دوماهنامه طبّ جنوب
پژوهشکده زیست-پزشکی خلیج فارس
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر
سال هجدهم، شماره ۵، صفحه ۹۹۱– ۹۸۲ (آذر و دی ۱۳۹۴)

ISMJ 2015; 18(5): 982-991

# تاثیر تغذیه متناوب بر علایم متابولیکی استرس مزمن در موش کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI

زهرا قنبری [۱]، مریم خسروی [۱]، فاطمه‌السادات حسینی نامور [۱]، بدری‌زرین احترام [۱]، ناهید سراحیان [۱]، هدایت صحرایی [۲*]

[۱] گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران
[۲] مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی بقیۀ الله(عج)، تهران، ایران

(دریافت مقاله: ۹۳/۶/۴– پذیرش مقاله: ۹۳/۸/۲۵)

## چکیده

**زمینه:** کاهش کالری دریافتی می‌تواند به بهبود فعالیت دستگاه عصبی منجر شود. اما تاکنون اثر کاهش کالری ورودی بر فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال که مهم‌ترین محور مغزی- اندوکرینی پاسخ‌دهی به استرس است مورد مطالعه قرار نگرفته است. در این تحقیق اثر کاهش کالری ورودی (تغذیه متناوب) بر علائم متابولیکی استرس را مورد بررسی قرار دادیم.

**مواد و روش‌ها:** موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده با میانگین وزنی ۳±۲۷ گرم به ۴ گروه ۷ تایی تقسیم شد. گروه کنترل آب و غذای کافی دریافت کردند و استرس ندیدند. گروه دوم به مدت یک هفته و هر روز ۲ ساعت از غذا محروم شدند و سپس به مدت ۴ روز تحت استرس شوک الکتریکی کف پا قرار گرفتند. گروه سوم تنها به مدت یک هفته و هر روز ۲ ساعت از غذا محروم شدند و گروه چهارم تغذیه عادی داشتند اما به مدت ۴ روز شوک الکتریکی دریافت کردند.در پایان آزمایش‌ها از تمامی حیوانات نمونه خونی جهت سنجش کورتیکوسترون گرفته شد.

**یافته‌ها:** استرس و تغذیه متناوب سبب افزایش سطح کورتیکوسترون پلاسما نسبت به گروه کنترل شد در حالی که تغذیه متناوب هنگامی که با استرس همراه شد غلظت کورتیکوسترون پلاسما نسبت به گروه کنترل افزایش نداشت. استرس مصرف غذا را کاهش داد اما تغذیه متناوب همراه یا بدون استرس باعث افزایش تغذیه گردید. استرس و تغذیه متناوب زمان تاخیر در غذا خوردن را کاهش داد، اما هنگامی که تغذیه متناوب با استرس همراه شد زمان تأخیر در غذا خوردن افزایش یافت. استرس و تغذیه متناوب تاثیری بر وزن حیوانات نداشتند. همچین، مواد دفعی در گروهی که استرس، تغذیه متناوب و یا گروهی که تغذیه متناوب همراه با استرس را تجربه کردند، کاهش پیدا کرد.

**نتیجه‌گیری:** تغذیه متناوب سبب شد تا اثر استرس در بروز پاسخ‌های متابولیکی در حیوانات مهار شوند. این مهار در کاهش کورتیکوسترون، تغذیه و افزایش وزن مشخص گردید.

**واژگان کلیدی:** تغذیه متناوب، استرس مزمن، کورتیکوسترون پلاسما، موش ماده

---

* تهران، نیاوران، سه راه اراج، دانشگاه علوم پزشکی بقیۀ الله (عج)، مرکز تحقیقات علوم اعصاب

**Email:h.sahraei@bmsu.ac.ir**

## مقدمه

استرس را حالتی از ذهن می‌دانند که در آن مغز و بدن هر دو درگیر شده و پاسخ‌های فیزیولوژیک برای تطابق با وضعیت جدید فعال می‌شود (۱). استرس‌های مزمن می‌توانند با تغییر مکانیسم‌های فیزیولوژیک تطابق با استرس، باعث بروز حالت‌های پاتوفیزیولوژیک شده و شانس بروز بیماری‌های مرتبط با استرس را افزایش دهند (۱). مطالعات پیشین مشخص می‌کنند که هورمون‌های رها شده در حین استرس مزمن مانند کورتیزول و نوراپی نفرین احتمال بروز بیماری‌هایی مانند بیماری‌های قلبی – عروقی، خود ایمنی، عصبی- روانی، و متابولیک را افزایش می‌دهند (۴-۲). فعال شدن محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال و سیستم رنین- آنژیوتانسین و نیز دستگاه عصبی اتونوم نقش کلیدی در شکل‌گیری پاسخ‌های استرسی دارند (۵ و ۶). نوروترنسمیترهایی مانند فاکتور رها کنند کورتیکوتروپین (CRF) و نوراپی نفرین مغزی، و نیز هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی و کاتکول آمین‌های محیطی که در هنگام استرس آزاد می‌شوند در واقع می‌توانند تمامی سلول‌های بدن را تحت تأثیر قرار دهند (۷).

محدودیت غذایی را کاهش ورودی انرژی بدون آنکه باعث کاهش مواد اساسی مورد نیاز یا سوء تغذیه گردد، تعریف کرده‌اند (۸). نشان داده‌اند که این نوع محدودیت در کالری ورودی باعث بهبود وضعیت سلامتی و تأخیر در پیری (۹)، پایداری دستگاه ایمنی در بهترین حالت (۱۰)، کاهش روندهای خود ایمنی در مدل‌های حیوانی و انسان (۱۱ و ۱۲)، بهبود بیماری انسفالومیلیت (۱۳ و ۱۴)، تقویت سیستم عصبی در مقابل سموم مختلف عصبی و تحریک عصب‌زائی (۱۵) شود. نشان داده شده است که محدودیت کالری ورودی می‌تواند باعث تقویت فعالیت‌های شناختی مغز و کاهش تخریب‌های مغزی ناشی از بالا رفتن سن گردد (۱۶). در نهایت باید گفت که محدودیت کالری ورودی می‌تواند باعث بهبود سلامت مغز و کاهش عوارض بیماری‌هایی مانند آلزایمر، پارکینسون و بیماری هانتینگتون شده و نیز عوارض سکته مغزی را در مدل‌های حیوانی و انسان‌ها کاهش می‌دهد (۱۷ و ۱۸).

طبق نظریه GLUC (۱۹)، توانائی تولید ATP توسط میتوکندری سلول‌ها مهم‌ترین راه مقابله با استرس در بدن و به‌ویژه مغز است (۱۹). از سوی دیگر، رادیکال‌های آزاد تولید شده در حین استرس موجب بروز استرس اکسیداتیو شده و توانائی تولید ATP میتوکندری را کاهش می‌دهند (۲۰). بیشترین منبع برای تولید رادیکال‌های آزاد، منابع کالری محیطی می‌باشند که با تغذیه در حین و یا بعد از استرس به بدن می‌رسند (۲۰). با توجه به موارد مطرح شده فوق، می‌توان انتظار داشت که تغذیه متناوب با کاهش منابع کالری در دسترس، احتمالاً در کاهش عملکرد سیستم استرسی بدن به نیز مؤثر باشد. به همین منظور، در این مطالعه تأثیر تغذیه متناوب بر استرس مزمن در موش کوچک آزمایشگاهی ماده مورد بررسی قرار گرفت. بایستی عنوان کرد که موش‌های ماده نسبت به استرس حساسیت بیشتری از موش‌های نر دارند و پاسخ آن‌ها به استرس قوی‌تر از پاسخ موش‌های نر می‌باشد (۲۱).

## مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده نژاد NMRI با میانگین وزنی ۳±۲۷ گرم استفاده شد. حیوانات در قفس‌های ۷ تایی با دوره روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و درجه حرارت کنترل شده

°C۲۴-۲۲ و آب و غذای کافی نگهداری می‌شدند. در هر سری آزمایش ۷ سر حیوان مورد استفاده قرار گرفت و حیوانات جهت سازش با محیط خود یک هفته قبل از شروع آزمایش به محیط آزمایش منتقل شدند. مقدار غذای حیوانات در طی آزمایش ثبت می‌شد. از حیوانات در شروع آزمایش‌ها اسمیر واژنی تهیه و روز سیکل جنسی در آن‌ها تعیین شد. تمامی حیوانات در روز اول سیکل جنسی (پرو استروس) مورد آزمایش قرار گرفتند.

به منظور انجام تحقیقات حیوانات در گروه‌های زیر قرار گرفتند: گروه اول که گروه کنترل بود و از آب و غذای عادی به مقدار کافی استفاده کرده و استرس نمی‌دیدند. گروه دوم یا گروه آزمایش، هر روز به مدت ۲ ساعت (از ساعت ۱۲-۱۰) از غذا محروم می‌شدند و بعد از یک هفته به مدت ۴ روز به طور تصادفی (حیوانات در بین ساعت ۱۳ الی ۱۶ استرس می‌گرفتند. به این صورت که یک روز ساعت ۱۳، روز دیگر ساعت ۱۴، روز بعد ساعت ۱۵ و روز آخر ساعت ۱۶، این کار باعث می‌شد تا حیوانات نسبت به زمان القاء استرس شرطی نشوند) به مدت ۱ ساعت استرس شوک الکتریکی کف پا دریافت می‌کردند. گروه سوم، شرایطی مشابه گروه اول داشتند با این تفاوت که به مدت یک هفته هر روز ۲ ساعت از غذا محروم می‌شدند. گروه چهارم، همانند گروه اول آب و غذای عادی دریافت کردند اما به مدت ۴ روز و هر بار به مدت یک ساعت در معرض استرس قرار گرفتند.

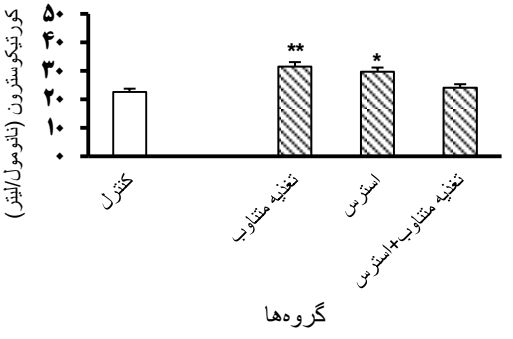
استرس توسط دستگاه Communication Box (ساخت شرکت برج صنعت-تهران، ایران) به حیوانات القا شد، این دستگاه متشکل از ۹ قسمت مجزا (۱۶×۱۶×۵۰ سانتی‌متر) (طول×عرض×ارتفاع) از جنس پلکسی گلاس بود. کف دستگاه دارای میله‌های استیل (به قطر ۴mm) بود که در فواصل ۱/۳ سانتی‌متری از هم قرار داشتند. این میله‌ها به ژنراتوری که به کامپیوتر متصل است وصل شده و ولتاژ و مدت القا شوک ( ولتاژ ۶۰ میلی‌ولت، فرکانس ۱۰ هرتز و به مدت ۱۰۰ ثانیه) توسط کاربر تعیین می‌شد. در این تحقیق شوک الکتریکی کف پا به صورت تصادفی بین ساعات ۱۶-۱۳ القا شد. نحوه القا استرس به گونه‌ای تنظیم می‌شد که با ساعت تغذیه متناوب حیوانات تداخل نداشته باشد. حیوانات یک ساعت قبل از آزمایش به منظور سازش با محیط به اتاق آزمایش منتقل شدند و پس از ۲۰ دقیقه شوک الکتریکی القا شد پس از اتمام شوک حیوانات به مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه باقی ماندند سپس به قفس‌های خود منتقل شدند. حیوانات گروه کنترل نیز به مدت ۶۰ دقیقه بدون القا شوک در دستگاه قرار گرفتند (حیوانات به صورت تصادفی در گروه‌های کنترل و استرس قرار گرفتند). پس از تکمیل شدن آزمایش‌ها، حیوانات با دوز بالای کتامین کشته شدند، همچنین در روز اول و چهارم استرس از حیوانات جهت تغییرات سطح کورتیکوسترون (به‌عنوان معیاری از استرس) نمونه خونی از گوشه چشم حیوانات (Retro-Orbital Sinus) (به دلیل سهولت کار و استرس کمتری که به حیوانات وارد می‌شد) تهیه شد و با استفاده از روش الایزا و با استفاده از کیت کورتیکوسترون (DRG، آلمان) مورد بررسی قرار گرفت. تغییرات وزن حیوانات، زمان تأخیر در غذا خوردن، تغییرات میزان مواد دفعی و میزان غذای دریافتی به عنوان سایر متغیرهای تحقیق اندازه‌گیری شدند.

اطلاعات به‌صورت میانگین± انحراف معیار استاندارد متغیرهای فوق بیان شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری T-test و آنالیز واریانس دوطرفه (ANOVA Two Way) به همراه تست توکی استفاده شد. در تمام حالات (P<۰/۰۵) به‌عنوان مرز معنی‌داری تلقی شد.

## یافته‌ها

### - بررسی نقش تغذیه متناوب بر میزان کورتیکوسترون پلاسما در حضور و عدم حضور استرس

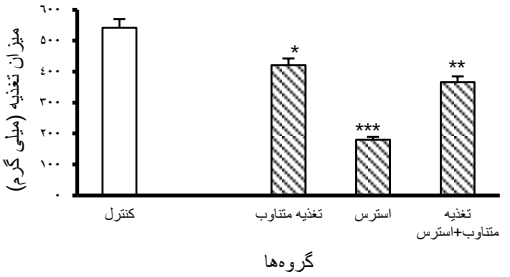
همان‌طور که در بخش روش‌ها گفته شد، کورتیکوسترون پلاسما به‌عنوان نمادی از استرس در روز چهارم اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که استرس موجب افزایش میزان کورتیکوسترون پلاسما نسبت به گروه کنترل شد. همچنین، تغذیه متناوب نیز موجب افزایش میزان کورتیکوسترون پلاسما نسبت به گروه کنترل گردید. نکته جالب آنکه استرس در گروهی که تغذیه متناوب داشتند نتوانست باعث افزایش غلظت کورتیکوسترون پلاسما شود (نمودار ۱).




نمودار ۱) تغییرات میزان کورتیکوسترون پلاسمای خون موش‌های آزمایشگاهی ماده در گروه‌های مختلف آزمایش. به منظور سنجش سطح کورتیکوسترون پلاسما از گوشه چشم تمامی حیوانات گروه کنترل و آزمایش قبل و بعد از انجام آزمایش خونگیری شد. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان می‌باشد. $P<0/05^{*}$ و $P<0/01^{**}$ نسبت به گروه استرس و/ یا گروه کنترل می‌باشد.

### - تاثیر رژیم تغذیه متناوب بر میزان غذای دریافتی در حضور و عدم حضور استرس

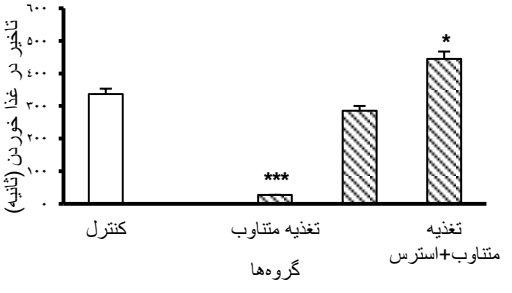
در قسمت بعدی این پژوهش، میزان غذای دریافتی توسط حیوانات اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد، که استرس باعث کاهش مصرف غذا در حیوانات شد، اما در گروهی که تحت تغذیه متناوب همراه یا بدون دریافت استرس بودند در مقایسه با گروهی که فقط استرس دریافت می‌کرد، روند بهبود تغذیه مشاهده شد (نمودار ۲).




نمودار ۲) تأثیر رژیم تغذیه متناوب بر میزان غذای دریافتی در حضور و عدم حضور استرس. حیوانات پس از شروع آزمایش‌ها از نظر میزان مصرف غذا به صورت هر ۲۴ ساعت یکبار مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان می‌باشد. $P<0/05^{*}$ و $P<0/01^{**}$ و $P<0/001^{***}$ نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می‌باشد.

### - نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر زمان تاخیر در غذا خوردن

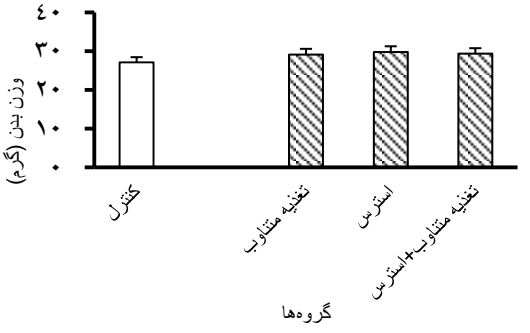
پس از خاتمه استرس، و بازگردانده شدن حیوانات به محل‌های نگهداری، زمان شروع به تغذیه محاسبه شد.نتایج نشان داد که القای استرس باعث کاهش زمان تأخیر در غذا خوردن شد. همچنین تغذیه متناوب باعث کاهش چشمگیری در زمان تأخیر در غذا خوردن گردید. از سوی دیگر، در گروه آزمایشی زمان تأخیر در غذا خوردن افزایش چشمگیری یافت (نمودار ۳).




**نمودار۳)** بررسی نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر زمان تاخیر در غذا خوردن. حیوانات پس از برگشت داده شدن به قفس‌های نگهداری از نظر زمان شروع به تغذیه مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان می‌باشد. $P<0/05^{*}$ و $P<0/001^{***}$ نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می‌باشد.

**- بررسی اثر تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر وزن‌گیری حیوانات**

نتایج نشان دادند که استرس از نظر آماری تأثیر زیادی بر وزن حیوانات نداشت. همچنین در گروه‌های تغذیه متناوب همراه یا بدون استرس نیز همین نتیجه به‌دست آمد (نمودار ۴).




نمودار ۴) نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر وزن‌گیری حیوانات. حیوانات پس از برگشت داده شدن به قفس‌های نگهداری از نظر زمان شروع به تغذیه مورد بررسی قرار گرفتند. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان می‌باشد.

**- نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر میزان مواد دفعی حین استرس**

در قسمت آخر این تحقیق میزان مواد دفعی حیوانات از زمان قرارگیری آن‌ها در دستگاه تا پایان القا استرس اندازه‌گیری شد. نتایج نشان دادند که استرس موجب کاهش میزان مواد دفعی توسط حیوانات گردید. از سوی دیگر، تغذیه متناوب نیز سبب کاهش مواد دفعی شد و گروهی که تغذیه متناوب همراه با استرس داشتند کاهش بیشتری را در میزان مواد دفعی نشان دادند (نمودار ۵).




نمودار ۵) نقش تغذیه متناوب در حضور و عدم حضور استرس بر میزان مواد دفعی حین استرس. میزان مواد دفعی حیوانات از زمان قرارگیری آن‌ها در دستگاه تا پایان القا استرس اندازه‌گیری شد. اطلاعات مربوط به تغییرات مزبور در ۷ سر حیوان می‌باشد $P<0/05$* و $P<0/01$** نسبت به گروه استرس و/یا گروه کنترل می‌باشد.

## بحث

تحقیق ما نشان داد که تغذیه متناوب هر چند خود می‌تواند به عنوان یک عامل استرسی عمل کرده و علاوه‌بر افزایش کورتیکوسترون پلاسما باعث کاهش تغذیه و کاهش مواد دفعی در حیوانات گردد، در عین حال در حیواناتی که در حین استرس تغذیه متناوب داشتند باعث کاهش اثر استرس در افزایش کورتیکوسترون پلاسما، کاهش تغذیه، و افزایش میزان مواد دفعی گردید.

مهم‌ترین نشانه وجود استرس در جوندگان را بایستی در افزایش کورتیکوسترون پلاسما دانست و در تحقیق حاضر نیز همین اتفاق رخ داده است. این امر را به دلیل تحریک مسیر هیپوتالاموس- هیپوفیز- فوق کلیه (HPA) و به دنبال بالا رفتن میزان ترشح CRF از سلول‌های کوچک هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس می‌دانند که به دنبال آن افزایش ترشح هورمون تحریک کننده قشر غده فوق کلیه (ACTH) از هیپوفیز قدامی و افزایش تولید و ترشح کورتیکوسترون از غده فوق کلیه را سبب می‌شود (۲۲ و ۲۳). باید دقت کرد که در تحقیق حاضر گروهی که تنها تجربه تغذیه متناوب را

داشته است نیز افزایش کورتیکوسترون پلاسما را از خود نشان داده است. به نظر می‌رسد که قرار گرفتن حیوانات در محیط با امکانات تغذیه‌ای کمتر خود نوعی استرس محسوب می‌شود، اما هنگامی که این حیوانات در معرض یک استرس دیگر قرار می‌گیرند در کمال تعجب کاهش سطح کورتیکوسترون پلاسما مشاهده می‌شود. ممکن است اینگونه بیان شود که این دو استرس با یکدیگر اثر مخالف هم داشته‌اند و باعث شده‌اند که کورتیکوسترون پلاسما به جای افزایش کاهش پیدا کند، اما باید در نظر داشت که طبق تحقیقات گذشته اثرات استرس‌های مختلف به دلیل مسیر مشابهی که در مغز تحریک می‌شود با یکدیگر جمع می‌گردد (۲۴) و در این مورد احتمالاً مسیرهای مشابهی توسط رژیم تغذیه متناوب و استرس شوک الکتریکی کف پا القا نمی‌شود. یک استدلال می‌تواند اینگونه باشد که استرس می‌تواند انرژی بدن را تخلیه کند و به همین دلیل باعث کاهش ذخایر ATP سلولی شود. از سوی دیگر، تغذیه متناوب به دلیل آنکه با کاهش ذخایر انرژی بدن همراه است، یک استرس محسوب می‌شود. در این حال اگر استرسی به حیوان وارد شود، چون ذخایر انرژی بدن محدود است، امکان بروز اثرات استرس بخوبی فراهم نیست و از این راه یک اخلال در بروز اثرات استرس به‌وجود می‌آید. همچنین باید در نظر داشت که مکانیسم‌های تأثیر تغذیه متناوب بر عملکردهای شناختی نیز چندان مشخص نیست اما بدلیل آنکه این عملکردها بیش گاباارژیک از همه با قسمت هیپوکمپ مغز ارتباط دارند می‌توان تا حدودی بیان کرد که احتمالاً تغذیه متناوب با تحریک هیپوکمپ مغز توانسته است فعال شدن بیش از حد هسته پاراونتریکولار را مهار کند (۲۵ و ۲۶). لازم به توضیح است که مسیرهای مهاری از هیپوکامپ به هسته پاراونتریکولار در مغز شناسایی شده‌اند که در اینجا ممکن است نقشی را ایفا کنند (۲۷). در هر صورت بررسی تأثیر تغذیه متناوب بر فعالیت محور استرس (محور HPA) در تحقیقات بعدی توصیه می‌شود. باید در نظر داشت که این تحقیق در موش‌های ماده انجام گرفته و ممکن است هورمون‌های جنسی ترشح شده توسط تخمدان‌ها به خصوص استروژن نیز در تنظیم این پاسخ‌ها دخالت داشته باشد که آن هم نیاز به تحقیقات بیشتر دارد.

تحقیق ما همچنین نشان داد که میزان تغذیه حیوانات در گروه تغذیه متناوب به دلیل کنترل میزان تغذیه از گروه کنترل کمتر بود. هنگاهی که حیوانات با دسترسی آزاد به غذا در معرض استرس قرار گرفتند میزان تغذیه در آن‌ها به شدت کاهش یافت ولی گروهی که تغذیه متناوب داشتند پس از استرس نظیر گروه تغذیه بی‌استرس تغذیه کردند این تفاوت نشان‌دهنده آن است که تغذیه متناوب آنوروکسی ناشی از استرس را از بین برده است، مفهوم دیگر این جمله آن است که با تغذیه متناوب می‌توان تا حدودی از عوارض متابولیکی استرس جلوگیری کرد (۲۸). با توجه به اینکه میزان افزایش کورتیکوسترون پلاسما در گروه آزمایشی تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل نداشت، می‌توان اینگونه نتیجه‌گیری کرد که احتمالاً در این گروه فعالیت محور HPA نسبت به گروه دریافت کننده استرس کمتر بوده است که به‌دنبال آن افزایش تغذیه دیده شده است.

در تحقیقات قبلی مشخص شده است که استرس مزمن یکی از دلایل بروز سندروم متابولیک است (هرچند در این تحقیق افزایش وزن حیوانات و چاقی مشاهده نشد) (۲۹ و ۳۰). به نظر می‌رسد که فعالیت سیستم استرسی بدنبال استرس مزمن توسط تغذیه متناوب مهار شده

است و این یک دستاورد مهم تحقیق حاضر است. نکته جالب توجه این بود که تأخیر در غذا خوردن حیوانات که یکی از نشانه‌های فعالیت سیستم استرسی است (۳۱)، در گروه تغذیه متناوب بسیار کمتر از گروه‌های استرس و گروه آزمایشی ما بود. این امر را نمی‌توان با توجه به نتایج قبلی تبیین کرد و مطالعات حاضر در این زمینه پاسخ روشنی را بیان نمی‌کند به همین دلیل مطالعات بیشتری برای تبیین این نتیجه لازم است. باید توجه کرد که علی‌رغم تمام تغییرات فوق تغییرات وزنی در گروه‌های مختلف آزمایشی در تحقیق حاضر دیده نشد. مطالعات قبلی نشان دادند که بدنبال استرس مزمن کاهش و یا افزایش وزن در حیوانات (به‌صورت وابسته به جنس و نژاد و گونه) رخ می‌دهد (۳۰ و ۳۱).

هر چند مقداری افزایش در وزن‌گیری حیوانات تحت استرس نسبت به بقیه گروه‌ها دیده می‌شود. اما این افزایش نسبت به بقیه گروه‌ها معنی‌دار نیست و نمی‌توان در مورد آن اظهار نظر کرد. بایستی توجه داشت که تحقیقات متفاوت زمان‌های طولانی‌تری را برای القاء استرس در نظر گرفته‌اند و مدت زمان چهار روز شاید آنقدر طولانی نبوده است که بتواند تغییرات وزنی را به نمایش بگذارد. به همین دلیل ما پیشنهاد می‌کنیم که در تحقیقات بعدی زمان‌های طولانی‌تر برای این منظور لحاظ شود.

در قسمت انتهایی تحقیق فعالیت سیستم پاراسمپاتیک با استفاده از تعیین میزان مواد دفعی حیوانات مورد بررسی قرار گرفت. تحقیق ما نشان داد که حیوانات تحت استرس و همچنین تحت رژیم تغذیه متناوب میزان مواد دفعی کمتری را نسبت به گروه کنترل داشتند. همچنین حیوانات گروه آزمایشی که هم استرس و هم تغذیه متناوب را تجربه کردند میزان مواد دفعی بسیار کمتری را از خود نشان دادند به عبارت بهتر به نظر می‌رسد که استرس در موش‌های ماده باعث کاهش دفع مواد دفعی شده است در حالی که در تحقیقات قبلی استرس در موش‌های نر باعث افزایش مواد دفعی شده بود (۳۲) به همین دلیل تفاوت‌های جنسیتی می‌تواند به عنوان یک عامل اصلی در مورد نتایج این تحقیق با نتایج تحقیقات قبلی در نظر گرفته شود. همچنین به نظر می‌رسد که تغذیه متناوب اثر استرس را در کاهش میزان مواد دفعی تقویت کرده است. به این معنی که استرس و نیز تغذیه متناوب ممکن است بر فعالیت‌های طبیعی قسمت انتهایی لوله گوارش اثرگذار باشند. در هر حال، تحقیقات زیادی در مورد اثر تغذیه متناوب بر فعالیت قسمت انتهائی لوله گوارش در دست نیست و در این مورد نمی‌توان با توجه به کمبود شواهد نظر قطعی داد. در نهایت، با توجه به اینکه تحقیق حاضر در موش‌های ماده آزمایشگاهی صورت گرفت ضرورت بررسی موش‌های نر آزمایشگاهی بسیار جدی است.

در یک نتیجه‌گیری، به نظر می‌رسد که تغذیه متناوب به شرط عدم ایجاد سوء تغذیه می‌تواند به عنوان یک عامل مهاری در کاهش اثرات متابولیکی استرس کاربرد داشته باشد.البته واضح است که دلیل اصلی این کار و اینکه تغذیه متناوب تا چه حد با مهار استرس اکسیداتیو باعث بروز این امر شده است را بایستی در تحقیقات دیگر و تعیین اثرات این نوع از تغذیه بر سطوح آنزیم‌های درگیر در مسیر استرس اکسیداتیو مشخص کرد.

**سپاس و قدردانی**

این تحقیق با حمایت مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه بقیه الله (عج) انجام شد.

## References:

1.McEwen BS. Brain on stress: how the social environment gets under the skin. Proc Natl Acad Sci USA 2012;109: 17180-5.
2.Goldenstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimagining evidence for involvement of the frontal cortex. Am J Psychiatr 2002; 159: 1624-52.
3.Helz T. Biological Psychology. 3th ed. New York: Apelton and Lange, 2007; 416-25.
4.Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. Neuron 2005; 48: 175–87.
5.Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. Eur J Pharmacol 2003; 463: 235-72.
6.Handa RJ, Burgess LH, Kerr JE, et al. Gonadal steroid hormone receptors and sex differences in the hypothalamo-pitutary-adrenal axis: Horm Behav 1994; 28, 464-76.
7.Habib KE, Gold PW, Chrousos GP. Neuroendocrinology of stress, Endocrinol Matab Clin North Am 2001; 30, 695-728.
8.Pugh TD, Klopp RG, Weindruch R. Controlling caloric consumption: protocols for rodents and rhesus monkeys. Neurobiol Aging 1999; 20: 157-65.
9.Kealy RD, Lawler DF, Ballam JM, et al. Effects of diet restriction on life span and age-related changes in dogs. J Am Vet Med Assoc 2002; 220: 1315-20.
10.Jolly CA. Dietary restriction and immune function. J Nutr 2004; 134: 1853-6.
11.Iwashige K, Kouda K, Kouda M, et al. Calorie restricted diet and urinary pentosidine in patients with rheumatoid arthritis. J Physiol Anthropol Appl Human Sci 2004; 23: 19-24.
12.Sun D, Krishnan A, Su J, et al. Regulation of immune function by calorie restriction and cyclophosphamide treatment in lupus-prone NZB/NZW F1 mice. Cell Immunol. 2004; 228: 54-65.
13.Esquifino AI, Cano P, Jiménez V, et al. Experimental allergic encephalomyelitis in male Lewis rats subjected to calorie restriction. J Physiol Biochem. 2004; 60: 245-252.
14.Piccio L, Stark JL, Cross AH. Chronic calorie restriction attenuates experimental autoimmune encephalomyelitis. J Leukoc Biol 2008; 84: 940-8.
15.Lee J, Seroogy KB, Mattson MP. Dietary restriction enhances neurotrophin expression and neurogenesis in the hippocampus of adult mice. J Neurochem 2002; 80: 539-47.
16.Mattson MP. Neuroprotective signaling and the aging brain: take away my food and let me run. Brain Res 2002; 886: 47-53.
17.Yu ZF, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration reduce focal ischemic brain damage and improve behavioral outcome: evidence for a preconditioning mechanism. J Neurosci Res 1999; 57: 830-9.
18.Picard M, Juster RP, McEwen BS. Mitochondrial allostatic load puts the 'gluc' back in glucocorticoids. Nat Rev Endocrinol 2014; 10: 303-10.
19.Wachs TD, Georgieff M, Cusick S, et al. Issues in the timing of integrated early interventions: contributions from nutrition, neuroscience, and psychological research. Ann N Y Acad Sci 2014; 1308: 89–106.
20.Quinn M, Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Sexually dimorphic actions of glucocorticoids: beyond chromosomes and sex hormones. Ann N Y Acad Sci 2014; 1317: 1–6.
21.Ziegler DR, Herman JP. Neurocircuitry of stress integration: anatomical pathways regulating the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis of the rat. Integ Comp Biol 2002; 42: 541–51.
22.Joels M, Sarabdjitsingh RA, Karst H. Unraveling the time domains of corticosteroid hormone influences on brain activity: rapid, slow, and, chronic modes. Pharmacol Rev 2012; 64: 901–38.
23.Therrien F, Drapeau V, Lupien SJ, et al. Awakening cortisol response in relation to psychosocial profiles and eating behaviors. Physiol Behav 2008; 93: 282–8.
24.McEwen BS. Plasticity of the hippocampus: adaptation to chronic stress and allostatic load. Ann N Y Acad Sci 2001; 933: 265-77.
25.Lupein SJ, Lepage M. Stress, memory, and the hippocampus: can't live with it, can't live without it. Behav Brain Res2001; 127: 137–58.
26.Di S, Maxson MM, Franco A, et al. Glucocorticoids Regulate Glutamate and GABA Synapse- Specific Retrograde Transmission via Divergent Nongenomic Signaling Pathways. J Neurosci 2009; 29: 393–401.
27.Rothschild J, Hoddy KK, Jambazian P, et al. Time-restricted feeding and risk of metabolic disease: a review of human and animal studies.

Nutr Rev 2014; 72: 308-18.
28.Ahmet I, Wan R, Mattson MP, et al. Cardioprotection by intermittent fasting in rats. Circulation 2005; 112: 3115-21.
29.Katare RG, Kakinuma Y, Arikawa M, et al. Chronic intermittent fasting improves the survival following large myocardial ischemia by activation of BDNF/VEGF/PI3K signaling pathway. J Mol Cell Cardiol 2009; 46: 405-12.
30.Shannonhouse JL, Fong LA, Clossen BL, et al. Female-biased anorexia and anxiety in the Syrian hamster. Physiol Behav 2014; 133: 141-51.
31.Svihus B, Lund VB, Borjgen B, et al. Effect of intermittent feeding, structural components and phytase on performance and behaviour of broiler chickens. Br Poult Sci 2013; 54: 222-30.
32.Benson BN, Calvert CC, Roura E, et al. Dietary energy source and density modulate the expression of immunologic stress in chicks. J Nutr 1993; 123: 1714-23.

**ISMJ 2015; 18(5): 982-991**

***Original Article***

# Effect of intermittent feeding on metabolic symptoms of chronic stress in female NMRI mice

***Z. ghanbari [1], M. Khosravi [1], FS. Hoseini Namvar [1], B. Zarrin Ehteram [1], N. Sarahian[1], H. Sahraei [2*]***

*[1] Department of Biology, Islamic Azad University, North Tehran branch, Tehran, Iran*
*[2] Neuroscience Research Center, Baqiyatallah [a.j.] University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

**(Received 26 Aug, 2014 Accepted 16 Nov, 2014)**

***Abstract***

**Background**: Calorie input reduction (CIR) can improve central nervous system functions. However, there is no study dealing with the effect of CIR on the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis activity as the main neuro-endocrine system in this regard. In the present study, the effect of CIR (intermittent feeding) on metabolic responses to stress was examined.

**Material and Methods**: Female mice with an average weight of 27 ± 3 g were divided into 4 groups of 7. The control group received adequate food and water without stress. The second group was deprived from food (2 hours/day for seven consecutive days) and then electro foot-shock stress was applied to them for 4 days. The third group was deprived from food 2 hours/day for a week, and the fourth group received 4 days of electric shock without food deprivation. Blood samples were collected from all animals for plasma corticosterone evaluation.

**Results**: Stress and intermittent food increased plasma corticosterone levels while intermittent feeding when combined with stress, no increment was observed in plasma corticosterone level. Stress decreased food intake, but the intermittent feeding with or without stress increased food intake. Stress and intermittent feeding decrease delay to eating time whereas this was opposite in the group in which received both stress and intermittent feeding. Stress and intermittent feeding did not affect the animal's weight gain. In addition, fecal material was decrease in groups experience stress, intermittent feeding and stress in combination with intermittent feeding.

**Conclusion**: Intermittent feeding inhibits stress-induced metabolic responses. This inhibition in plasma corticosterone level, feeding and weight gain were observed.

**Key words**: nutrition, intermittent, chronic stress, corticosterone, mice

***Address for correspondence*: Neuroscience Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, IRAN; E-mail: h.sahraei@bmsu.ac.ir