

## Effect of intermittent feeding on learning and spatial memory and metabolic symptoms of chronic stress in male mice

Marjan Shojaei<sup>1</sup>, Hedayat Sahraei<sup>2</sup>, Nasrin Shojaei<sup>3</sup>, Nahid Sarahian<sup>2</sup>, Ghasem Attar zadeh Yazdi \*<sup>1</sup>

1. Department of Physiology, Faculty of Medicine, Hormozgan University of Medical Sciences, Bandar Abbas, Iran

2. Neuroscience Research Center, Baqiyatallah (a.s.) University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

3. Department of Biochemistry, Tehran University, Tehran, Iran.

(Received: 23 Sep 2015

Accept: 1 Jan 2016)

### Abstract

**Background:** Memory and learning are the putative targets for the stressors by some biochemical reactions such as glucocorticoid hormones. Intermittent feeding is a kind of dietary behavior with some reported positive efficacy on the various systems of the body. The aim of this study was the evaluation of intermittent feeding on learning and spatial memory in the male mice under chronic stress.

**Materials and Methods:** Thirty-six male NMRI mice were divided in four groups; control and stress groups received enough food and water but intermittent feeding (IF) group and stressed mice plus IF treatment group were under food and water deprivation two hours in a day for two weeks. The stress condition was performed by foot shock electronic during the second week. Subsequently, Barnes maze test was performed to evaluate learning and memory for all groups in third week and the plasma corticosterone level was determined by corticosterone elisa kit.

**Results:** We indicated that chronic stress led to a significant enhancement in plasma corticosterone level but IF could inhibit this elevation in the stressed mice and significantly reduced learning and memory time.

**Conclusion:** The findings showed that IF could improve learning and spatial memory in the male mice under stress.

**Keywords:** Barnes maze, Chronic stress, Intermittent feeding, Learning and memory, Plasma corticosterone

\* Corresponding authors: Ghasem Attar zadeh Yazdi  
Mail: gattarzadeh@yahoo.com

# تأثیر تغذیه متناوب بر یادگیری و حافظه فضایی و علایم متابولیکی استرس مزمن در موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر

مرجان شجاعی<sup>۱</sup>، هدایت صحرایی<sup>۲</sup>، نسرين شجاعی<sup>۲</sup>، ناهید سراحیان<sup>۲</sup>، قاسم عطارزاده یزدی<sup>۳\*</sup>

۱- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی هرمزگان، بندر عباس، ایران.

۲- مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا. . . (عج)، تهران، ایران.

۳- گروه بیوشیمی، دانشگاه تهران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۴/۷/۱

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۴/۱۱/۱۷

## چکیده

**سابقه و هدف:** عوامل استرس‌زا از طریق واکنش‌های بیوشیمیایی همچون هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌توانند روی حافظه و یادگیری اثر بگذارند. روزه‌داری یک نوع عادت تغذیه‌ای است که آثار مثبت شناخته شده‌ای از آن روی دستگاه‌های مختلف بدن گزارش شده است. هدف از این مطالعه ارزیابی اثر تغذیه متناوب روی حافظه و یادگیری موش‌های تحت استرس مزمن است.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی حیوانات به چهار گروه ۹ تایی تقسیم شدند، گروه اول آب و غذای کافی دریافت کردند، گروه دوم به مدت یک هفته در روز دو ساعت از غذا محروم شدند و سپس به مدت هفت روز تحت استرس شوک الکتریکی کف پا قرار گرفتند، گروه سوم تنها به مدت یک هفته در روز دو ساعت از غذا محروم شدند و گروه چهارم تنها به مدت هفت روز شوک الکتریکی دریافت کردند. روز اول و آخر آزمایش‌ها از همه حیوانات برای سنجش کورتیکوسترون نمونه خونی گرفته شد. سپس حافظه و یادگیری تمامی گروه‌ها با استفاده از ماز بارنز سنجیده شد.

**یافته‌ها:** آنالیز داده‌های مربوط به سطح پلاسمایی کورتیکوسترون گروه‌های تحت مطالعه نشان داد که گرچه استرس مزمن باعث افزایش معناداری این متغیر نسبت به گروه کنترل شده است، اما روزه‌داری بویژه در موش‌های تحت استرس مزمن به‌طور چشمگیری مانع از افزایش سطح پلاسمایی کورتیکوسترون شده است. از طرف دیگر، تغذیه متناوب به‌طور مؤثری باعث کاهش قابل توجهی در مدت زمان حافظه به‌ویژه در موش‌های تحت استرس مزمن می‌شود.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج به‌دست آمده از این مطالعه، مشخص شد که روزه‌داری می‌تواند در تقابل با آثار منفی استرس مزمن، باعث بهبود روند حافظه و یادگیری فضایی بویژه در موش‌های تحت استرس مزمن شود.

**واژگان کلیدی:** ماز بارنز، استرس مزمن، تغذیه متناوب، حافظه و یادگیری، کورتیکوسترون پلاسمایی

## مقدمه:

قرار گرفتن در معرض موقعیت‌های استرس‌زا، باعث آغاز پاسخ‌های سازمان یافته در مغز و بدن می‌شود که این پاسخ‌ها بخش جدایی ناپذیر هر سیستم بیولوژیک پایدار است که برای افزایش شانس بقای موجود زنده انجام می‌گیرد [۴]. پاسخ‌های استرسی به‌طور عمده توسط فعالیت محور HPA آغاز می‌شود و به دنبال آن ترشح هورمون ACTH از هیپوتالاموس و CRF از هیپوفیز قدامی و گلوکوکورتیکوئیدها (کورتیزول در انسان، کورتیکوسترون در چوندگان) از غدد فوق کلیوی انجام می‌گیرد که این امر باعث افزایش سازگاری موجود زنده با تغییر شرایط محیطی می‌شود [۴]. از آنجا که گلوکوکورتیکوئیدها به راحتی از سد خونی-مغزی عبور می‌کنند، می‌توان انتظار داشت که نواحی غنی از گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی در مغز مانند هیپوکامپ نیز تحت تأثیر این هورمون قرار بگیرند، تحقیقات نشان داده‌اند که استرس

استرس حالتی از ذهن است که پاسخ‌های مغز و بدن را برمی‌انگیزاند و در کوتاه‌مدت پاسخ فیزیولوژیک و در بلندمدت پاسخ پاتولوژیک را ایجاد می‌کند [۱]. تحقیق‌ها نشان داده است که استرس، به‌ویژه استرس مزمن ممکن است عواقب و آثار بلندمدتی بر سلامتی داشته باشد. به‌عنوان مثال استرس مزمن یا حاد می‌تواند به بروز بیماری‌هایی مانند فشار خون و سکنه قلبی و مغزی، آسیب دستگاه گوارش، کاهش فعالیت دستگاه ایمنی و نیز بیماری‌های خلق و خو مانند افسردگی، اضطراب و حتی اعتیاد منجر شود که این بیماری‌ها همه ساله مقادیر عظیمی از بودجه‌های بهداشتی جهان را به خود اختصاص می‌دهند [۲، ۳]. از این رو کنترل استرس و عوارض آن از مهم‌ترین برنامه‌های بهداشتی دنیا محسوب می‌شود.

نویسنده مسئول: قاسم عطارزاده یزدی

پست الکترونیک: gattarzadeh@yahoo.com

پلاکسی شیری رنگ به قطر ۹۲ سانتی متر است که در فاصله دو سانتیمتری از لبه آن تعداد ۲۰ سوراخ با قطر پنج سانتی متر و به فاصله هشت سانتی متر از هم قرار دارد. در زیر یکی از این سوراخ‌ها (اتاقک مقصد) یک اتاقک از جنس پلاکسی کلاس سیاه به ابعاد ۱۰×۱۰×۱۰ سانتی متر قرار دارد که حیوان در شروع آزمایش در مرکز ماز رها شده و آزادانه به هر طرف حرکت می‌کند و موش با استفاده از سروصدا و نور و تغذیه تشویق می‌شود تا اتاقک مقصد را پیدا کند و در آن قرار گیرد [۱۵]. مدت زمان لازم برای پیدا شدن اتاقک مقصد و میزان حرکت و زمان‌های سپری شده در سوراخ‌های دیگر ثبت و به‌عنوان نمادی از یادگیری حیوان استفاده می‌شود (معیار ۷۰ درصد موفقیت نشانه یادگیری کامل در مورد هر حیوان است) در روزهای بعد هم همین کار با حیوانات تکرار و میزان حافظه بررسی شد.

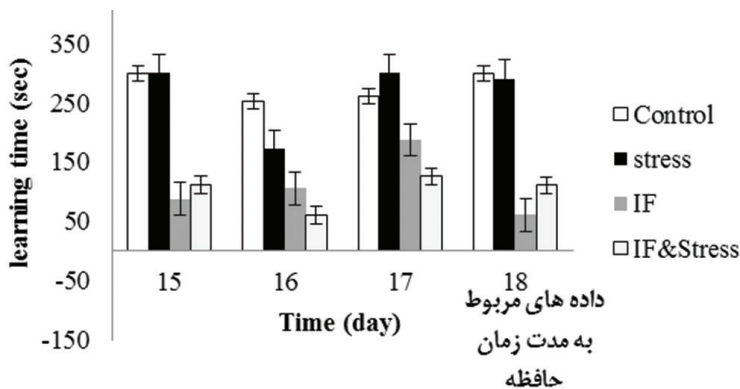
روز اول و روز آخر القای استرس برای تغییرات سطح کورتیکوسترون پلازما از گوشه چشم حیوانات نمونه خونی تهیه و با استفاده از کیت سنجش کورتیکوسترون (کیت الایزا کورتیکوسترون موش بزرگ آزمایشگاهی از شرکت DRG-Germany) بررسی شد. وزن حیوانات هر روز در مدت زمان آزمایش ثبت می‌شد. همچنین وزن مدفوع در زمان استرس و زمان تأخیر در غذا خوردن نیز به عنوان معیارهای متابولیکی استرس مزمن در تمام گروه‌های آزمایش سنجش شد. در طی آزمایش تلفاتی وجود نداشت و تمامی حیوانات آنالیز آماری شدند.

اطلاعات به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار استاندارد متغیرها بیان شد. برای بررسی آماری داده‌ها، از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و در صورت نیاز تست توکی برای تعیین اختلاف‌ها استفاده شد.  $p > 0.05$  معیار معنادار بودن اختلاف‌ها در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

#### نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس مزمن بر زمان حافظه

با توجه به مقادیر مختلف محاسبه شده در فاصله اطمینان ۹۵ درصد و همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است، استرس در مقایسه با گروه کنترل تأثیر معناداری در زمان حافظه نداشت؛ درحالی‌که تغذیه متناوب intermittent feeding به تنهایی ( $p = 0.002$ ) یا همراه با استرس ( $p = 0.002$ ) باعث افت بسیار چشمگیری در مدت زمان حافظه در مقایسه با گروه کنترل شد. همچنین زمان حافظه، در مقایسه گروه استرس با گروه تغذیه متناوب ( $p = 0.009$ ) و نیز مقایسه گروه استرس با گروه استرس همراه با تغذیه متناوب (۱۰ درصد  $p = 0.001$ ) به‌طور معناداری کاهش یافته بود (شکل ۱).



شکل ۱: تأثیر تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر زمان یادگیری و زمان حافظه اطلاعات میانگین زمان یادگیری: گروه‌های کنترل ۲۲۷/۵۸ - گروه روزهداری ۱۴۵/۳۱ - گروه روزهداری به علاوه استرس ۱۲۷/۰۸ - استرس ۲۳۸/۴۶ - است. اطلاعات انحراف معیار استاندارد زمان یادگیری: گروه‌های کنترل ۹۱/۹۰ - روزهداری ۹۱/۹۴ - روزهداری به علاوه استرس ۱۰۰/۱۴ - استرس ۸۴/۸۶ - است. اطلاعات میانگین زمان حافظه: گروه‌های کنترل ۲۷۴/۵۰ - روزهداری ۱۲۰/۹۰ - روزهداری به علاوه استرس ۱۲۲/۴۰ - استرس ۲۵۲/۷۰ - است. اطلاعات انحراف معیار استاندارد زمان حافظه: گروه‌های کنترل ۸۰/۶۳ - روزهداری ۱۱۴/۱۴ - روزهداری به علاوه استرس ۸۴/۵۰ - استرس ۶۲/۰۴ - است.  $p > 0.001$  و  $p > 0.001$  درصد معنادار است. اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل و استرس است.

بر عملکرد مغز به‌ویژه در هیپوکمپ که دارای تراکم بالایی گیرنده‌های کورتیزول است تأثیر می‌گذارد [۵]. تحقیق‌ها نشان داده است که استرس مزمن موجب کاهش نورون‌های هرمی در هیپوکمپ می‌شود که این امر کاهش حافظه را در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی به دنبال دارد [۶، ۷].

محدودیت کالری نوعی رژیم تغذیه‌ای است که بدون ایجاد سوء تغذیه به بهبود وضعیت استرس اکسیداتیو، تحمل گلوکز و طول عمر موجودات منجر می‌شود [۸]. همچنین محدودیت کالری باعث پایداری دستگاه ایمنی و تقویت فعالیت‌های شناختی مغز و کاهش تخریب‌های مغزی ناشی از بالا رفتن سن می‌شود [۹]. در همین رابطه در مطالعه‌ها، محققان به تأثیر مثبت تغذیه متناوب بر روند بهبود بیماری‌هایی مثل آلزایمر، پارکینسون، صرع، هانتینگتون و همچنین کاهش عوارض سکنه‌های مغزی در مدل‌های حیوانی و انسانی اشاره شده است [۱۰].

تحقیق‌های قبلی روی موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر و ماده نشان داده است که تغذیه متناوب در حیوانات استرس دیده، موجب تعدیل آثار متابولیکی استرس در حیوانات استرس دیده شده است [۱۱، ۱۲] اما مشخص نکرده که محدودیت کالری ورودی چه تأثیری بر یادگیری و حافظه فضایی در این حیوانات گذاشته است. در تحقیق حاضر ما بر آن شدیم تا علاوه بر آثار متابولیکی استرس و تغذیه متناوب، تأثیر آن را بر حافظه و یادگیری با استفاده از ماز بارنز نیز بسنجیم.

#### مواد و روش‌ها

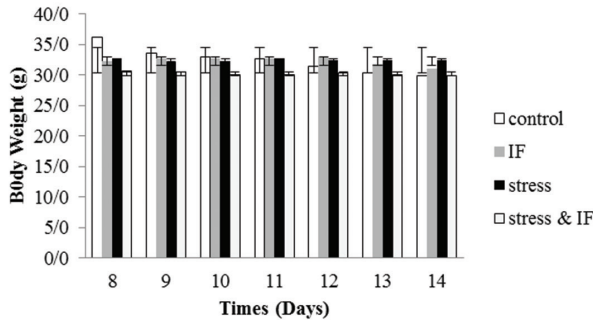
در این پژوهش از موش‌های کوچک آزمایشگاهی نر با میانگین وزنی  $25 \pm 3$  گرم استفاده شد. حیوانات در چهار گروه ۹ تایی با دوره روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته و در دمای  $23-21^\circ C$  با آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۹ سر حیوان استفاده می‌شد و حیوانات به صورت تصادفی در دو گروه‌های کنترل و آزمایش قرار گرفتند. حیوانات برای سازگاری به محیط جدید حدود یک هفته قبل از شروع آزمایش به محیط آزمایش منتقل شدند. تمام آزمایش‌ها بر اساس پروتکل کار با حیوانات آزمایشگاهی کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه بقیه‌الله (عج) انجام شد. برای انجام تحقیق‌ها، حیوانات در گروه‌های زیر قرار گرفتند: گروه اول (گروه کنترل) از آب و غذای عادی به مقدار کافی استفاده کرده و استرس ندیدند. گروه دوم هر روز به مدت دو ساعت (از ساعت ۱۳-۱۱) از غذا محروم می‌شد و بعد از یک هفته به مدت یک ساعت استرس شوک الکتریکی کف پا دریافت کردند. گروه سوم، شرایطی مشابه گروه اول داشتند با این تفاوت که به مدت یک هفته هر روز دو ساعت از غذا محروم می‌شدند. گروه چهارم، همانند گروه اول آب و غذای عادی دریافت کردند، اما به مدت یک ساعت در معرض استرس قرار گرفتند [۱۳]. پس از اتمام مراحل فوق تمامی حیوانات گروه کنترل و استرس برای سنجش حافظه و یادگیری توسط ماز بارنز سنجش شدند.

استرس به مدت هفت روز متوالی به صورت تصادفی با دستگاه Communication Box به حیوانات القا شد، این دستگاه متشکل از ۹ قسمت مجزا (طول  $16 \times 16 \times 5$  cm) (عرض  $\times$  ارتفاع) از جنس پلاکسی کلاس با سوراخ‌های ریزی است که اجازه ارتباط دیداری، شنیداری و بویایی را به حیوانات می‌دهد، کف دستگاه دارای میله‌های استیل (به قطر ۴ mm) است که در فواصل ۱/۳ سانتی‌متری از هم قرار گرفتند. این میله‌ها به زئرانوری که به کامپیوتر متصل است وصل شده و ولتاژ و مدت القای شوک (ولتاژ ۴۰ میلی‌ولت، فرکانس ۱۰ هرتز و به مدت ۱۰۰ ثانیه) از سوی کاربر تعیین می‌شود. در این تحقیق شوک الکتریکی کف پا به حیوانات القا شد. حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش برای سازش با محیط به اتاق آزمایش منتقل شدند و پس از ۳۰ دقیقه شوک الکتریکی القا شد. پس از اتمام شوک، حیوانات به مدت ۳۰ دقیقه در دستگاه باقی ماندند. سپس به قفس‌های خود منتقل شدند و مدت زمان تأخیر در غذا خوردن (مدت زمان قرارگیری حیوان در قفس تا زمان شروع به خوردن) اندازه‌گیری شد. گروه‌هایی که در آنها القای استرس انجام نمی‌شد نیز همانند گروه‌هایی که به آن‌ها استرس القا می‌شد، هر روز به مدت یک ساعت در دستگاه شوک الکترالی شوک ولی به‌صورت خاموش قرار می‌گرفتند [۱۴].

پس از پایان دوره هفت روزه استرس، تمامی حیوانات به مدت چهار روز مورد ارزیابی یادگیری و حافظه با ماز بارنز قرار گرفتند. این ماز یک صفحه از جنس

**تأثیر استرس مزمن و تغذیه متناوب بر زمان تأخیر در غذا خوردن در حضور و عدم حضور استرس مزمن**

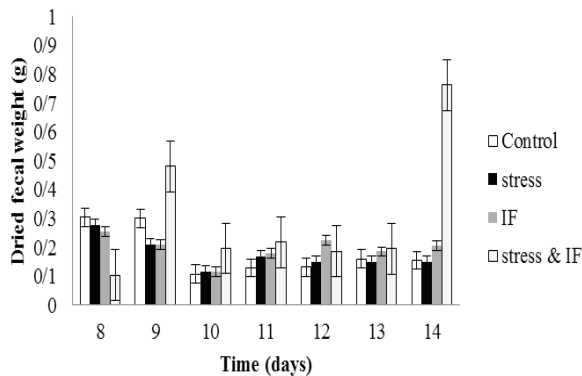
مقایسه مقادیر محاسبه شده p در فاصله اطمینان ۹۵ درصد و نمودار شکل ۳ نشان می‌دهد که استرس موجب افزایش زمان تأخیر در غذا خوردن در مقایسه با گروه کنترل شد، هر چند این افزایش زمان از نظر آماری معنادار نبود. همچنین گروه تغذیه متناوب و گروه استرس همراه با تغذیه متناوب دارای کاهش مدت زمان تمایل به غذا (رفع ناشتایی) نسبت به گروه کنترل بودند اما باز هم این کاهش معنادار نبود. با این وجود مقایسه آنالیز داده‌های مربوط به گروه استرس همراه با تغذیه متناوب با گروه استرس (۴۸ درصد) نشان داده که تغذیه متناوب به‌طور چشمگیری باعث کاهش مدت زمان تمایل حیوان به غذا شده است (شکل ۴).



شکل ۴: تغذیه متناوب و نقش آن در حضور و عدم حضور استرس بر تغییرات وزن اطلاعات میانگین: گروه‌های کنترل ۳۲/۴۳- روزهداری ۳۲/۲۳- روزهداری به علاوه استرس ۳۰/۸۴- استرس ۳۳/۰۵- است. اطلاعات انحراف معیار استاندارد: گروه‌های کنترل ۲/۴۱۰- روزهداری ۲/۵۳۳- روزهداری به علاوه استرس ۲/۶۷۰- استرس ۱/۸۳۸- است.  $p > 0.001$  و  $p > 0.05$  اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل و استرس است.

**تغذیه متناوب و نقش آن در حضور و عدم حضور استرس بر تغییر وزن در موش‌های نر**

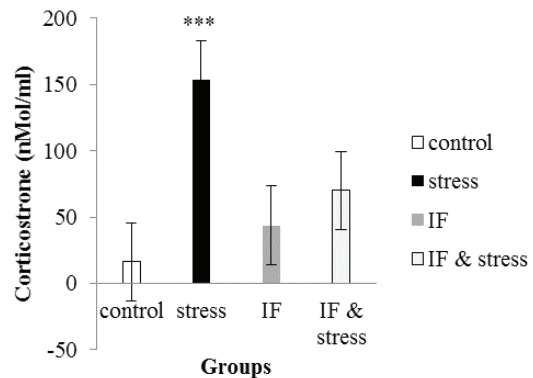
مقایسه مقادیر مختلف p حاصل از مقایسه متغیر وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف تحت مطالعه و همچنین نمودار موجود در شکل ۴ نشان داد که استرس به صورت معناداری (۳۷ درصد) موجب افزایش وزن حیوانات در مقایسه با گروه کنترل شد. از سوی دیگر، گرچه وزن موش‌های گروه تغذیه متناوب اختلاف معنادار با گروه کنترل نداشت اما موش‌های گروه استرس همراه با تغذیه متناوب با مقادیر p یکسان ( $p < 0.001$ )، دارای کاهش وزن بسیار چشمگیری در مقایسه با گروه کنترل، گروه استرس و همچنین گروه تغذیه متناوب بودند (شکل ۵).



شکل ۵: نقش تغذیه متناوب بر میزان مواد دفعی در حین استرس در موش‌های نر اطلاعات میانگین: گروه‌های کنترل ۰/۱۸- روزهداری ۰/۱۹- روزهداری به علاوه استرس ۰/۳۰- استرس ۰/۱۷- است. انحراف معیار استاندارد: گروه‌های کنترل ۰/۰۹۴- روزهداری ۰/۱۵- روزهداری به علاوه استرس ۰/۲۵- استرس ۰/۱۰- است.  $p > 0.001$  اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل و استرس است.

**تأثیر استرس مزمن و تغذیه متناوب بر زمان یادگیری در حیوانات**

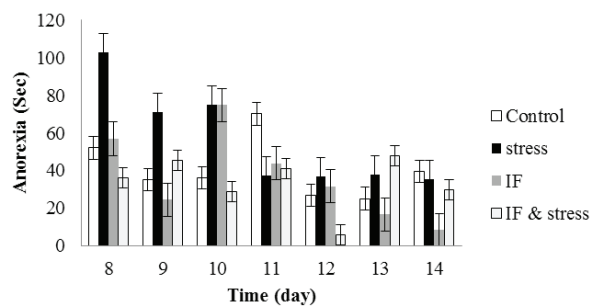
با توجه به مقادیر مختلف محاسبه شده p در فاصله اطمینان ۹۵ درصد و همچنین نمودار نشان داده شده در شکل ۱ مشخص شد که استرس تأثیر معناداری در مدت زمان یادگیری در مقایسه با گروه کنترل نداشت اما موش‌های گروه تغذیه متناوب ( $p = 0.005$ ) و نیز گروه استرس همراه با روزه داری ( $p = 0.001$ ) دارای کاهش قابل توجهی در مدت زمان یادگیری در مقایسه با موش‌های گروه کنترل بودند. از سوی دیگر، کاهش بسیار معناداری در زمان یادگیری در مقایسه گروه استرس با گروه تغذیه متناوب ( $p = 0.001$ ) و همچنین با گروه استرس همراه با تغذیه متناوب ( $p < 0.001$ ) مشخص شد (شکل ۲).



شکل ۲: تغییرات میزان غلظت کورتیکوسترون پلاسما در حضور و عدم حضور القای شوک الکتریکی کف پا اطلاعات میانگین: گروه کنترل ۱۶/۱۰- روزهداری ۵۵/۵۶- روزهداری به علاوه استرس ۷۹/۱۴- استرس ۱۵۸/۱۲- است. اطلاعات انحراف معیار استاندارد: گروه‌های کنترل ۱۱/۶۳- روزهداری ۳۵/۶۶- روزهداری به علاوه استرس ۶۲/۷۶- استرس ۵۲/۹۷- است.  $p > 0.001$  و  $p > 0.001$  اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل و استرس است.

**نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر میزان کورتیکوسترون پلاسما**

مقایسه مقادیر مختلف p حاصل از مقایسه سطح پلاسمایی کورتیکوسترون گروه‌های مختلف تحت مطالعه در فاصله اطمینان ۹۵ درصد و همچنین نمودار موجود در شکل ۲ نشان داد که استرس مزمن موجب افزایش معناداری ( $p > 0.001$ ) در میزان کورتیکوسترون پلاسما در مقایسه با گروه کنترل شد. همچنین با توجه به معنادار نبودن افزایش سطح پلاسمایی این متغیر بین گروه کنترل با گروه تغذیه متناوب و همچنین با گروه استرس همراه با تغذیه متناوب، و از طرف دیگر اختلاف معنادار سطح پلاسمایی کورتیکوسترون بین گروه تغذیه متناوب و گروه استرس (۱۸ درصد) می‌توان به این نتیجه رسید که تغذیه متناوب موجب تعدیل اثر استرس مزمن و مانع از افزایش میزان ترشح کورتیکوسترون پلاسما شده است (شکل ۳).



شکل ۳: نقش تغذیه متناوب بر زمان تأخیر در غذا خوردن در حضور و عدم حضور استرس اطلاعات میانگین: گروه‌های کنترل ۴۰/۶۱- روزهداری ۳۶/۶۶- روزهداری به علاوه استرس ۳۲/۹۰- استرس ۵۶/۵۳- است. اطلاعات انحراف معیار استاندارد: گروه‌های کنترل ۳۶/۴۴- روزهداری ۴۱/۸۶- روزهداری به علاوه استرس ۳۶/۴۴- استرس ۷۵/۸۰- است.

روزهداری روی مسیرهای متابولیکی باشد که در افزایش وزن موش‌های تحت استرس دخالت دارند.

دلیل اصلی طولانی شدن آنورکسیا، اثر مزمن استرس ناخوشایند روی مسیرهای سرتونین مجموعه‌های opiate و مختل شدن آن‌هاست [۳۰، ۳۱]؛ گرچه مدت زمان بی‌اشتهایی گروه‌های تحت مطالعه افزایش معناداری با گروه کنترل نداشتند اما برخلاف انتظار، روزهداری باعث شد که به‌طور معناداری مدت زمان بی‌اشتهایی در موش‌های استرس دیده کاهش یابد.

آثار یک استرس ناخوشایند بیشتر در رابطه با تأثیر نامطلوب آن روی تغییرهای رفتاری همچون یادگیری و حافظه [۲۱، ۳۲] و به ویژه در رابطه با بیماری‌های مغزی صعب‌العلاجی همچون آلزایمر است. در تأیید این تحقیق‌ها، یافته‌های ما نشان داد هرچند قدرت یادگیری و حافظه قابل توجهی در بین گروه‌های کنترل و تحت استرس مزمن مشاهده نشد با این وجود، روزهداری به‌عنوان یک استرس خوشایند توانسته بود به‌طور معناداری باعث ارتقای یادگیری و حافظه در موش‌ها و به ویژه بهبود عملکرد مغز در موش‌های تحت استرس مزمن گردد شود.

براساس برخی گزارش‌های معتبر موجود، به نظر می‌رسد آثار مطلوب روزهداری می‌تواند در رابطه با نقش کلیدی سلول‌های نورواندوکروینی [۲۳] و متعاقب آن ترشح هورمون‌های گلوکورتیکوئیدی و تأثیر آن‌ها روی وزن [۲۷، ۳۱] و عملکرد حافظه و یادگیری [۳۳] در شرایط استرس‌زا باشد. در این زمینه مقایسه سطح پلاسمایی کورتیکوسترون موش‌های موجود در گروه‌های تحت مطالعه نشان داد که تنها گروه تحت استرس مزمن شوک الکتریکی دارای افزایش معناداری در میزان هورمون‌ها در خون‌شان در مقایسه با گروه کنترل بود و روزهداری نه‌تنها مانع از افزایش سطح این هورمون‌ها نسبت به گروه کنترل شده بود، بلکه حتی این عامل تقلیل‌دهنده سطح این هورمون‌ها در موش‌های تحت استرس مزمن شده بود.

این یافته‌ها در تأیید مطالعه‌های دیگر نشان می‌دهد که روزهداری می‌تواند به‌عنوان تعدیل‌کننده فعالیت‌های پردازشی مغز در رابطه با عملکرد هیپوکامپ، هیپوتالاموس و ساقه مغزی [۳۳] و همچنین تنظیم‌کننده متابولیسم بدن از طریق کنترل جذب غذا و فعالیت سیستم گوارش باشد [۱۹، ۳۴]. بنابراین با توجه به اهداف مشترک مغزی موجود بین روزهداری و استرس مزمن همچون شوک الکتریکی، به نظر می‌رسد مغز دربرگیرنده مکانیسم یا مکانیسم‌های متمایز یا مسیرهای پیچیده‌ای [۱۸، ۳۴] در تشخیص پیام‌های مختلف ناشی از عوامل استرس‌زا است که شناسایی آن‌ها مستلزم انجام آزمون‌های تکمیلی بیشتری است.

### نتیجه‌گیری

براساس یافته‌های ما چنین استنباط می‌شود که روزهداری و شوک الکتریکی هر دو عامل استرس برای بدن هستند اما به نظر می‌رسد که آثار به‌طور کامل متفاوتی روی مغز دارند، به‌طوری‌که روزهداری در تقابل با شوک الکتریکی می‌تواند به ویژه روی یادگیری و حافظه اثر مثبت داشته باشد و باعث بهبود عملکرد مغز در موش‌های تحت استرس مزمن شوک الکتریکی باشد که با روزهداری تیمار شده‌اند.

### منابع:

- 1- McEWEN, B. S. , E. De Kloet, and W. Rostene, Adrenal steroid receptors and actions in the nervous system. *Physiol Rev*, 1986. 66 (4): p. 1121-1188.
- 2- Weekes, N. , et al. , Examination stress as an ecological inducer of cortisol and psychological responses to stress in undergraduate students. *Stress*, 2006. 9 (4): p. 199-206.
- 3- Gutteling, B. M. , et al. , Does maternal prenatal stress adversely affect the child's learning and memory at age six? *Journal of abnormal child psychology*, 2006. 34 (6): p. 787-796.
- 4- Joëls, M. , R. A. Sarabdjitsingh, and H. Karst, Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow,

### - نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر تغییر وزن خشک مدفوع در حین استرس

با توجه به مقادیر مختلف محاسبه شده در p در فاصله اطمینان ۹۵ درصد و نمودار مربوط به شکل ۵ محرز شد که گرچه گروه تغذیه متناوب و گروه استرس در وزن خشک مدفوع اختلاف معناداری بین گروهی و حتی با گروه کنترل خود نداشتند؛ با این حال افزایش بسیار چشمگیری در وزن خشک مدفوع گروه استرس همراه با تغذیه متناوب نسبت به گروه استرس ( $p < 0.001$ )، گروه کنترل ( $p = 0.001$ ) و گروه تغذیه متناوب ( $p = 0.003$ ) داشت.

### بحث

استرس به طور عموم به تأثیر عوامل محیطی و حتی تغییرهای ژنتیکی روی ذهن اطلاق می‌شود که پیامد آن شکل‌گیری واکنش‌های بیوشیمیایی خاصی است که به تغییرهای رفتاری در بدن منجر می‌شود [۱۶]؛ حال بسته به اثر نهایی این عوامل روی بدن عوامل استرس‌زا می‌توانند به انواع خوشایند و ناخوشایند دسته‌بندی شوند. در میان عوامل استرس‌زای خوشایند، تحقیق‌های مختلف روی انسان و مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که روزهداری به صورت یک روز در میان می‌تواند آثار خوبی در سلامت جسم داشته باشد [۱۷-۱۹]. با وجود این، تمامی عوامل استرس‌زا می‌توانند براساس مکانیسم‌های پیچیده‌ای آثار خوب یا بدی در بدن بجا گذارند [۲۰-۲۲]. برای مثال، فعالیت ورزشی که به‌عنوان عامل استرس‌زا خوشایند تعبیر می‌شود [۲۳] می‌تواند تأثیر بدی در بدن گذاشته و باعث افزایش فشار خون شود [۲۴]. در واقع آثار منفی و مثبت عوامل استرس می‌تواند روی هم اثر کنترل‌کننده داشته باشند [۲۵، ۲۶]. در این مطالعه، برای ارزیابی اثر تداخلی روزهداری و استرس مزمن روی فعالیت مغزی، تغییرهای تعدادی از عوامل فیزیولوژیک تأثیرپذیر از شرایط استرس ارزیابی شد و نتایج حاصل از آن با گروه‌های کنترل، روزهداری (دو ساعت ناشتایی در روز) و گروه استرس مزمن (تحت شوک الکتریکی کف پا) مقایسه شد. وزن بدن، وزن خشک مدفوع، مدت زمان بی‌اشتهایی (آنورکسیا)، تعیین میزان هورمون کورتیکوسترون و بررسی عملکرد یادگیری و حافظه با استفاده از ماز بارنز از جمله متغیرهایی بودند که در گروه‌های تحت مطالعه این تحقیق بررسی شدند.

با توجه به افزایش معنادار وزن موش‌های استرس دیده در مقایسه با گروه کنترل که در توافق با مطالعه‌های معتبر علمی دیگر بود [۲۶، ۲۷] و از طرف دیگر کاهش معنادار وزن موش‌های استرس دیده تحت تغذیه متناوب و معنادار نبودن اثر تغذیه متناوب بر وزن موش‌ها در مقایسه با گروه کنترل، می‌توان گفت که به احتمال روزهداری روی موش‌های استرس دیده، مختل‌کننده مسیرهای سیگنالینگ متابولیکی [۲۸] است که باعث افزایش وزن موش‌های تحت استرس مزمن شده و در واقع روزهداری می‌تواند تعدیل‌کننده اضافه وزن ناشی از استرس باشد. از سوی دیگر، براساس نتایج حاصل از برخی مطالعه‌های انجام شده در رابطه با استرس، تغییر در وزن خشک مدفوع موش‌ها، می‌تواند نمایانگر وجود شرایط استرس ناخوشایند باشد [۲۹]؛ اما نکته قابل توجه این بود که روزهداری باعث شد که به‌طور معناداری وزن مدفوع موش‌های تحت شوک مزمن الکتریکی کف پا افزایش یابد که البته این یافته می‌تواند مؤید اثر مهارتی

and chronic modes. *Pharmacological reviews*, 2012. 64 (4): p. 901-938.

5- Komatsuzaki, Y. , et al. , Corticosterone induces rapid spinogenesis via synaptic glucocorticoid receptors and kinase networks in hippocampus. *PLoS one*, 2012. 7 (4): p. e34124-e34124.

6- Sapolsky, R. M. , L. C. Krey, and B. S. McEwen, The Neuroendocrinology of Stress and Aging: The Glucocorticoid Cascade Hypothesis\*. *Endocrine reviews*, 1986. 7 (3): p. 284-301.

7- Schoenfeld, T. J. and E. Gould, Stress, stress hormones, and adult neurogenesis. *Experimental neurology*, 2012. 233 (1): p. 12-21.

8- Cerqueira, F. M. , et al. , Long-term intermittent feeding, but not caloric restriction, leads to redox imbalance, insulin receptor nitration, and glucose

- intolerance. *Free Radical Biology and Medicine*, 2011. 51 (7): p. 1454-1460.
- 9- Mattson, M. P. , Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. *Brain research*, 2000. 886 (1): p. 47-53.
- 10- Jolly, C. A. , Dietary restriction and immune function. *The Journal of nutrition*, 2004. 134 (8): p. 1853-1856.
- 11- Ghanbari Z, K. M. , Hoseini F, Zarrin Ehteram B, Sarahian N, Sahraei H, Effect of intermittent feeding on metabolic symptoms of chronic stress in female NMRI mice. *Teb jonub.* , 2015.
- 12- Hoseini Namvar F, K. M. , Ghanbari Z, Zarrin Ehteram B, Sarahian N, Sahraei H, Effect of intermittent feeding on metabolic symptoms of chronic stress in male NMRI mice. *Qom University of Medical Sciences Journal*, 2015.
- 13- MAN, D. and F. ZAFAR, به روز شده ها.
- 14- Osanloo, N. , et al. , Effects of Memantine, an NMDA Antagonist, on Metabolic Syndromes in Female NMRI Mice. *Basic and clinical neuroscience*, 2015. 6 (4): p. 239.
- 15- Harrison, F. E. , et al. , Spatial and nonspatial escape strategies in the Barnes maze. *Learning & memory*, 2006. 13 (6): p. 809-819.
- 16- McEwen, B. S. , Brain on stress: how the social environment gets under the skin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2012. 109 (Supplement 2): p. 17180-17185.
- 17- Kenny, R. , et al. , Effects of mild calorie restriction on anxiety and hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to stress in the male rat. *Physiological Reports*, 2014. 2 (3): p. e00265.
- 18- Vasconcelos, A.R. et al., Intermittent fasting attenuates lipopolysaccharide-induced neuroinflammation and memory impairment. *J Neuroinflammation*, 2014. 11: p. 85.
- 19- Anson, R. M. , et al. , Intermittent fasting dissociates beneficial effects of dietary restriction on glucose metabolism and neuronal resistance to injury from calorie intake. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2003. 100 (10): p. 6216-6220.
- 20- Marin, M. -F. , et al. , Chronic stress, cognitive functioning and mental health. *Neurobiology of learning and memory*, 2011. 96 (4): p. 583-595.
- 21- Schwabe, L. , et al. , Effects of pre-learning stress on memory for neutral, positive and negative words: Different roles of cortisol and autonomic arousal. *Neurobiology of Learning and Memory*, 2008. 90 (1): p. 44-53.
- 22- Fevre, M. L. , G. S. Kolt, and J. Matheny, Eustress, distress and their interpretation in primary and secondary occupational stress management interventions: which way first? *Journal of Managerial Psychology*, 2006. 21 (6): p. 547-565.
- 23- Koolhaas, J. , et al. , Stress revisited: a critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011. 35 (5): p. 1291-1301.
- 24- Schultz, M. G. , et al. , Exercise-induced hypertension, cardiovascular events, and mortality in patients undergoing exercise stress testing: a systematic review and meta-analysis. *Am J Hypertens*, 2013. 26 (3): p. 357-66.
- 25- O'Sullivan, G. , The Relationship Between Hope, Eustress, Self-Efficacy, and Life Satisfaction Among Undergraduates. *Social Indicators Research*, 2011. 101 (1): p. 155-172.
- 26- Lenglos, C. , et al. , Sex differences in the effects of chronic stress and food restriction on body weight gain and brain expression of CRF and relaxin-3 in rats. *Genes, Brain and Behavior*, 2013. 12 (4): p. 370-387.
- 27- Hasan, S. , et al. , Effect of chronic restraint stress on hypothalamo-pituitary-adrenal axis response and body weight of Sprague Dawley rats. *Rawal Medical Journal*, 2014. 39 (3).
- 28- Yamada-Goto, N. , G. Katsuura, and K. Nakao, A Novel Approach to Obesity from Mental Function. *J Obes Wt Loss Ther*, 2013. 3 (167): p. 2.
- 29- Sahraei, H. , et al. , Inhibiting Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) induced by electric shock using ethanol extract of saffron in rats. *JOURNAL OF BIOLOGICAL RESEARCH-THESSALONIKI*, 2012. 18: p. 320-327.
- 30- Donohoe, T. P. , Stress-induced anorexia: implications for anorexia nervosa. *Life Sci*, 1984. 34 (3): p. 203-18.
- 31- Nasihatkon, Z. S. , et al. , Inhibitory Effect of NMDA Receptors in the Ventral Tegmental Area on Hormonal and Eating Behavior Responses to Stress in Rats. *Behavioural Neurology*, 2014. 2014: p. 6.
- 32- Park, C. R. , et al. , Acute predator stress impairs the consolidation and retrieval of hippocampus-dependent memory in male and female rats. *Learning & memory (Cold Spring Harbor, N. Y.)*, 2008. 15 (4): p. 271-280.
- 33- Sandi, C. and M. T. Pinelo-Nava, Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast*, 2007. 2007: p. 78970.
- 34- Longo, V. D. and M. P. Mattson, Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab*, 2014. 19 (2): p. 181-92.