مقاله پژوهشی

تأثیر مهار پذیرنده‌های D2 دوپامینی بر پاره‌ای از عملکردهای سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی موش صحرائی تحت محدودیت غذایی

خاطره نورمحمدی[1]، فرین بابائی بالدرلو[1*]، سید میثم ابطحی فروشانی[2]

۱- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
۲- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۱۰/۲۶ تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۲/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: طی مطالعات پیشین اثرات محدودیت جیره‌های غذایی بر تغییر پاسخ‌های ایمنی و همچنین محتوای دوپامین مغز مشخص شده است. از طرفی نشان داده شده است که سلول‌های ایمنی علاوه بر تولید دوپامین، خود نیز دارای گیرنده‌های دوپامینی هستند. هدف از این تحقیق ارزیابی مهار گیرنده‌های دوپامینی بر عملکردهای سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی موش صحرائی تحت محدودیت غذایی بوده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، تعداد ۳۶ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار، با میانگین وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم در شش گروه شش‌تایی شامل گروه‌های کنترل، محدودیت غذایی ۲۵٪، محدودیت غذایی ۵۰٪، محدودیت غذایی ۷۵٪، دریافت‌کننده سولپیراید و محدودیت غذایی ۷۵٪ و دریافت‌کننده سولپیراید، قرار گرفتند. سولپیراید با غلظت ۵۰µg/rat به‌صورت درون بطن مغزی یک‌بار در روز ۲۱ پس از آغاز تیمار تزریق گردید. در انتها، از موش‌ها خون‌گیری شد و سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی به روش گرادیان فایکول جداسازی شدند.

نتایج: محدودیت غذایی موجب کاهش معنی‌دار شاخص فعالیت سلول‌های مونوسیت موجود در گرادیان سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی از قبیل تست برداشت نوترال رد و قابلیت انفجار تنفسی (تست احیای NBT) همزمان با کاهش قابلیت تکثیری سلول‌های لنفوسیت موجود در گرادیان سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی نسبت به میتوژن فیتوهماگلوتین شد. تجویز سولپیراید همراه با رژیم غذایی دارای محدودیت ۷۵٪ منجر به برگشت این عملکردهای سلول‌های مونوسیت و همچنین قابلیت تکثیر لنفوسیتی شد.

نتیجه‌گیری: تجویز داخل بطن مغزی آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی (سولپیراید)، به نحو مؤثری از اثرات مخرب محدودیت شدید رژیم غذایی بر مهار عملکردهای ایمنی ممانعت به عمل می‌آورد.

کلمات کلیدی: دوپامین، سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی، محدودیت غذایی، سولپیراید، موش صحرائی

مقدمه

پژوهش‌ها نشان داده‌اند که محدودیت غذایی سبب افزایش طول عمر، کاهش ابتلا و به تعویق انداختن بیماری‌هایی چون سرطان، دیابت و بیماری‌های قلبی- عروقی می‌شود. درصورتی‌که محدودیت غذایی منجر به سوءتغذیه نشود می‌تواند از مغز در مقابل آسیب‌ها و اختلالات عصبی محافظت نماید. اثر مثبت محدودیت کالری در درمان بیماری صرع نیز به اثبات رسیده است (۱- ۴). همچنین محدودیت غذایی باعث پایداری سیستم ایمنی در بهترین حالت خود شده و روند بیماری‌های خودایمنی مثل لوپوس اریتماتوز و سایر بیماری‌های خودایمنی را در مدل انسانی و حیوانی کاهش می‌دهد (۵). نشان داده شده است که دوره‌های طولانی کاهش مصرف غذا موجب تغییر در شمارش تفریقی سلول‌های خون محیطی در حیوانات موردمطالعه می‌شود (۶، ۷). سیستم ایمنی با انواع مسیرهای فیزیولوژیکی در بدن در

*نویسنده مسئول: **فرین بابائی بالدرلو**، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران
E-mail: f.babaei@urmia.ac.ir
https://orcid.org/0000-0001-7358-1270

تعامل است، اما دراین‌بین، اثرات جالب گرسنگی و رژیم‌های غذایی بر عملکرد دستگاه ایمنی قابل‌تأمل است. سلول‌های ایمنی مشابه سایر سلول‌های بدن نیازمند انرژی و مواد غذایی جهت انجام عملکرد بهینه خود می‌باشند؛ بنابراین طبیعتاً محدودیت غذایی بر عملکرد آن‌ها اثرات عمیقی خواهد داشت. نشان داده شده است که سوءتغذیه در کودکان از طریق تغییر فلور میکروبی روده منجر به تغییر و مهار عملکردهای سیستم ایمنی و افزایش حساسیت نوزادان به بیماری می‌گردد (۸). شواهد حاکی از آن است که محدودیت غذایی در سطوح متوسط دارای اثرات تعدیل‌کننده بر عملکرد سیستم ایمنی است.

همچنین مطالعات نشان داده‌اند که محدودیت غذایی ارتباط تنگاتنگی با برخی سیستم‌های نوروترانسمیتری دارد. یکی از مهم‌ترین نوروترانسمیترهایی که با رفتارهای تغذیه‌ای رابطه دارد، دوپامین است. دوپامین میزان دریافت غذا را کاهش می‌دهد به‌طوری‌که تزریق محیطی آگونیست‌های دوپامین نظیر برموکریپتین باعث بی‌اشتهایی می‌شود، اما سولپیراید به‌عنوان آنتاگونیست دوپامین باعث افزایش معنی‌دار مصرف آب و غذای حیوانات می‌گردد (۹، ۱۰)؛ بااین‌وجود، تأثیر ترکیبات مختلف بر سیستم دوپامینی بستگی به محل و نحوه تزریق محیطی یا مرکزی داروها دارد. برای مثال تزریق سولپیراید، در هیپوتالاموس جانبی موش‌ها باعث افزایش تغذیه و وزن شده و حتی در موش‌های محروم از غذا، مصرف آب را می‌افزاید اما تزریق همین دارو در استریاتوم باعث کاهش مصرف غذا می‌گردد (۱۱). همچنین محدودیت غذایی و کاهش دریافت غذا باهدف تقویت پاسخ‌های رفتاری سبب افزایش بیان ژن‌های گیرنده دوپامین می‌گردد (۱۲). نتایج مطالعات ایمونوهیستوشیمی و c-fos نشان داده‌اند که محدودیت غذایی مزمن و نگهداری حیوانات در وزن ۷۵ تا ۸۰ درصد وزن آزاد، عملکرد گیرنده‌های دوپامینی را افزایش دهد (۱۳).

دوپامین علاوه بر ارتباط با رفتارهای تغذیه‌ای، دارای برهمکنش با سیستم ایمنی نیز هست. کاتکول آمین‌هایی نظیر دوپامین و نوراپی‌نفرین که توسط پایانه سمپاتو- آدرنرژیک تولید و ترشح می‌شوند، از ترانسمیترهای حیاتی درگیر در ارتباطات نورواایمونولوژیک هستند و ارتباط بین نورون‌ها و سیستم ایمنی را واسطه‌گری می‌کنند (۱۴، ۱۵). نقش دوپامین به این دلیل که علاوه بر تنظیم عملکردهای رفتاری، حرکتی، اندوکرینی، قلبی- عروقی، کلیوی و سیستم گوارشی می‌تواند عملکردهای ایمنی را نیز تعدیل نماید، بسیار جالب است (۱۶، ۱۷، ۱۸). وجود گیرنده‌های دوپامینی در لوکوسیت‌های طبیعی انسان نشان داده شده است (۱۹، ۲۰، ۲۱). سیستم ایمنی به دلیل حضور گیرنده‌های دوپامین در سطح انواعی از سلول‌های ایمنی اعم از سلول‌های T و B، نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، مونوسیت‌ها، سلول‌های دندرتیک و سلول‌های NK تحت تأثیر دوپامین قرار می‌گیرد (۲۲، ۲۳). همچنین سلول‌های ایمنی مانند لنفوسیت‌های Treg، برخی از لنفوسیت‌های B، DCs، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و ماست سل‌ها توانایی تولید دوپامین در شرایط فیزیولوژیک را دارا هستند. علاوه بر این نقش فیزیولوژیک دوپامین در تنظیم پاسخ‌های ایمنی ثابت شده است، به‌طوری‌که اختلال در عملکرد تنظیمی دوپامین می‌تواند در توسعه خود ایمنی و سرطان نقش داشته باشد (۲۳، ۲۴، ۲۵). بر طبق مطالعات، مونوسیت‌های انسانی دارای غلظت بالائی از گیرنده‌های دوپامینی، بخصوص گیرنده‌های D_2 و D_3 هستند (۲۲). پیش‌ازاین مطالعاتی در خصوص رابطه بین دوپامین و عملکرد سلول‌های ماکروفاژ انجام شده است (۲۶، ۲۷) اما درباره تأثیر دوپامین بر مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌ها گزارش‌های کمی وجود دارد. با توجه به اثرات هم‌راستای محدودیت غذایی و سیستم دوپامینرژیک بر فعالیت سیستم ایمنی بدن احتمال دارد مسیرهای تغذیه‌ای و رژیم‌های غذایی به‌واسطه سیستم دوپامینرژیک بر عملکرد سیستم ایمنی تأثیرگذار باشند.

هدف از مطالعه حاضر بررسی نقش گیرنده‌های D2 دوپامینی بر برخی عملکردهای سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی[1] شامل مونوسیت‌های و لنفوسیت‌های موش صحرائی نر تحت محدودیت غذایی بود.

مواد و روش‌ها

برای انجام این تحقیق، تعداد ۳۶ سر موش صحرائی نر بالغ نژاد ویستار با میانگین وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات دانشکده علوم دانشگاه ارومیه تهیه و همان‌جا در قفس‌های مخصوص نگهداری حیوانات (به‌طور تصادفی) در گروه‌های ۶ تایی نگهداری شدند. میزان آب آزادانه، اما میزان غذا بر اساس محدودیت اعمال‌شده در دسترس آن‌ها قرار داده شد. محل نگهداری حیوانات ازنظر شرایط فیزیکی دارای

[1] Peripheral Blood Mononuclear Cells

چرخه روشنایی- تاریکی ۱۲ ساعته و دمای ۲±۲۲ درجه سانتی‌گراد بود. حداقل یک هفته قبل از شروع تیمار، موش‌ها نسبت به شرایط محیط آزمایشگاه سازگاری پیدا کردند. 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 هفت‌روزهٔ عادت‌دهی به محیط، هرروز یک‌بار مقدار غذای باقی‌مانده موش‌ها در پوشال‌ها توزین و از میزان غذای داده شده قبلی کم و به‌صورت میانگین دریافت روزانه محاسبه شد. از این مقدار ۲۵، ۵۰ و ۷۵ درصد وزنی کاسته و به‌عنوان 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 گردید (غذا بیش از نیاز). در تمامی مراحل کار، اصول اخلاقی کار با حیوانات مطابق با دیدگاه اسلامی و استانداردهای بین‌المللی رعایت گردید. حیوانات به مدت ۲۱ روز تحت تیمار با رژیم‌های غذایی زیر قرار گرفتند: ۱- کنترل (دریافت غذا به‌طور آزادانه)، ۲- محدودیت غذایی ۲۵٪، ۳- محدودیت غذایی ۵۰٪، ۴- محدودیت غذایی ۷۵٪، ۵- محدودیت غذایی ۷۵٪ + سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D_2 دوپامین)، ۶ - سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D_2 دوپامین). در روز نوزدهم، کانول گذاری (به‌منظور تزریق درون بطن مغزی سولپیراید) در ناحیه بطن سوم با استفاده از دستگاه استرئوتاکسی (ناریشیگ- ژاپن) در سر موش‌ها انجام گرفت. به‌منظور بررسی نقش گیرنده‌های D_2 دوپامینی در این مطالعه، از سولپیراید (سیگما- آمریکا) به‌عنوان آنتاگونیست گیرندهD_2 دوپامین ساخت شرکت سیگما استفاده گردید. برای انجام عمل جراحی استرئوتاکسیک، ابتدا هر حیوان با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (۸۰mg/kg) و زایلازین (۲۰mg/kg)، (آلفاسان، ووردن- هلند) بی‌هوش شد. پس از اطمینان از القای کامل بیهوشی، حیوان داخل دستگاه استرئوتاکس قرار داده شد و کانول ساخته‌شده از سر سرنگ تزریقی گیج ۲۲ با استفاده از دستگاه استرئوتاکسیک و با کمک سه عدد پیچ عینک و منومر دندانپزشکی (آکروسان- ایران) در سطح جمجمه تثبیت شد. بر اساس اطلس واتسون و پاکسینوس، میله مربوط به دندان پیشین فوقانی، ۳/۳ mm پایین‌تر از خط مربوط به میله‌های گوشی و نوک کانول در یک میلی‌متری بالای بطن سوم (DV=۵/۷، ML=۰/۰، AP= -۳/۲) قرار گرفت (۲۸).

حیوانات پس از جراحی در قفس جدا با آب و رژیم غذایی خود قرار داده شدند. تزریق دارو پس از دوره بهبودی ۲ روزه صورت گرفت. روز بیست و یکم، تزریق سولپیراید با غلظت ۵۰µg/rat (۲۹) به‌صورت محلول در سالین با حجم نهائی ۳ µl/rat با استفاده از سرنگ هامیلتون انجام گرفت (تزریق برای یک‌بار و در طول مدت یک دقیقه انجام گرفت) و همان روز حیوانات بی‌هوش شده و از آن‌ها خون هپارینه گرفته شد تا فاکتورهای ایمونولوژی در سلول‌های خونی، شامل (انفجار تنفسی، برداشت نوترال رد و قابلیت حیاتی در مونوسیت‌های خون محیطی) بررسی شوند.

به‌منظور جداسازی سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی از گرادیانت فایکول استفاده شد. به این منظور پس از اخذ خون با لوله‌های هپارینه، هم‌حجم خون، محیط کشت RPMI-1640 ۲ (Biosera، فرانسه) افزوده شد. سپس خون رقیق‌شده به‌آرامی بر روی فایکول هایپک (سیگما-آمریکا) اضافه شد. حجم فایکول معادل حجم خون اولیه بود. نمونه با سرعت ۴۰۰ g به مدت ۲۰ دقیقه در دمای اتاق سانتریفیوژ شدند. سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی که در حدفاصل فایکول و خون رقیق‌شده به‌صورت لایه‌ای ابری جمع می‌شوند، به‌آرامی و با حرکت دَوَرانی سمپلر برداشته شدند. به‌منظور حذف بقایای فایکول، تقریباً یک و نیم برابر مقدار لایه ابری برداشت‌شده توسط سمپلر با محیط کشت RPMI- 1640 مخلوط و با سرعت ۴۰۰ g در دمای اتاق به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ شد. سلول‌ها مجدداً با همان مقدار محیط کشت RPMI- 1640 مرحله قبلی مخلوط و این بار به‌منظور حذف پلاکت‌های همراه، به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۲۰۰ g در دمای اتاق سانتریفیوژ شدند. درنهایت یک سوسپانسیون سلولی (۲×۱۰^۶ سلول در هر میلی‌لیتر) در محیط کشت RPMI-1640 جهت انجام آزمایش‌های بعدی تهیه شد. لازم به ذکر است که سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی دربرگیرنده دو جمعیت مونوسیت‌ها و لنفوسیت‌های خون محیطی هستند.

به‌منظور ارزیابی قابلیت انفجار تنفسی در سلول‌های تک‌هسته‌ای، ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس*(ATCC® 29213™) اپسونیزه با سرم تازه موش‌های نژاد ویستار (۲×۱۰^۶ سلول در هر میلی‌لیتر) و ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (۲×۱۰^۶ سلول در هر میلی‌لیتر) به همراه ۱۰۰ میکرولیتر از محلول یک‌دهم درصد NBT[3] به داخل چاهک‌های

[2] Roswell Park Memorial Institute (RPMI) 1640 Medium

[3] Nitro Blue Tetrazolium

پلیت ۹۶ خانه ریخته شد. این سلول‌ها در پلیت‌های کشت ۹۶ خانه (Exteragene-تایوان) به مدت نیم ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵٪ دی‌اکسید کربن انکوبه شد. پس از اتمام زمان انکوباسیون، سلول‌ها ۳ بار شسته و با متانول تثبیت شدند. آنگاه کریستال‌های فیکس شده فورمازون با افزودن ۱۴۰ میکرولیتر DMSO[4] (سیگما- آمریکا) و ۱۲۰ میکرولیتر KOH ۲ مولار حل شد. پلیت‌ها در طول‌موج ۶۲۰ نانومتر توسط دستگاه الایزا خوان (Dynatech، آلمان) خوانده شدند.

به‌منظور تعیین شدت فاگوسیتوز در مونوسیت‌های موجود در جمعیت سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی، سوسپانسیون سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی حاوی (۲×۱۰^{۶} سلول در هر میلی‌لیتر) به پلیت‌های ۹۶ خانه منتقل شد. به میزان ۱۰٪ محیط کشت منتقل‌شده، محلول نوترال رد ۳۳/۳٪ اضافه شد. سلول‌ها به مدت ۲ ساعت در ۳۷ درجه انکوبه شدند. پس از ۳ بار شستشوی سلول‌ها به‌اندازه محیط کشت اولیه محلول لیز کننده (اسید استیک ۱٪ (سیگا-آمریکا) در اتانول ۵۰ درصد (مرک-آلمان) اضافه شد. سلول‌ها به‌طور محکم شیک شدند و پس‌ازآن در طول‌موج ۵۴۰ نانومتر جذب نوری آن‌ها خوانده شد.

به‌منظور سنجش قابلیت تکثیر لنفوسیتی، به دنبال شمارش سلول‌ها، ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلول‌های تک هسته خون محیطی حاوی (۲×۱۰^{۶} سلول در هر میلی‌لیتر) در هر یک از چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه‌ای ته تخت ریخته شد. برای هر نمونه سه تکرار در حضور ۵۰ میکرولیتر از محلول فیتوهماگلوتینین[5] (۱ mg/mL) به‌عنوان میتوژن و سه چاهک بدون فیتوهماگلوتینین در نظر گرفته شد. به‌عنوان بلانک نیز در سه چاهک از محیط خالی RPMI استفاده شد. بعد از ۷۲ ساعت گرم‌خانه گذاری در انکوباتور حاوی ۵٪ CO_2 به هر چاهک ۲۵ میکرولیتر محلول MTT[6] (شرکت Sigma -آمریکا) (۵ mg/mL در PBS) افزوده‌شده، به مدت ۴ ساعت دیگر گرم‌خانه گذاری گردید. سپس ۱۰۰ میکرولیتر DMSO به چاهک‌های پلیت ۹۶ خانه افزوده شد. سپس شدت رنگ در طول‌موج ۴۹۰nm تعیین و ایندکس تحریک بر اساس رابطه زیر محاسبه گردید:

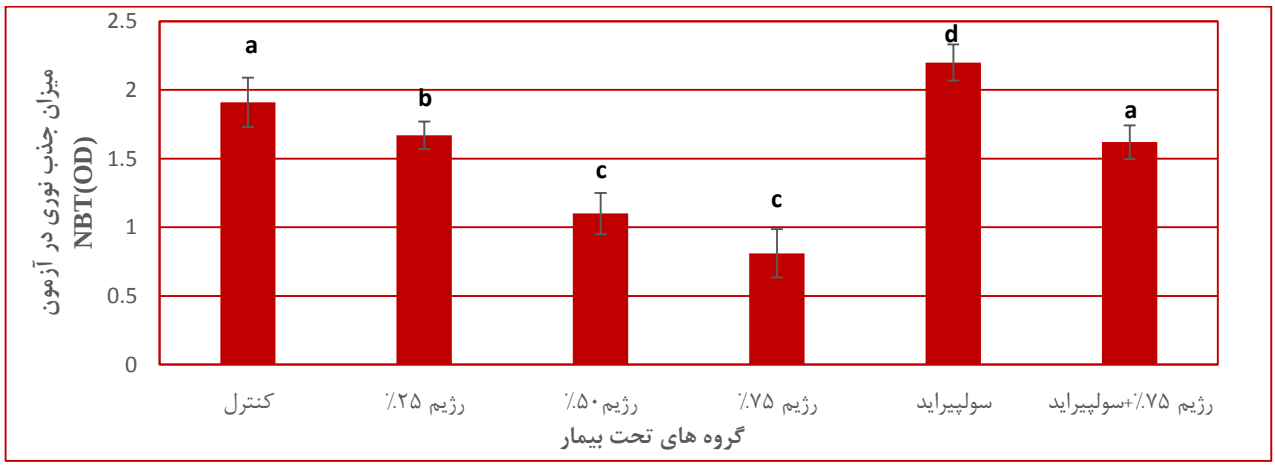
$$\text{ایندکس تحریک} = \frac{\text{OD بلانک} - \text{درحضورفیتوهماگلوتینین OD}}{\text{OD بلانک} - \text{درعدم حضور فیتوهماگلوتینین OD}}$$

آنالیز آماری

تمام داده‌ها پس از جمع‌آوری به کمک نسخه ۱۹ نرم‌افزار SPSS (IBM, USA) مورد تجزیه‌وتحلیل آماری قرار گرفتند. متغیرها از نوع کمی بودند و به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شدند. برای مقایسه میانگین شش گروه، از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه (One- Way ANOVA) و برای بررسی سطح معنی‌داری از پس‌آزمون Tukey استفاده گردید. سطح معنی‌داری در این مطالعه P<۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

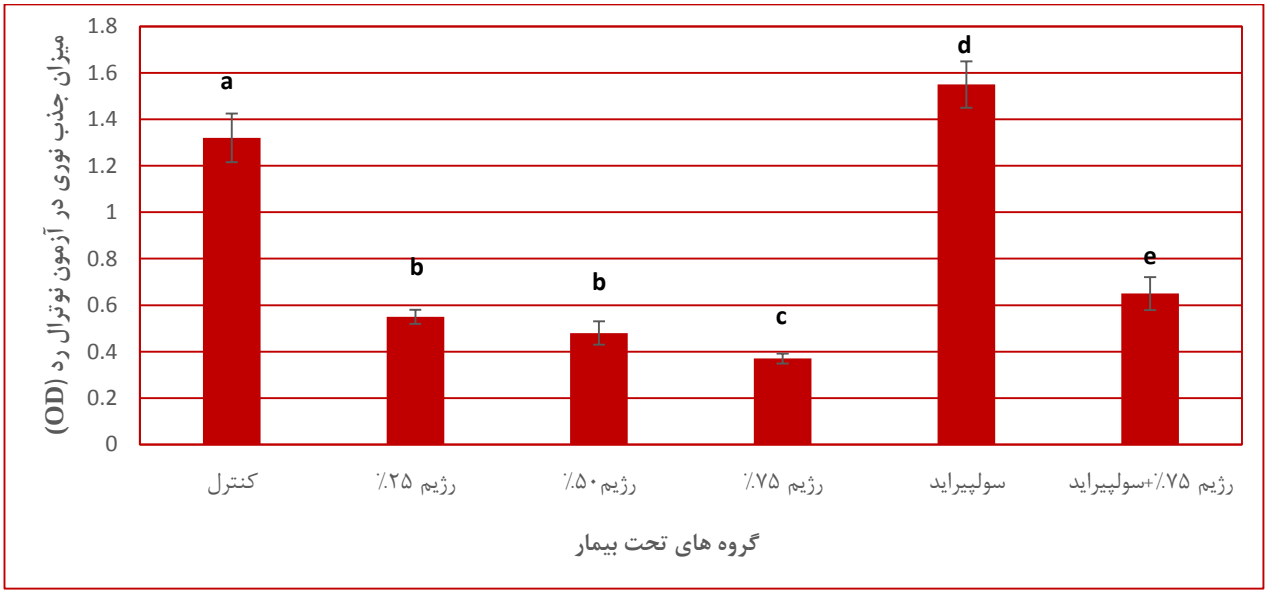
ماده NBT که یک ماده زردرنگ است پس از برداشته شدن توسط سلول‌های فاگوسیت در فاگوزوم‌ها تغلیظ می‌شود. در



نمودار ۱- بررسی تغییرات شدت انفجار تنفسی در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی پس از چالش با باکتری *استافیلوکوکوس اورئوس* اپسونیزه. حروف متفاوت نشان از اختلاف معنی‌دار P<۰/۰۵ است.

[4] Di methyl sulfoxide
[5] Phytohemagglutinin
[6] 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

صورت وقوع فرایند انفجار تنفسی و تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن، ماده NBT به کریستال‌های آبی‌رنگ فورمازون تبدیل می‌گردد که با افزودن DMSO و هیدروکسید پتاسیم فورمازون آزاد می‌شود. شدت رنگ خوانده‌شده در طول‌موج ۹۴۲ نانومتر مقیاسی از میزان انفجار تنفسی در فاگوسیت‌ها خواهد بود. بر اساس نتایج آزمون NBT، تجویز داخل بطنی سولپیراید موجب افزایش معنی‌دار قابلیت انفجار تنفسی سلول‌های فاگوسیت کننده خون محیطی گردید. در همین راستا به نظر می‌رسد که بطنی سولپیراید درنهایت منجر به افزایش قابلیت فاگوسیت سلول‌های فاگوسیت کننده شد (نمودار ۲). محدودیت غذایی به‌صورت غیر وابسته به دوز موجب کاهش شدید قابلیت فاگوسیت‌ها گردید (نمودار ۲). افزودن سولپیراید همزمان با ایجاد محدودیت غذایی، هرچند نسبت به گروه دارای محدودیت غذایی شدید (۷۵٪) توانست که موجب برگشت قابلیت فاگوسیتی سلول‌های فاگوسیتی شود ولی همچنان نسبت به گروه کنترل سطح فاگوسیتوز در سطح پایین‌تری قرار داشت



نمودار ۲- ارزیابی میزان فاگوسیتوز نوترال رد در جمعیت سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی. حروف متفاوت نشان از اختلاف معنی‌دار P<۰/۰۵ است.

ایجاد محدودیت غذایی موجب کاهش قابلیت انفجار تنفسی در سلول‌های فاگوسیت کننده خون محیطی شد (نمودار ۱). البته کاهش مشاهده‌شده در بین محدودیت‌های غذایی ازنظر آماری با گروه کنترل معنی‌دار نبود، هرچند که الگوی کاهش وابسته به دوز را نشان می‌داد (نمودار ۱). اعمال محدودیت غذایی ۷۵٪ به همراه تجویز داخل بطنی سولپیراید موجب مقابله با اثرات مخرب محدودیت غذایی شدید در کاهش انفجار تنفسی شد، به‌طوری‌که محدوده پاسخ انفجار تنفسی فاگوسیت‌ها به محدوده محدودیت غذایی ۲۵٪ رسید (نمودار ۱).

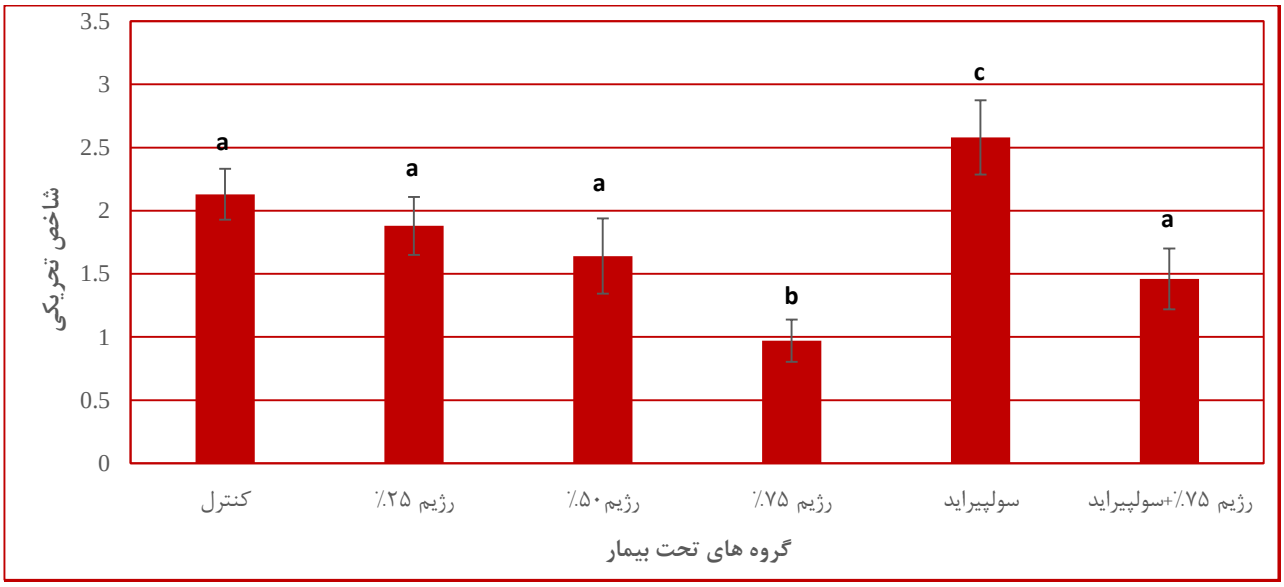
نوترال رد یکرنگ کاتیونی بوده که توسط سلول‌های فاگوسیت برداشته‌شده و در لیزوزوم‌ها تغلیظ می‌گردد. هرچقدر میزان برداشت رنگ نوترال رد بیشتر باشد، نشان‌دهنده قابلیت‌های بیشتر غشای فاگوسیت‌ها در انجام عمل فاگوسیتوز خواهد بود (۳۰). بر اساس نتایج حاصل از آزمون نوترال رد، تجویز داخل

(نمودار ۲).

در تست MTT (تکثیر لنفوسیتی) میزان احیای ماده MTT توسط لنفوسیت‌ها به فورمازون، شاخصی از میزان فعالیت متابولیکی سلول‌ها است. بدیهی است که هر چه تعداد سلول‌ها بیشتر باشد میزان فورمازون بیشتری تشکیل خواهد شد؛ بنابراین میزان تشکیل فورمازون توسط روش اسپکتروفتومتری با الایزا نگار سنجیده می‌شود که شاخصی از میزان تکثیر لنفوسیت‌ها پس از ۷۲ ساعت در پاسخ به میتوژن است. بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از آزمون MTT به نظر می‌رسد که در محدودیت غذایی ۷۵٪ تزریق داخل بطن مغزی سولپیراید به‌صورت معنی‌داری موجب کاهش قابلیت تکثیر لنفوسیت‌های T گردید (نمودار ۳). به نظر می‌رسد که تجویز داخل بطن مغزی سولپیراید موجب افزایش معنی‌دار قابلیت تکثیر لنفوسیت‌ها نسبت به گروه موش‌های بدون تیمار (کنترل) شد، همچنین اعمال محدودیت

غذایی ۷۵٪ هم‌زمان با اثر سولپیراید موجب کاهش اثر سولپیراید در افزایش تکثیر لنفوسیتی شد، به‌طوری‌که سطح تکثیر لنفوسیتی همچنان از گروه ۷۵٪ به‌مراتب بالاتر بود (نمودار ۳).

می‌گردد. از طرفی محدودیت رژیم غذایی خود نیز به کاهش سطح دوپامین می‌انجامد و این کمبود دوپامین نیز به کاهش رفتار تغذیه‌ای- کمبود مواد غذایی و اختلالات غدد داخلی از



نمودار ۳- مقایسه شاخص تکثیر لنفوسیتی در سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی. حروف متفاوت نشان از اختلاف معنی‌دار P<۰/۰۵ است.

بحث

همان‌طور که ذکر شد محدودیت غذایی موجب اثرات عمیقی بر عملکرد بافت‌های مختلف می‌گردد (۴، ۱). سیستم ایمنی ازجمله دستگاه‌های مهم بدن است که نقش بسیار مهمی در حفاظت فرد در مقابله با عوامل بیماری‌زا و همچنین سلول‌های جهش‌یافته بازی می‌کند. از طرفی خروج فعالیت این دستگاه از حد طبیعی موجبات بروز طیف گسترده‌ای از اختلاف شامل انواع نقایص ایمنی همچنین انواع بیماری‌های خود ایمن و خود التهابی می‌گردد (۵).

سلول‌های سیستم ایمنی مشابه سایر سیستم‌های بدن نیازمند انرژی و مواد غذایی جهت انجام عملکرد بهینه خود است؛ بنابراین طبیعتاً محدودیت غذایی بر عملکرد آن‌ها دارای اثرات عمیقی خواهد بود. به‌طور مثال در سال ۲۰۱۷ ابراهیم و همکاران نشان دادند که سوءتغذیه در کودکان چه به‌صورت مستقیم و چه به‌صورت غیرمستقیم از طریق تغییر فلور میکروبی روده منجر به تغییر و مهار عملکردهای سیستم ایمنی و افزایش حساسیت نوزادان به بیماری می‌گردد (۸). محدودیت رژیم‌های غذایی عمدتاً منجر به تغییر سطح فعالیت دوپامینی در بافت عصبی

قبیل تیروئید منجر خواهد شد (۳۱). همان‌طور که ذکر شد دوپامین در محیط نیز به‌عنوان یک میانجی جهت ارتباط بین سلول‌های ایمنی عمل می‌کند. همچنین تغییرات سطح دوپامین در سطح بافت مغز نیز به‌خوبی ثابت‌شده است که بر عملکرد سلول‌های ایمنی اثر دارد. به‌طوری‌که مطالعه در حیوانات مبتلابه آنسفالومیلیت تجربی خودایمنی (EAE)[7] نشان داده است که افزایش سطح دوپامین در هسته‌های مخطط مغزی هم‌زمان با افزایش mRNAی مربوط به اینترلوکین ۱ و TNF-α در مغز حیوانات مبتلابه EAE بوده است. سلول‌های دندرتیک از اساسی‌ترین سلول‌ها در آغاز روند پاسخ‌های ایمنی است. این سلول‌ها دارای مجموعه آنزیم‌های لازم جهت ساخت دوپامین در تمام مراحل است. دوپامین تولیدشده توسط این سلول‌ها با تأثیر اتوکرین از طریق گیرنده‌های دوپامینی منجر به پیشبرد تولید اینترلوکین ۱۷ توسط این سلول‌ها و آغاز عملکردهای التهابی می‌شود. در مطالعه‌ای که توسط ابطحی و همکاران در سال ۲۰۱۷ انجام شد، نشان داده شده است که کلروپرومازین به‌عنوان یک آنتاگونیست دوپامینی سطح اینترلوکین ۱۷ را در موش‌های

[7]Exprimental autoimmune encephalomyelitis

صحرائی مبتلابه بیماری EAE به‌طور معنی‌دار کاهش داده است (۳۲). درگذشته به‌خوبی نشان داده شده است که گیرنده دوپامینی موجود در سطح لنفوسیت‌ها از طریق ارسال پیام‌های مهاری مانع عملکرد سلول‌های T تنظیم‌گر ایمنی می‌شود. سلول‌های T تنظیم‌گر ایمنی نقش مستقیمی در مهار پاسخ‌های ایمنی بازی می‌کنند. همچنین به نحو قابل‌توجهی نشان داده شده است که درمان با اینترفرون بتا در بیماران مبتلابه مالتیپل اسکلروزیس (بیماری که در آن سطح دوپامین در مغز افزایش‌یافته است) موجب کاهش بیان گیرنده‌های دوپامینی در سطح سلول‌های عصبی می‌گردد (۳۳).

بر اساس نتایج تحقیق ما نیز به نظر می‌رسد که محدودیت غذایی موجب کاهش قابل‌توجه قابلیت تکثیری لنفوسیت‌های T بالأخص در محدودیت غذایی ۷۵٪ شده است. در این شرایط تزریق سولپیراید به موش‌های صحرائی دارای محدودیت غذایی در بازگشت این عملکرد مؤثر بوده است. احتمال دارد که محدودیت غذایی موجب حساس‌تر شدن مسیرهای دوپامینرژیک شده باشد و سولپیراید به‌عنوان یک آنتاگونیست دوپامینی تا حدودی با اثرات مخرب دوپامین مقابله کرده باشد. در همین راستا نتایج ما به‌خوبی نشان داد که تیمار داخل بطنی موش‌های صحرائی سالم با سولپیراید (موش‌های صحرائی بدون محدودیت غذایی) حتی منجر به افزایش قابلیت تکثیری لنفوسیت‌های T در این حیوانات شده است. سلول‌های ایمنی ذاتی جهت مقابله با عوامل پاتوژن اقدام به برداشت (فاگوسیتوز) عوامل مهاجم کرده و سپس برای نابودی آن‌ها از رادیکال‌های آزاد اکسیژن به دنبال فرایند انفجار تنفسی استفاده می‌کنند (۳۴).

رنگ نوترال رد یک رنگ کاتیونی بوده که فعالانه توسط جمعیت مونوسیت‌های خون محیطی برداشت می‌گردد. طبیعی است که میزان برداشت نوترال رد توسط سلول‌های فاگوسیتی نشان‌دهنده قابلیت بیشتر آن‌ها در فاگوسیتوز عوامل عفونی است (۳۵).

همان‌طور که انتظار می‌رفت محدودیت جیره غذایی منجر به کاهش در قدرت غشایی سلول‌های فاگوسیتیک در برداشت رنگ نوترال رد شد. در این زمینه حیواناتی که دارای بالاترین محدودیت غذایی بودند (۷۵٪)، در صورت دریافت داخل بطن مغزی سولپیراید به‌عنوان آنتاگونیست دوپامین، به دلیل کاهش محتوای کلی دوپامین منجر به برگشت قابل‌توجه این قابلیت سلول‌های مونوسیت شد. نکته اساسی در این است که سلول‌های ایمنی در طحال تحت تأثیر محتوای کلی دوپامین موجود در خون علاوه بر دوپامین آزادشده توسط نورون‌ها تصعیب کننده طحال، قرا می‌گیرند؛ بنابراین با توجه به عصب گیری طحال به‌عنوان یک ارگان مرکزی در پاسخ‌های ایمنی، تغییرات عملکرد نورون‌ها به‌خوبی بر روی سلول‌های ایمنی نیز مؤثر واقع خواهد شد (۳۶).

سولپیراید به‌تنهایی توانست موجب بهبودی قابل‌توجهی در عملکرد فاگوسیت و مونوسیت‌ها گردد. به نظر می‌رسد که سولپیراید به‌عنوان یک آنتاگونیست دوپامینی مانع اثر گیرنده‌های مهاری دوپامین بر روی سلول‌های خون محیطی می‌شود. همچنین نتایج به‌دست‌آمده نشان داد که تجویز سولپیراید به‌عنوان آنتاگونیست دوپامینی، به‌طور قابل‌توجهی منجر به افزایش قابلیت برداشت نوترال رد و توانمندی سلول‌های مونوسیت در ایجاد انفجار تنفسی پس از چالش با مخمر اپسونیزه شده است. همچنین مطابق نتایج ما به نظر می‌رسد که محدودیت غذایی موجب کاهش معنی‌دار میزان برداشت نوترال رد شد. تجویز سولپیراید همراه با رژیم غذایی شدید (۷۵٪) منجر به برگشت این عملکرد سلول‌های مونوسیت گردید.

مطالعات گذشته نشان داد که دوپامین باعث تنظیم فنوتیپ و عملکرد ماکروفاژها و مونوسیت‌ها می‌شود. در مطالعات in vitro بر روی ماکروفاژهای جوجه نشان داده شده است که غلظت بالای دوپامین (۵-۱ µg/mL) سمی است و بالای ۵۳٪ از سلول‌ها می‌میرند. انکوباسیون با دوپامین در غلظت‌های ۰/۵mg//mL-۰/۱ برای یک ساعت فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژها را افزایش می‌دهد. بااین‌حال اگر ماکروفاژها به مدت سه ساعت در معرض همین غلظت‌های دوپامین باشند، فعالیت فاگوسیتی آن‌ها کاهش معنی‌داری خواهد یافت (۳۶). مطالعات نشان دادند که در ماکروفاز صفاقی فعال‌شده با گیرنده دوپامینی D_2R توسط آگونیست‌های برموکریپتین و کوینپیرول، ترشح نیتریک اکساید و TNF-α کاهش می‌یابد. همچنین تحریک گیرنده دوپامینی D1 در مقایسه با کنترل، منجر به کاهش تولید نیتریک اکساید توسط ماکروفاژها شده است (۳۸). در مطالعه ساده اما هوشمندانه‌ای، گومز و همکاران گزارش کردند که ماکروفاژهای خوکچه‌هندی که در مطالعه in vivo به مدت هفت روز با استفاده از آگونیست‌های دوپامینی (بروموکریپتین، لئوپرولید و پرگولید) یا آنتاگونیست‌های دوپامین (SCH۲۳۳۹۰، کلروپرومازین، متوکلوپرامید، سولپیراید، وراليپرید، آلیزاپرید و سیزاپرید) ایمنی

سازی شده بودند و یا ماکروفاژهای کشت داده شده در شرایط in vitro با همین داروها بودند، بیان گیرنده‌های FCY و کمپلمان افزایش‌یافته بود (۳۹).

در تست MTT قابلیت‌های حیاتی سلول‌ها سنجیده می‌شود. ماده MTT پس از برداشته شدن توسط سلول‌های فاگوسیت کننده به دنبال رخداد فرایند تنفس سلولی در میتوکندری‌ها تبدیل به کریستال‌های فورمازون می‌گردد (۴۰)؛ بنابراین هرچقدر که سطح فعالیت متابولیک سلول‌ها افزایش یابد میزان احیای MTT به کریستال‌های فورمازون افزایش خواهد یافت. به نظر می‌رسد که تجویز داخل بطن مغزی سولپیراید موجب افزایش معنی‌دار قابلیت تکثیر لنفوسیت‌ها نسبت به گروه موش‌های بدون تیمار (کنترل) شد، همچنین اعمال محدودیت غذایی ۷۵٪ هم‌زمان با اثر سولپیراید موجب کاهش اثر سولپیراید در افزایش تکثیر لنفوسیتی شد، به‌طوری‌که سطح تکثیر لنفوسیتی همچنان از گروه ۷۵٪ به‌مراتب بالاتر بود.

بر اساس نتایج تحقیق ما به نظر می‌رسد که سولپیراید به‌عنوان آنتاگونیست دوپامینی با افزایش قابلیت تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و افزایش فعالیت حیاتی سلول‌های مونوسیت منجر به تغییر فعالیت آن‌ها به سمت یک فنوتیپ التهابی شده است؛ بنابراین ممکن است که استفاده از سولپیراید در مواردی که ما نیازمند افزایش قابلیت‌های بیشتری از سیستم ایمنی هستیم، از قبیل مواردی مانند سرطان‌ها و همچنین عفونت با باکتری‌های داخل سلولی مؤثر واقع شود. در کل به نظر می‌رسد که سولپیراید به‌صورت پویا منجر به ایجاد یک فنوتیپ التهابی در سلول‌های مونوسیت می‌گردد. این مسئله در کنار افزایش قابلیت تکثیر سلول‌های لنفوسیت T طبیعتاً در شرایطی از قبیل بیماری‌های عفونی ناشی از باکتری‌های داخل سلولی از قبیل سل- جذام- لیستریا و همچنین شرایط سرطانی ممکن است که مؤثر واقع شود. همچنین در مواردی که افراد به دلیل نقص تغذیه دچار کاهش عملکرد سلول‌های ایمنی شده‌اند، استفاده از این آنتاگونیست دوپامینی، ممکن است که در برگرداندن عملکردهای ایمنی مؤثر واقع شود. نکته جالب آن‌که ابتلای افراد به سرطان‌ها یا عفونت‌های داخل سلولی به دلیل افزایش تولید سایتوکاین‌هایی از قبیل TNF و اینترلوکین ۱ به نحو قابل‌توجهی منجر به بی‌اشتهایی و عدم میل به غذا خواهد شد. از طرف دیگر این مسئله خود به تشدید محتوای دوپامینی مغز کمک خواهد کرد. افزایش محتوای دوپامینی نیز خود دارای اثرات مهاری بر عملکردهای سلول‌های ایمنی است؛ بنابراین با استناد به مطالب بالا و نتایجی که ما نیز به دست آوردیم، در این شرایط استفاده کردن از آنتاگونیست دوپامینی سولپیراید به دلیل آن‌که می‌تواند منجر به مقابله با آثار مخرب دوپامین بر سلول‌های ایمنی شود، ممکن است که مفید واقع شود.

نتیجه‌گیری

به‌طورکلی بر اساس نتایج مطالعه حاضر، محدودیت غذایی برخی قابلیت‌های عملکردی سیستم ایمنی را کاهش داد. درحالی‌که تجویز درون بطن مغزی سولپیراید به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های D2 دوپامینی، به‌تنهایی یا همراه با اعمال محدودیت شدید غذایی سبب بهبود عملکرد سیستم ایمنی در شاخص‌های موردمطالعه گردید.

طبق نتایج حاصل سولپیراید قادر است به نحو مؤثری از بروز اثرات مخرب ناشی از رژیم‌های غذایی بر فعالیت سیستم ایمنی بکاهد و به‌عنوان گزینه‌ای جهت تقویت سیستم ایمنی در شرایطی که افراد به دلیل نقص تغذیه دچار کاهش عملکرد سلول‌های ایمنی شده‌اند عمل نماید.

تشکر و قدردانی

این مطالعه از محل بودجه اختصاص‌یافته به پایان‌نامه کارشناسی ارشد خانم خاطره نورمحمدی به شماره 392-2ع در دانشگاه ارومیه انجام گردید. بدین‌وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه ارومیه جهت تأمین هزینه‌های انجام این مطالعه سپاسگزاری می‌گردد..

تعارض منافع

نویسندگان هیچ‌گونه تعارض منافعی را اعلام نکرده اند.

References

1. Smiljanić K, Djordjević AM, Todorović S, Kanazir S. The aging brain - molecular and metabolic changes. Biologia Serbica. 2017; 39(1):26-31.
2. Bruce-Keller AJ, Umberger G, McFall R, Mattson MP. Food restriction reduces brain damage and improves behavioral outcome following excitotoxic and metabolic insults. Ann Neurol. 1999;45(1):8-15.
3. Andermann LF. Epilepsy in our World: an ethnographic view. Epilepsy Behav. 2000;1(3):169-75.
4. Smiljanic K, Pesic V, Mladenovic Djordjevic A, Pavkovic Z, Brkic M, Ruzdijic S, et al. Long-term dietary restriction differentially affects the expression of BDNF and its receptors in the cortex and hippocampus of middle-aged and aged male rats. Biogerontology. 2015;16(1):71-83.
5. Duan W, Mattson MP. Dietary restriction and 2-deoxyglucose administration improve behavioral outcome and reduce degeneration of dopaminergic neurons in models of Parkinson's disease. J Neurosci Res. 1999;57(2):195-206.
6. McKay AF, Ezenwa VO, Altizer S.Consequences of Food restriction for Immune Defense, Parasite Infection, and Fitness in Monarch Butterflies. Physiol Biochem Zool. 2016; 89(5): 389-401.
7. Merlo JL, Cutrera AP, Zenuto RR. Food restriction Affects Inflammatory Response and Nutritional State in Tuco-tucos (Ctenomys talarum). J Exp Zool A Ecol Genet Physiol. 2016; 325(10):675-87.
8. Ibrahim MK, Zambruni M, Melby CL, Melby PC.Impact of Childhood Malnutrition on Host Defense and Infection.Clin Microbiol Rev. 2017;30(4):919-71.
9. Badreh F, Abbasnejad M, Derakhshan A, Jonaidi H. Interaction Between Ascorbic Asid and Dopamine D_2 Receptor in the Nucleus Accumbens Shell in Response to Feeding. International Journal of Biological Chemisrry. 2009; 3(4): 132- 41.
10. Mirmohammadsadeghi Z, Shareghi Brojeni M, Haghparast A, Eliassi A. Role of paraventricular hypothalamic dopaminergic D1 receptors in food intake regulation of food-deprived rats. Europen Journal of Pharmacology. 2018; 818: 43-9.
11. Hull EM, Bitran D, Pehek EA,Warner RK, Band LC, Holmes GM. Dopaminergic control of male sex behavior in rats: Effects of an intracerebrally-infused agonist. Brain Research. 1986; 370(1): 73-81.
12. Carr KD, Tsimberg Y, Berman Y, Yamamoto N. Evidence of increased dopamine receptor signaling in food-restricted rats. Neuroscience. 2003;119(4):1157-67.
13. Zheng D,Shan Liu S,Cabeza de Vaca S, Carr KD. Effects of time of feeding on psychostimulant reward, conditioned place preference, metabolic hormone levels, and nucleus accumbens biochemical measures in food-restricted rats. Psychopharmacology. 2013; 227(2):307-20.
14. Sarkar C, Basu B, Chakroborty D, Dasgupta PS. The immunoregulatory role of dopamine: an update. Brain Behav Immun. 2010; 24(4): 525-28.
15. Eskandari F, Sternberg E. Neural-immune interactions in health and disease.Annals of the New York Academy of Sciences. 2002; 966(1): 20-7.
16. Cosentino M, Marino F. Adrenergic and dopaminergic modulation of immunity in multiple sclerosis: teaching old drugs new tricks? Journal of Neuroimmune Pharmacology. 2013;8(1):163-79.
17. Pfeil U, Kuncova J, Brüggmann D, Paddenberg R, Rafiq A, Henrich M, et al. Intrinsic vascular dopamine – a key modulator of hypoxia-induced vasodilatation in splanchnic vessels.The Journal of Physiology. 2014; 592: 1745–56.
18. Missale C, Russel NS, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: from structure to function. Physiol Rev. 1998; 78(1): 189-225.
19. Kirillova GP. Dopamine receptors in human lymphocytes: radioligand binding and quantitative RT-PCR assays.J Neurosci Methods. 2008; 174(2): 272-80.
20. Ersche KD, Roiser JP, Lucas M, Domenici E, Robbins TW, Bullmore ET. Peripheral biomarkers of cognitive response to dopamine receptor agonist treatment. Psychopharmacology. 2011;214(4):779-89.
21. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushita SH. Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation.Int Immunol. 2009; 21(6): 645-54.
22. McKenna F, McLaughlin PJ, Lewis BJ, Sibbring GC, Cummerson JA, Bowen-Jones D, et al. Dopamine receptor expression on human T-and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study.Journal of Neuroimmunology. 2002; 132(1): 34-40.
23. Pacheco R, Prado CE, Barrientos MJ, Bernales S. Role of dopamine in the physiology of T-cells and dendritic cells. Journal of Neuroimmunology. 2009; 216(1): 8-19.
24. Pacheco R, Riquelme E, Kalergis AM. Emerging evidence for the role of neurotransmitters in the modulation of T cell responses to cognate ligands. Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry.Cent Nerv Syst Agents. Med Chem. 2010; 10(1): 65-83.
25. Prado C, Bernales S, Pacheco R. Modulation of T-cell mediated immunity by dopamine receptor d5.Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2013; 13(2): 184-94.
26. Watanabe Y, Nakayama T, Nagakubo D, Hieshima K, Jin Z, Katou F, et al. Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8+ T cells via dopamine receptor D3. The Journal of Immunology. 2006; 176(2): 848- 56.
27. Cosentino M, Bombelli R, Ferrari M, Marino F, Rasini E, Maestroni G, et al. HPLC-ED measurement of endogenous catecholamines in human immune cells and hematopoietic cell lines. Life Sci. 2000; 68(3): 283-95.
28. Lewis MJ, Johnson DF, Waldman D, Leibowitz SF, Hoebel BG. Galanin Microinjection in the Third

Ventricle IncreasesVoluntary Ethanol Intake Alcohol. Alcohol Clin Exp Res. 2004; 28(12): 1822- 28.
29. 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.
30. Lim SW, Loh HS, Ting KN, Bradshaw TD, Allaudin ZN. Reduction of MTT to Purple Formazan by Vitamin E Isomers in the Absence of Cells. Trop Life Sci Res. 2015; 26(1): 111–20.
31. de Zegher F, Van den Bershe G, Dumoulin M, Gewillig M, Daenen W, Devlieger H. Dopamine suppresses thyroid-stimulating hormone secretion in neonatal hypothyroidism.Acta Paediatr.1995; 84(2):213-14.
32. Abedi A, Khezri SH, AbtahiFroushani SM. Evaluation of the chlorpromazine effect on experimental autoimmuneencephalomyelitis in male rats. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2017; 18(6): 91-101. [In Persian]
33. Pacheco R, Contreras F, Zouali M. The dopaminergic system in autoimmune diseases. Frontiers Immunology. 2014; 5:117.
34. Pourtayeb S, AbtahiFroushani SM. Effect of secretory factors from mesenchymal stem cell pulsed with nicotine on the neutrophils functions. Journal of Shahrekord University of Medical Sciences. 2016; 18 (4):94-105. [In Persian]
35. Shushtari N, AbtahiFroushani SM. Caffeine Augments The Instruction of Anti-Inflammatory Macrophages by The Conditioned Medium of Mesenchymal Stem Cells. Cell Journal (Yakhteh). 2017; 19(3): 415-24. [In Persian]
36. Arreola R, Alvarez-Herrera S, Pérez-Sánchez G, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Flores-Gutierrez EO, et al. Immunomodulatory Effects Mediated by Dopamine. Journal of Immunology Research. 2016;p:31.
37. Ali RA, Qureshi MA, McCorkle FM. Profile of chicken macrophage functions after exposure to catecholamines in vitro. Immunopharmacol Immunotoxicol.1994;16(4): 611-25.
38. Hasko G, Szabo C, Merkel K, Bencsics A, Zingarelli B, Kvetan V, et al. Modulation of lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha and nitric oxide production by dopamine receptor agonists and antagonists in mice. Immunol Lett.1996;49(3):143-47.
39.Gomez F, Ruiz P, Briceño F, Rivera C, Lopez R. Macrophage Fcgamma receptors expression is altered by treatment with dopaminergic drugs. Clinical Immunology. 1999;90(3):375-87.
40. Kamala Priya MR,Priya Iyer R. Anticancer studies of the synthesized gold nanoparticles against MCF 7 breast cancer cell lines. Applied Nanoscience. 2015; 5(4):443–48.

Oiginal Article

The Effect of Inhibition of Dopamine D2 Receptors on Some of the Peripheral Blood Mononuclear Cells of the Rat under Food Restriction

Noormohammadi KH[1], Babaei Balderlou F[1*], Abtahi Foroushani SM[2]

1. Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
2. Department of Microbiology, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran

Received: 16 Jan 2018 Accepted: 13 May 2018

Abstract

Background & Objective: In previous studies, the effects of food restriction on the changes in immune responses and brain dopamine content have been determined. On the other hand, it has been shown that immune cells, in addition to dopamine production, also have dopamine receptors. The purpose of this study was to evaluate the effect of inhibition of D2 dopamine receptors on several functions of monocytes of peripheral blood in rat under food restriction

Materials & methods: In this experimental study, 36 male Wistar rats (weighing 200-250 gr) were allocated into six groups (n=6), including control groups, food restriction (25%), food restriction (50%), food restriction (75%), food restriction 75% and Sulpiride and rats treated with Sulpiride. Sulpiride was injected Intracerebroventricular at a concentration of 50 µg / rat on day 21 after the study initiation. At the end, the Rats were bled and peripheral blood mononuclear cells were isolated by ficoll gradient method.

Results: Food restriction caused a significant decrease in the activity of monocyte cells of gradient of peripheral blood mononuclear cells like neutral red uptake test and respiratory burst (NBT reduction test) simultaneously with decreasing lymphocytes proliferation after stimulation with phytohemagglutinin. The Administration of Sulpiride with a 75% Food restriction resulted in the improvement of these functions of monocyte cells of gradient of peripheral blood mononuclear cells as well as lymphocyte proliferation.

Conclusion: Intracerebroventricular administration of dopamine D2 receptor antagonists (Sulpiride) effectively inhibited the effects of a severe dietary restriction on the suppression of immunity system.

Keywords: Dopamine, Peripheral blood mononuclear cells, Food restriction, Sulpiride, Rat

***Corresponding Author: : Babaei Balderlou Farrin,** Department of Biology, Faculty of Sciences, Urmia University, Urmia, Iran
E-mail: f.babaei@urmia.ac.ir
https://orcid.org/0000-0001-7358-1270