

## ORIGINAL RESEARCH

### The Effect of Sulpiride and Food Restriction on Depression and Anxiety Control in Adult Male Rats

Marzieh Kamkar<sup>1\*</sup> , Samad Zare<sup>1</sup> , Farrin Babaei<sup>1</sup> 

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran.

#### ARTICLE INFORMATION

##### Article history

**Received:** 18 November 2018

**Accepted:** 12 December 2018

**Published online:** 18 August 2019

##### Keywords

Adult male rat

Anxiety

Depression

Dopamine receptors

Food restriction

Sulpiride

##### \* Corresponding Author:

Marzieh Kamkar; P.O. Box 5756151818,  
Department of Biology, Faculty of  
Sciences, Urmia University, 11km SERO  
Road, Urmia, Azarbayjan-e Gharbi, Iran.

Fax: +98 44 3275 3172

Email: [m.kamkar70@yahoo.com](mailto:m.kamkar70@yahoo.com)

#### ABSTRACT

**Background and Aim:** Food restriction (FR) affects on depression and anxiety behavior. Previous studies have pointed to the role of sulpiride in the treatment of depression and anxiety. The purpose of this study was to determine the role of dopaminergic system and food restriction on depression and anxiety.

**Materials and Methods:** Forty two adult male Wistar rats (180-220g) were divided into 7 groups including: control, sham, 25%, 50%, 75% FR, 75% FR with sulpiride and sulpiride(50µg/rat). The treatment period was 21 days. Day 19 surgery and cannulation was performed and Sulpiride was injected intracerebroventricularly (icv) on the 21st day. Depression and anxiety tests (Tail suspension test and Elevated Plus Maze), was taken from the rats on the 21st day. Data were analyzed by ANOVA test.

**Ethical Considerations:** Ethical points were observed according to the declaration of Helsinki and acts of Bioethics Committee at Urmia University (Ref No: AECVU-180-2018).

**Findings:** Mobility time in FR groups and sulpiride compared to control and in 75% with sulpiride compared to 75% had significant increase. immobility time in FR and sulpiride had significant decrease compared to control. Open arm entry in 75% FR had significantly decreased compared to control and in 75% FR with sulpiride had significantly increased compared to 75%. Open arm spend time in 75% FR with sulpiride had significant increase compared to 75%. Motor activity was reduced in FR groups and injection sulpiride.

**Conclusion:** It seems that sulpride and FR play a role in improving semi-depression circumstances. Sulpiride also play a role in controlling the anxiety behavior induced by FR.

© Copyright (2019) Arak University of Medical Sciences

Use your device to scan and  
read this article online:



Kamkar M., Zare S., Babaei F. The Effect of Sulpiride and Food Restriction on Depression and Anxiety Control in Adult Male Rats. J Arak Uni Med Sci. 2019; 22(3): 107-117.



# JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و دو، شماره سه، مرداد و شهریور ۱۳۹۸

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مقاله پژوهشی

## بررسی اثر سولپیراید و محدودیت غذایی در کنترل افسردگی و اضطراب در موش صحرائی نر

مرضیه کامکار<sup>۱\*</sup>، صمد زارع<sup>۱</sup>، فرین بابائی<sup>۱</sup>

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران.

### چکیده

**زمینه و هدف:** محدودیت غذایی در افسردگی و اضطراب دخیل است. مطالعات پیشین به نقش سولپیراید در درمان افسردگی و اضطراب اشاره کرده‌اند. هدف از پژوهش حاضر تعیین نقش سیستم دوپامینرژیک و محدودیت غذایی در تغییرات اضطراب و افسردگی بود.

**مواد و روش‌ها:** ۴۲ سر نر بالغ نژاد ویستار (۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم) به ۷ گروه کنترل، شم، محدودیت غذایی ۲۵، ۵۰، ۷۵ درصد، محدودیت غذایی ۷۵ درصد با تزریق درون بطن مغزی (ICV) سولپیراید و گروه سولپیراید (ICV) (۵۰ میکروگرم در هر موش) تقسیم شدند. دوره تیمار ۲۱ روز بود. روز ۱۹ جراحی و کانول گذاری انجام شد. روز ۲۱، سولپیراید با حجم ۳ میکرولیتر تزریق شد. روز ۲۱ تست‌های افسردگی و اضطراب (تست آویزان کردن از دم و ماز بعلاوه‌ای شکل مرتفع) از رت‌ها گرفته شد. نتایج براساس آزمون آماری آنوا مقایسه شدند.

**ملاحظات اخلاقی:** اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با بیانیه هلسینکی و مصوبات کمیته اخلاق زیستی دانشگاه ارومیه رعایت گردید (Ref No: AECVU-180-2018).

**یافته‌ها:** زمان تحرک در گروه‌های محدودیت غذایی و سولپیراید نسبت به کنترل و گروه ۷۵ درصد با سولپیراید نسبت به گروه ۷۵ درصد افزایش معنادار داشت. زمان بی حرکتی در گروه‌های محدودیت غذایی و گروه سولپیراید نسبت به کنترل کاهش معنادار داشت. درصد ورود به بازوی باز در گروه ۷۵ درصد نسبت به کنترل کاهش معنادار و در گروه ۷۵ درصد با سولپیراید نسبت به گروه ۷۵ درصد افزایش معنادار داشت. درصد زمان ماندن در بازوی باز در گروه ۷۵ درصد با سولپیراید نسبت به گروه ۷۵ درصد افزایش معنادار داشت. فعالیت حرکتی در گروه‌های تحت محدودیت غذایی و تزریق سولپیراید کاهش داشت.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد محدودیت غذایی و سولپیراید در بهبود شرایط شبه افسردگی نقش دارند. سولپیراید در مهار رفتار اضطرابی القا شده توسط محدودیت غذایی نیز نقش دارد.

### اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۷/۰۸/۲۷

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۹/۲۱

تاریخ انتشار: ۹۸/۰۵/۲۷

### واژگان کلیدی

افسردگی

اضطراب

رت نر بالغ

رستپوره‌های دوپامین

سولپیراید

محدودیت غذایی

### \* نویسنده مسئول:

#### مرضیه کامکار

آدرس پستی: ایران، آذربایجان غربی، ارومیه، کیلومتر ۱۱ جاده سرو، دانشگاه ارومیه، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی، کدپستی: ۵۷۵۶۱۵۱۸۱۸.

نمابر: +98 44 3275 3172

Email:

m.kamkar70@yahoo.com

## ۱. مقدمه

سبب آسیب حتمی به نورون‌ها و رفتار افسردگی شدید می‌شود (۱۱). سولپیراید داروی آنتی‌سایکوتیک غیرکلاسیکی است و به‌طور انتخابی آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامین و داروی ضدروان‌پریشی می‌باشد که به‌طور عمده برای درمان بیماری روانی اسکیزوفرنی و افسردگی مورد استفاده قرار می‌گیرد و نسبت به بیشتر داروهای قدیمی ضدروان‌پریشی اثرات جانبی اکستراپیرامیدال (Extrapyramidal) کمتری دارد (۱۲). این دارو اثر ضعیفی بر گیرنده‌های نوراپی نفرین، استیل کولین، سروتونین و گاما آمینو بوتیریک اسید دارد. در محیط درون‌تنی نیز باعث فعال شدن گیرنده‌های گاما-هیدروکسی بوتیرات می‌شود که در ایجاد حالت آرام بخشی آن نقش دارد (۱۳). پیش از این، نقش گیرنده‌های D2 دوپامینی در تغییرات رفتاری مرتبط با افسردگی و اضطراب تحت شرایط محدودیت غذایی مورد بررسی قرار نگرفته است. هدف از این مطالعه، ارزیابی میزان افسردگی و اضطراب به دنبال اعمال محدودیت غذایی و مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی در موش صحرایی نر بالغ بود.

## ۲. مواد و روش‌ها

آزمایش انجام شده یک مطالعه تجربی است و در آن تمام اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شده است. در این مطالعه، از ۴۲ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم تهیه شده از خانه حیوانات دانشگاه ارومیه استفاده شد. این موش‌ها در محل آزمایشگاه حیوانات دانشکده علوم دانشگاه ارومیه در قفس‌های پلی‌اتیلنی نگهداری شدند. دمای اتاق ۲۰ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد بود و چرخه ۱۲ ساعته (۷ صبح تا ۷ شب) روشنایی و تاریکی در طول مطالعه برقرار بود. موش‌ها به مدت ۷ روز با رژیم آزاد تغذیه شدند و به آن‌ها فرصت داده شد تا به محیط جدید عادت کنند؛ سپس موش‌ها بر حسب وزن دسته‌بندی شدند و به‌طور تصادفی و بر مبنای دسته بندی صورت گرفته به ۷ گروه شش‌تایی ( $n=6$ ) شامل گروه‌های کنترل، شم، محدودیت غذایی ۲۵، ۵۰، ۷۵ درصد، گروه سولپیراید و گروه محدودیت غذایی ۷۵ درصد دریافت‌کننده سولپیراید تقسیم شدند. حیوانات به مدت ۲۱ روز

افسردگی یک اختلال شایع روانی پیچیده، چندعاملی، هتروژن و اغلب مزمن است که تقریباً ۱۲۰ میلیون نفر در سراسر جهان از آن رنج می‌برند (۱). اضطراب، پاسخ طبیعی مغز به شرایط خطرناک واقعی یا بالقوه است که موجب بروز تغییرهایی در سطوح عصبی و سیستم‌های گسترده بدن می‌شود (۲). معمولاً دلیل ابتلا به افسردگی، ترکیبی از عوامل ژنتیکی، جسمی، محیطی و روانی می‌باشد. همچنین بعضی از عوامل زیست‌شناختی مانند اختلالات هورمونی، اختلالات ناقلین عصبی و مصرف بعضی داروها می‌توانند در بروز افسردگی نقش داشته باشند. داشتن زندگی چالش برانگیز و نگرانی‌ها و فشارهای روحی و روانی مداوم، سلامت ذهنی و روانی فرد را تحت تأثیر قرار می‌دهند و در نهایت او را افسرده می‌کنند (۳). مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عمده علائم اضطراب و افسردگی در اثر کاهش عملکرد ناقل‌هایی همچون نوراپی نفرین، سروتونین، دوپامین، گلوتامات ایجاد می‌شوند. بنابراین داروهایی که سبب افزایش این ناقل‌های عصبی در مغز می‌شوند، اثرات ضد اضطراب و افسردگی را از خود نشان می‌دهند (۴). طبق مطالعات، افسردگی با کاهش انتقال دوپامین همراه است (۵). مشخص شده است که گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 هر دو در میانجی‌گری اضطراب نقش دارند (۶). مطالعات پیشین نشان می‌دهند که میزان رهایش دوپامین در پی قرارگیری در معرض طیف وسیعی از استرس‌های حاد و مزمن افزایش می‌یابد (۷).

محدودیت کالری (Calorie Restriction)، کاهش دریافت انرژی بدون ایجاد سوء تغذیه است (۸). نتایج مطالعات رفتاری و ایمونوهیستوشیمیایی نشان می‌دهد که محدودیت غذایی مزمن می‌تواند عملکرد گیرنده D1 دوپامین را افزایش دهد (۹)، همچنین به‌طور قابل توجهی باعث افزایش گیرنده D2 دوپامین می‌شود (۱۰). محدودیت کالری کوتاه مدت و ملایم، به احتمال زیاد از طریق فعال کردن هورمون‌های نورواندوکرین برای جبران کمبود انرژی اثرات مشابه ضد افسردگی دارند. در حالی که محدودیت کالری طولانی مدت یا محدودیت غذایی شدید، اغلب

دریافت کردند. همان روز آزمون آویزان کردن از دم (یک روش سنجش افسردگی) و تست ماز به علاوهای مرتفع (یک روش سنجش اضطراب) انجام شد.

### روش سنجش افسردگی-آزمون آویزان کردن از دم (Tail suspension test-TST)

آزمون آویزان کردن از دم (TST) توسط محقق ایتالیایی به نام استرو برای اندازه‌گیری تمایل به ناامیدی ابداع شد. در این روش موش را در اتاقکی از دم آویزان می‌کنند. زمانی که حیوان کاملاً بی‌حرکت، غیرفعال و بدون عکس‌العمل بود، به عنوان مدت زمان بی‌حرکتی در نظر گرفته شد. کل زمان معلق بودن دم ۶ دقیقه بوده که ۲ دقیقه اول جهت تطابق حیوان با محیط در نظر گرفته شد و در ۴ دقیقه بعد مدت زمان بی‌حرکتی توسط کورنومتر و بر حسب ثانیه ثبت گردید. معمولاً بعد از آویزان شدن، موش‌های سالم برای فرار و غلبه بر موقعیت ناراحت خود، شروع به تلاش و دست و پا زدن می‌کنند. هر چه موش افسرده‌تر باشد تلاش کمتری برای فرار از حالت تعلیق خواهد داشت و در نتیجه بیشتر بی‌حرکت است، به طوری که موش‌های افسرده بعد از حدود ۲ تا ۴ دقیقه دست از تلاش برمی‌دارند. استفاده از داروهای ضد افسردگی پیش از انجام آزمون، می‌تواند بر افزایش تلاش موش تأثیر به‌سزایی داشته باشد (۱۶).

### روش سنجش اضطراب-ماز بعلاوهای شکل (Elevated Plus Maze)

این ابزار از جنس چوب و دارای چهار بازو به شکل علامت مثبت (+) است. ابعاد راهرو باز و بسته  $10 \times 5$  سانتی‌متر بوده و دو طرف و انتهای راهرو بسته دیواره‌ای به بلندی ۴۰ سانتی‌متر دارد. چهار راهرو به محدوده‌ی مرزی به ابعاد  $10 \times 10$  سانتی‌متر منتهی می‌شوند. ماز توسط پایه‌هایی در ارتفاع ۵۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد. موش‌ها درون محدوده مرکزی ماز قرار گرفتند، به طوری که رو به یک بازوی باز قرار می‌گرفتند. در مدت ۵ دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، ۴ پارامتر به روش مشاهده اندازه‌گیری شد: تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می‌شد، مدت زمانی که حیوان در بازوی

تحت تیمار قرار گرفتند. برای اعمال رژیم‌های غذایی لازم بود تا مقدار غذای روزانه‌ای که حیوانات به‌طور آزادانه مصرف می‌کردند، تعیین شود؛ بدین منظور، قبل از شروع آزمایش و در دوره عادت‌دهی به محیط، هر روز یک بار مقدار غذای باقیمانده موش‌ها در پوشال‌ها توزین و از میزان غذای داده شده قبلی کم می‌شد و به‌صورت میانگین دریافت روزانه محاسبه می‌شد. از این مقدار ۲۵، ۵۰ و ۷۵ درصد وزنی کاسته و به عنوان مقدار جیره غذایی آینده برای گروه‌های تحت محدودیت در نظر گرفته شد؛ لازم به ذکر است با پایش مداوم، همواره دسترسی آزاد گروه کنترل به غذا تأمین می‌شد (غذا بیش از نیاز). سولپیراید با غلظت ۵۰ میکروگرم در هر موش به‌صورت درون‌بطن مغزی (Intracerebroventricular) فقط یک بار در پایان تیمار به گروه‌های مربوطه تزریق گردید. غلظت سولپیراید بر مبنای مطالعات قبلی انتخاب گردید (۱۴).

### کانول گذاری داخل بطنی و عمل تزریق

روز نوزدهم حیوانات گروه شم و گروه‌های دریافت‌کننده سولپیراید با تزریق داخل صفاقی مخلوطی از کتامین و زایلین (Alfasan Company، هلند) به ترتیب به مقدار ۸۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و ۲۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (Alfasan، هلند) بیهوش شدند. کانول ساخته شده از سرسنگ تزریقی گیج ۲۲ با استفاده از دستگاه استریوتاکسیک (Stoelting U.S.A.) و با کمک دو عدد پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی در سطح جمجمه تثبیت شد. بر اساس اطلس واتسون و پاکسینوس، میله مربوط به دندان پیشین فوقانی،  $3/3$  میلی‌متر پایین‌تر از خط مربوط به میله‌های گوشه‌ی و نوک کانول در مختصات بطن سوم ( $DV = 6/5$ ؛  $ML = 0$ ؛  $AP = 2/3$ ) قرار گرفت (۱۵). حیوانات بعد از جراحی به قفس‌های انفرادی برگردانده شدند. روز بیست و یکم رت‌های گروه‌های دریافت‌کننده سولپیراید، سولپیراید را به‌صورت محلول در سالین با حجم نهایی ۳ میکرولیتر در هر موش با استفاده از سرسنگ دندانپزشکی گیج ۲۷ که از طریق لوله رابط پلی اتیلنی به سرنگ هاملتون ۵ میکرولیتری وصل شده بود در ساعت اولیه صبح (۷-۸) به‌صورت درون‌بطن مغز (icv)

چهار پای حیوان در بازوی موردنظر قرار می‌گرفت. زمان گذرانده در هر بازو نیز بر همین اساس محاسبه شده است:

باز می‌ماند و مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته می‌ماند (۱۷). منظور از ورود به بازوی باز یا بسته هنگامی است که هر

$$100 \times \frac{\text{تعداد ورود به بازوی باز}}{\text{تعداد ورود به بازوی بسته} + \text{تعداد ورود به بازوی باز}} = \text{درصد ورود به بازوی باز}$$

$$100 \times \frac{\text{مدت ماندن در بازوی باز}}{\text{مدت ماندن در بازوی بسته} + \text{مدت ماندن در بازوی باز}} = \text{درصد ماندن در بازوی باز}$$

$$\text{تعداد ورود به بازوی باز} + \text{تعداد ورود به بازوی بسته} = \text{فعالیت حرکتی}$$

#### ۴. یافته‌ها

نتایج آزمایش افسردگی نشان دادند محدودیت غذایی باعث بهبود شرایط شبه افسردگی می‌شود ( $p < 0.05$ )؛ به این صورت که زمان تحرک افزایش و زمان بی‌حرکتی کاهش داشت؛ یعنی افسردگی در این گروه‌ها کاهش یافت.

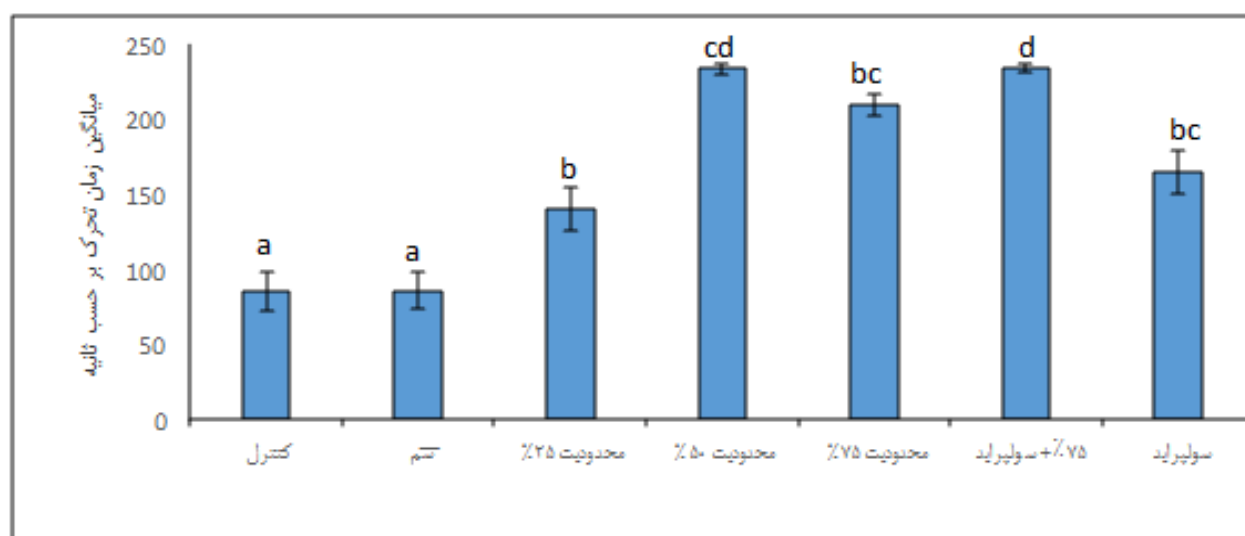
طبق نتایج، تحت محدودیت غذایی و تزریق سولپیراید زمان تحرک افزایش یافت. نتایج میانگین زمان تحرک در نمودار ۱ نشان داده شده است. در گروه‌های محدودیت غذایی ۲۵، ۵۰ و ۷۵ درصد و گروه سولپیراید زمان تحرک نسبت به گروه کنترل افزایش معنادار ( $p < 0.05$ ) داشت. گروه محدودیت غذایی ۷۵٪ افزایش با سولپیراید نیز نسبت به گروه محدودیت غذایی ۷۵٪ افزایش معنادار در میزان تحرک داشت ( $p < 0.05$ ).

این سه پارامتر به‌عنوان عوامل استاندارد سنجش اضطراب در نظر گرفته شدند. دستگاه پس از هر بار استفاده با پنبه آغشته به الکل تمیز می‌شد. هر چه مدت زمان ماندن در بازوی باز و تعداد ورود به بازوی باز در یک موش بیشتر باشد، نشانه کم‌تر بودن میزان اضطراب در حیوان است.

تمامی نتایج، بر اساس آزمون آماری آنوای یک‌طرفه و پس‌آزمون توکی، توسط نرم افزار SPSS با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج بر اساس میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین (SEM) با سطح معنی‌داری  $p < 0.05$  بیان شدند.

#### ۳. ملاحظات اخلاقی

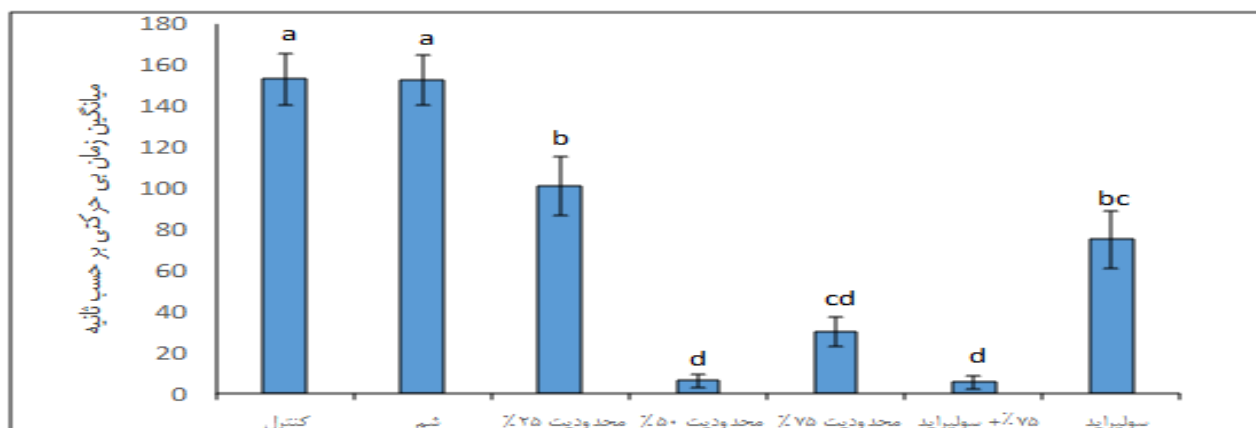
اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مطابق با بیانیه هلسینکی و مصوبات کمیته اخلاق زیستی دانشگاه ارومیه رعایت گردید (Ref No.: AECVU-180-2018).



**نمودار ۱.** تست آماری آنوا در زمان تحرک در ۷ گروه ۶ تایی؛ داده‌ها به‌صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند و گروه‌های دارای حروف متفاوت دارای اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ می‌باشند.

درصد و گروه سولپیراید نسبت به گروه کنترل کاهش معنادار داشت ( $p < 0/05$ ).

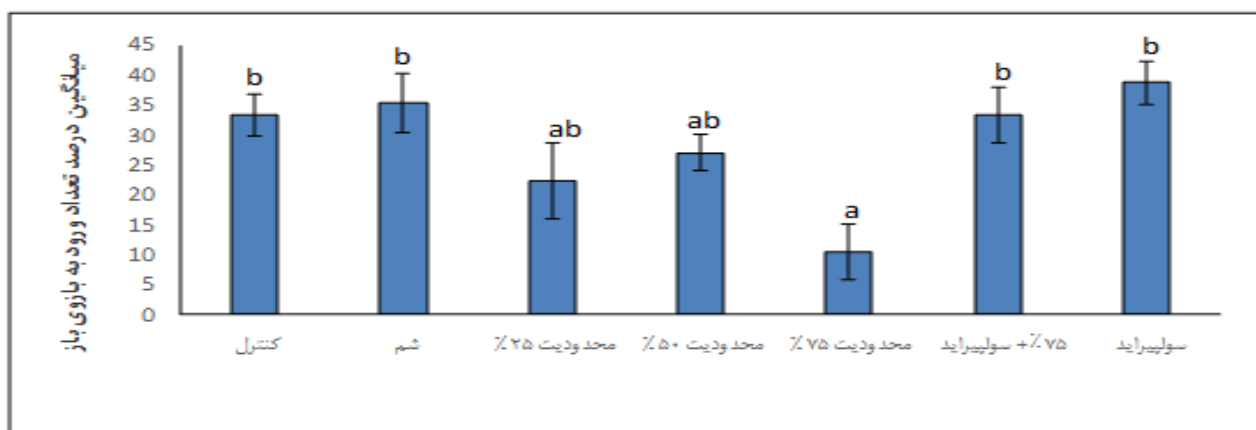
نتایج میانگین زمان بی حرکتی در نمودار ۲ نشان داده شده است. زمان بی حرکتی در گروه‌های محدودیت ۲۵، ۵۰، ۷۵



**نمودار ۲.** تست آماری آنوا در زمان بی حرکتی در ۷ گروه ۶ تایی؛ داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده اند و گروه‌های دارای حروف متفاوت دارای اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ می‌باشند.

درصد افزایش معنی‌داری نشان داد ( $p < 0/05$ ). که نشان می‌دهد سولپیراید تا حدی توانسته از اضطراب القاشده توسط محدودیت غذایی جلوگیری کند ( $p < 0/05$ ).

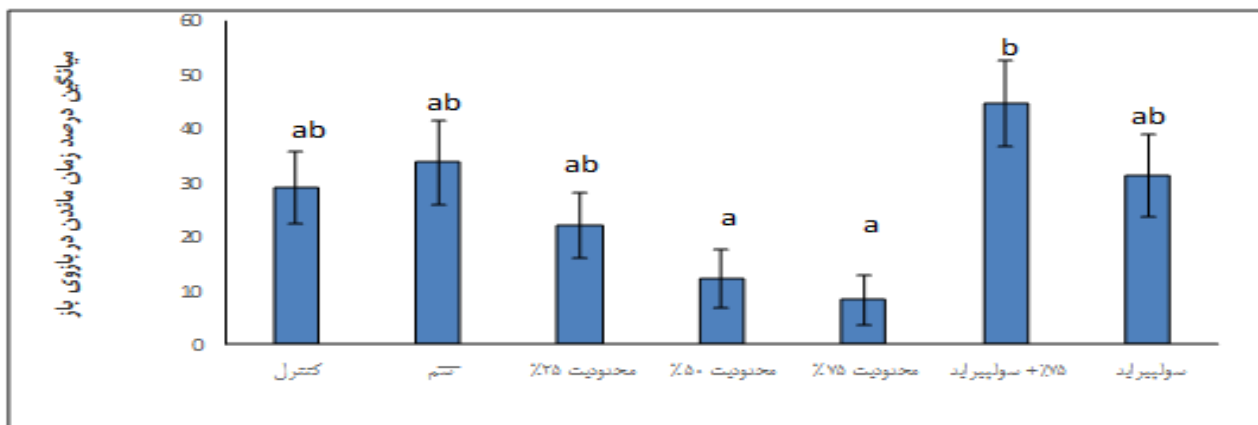
نتایج درصد تعداد ورود به بازوی باز در شکل ۳ نشان داده شده است. تعداد ورود به بازوی باز در گروه تحت محدودیت غذایی ۷۵ درصد در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد ( $p < 0/05$ ). این شاخص در گروه محدودیت ۷۵ درصد با تزریق سولپیراید در مقایسه با گروه محدودیت ۷۵



**نمودار ۳.** تست آماری آنوا در درصد تعداد ورود به بازوی باز در ۷ گروه ۶ تایی؛ داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند و گروه‌های دارای حروف متفاوت دارای اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ می‌باشند.

می‌دهد سولپیراید تا حدی توانسته از اثرگذاری محدودیت غذایی جلوگیری کند. این شاخص در گروه‌های تحت محدودیت غذایی نسبت به گروه کنترل کاهش داشت، اما از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

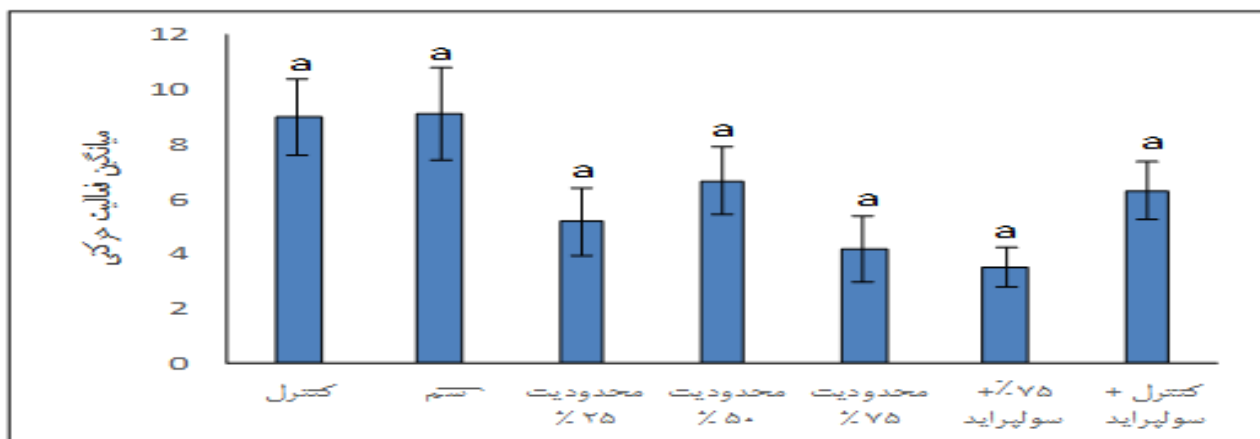
نتایج درصد زمان ماندن در بازوی باز در شکل ۴ نشان داده شده است. درصد زمان ماندن در بازوی باز در گروه محدودیت ۷۵ درصد با تزریق سولپیراید در مقایسه با گروه محدودیت ۷۵ درصد به‌طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد ( $p < 0/05$ ) که نشان



**نمودار ۴.** تست آماری آنوا در مدت زمان ماندن در بازوی باز در ۷ گروه ۶ تایی؛ داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند و گروه‌های دارای حروف متفاوت دارای اختلاف معنی‌دار در سطح  $0/05$  می‌باشند.

نشان‌دهنده این است که فعالیت حرکتی در گروه‌های تحت محدودیت غذایی و تزریق سولپیراید کاهش داشت و گروه محدودیت ۷۵ درصد با سولپیراید کاهش بیشتری داشته است.

نتایج میانگین فعالیت حرکتی در شکل ۵ نشان داده شده است. فعالیت حرکتی در همه گروه‌ها اختلاف معناداری نشان نداد. با وجود این، تفاوت‌هایی در گروه‌ها به چشم می‌خورد و



**نمودار ۵.** تست آماری آنوا در میزان فعالیت حرکتی در ۷ گروه ۶ تایی؛ داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه شده‌اند. اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها مشاهده نشد.

## ۵. بحث

نرمال معنی‌دار نبود. در این تحقیق، به دلیل این که دوره اعمال محدودیت غذایی کوتاه بود، اثرات ضدافسردگی نشان داد. محدودیت غذایی و سولپیراید هر دو اثرات ضدافسردگی دارند، بنابراین اعمال محدودیت غذایی همراه با سولپیراید باید اثرات ضدافسردگی را تشدید کنند که در مطالعه ما نیز در گروه محدودیت ۷۵ درصد همراه با تزریق سولپیراید اثرات ضدافسردگی در مقایسه با بقیه گروه‌ها بیشتر بود. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که عمده علایم افسردگی و اضطراب در اثر کاهش عملکرد ناقل‌هایی هم‌چون نوراپی نفرین، سروتونین، دوپامین، گلوتامات و گابا ایجاد می‌شوند. بنابراین داروهایی هم

طبق نتایج مطالعه حاضر، سولپیراید باعث بهبود اضطراب و افسردگی شد. در این مطالعه، مطابق با نمودار میانگین درصد زمان ماندن در بازوی باز علی‌رغم تشدید علائم اضطراب به دنبال اعمال محدودیت غذایی ۷۵ درصد، تجویز سولپیراید سبب بهبود این علائم گردید و این امر حاکی از دخالت گیرنده‌های D2 دوپامینی در کنترل اضطراب حین محدودیت غذایی بوده است. به طوری که استفاده از سولپیراید، شرایط فیزیولوژیکی را در مدت کوتاه تیمار از وضعیت نرمال نیز تا حدودی بهتر نموده است؛ اگرچه این تغییرات نسبت به وضعیت

که سبب افزایش این ناقل‌های عصبی در مغز می‌شوند، اثرات ضداضطراب و افسردگی را از خود نشان می‌دهند (۴). سولپیراید با ساختمان بنز آمیدی آنتاگونیست اختصاصی گیرنده D2 پیش‌سیناپسی و پس‌سیناپسی است و قادر به مهار گیرنده D1 نمی‌باشد (۱۸). گیرنده‌های D2 دوپامین در تعدیل رفتارهای هیجانی از جمله ترس و غیره دخالت دارند. برای مثال در موش‌ها در شرایط درون‌تنی و برون‌تنی نشان داده شده است که استرس شدید مانند ترس، شوک، بی‌حرکتی، استرس‌های اجتماعی سیستم‌های دوپامینی کورتیکال/مژولیمبیک را فعال می‌کنند و چنین اثراتی با داروهای ضداضطراب و ترس برطرف می‌گردند (۱۹). مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که دوزهای نسبتاً کم آنتاگونیست‌های دوپامین از جمله سولپیراید و هالوپریدول، سطح دوپامین استریاتال را با مهار فعالیت پیش‌سیناپسی رسپتورهای دوپامین افزایش می‌دهد (۲۰) و بهبود رفتار پس از سولپیراید ممکن است مربوط به افزایش دوپامین خارج سلولی استریاتال ناشی از کم شدن فعالیت پیش‌سیناپسی باشد. مطابق با تحقیقات انجام‌شده، فعال شدن گیرنده D2 سبب مهار آنزیم آدنیلات سیکلاز درون سلولی و در نتیجه کاهش سریع سطح cAMP درون سلولی می‌گردد (۲۱). سولپیراید که باعث مهار گیرنده D2 می‌شود، منجر به فعال شدن آنزیم آدنیلات سیکلاز درون سلولی و افزایش cAMP درون سلولی می‌گردد. مشخص گردیده است که رهائش کلسیم از ذخایر درون سلولی به واسطه اثر ترکیب IP3 (اینوزیتول تری فسفات) به وسیله cAMP کنترل می‌گردد. بنابراین افزایش سریع cAMP میزان کلسیم درون سلولی را افزایش داده و افزایش سطح کلسیم درون سلولی باعث فعال شدن بسیاری از فرآیندهای درون سلولی می‌گردد. همان‌طور که می‌دانیم کلسیم یکی از عوامل مؤثر در فعال شدن آبخار سیگنال درون سلولی است (۲۲). افزایش کلسیم درون سلولی واسطه تولید فسفولیپاز C و هم‌چنین روندی است که منجر به مهار کانال‌های پتاسیمی می‌گردد. مهار کانال‌های پتاسیمی سبب وقوع هایپرپلاریزاسیون سلولی و در حقیقت غیر فعال شدن نورون مربوط می‌شود و از این طریق هم شاید بتوان از لحاظ بافت‌شناسی سولپیراید را

سبب غیرفعال شدن نورون‌ها و کاهش تعداد سلول‌ها و آسیب بافت هیپوکامپ دانست (۲۳). از سوی دیگر، مهار گیرنده D2 سبب افزایش رهائش گابا نیز می‌گردد. از آن‌جا که رهائش گابا در بروز فعالیت‌های هیجانی در تضاد با دوپامین است، بنابراین یکی دیگر از عملکردهای دارویی مذکور در بهبود پدیده ترس و اضطراب و افسردگی احتمالاً به سبب افزایش به‌کارگیری سیستم گابائریژیک می‌باشد (۲۴). طبق مکانیسم‌های ذکر شده در نتایج ما نیز سولپیراید باعث بهبود اضطراب و افسردگی شد. محدودیت کالری کوتاه‌مدت و ملایم و هم‌چنین ورزش متوسط به احتمال زیاد از طریق فعال کردن هورمون‌های نوروآندوکراین برای جبران کمبود انرژی اثرات مشابه ضدافسردگی دارند. در حالی که محدودیت کالری طولانی‌مدت یا محدودیت غذایی شدید اغلب سبب آسیب حتمی به نورون‌ها و رفتار افسردگی شدید می‌شود (۲۵). هاسین و همکاران گزارش دادند که روزه و محدودیت کالری به شدت احساسات منفی مانند تنش، خشم و سردرگمی را کاهش داده و اعتماد به نفس در میان مردان سالمند را افزایش می‌دهد (۲۶). علاوه بر این، کاهش پایدار کالری به میزان ۲۵ درصد برای شش ماه علائم افسردگی را کاهش داد، در صورتی که هیچ‌گونه اثرات منفی بر خلق و خوی نداشت (۲۷). اثرات مشابه ضدافسردگی محدودیت کالری هم‌چنین در مدل‌های افسردگی حیوانات کشف شد. بعد از محدودیت کالری، موش‌ها فعالیت اجتماعی بیشتری نسبت به گروه کنترل داشتند (۲۸). مانزنرو و همکاران دریافتند که در مدل‌های جوندگان، محدودیت کالری از تخریب نورون‌ها محافظت می‌کند و پیشنهاد می‌کنند که محدودیت کالری ممکن است برای نورون‌ها سودمند باشد (۲۹). علاوه بر این، یک مطالعه اخیر نشان داد که ۱۰ روز محدودیت کالری منجر به پاسخ ضدافسردگی در جوندگان می‌شود (۳۰). در مطالعه حاضر نیز به دلیل این که دوره اعمال محدودیت غذایی کوتاه بود، اثرات ضدافسردگی مشهود گشت. همان‌طور که گفته شد محدودیت غذایی و سولپیراید هر دو اثرات ضدافسردگی دارند، بنابراین اعمال محدودیت غذایی همراه با سولپیراید باید اثرات ضدافسردگی را تشدید کنند که در مطالعه ما نیز در گروه



می‌توان گفت که احتمالاً گیرنده‌های D2 دوپامینی در کنترل رفتارهای مرتبط با افسردگی و اضطراب نقش دارند. محدودیت غذایی باعث ایجاد شرایط شبه‌اضطراب می‌شود و سولپیراید باعث مهار اضطراب القاشده توسط محدودیت غذایی می‌گردد.

#### ۷. تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان‌نامه مقطع کارشناسی ارشد می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی و آموزشی دانشگاه ارومیه که در تامین هزینه‌های این مقاله ما را یاری کردند قدردانی می‌گردد.

#### ۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

#### ۹. تضاد منافع

بدین وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

محدودیت ۷۵ درصد همراه با تزریق سولپیراید اثرات ضدافسردگی در مقایسه با بقیه گروه‌ها بیشتر بود.

کاهش غذا و گرسنگی، عامل اضطراب‌زا در ارگانسیم است، از این رو هنگامی که شدت یابد، به نوعی ناامیدی بدل می‌شود که حیوان را از تلاش برای بهبود شرایط دلسرد و ناامید می‌کند؛ این ناتوانی آموخته‌شده به helplessness مشهور است؛ شواهدی فراوان بر این نکته دلالت دارند که وقتی یک استرس اجتماعی شدید در کوتاه‌مدت یا استرس اجتماعی متوسط در درازمدت به موجود اعمال شود، ناامیدی از احساس بهبود شرایط را در وی القا می‌کند (۲۷).

در مدل‌های حیوانی موش آزمایشگاهی، اعمال استرس غیرقابل اجتناب (inescapable stress) به ناتوانی آموخته شده منجر شده است. با توجه به مطلب ذکرشده، طبق نتایج ما نیز محدودیت غذایی باعث کاهش ورود به بازوی باز و کاهش زمان ماندن در بازوی باز و در نتیجه باعث ایجاد شرایط شبه‌اضطراب شد.

#### ۶. نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌ها به نظر می‌رسد همراهی محدودیت غذایی و سولپیراید در بهبود شرایط شبه‌افسردگی نقش قابل توجهی دارد.

## References

1. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annual review of public health*. 2013; 34: 119-38.
2. Miller B. What is the connection between anxiety and fatigue? *conjecture corporation* 2013; 82.
3. Hammen C. Stress and depression. *Annu Rev Clin Psychol*. 2005; 1: 293-319.
4. Meyers S. Use of neurotransmitter precursors for treatment of depression. *Alternative Medicine Review*. 2000; 5(1): 64-71.
5. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Archives of general psychiatry*. 2007; 64(3):327-37.
6. Adriani W, Felici A, Sargolini F, Rouillet P, Usiello A, Oliverio A, and et al. N-methyl-D-aspartate and dopamine receptor involvement in the modulation of locomotor activity and memory processes. *Experimental Brain Research*. 1998; 123: 52-59.
7. Goldstein LE, Rasmusson AM, Bunney BS, Roth RH. Role of the amygdala in the coordination of behavioral, neuroendocrine, and prefrontal cortical monoamine responses to psychological stress in the rat. *J Neurosci*. 1996; 16: 4787-98.
8. Masoro EJ. Overview of caloric restriction and ageing. *Mechanisms of ageing and development*. 2005; 126(9):913-22.
9. 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.
10. 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  $\mu$ PET imaging ([<sup>11</sup>C] raclopride) and in-vitro ([<sup>3</sup>H] spiperone) autoradiography. *Synapse*. 2008; 62(1): 50-61.
11. Zhang Y, Liu C, Zhao Y, Zhang X, Li B, Cui R. The Effects of Calorie Restriction in Depression and Potential Mechanisms. *Current neuropharmacology*. 2015; 13(4): 536-42.
12. Sharpe M, Harrison PC, Gedde J. *Lecture Notes: Psychiatry*. Wiley-Blackwell. 2005; 64-5.
13. Maitre M, Ratomponirina C, Gobaille S, Hodé Y, Hechler V. Displacement of [<sup>3</sup>H]  $\gamma$ -hydroxybutyrate binding by benzamide neuroleptics and prochlorperazine but not by other antipsychotics. *European journal of pharmacology*. 1994; 256(2): 211-4.
14. Brown MJ, Harland D. B-HT 958 lowers blood pressure and heart rate in the rat through stimulation of dopamine receptors. *British journal of pharmacology*. 1986; 87(2): 361-70
15. Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates in Stereotaxic Coordinates*. Elsevier; 2007.
16. Cryan JF, Mombereau C, Vassout A. The tail suspension test as a model for assessing antidepressant activity: review of pharmacological and genetic studies in mice. *NeurosciBiobehav Rev*. 2005; 29(4-5): 571-625.
17. Levay EA, Govic A, Penman J, Paolini AG, Kent S. Effects of adult-onset calorie restriction on anxiety-like behavior in rats. *Physiology & behavior*. 2007; 92(5): 889-96.
18. Cohen ML, Shuman RT, Osborne JJ, Gesellchen PD. Opioid agonist activity of ICI 174864 and its carboxypeptidase degradation product, LY281217. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1986; 238(3): 769-72.
19. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. Substance related disorders. Kaplan HI, Sadock BJ. *Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences, clinical psychiatry*. 8th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1998: 419-26.
20. Imperato AS, Di Chiara GA. Dopamine release and metabolism in awake rats after systemic neuroleptics as studied by trans-striatal dialysis. *Journal of Neuroscience*. 1985; 5(2): 297-306.
21. Davis M. The role of the amygdala in fear and anxiety. *Annual review of neuroscience*. 1992; 15(1): 353-75.
22. Tricklebank MD, Hutson PH, Curzon G. Involvement of dopamine in the antinociceptive response to footshock. *Psychopharmacology*. 1984; 82(3): 185-8.
23. Stoof JC, Keabian JW. Two dopamine receptors: biochemistry, physiology and pharmacology. *Life Sci*. 1984; 35(23): 2281-96.

24. Gallagher JP, Higashi H, Nishi S. Characterization and ionic basis of GABA-induced depolarizations recorded in vitro from cat primary afferent neurones. *The Journal of physiology*. 1978; 275(1): 263-82.
25. Zhang Y, Liu C, Zhao Y, Zhang X, Li B, Cui R. The Effects of Calorie Restriction in Depression and Potential Mechanisms. *Current neuropharmacology*. 2015; 13(4): 536-42.
26. Hussin NM, Shahar S, Teng F, Ngah W, Das SK. Efficacy of fasting and calorie restriction (FCR) on mood and depression among ageing men. *The journal of nutrition, health & aging*. 2013; 17(8): 674.
27. Hammack SE, Cooper MA, Lezak KR. Overlapping neurobiology of learned helplessness and conditioned defeat: implications for PTSD and mood disorders. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2): 565-75.
28. Govic A, Levay EA, Kent S, Paolini AG. The social behavior of male rats administered an adult-onset calorie restriction regimen. *Physiology & behavior*. 2009; 96(4): 581-5.
29. Manzanero S, Gelderblom M, Magnus T, Arumugam TV. Calorie restriction and stroke. *Experimental & translational stroke medicine*. 2011; 3(1):8.
30. Redman LM, Martin CK, Williamson DA, Ravussin E. Effect of caloric restriction in non-obese humans on physiological, psychological and behavioral outcomes. *Physiology & behavior*. 2008; 94(5): 643-8.