IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران
سال ۱۴۰۱، دوره ۶، پیاپی ۱۶، صفحه ۱۷-۱۰

مقاله پژوهشی

بررسی تاثیر سولفید هیدروژن بر یادگیری و حافظه فضایی موش صحرایی نر بالغ تغذیه‌شده با رژیم غذایی پرچرب در ماز بارنز

حسین شاطری[۱]، الهه حبیبی‌تبار[۱]، هیرش مریدی[۱،۲]، ایرج صالحی[۱]، علیرضا کمکی[۱،۳] ، سیداسعد کریمی[۱،۳*]

۱. مرکز تحقیقات فیزیولوژی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، کردستان، ایران
۳. گروه علوم اعصاب، دانشکده علوم و فناوری نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

دریافت: ۱۷ آذر ۱۴۰۰ پذیرش: ۲ بهمن ۱۴۰۰

چکیده

زمینه و هدف: عملکردهای شناختی و متابولیسم سولفید هیدروژن (H_2S) با افزایش مصرف رژیم غذایی پرچرب (HFD) مختل می‌شوند. بنابراین هدف این مطالعه بررسی اثرات سدیم هیدروسولفید (NaHS) (به‌عنوان دهنده H_2S) بر تغییرات حافظه و یادگیری فضایی موش صحرایی نر تحت مصرف HFD می باشد.

روش‌ها: به‌دنبال ۱۱ هفته مصرف رژیم HFD و عادی با و بدون تیمار با NaHS (با دوز ۳ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در موش های صحرایی نر، ماز بارنز برای ارزیابی حافظه و یادگیری فضایی استفاده شد. در ماز بارنز حیوان در فضایی روشن روی سطح دایره شکل با سوراخ های گرد تعبیه شده در پیرامون آن قرار می گیرد. در زیر یکی از سوراخ ها جعبه‌ای تاریک با نام جعبه یا سوراخ هدف قراردارد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که در رابطه با مسافت طی شده، تعداد خطاها و زمان سپری شده تا پیداکردن سوراخ هدف در طی روزهای آموزش تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود نداشت. اما در روز تست، تعداد خطاها در گروه دریافت‌کننده HFD و گروه کنترل دریافت‌کننده دوز ۵ میلی‌گرم NaHS در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. همچنین تعداد خطاها در حیوانات گروه HFD به همراه دوز ۵ میلی‌گرم NaHS در مقایسه با گروه HFD به تنهایی کاهش پیدا کرد.

نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از تست بارنز نشان داد که HFD اثر معنی‌داری بر مرحله اکتساب تست بارنز ندارد اما موجب اختلال در بازیابی حافظه می‌شود. علاوه‌براین، تجویز NaHS اختلال حافظه ناشی از مصرف HFD را معکوس می‌کند. در حیوانات کنترل، تجویز دوز ۵ میلی‌گرم NaHS تعداد خطاها در روز تست را افزایش داد، که ممکن است نشان دهنده وجود اختلال حافظه باشد.

واژه‌های کلیدی: تست بارنز، حافظه و یادگیری، رژیم غذایی پرچرب، سولفید هیدروژن، موش های نژاد ویستار

مقدمه

یادگیری و حافظه فضایی به مجموعه‌ای از رفتارها و فرآیندهایی اطلاق می‌شود که از طریق آن‌ها اطلاعات مربوط به فضای محیطی بیرونی کسب، ذخیره، سازماندهی و استفاده می‌شود. این پدیده، الگویی را برای مطالعه سیستماتیک پایه عصبی شناخت ارائه می‌دهد [۱]. در روانشناسی شناختی و علوم اعصاب، حافظه فضایی شکلی از حافظه است که مسئول ثبت و بازیابی اطلاعات مورد نیاز برای برنامه‌ریزی یک دوره در یک مکان و یادآوری مکان یک شی یا وقوع یک رویداد است.

علیرغم نقش موثر فاکتورهای تغذیه‌ای در سلامت عمومی بشر، اطلاعات در خصوص اثرات واقعی تغذیه بر ساختمان و عملکرد مغزی هنوز ناچیز می‌باشد. با توجه به‌عدم ساخت و ذخیره مواد غذایی در مغز، تغذیه روزانه تنها منبع فوری انرژی برای مغز و بنابراین تنها راه تاثیر بر عملکردهای مغزی می‌باشد. تغذیه امروزه جوامع بشری به‌خصوص در دنیای غرب

* نویسنده مسئول مکاتبات: asad_karimi_128@yahoo.com; a.karimi@umsha.ac.ir; asaad.karimi@utoronto.ca (ORCID ID: 0000-0002-8663-6485)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]

و متاسفانه در کشور ما حاوی رژیم غذایی غنی از چربی اشباع و قند تصفیه شده می‌باشد که این نوع تغذیه قادر به تهدید تغییر شکل‌پذیری و مخاطره ظرفیت یادگیری مغز می‌باشد [۲]. بر اساس مشاهدات مربوط به مطالعه‌ی پیشین ما و همچنین یافته‌های دیگر مطالعات انسانی و حیوانی نشان داده شده که عملکرد شناختی و بازده کل بدن در پی استفاده کوتاه‌مدت و بلندمدت از رژیم پرچرب (HFD)[1] دستخوش تغییرات می‌گردند [۳]. علاوه‌براین، مطالعات گسترده‌ای نیز مصرف HFD را به‌عنوان یک عامل خطر برای ابتلا به بیماری آلزایمر معرفی کرده‌اند [۴]. اگرچه پاتوژنز اختلالات شناختی ناشی از مصرف HFD تاکنون به‌طورکامل مشخص نشده است اما عواملی مانند اختلالات متابولیک، التهاب مغزی، مقاومت به انسولین و استرس اکسیداتیو در ایجاد اثرات مخرب HFD ایفای نقش می‌کنند [۵].

باتوجه‌به افزایش جهانی مصرف HFD و چاقی، درک تاثیر مصرف HFD بر یادگیری و حافظه، شناسایی و شناخت مکانیسم‌های اساسی مربوطه و یافتن راهکارهای درمانی موثر می‌تواند در درمان و پیشگیری نقایص مرتبط با آن مفید واقع شود. اما با این وجود تاکنون هیچ درمان موثری برای کنترل اثرات سوء ناشی از رژیم HFD در دسترس نیست.

در مطالعاتی که اخیرا انجام شده، گزارش شده است که مصرف HFD می‌تواند متابولیسم هیدروژن سولفید (H_2S) در بافت‌های مختلف را تغییر دهد [۶]. در مطالعات پیشین نشان داده شده است که مصرف H_2S می‌تواند از سلول‌ها در برابر استرس اکسیداتیو محافظت کرده و تعادل اکسیدان/ آنتی‌اکسیدان را حفظ نماید [۷]. باتوجه به‌این‌که استفاده از رژیم غذایی پرچرب با افزایش استرس اکسیداتیو، التهاب مغزی و کاهش پروفایل آنتی‌اکسیدانی بدن همراه است به‌نظر می‌رسد استفاده از H_2S اگزوژن به‌عنوان یک عامل با خاصیت آنتی‌اکسیدانی ممکن است بتواند اثرات محافظتی دربرابر اختلالات شناختی ناشی از HFD را اعمال کند [۷].

بنابراین هدف این مطالعه تعیین و بررسی اثرات H_2S بر تغییرات حافظه و یادگیری فضایی موش صحرایی نر تحت مصرف رژیم غذایی پرچرب در ماز بارنز بود. ماز بارنز ابزاری است که برای اندازه‌گیری یادگیری و حافظه فضایی استفاده می‌شود. این آزمون برای اولین بار توسط دکتر کارول بارنز[2] در سال ۱۹۷۹ معرفی شد [۸].

مواد و روش‌ها

ملاحظات اخلاقی

تمام مراحل آزمایشات مطابق با دستورالعمل‌های مراقبت و استفاده از حیوانات مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان و مطابق با راهنمای مؤسسه ملی بهداشت برای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد (کد اخلاق IR.UMSHA.REC.1397.937). هر دستکاری که می‌توانست باعث درد و ناراحتی شود در غیاب حیوانات دیگر در اتاق دیگری انجام می‌شد.

حیوانات و طراحی مطالعه

موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۲۶۰ گرم از حیوان‌خانه دانشگاه علوم پزشکی همدان تهیه شدند. حیوانات درگروه‌های ۲ تا ۴تایی در قفس‌های پلاستیکی شفاف مخصوص نگهداری موش در شرایط آزمایشگاهی استاندارد با آب و غذای مناسب و تازه و همچنین دوره ۱۲ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و در دمای ۲ ± ۲۲ درجه سانتیگراد نگهداری شدند. حیوانات به‌طور تصادفی به گروه‌های زیر تقسیم شدند: گروه کنترل که رژیم غذایی معمولی مصرف می‌کردند، حیوانات کنترل تحت درمان با NaHS (۳ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه HFD که فقط رژیم غذایی پرچرب دریافت کردند (به مدت ۱۱ هفته)، و حیوانات HFD تحت درمان با NaHS (۳ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم). در گروه‌های دریافت‌کننده NaHS، NaHS خریداری شده از شرکت سیگماآلدریچ قبل از تزریق در سالین حل شده و بلافاصله پس از حل شدن به‌صورت داخل صفاقی تزریق می‌شد [۵].

تهیه رژیم غذایی پرچرب

HFD مطابق با استاندارد HFD D12492 Dietary طراحی شده است که برای ایجاد چاقی استفاده می‌شود. ابتدا پودر خشک پلت با استفاده از همزن برقی به‌مدت ۱۵ دقیقه

[1] High fat diet (HFD)

[2] Barnes

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]

به‌آرامی مخلوط شد. سپس روغن‌های چرب (۸/۳٪)، روغن هیدروژنه (۴/۰۵٪)، کلسترول (٪) و شکر (۳٪) به مخلوط پودر اضافه شدند و به مدت ۱۵ دقیقه مخلوط شدند [۵]. سپس مجدد آن‌ها را به شکل پلیت در آورده و تا زمان مصرف، در یخچال نگهداری می‌شدند.

مطالعه یادگیری و حافظه فضایی در تست بارنز

ماز بارنز روشی جهت اندازه‌گیری حافظه فضایی در موش‌های کوچک آزمایشگاهی و موش صحرایی می‌باشد. این ماز از یک صفحه‌ی مدور از جنس پلاکسی گلاس شیری رنگ ساخته شده که حدود ۱۲۰ سانتیمتر قطر دارد. این صفحه‌ی مدور با ارتفاع ۹۰ سانتی‌متر از کف و شامل ۲۰ سوراخ (به‌قطر ۱۰ سانتی‌متر) است که به‌صورت دایره‌ای در لبه سکو قرار گرفته اند. سوراخ هدف این سیستم به جعبه فرار (۱۰ × ۱۰ × ۱۵ سانتی‌متر) متصل می‌شد. در طی سه روز آموزش و یادگیری، هر حیوان بر روی ماز قرار می‌گرفت. به حیوانات این فرصت داده شد تا به مدت ۱۸۰ ثانیه آزادانه دستگاه را کشف کنند تا وارد جعبه فرار شوند. در آموزش ابتدا هر موش توسط یک سرپوش غیرشفاف در مرکز دایره قرار داده و سپس بعد از برداشتن سرپوش استرس صوتی (صدای زنگ بلند ۸۰ دسی بل) وارد می‌شد که حیوان در پاسخ به آن به‌دنبال یک فضای امن می‌گردد و درصورت ورود به باکس هدف صوت قطع می‌شد و درصورت عدم ورود موش به باکس هدف (پس از ۱۸۰ ثانیه) خودمان آن را در داخل باکس قرار می‌دادیم. حیوانات به مدت ۶۰ ثانیه در جعبه فرار باقی می‌ماندند. و سپس به قفس خود برگردانده می‌شدند. هر روز سه تریال انجام می‌شد. در روز چهارم بازیابی یادگیری فضایی انجام می‌شد. این روش مشابه روزهای آموزش بود (فقط استرس صوتی اعمال نمی‌شد). در روز تست هر موش تنها یکبار در ماز رها می‌شد. تأخیر در رسیدن به سوراخ هدف در روزهای تمرین، مسافت طی شده و تعداد خطاها برای رسیدن به منطقه هدف ثبت شدند.

تجزیه و تحلیل آماری

آنالیز آماری با استفاده از نرم افزارهای Prism 8 انجام شد. نتایج بر حسب میانگین ± انحراف معیار استاندارد گزارش شده است. برای بررسی نرمال بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو ویلک استفاده شد (تست نرمال‌بودن، آلفا = ۰/۰۵). آزمون های آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه و دوطرفه به ترتیب به همراه تست‌های تعقیبی توکی و بن‌فرونی برای مقایسه اختلاف میانگین گروه‌های مختلف استفاده شد.

یافته‌ها

اثرات HFD و NaHS بر اکتساب حافظه فضایی

در اینجا برای بررسی نرمال‌بودن داده‌ها از آزمون شاپیرو–ویلک[3] استفاده شد (تست نرمال‌بودن، آلفا = ۰/۰۵). داده‌های این بخش توزیع نرمال داشتند، بنابراین از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) یک‌طرفه و دوطرفه برای آنالیز داده‌ها استفاده شد.

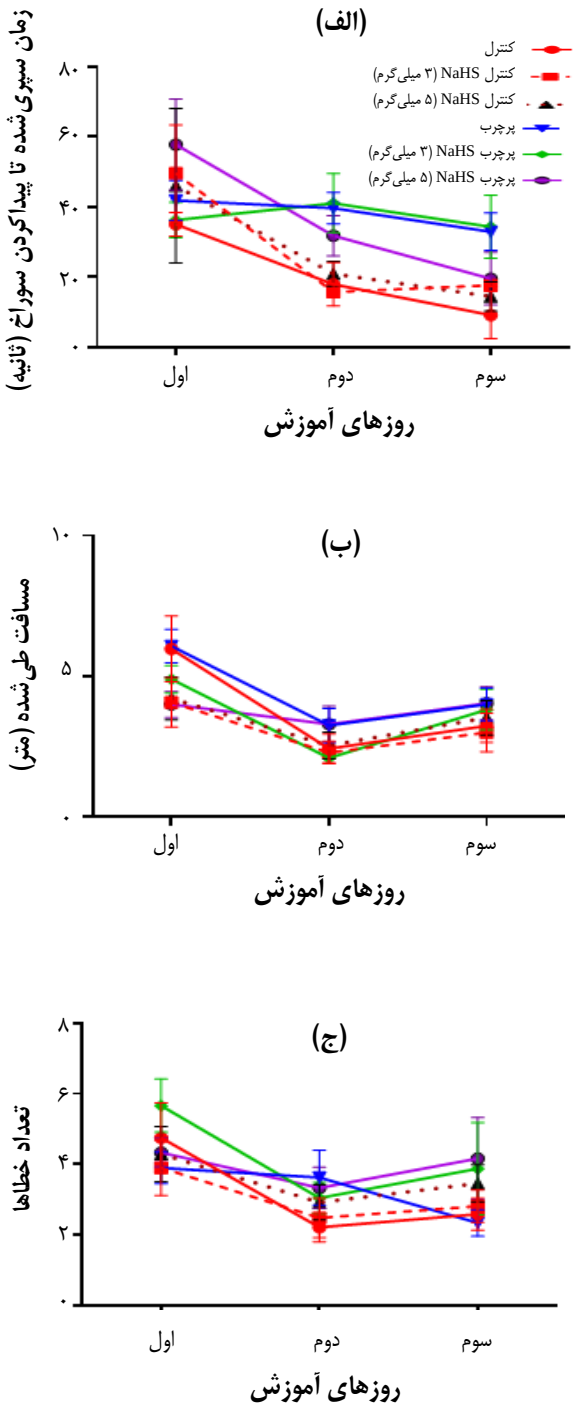
همه حیوانات در تمام گروه‌های آزمایشی پس از سه روز آموزش، مکان سوراخ هدف را یاد گرفتند. زمان سپری‌شده برای پیداکردن سوراخ هدف در همه‌ی گروه‌ها روند کاهشی داشت. از سوی دیگر، این زمان در روز آخر در همه گروه‌ها نسبت به زمان ثبت‌شده در روز اول تست به‌طور معنی‌داری کاهش یافته بود ($p <$ ۰/۰۵). برای مقایسه گروه‌های مورد مطالعه با همدیگر از ANOVA دوطرفه با اندازه‌گیری‌های مکرر[4] استفاده شد که نتایج نشان داد که در رابطه با زمان سپری شده تا پیداکردن سوراخ هدف در طی روزهای آموزش تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود ندارد ($p <$ ۰/۰۵، نمودار ۱الف). همچنین نتایج نشان داد که در رابطه با مسافت طی شده و تعداد خطاها تا پیدا کردن سوراخ هدف در طی روزهای آموزش تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف وجود ندارد ($p <$ ۰/۰۵، نمودار ۱ب و ۱ج).

اثرات HFD و NaHS بر حافظه فضایی در روز تست بخاطرآوری

تعداد خطاهایی که حیوانات در مدت زمان یکسان برای رسیدن به سوراخ هدف در صفحه بارنز در روز تست مرتکب شدند در تمام گروه‌ها مورد ارزیابی قرارگرفت. طبق نمودار ۲، در رابطه با میانگین تعداد خطاها برای رسیدن به سوراخ هدف در روز تست بین گروه‌های مورد آزمایش تفاوت

[3] Shapiro-Wilk
[4] Repeated measures two-way ANOVA

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]



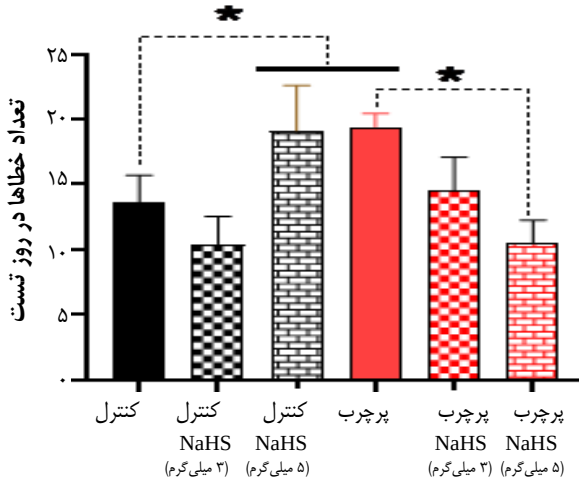
نمودار ۱- زمان سپری شده (الف)، مسافت طی شده (ب) و تعداد خطاها (ج) تا پیداکردن سوراخ هدف در طی روز های آموزش در ماز بارنز در گروه‌های مختلف. همه حیوانات در همه‌ی گروه–های آزمایشی پس از سه روز آموزش، مکان سوراخ هدف را یاد گرفتند. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد ارائه شده است تفاوتی معنی‌داری در بین گروه‌های مختلف مشاهده نشد.

معنی‌داری وجود داشت. تعداد خطاها در گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب (HFD) در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. به‌عبارتی، به‌خاطرآوری در این گروه در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است (p <۰/۰۵).

همچنین تعداد خطاها در حیوانات گروه HFD به همراه دوز ۳ و ۵ میلی‌گرم NaHS (HFD + NaHS) در مقایسه با گروه HFD به‌تنهایی کاهش پیدا کرد. به‌طوری‌که این کاهش برای دوز ۵ میلی‌گرم از لحاظ آماری معنی‌دار بود (p <۰/۰۵). یکی از نتایج جالب توجه این بخش افزایش تعداد خطاها در گروه کنترل دریافت‌کننده دوز ۵ میلی‌گرم NaHS در مقایسه با گروه کنترل به‌تنهایی بود که از نظر آماری هم معنی‌دار بود (p <۰/۰۵).

بحث

این مطالعه جهت سنجش اثرات رژیم پرچرب و سدیم هیدروسولفید به‌عنوان دهنده H_2S بر یادگیری و حافظه‌ی فضایی در موش‌های صحرایی‌های نر نژاد ویستار طراحی شد. نتایج حاصل از تست بارنز نشان داد که رژیم پرچرب اثر معنی‌داری بر مرحله اکتساب تست بارنز ندارد اما موجب اختلال در بازیابی حافظه می‌شود. علاوه‌براین، تجویز سیستمیک



نمودار ۲- میانگین تعداد خطاها برای رسیدن به سوراخ هدف در روز تست. تعداد خطاها در گروه دریافت‌کننده رژیم غذایی پرچرب (HFD) و گروه کنترل دریافت‌کننده دوز ۵ میلی‌گرم NaHS در مقایسه با گروه کنترل افزایش یافت. دوز ۵ میلی‌گرم NaHS در گروه HFD تعداد خطاها را کاهش داد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد ارائه شده است. *: p < ۰/۰۵.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]

ترکیب سدیم هیدروسولفید (دوز ۵ میلی‌گرم) اختلال حافظه ناشی از مصرف رژیم غذایی پرچرب را معکوس کرد.

برخلاف اکثر مطالعات قبلی [۱۰، ۹]؛ نتایج ما نشان داد که توانایی یادگیری فضایی در موش‌های تحت درمان با HFD دست‌نخورده باقی مانده است. برخی مطالعات نشان داده‌اند که HFD بر رشد طبیعی سیستم عصبی مرکزی تأثیر گذاشته و شکل‌پذیری سیناپسی و یادگیری را کاهش می‌دهد [۱۰، ۹]. اما برخی دیگر حتی نشان داده‌اند که مصرف HFD یادگیری فضایی را بهبود می‌بخشد. دراین‌رابطه، ستکوویچ[5] و همکاران مشاهده کردند که مصرف طولانی مدت HFD به مدت ۱۲ ماه توانایی یادگیری را بهبود می‌بخشد [۱۱]. آن‌ها همچنین دریافتند که مصرف طولانی مدت HFD منجر به افزایش حجم هیپوکامپ و بالارفتن غلظت متابولیت‌های هیپوکامپ می‌شود که احتمالاً به‌دلیل افزایش سطح اجسام کتونی در خون است. علاوه‌براین، گزارش شده است که افزایش در شاخص توده بدنی[6] انسان با بهبود توانایی‌های فضایی مرتبط است [۱۲]. همچنین، نشان داده شده است که HFD میکروبیوتای روده را تغییر می‌دهد اما حافظه کاری فضایی را در موش‌های صحرایی[7] Sprague Dawley میانسال تغییر نمی‌دهد [۱۳]. حلیم و محمود[8] همچنین گزارش کرده اند که HFD اکتساب یادگیری و بازیابی حافظه را بهبود می‌بخشد اما حافظه مرجع را مختل می‌کند [۱۴].

مطابق با برخی یافته‌های قبلی، نتایج ما تأیید کرد که HFD باعث اختلال در بازیابی حافظه فضایی می‌شود که با ترکیب سدیم هیدروسولفید بازسازی شد. نشان داده شده است که استفاده از رژیم پرچرب موجب القای استرس اکسیداتیو در اثر افزایش فعالیت NADPH اکسیداز[9]، افزایش فعالیت NF-κB[10] و التهاب دستگاه عصبی در کورتکس موش‌ها می‌شود [۱۵]. علاوه‌براین، رژیم غذایی پرچرب موجب افزایش استرس اکسیداتیو در هیپوکمپ شده و کاهش عملکرد شناختی در موش‌های پیر می‌شود [۱۶]. همچنین نشان داده شده است که استفاده از رژیم پرچرب موجب تغییر در بیان آنزیم‌های دخیل در تولید H_2S در بافت‌ها می‌شود و همین‌طور بیوسنتز H_2S را در بافت‌ها کاهش می‌دهد [۶]. H_2S طبیعی تولیدشده در بدن در دستگاه عصبی مرکزی اغلب توسط CBS[11] تولید می‌شود و تغییر در بیان CBS می‌تواند موجب تغییر در سطح H_2S شود. رژیم پرچرب می‌تواند موجب کاهش بیان نسبت CSE/CBS[12] و درنتیجه کاهش سنتز H_2S در بدن شود [۶].

در بسیاری از مطالعات H_2S به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی معرفی شده است. هم چنین قبلا ما مشاهده کرده بودیم که ترکیب H_2S با توجه به خصوصیت آنتی‌اکسیدانی خود می‌تواند عوارض ناشی از رژیم پرچرب بر حافظه را جبران کند [۵] بنابراین احتمالا از این طریق نیز عمل می‌کند.

H_2S همچنین با اثرات ضدالتهابی خود و تاثیر بر افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی [۱۷]، از سلول‌های عصبی در مقابل آسیب و آپوپتوز جلوگیری می‌کند [۱۸]. در راستای نتایج مطالعه قبلی ما [۵]، نشان داده شده است که H_2S اگزوژن می‌تواند سطح MDA[13] را کاهش داده و موجب افزایش فعالیت SOD[14]و گلوتاتیون پراکسیداز در موش های تحت رژیم پرچرب شود [۱۹].

اثرات حفاظتی H_2S بر سلول‌های عصبی از طریق جمع‌آوری ترکیبات حاصل از پراکسیداسیون لیپیدی و کاهش سطح ROS[15] می‌شود. علاوه‌براین H_2S، ترکیب اکسیدانی قوی پراکسی نیتریت ($ONOO^-$) را که حاصل از دو ترکیب NO[16] و سوپراکسید می‌باشد را مهار می‌کند. H_2S به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانی با کاهش و حذف ترکیب گلوتاتیون دی سولفید و تغییر عملکرد ROS و همچنین اتصال به جایگاه اختصاصی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند سوپراکسید دیسموتاز و گلوتاتیون موجب کاهش استرس اکسیداتیو می‌شود [۲۰].

H_2S با افزایش کلسیم داخل‌سلولی و فعالیت گیرنده‌ی NMDA[17]، موجب افزایش تولید گلوتاتیون و کاهش پاسخ

[5] Setkowicz
[6] Body mass index (BMI)
[7] Rat
[8] Haleem and Mahmood
[9] Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) oxidase
[10] Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-kappaB)
[11] Cystathionine-β-synthase (CBS)
[12] Cystathionine γ-lyase (CSE)/Cystathionine β synthetase (CSE)
[13] Malondialdehyde (MDA)
[14] Superoxide dismutase (SOD)
[15] Reactive oxygen species (ROS)
[16] Nitric oxide (NO)
[17] N-Methyl- d-aspartic acid (NMDA)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]

سلولی به استرس اکسیداتیو در سیستم عصبی مرکزی می‌شود [۲۱]. همچنین نشان داده شده است که NaHS به‌عنوان دهنده H_2S می‌تواند موجب افزایش تولید cAMP[18] در نورون‌ها سلول‌های گلیا بشود. تولید cAMP در افزایش فعالیت عوامل مختلف از جمله پروتئین کیناز A[19] نقش دارد که این عوامل در حافظه و یادگیری نقش دارند [۲۲]. این مشاهدات تاییدی بر این مساله است که H_2S ممکن است از طریق ایجاد تغییراتی در cAMP داخل سلولی و افزایش القای LTP[20] موجب ایجاد تغییراتی در عملکرد و فعالیت گیرنده ی NMDA بشود [۲۳]. LTP از مکانیسم‌های اصلی درگیر در فرایند حافظه و یادگیری می‌باشد.

در حیوانات کنترل، تجویز دوز ۵ میلی گرم NaHS تعداد خطاها در روز تست را افزاش داد، که ممکن است نشان‌دهنده وجود اختلال حافظه باشد. حذف گسترده ROS توسط NaHS می‌تواند به‌عنوان یک مکانیسم احتمالی مطرح باشد. ROS در تنظیم چندین فرآیند فیزیولوژیکی نقش دارد [۲۴]. ROS می‌تواند باعث تغییرات برگشت‌پذیر در برخی پروتئین‌ها، که در مسیرهای سیگنالینگ حافظه نقش دارند بشود [۲۵]. همچنین مشخص شده است که سطوح نرمال و طبیعی ROS در میانجیگری بسیاری از پاسخ‌های سلولی، از جمله رشد سلولی و ایمنی نقش دارد [۲۵]. تولید ROS به‌طور طبیعی درنتیجه فرآیندهای متابولیکی رخ می‌دهد. بااین‌حال، وجود ROS اضافی می‌تواند منجر به پراکسیداسیون لیپیدی، آسیب DNA، و حتی القای مرگ سلولی شود [۲۵].

نتیجه‌گیری

این داده‌ها نشان می‌دهد H_2S اگزوژن قادر به بهبود حافظه در موش‌های تغذیه‌شده با رژیم پرچرب است. بنابراین H_2S یا ترکیبات آزادشده از آن را ممکن است بتوان به عنوان دارویی جهت درمان در بیماری‌های مربوط به اختلال حافظه‌ی ناشی از رژیم پرچرب معرفی کرد.

سپاسگزاری

از دانشگاه علوم پزشکی همدان بابت حمایت مالی قدردانی می‌گردد.

ملاحظات مالی

این تحقیق با حمایت معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی همدان (با شماره گرنت: ۹۸۰۱۲۰۱۳۳) انجام شده است.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

ح.ش، ا.ح، ه.م: انجام مطالعه؛ جمع‌آوری داده‌ها و نگارش مقاله؛ س.ا.ک، ا.ص، ع.ک: طراحی مطالعه؛ نظارت بر اجرای پژوهش و آنالیز داده‌ها.

فهرست منابع

[1] Stevens CF, Spatial learning and memory: the beginning of a dream. ***Cell*** 87(1996) 1147-1148.

[2] Greenwood CE, Winocur G, Cognitive impairment in rats fed high-fat diets: a specific effect of saturated fatty-acid intake. ***Behav Neurosci*** 110 (1996) 451-459.

[3] Edwards LM, Murray AJ, Holloway CJ, Carter EE, Kemp GJ, Codreanu I, Brooker H, Tyler DJ, Robbins PA, Clarke K, Short-term consumption of a high-fat diet impairs whole-body efficiency and cognitive function in sedentary men. ***FASEB J*** 25 (2011) 1088-1096.

[4] Morris MC, Evans DA, Bienias JL, Tangney CC, Bennett DA, Aggarwal N, Schneider J, Wilson RS, Dietary fats and the risk of incident Alzheimer disease. ***Arch Neurol*** 60 (2003) 194-200.

[5] Habibitabar E, Moridi H, Shateri H, Karimi SA, Salehi I, Komaki A, Sarihi A, Chronic NaHS treatment improves spatial and passive avoidance learning and memory and anxiety-like behavior and decreases oxidative stress in rats fed with a high-fat diet. ***Brain Res Bull*** 164 (2020) 380-391.

[6] Peh MT, Anwar AB, Ng DS, Atan MSBM, Kumar SD, Moore PK, Effect of feeding a high fat diet on hydrogen sulfide (H2S) metabolism in the mouse. ***Nitric Oxide*** 41 (2014) 138-145.

[7] Yonezawa D, Sekiguchi F, Miyamoto M, Taniguchi E, Honjo M, Masuko T, Nishikawa H, Kawabata A, A protective role of hydrogen sulfide against oxidative stress in rat gastric mucosal epithelium. ***Toxicology*** 241 (2007) 11-18.

[8] Barnes CA, Memory deficits associated with senescence: a neurophysiological and behavioral study in the rat. ***J Comp Physiol Psychol*** 93 (1979) 74-104.

[18] Cyclic adenosine monophosphate (cAMP)
[19] Protein kinase A (PKA)
[20] Long-term potentiation (LTP)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]

[9] Solfrizzi V, Panza F, Capurso A, The role of diet in cognitive decline. ***J Neural Transm*** 110 (2003) 95-110.
[10] Molteni R, Barnard R, Ying Z, Roberts CK, Gomez-Pinilla F, A high-fat, refined sugar diet reduces hippocampal brain-derived neurotrophic factor, neuronal plasticity, and learning. ***Neuroscience*** 112 (2002) 803-814.
[11] Setkowicz Z, Gaździńska A, Osoba JJ, Karwowska K, Majka P, Orzeł J, Kossowski B, Bogorodzki P, Janeczko K, Wyleżoł M, Does long-term high fat diet always lead to smaller hippocampi volumes, metabolite concentrations, and worse learning and memory? a magnetic resonance and behavioral study in wistar rats. ***PloS One*** 10 (2015) e0139987.
[12] Gunstad J, Lhotsky A, Wendell CR, Ferrucci L, Zonderman AB, Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. ***Neuroepidemiology*** 34 (2010) 222-229.
[13] Deshpande NG, Saxena J, Pesaresi TG, Carrell CD, Ashby GB, Liao M-K, Freeman LR, High fat diet alters gut microbiota but not spatial working memory in early middle-aged Sprague Dawley rats. ***PloS One*** 14 (2019) e0217553.
[14] Haleem DJ, Mahmood K, Brain serotonin in high-fat diet-induced weight gain, anxiety and spatial memory in rats. ***Nutr Neurosci*** 24 (2021) 226-235.
[15] Zhang X, Dong F, Ren J, Driscoll MJ, Culver B, High dietary fat induces NADPH oxidase-associated oxidative stress and inflammation in rat cerebral cortex. ***Exp Neurol*** 191 (2005) 318-325.
[16] Morrison CD, Pistell PJ, Ingram DK, Johnson WD, Liu Y, Fernandez-Kim SO, White CL, Purpera MN, Uranga RM, Bruce-Keller AJ, High fat diet increases hippocampal oxidative stress and cognitive impairment in aged mice: implications for decreased Nrf2 signaling. ***J. Neurochem*** 114 (2010) 1581-1589.
[17] Deng J, Lei C, Chen Y, Fang Z, Yang Q, Zhang H, Cai M, Shi L, Dong H, Xiong L, Neuroprotective gases–fantasy or reality for clinical use? ***Prog Neurobiol*** 115 (2014) 210-245.
[18] Olas B, Hydrogen sulfide in signaling pathways. ***Clin Chim Acta*** 439 (2015) 212-218.
[19] Wu D, Zheng N, Qi K, Cheng H, Sun Z, Gao B, Zhang Y, Pang W, Huangfu C, Ji S, Exogenous hydrogen sulfide mitigates the fatty liver in obese mice through improving lipid metabolism and antioxidant potential. ***Med Gas Res*** 5 (2015) 1.
[20] Kimura H, Hydrogen sulfide and its therapeutic applications: Springer Science & Business Media, 2013:
[21] Shefa U, Kim M-S, Jeong NY, Jung J, Antioxidant and cell-signaling functions of hydrogen sulfide in the central nervous system. ***Oxid Med Cell Longev*** 2018 (2018).
[22] Kandel ER, The molecular biology of memory: cAMP, PKA, CRE, CREB-1, CREB-2, and CPEB. ***Mol Brain*** 5 (2012) 14.
[23] Kimura H, Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates the NMDA receptor. ***Biochem Biophys Res Commun*** 267 (2000) 129-133.
[24] Zuo L, Zhou T, Pannell B, Ziegler A, Best TMJAp, Biological and physiological role of reactive oxygen species–the good, the bad and the ugly. ***Acta Physiol*** 214 (2015) 329-348.
[25] Sena LA, Chandel NS, Physiological roles of mitochondrial reactive oxygen species. ***Mol Cell*** 48 (2012) 158-167.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]

Research paper

The effect of hydrogen sulfide on spatial learning and memory of adult male rats fed a high-fat diet in the Barnes maze

Hossein Shateri[1], Elahe Habibitabar [1], Heresh Moridi[1,2], Alireza Komaki[1,3], Iraj Salehi [1], Seyed Asaad Karimi[1,3*]

1. Neurophysiology Research Center, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran
2. Department of Laboratory Sciences, School of Allied Medical Sciences, Kurdistan University of Medical Sciences, Kurdistan, Iran
3. Department of Neuroscience, School of Science and Advanced Technologies in Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Received: 8 December 2021 Accepted: 22 January 2022

Abstract

Background and Aim: Cognitive functions and hydrogen sulfide (H2S) metabolism are impaired by high fat diet (HFD). Therefore, the aim of this study was to examine the potential effect of sodium hydrosulfide (NaHS) (as H2S donor) on spatial learning and memory in male rats fed with HFD.

Methods: After 11 weeks of normal and HFD diet with and without NaHS treatment (at doses of 3 and 5 mg/kg) in male rats, Barnes maze was used to assess memory and spatial learning.

Results: During training days there were not significant differences in escape latency, traveled distance and the number of errors in finding the escape box between experimental groups. HFD and control + NaHS (5 mg) groups made significantly more errors on the test day (probe trial) than control rats. Also, the number of errors in the HFD animals with NaHS (5 mg) decreased compared to the HFD group alone.

Conclusion: Based on our observation, HFD has no significant effect on the acquisition of Barnes test but causes impaired memory retrieval. In addition, administration of NaHS reverses HFD-induced memory impairment. In control animals, the administration of NaHS increased the number of errors in the probe test, which may indicate the presence of memory deficits.

Keywords: Barnes test, Learning and memory, High fat diet, Hydrogen sulfide, Wistar rats

Please cite this article as follows:

Shateri H, Habibitabar E, Moridi H, Komaki A, Salehi I, Karimi SA, The effect of hydrogen sulfide on spatial learning and memory of adult male rats fed a high-fat diet in the Barnes maze. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 6 (2022) 10-17.

*Corresponding author: asad_karimi_128@yahoo.com; a.karimi@umsha.ac.ir; asaad.karimi@utoronto.ca (ORCID ID: 0000-0002-8663-6485)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2026-02-22]