

Original Paper

Simultaneous effect of food restriction and dopamine D2 receptor inhibition on spatial memory of male rats

Sheida Alikhani, M.Sc in Animal Physiology, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

ORCID 0000-0003-3068-9198

*Farrin Babaei-Balderlou (Ph.D), Corresponding Author, Assistant Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.
E-mail: f.babaei@urmia.ac.ir

ORCID 0000-0001-7358-1270

Samad Zare (Ph.D), Professor, Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

ORCID 0000-0003-4640-7343

Abstract

Background and Objective: Food restriction may have beneficial or detrimental effects on the brain functions such as learning and memory. Also, dopamine receptors are involved in learning and information retrieval. This study was performed to determine the simultaneous effect of food restriction and dopamine D2 receptor inhibition on spatial memory of rats.

Methods: In this experimental study, 60 male Wistar rats were allocated into 6 groups including controls, 25%, 50% and 75% food restriction, sulpiride (D2 receptor antagonist, 4 mg/kg/day, ip), 75% food restriction and sulpiride and treated for 21 days. To evaluate the memory, an eight-point radial arm maze was used. Then, the catalase and malondialdehyde level of the hippocampus were measured.

Results: Twenty-five percent food restriction caused to 11.8 percent decrease in spending time to find the food compared to control group ($P<0.05$). The 75% food restriction and or sulpiride injection significantly increased that time by 24.4% and 18.3%, respectively ($P<0.05$). The group with 75% food restriction were received sulpiride showed the most increase in the time of food finding compared to all groups ($P<0.05$). Catalase activity was only significantly reduced in the 75% restricted groups to 17.6% and 22.2%, respectively ($P<0.05$). Malondialdehyde production was significantly increased in the 75% food restricted groups to 50.2% and 59.3, respectively and sulpiride-received group to 31.2% compared to the control group ($P<0.05$).

Conclusion: Simultaneous applying of food restriction and inhibition of dopamine D2 receptors resulted in increased hippocampal prooxidant levels and exacerbated memory impairment.

Keywords: Sulpiride, Oxidative Stress, Radial Maze, Memory, Hippocampus, Rat

Received 1 Sep 2019

Revised 12 Apr 2020

Accepted 14 Apr 2020

Cite this article as: Alikhani Sh, Babaei-Balderlou F, Zare S. [Simultaneous effect of food restriction and dopamine D2 receptor inhibition on spatial memory of male rats]. J Gorgan Univ Med Sci. 2020 Autumn; 22(3): 56-64. [Article in Persian]

اثر همزمان محدودیت غذایی و مهار گیرنده D2 دوپامینی بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی نر

ORCID 0000-0003-3068-9198

ORCID 0000-0001-7358-1270

ORCID 0000-0003-4640-7343

شیدا علیخانی، کارشناس ارشد فیزیولوژی جانوری، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

* دکتر فرین بابائی بالدرلو، استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

دکتر صمد زارع، استاد، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: محدودیت غذایی می تواند اثرات منفید یا مخرب بر عملکردهای مغز از جمله یادگیری و حافظه داشته باشد. همچنین گیرنده های دوپامینی در فرآیند یادگیری و بازخوانی اطلاعات دخالت دارند. این مطالعه به منظور تعیین اثر همزمان محدودیت غذایی و مهار گیرنده D2 دوپامینی بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۶۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۶ گروه ۱۰ تایی شامل کنترل، محدودیت غذایی ۲۵ درصد، ۵۰ درصد، ۷۵ درصد، سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2، 2 mg/kg/day ip)، محدودیت غذایی ۷۵ درصد دریافت کننده سولپیراید قرار گرفتند و به مدت ۲۱ روز تیمار شدند. برای سنجش حافظه از ماز شعاعی هشت بازویی استفاده شد. سپس میزان کاتالاز و مالون‌دی‌آلدهید هیپوکامپ اندازه‌گیری گردید.

یافته ها: محدودیت غذایی ۲۵ درصدی منجر به کاهش ۱۱/۸ درصد زمان سپری شده برای یافتن غذا در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0/05$). محدودیت غذایی ۷۵ درصدی و یا تزریق سولپیراید این زمان را به ترتیب به میزان ۲۴/۴ درصد و ۱۸/۳ درصد به طور معنی‌دار افزایش داد ($P < 0/05$). گروه ۷۵ درصد محدودیت غذایی دریافت کننده سولپیراید نسبت به تمامی گروه‌ها بیشترین افزایش معنی‌دار زمان یافتن غذا را نشان دادند ($P < 0/05$). فعالیت کاتالاز فقط در گروه‌های محدودیت غذایی ۷۵ درصد به میزان ۱۷/۶ درصد و ۲۲/۲ درصد کاهش معنی‌دار نشان داد ($P < 0/05$). میزان تولید مالون‌دی‌آلدهید در گروه‌های محدودیت غذایی ۷۵ درصد به میزان ۵۰/۲ درصد و ۵۹/۳ درصد و دریافت کننده سولپیراید به میزان ۳۱/۲ درصد به طور معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت ($P < 0/05$).

نتیجه‌گیری: همزمانی اعمال محدودیت غذایی و مهار گیرنده های D2 دوپامین، منجر به افزایش سطوح پرواکسیدانی هیپوکامپ و تشدید اختلال حافظه موش‌های صحرایی می‌گردد.

کلید واژه‌ها: سولپیراید، استرس اکسیداتیو، ماز شعاعی، حافظه، هیپوکامپ، موش صحرایی

* نویسنده مسؤول: دکتر فرین بابائی بالدرلو، پست الکترونیکی f.babaei@urmia.ac.ir

نشانی: ارومیه، بلوار دانشگاه (جاده سرو)، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، تلفن ۰۴۴-۳۱۹۴۲۱۷۴-۰۴۴، نمابر ۰۴۴-۳۲۷۵۳۱۷۲

وصول مقاله: ۱۳۹۸/۶/۱۰، اصلاح نهایی: ۱۳۹۹/۱/۲۴، پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۱/۲۶

مقدمه

کاهش دریافت کالری باعث تضعیف یادگیری و حافظه وابسته به سن و حافظه عملکردی در جوندگان شده است (۴). در حالی که بر اساس برخی دیگر از مطالعات، حافظه در افرادی که در معرض محدودیت غذایی بوده‌اند تقویت یا تثبیت شده است (۵، ۳). سوء تغذیه، کمی قبل و کمی بعد از تولد به واسطه تغییر مولکولی در هیپوکامپ، اثرات سوء بر فیزیولوژی مغز و بر میزان یادگیری و حافظه در حیوانات آزمایشگاهی دارد (۶).

دوپامین یکی از مهم‌ترین نوروترانسمیترهای مغزی، در فعالیت ساختارهایی از مغز است که با حافظه و یادگیری مرتبط هستند. گیرنده‌های دوپامینی نقش اساسی در تعدیل فعالیت نورون‌های دخیل در انواع مختلف حافظه و یادگیری دارند. پیشنهاد شده است که نورون‌های دوپامینرژیک موجود در ناحیه تکمتم شکمی ورود

محدودیت غذایی تغییر میزان دریافت کالری به مقدار کمتر از رژیم متعادل و متناسب غذایی فرد است. محدودیت غذایی می تواند اثرات مفید یا اثرات تخریبی بر عملکرد اندام‌های بدن و روند زندگی افراد داشته باشد (۱). علت این اثرات متناقض، تفاوت در مدت زمان اعمال محدودیت غذایی و میزان تفاوت کاهش کالری دریافتی است. محدودیت غذایی موجب افزایش طول عمر و کاهش احتمال ابتلا به بیماری‌هایی مانند سرطان، دیابت و بیماری‌های عصبی می شود (۳ و ۲)؛ اما از سوی دیگر برخی از محققان اثرات سوء محدودیت غذایی را بر فعالیت اندام‌های مختلف بدن به اثبات رسانده‌اند (۴). همچنین گزارش‌های متناقضی در خصوص اثرات محدودیت غذایی بر حافظه وجود دارد. بر اساس برخی مطالعات،

نشد؛ ولی تمام شرایط نگهداری آنان مشابه سایر گروه‌ها بود. گروه تجربی اول: سولپیراید را به صورت تزریق درون صفاقی با غلظت ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت محلول در سالیان با حجم نهایی یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کرد. گروه تجربی دوم: تحت ۲۵ درصد محدودیت غذایی در روز قرار گرفت.

گروه تجربی سوم: تحت ۵۰ درصد محدودیت غذایی در روز قرار گرفت.

گروه تجربی چهارم: تحت ۷۵ درصد محدودیت غذایی در روز قرار گرفت.

گروه تجربی پنجم: تحت ۷۵ درصد محدودیت غذایی در روز قرار گرفت. همچنین سولپیراید را به صورت تزریق درون صفاقی با غلظت ۴ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت محلول در سالیان با حجم نهایی یک میلی‌لیتر بر کیلوگرم دریافت کرد.

حیوانات به مدت ۲۱ روز تحت تیمار با سولپیراید یا محدودیت غذایی قرار گرفتند. درصد محدودیت غذایی (۱۶ و ۱۷) و غلظت سولپیراید (۱۸) بر اساس مطالعات پیشین انتخاب گردید. تمامی موش‌های مورد آزمایش، در اولین و آخرین روز تیمار توزین شدند.

دستگاه رفتاری مورد استفاده در این مطالعه یک ماز شعاعی چوبی بود. سنجش حافظه فضایی به کمک ماز شعاعی ۸ بازویی (Radial arm maze) انجام شد. این دستگاه دارای هشت بازوی کاملاً یکسان است که به صورت شعاعی از یک صفحه مرکزی کوچک دایره‌ای شکل با قطر ۲۵ سانتی‌متر منشعب می‌شوند و ارتفاع آن از زمین حدود ۶۰ سانتی‌متر است. طول هر بازو ۵۰ سانتی‌متر، عرض آن ۱۰ سانتی‌متر و ارتفاع دیواره‌ها ۱۳ سانتی‌متر است. رنگ سطوح دستگاه کدر و تیره در نظر گرفته شد. چرا که موش‌ها تا حدی نور گریز هستند و نیز این امر هنگام تصویربرداری و دنبال کردن رد حیوان در مورد موش‌های سفید سودمند است. رفتار حیوان، به وسیله یک دوربین دیجیتال که روی سقف در بالای ماز قرار داشت، ضبط شد و پس از اتمام آزمون، مورد بازرسی و تحلیل قرار گرفت. برای مشاهده اثرات مزمن تیمار، این آزمایش پس از اتمام دوره تیمار و طی دو روز شامل روز آموزش و روز آزمون انجام شد. یک شب قبل از آموزش و آزمون، غذا به‌طور کامل از دسترس موش‌ها خارج شد. در روز آموزش، موش‌ها به آزمایشگاه منتقل و با ماز آشنا شدند. به این ترتیب که در یکی از بازوهای ماز، غذایی به عنوان پاداش قرار داده شد. به منظور اجرای فرایندهای یادگیری و حافظه در روز اول (روز آموزش)، بدون این که زمان اندازه‌گیری شود؛ حیوان در محفظه مرکزی ماز رها شد و به محض پیدا کردن غذا، به آن اجازه داده شد تا مقداری از غذا را بخورد.

اطلاعات به حافظه درازمدت در هیپوکامپ را تعدیل می‌کنند (۷). همچنین گیرنده‌های دوپامینی در ناحیه CA1 هیپوکامپ شناسایی شده‌اند (۸). هیپوکامپ نقش اساسی را در چندین نوع یادگیری از جمله در شکل‌گیری نقشه فضایی، یادگیری مکان‌ها و یادگیری معکوس به عهده دارد (۹). همچنین استریاتوم که در هماهنگ‌سازی جنبه‌های مختلف یادگیری و تقویت حافظه نقش دارد؛ دارای گیرنده‌های دوپامین است (۹). گیرنده‌های دوپامین شامل دو گروه گیرنده D1-Like (گیرنده‌های D1 و D5) و D2-Like (گیرنده‌های D2، D3 و D4) است (۱۰). بر اساس مطالعات انجام یافته به نظر می‌رسد که گیرنده‌های D2 دوپامینی نقش مهم‌تری در کنترل حافظه بر عهده دارند (۱۰).

در پستانداران از جمله موش‌های صحرایی، دخالت سیستم دوپامینی در تنظیم اخذ آب و غذا به اثبات رسیده است (۱۱). تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، سولپیراید، در هیپوتالاموس جانبی موش‌ها باعث افزایش تغذیه و وزن می‌شود (۱۲). یکی از اثرات جانبی داروهای نورولیتیک سیستم دوپامینی در پستانداران افزایش وزن و چاقی است (۱۳). همچنین محدودیت غذایی سبب افزایش بیان ژن گیرنده‌های دوپامین می‌گردد (۱۴). محدودیت غذایی مزمن و نگهداری حیوانات در وزن ۷۵ تا ۸۰ درصد وزن آزاد، عملکرد گیرنده‌های دوپامین را افزایش می‌دهد (۱۵). به این ترتیب، گیرنده‌های دوپامینی و محدودیت غذایی دارای برهمکنش بوده و احتمالاً گیرنده‌های دوپامینی در بروز تغییرات فیزیولوژیکی ناشی از محدودیت غذایی دخالت دارند. این مطالعه به منظور تعیین اثر همزمان محدودیت غذایی و مهار گیرنده D2 دوپامینی بر حافظه فضایی موش‌های صحرایی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه تجربی روی ۶۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار در محدوده وزنی 20 ± 25 گرم در دانشکده علوم دانشگاه ارومیه طی سال ۱۳۹۶ انجام شد.

موش‌ها در حیوانخانه تحقیقاتی دانشکده علوم دانشگاه ارومیه در شرایط مناسب به دور از سر و صدا و در دمای اتاق ۲۵ درجه سانتی‌گراد، دوره روشنائی - تاریکی ۱۲ ساعته (روشنائی از ۶ صبح تا ۶ عصر) پرورش یافته بودند. کلیه ملاحظات اخلاقی در مورد حیوانات براساس مصوبات کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه ارومیه (AECVU-165-2018) رعایت گردید.

حیوانات به‌طور تصادفی در ۶ گروه ۱۰ تایی قرار گرفتند. بعد از تقسیم‌بندی به منظور آداپتاسیون برای مدت یک هفته در قفس‌ها و اتاق جدید نگهداری شدند.

گروه‌های حیوانات مورد بررسی به شرح زیر بودند. گروه کنترل: هیچگونه محدودیت غذایی در مورد آنها اعمال

درجه پراکسیداسیون لیپیدها بر مبنای میزان تشکیل MDA تعیین می‌شود. MDA محصول نهایی پراکسیداسیون اسیدهای چرب است و با تیوباربتوریک اسید وارد واکنش می‌شود و تولید کمپلکس رنگی می‌نماید. اساس روش اندازه‌گیری اسپکتروفوتومتریک رنگ ایجاد شده است. در این مطالعه سطوح پراکسیداسیون لیپیدها با استفاده از روش استرباثر (Esterbauer) و چیسمن (Cheeseman) اندازه‌گیری شد. برای تهیه بافر فسفات ۱/۵۰۴۰ گرم سدیم دی‌هیدروژن فسفات به همراه ۲/۱۷۹۰ گرم دی‌سدیم هیدروژن فسفات با ترازو وزن گردید و در یک بالن ۱۰۰ ریخته شد و با آب مقطر به حجم رسانده شد. pH محلول روی ۷/۴ تنظیم گردید. برای تهیه محلول تری کلریک اسید، ۱۰ گرم از یک ماده در یک بالن ۱۰۰ با آب مقطر به حجم رسانده شد. ۰/۶۷ گرم از ماده تیوباربتوریک اسید نیز در یک بالن ۱۰۰ به حجم رسانده شد. نمونه بافت هیپوکامپ وزن گردید و ۱۰ درصد وزن / حجم به آن بافر فسفات اضافه گردید و در هاون کوبیده شد. سپس هموژنای تهیه شده به مدت ۵ دقیقه به میزان ۱۰۰۰ دور بر دقیقه سانتریفوژ شد. ۱۵۰ میکرولیتر از محلول رویی برداشته شد و به لوله آزمایش منتقل گردید. سپس ۳۰۰ میکرولیتر تری کلرواستیک اسید ۱۰ درصد به آن اضافه گردید و به مدت ۱۰ دقیقه به میزان ۱۰۰۰ دور بر دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد سانتریفوژ گردید. سپس ۳۰۰ میکرولیتر از محلول رویی به لوله آزمایش منتقل و با ۳۰۰ میکرولیتر از تیوباربتوریک اسید ۰/۶۷ درصد در دمای ۱۰۰ درجه سانتی‌گراد برای ۲۵ دقیقه انکوبه شد. ۵ دقیقه پس از خشک شدن محلول، رنگ صورتی ناشی از واکنش MDA با تیوباربتوریک اسید ظاهر و با اسپکتروفومتر در طول موج ۵۳۵ نانومتر در مقابل بلانک ارزیابی گردید. میزان MDA به کمک ضریب جذبی MDA محاسبه و به صورت نانو مول / گرم بافت (nmol/gr tissue) بیان شد (۲۲).

داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و به صورت میانگین \pm خطای معیار در هر گروه بیان شد. ابتدا نرمال بودن داده‌ها به کمک آزمون کولموگراف - اسمیرنف مورد ارزیابی قرار گرفت. پس از اطمینان از توزیع نرمال داده‌ها آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و به دنبال آن آزمون توکی (Tukey) برای مقایسه گروه‌های مختلف و سطح معنی‌داری تفاوت‌ها استفاده گردید. اختلاف در سطح کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی گردید.

یافته‌ها

میانگین وزن موش‌ها در گروه‌های مختلف در ابتدای دوره تیمار تقریباً برابر بود (جدول یک). در پایان دوره تیمار وزن موش‌ها در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده سولپیراید به‌طور معنی‌داری در مقایسه با شروع تیمار افزایش یافت ($P < 0/05$). همچنین در گروه‌های ۲۵ درصد و ۵۰ درصد محدودیت غذایی وزن موش‌ها در

هدف از این مرحله اولاً آن بود که حیوان یاد بگیرد که در یکی از بازوها غذا وجود دارد و ثانیاً به‌خاطر بسپارد که غذا در کدام بازو قرار دارد. در روز دوم (روز آزمون)، غذا در همان بازوی مشخص قرار داده شد و موش در مرکز ماز رها گردید و به آن اجازه داده شد تا دنبال غذا بگردد. مدت زمان صرف شده برای یافتن غذا توسط کرنومتر اندازه‌گیری شد و اگر موش در مدت زمان ۱۰ دقیقه غذا را پیدا نمی‌کرد؛ از ماز خارج می‌گردید. در آزمون ماز شعاعی هر چه مدت زمان یافتن غذا کمتر باشد؛ نشان دهنده حافظه بهتر موش است. در طی انجام آزمون‌های رفتاری، محیط کاملاً ساکت و آرام بود و حیوان قادر به دیدن فرد آزمایشگر نبود تا در کمال آرامش و بدون استرس، رفتاری طبیعی از خود بروز دهد (۱۹).

به منظور سنجش شاخص‌های اکسیداتیو هیپوکامپ، میزان فعالیت آنزیم کاتالاز (Catalase) به عنوان یک آنزیم آنتی‌اکسیدان و همچنین میزان تشکیل مالون‌دی‌آلدهید (MDA) و همجنین میزان شاخص پراکسیداسیون لیپیدها، در هیپوکامپ حیوانات اندازه‌گیری شد. بدین منظور هر موش پس از انجام آزمون رفتاری با استفاده از محلول دی‌اتیل اتر بیهوش و سر حیوان از بدن جدا گردید. مغز به سرعت از داخل جمجمه خارج شد. سپس نواحی پره فرونتال و ساقه مغز با ایجاد دو برش کرونال از مغز جدا شدند. با برش میدساجیتال دو نیمکره از هم جدا شد و پس از آن با ایجاد برش افقی در بالای تالاموس در نیمکره چپ مغز، هیپوکامپ چپ جداسازی و برداشته شد و تا زمان انجام آزمایش در دمای منفی ۸۰ درجه سانتی‌گراد نگهداری گردید (۲۰).

فعالیت کاتالاز بر اساس توانایی آن در تجزیه H_2O_2 به روش Aebi تعیین گردید (۲۱). تجزیه H_2O_2 با کاهش جذب در طیف جذبی ۲۴۰ نانومتر قابل بررسی است. تفاوت در جذب در واحد زمان معادل مقدار فعالیت کاتالاز است. محلول بافر فسفات به روش مذکور تهیه و pH محلول روی ۶/۸ تنظیم گردید. برای تهیه محلول آب اکسیژنه، ۰/۱۵ میلی‌لیتر آب اکسیژنه در یک بالن ۱۰۰ ریخته شد و با بافر فسفات تهیه شده به حجم رسانده شد. سپس نمونه هیپوکامپ وزن گردید و ۱۰ درصد وزن / حجم در آن بافر فسفات ریخته شد و در هاون قرار گرفته در محیط یخ کوبیده شد. محلول هموژنای بافتی تهیه شده به مدت ۵ دقیقه در دور ۵۰۰۰ دور بر دقیقه (rpm) سانتریفوژ گردید. در مرحله بعدی ۱۰۰ میکرولیتر از محلول رویی سانتریفوژ شده به ۲/۸ میلی‌لیتر بافر فسفات اضافه گردید و پس از افزودن ۱۰۰ میکرولیتر از محلول آب اکسیژنه، جذب در طول موج ۲۴۰ نانومتر در زمان‌های صفر و ۳۰ ثانیه اندازه‌گیری شد. برای صفر نمودن دستگاه اسپکتروفومتر از بافر فسفات استفاده شد. در پایان مقادیر بر حسب یونیت / گرم بافت (یونیت = میکرومول H_2O_2 در دقیقه) بیان گردید.

جدول ۱: میانگین و انحراف معیار وزن بدن در گروه‌های مورد مطالعه در روزهای صفر و بیست و یکم

گروه‌ها	میانگین و انحراف معیار وزن بدن (گرم)	درصد تغییرات وزن (+) افزایش و (-) کاهش
	روز صفر	روز ۲۱ ام
کنترل	۲۵۲/۱۲±۱۵/۰۲a	۲۹۵/۲۲±۲۰/۳۴b
محدودیت غذایی ۲۵ درصد	۲۵۲/۱۴±۱۸/۵۲ a	۲۸۱/۴۳±۲۴/۲۸ ab
محدودیت غذایی ۵۰ درصد	۲۵۳/۴۵±۱۸/۶۹ a	۲۶۸/۷۱±۲۰/۲۷ ab
محدودیت غذایی ۷۵ درصد	۲۴۹/۲۱±۱۴/۱۲ a	۲۰۹/۰۹±۱۲/۱۶ c
سولپیراید	۲۵۰/۳۲±۱۸/۲۸ a	۳۰۱/۳۲±۲۵/۱۹ b
محدودیت غذایی ۷۵ درصد + سولپیراید	۲۵۰/۱۴±۱۸/۰۹ a	۲۴۲/۸۵±۱۲/۳۱ a

گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی ندارند؛ دارای اختلاف معنی‌دار با همدیگر در سطح ۰/۰۵ هستند. گروه‌های دارای حروف ab نه با گروه‌های دارای حرف a و نه با گروه‌های دارای حرف b اختلاف معنی‌داری ندارند.

جدول ۲: میانگین و انحراف معیار زمان سپری شده برای یافتن غذا در آزمون سنجش حافظه، میزان فعالیت کاتالاز و تولید مالون‌دی‌الدهید در هیپوکامپ در گروه‌های مورد مطالعه

گروه‌ها	زمان سپری شده برای یافتن غذا (ثانیه)	میزان فعالیت کاتالاز (U/gr wet tissue)	غلظت مالون‌دی‌الدهید (nmol/gr wet tissue)
کنترل	۲۲۹/۸۳±۱۸/۰۵۲a	۲۲۵/۱۰±۱۵/۱۶a	۱۴/۴۷±۱/۲۰a
محدودیت غذایی ۲۵ درصد	۲۰۲/۶۶±۱۰/۵۳b	۲۳۶/۰۹±۲۰/۲۵ a	۱۳/۵۱±۱/۱۰ a
محدودیت غذایی ۵۰ درصد	۲۴۶/۸۳±۱۲/۶۲ a	۲۲۲/۷۳±۱۷/۹۳ a	۱۶/۷۸±۱/۳۸ a
محدودیت غذایی ۷۵ درصد	۲۸۵/۸±۲۰/۷۸c	۱۸۵/۵۴±۱۱/۰۴b	۲۱/۷۳±۱/۲۹b
سولپیراید	۲۷۲±۱۵/۰۱ c	۲۱۰/۲۶±۱۴/۲۰ a	۱۸/۹۹±۱/۳۲c
محدودیت غذایی ۷۵ درصد + سولپیراید	۳۰۵/۵±۷/۰۸ c	۱۷۵/۱۷±۱۱/۵۲ b	۲۳/۰۵±۱/۰۵ bc

گروه‌هایی که هیچ حرف مشابهی ندارند؛ دارای اختلاف معنی‌دار با همدیگر در سطح ۰/۰۵ هستند. گروه‌های دارای حروف bc نه با گروه‌های دارای حرف b و نه با گروه‌های دارای حرف c اختلاف معنی‌داری ندارند.

(۲)

فعالیت آنزیم کاتالاز در هیپوکامپ گروه محدودیت غذایی ۲۵ درصد نسبت به گروه کنترل به طور غیر معنی‌دار افزایش یافت. همچنین محدودیت غذایی ۵۰ درصد اثر معنی‌داری بر فعالیت کاتالاز هیپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل نداشت. در حالی که اعمال محدودیت غذایی ۷۵ درصد منجر به کاهش معنی‌دار میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0/05$). تجویز سولپیراید به حیوانات با رژیم غذایی آزاد کاهش غیر معنی‌داری را در میزان فعالیت کاتالاز در مقایسه با حیوانات کنترل ایجاد کرد. تجویز سولپیراید به حیوانات با محدودیت غذایی ۷۵ درصد سبب کاهش معنی‌دار میزان فعالیت کاتالاز در مقایسه با گروه سولپیراید ($P < 0/05$) و کاهش غیر معنی‌دار در مقایسه با گروه ۷۵ درصد رژیم محدودیت غذایی گردید (جدول ۲).

نتایج به دست آمده از سنجش MDA در هیپوکامپ در جدول ۲ آمده است. محدودیت غذایی ۲۵ درصد یا ۵۰ درصد اثر معنی‌داری بر میزان تولید MDA در هیپوکامپ در مقایسه با گروه کنترل نداشت. در حالی که اعمال محدودیت غذایی ۷۵ درصد منجر به افزایش معنی‌دار میزان تولید MDA در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0/05$). تجویز سولپیراید به حیوانات با رژیم غذایی آزاد باعث ایجاد تغییرات معنی‌دار در میزان تولید MDA در مقایسه با حیوانات گروه کنترل گردید ($P < 0/05$). تجویز سولپیراید به حیوانات با

مقایسه با قبل از اعمال محدودیت غذایی افزایش یافت؛ اما این تغییر از نظر آماری معنی‌دار نبود. محدودیت غذایی ۷۵ درصد منجر به کاهش معنی‌دار وزن موش‌ها در طول دوره تیمار گردید ($P < 0/05$). در گروه دریافت کننده همزمان سولپیراید و محدودیت غذایی ۷۵ درصد تغییر معنی‌داری در وزن موش‌ها ایجاد نشد. وزن حیوانات گروه اخیر به طور معنی‌داری ($P < 0/05$) بیشتر از گروه محدودیت غذایی ۷۵ درصد بود (جدول یک).

نتایج به دست آمده از آزمون ماز شعاعی در جدول ۲ آمده است. اعمال محدودیت غذایی ۲۵ درصد به طور معنی‌دار باعث کاهش مدت زمان سپری شده برای یافتن غذا در مقایسه با گروه کنترل گردید ($P < 0/05$). محدودیت غذایی ۵۰ درصد سبب اختلاف معنی‌داری در مدت زمان سپری شده برای پیدا کردن غذا نسبت به گروه کنترل نشد. در حالی که محدودیت غذایی ۷۵ درصد شاخص مذکور را در مقایسه با گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش داد که حاکی از تضعیف حافظه در این گروه بود ($P < 0/05$). تجویز سولپیراید به موش‌های با رژیم آزاد غذایی افزایش معنی‌داری را در زمان پیدا کردن غذا در مقایسه با گروه کنترل سبب شد ($P < 0/05$). مدت زمان سپری شده برای پیدا کردن غذا پس از تیمار همزمان سولپیراید و محدودیت غذایی ۷۵ درصد در مقایسه با هر دو گروه سولپیراید و گروه محدودیت غذایی ۷۵ درصد افزایش یافت؛ اگر چه این افزایش معنی‌دار نبود (جدول

محدودیت غذایی ۷۵ درصد سبب افزایش غیر معنی‌دار MDA در مقایسه با گروه‌های سولپیراید یا محدودیت غذایی ۷۵ درصد گردید ($P < 0.05$) (جدول ۲).

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه کاهش کالری دریافتی به مقدار اندک (۲۵ درصد) باعث افزایش حافظه حیوانات در مقایسه با گروه کنترل شد. در حالی که تشدید عدم دسترسی به کالری مورد نیاز تا حد ۷۵ درصد منجر به اختلال در حافظه فضایی گردید. بر اساس مطالعات پیشین، عموماً محدودیت غذایی کوتاه مدت یا حذف کامل غذا از دسترس حیوان برای چند ساعت، در راستای تقویت و تثبیت حافظه فضایی حیوانات مورد آزمایش عمل کرده است. در یک مطالعه، محدودیت غذایی برای مدت دو روز، موجب افزایش حافظه طولانی مدت در موش‌های سوری بالغ گردید (۳). در مطالعه حاضر محدودیت غذایی به مدت ۲۱ روز اعمال و مشاهده گردید که کاهش ۲۵ درصدی کالری مورد نیاز حیوان به‌طور مزمین موجب افزایش نسبی حافظه فضایی در مقایسه با گروه کنترل شده است. این یافته نشان از اثر مثبت محدودیت غذایی بر حافظه بود. در مطالعه Hashimoto و Watanabe محدودیت غذایی مزمن، باعث تثبیت حافظه و ایجاد مقاومت در برابر کاهش حافظه گردید (۵). همچنین در یک آزمایش، اعمال محدودیت غذایی معادل یک سوم رژیم غذایی نرمال به مدت دو هفته، به‌طور غیر معنی‌داری میزان حافظه کاری موش‌های مورد آزمایش را بهبود بخشیده است (۴). همچنین در مطالعه‌ای دیگر، محرومیت از غذا اثر معنی‌داری بر تغییرات حافظه نشان نداد (۲۳). ثابت شده است که هورمون‌های گرسنگی به واسطه تحریک نوروزن در هیپوکامپ باعث بهبود شاخص‌های یادگیری و حافظه می‌شوند (۲۴). پژوهشگران دریافته‌اند که گرلین، یکی از مهم‌ترین هورمون‌های گرسنگی، موجب افزایش جریان خون و نیز افزایش فعالیت در نواحی متعددی از مغز از جمله استریاتوم و هیپوکامپ می‌شود (۲۵). استریاتوم و هیپوکامپ از جمله نواحی محتوی گیرنده‌های دوپامین در مغز هستند که در کنترل حافظه دخالت دارند (۲۵). ترشح هورمون‌های گرسنگی که به دنبال محدودیت غذایی افزایش می‌یابد؛ بیان گیرنده‌های دوپامین به‌خصوص گیرنده D2 را افزایش می‌دهند (۱۴). گیرنده‌های D2 پیش‌سیناپسی بعنوان اُتورسپتور دوپامین محسوب شده و اساساً در مواقعی که ترشح دوپامین افزایش یابد؛ بیشتر بیان می‌شوند. مشخص شده است که موش‌های مبتلا به چاقی ژنتیکی نسبت به موش‌های عادی تعداد گیرنده‌های D2 کمتری در مغز دارند و هنگامی که این موش‌ها تحت رژیم غذایی محدود قرار گیرند؛ میزان بیان گیرنده‌های مذکور به‌طور چشمگیری افزایش می‌یابد (۱۴). از سوی دیگر کاهش دریافت کالری، میزان کلیرانس دوپامین را نیز کاهش

می‌دهد (۲۶). همچنین شواهدی مبنی بر افزایش پیام‌رسانی گیرنده‌های دوپامین در موش‌های صحرایی تحت محدودیت غذایی وجود دارد (۲۷). بدین طریق که محدودیت غذایی منجر به نوروآدپتاسیون در سطح سلول‌های دارای گیرنده‌های پس‌سیناپسی D1 و D2 می‌شود که به نوبه خود بیان گیرنده‌ها و پاسخ‌های رفتاری به دوپامین را افزایش می‌دهد (۱۴). پیشنهاد شده است که کاهش کالری دریافتی به واسطه افزایش بیان گیرنده‌های گلو تامات سبب افزایش شلیک نورون‌های دوپامینی و تشدید فعالیت مسیرهای سیگنالینگ دوپامینی در مغز می‌شود. در مجموع مطالعات حاکی از افزایش فعالیت سیستم دوپامینرژیک به دنبال اعمال محدودیت غذایی است (۲۷). لذا در مطالعه حاضر پیشنهاد می‌شود که محدودیت غذایی ۲۵ درصد احتمالاً از طریق افزایش سیگنالینگ دوپامینرژیک سبب افزایش حافظه در مقایسه با گروه کنترل شده است. پیش از این نقش دوپامین در کنترل رفتارهای مرتبط با حافظه و یادگیری نشان داده شده است (۲۸ و ۲۹). آزمایش‌های متعدد نشان داده‌اند که تخریب انتخابی نورون‌های دوپامینرژیک، به‌خصوص در تشکیلات مزو کورتیکولیمیسیک در موش‌های صحرایی یا پریمات‌ها می‌تواند منجر به نقص در فرآیندهای یادگیری و حافظه شود (۱۰). تقریباً در تمام مطالعات پیشین اثرات کوتاه مدت محدودیت یا محرومیت غذایی بر سیستم دوپامینی و حافظه مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه حاضر اثرات محدودیت غذایی با درصدهای مختلف به مدت ۲۱ روز (طولانی مدت) بر روی حافظه مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که کاهش ۲۵ درصدی رژیم غذایی سبب تقویت نسبی حافظه فضایی شده است. با این وجود اعمال محدودیت بیشتر در رژیم غذایی حیوانات در همان مدت، اثرات معکوس بر حافظه داشت. به‌طوری که محدودیت مزمن غذایی ۷۵ درصد به‌طور معنی‌دار منجر به آسیب حافظه فضایی گردید. احتمال می‌رود که این امر ناشی از عدم تأمین نیازهای انرژی سلول‌های مغزی باشد. از سوی دیگر، ممکن است ناشی از تغییر فعالیت سیستم دوپامینی باشد. با در نظر گرفتن نقش دوپامین در کنترل حافظه و یادگیری، باید به مطالعاتی اشاره کرد که حاکی از اثرات وابسته به غلظت دوپامین در کنترل بسیاری از فرآیندهای فیزیولوژیک است (۳۰). رابطه بین غلظت دوپامین و بروز پاسخ به‌صورت خطی نیست؛ بلکه تابع نمودار U-شکل معکوس است (۳۰). به عبارتی افزایش غلظت دوپامین تا یک حد میانه، اثرات بهینه در فیزیولوژی بدن ایجاد می‌کند و این اثرات با افزایش یا کاهش غلظت دوپامین از آن غلظت میانه کاهش خواهد یافت. به این ترتیب، دوپامین در یک غلظت میانه دارای اثرات بهینه بر عملکردهای مغز است. پیش از این نشان داده شده است که کاهش کالری دریافتی سبب افزایش فعالیت نورون‌های سیستم

حدود ۲۵ الی ۵۰ درصد تأثیر معنی‌داری بر میزان فعالیت کاتالاز نداشت. با این وجود محدودیت غذایی ۲۵ درصد باعث کاهش معنی‌دار تولید MDA گردید که احتمالاً ناشی از افزایش فعالیت سایر آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی غیر از کاتالاز بوده است. تشدید محدودیت غذایی تا ۷۵ درصد منجر به کاهش معنی‌دار فعالیت کاتالاز و افزایش معنی‌دار غلظت MDA در بافت هیپوکامپ گردید. پیش از این اثر محدودیت غذایی بر استرس اکسیداتیو نشان داده شده است (۳۴). ارتباط بین محدودیت غذایی و استرس اکسیداتیو پیچیده بوده و خود متأثر از عوامل متعددی مانند جنسیت، گونه، بافت مورد مطالعه، انواع رادیکال‌های آزاد و نوع آنزیم آنتی‌اکسیدان مورد مطالعه و طول مدت زمان محدودیت غذایی است. برخی مطالعات در این زمینه نشان داده‌اند محدودیت غذایی باعث کاهش استرس اکسیداتیو به واسطه کاهش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS: Reactive Oxygen Species) در میتوکندری می‌شود. اثرات آنتی‌اکسیدانی محدودیت غذایی اغلب در حیواناتی که دچار چاقی یا تحت رژیم‌های پرچرب قرار گرفته بودند؛ مشاهده شده است (۳۴). بر مبنای بسیاری دیگر از مطالعات، محدودیت غذایی در شرایط نرمال فیزیولوژیک اثر به‌سزایی بر تولید گونه‌های فعال اکسیژن در میتوکندری و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان ندارد (۳۴ و ۳۵). پیشنهاد شده است که محدودیت دریافت کالری دارای اثرات ضد و نقیض بر عملکرد انواع مختلفی از آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان درون‌زاد است (۳۵). در مطالعه حاضر محدودیت غذایی شدید و مزمن باعث القای شرایط پرواکسیدان در هیپوکامپ گردید که احتمالاً ناشی از کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی بوده است.

همچنین تجویز سولپیراید منجر به تشدید استرس اکسیداتیو در حیوانات گروه کنترل و گروه محدودیت غذایی گردید. در مطالعه‌ای نشان داده شد که آگونست دوپامین، روپینرول، منجر به افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شده است و پیش‌تیمار با سولپیراید از بروز اثرات آنتی‌اکسیدانی آگونست دوپامین جلوگیری کرد. اثرات آنتی‌اکسیدانی آگونست دوپامین به فعالیت گیرنده‌های D2 نسبت داده شد. به طوری که مهار این گیرنده‌ها باعث کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان شده است (۳۴). همچنین در مطالعه‌ای سولپیراید سبب کاهش محتوی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، کاتالاز و سوپر اکسید دیسموتاز، در مغز موش‌های صحرایی گردید (۳۵). در مطالعه حاضر اعمال هم‌زمان محدودیت غذایی و تیمار با سولپیراید منجر به کاهش هرچه بیشتر فعالیت آنزیم کاتالاز و افزایش تولید MDA شد و شرایط پرو/اکسیدانی تشدید گردید. احتمال می‌رود که افزایش ترشح دوپامین ناشی از محدودیت غذایی و نیز تشدید سنتز و سیگنالینگ دوپامین و مهار

دوپامینرژیک و افزایش بیان گیرنده‌های D2 در مغز می‌شود (۲۷). پس احتمال دارد هر چه میزان کالری دریافتی کمتر شود؛ سیگنالینگ نورون‌های دوپامینی و میزان بیان گیرنده‌های D2 بیشتر شود. بر این اساس و با توجه به رابطه U- معکوس دوپامین با اثرات آن می‌توان توجیه کرد که چرا درصدهای مختلف محدودیت غذایی در مطالعه حاضر اثرات متناقض بر روی حافظه حیوانات تحت تیمار داشته است. احتمالاً محدودیت اندک غذایی با افزایش نسبی سطح دوپامین نسبت به گروه کنترل منجر به تقویت حافظه می‌شود. با محدودیت بیشتر در رژیم غذایی به تدریج سطح فعالیت سیستم دوپامینرژیک هر چه بیشتر افزایش یافته و اثرات معکوس آن ظاهر می‌شود. شواهدی که پیش از این در خصوص اثرات کاهش غلظت‌های بالا و پائین دوپامین بر حافظه و یادگیری وجود دارد؛ شامل دو دسته از بیماری‌های ناشی از کمبود دوپامین مانند پارکینسون و بیماری‌های ناشی از ازدیاد دوپامین مانند شیزوفرنی و اختلال نقص توجه - بیش‌فعالی (ADHD) (Attention Deficit Hyperactivity Disorder) است (۱۰). در هر دو دسته از این بیماری‌ها، اختلال توجه و یادگیری به علت غلظت بالا یا پایین دوپامین مشهود است. در حالی که دوپامین در یک غلظت میانه بهترین اثر را بر یادگیری و حافظه دارد (۱۰).

در مطالعه حاضر تجویز سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده‌های D2، به موش‌های با رژیم غذایی آزاد سبب آسیب حافظه گردید. نشان داده شده است که مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی در شرایط نرمال فیزیولوژیک منجر به آسیب انواع مختلف حافظه می‌گردد (۳۱ و ۳۲). از طرفی غلظت‌های مختلف سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، اثرات متفاوتی بر حافظه دارد (۳۲). سولپیراید در غلظت‌های پایین با مهار گیرنده‌های D2 پیش‌سیناپسی (اتورسپتورهای دوپامین) منجر به افزایش بی‌رویه سنتز و ترشح دوپامین و تشدید سیگنالینگ سیستم دوپامینی و در نتیجه آسیب به حافظه می‌شود (۳۳). در حالی که غلظت‌های بالای سولپیراید با مهار گیرنده‌های D2 پس‌سیناپسی باعث تقویت اثرات مثبت دوپامین موجود در فضای سیناپسی بر حافظه می‌شود (۳۳). احتمالاً در مطالعه حاضر تیمار با غلظت پایین سولپیراید با مهار گیرنده‌های D2 پیش‌سیناپسی سبب تضعیف حافظه و یادگیری شده است. تیمار هم‌زمان سولپیراید و اعمال محدودیت غذایی ۷۵ درصد اختلال حافظه را تشدید می‌کند که حاکی از تقویت بیش از حد سیگنالینگ دوپامین است. احتمالاً محدودیت غذایی با افزایش بیان و ترشح دوپامین و سولپیراید با مهار گیرنده‌های پیش‌سیناپسی D2 و افزایش ترشح دوپامین اثرات هم‌افزایی بر سیگنالینگ مسیر دوپامینرژیک و تضعیف بیشتر حافظه اعمال می‌کنند.

همچنین در مطالعه حاضر اعمال محدودیت غذایی مزمن تا

نتایج حاصل از سنجش شاخص‌های اکسیداتیو در هیپوکامپ و نتایج بررسی حافظه نشان‌دهنده دخالت احتمالی سیستم پرو / آنتی‌اکسیدانی در تنظیم حافظه است. نتایج متضاد حاصل از محدودیت غذایی اندک و محدودیت غذایی شدید بر حافظه، قابل توجیه بر اساس رابطه U- شکل معکوس بین غلظت دوپامین و پاسخ‌های فیزیولوژیکی ناشی از آن است. همچنین مهار گیرنده‌های D2 دوپامین توسط سولپیراید وزن کاهش یافته ناشی از محدودیت غذایی را بهبود می‌بخشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه (شماره ۲-۲۶۳۳-۴۹۵) خانم شیدا علیخانی برای اخذ درجه کارشناسی ارشد در رشته فیزیولوژی جانوری از دانشگاه ارومیه بود و با بودجه اختصاص یافته به پایان‌نامه به انجام رسید. نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچگونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد. بدین وسیله نویسندگان مراتب سپاس و قدردانی خود را از جناب آقای مهندس علی پیرنژاد، کارشناس مسؤول آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه به‌خاطر همکاری در انجام این مطالعه اعلام می‌نمایند.

References

1. Fard M, Rajaei F, Sarokhani M. [The histological effects of chronic multiple sequential stress on rat testis]. J Ilam Univ Med Sci. 2013; 21(3): 83-90. [Article in Persian]
2. Wu A, Wan F, Sun X, Liu Y. Effects of dietary restriction on growth, neurobehavior, and reproduction in developing Kunmin mice. Toxicological Sciences. 2002 Dec; 70(2): 238-44. <https://doi.org/10.1093/toxsci/70.2.238>
3. Talhati F, Patti CL, Zanin KA, Lopes-Silva LB, Ceccon LMB, Hollais AW, et al. Food restriction increases long-term memory persistence in adult or aged mice. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. 2014 Apr; 50: 125-36. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2013.12.007>
4. Vaez Mahdavi MR, Roghani M, Khalili M, Dalir R. [The effect of food restriction on learning and memory of male Wistar rats: A behavioral analysis]. Basic Clin Neurosci. 2010; 1(2): 20-23. [Article in Persian]
5. Hashimoto T, Watanabe S. Chronic food restriction enhances memory in mice—analysis with matched drive levels. Neuroreport. 2005 Jul; 16(10): 1129-33. DOI: 10.1097/00001756-200507130-00019
6. Zhang Y, Li N, Yang Z. Perinatal food restriction impaired spatial learning and memory behavior and decreased the density of nitric oxide synthase neurons in the hippocampus of adult male rat offspring. Toxicology Letters. 2010 Mar; 193(2): 167-72. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2010.01.002>
7. Lisman JE, Grace AA. The hippocampal-VTA loop: controlling the entry of information into long-term memory. Neuron. 2005 Jun; 46(5): 703-13. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2005.05.002>
8. Keabian JW, Calne DB. Multiple receptors for dopamine. Nature. 1979 Jan; 277: 93-96.
9. Ferbinteanu J. Contributions of hippocampus and striatum to memory-guided behavior depend on past experience. J Neurosci. 2016 Jun; 36(24): 6459-70. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0840-16.2016

مسیرهای سنتز آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان ناشی از مهار گیرنده‌های D2 توسط سولپیراید به‌طور هم‌افزا (سینرژیک) عامل تشدید شرایط پرواکسیدانی در سلول‌های هیپوکامپ باشد.

پیشنهاد می‌شود که اثر سایر انواع آنتاگونیست‌ها و نیز آگونیست‌های گیرنده‌های دوپامینی در شرایط محدودیت غذایی مورد بررسی قرار گیرند. همچنین با توجه به نتایج به‌دست آمده، پیشنهاد می‌شود که در شرایط محدودیت غذایی و روزه‌داری مصرف داروی سولپیراید با احتیاط صورت گیرد و مورد ارزیابی بالینی قرار گیرد. چرا که ممکن است هم‌زمانی مصرف سولپیراید و محدودیت غذایی باعث تشدید عوارض سولپیراید از جمله اختلال حافظه گردد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی با استفاده از سولپیراید یا اعمال محدودیت شدید غذایی سبب تضعیف حافظه می‌گردد. تجویز سولپیراید به حیوانات تحت محدودیت غذایی، تضعیف حافظه را تشدید می‌نماید. بنابراین احتمال می‌رود تغییرات سیگنالینگ دوپامینی یکی از عوامل دخیل در تغییر سطوح حافظه در شرایط محدودیت کالری باشد. همچنین هم‌راستا بودن

10. Nieoullon A. Dopamine and the regulation of cognition and attention. Prog neurobiol. 2002 May; 67(1): 53-83. DOI: 10.1016/s0301-0082(02)00011-4.
11. Abbasnezhad M, Joneydi H. [The Influence of D2 dopamine receptor on feeding, drinking and weight gain of nestling in pigeons]. Iranian Journal of Biology. 2007; 19(4): 476-84. [Article in Persian]
12. Hull EM, Bitran D, Pehek EA, Warner RK, Band LC, Holmes GM. Dopaminergic control of male sex behavior in rats: effects of an intracerebrally-infused agonist. Brain Res. 1986 Apr; 370(1): 73-81. DOI: 10.1016/0006-8993(86)91106-6
13. Baptista T, Lopez ME, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, De Quijada M, et al. Amantadine in the treatment of neuroleptic-induced obesity in rats: behavioral, endocrine and neurochemical correlates. Pharmacopsychiatry. 1997 Mar; 30(02): 43-54. DOI: 10.1055/s-2007-979482
14. Thanos PK, Michaelides M, Piyis YK, Wang GJ, Volkow ND. Food restriction markedly increases dopamine D2 receptor (D2R) in a rat model of obesity as assessed with in-vivo μ PET imaging ([¹¹C] raclopride) and in vitro ([³H] spiperone) autoradiography. Synapse. 2008 Jan; 62(1): 50-61. DOI: 10.1002/syn.20468
15. Haberny SL, Berman Y, Meller E, Carr KD. Chronic food restriction increases D-1 dopamine receptor agonist-induced phosphorylation of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and cyclic AMP response element-binding protein in caudate-putamen and nucleus accumbens. Neuroscience. 2004; 125(1): 289-98. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2004.01.037
16. Berg BN. Dietary restriction and reproduction in the rat. J Nutr. 1965 Nov; 87(3): 344-48. <https://doi.org/10.1093/jn/87.3.344>
17. Noormohammadi KH, Babaei-Balderlou F, Abtahi Foroushani SM. [The effect of inhibition of dopamine D2 receptors on some of the peripheral blood mononuclear cells of the rat under food restriction]. J Fasa Univ Med Sci. 2018; 8(4): 1146-56. [Article in Persian]

18. Benelli A, De Pol A, Poggioli R, Cavazzuti E, Arletti R, Bertolini A, et al. L-sulpiride, at antidepressant dosage, prevents conditioned-fear stress-induced gastric lesions in rats. *Pharmacol Res.* 2000 Aug; 42(2): 157-60. DOI: 10.1006/phrs.2000.0668
19. Bayramlou R, Mohammadzadeh M, Babaei-Balderlou F. [The Role of Serotonergic Antagonists on Learning and Orientation Memory in Stressed Rats]. *Qom Univ Med Sci J.* 2018; 11(10): 1-12. [Article in Persian]
20. Faherty CJ, Xanthoudakis S, Smeyne RJ. Caspase-3-dependent neuronal death in the hippocampus following kainic acid treatment. *Brain Res Mol Brain Res.* 1999 Jun; 70(1): 159-63. DOI: 10.1016/s0169-328x(99)00143-6
21. Aebi H. Catalase in vitro. *Methods Enzymol.* 1984; 105: 121-26. DOI: 10.1016/s0076-6879(84)05016-3
22. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radic Biol Med.* 1991; 11(1): 81-128. DOI: 10.1016/0891-5849(91)90192-6
23. Stähle L, Stähle EL, Granström E, Isaksson S, Annas P, Sepp H. Effects of sleep or food deprivation during civilian survival training on cognition, blood glucose and 3-OH-butyrate. *Wilderness Environ Med.* 2011 Sep; 22(3): 202-10.
24. Hsu TM, Suarez AN, Kanoski SE. Ghrelin: A link between memory and ingestive behavior. *Physiol Behav.* 2016 Aug; 162: 10-17. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.03.039
25. Darvas M, Palmiter RD. Restriction of dopamine signaling to the dorsolateral striatum is sufficient for many cognitive behaviors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009 Aug; 106(34): 14664-69.
26. Sevak RJ, Koek W, Owens WA, Galli A, Daws LC, France CP. Feeding conditions differentially affect the neurochemical and behavioral effects of dopaminergic drugs in male rats. *European Journal of Pharmacology.* 2008 Sep; 592(1-3): 109-15. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2008.07.002>
27. Branch SY, Goertz RB, Sharpe AL, Pierce J, Roy S, Ko D, et al. Food restriction increases glutamate receptor-mediated burst firing of dopamine neurons. *J Neurosci.* 2013 Aug; 33(34): 13861-72. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5099-12.2013
28. Puig MV, Rose J, Schmidt R, Freund N. Dopamine modulation of learning and memory in the prefrontal cortex: insights from studies in primates, rodents, and birds. *Front Neural Circuits.* 2014; 8: 93.
29. Costa A, Peppe A, Mazzù I, Longarzo M, Caltagirone C, Carlesimo GA. Dopamine treatment and cognitive functioning in individuals with Parkinson's disease: the "cognitive flexibility" hypothesis seems to work. *Behav Neurol.* 2014; 2014: 260896. DOI: 10.1155/2014/260896
30. Sapolsky RM. Stress and the brain: individual variability and the inverted-U. *Nat Neurosci.* 2015 Sep; 18(10): 1344-46.
31. Mehta MA, Hinton EC, Montgomery AJ, Bantick RA, Grasby PM. Sulpiride and mnemonic function: effects of a dopamine D2 receptor antagonist on working memory, emotional memory and long-term memory in healthy volunteers. *J Psychopharmacol.* 2005 Jan; 19(1): 29-38. DOI: 10.1177/0269881105048889
32. Guarnieri RV, Ribeiro RL, de Souza AA, Galduróz JC, Covolan L, Bueno OF. Effects of sulpiride on true and false memories of thematically related pictures and associated words in healthy volunteers. *Front Psychiatry.* 2016 Mar; 7: 28. DOI: 10.3389/fpsy.2016.00028
33. Ichihara K, Nabeshima T, Kameyama T. Effects of haloperidol, sulpiride and SCH 23390 on passive avoidance learning in mice. *Eur J Pharmacol.* 1988 Jul; 151(3): 435-42. DOI: 10.1016/0014-2999(88)90540-7
34. Deji N, Kume S, Araki SI, Soumura M, Sugimoto T, Isshiki K, ET AL. Structural and functional changes in the kidneys of high-fat diet-induced obese mice. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2009 Jan; 296(1): F118-26. DOI: 10.1152/ajprenal.00110.2008
35. Iida M, Miyazaki I, Tanaka KI, Kabuto H, Iwata-Ichikawa E, Ogawa N. Dopamine D2 receptor-mediated antioxidant and neuroprotective effects of ropinirole, a dopamine agonist. *Brain res.* 1999 Aug; 838(1-2): 51-59. DOI: 10.1016/s0006-8993(99)01688-1