

مقایسه تأثیر محدودیت، محرومیت و نابرابری غذایی بر رفتارهای اضطرابی رت

نویسندگان: سعیده رضائی^{۱،۲}، محمدرضا واعظ مهدوی^{۱،۲*}، احمدعلی نوربالا^۳، مهرداد روغنی^۲ و سقراط فقیهزاده^۴

- ۱- گروه پژوهشی عدالت و سلامت، دانشگاه شاهد، تهران، ایران
- ۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، تهران، ایران
- ۳- گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
- ۴- گروه آمار زیستی، دانشکده پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، ایران

* نویسنده مسئول: محمدرضا واعظ مهدوی E-mail: vaezmahdavi@shaded.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: یافته‌ها از نقش استرس‌های اجتماعی در پیری زودرس، بیماری و مرگومیر افراد حکایت می‌کنند. از آنجاکه بدن با رفتار اضطرابی به استرس‌های محیطی پاسخ می‌دهد، در این مطالعه به مقایسه اثر «محدودیت غذایی، «محرومیت غذایی و نابرابری غذایی» بر بروز رفتارهای اضطرابی می‌پردازیم.

مواد و روش‌ها: ۴۸ سر رت نر به شش گروه «شاهد، محدودیت غذایی (۴۰ درصد کاهش حجم غذا، همراه با احساس نابرابری)، گروه محدودیت غذایی در شرایط ایزوله (۴۰ درصد کاهش حجم غذا، بدون احساس نابرابری)، محدودیت متناوب غذایی (دریافت غذا تنها یکبار در روز و به مدت ۲ ساعت)، محرومیت غذایی (۷۰ درصد کاهش حجم غذا همراه با احساس نابرابری) و محرومیت غذایی (۷۰ درصد کاهش حجم غذا بدون احساس نابرابری) «تقسیم شدند و شرایط یادشده، طی سه هفته به آنها اعمال شد. در پایان دوره استرس رفتار اضطرابی با آزمون elevated plus maz سنجش شد.

نتایج: مدت و دفعات ورود به بازوی باز در گروه محرومیت غذایی نسبت به کنترل، افزایشی معنادار و در گروه محدودیت غذایی با نابرابری نسبت به کنترل، کاهش معنادار داشته است.

نتیجه‌گیری: ترکیب افزایش فعالیت حرکتی و اضطراب حیوان در گروه محدودیت غذایی توأم با نابرابری غذایی، بیانگر شرایط تلاش حیوان برای بهبود شرایط است. محرومیت غذایی به‌خصوص زمانی که با احساس نابرابری همراه باشد، موجب کاهش تحرک می‌شود که نشان‌دهنده نقش نابرابری و تبعیض در ایجاد موقعیت « ناامیدی آموخته شده » است.

واژگان کلیدی: محدودیت غذایی، محرومیت غذایی، نابرابری غذایی، اضطراب.

دانشور

پژشکی

دوماهنامه علمی-پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال بیست و یکم-شماره ۱۱۲
شهریور ۱۳۹۳

دریافت: ۱۳۹۳/۰۴/۰۲
آخرین اصلاح‌ها: ۱۳۹۳/۰۵/۲۰
پذیرش: ۱۳۹۳/۰۵/۲۷

مقدمه

مواجهه روزمره ارگانیزم با انواع شرایط و نیازهای زیست محیطی با پاسخ آلوستاتیک موجود زنده تعدیل می‌شود. با پاسخی کافی و مناسب در شرایط متغیر، بدن به سازشی «مکفی» و بی‌هزینه می‌رسد (۲۰۱): اما در صورتی که موجود نتواند پاسخ کافی و مناسب فیزیولوژیک را نسبت به استرس مورد مواجهه تأمین کند، آنگاه متحمل «بار آلوستاتیک: Alostatic load» می‌شود. بار آلوستاتیک، هزینه‌ای است که بدن در قبال بدتنظیمی در سیستم‌های تنظیم‌کننده دخیل در پاسخ‌های بیولوژیک می‌پردازد که به فرایند «پیری زودرس» می‌انجامد و اختلال‌هایی متنوع را در بخش سلامت روان و در سیستم‌های متابولیک، قلبی-عروقی، ایمنی، گوارشی و به‌همراهی آورد و در پی آن، بروز امراضی مانند بیماری‌های فشارخون، نارسایی قلبی و سایر اختلال‌های قلبی-عروقی، دیابت، سندروم متابولیک، آلزایمر و پارکینسون، اختلال‌های حافظه و شناختی، اضطراب و افسردگی، جسمی‌سازی (psychosomatization)، بیماری‌های خودایمنی، آلرژی و سرطان افزایش می‌یابد. شرایط نامناسب اقتصادی-اجتماعی، نظیر «فقر، محرومیت غذایی و نابرابری‌های اجتماعی» از جمله عوامل ایجاد بار آلوستاتیک هستند. مطالعات نشان می‌دهند افرادی که در طبقات پایین اجتماعی-اقتصادی قرار دارند، بیشتر در معرض استرس‌های مزمن قرار می‌گیرند و سلامت جسمی و روانی آنها بیشتر تهدید می‌شود؛ در واقع، میان وضعیت اقتصادی-اجتماعی با میزان بروز بیماری‌های مرتبط با پیری و استرس اکسیداتیو، ارتباطی شیب‌دار وجود دارد (۳ و ۴)؛ به‌طور متقابل، کاهش ملایم میزان غذا (کاهش ۳۰ تا ۴۰ درصد در مصرف غذا)، سازوکاری شناخته‌شده برای کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژنی و مقابله با پیری زودرس محسوب می‌شود. مطالعات نشان می‌دهند که محدودیت غذایی، موجب افزایش طول عمر، کاهش استرس اکسیداتیو و به‌تعمیق‌انداختن فرایندهای مرتبط با پیری و کاهش بیماری‌های مزمن قلبی، سرطان، سکت

مغزی، بیماری‌های خودایمنی، آلزایمر و ... می‌شود (۵). اضطراب، پاسخ طبیعی مغز به شرایط خطرناک واقعی یا بالقوه است که موجب بروز تغییرهایی در سطوح عصبی و سیستم‌های گسترده بدن می‌شود و تنها هنگامی که این احساس نادرست، بیش‌ازحد و مداوم باشد، غیرطبیعی تلقی می‌شود. گرچه واژه‌های استرس و اضطراب در اغلب مواقع به‌جای هم استفاده می‌شوند اما با یکدیگر متفاوت‌اند. استرس، پاسخ لازم و کافی سیستم‌های متعدد بدن به تهدیدی واقعی و یک نیروی تعریف‌شده برای تغییر شرایط بدن است. اضطراب، یکی از تأثیرهای منفی استرس است. اضطراب برخلاف استرس، فاقد علت واقعی است؛ به همین دلیل، استرس، نوعی بیماری جسمی و اضطراب، بیماری روحی تلقی می‌شود. فرد مضطرب، مدام در معرض مشکلاتی مانند درد، ترس و گنجی است؛ این افراد، همواره شرایطی بد را پیش‌بینی می‌کنند (۶). فرایند استرس از ناحیه آمیگدال مغز آغاز شده، سپس ناقل‌های عصبی سیستم سمپاتیک را تحریک کرده، در پی آن، ضربان قلب و میزان تنفس افزایش می‌یابد و عضلات منقبض و خون از ارگان‌های شکمی به مغز، منحرف می‌شود. در کوتاه‌مدت، ما را برای مقابله با بحران آماده می‌سازد؛ اما آثار فیزیکی آن، می‌تواند باعث سرگیجه، تهوع، اسهال، و تکرر ادرار باشد و هنگامی که همچنان ادامه یابد، می‌تواند به سلامت ذهنی و جسمی ما صدمه وارد کند. کسانی که به یک اختلال اضطرابی، مبتلا باشند، احتمال حمله قلبی، رویداد کرونری یا سکت مغزی در آنها تا دو برابر افرادی است که فاقد چنین سابقه‌ای هستند؛ همچنین سندروم روده تحریک‌پذیر، سوءهاضمه عملکردی و عفونت گوارشی در افرادی که از اختلالی اضطرابی رنج می‌برند، بیش از دیگران است (۷)؛ نکته دیگر، اینکه دیده‌شده، اختلال حافظه در افراد مضطرب، بیش از سایرین است (۸).

اختلال‌های خوردن نیز، اغلب، هم‌زمان با اختلال‌های اضطرابی رخ می‌دهند؛ در چنین مواردی، علایم بیماری

وخمیم تر از فقر غذایی را در بافت‌هایی نظیر «قلب (۱۵ و ۱۶) کبد (۱۶)، مغز (۱۷ تا ۲۰)، اندام‌های جنسی و سیستم باروری (۲۱ و ۲۲)، شبکه و سیستم بینایی (۲۳ و ۲۴)»، سطح دریافت درد و تغییرهای فعالیت حیاتی ماکروفاژهای صفاقی و لنفوسیت‌های طحال و نیز تغییرهایی غلظت سرمی سایتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر اینترلوکین ۶ اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروزدهنده توموری آلفا (TNF- α) در سیستم ایمنی (۲۵ تا ۲۸) ایجاد می‌کند؛ ارتباط فقر غذایی و نابرابری غذایی با استرس اکسیداتیو نیز در این مطالعات نشان داده شده است (۲۲، ۲۶، ۱۸، ۱۶ و ۲۸) و به خصوص تصویری شود که فقر، احساس نابرابری و تفاوت در موقعیت اجتماعی با دخالت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیوی (HPA) با ایجاد سطحی از استرس مزمن، فرایندی سایکونورواندکرینی را ایجاد می‌کند که ترکیبی از آثار افسردگی، اضطراب و اختلال‌های روان‌تنی را به همراهی آورد (۲۸)؛ بر این اساس در مطالعه حاضر، تأثیر فقر غذایی و نابرابری غذایی به‌طور اختصاصی بر سطح اضطراب و سلامت روانی رت‌ها ارزیابی خواهد شد.

مواد و روش‌ها

حیوان‌های مورد مطالعه، ۴۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار جنس نر بودند. پیش از آغاز دوره مطالعه، تمام موش‌ها وزن و در شش گروه هریک به تعداد ۸ سر موش نر به صورت تصادفی تقسیم شدند. در طول دوره آزمایش، حیوان‌ها برای دریافت آب، محدودیتی نداشتند و محل زندگی آنها دارای نور کافی و دمای ۲۲ تا ۲۶ درجه بود. طی دو هفته اول مطالعه، هیچ‌گونه محدودیت غذایی و استرسی اعمال نشد و فقط مقدار غذایی که در طول شبانه‌روز، حیوان به صورت طبیعی مصرف می‌کرد، اندازه‌گیری شد (به‌طور متوسط، هر حیوان، روزانه به‌ازای ۱۰۰ گرم وزنش میزان ۷ تا ۸ گرم غذا مصرف می‌کند). از میان این گروه‌ها، دو گروه در اتاق جداگانه (ایزوله) نگهداری شدند. پس از گذشت دو

اضطراب، شدیدتر و بهبودی، سخت‌تر خواهد بود. در اختلال‌های غذاخوردن، شخص به احساساتی نامطلوب، مانند کاهش شدید مصرف غذا (نظیر بیماری انورکسیا نرووزا) یا پرخوری شدید (مانند بیماری بولمیا) یا نگرانی درخصوص وزن یا شکل بدن، دچار می‌شود. فرد مبتلا به این اختلال‌ها ممکن است بر اثر رژیم غذایی، ورزش یا پرخوری بیش‌ازحد به عواقبی حتی کشنده، دچار شوند. نگرانی افراطی نسبت به یک موضوع، نشانه‌ای مشترک میان اضطراب و اختلال خوردن است (۹). درمان‌های رفتاری و دارویی شناخته شده در اختلال اضطراب به طریقی موفقیت‌آمیز در درمان اختلال‌های غذاخوردن به‌کار می‌رود که بیانگر ارتباط میان اختلال‌های خوردن و اضطراب است (۱۰). افراد مضطرب از خستگی مزمن رنج می‌برند، زیرا اضطراب در درازمدت، موجب ترشح بالای هورمون‌های استرس به خصوص کورتیزول شده، بدن به‌طور مزمن در شرایط آماده‌باش قرار می‌گیرد و همین امر از علل خستگی به‌شمار می‌آید. مبتلایان به افسردگی یا اختلال دوقطبی نیز، اغلب، اضطراب و خستگی را علاوه بر سایر علائم افسردگی تجربه می‌کنند (۱۱).

اغلب پژوهش‌های انجام شده درخصوص اضطراب بر سیستم‌های تنظیم‌کننده اضطراب، شامل سیستم گاباژریک و سروتونینریک تأکید دارند؛ همچنین، به‌تازگی، نتایجی مبنی بر ارتباط میان استرس اکسیداتیو و برخی اختلال‌های اضطرابی (اختلال وسواس-اختلال پانیک) به‌دست آمده که نشان می‌دهند سیستم‌هایی دیگر مانند متابولیسم اکسیداتیو نیز می‌توانند اضطراب را تحت تأثیر قرار دهند (۱۲). افزایش رفتار شبه‌اضطرابی و افزایش ورود به بازوی باز درپی اعمال محدودیت غذایی به‌مدت چهار هفته در موش گزارش شده است؛ این اثر، علاوه بر تأثیر محدودیت غذایی در بهبود حافظه و افزایش طول عمر بوده است (۱۳).

مطالعات پیشین ما از آن حکایت دارند که حیوانات نیز مانند انسان‌ها، تفاوت در موقعیت اجتماعی را درک می‌کنند و احساس نابرابری، اختلال‌هایی به‌مراتب

نگهداری می‌شدند به طوری که شاهد غذا خوردن سایر گروه‌ها در مدتی از شبانه‌روز که خود به غذا دسترسی نداشتند، نبودند (محرومیت غذایی).

کاهش میزان غذای هر حیوان با اندازه‌گیری غذای خود آن حیوان و به همان نسبت بود.

پس از پایان مراحل اعمال دوره محدودیت/ محرومیت غذایی، آزمون سنجش اضطراب با روش Elevated plus maze (EPM)، روی موش‌ها انجام شد.

برای انجام این آزمون، یک دستگاه به شکل (+) با دو بازوی باز و دو بازوی محصور و بسته مورد استفاده قرار گرفت؛ این آزمون بر پایه اجتناب ذاتی جوندگان نسبت به فضاهای باز طراحی شده است. در فضایی آرام و بدون سر و صدا، موش در مرکز بازوها و روبروی یکی از بازوهای باز قرار داده می‌شود. حیوان مجاز است به طور آزادانه برای مدت ۵ دقیقه به جستجوی بازوها بپردازد. رفتار معمول در این آزمون به نفع بازوی بسته است و هر نوع افزایش مدت حضور و دفعات ورود به بازوی باز با تغییرهای هورمونی و رفتاری ارتباط دارد که نشان‌دهنده کاهش اضطراب است و برعکس. دفعات ورود به بازوی بسته نیز، معیاری مناسب برای سنجش فعالیت حرکتی حیوان است؛ بنابراین در این آزمون، تعداد ورود به بازوی باز و بسته و مدت زمان صرف‌شده در هر یک از بازوها برای هر حیوان اندازه‌گیری و ثبت می‌شود (۲۹).

تمامی نتایج، بر اساس آزمون آماری ANOVA یک طرفه، توسط نرم‌افزار sigma stat با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج، بر اساس میانگین و خطای انحراف میانگین (SEM) با $(p < 0/05)$ بیان شده‌اند.

نتایج

نابرابری و محدودیت غذایی، باعث افزایش اضطراب و محرومیت غذایی نیز، موجب کاهش اضطراب می‌شود.

نتایج میانگین دفعات ورود به بازوی باز، نسبت به کل دفعات ورود به دو بازو در شکل ۱ نشان داده شده‌اند.

هفته، دوره اصلی مطالعه (دوره اعمال شرایط محدودیت و محرومیت غذایی) به مدت سه هفته آغاز شد.

گروه‌های آزمایش

در هر گروه ۸ سر موش، طبق گروه‌بندی زیر قرار داده شدند:

۱) گروه شاهد: در طول دوره آزمایش به طور کامل به آب و غذا دسترسی داشتند (کنترل).

۲) گروه محدودیت غذایی: در دوره آزمایش، میزان غذای این گروه ۴۰ درصد کاهش یافت و به ۶۰ درصد غذای دوران پیش از آزمون رسید؛ این گروه، شاهد غذا خوردن بقیه حیوان‌ها در مدتی از شبانه‌روز بودند که خود به غذا دسترسی نداشتند (محدودیت غذایی و نابرابری).

۳) گروه محدودیت غذایی در شرایط ایزوله: در دوره آزمایش، میزان غذای این گروه نیز ۴۰ درصد کاهش یافت و به ۶۰ درصد غذای دوران پیش از آزمون رسید؛ اما این موش‌ها در اتاقی جداگانه نگهداری می‌شدند به طوری که شاهد غذا خوردن سایر گروه‌ها در مدتی از شبانه‌روز که خود به غذا دسترسی نداشتند، نبودند (محدودیت غذایی).

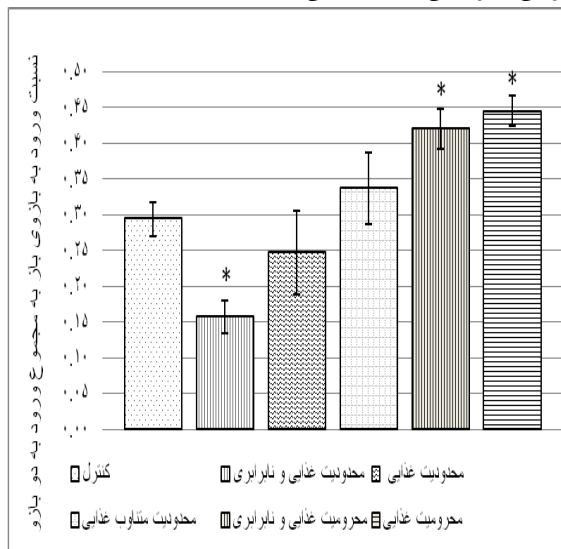
۴) گروه محدودیت متناوب غذایی: طی آزمون، غذای کامل، تنها یک‌بار در روز و به مدت ۲ ساعت (۹ تا ۱۱ صبح) در اختیار حیوان‌ها قرار می‌گرفت و در همان اتاق مشترک با سایر گروه‌ها نگهداری می‌شدند (محدودیت متناوب غذایی).

۵) گروه محرومیت غذایی: در دوره آزمایش، میزان غذای موش‌ها در این گروه، ۷۰ درصد کاهش یافت و به ۳۰ درصد غذای دوران پیش از آزمون رسید؛ این گروه، شاهد غذا خوردن بقیه حیوان‌ها در مدتی از شبانه‌روز بودند که خود به غذا دسترسی نداشتند (محرومیت غذایی و نابرابری).

۶) گروه محرومیت غذایی در شرایط ایزوله: در دوره آزمایش، میزان غذای موش‌های این گروه نیز، ۷۰ درصد کاهش یافت و به ۳۰ درصد غذای دوران پیش از آزمون رسید؛ اما این حیوان‌ها در اتاقی جداگانه

نسبت ورود به بازوی باز به مجموع ورود به دو بازو، یک شاخص سنجش اضطراب در آزمون EPM است. افزایش این شاخص، بیانگر کاهش اضطراب است و برعکس. گروه‌های مورد مطالعه، شامل پنج گروه تحت آزمایش و یک گروه کنترل هستند. در همه گروه‌ها $n=8$ است. طبق نتایج، میزان ورود به بازوی باز در گروه محدودیت غذایی و نابرابری کاهش یافته و در گروه محرومیت غذایی با و بدون نابرابری افزایش یافته است. مدت حضور در بازوی باز، نسبت به کل زمان، شاخص دیگر سنجش اضطراب در آزمون EPM است. افزایش مدت حضور در بازوی باز، نسبت به گروه کنترل، نشان‌دهنده کاهش اضطراب و کاهش آن، بیانگر افزایش اضطراب است. نتایج میانگین مدت حضور در بازوی باز نسبت به کل زمان آزمون در شکل ۲ نشان داده شده است. در گروه‌های مورد مطالعه، اختلافی معنادار دیده می‌شود ($p<0/05$). محدودیت غذایی همراه با نابرابری، موجب کاهش مدت حضور در بازوی باز نسبت به کل زمان آزمون نسبت به گروه کنترل است ($p<0/05$); بر این اساس، کاهش متوسط غذا بدون احساس نابرابری، تغییری در سطح اضطراب ایجاد نمی‌کند اما زمانی که با احساس نابرابری توأم شود، افزایش اضطراب را در پی دارد. محرومیت غذایی همراه با نابرابری، موجب افزایش مدت حضور در بازوی باز نسبت به کل زمان آزمون نسبت به گروه کنترل است ($p<0/05$); به این ترتیب، محرومیت شدید غذایی زمانی که با احساس نابرابری توأم نشود، سبب افزایش بیشتر مدت حضور در بازوی باز یا به عبارتی، کاهش سطح اضطراب می‌شود. میان گروه کنترل و سایر گروه‌ها، اختلافی معنادار دیده نمی‌شود. محدودیت غذایی متناوب، موجب کاهش میانگین مدت حضور در بازوی باز نسبت به کل زمان آزمون می‌شود ($p<0/05$). میان گروه‌های محدودیت غذایی همراه با نابرابری و محرومیت غذایی همراه با نابرابری، تفاوتی معنادار دیده می‌شود ($p<0/05$); تغییرهای این دو گروه، نسبت به گروه کنترل در جهت عکس یکدیگرند.

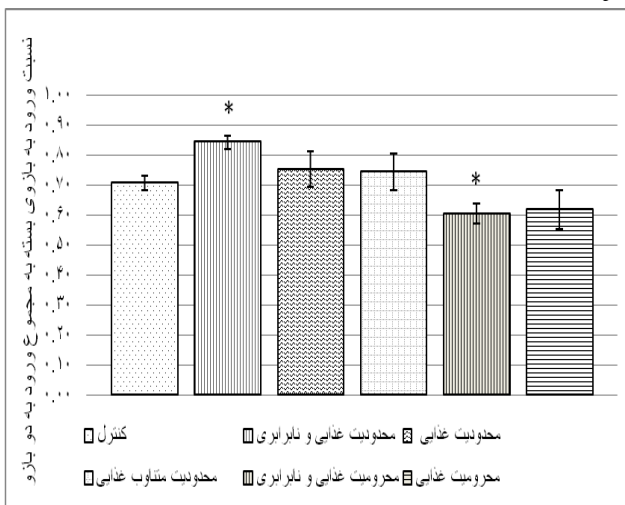
همان‌طور که پیش‌تر اشاره شد، افزایش دفعات ورود به بازوی باز نسبت به گروه کنترل، نشان‌دهنده کاهش اضطراب و کاهش آن، بیانگر افزایش اضطراب است. در گروه‌های مورد مطالعه، اختلافی معنادار دیده می‌شود ($p<0/05$). محدودیت غذایی همراه با نابرابری، موجب کاهش دفعات ورود به بازوی باز است ($p<0/05$); بر این اساس، کاهش متوسط غذا بدون احساس نابرابری، تغییری در سطح اضطراب ایجاد نمی‌کند اما زمانی که با احساس نابرابری توأم شود، افزایش اضطراب را به وجود می‌آورد. محرومیت غذایی همراه و بدون نابرابری، موجب افزایش دفعات ورود به بازوی باز است ($p<0/05$); به این ترتیب، محرومیت شدید غذایی، سبب کاهش سطح اضطراب شده است؛ میان گروه‌های محدودیت غذایی و محرومیت غذایی نیز، تفاوتی معنادار دیده می‌شود ($p<0/05$); تغییرهای این دو گروه، نسبت به گروه کنترل در جهت عکس یکدیگرند. به نظرمی‌رسد که شدت محرومیت از غذا، بر نوع پاسخ اضطرابی، اثرهایی متفاوت می‌گذارد.



شکل ۱. نسبت ورود به بازوی باز به مجموع ورود به دو بازو

نتایج برحسب میانگین و خطای انحراف میانگین (SEM) نشان داده شده‌اند. * معرف معنی‌دار بودن این گروه با گروه کنترل است ($P<0/05$). † معرف معنی‌دار بودن این گروه با گروه محدودیت غذایی و نابرابری است ($P<0/05$).

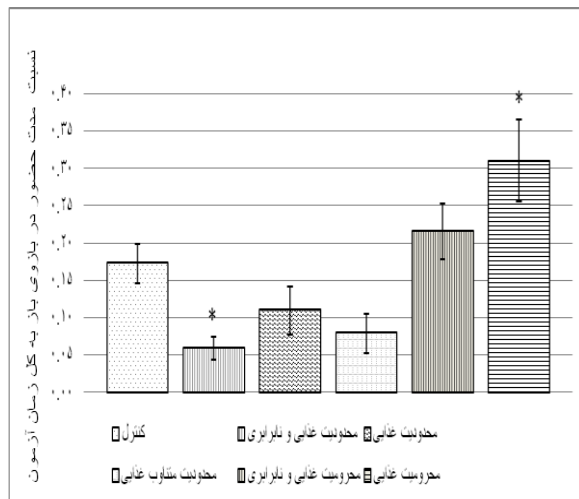
غذایی با نابرابری، موجب افزایش فعالیت کلی موجود می‌شود. محرومیت غذایی همراه با نابرابری، سبب کاهش دفعات ورود به بازوی بسته نسبت به مجموع ورود به دو بازو می‌شود ($p < 0.05$)؛ بر این پایه، محرومیت شدید غذایی، زمانی که با احساس نابرابری توأم شود، موجب کاهش نسبت یادشده یا به عبارت دیگر، سبب کاهش فعالیت کلی موجود می‌شود.



شکل ۳. نسبت ورود به بازوی بسته به مجموع ورود به دو بازو

نتایج برحسب میانگین و خطای انحراف میانگین (SEM) نشان داده شده‌اند. *: معرف معنی‌دار بودن این گروه با گروه کنترل است ($P < 0.05$).

شاخص تعداد ورود به بازوی بسته به مجموع ورود به دو بازو، بیانگر میزان فعالیت کلی حیوان است؛ به عبارت دیگر، در صورتی که دفعات ورود به بازوی بسته افزایش یابد، معنای آن، افزایش فعالیت کلی حیوان است و برعکس. گروه‌های مورد مطالعه، شامل پنج گروه تحت آزمایش و یک گروه کنترل هستند. در همه گروه‌ها $n=8$ است. طبق نتایج، میزان ورود به بازوی بسته در گروه محدودیت غذایی و نابرابری افزایش یافته و در گروه محرومیت غذایی و نابرابری کاهش یافته است.



شکل ۲. نسبت مدت حضور در بازوی باز به کل زمان آزمون

نتایج برحسب میانگین و خطای انحراف میانگین (SEM) نشان داده شده‌اند. *: معرف معنی‌دار بودن این گروه با گروه کنترل است ($P < 0.05$).

نسبت حضور در بازوی باز به کل زمان آزمون، شاخص دیگر سنجش اضطراب در آزمون EPM است؛ افزایش این شاخص، بیانگر کاهش اضطراب است و برعکس. گروه‌های مورد مطالعه، شامل پنج گروه تحت آزمایش و یک گروه کنترل هستند. در همه گروه‌ها $n=8$ است. طبق نتایج، مدت زمان حضور در بازوی باز در گروه محدودیت غذایی و نابرابری کاهش یافته و در گروه محرومیت غذایی افزایش یافته است. محدودیت غذایی، باعث افزایش فعالیت کلی موجود و محرومیت غذایی، موجب کاهش آن می‌شود. شاخص تعداد ورود به بازوی بسته به مجموع ورود به دو بازو، بیانگر میزان فعالیت کلی حیوان است؛ به عبارت دیگر، در صورتی که دفعات ورود به بازوی بسته افزایش یابد، معنای آن، افزایش فعالیت کلی حیوان است و برعکس. نتایج میانگین دفعات ورود به بازوی بسته، نسبت به کل دفعات ورود به دو بازو در شکل ۳ نشان داده شده است. نسبت ورود به بازوی بسته به مجموع ورود به دو بازو میان گروه‌ها اختلافی معنادار را نشان می‌دهد ($p < 0.05$). محدودیت غذایی همراه با نابرابری، باعث افزایش دفعات ورود به بازوی بسته، نسبت به کل دفعات ورود به دو بازو می‌شود ($p < 0.05$)؛ بر این اساس، محدودیت

بحث

نتایج آزمایش‌های رفتار اضطرابی نشان دادند، محدودیت غذایی که با کاهش ۴۰ درصدی غذا اعمال شد، به افزایش رفتارهای شبه‌اضطراب انجامید ($P < 0/05$)؛ به این صورت که مدت حضور و دفعات ورود در بازوی باز در این حیوانات کاهش و میزان ورود به بازوی بسته افزایش داشته‌است؛ یعنی اضطراب در این گروه افزایش یافته و فعالیت آنها نیز زیاد شده‌است؛ در مقابل، محرومیت غذایی که با کاهش ۷۰ درصدی غذا اعمال شد، کاهش اضطراب را در پی داشت؛ یعنی مدت حضور و دفعات ورود در بازوی باز در این حیوانات افزایش داشته، میزان ورود به بازوی بسته در این موش‌ها کمتر است؛ به عبارت دیگر، اضطراب در این گروه کاهش یافته و فعالیت آنها نیز کمتر شده‌است؛ همچنین نتایج از آن حکایت می‌کنند که وقتی استرس احساس نابرابری روی این حیوانات اعمال شود، افزایش اضطراب گروه محدودیت غذایی مشهودتر شده، نیز میزان اضطراب کاهش یافته، در گروه محرومیت غذایی تنزل می‌یابد یا به عبارت دیگر، حیوان مضطرب‌تر می‌شود.

مشاهدات ما در گروه‌های دارای رژیم محرومیت غذایی نیز چنین نتایجی را نشان می‌دهند؛ به این ترتیب که محرومیت غذایی، موجب کاهش اضطراب شده‌است؛ موضوع یاد شده می‌تواند بیانگر این باشد که به طور کلی، کاهش غذا و گرسنگی، عاملی اضطراب‌زا در ارگانسیم است لکن هنگامی که شدت یابد به نوعی ناامیدی بدل می‌شود که حیوان را از تلاش برای بهبود شرایط، دلسرد و ناامیدی کند؛ این ناتوانی آموخته شده به helplessness مشهور است؛ شواهدی فراوان بر این نکته دلالت دارند که وقتی یک استرس اجتماعی شدید در کوتاه مدت یا استرس اجتماعی متوسط در درازمدت به موجود اعمال شود، ناامیدی از احساس بهبود شرایط را در وی القامی کند (۳۰). در مدل‌های حیوانی موش آزمایشگاهی، اعمال استرس غیرقابل اجتناب

(inescapable stress) به ناتوانی آموخته شده منجر شده‌است. تجویز آگونیست‌های غیراختصاصی معکوس بخش بنزودیازپینی گیرنده‌های گاما آمینوبوتیریک اسید آثار مشابه استرس غیرقابل اجتناب (inescapable stress) نشان داده که بروز اضطراب همراه با «ناتوانی آموخته شده» را در موش به همراه آورده‌است. پیش‌درمان با بنزودیازپین‌ها قادر بوده‌است تا از ناتوانی آموخته شده یاد شده جلوگیری کند (۳۱)؛ همچنین اعمال شوک غیرقابل اجتناب الکتریکی (inescapable footshock) در گونه‌هایی از موش آزمایشگاهی، «کم‌حرکی، کاهش قدرت فرار همراه با کاهش اضطراب و عدم پاسخ محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق‌کلیوی به کورتیزول (فرار کورتیزولی)» را که مشخصه‌های اصلی ناتوانی آموخته شده هستند، نشان داده‌اند (۳۲)؛ بر این اساس، کاهش رفتار اضطرابی در گروه محرومیت غذایی در مقایسه با افزایش اضطراب در گروه محدودیت غذایی می‌تواند به این ناتوانی آموخته شده نسبت داده شود که ناشی از استمرار استرس غیرقابل اجتناب (inescapable stress) در حیوان بوده‌است؛ نتایج حاصل از تحلیل دفعات ورود حیوان به بازوی بسته، احتمال صحت این نظریه را افزایش می‌دهد. گروه محدودیت غذایی به رغم اینکه رفتار اضطرابی بیشتری داشته‌است، دارای تحرکی بیشتر نیز بوده‌است در حالی که گروه محرومیت غذایی که اضطرابی کمتری داشته، میزان تحرکی کمتر را نیز از خود نشان داده‌است. محرومیت غذایی هنگامی که در شرایط ایزوله و بدون احساس نابرابری، اعمال شده، کاهش تحرکی معنی‌دار را نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرده‌است؛ حال، آنکه کاهش تحرک در گروه محرومیت غذایی همراه با احساس تبعیض و نابرابری، بیشتر و از لحاظ آماری با گروه کنترل معنی‌دار بوده‌است ($P < 0/05$). کاهش میزان تحرک در این گروه شواهدی بر ناتوانی آموخته شده در آن بوده، نشان‌دهنده اهمیت احساس نابرابری و تبعیض و بی‌عدالتی در ایجاد

با استرس اکسیداتیو هستند) با فنوتیپ‌های مرتبط با اضطراب ارتباط دارد؛ بیان این آنزیم‌ها در بیشتر موش‌های مضطرب در پایین‌ترین حد بوده و در سویه‌های با کمترین اضطراب، بیشترین میزان را داشته‌است (۱۲)؛ نتایج ما نیز این فرضیه را تأیید می‌کنند (شرح نتایج در اینجا نیامده‌است) چراکه میزان گلوکوتیون گروه محدودیت غذایی همراه با نابرابری نسبت به گروه کنترل کاهش داشته و میزان اضطراب در همین گروه افزایش داشته‌است.

همچنین نتایج ما از آن حکایت دارند که وقتی استرس احساس نابرابری روی حیوانات اعمال شود، افزایش اضطراب گروه محدودیت غذایی، مشهودتر شده، نیز، میزان اضطراب کاهش یافته در گروه محرومیت غذایی تنزل می‌یابد یا به عبارت دیگر، حیوان مضطرب‌تر می‌شود (نمودارهای ۱ و ۲). طبق یک بررسی هنگامی که موش‌های نوزاد نر و ماده از مادر جدا شوند، در بزرگسالی، ترس و رفتارهای مربوط به اضطراب در آنها افزایش می‌یابد؛ به خصوص میزان اضطراب در نرها بیش از ماده‌هاست (۳۶). طبق نتایج ما، احساس نابرابری در دریافت غذا موجب افزایش اضطراب در موش می‌شود که البته این افزایش اضطراب همراه با کاهش فعالیت است (نمودار ۳) و به نظر می‌رسد حیوان به‌رغم اضطراب، از یافتن غذا ناامید شده، در واقع به بهبود شرایط خود امیدی ندارد و لذا شدت استرس به مرز «استرس غیرقابل اجتناب: inescapable stress» رسیده، ناامیدی آموخته شده برای حیوان رخ داده‌است.

ناتوانی آموخته شده: Learned helplessness در مدل حیوانی مورد آزمایش است.

نشان داده شده‌است حیواناتی که به مدت سه هفته تحت ۲۵ و ۵۰ درصد کاهش غذا بودند، نسبت به گروه شاهد، سطح اضطرابی کمتر در آزمون OPEN FIELD داشتند؛ ضمن اینکه میزان فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF) هیپوتالاموسی آنها کاهش داشته‌است. از آنجا که CRF، تنظیم‌کننده سروتونین نیز هست، به نظر می‌رسد کاهش آن، موجب کاهش سطح اضطراب شده باشد (۲۹). طبق مطالعه‌ای دیگر، مشخص شد که ۵۰ درصد کاهش غذا به مدت پنج هفته، موجب افزایش اضطراب در آزمون EPM شد؛ همچنین میزان فعالیت سروتونرژیک در هیپوکامپ این حیوانات نسبت به گروه شاهد کاهش داشت. مطالعاتی دیگر از ارتباط میان اختلال در سیستم سروتونرژیک با بیماری‌های اضطرابی حکایت می‌کنند و بر این اساس، کاهش فعالیت سروتونرژیک در هیپوکامپ این حیوانات موجب افزایش اضطراب شده‌است (۳۳). طبق یک بررسی دیده شده‌است که هشت روز گرسنگی مطلق، موجب افزایش 5HT در هیپوکامپ و قشر پری‌فرونتال مغز می‌شود و نیز توانسته به میزان زیادی اختلال در حافظه غیرفضایی ناشی از استرس مزمن را جبران کند (۳۴).

همچنین، اضطراب در موش با افزایش قابل ملاحظه در سطوح ROS سلول عصبی و گلیال در مخچه و هیپوکامپ، و همچنین در سلول‌های عصبی قشر مخ و در مونوسیت، گرانولوسیت‌ها و لنفوسیت‌های خون، همراه بوده‌است (۳۵)؛ این نتایج، مؤید وجود همبستگی مثبتی میان استرس اکسیداتیو و اضطراب هستند. کمبود ویتامین E در مغز موش، سطح شاخص‌های استرس اکسیداتیو را افزایش داده، به رفتارهای اضطرابی منجر می‌شود ولی در تحرک موجود تأثیری ندارد (۳۵). یافته‌هایی دیگر نشان می‌دهند که میزان بیان ژن گلوکوتیون ردوکتاز ۱ و گلی اکسالاز ۱ در مغز (هر دو از ژن‌های دخیل در متابولیسم آنتی‌اکسیدانی مقابله‌کننده

منابع

1. Flier JS, Underhill LH, McEwen BS. Protective and damaging effects of stress mediators. *New England Journal of Medicine* 1998;338(3):171-9.
2. Kondo N. Socioeconomic disparities and health: impacts and pathways. *Journal of Epidemiology* 2012;22
3. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiological reviews* 2007;87(3):873-904.
4. Seeman, Teresa, et al. "Socio-economic differentials in peripheral biology: Cumulative allostatic load." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1186.1 (2010): 223-239.
5. Kouda K, Iki M. Beneficial effects of mild stress (hormetic effects): dietary restriction and health. *Journal of Physiological Anthropology* 2010;29(4):127-32.
6. Thorsell A. Brain neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone in mediating stress and anxiety. *Experimental Biology and Medicine* 2010;235(10):1163-7.
7. Harvard health publications. Anxiety and physical illness. harvard medical school 2008
8. Airaksinen, Eija, Maria Larsson, and Yvonne Forsell. "Neuropsychological functions in anxiety disorders in population-based samples: evidence of episodic memory dysfunction." *Journal of psychiatric research* 39.2 (2005): 207-214.
9. Lyn P. Eating Disorders: A Review of the Literature with Emphasis on Medical Complications and Clinical Nutrition. *Alternative Medicine Review* 2002.
10. Bulik, C. M., et al. "Eating disorders and antecedent anxiety disorders: a controlled study." *Acta Psychiatrica Scandinavica* 96.2 (1997): 101-107.
11. Miller B. What is the connection between anxiety and fatigue? conjecture corporation [Last Modified Date:13 November 2013] Available from:(<http://www.wisegeek.com>) 2013 Jul;82.
12. Bouayed, Jaouad, Hassan Rammal, and Rachid Soulimani. "Oxidative stress and anxiety: relationship and cellular pathways." *Oxidative medicine and cellular longevity* 2.2 (2009): 63-67.
13. Kuhla A, Lange S, Holzmann C, et al. Lifelong caloric restriction increases working memory in mice. *PLoS ONE*. 2013;8(7):e6877813.
14. Heidary F, Vaez Mahdavi MR, Momeni F, Minaii B, Rogani M, Fallah N, Heidary R, Gharebaghi R. Food inequality negatively impacts cardiac health in rabbits. *PLoS One*. 2008;3(11):e3705. Erratum in: *PLoS One*. 2012;7(10). PMID: 19002245.
15. Mojarab, Shahnaz, et al. "Effect of food inequality and unstable social status on myocardial cells of male rabbits." *World Appl Sci J* 8 (2010): 680-686.
16. Moradi F, VaezMahdavi MR, Ahmadiani A, Roghani M, Delshad A Mojarab S. Unstable social situation and food inequality can promote accumulation of lipofuscin and induced apoptosis in hepatocytes. *Koomesh Journal*. 2012, 14 (1):55-64.
17. Moradi, Fatemeh, et al. "Can social instability, food deprivation and food inequality accelerate neuronal aging?." *Basic and Clinical Neuroscience* 3.3 (2012): 38-48.
18. Mahdi Doost S, Vaez Mahdavi MR, Kabudanian Ardestani S, Sedaghat R, Jalilvand F, Aghajani M, Khalili M. The effect of stress due to food deprivation, social inequality and instability on quantitative and qualitative lipofuscin in brain. *Physiological pharmacological Journal* 2012.
19. Vaez Mahdavi MR., Rogani, M., Kallili, M., Dalir, R., The effect of food restriction on learning and memory of male Wistar rat. *Behavioral Analysis. Basic and Clinical Neuroscience*, (2009)1, 29-33.
20. Moradi F, Mojarab S, VaezMahdavi MR, Ahmadiani A, Roghani M, Delshad A, The effect of social instability, food deprivation and injustice in the histological changes in hippocampal neurons in rabbits. *Daneshvar Journal* 19 (2012) 13-22.
21. Nasiraei-Moghadam Sh, Parivar K, Ahmadiani A, Movahhedini M, VaezMahdavi MR. Protective effect of melatonin against inequality-induced damages on testicular tissue and sperm parameters. *International Journal of Fertil Steril*. 2014; 7(4): 313-322.
22. Nasiraei-Moghadam Sh, Parivar K, Ahmadiani A, Movahhedini M, Vaez Mahdavi MR, Roughani M, Kazeminejad B., Study of the Therapeutic Effect of Melatonin after Food Deprivation in Apoptosis and Oxidative Stress in Rat Testis. *Modares Journal of Medical Sciences: Pathobiology*, Vol 15, No 3, Autumn 2012, Pages: 79-92.
23. Nowak, J. Z., and W. Bienias. "[Age-related macular degeneration (AMD): etiopathogenesis and therapeutic strategies]." *Postępy higieny i medycyny doświadczalnej (Online)* 61 (2006): 83-94.
24. Heidary R, Heidary F, Vaez Mahdavi MR, Rahimi A, Gharebaghi R. Potential Negative Impacts of Social Inequality on Visual Health: the Possible Pathophysiology Mechanisms. *Medical Hypothesis, Discovery & Innovation Ophthalmology Journal*, North America, 2012.
25. Aghajani M, VaezMahdavi MR, Khalili Najafabadi M, Ghazanfari T. The effect of

- social stress on chronic pain perception in female and male mice. *PLOS one* 2012; 7(10).
26. Sapolsky RM The influence of social hierarchy on primate health. *Science* (2005)308: 648-652.
 27. Aghajani M, VaezMahdavi MR, Khalili Najafabadi M, Ghazanfari T, Azimi A, et al. Effects of Dominant/Subordinate Social Status on Formalin-Induced Pain and Changes in Serum Pro-inflammatory Cytokine Concentrations in Mice. *PLoS ONE* 2013; 8(11): e80650. doi:10.1371/ journal.pone.0080650.
 28. Aghajani M, Vaez Mahdavi MR, Ghazanfari T, Khalili M, Azimi A, Arbab Soleymani S et al . Effects of social stress on pain behavior, immune cells and serum concentrations of TNF- α , Interleukin-1 and Interleukin-6 in female mice. *Physiology Pharmacology*. 2012; 15 (4) :545-561.
 29. 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 5;92(5):889-96.
 30. Hammack SE, Cooper MA, Lezak KR. Overlapping neurobiology of learned helplessness and conditioned defeat: implications for PTSD and mood disorders. *Neuropharmacology* 2012 Feb;62(2):565-75.
 31. Paul, Steven M,. Anxiety and depression: A common neurobiological substrate?. *Journal of Clinical Psychiatry*, Vol 49(Suppl), Oct 1988, 13-16.
 32. Zhukov, D. A. Vinogradova K. P. , Learned helplessness or learned inactivity after inescapable stress? Interpretation depends on coping styles *Journal Integrative Physiological & Behavioral Science* Volume 37, Issue 1 , pp 35-43 .
 33. Govic A, Levay EA, Kent S, Paolini AG. The social behavior of male rats administered an adult-onset calorie restriction regimen. *Physiology & behavior* 2009 ,23;96(4-5):581-5.
 34. Gursoy, Erdal, et al. "Biological effects of long-term caloric restriction: adaptation with simultaneous administration of caloric stress plus repeated immobilization stress in rats." *Experimental Biology and Medicine* 226.2 (2001): 97-102.
 35. Desrumaux C, Risold PY, Schroeder H, Deckert V, Masson D, Athias A, et al. Phospholipid transfer protein (PLTP) deficiency reduces brain vitamin E content and increases anxiety in mice. *FASEB Journal* 2005, 19(2):296-7.
 36. Wigger, Alexandra, and Inga D. Neumann. "Periodic maternal deprivation induces gender-dependent alterations in behavioral and neuroendocrine responses to emotional stress in adult rats." *Physiology & behavior* 1999 (66.2): 293-302.

Effect of food restriction, food deprivation and food inequality on anxiety-like behavior in rats

Saeede Rezaei^{1,2}, Mohammad Reza Vaez Mahdavi^{1,2*}, Ahmad-Ali Noorbala³, Mehrdad Roghani⁴, Soghrat Faghilzadeh⁵

1. Equity and Health Research Group, Shahed University, Tehran, Iran
2. Department of Physiology, Medical Faculty, Shahed University, Tehran, Iran
3. Department of Psychology, Medical Faculty, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Neurophysiology Research Center, Shahed University, Tehran, Iran
5. Biostatistics Department, Faculty of Medical Science, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

* E-mail: vaezmahdavi@shaded.ac.ir

Abstract

Background and Objective: Findings represent the role of social stress in aging, disease and mortality of individuals. Since the body responds to environmental stress by anxiety behaviors, in this study we compared the effects of "food restriction", "food deprivation" and "social inequality" on anxiety-like behaviors.

Materials and Methods: In this study, 48 male rats were divided into 9 groups including "control", "food restriction; 40% reduction of food intake; being able to sense other's feeding (inequality)", "food restriction keeping in isolated place (without inequality)", "intermittent food restriction", "food deprivation ; 70% reduction in food intake; being able to sense other's feeding (inequality)", and "food deprivation keeping in isolated place (without inequality)". Different environmental stresses were applied during three weeks. At the end of stress period, anxiety behavior was measured by elevated plus maze (EPM) test.

Results and Conclusion: The duration and frequency of open arm entries in food deprivation groups had a significant increase and in food restriction groups had a significant decrease as compared to the control group. Combination of increasing activity of the animals with anxiety during dietary restriction along with food inequality represent the effort conditions of animals for improvement. Food deprivation reduces activity, especially when is combined with the feeling of inequality that can be considered as the probable role of social inequality in manifestation of a "learned helplessness" situation.

Keywords: Food restriction, Food deprivation, Social inequality, Anxiety