰ تا ۴۰ درصد از فسفولیپیدهای

ماده خاکستری کورتکس مغز و سلول‌های گیرنده‌ی نور در شبکه وجود دارد. DHA نه تنها از طریق تنظیم ویژگی‌های فیزیوشیمیایی مثل سیالیت غشا و نفوذ پذیری بلکه هم‌چنین از طریق تعدیل انتقالات عصبی، بیان ژن‌ها و فعالیت آنزیم‌ها، رسپورها و کانال‌های یونی واسطه‌ی اثرات سلولی و مولکولی است (۴). هم‌چنین، شواهدی مبنی بر تأثیر DHA در تنظیم شرایط احساسی، حرکتی و عملکردهای شناختی در انسان و حیوانات وجود دارد (۵). در مطالعات برمن و همکاران نشان داده شد که پیش‌درمان حاد با DHA در مقادیر ۱، ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب کاهش حجم آسیب ناشی از هیپوکسی در مدل ایسکمی مغزی و بهبود عملکرد رفتاری می‌گردد (۶) بسیاری از واسطه‌های تشکیل شده از DHA شامل رزولین‌ها و نروپروتکتین D1 (NPD1) خواص ضد التهابی دارند، بنابراین می‌توانند با اثرات ضد التهابی خود در کاهش آسیب سلول‌های مغزی نقش داشته باشند (۷). در مطالعه‌ی نشان داده شد که اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ با تنظیم نوروترانسمیترهای دوپامین، سروتونین و BDNF (فاکتور نروتروفیک مشتق از مغز) در هیپوکامپ، پیش‌گیری از التهاب نورون‌ها و تأثیر بر مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال، از بروز افسردگی ممانعت می‌کنند (۸). علاوه بر این، برخی مطالعات ارتباط معکوسی را بین غلظت اسیدهای چرب امگا-۳ در پلاسما و اختلالات روانشناختی شامل افسردگی نشان داده‌اند (۱۰). از طرف دیگر، در مطالعه‌ی نشان داده شد که در موش‌های با نقص تغذیه‌ای در اسید چرب امگا-۳ تغییر در رفتار اضطرابی مشاهده نمی‌گردد (۱۱) هم‌چنین در مطالعه‌ی دیگری نشان داده شد که در موش‌های تحت رژیم غنی از DHA تغییر معنی‌داری در رفتار اضطرابی مشاهده نمی‌گردد (۱۲). با توجه به نتایج ضد و نقیض در مورد اثرات DHA بر رفتارهای اضطرابی و با در نظر گرفتن نتایج مثبت تزریق حاد داخل صفاقی DHA با مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم در کاهش حجم آسیب ناشی از هیپوکسی و بهبود عملکرد رفتاری در مدل ایسکمی مغزی، مطالعه‌ی حاضر به بررسی

( $10 \times 10$  سانتی متر) است که بازوهای باز روبروی هم و بازوهای بسته هم روبروی یکدیگر قرار دارند این دستگاه حدود ۵۰ سانتیمتر از کف اطاق بالاتر قرار می‌گیرد (۱۵). هر موش قبل از آزمون به اطاق کار منتقل و به طور جداگانه ۵ دقیقه در جعبه‌ای به ابعاد  $30 \times 40 \times 10$  سانتی متر قرار می‌گرفت تا فعالیت جستجوگرانه حیوان افزایش یابد. آن‌گاه به مدت ۵ دقیقه در ماز (قسمت کفه و رو به بازوی باز) قرار داده می‌شد و شاخص‌های استاندارد ارزیابی اضطراب از طریق مشاهده آن‌ها بررسی و فعالیت‌های جستجوگرانه ثبت می‌شد که شامل: ۱- زمانی که هر حیوان در بازوهای بسته و یا باز سپری کرده که تبدیل به درصد زمان سپری شده می‌گردید. ۲- تعداد ورود به بازوهای باز و بسته. افزایش ورود به بازوهای باز و افزایش مدت سپری شده در بازوی باز شاخص کاهش اضطراب در موش تلقی می‌شد. هم‌چنین قضاوت در مورد اختلاف معنی‌دار سطح اضطراب بدین صورت است که اگر هم زمان هر دو شاخص (ورود به بازوی باز و مدت سپری شده در آن‌ها) در یک راستا کاهش و یا افزایش یابد و حداقل یکی از آن‌ها تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشته باشد به عنوان تغییر معنی‌دار در سطح اضطراب در نظر گرفته می‌شود (۱۶).

#### آزمون شنای اجباری

رفتارهای شبه افسردگی مبتنی بر ناامیدی در موش‌ها در آزمون شنای اجباری ارزیابی می‌شود (۱۷). بر اساس نظریه درماندگی مارتین سلیگمن، در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه‌گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می‌نماید و بی‌حرکت می‌شود (۱۸، ۱۹).

برای اندازه‌گیری زمان بی‌حرکتی مجموعه زمان-هایی که جانور بی‌حرکت می‌ماند را طی یک محدوده زمانی مشخص ثبت می‌نمایند. افزایش زمان بی‌حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به مثابه اثربخشی درمان ضدافسردگی در نظر می‌گیرند. روش آزمایش به این

تأثیر تزریق داخل صفاقی DHA با مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم بر رفتارهای اضطرابی و افسردگی در آزمون ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع و آزمون شنای اجباری می‌پردازد.

#### مواد و روش‌ها

نگهداری حیوانات: در این مطالعه تجربی، از ۴۲ سر موش سوری با وزن تقریبی ۲۵ تا ۳۰ گرم و خریداری شده از دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز استفاده شد. حیوانات در یک اتاق با درجه حرارت ثابت ( $24 \pm 2$ ) و با شرایط مناسب از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگهداری شدند و آب و غذای کافی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. در انجام این آزمایشات، منشور و موازین اخلاق در پژوهش (کمیته اخلاق پژوهش وزارت علوم، تحقیقات و فناوری ۱۳۰۹، مورخ ۳/۲۵/۹۰/۱۲/۳ (ش ۱۳۹۰ الف ج ۹/۱۸۰/۵۵/Q)) مبنای کار قرار گرفت. ماده مورد استفاده DHA (+6217-54 CAS Number) بود که از شرکت سیگما تهیه گردید. حیوانات به طور تصادفی به ۶ گروه ۷ تایی به شرح ذیل تقسیم شدند. کنترل: گروهی که در شرایط استاندارد آزمایشگاهی نگهداری و بعد مورد آزمون قرار گرفت.

گروه‌های تحت تیمار با DHA: این گروه‌ها را با مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم (۶) به مدت ۱، ۳، ۵ و ۱۴ روز (۱۳) و در آخرین روز ۳۰ دقیقه قبل از آزمون (۱۴) به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت نمودند. گروه حلال: گروهی که ۰/۱ سی سی حلال (روغن کنجد) را به مدت ۱۴ روز (۱۴) و در آخرین روز ۳۰ دقیقه قبل از آزمون به صورت تزریق داخل صفاقی دریافت کردند.

#### آزمون اضطراب در ماز بعلاوه مرتفع

ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع: برای ارزیابی اضطراب از دستگاه ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع (Elevated plus maze) که مدلی استاندارد جهت ارزیابی سطح اضطراب در جوندگان است استفاده شد. این دستگاه شامل دوبازوی باز (هر یک  $50 \times 10$  سانتی متر) و دو بازوی بسته (هر یک  $50 \times 10 \times 40$  سانتی متر) و یک کفه مرکزی

به عنوان ملاک معنی‌دار بودن در نظر گرفته شد. داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار ارائه شدند.

### یافته‌ها

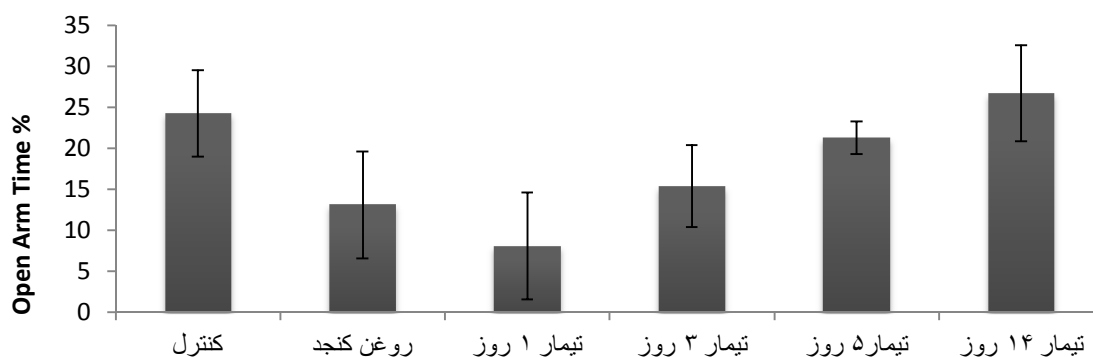
نتایج حاصل از پژوهش حاضر نشان می‌دهد که تیمار با DHA به مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و به مدت ۱، ۳، ۵ و ۱۴ روز تغییر معنی‌داری در مدت زمان سپری شده در بازوهای باز ( $p > 0/05$ ) و تعداد دفعات ورود به بازوهای باز ( $p > 0/05$ ) نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (نمودار ۱ و ۲). همچنین تحلیل آماری یافته‌ها نشان داد که تیمار با DHA به مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت زمان ۱۴ روز منجر به کاهش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری نسبت به گروه کنترل می‌گردد ( $p < 0/05$ ) در صورتی که تیمارهای ۱، ۳ و ۵ روز تأثیر معنی‌داری بر این پارامتر نداشتند ( $p > 0/05$ ) (نمودار ۳).

صورت است که ظرف شیشه‌ای به طول ۲۵ سانتی‌متر و عرض ۱۲ سانتی‌متر با ارتفاع ۱۵ سانتی‌متر از آب ۲۵ درجه پر شده و حیوان از ارتفاع ۲۰ سانتی‌متری و به ملایمت درون آب قرار داده می‌شد و به طور قراردادی، قطع حرکات دست و پای موش به عنوان بی‌حرکت شدن در نظر گرفته می‌شد.

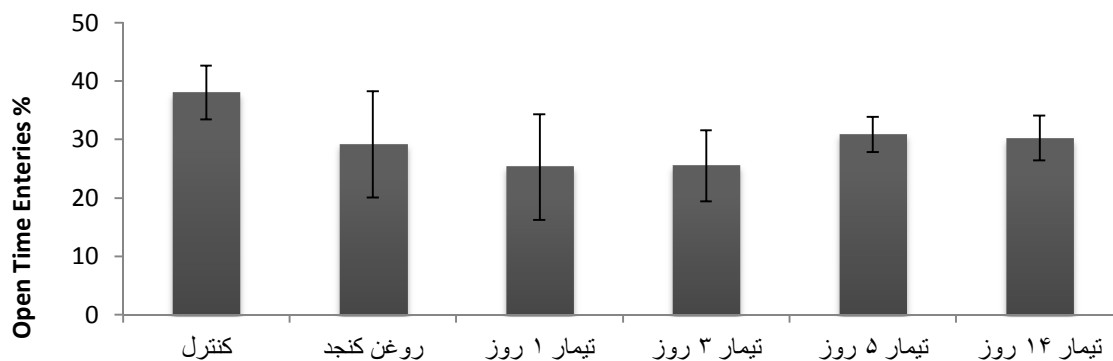
تمام نمونه‌ها به وسیله یک فرد زمان‌گیری شد. کل آزمایش شنای اجباری ۷ دقیقه است و ۲ دقیقه نخست آن برای تطابق حیوان با شرایط موجود در نظر گرفته می‌شد و زمان بی‌حرکتی در ۲ دقیقه نخست ثبت نگردید، بلکه این زمان برای ۵ دقیقه بعدی ثبت شد (۲۰).

### تحلیل آماری

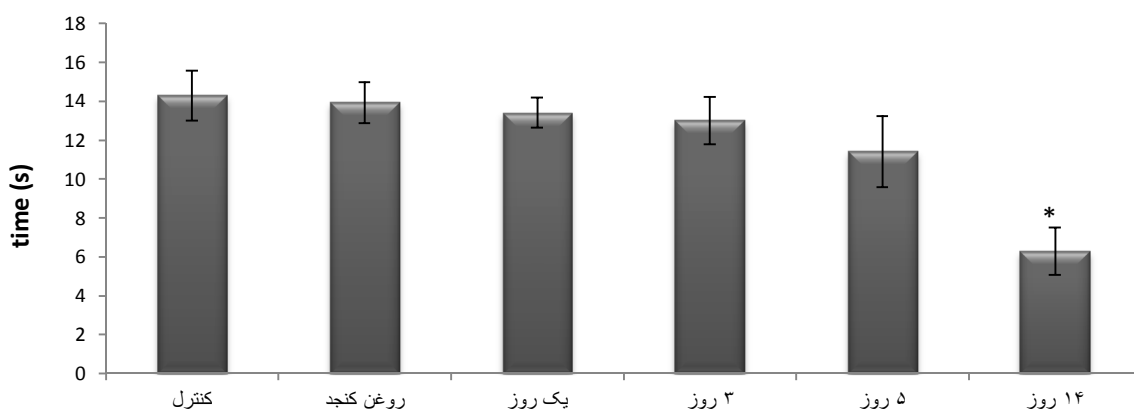
آزمون‌های آماری با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۶ و تحلیل واریانس یک طرفه محاسبه و  $p < 0/05$



نمودار ۱. اثر DHA بر درصد زمان سپری شده در بازوی باز در آزمون ماز بعلاوه مرتفع. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار می‌باشد.



نمودار ۲. اثر DHA بر تعداد دفعات ورود به بازوی باز در ماز بعلاوه مرتفع. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار می‌باشد.



نمودار ۳. اثر DHA بر مدت زمان بی حرکتی در آزمون شنای اجباری. هر ستون نشان دهنده میانگین  $\pm$  انحراف معیار می باشد.  $p < 0.05$  \* در مقایسه با گروه کنترل

### بحث

نتایج حاصل از مطالعه ی حاضر نشان می دهد که تیمار با DHA به مقدار ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱، ۳، ۵ و ۱۴ روز در آزمون ماز بعلاوه ای شکل مرتفع تاثیر معنی داری بر رفتارهای اضطرابی در موش های سوری نداشت، اما در آزمون شنای اجباری تیمار به مدت ۱۴ روز منجر به کاهش مدت زمان بی حرکتی گردید. در توجیه رفتار حیوان در آزمون ماز بعلاوه ای مرتفع می توان گفت که موش یک حس غریزی جستجوگرانه داشته و تمایل ورود به همه بازوهای دستگاه را دارد و از طرفی از محیط های باز و روشن ترس و اضطراب دارد و وقت بیشتری را در بازوهای بسته سپری می کند. بنابراین تعداد ورود کمتر و گذراندن زمان کمتر در بازوهای باز دستگاه نشانه افزایش اضطراب در حیوان است (۲۱). شواهدی مبنی بر نقش اسیدهای چرب امگا-۳ در کاهش اضطراب وجود دارد. در مطالعات سانگ و همکاران نشان داده شد که رژیم غذایی غنی از EPA موجب کاهش رفتارهای شبه اضطرابی در موش های صحرائی می گردد (۲۲). نتایج حاصل از بررسی های جاساریویچ و همکاران نیز نشان می دهند که استفاده ی طولانی مدت از مکمل رژیم حاوی DHA در چند نسل از موش ها موجب بهبود یادگیری فضایی و کاهش رفتار شبه اضطرابی می گردد. هم چنین در این بررسی نشان داده شد که در نواحی شکمی و پشتی هیپوکامپ محتوای DHA افزایش می یابد (۲۳) اما یافته های ما در مطالعه ی

حاضر، این فرضیه مبنی بر این که اسیدهای چرب امگا-۳ موجب کاهش اضطراب می گردند را تایید نکرد. در تایید نتایج ما، بلزون و همکاران نیز گزارش کردند که در موش های صحرائی با نقص تغذیه ای اسید چرب امگا-۳ تغییر معنی داری در رفتارهای اضطرابی و درصد ورود به بازوهای باز در آزمون ماز بعلاوه ای مرتفع مشاهده نمی گردد (۱۱). هم چنین در مطالعات راس و همکاران بر روی موش های صحرائی تحت رژیم غنی از DHA به مدت ۸ هفته، اگرچه غلظت اسیدهای چرب غیر اشباع امگا-۳ در مغز به وسیله مکمل رژیمی DHA تغییر کرد، اما تغییر معنی داری در رفتار اضطرابی در آزمون ماز بعلاوه ای شکل مرتفع مشاهده نگردید (۱۲).

در ادامه ی این پژوهش از آزمون شنای اجباری به عنوان یک مدل قابل قبول در جوندگان برای بررسی اثرات ضد افسردگی DHA استفاده شد. نتایج حاصل از مطالعه ی حاضر نشان می دهد که تیمار با DHA به مقدار ۲/۵ میلی گرم بر کیلوگرم به مدت ۱، ۳ و ۵ روز در آزمون شنای اجباری تاثیر معنی داری بر رفتار شبه افسردگی در موش های سوری نداشت، اما تیمار به مدت ۱۴ روز منجر به کاهش مدت زمان بی حرکتی در آزمون شنای اجباری گردید. در بررسی های هونگ و همکاران نیز نشان داده شد که رژیم غذایی حاوی امگا-۳ برای مدت ۶ هفته در موش های صحرائی منجر به کاهش زمان بی حرکتی و افزایش رفتار شنا کردن در آزمون شنای اجباری می گردد (۲۴).

دارای ویژگی‌های ضد التهابی و ضد اکسیداتیو می‌باشند می‌توانند در درمان افسردگی مفید باشند (۲۷) که نتایج فوق همسو با نتایج ما در مطالعه‌ی حاضر می‌باشند. بنابراین در این کار پژوهشی نیز به نظر می‌رسد که DHA از طریق افزایش سیالیت غشاء و تسهیل ارتباط سروتونین با گیرنده‌ی آن، افزایش آزاد سازی سروتونین در مغز، افزایش سطوح BDNF و ویژگی‌های ضد التهابی و ضد اکسیداتیو خود موجب کاهش مدت زمان بی‌حرکتی در آزمون شنای اجباری می‌گردد.

### نتیجه گیری

نتایج حاصل از بررسی‌های ما نشان می‌دهند که تزریق داخل صفاقی DHA به مقدار ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم به مدت ۱۴ روز در موش سوری نر بالغ موجب کاهش رفتار شبه افسردگی در آزمون شنای اجباری می‌گردد، اما بر رفتار شبه اضطرابی در ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع تاثیری ندارد. در این پژوهش، تنها از یک مقدار DHA استفاده شده است که پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری با استفاده از مقادیر بالاتر DHA بر مدل‌های اضطراب و افسردگی انجام شود. همچنین در این مطالعه، غلظت سروتونین در مغز و سطوح BDNF در هیپوکامپ و قشر مغز بررسی نشده است که مطالعات بیشتری در این زمینه مورد نیاز می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان مراتب تشکر و قدردانی خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز به جهت همکاری و مساعدت در انجام این پروژه علمی-پژوهشی اعلام می‌دارند.

### منابع

1. Denis I, Potier B, Vancassel S, Heberden C, Lavalie M. Omega-3 fatty acids and brain resistance to ageing and stress: Body of evidence and possible mechanisms. *Ageing Res Rev* 2013; 12(2): 579-94.

هم‌چنین، کارلزون و همکاران گزارش کردند که رژیم غذایی حاوی امگا-۳ به مدت ۴ هفته، مدت زمان بی‌حرکتی را در آزمون شنای اجباری کاهش می‌دهد؛ در این بررسی تیمارهای ۳ و ۱۰ روز تأثیر معنی‌داری بر مدت زمان بی‌حرکتی نداشتند (۲۵). یکی از دلایلی که نقش DHA را در افسردگی توضیح می‌دهد این است که DHA بخشی از غشاء سلول‌های عصبی است و سیالیت و انعطاف پذیری غشاء را کنترل می‌کند (۲) در مطالعات پاتریک و همکاران نشان داده شد که DHA به وسیله‌ی افزایش سیالیت غشاء سلول موجب تسهیل ارتباط سروتونین با گیرنده‌ی آن در غشاء نورون پس‌سیناپسی می‌گردد (۲۶). مکانیسم بیولوژیک دیگر برای توضیح این نتایج، تنظیم نوروترنسمیترها و مسیرهای سیگنالی به وسیله‌ی اسیدهای چرب غیر اشباع می‌باشد. تغییر در غلظت اسیدهای چرب امگا-۳ در مغز به دلیل نقص مزمن تغذیه‌ای اسیدهای چرب امگا-۳ منجر به افزایش گیرنده‌های سروتونین (5-HT<sub>2</sub>) و کاهش گیرنده‌های دوپامین (D<sub>2</sub>) در قشر پیشانی گردید. به نظر می‌رسد که تنظیم افزایشی گیرنده‌های 5-HT<sub>2</sub> و تنظیم کاهش‌ی گیرنده‌های D<sub>2</sub> در پاتوفیزیولوژی افسردگی نقش داشته باشند (۲۷). در یک بررسی نشان داده شد که در مایع مغزی نخاعی افراد سالم، غلظت ۵ هیدروکسی ایندول استیک اسید (5-HIAA)، یک متابولیت از سروتونین و یک شاخص از افزایش آزاد سازی سروتونین در مغز، ارتباط مستقیمی با غلظت اسیدهای چرب امگا-۳ در پلاسما دارد و کاهش فعالیت سروتونرژیک به خوبی در پاتوفیزیولوژی افسردگی نشان داده شده است (۲۸). هم‌چنین، امروزه مطالعات بسیاری بر روی فاکتور نوتروفین مشتق از مغز (BDNF) انجام شده است. شواهد بسیاری نشان می‌دهند که تنظیم کاهش‌ی BDNF در پاتوفیزیولوژی افسردگی نقش دارد (۲۹). در یک بررسی نشان داده شد مکمل غذایی DHA موجب افزایش سطوح BDNF در هیپوکامپ می‌گردد (۳۰). از طرف دیگر، برخی شواهد نشان دهنده‌ی نقش التهاب و استرس اکسیداتیو در پاتوژنز افسردگی هستند و از آن‌جا که اسیدهای چرب امگا-۳

2. Morgese MG, Tucci P, Mhillaj E, Bove M, Schiavone S, Trabace L, et al. Lifelong Nutritional Omega-3 Deficiency Evokes Depressive-Like State Through Soluble Beta Amyloid. *Mol Neurobiol* 2017; 54(3): 2079-89.
3. Gananca L, Galfalvy HC, Oquendo MA, Hezghia A, Cooper TB, Mann JJ, et al. Lipid correlates of antidepressant response to omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation: A pilot study. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2017; 119: 38-44.
4. Tanaka K, Farooqui AA, Siddiqi N, Alhomida AS, Ong WY. Effect of docosahexaenoic acid on neurotransmission. *Biomol Ther (Seoul)* 2012; 20 (2), 152-57.
5. Fedorova I, Salem S. Omega-3 fatty acids and rodent behavior. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2006; 75: 271-89.
6. Berman DR, Liu YQ, Barks J, Mozurkewich E. Docosahexaenoic acid confers neuroprotection in a rat model of perinatal hypoxia-ischemia potentiated by *Escherichia coli* lipopolysaccharide-induced systemic inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(5): 469. E1-6.
7. Cunnane SC, Plourde M, Pifferi F, Bégin M, Féart C, Barberger-Gateau P. Fish, docosahexaenoic acid and Alzheimer's disease. *Prog Lipid Res* 2009; 48(5): 239-56.
8. Levant B. N-3 (Omega-3) polyunsaturated Fatty acids in the pathophysiology and treatment of depression: pre-clinical evidence. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2013; 12(4): 450-9.
9. Liperoti R, Landi F, Fusco O, Bernabei R, Onder G. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and depression: a review of the evidence. *Curr Pharm Des* 2009; 15(36): 4165-72.
10. Lucas M, Dewailly E, Blanchet C, Gingras S, Holub BJ. Plasma n-3 fatty acids and psychological distress in aboriginal Cree Indians (Canada). *Public Health Nutr* 2009; 12(12): 2343-51.
11. Belzung C, Lequisquet AM, Barreau S.  $\alpha$ -linolenic acid deficiency modifies distractibility but not anxiety and locomotion in rats during aging. *J Nutr* 1998; 128(9): 1537-42.
12. Ross BM, Malik I, Babay S. Dietary omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in an animal model of anxiety. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2016; 114: 17-20.
13. Pan HC, Kao TK, Ou YC, Yang DY, Yen YJ, Wang CC, et al. Protective effect of docosahexaenoic acid against brain injury in ischemic rats. *J Nutr Biochem* 2009; 20(9): 715-25.
14. Venna VR, Deplanque D, Allet C, Belarbi K, Hamdane M, Bordet R. PUFA induce antidepressant-like effects in parallel to structural and molecular changes in the hippocampus. *Psychoneuroendocrinology* 2009; 34(2): 199-211.
15. Vafaei AA, Rashidy-Pour, Taherian AA. Peripheral injection of dexamethasone modulation anxiety related behavior in mice: an interaction with opioidergic neurons. *Pak J Pharm Sci* 2008; 21(3): 285-89.
16. Rashidy-Pour A, Vafaei AA, Hesami E, Taherian AA. Evaluation the role of nitric oxide in corticosterone effect's on anxiety like behaviors in mice. *J Golestan Univ Med Sci* 2008; 10(1): 5-11.
17. Skupio U, Tertel M, Sikora M, Golda S, Wawrzczak-Bargiela A, Przewlocki R. Behavioral and molecular alterations in mice resulting from chronic treatment with dexamethasone: Relevance to depression. *Neuroscience* 2015; 286: 141-150.
18. Bogdanova OV, Kanekar S, D'Anci KE, Renshaw PF. Factors influencing behavior in the forced swim test. *Physiol Behav* 2013; 118: 227-39.
19. Huang S, Yang H, Chiu C, Pariante C, Su K. Omega-3 fatty acids on the forced-swimming test. *J Psychiatr Res* 2008; 42(1): 58-63.
20. Wang Z, Gu J, Wang X, Xie K, Luan Q, Wan N. Antidepressant-like activity of resveratrol treatment in the forced swim test and tail suspension test in mice: the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of ERK. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 112: 104-10.
21. Lister RG. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology* 1987; 92(2): 180-85.
22. Song C, Li X, Leonard BE, Horrobin DF. Effects of dietary n-3 or n-6 fatty acids on interleukin-1 $\beta$ -induced anxiety, stress, and inflammatory responses in rats. *J. Lipid Res* 2003; 44(10): 1984-91.



23. Jašarević E, Hecht PM, Fritsche KL, Beversdorf DQ, Geary DC. Dissociable effects of dorsal and ventral hippocampal DHA content on spatial learning and anxiety-like behavior. *Neurobiol Learn Mem* 2014; 116: 59-68.
24. Huang W, Chen Z, Wang Q, Lin M, Wu S, Yan Q. Piperine potentiates the antidepressant-like effect of t trans-resveratrol: involvement of monoaminergic system. *Metab Brain Dis* 2013; 28(4): 585-95.
25. Carlezon W, Mague S, Parow A, Stoll A, Cohen B, Renshaw P. Antidepressant-like Effects of Uridine and Omega-3 Fatty Acids Are Potentiated by Combined Treatment in Rats. *Biol Psychiatry* 2005; 57(4): 343-50.
26. Patrick RP, Ames BN. Vitamin D and the omega-3 fatty acids control serotonin synthesis and action, part 2: relevance for ADHD, bipolar disorder, schizophrenia, and impulsive behavior. *FASEB J* 2015; 29(6): 2207-22.
27. Su KP, Matsuoka Y, Pae CU. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids in Prevention of Mood and Anxiety Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci* 2015; 13(2): 129-37.
28. Park Y, Moon HJ, Kim SH. N-3 polyunsaturated fatty acid consumption produces neurobiological effects associated with prevention of depression in rats after the forced swimming test. *J Nutr Biochem* 2012; 23(8): 924-8.
29. Tang M, Jiang P, Li H, Cai H, Liu Y, Gong H, et al. Antidepressant-like effect of n-3 PUFAs in CUMS rats: role of tPA/PAI-1 system. *Physiol Behav* 2015; 139: 210-15.
30. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F. Docosahexaenoic acid dietary supplementation enhances the effects of exercise on synaptic plasticity and cognition. *Neuroscience* 2008; 155(3): 751-9.