

## مقایسه اثر خوراکی کوتاه مدت ریتالین بر رفتارهای هیجانی (ترس و اضطراب) موش صحرائی نر سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین

محبوبه هادی زاده<sup>۱</sup>، غلامحسین واعظی<sup>۲\*</sup>، میترا باقری<sup>۱</sup>

۱- کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری، مرکز تحقیقات زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان، دامغان، ایران.  
۲- استاد، دکتری تخصصی علوم جانوری (گرایش فیزیولوژی)، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران.

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۵/۲۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۰۱

### چکیده

#### زمینه و هدف

ترس یک واکنش طبیعی در مقابل خطر است که مهم ترین نشانه آن عدم تحرک و فقط تنفس است. طبق تحقیقات انجام شده منطقه اصلی ترس و اضطراب آمیگدال بوده که اختلال و یا تخریب این ناحیه سبب عدم یادگیری و بیان ترس می گردد. هدف از پژوهش حاضر، مقایسه اثر خوراکی کوتاه مدت ریتالین بر رفتارهای هیجانی (ترس و اضطراب) موش صحرائی نر سالم و دیابتی شده با استرپتوزوتوسین تعریف گردید.

#### مواد و روش ها

مطالعه تجربی حاضر روی ۴۸ سر موش رت نر نابالغ در سن سه هفته در قالب ۸ گروه ۶ تایی انجام شد. گروه کنترل، گروه های شامل موش های سالم با دریافت دوزهای مختلف ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg)، گروه دیابتی، و گروه های دیابتی که دوزهای مختلف ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) را بصورت گاواژ دریافت کردند. بعد از گذشت ۷ روز (دوره کوتاه مدت) به منظور بررسی رفتارهای شبه اضطرابی و دیگر پارامترهای مرتبط با آن، موش ها در دستگاه Elevated Plus Maze مورد سنجش قرار گرفتند.

#### یافته ها

نتایج حاکی از آن بود که در گروه های سالم با افزایش دوز ریتالین، ترس، از کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل برخوردار بود. همچنین در گروه های دیابتی + ریتالین نیز با افزایش دوز ریتالین، کاهش معنی داری در ترس نسبت به گروه دیابتی مشاهده گردید.

#### نتیجه گیری

یافته های این پژوهش اثر ضد اضطرابی ریتالین (متیل فنیدیت) را اثبات می نماید.

#### کلیدواژه ها

گاواژ، اضطراب، رت

\* نویسنده مسئول: دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران، دانشکده علوم پایه.

پست الکترونیک: Gh.vaezi@yahoo.com

**■ مقدمه**

خلقی، بی‌قراری که عموماً زیر نظر پزشک قابل کنترل می‌باشند (۳).

ملزومی و همکارانش در پژوهشی مصرف خوراکی ریتالین را علت بر هم زدن تعادل آنزیم‌های کبدی و افزایش میزان آلبومین خون معرفی نمودند. تقسیم‌بندی گروه‌ها در مطالعه حاضر با تقسیم‌بندی گروه‌ها در پژوهش مذکور یکسان بود (۴).

دیابت با تولید رادیکال آزاد و آسیب به بخش‌های مختلف بدن باعث افزایش استرس و رفتارهای اضطرابی می‌شود و با توجه به ابتلای افراد دیابتی نوع یک به بیماری عدم تمرکز<sup>۷</sup>، بر آن شدیم که به بررسی اثر مصرف خوراکی ریتالین بر رفتار ترس و یا تشنج بر موش‌های سالم و دیابتی صحرائی نر نژاد ویستار بپردازیم.

**■ مواد و روش‌ها**

در مطالعه حاضر ۴۸ سر موش صحرائی نر از نژاد ویستار، با محدوده وزنی ۲۴۰-۱۸۰ گرم، انتخاب و به ۸ گروه ۶ تایی تقسیم گردیدند. حیوانات در شرایط کنترل شده (به منظور تطابق با محیط آزمایشگاه) از نظر نور (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دمای محیط ۲۲-۲۰ °C و رطوبت نسبی ۶۰-۴۰ درصد در اتاق حیوانات بدون هیچگونه محدودیت آب و غذا نگهداری شدند. شرایط نگهداری و انجام کلیه مراحل آزمایش طبق قوانین و اصول اخلاقی ثبت شده در دانشگاه تهران بوده و تقسیم‌بندی حیوانات به ترتیب زیر انجام گرفت:

- گروه کنترل شامل موش‌های سالم که همزمان با دیابتی شدن گروه‌های دیگر بافر سیترات بصورت درون صفاقی دریافت کردند.

- گروه‌های تجربی ۱ و ۲ و ۳ موش‌های سالم بودند که ریتالین را با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg بصورت گاواژ دریافت نمودند.

- گروه شم شامل موش‌های دیابتی شده با استرپتوزوتوسین با دوز ۵۵ mg/kg بود.

- گروه‌های تجربی ۴ و ۵ و ۶ از موش‌های دیابتی با دریافت دوز ریتالین ۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg بصورت گاواژ تشکیل شدند.

تمامی آزمایشات بین ساعت ۱۳-۱۰ توسط دستگاه Elevated Plus Maze و مطابق با موازین جهانی حمایت از حیوانات انجام گردید.

شرطی شدن ترس<sup>۱</sup> رفتار نیست که در تمام موجودات از حلزون تا انسان مورد مطالعه قرار گرفته است. این رفتار نوعی رفتار دفاعی است که هم بصورت غریزی و هم اکتسابی در هنگام خطر اتفاق می‌افتد. به عنوان مثال در حیات وحش در روبرو شدن یک حیوان با حیوان درنده، ممکن است فرار، بی‌حرکت شدن<sup>۲</sup> و یا حمله رخ دهد. حیوانات با نشانه‌هایی مثل بو یا صدا خطر را احساس می‌نمایند (۱). در آزمایشگاه از دستگاه الویتد پلاس میز<sup>۳</sup> (ماز بعلاوه مرتفع) برای سنجش اضطراب استفاده می‌شود. طبق تحقیقات انجام شده، عمده‌ترین نشانه ترس Freezing (عدم تحرک و فقط تنفس)، و مهم‌ترین منطقه برای ترس و اضطراب آمیگدال بوده که اختلال و یا تخریب این ناحیه سبب عدم یادگیری و بیان ترس می‌گردد (۲). لذا با توجه به اینکه ترس نوعی رفتار دفاعی در بدن است، یافتن راهی که در آن احتمال کاهش و کنترل ترس وجود داشته باشد حائز اهمیت است.

ریتالین<sup>۴</sup> با نام تجاری متیل فنیدیت<sup>۵</sup> از دسته داروهای محرک سیستم مغزی است که با اثر بر قشر مغز و تالاموس و جلوگیری از جذب مجدد دوپامین (از مواد شیمیایی مؤثر در انتقال عصبی) در سلول‌های عصبی وارد عمل می‌شود. این دارو از مشتقات گروه امفتمین‌هاست که برای درمان بیش‌فعالی، نشانه‌های خواب‌آلودگی مزمن<sup>۶</sup>، و در برخی از مبتلایان به افسردگی تجویز می‌گردد (۲).

مصرف نامناسب متیل فنیدات ممکن است موجب ایجاد تحمل قابل ملاحظه و وابستگی جسمی یا روانی نسبت به آن شود. در دوران بارداری و شیردهی باید با احتیاط مصرف شود. از عوارضی که احتمالاً نشان دهنده علائم قطع مصرف دارو بوده و نیاز به توجه پزشکی دارند، می‌توان به افسردگی روانی شدید، رفتار غیرعادی و خستگی و ضعف غیرعادی اشاره نمود. شایع‌ترین عوارض جانبی ناشی از مصرف ریتالین عبارتند از بی‌اشتهایی، تهوع، کاهش وزن، بی‌خوابی، کابوس‌های شبانه، گیجی، تحریک‌پذیری، ملال، کج

<sup>۱</sup> Fear Condition

<sup>۲</sup> Freezing

<sup>۳</sup> Elevated Plus Maze: EPM

<sup>۴</sup> Ritalin

<sup>۵</sup> Methylphenidate

<sup>۶</sup> Narcolepsy

<sup>۷</sup> Attention-Deficit Hyperactivity Disorder: ADHD



بیانگر افزایش رفتار شبه اضطرابی است. البته پارامتر درصد تعداد ورود به بازوی باز نسبت به درصد زمان سپری شده در بازوی باز دارای حساسیت کمتری در ثبت رفتار شبه اضطرابی است. پارامتر مهم دیگری که مورد سنجش قرار می‌گیرد میزان حرکت جانور یا فعالیت حرکتی بود، که بیانگر مجموع تعداد ورود به بازوی باز و بسته در زمان ۵ دقیقه است. پارامترهای ذکر شده بصورت دستی با استفاده از دستگاه کرونومتر، ثبت و با مشاهده فیلم ویدئویی ضبط شده توسط پارامترها مقایسه گردید. موش‌هایی که در محدوده وزنی مورد آزمایش نبودند از آزمایش خارج شده و چنانچه دچار بیماری خاصی بودند، آزمایش تکرار می‌شد.

#### آنالیز آماری

تمامی داده‌ها از نظر آماری با واریانس یک‌طرفه و آزمون تکمیلی Tukey، تحت نرم‌افزار آماری SPSS v.21 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای بررسی OAT%، OAE%<sup>۳</sup>، CAE%<sup>۴</sup>، Locomotor/activity% (فعالیت-حرکتی) گروه‌های مختلف طی درمان با یکدیگر مقایسه شدند. نتایج آزمایش‌ها بصورت Mean±SD گزارش شد. معیار استنتاج آماری  $P < 0.001$  و  $P < 0.05$  و  $P < 0.1$  در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

نمودار شماره ۱ نشان می‌دهد که (میانگین ± انحراف معیار) تعداد فضله در گروه‌های سالم + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) پس از مصرف خوارکی (یک هفته ریتالین) در مقایسه با گروه کنترل بافر سیترات (۲ μ l/rat) کاهش معنی‌داری را نشان داده است. همچنین در گروه‌های دیابتی + ریتالین با دوز (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) کاهش معنی‌داری در تعداد فضله مشاهده می‌شود. (علامت \* و \*\* و \*\*\* نشان دهنده معنی‌دار بودن ارتباط گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد).

#### سنجش رفتارهای شبه اضطرابی با دستگاه Elevated Plus Maze

دستگاه EPM موجود در آزمایشگاه از جنس فایبرگلاس، از چهار بازو به علامت مثبت (+) تشکیل می‌شود که طول و عرض هر کدام از بازوها ۱۰×۵۰ و صفحه مرکزی ۱۰×۱۰ سانتیمتر می‌باشد. دو بازوی باز در مقابل هم، در انتها باز بوده و فقط دارای یک لبه‌یک سانتیمتری در طول بازوها برای جلوگیری از افتادن جانور است. دو بازوی بسته دیگر با دیواره‌هایی به ارتفاع ۴۸ cm محدود شده‌اند، به گونه‌ای که موش قادر به دیدن روی دیوار با عملروی دو پایستادن نباشد. کف بازوها از جنس پلاستیک می‌باشد و دستگاه توسط پایه‌ای با ارتفاع ۸۰ cm از سطح زمین قرار دارد. نور مناسب اتاق تست توسط یک لامپ ۱۰۰ واتی واقع در ارتفاع ۱۲۰ cm در بالای دستگاه تأمین می‌گردد (۵،۶).

۵ دقیقه پس از دریافت دارو، موش در مرکز دستگاه قرار می‌گرفت و مدت زمان سنجش رفتارهای حیوان ۵ دقیقه بود که در این مدت پارامترهای زیر اندازه‌گیری شد:

تعداد دفعاتی که موش وارد بازوهای باز می‌شد. تعداد دفعاتی که موش وارد بازوی بسته می‌شد. مدت زمانی که موش در بازوی باز می‌ماند. مدت زمانی که موش در بازوی بسته می‌ماند. میزان حرکت جانور یا فعالیت حرکتی مبنای ورود و یا زمان سپری شده در هر بازو بر اساس قرارگرفتن هر چهار پای حیوان در راهروی مورد نظر بررسی گردید (۷،۸).

بر اساس بیشتر مطالعات و تحقیقات قبلی، آنچه که معیاری مناسب از رفتار شبه اضطرابی است و در نتایج آماری ذکر می‌شود عبارتند از:

۱- درصد تعداد ورود به بازوی باز (OAE%) . این مقدار عبارتست از درصد تعداد ورود به بازوی باز تقسیم بر مجموع تعداد ورود به هر دو بازو.

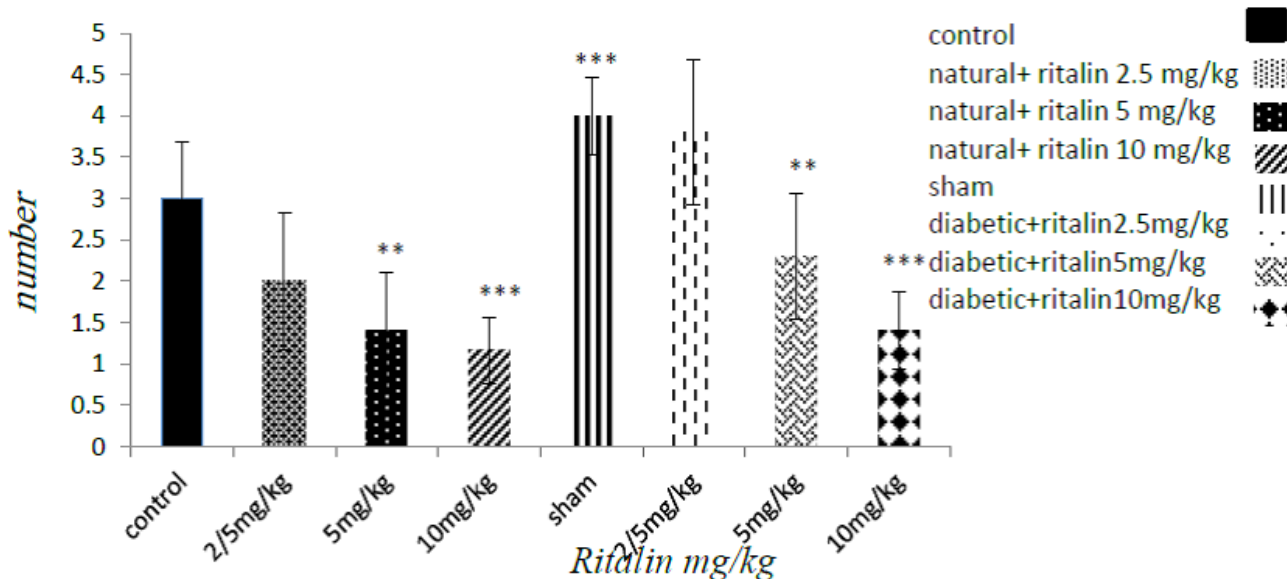
۲- درصد زمان سپری شده در بازوی باز (OAT%) که عبارتست از درصد زمان سپری شده در بازوی باز تقسیم بر مجموع زمان سپری شده در هر دو بازو. افزایش معنی‌دار در این دو پارامتر نشان دهنده کاهش رفتار شبه اضطرابی در حیوان بوده و کاهش این پارامترها

<sup>۳</sup> Entries to the Opening and Closing: CAE

<sup>۴</sup> Percent Time Spent in the Closed Arms: CAT

<sup>۱</sup> Open Arm Entries: OAE

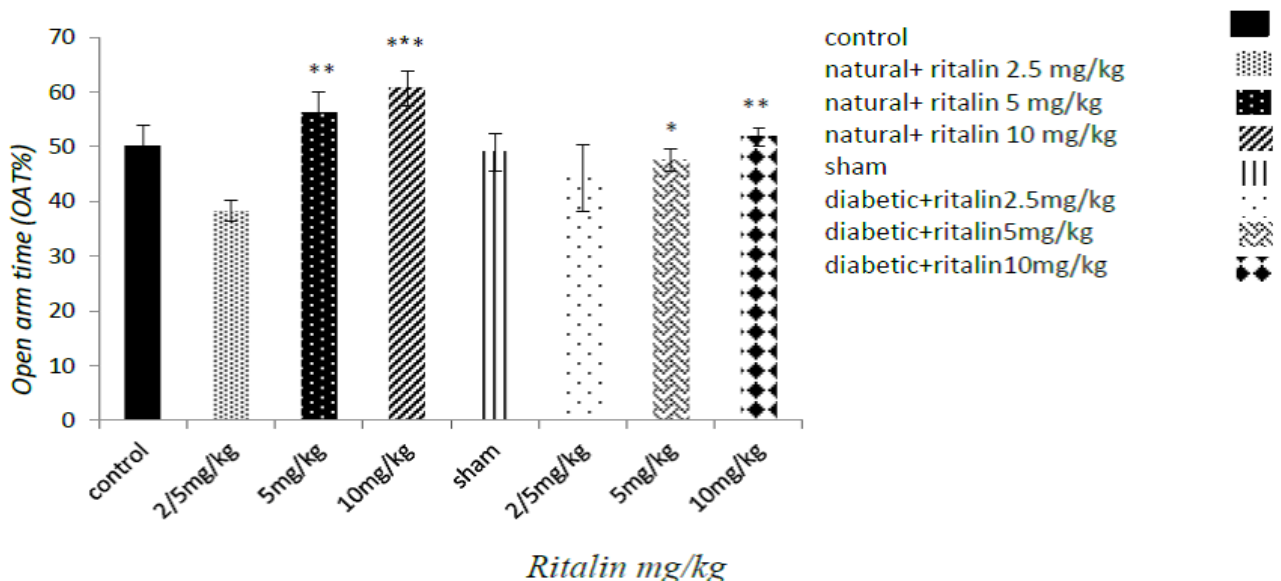
<sup>۲</sup> Time Spent in the Open Arm: OAT



نمودار شماره ۱- تعداد فضله در گروه‌های مورد ارزیابی (\* و \*\* و \*\*\* نشان دهنده معنی دار بودن ارتباط گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد)

معنی داری را نشان داده است بدین صورت که با افزایش دوز دارو در گروه‌های سالم و دیابتی، درصد ورود به بازوی نیز افزایش یافت. همچنین در گروه‌های دیابتی + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) افزایش معنی داری در درصد تعداد ورود به بازوی باز مشاهده شد.

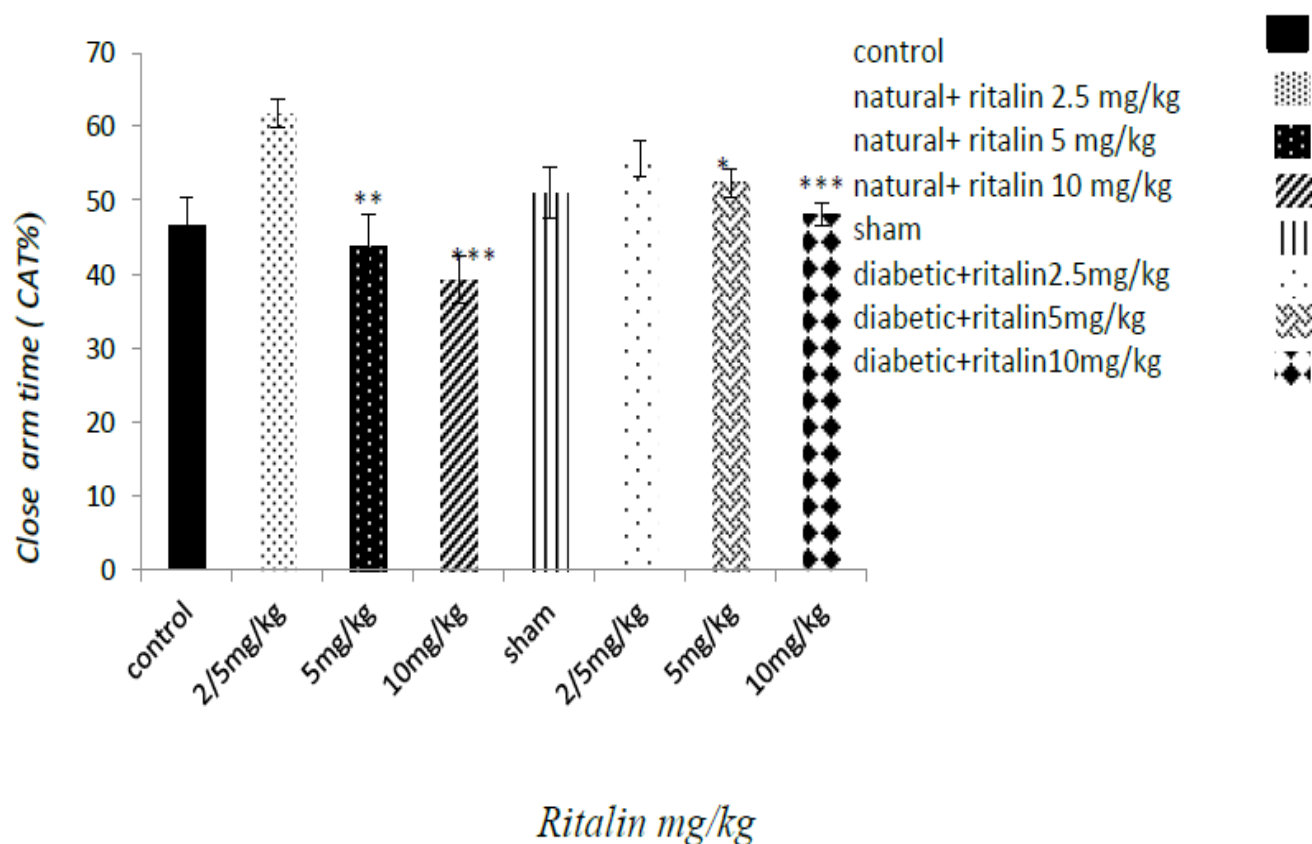
نمودار شماره ۲ حاکی از آن است که (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) درصد تعداد ورود به بازوی باز (OAE%) در گروه‌های سالم + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) پس از مصرف خوراکی (یک هفته ریتالین) در مقایسه با گروه کنترل بافر سیترات (۲  $\mu$ l/rat) افزایش



نمودار شماره ۲- درصد تعداد ورود به بازوی باز (OAE%) در گروه‌های مورد ارزیابی (\* و \*\* و \*\*\* نشان دهنده معنی دار بودن ارتباط گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد)

معنی داری داشته است که با بالا رفتن دوز دارو در گروه‌های سالم و دیابتی، درصد تعداد ورود به بازوی بسته نیز کاهش یافت. همچنین در گروه‌های دیابتی + ریتالین با دوز (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) کاهش معنی داری در درصد تعداد ورود به بازوی بسته مشاهده شد.

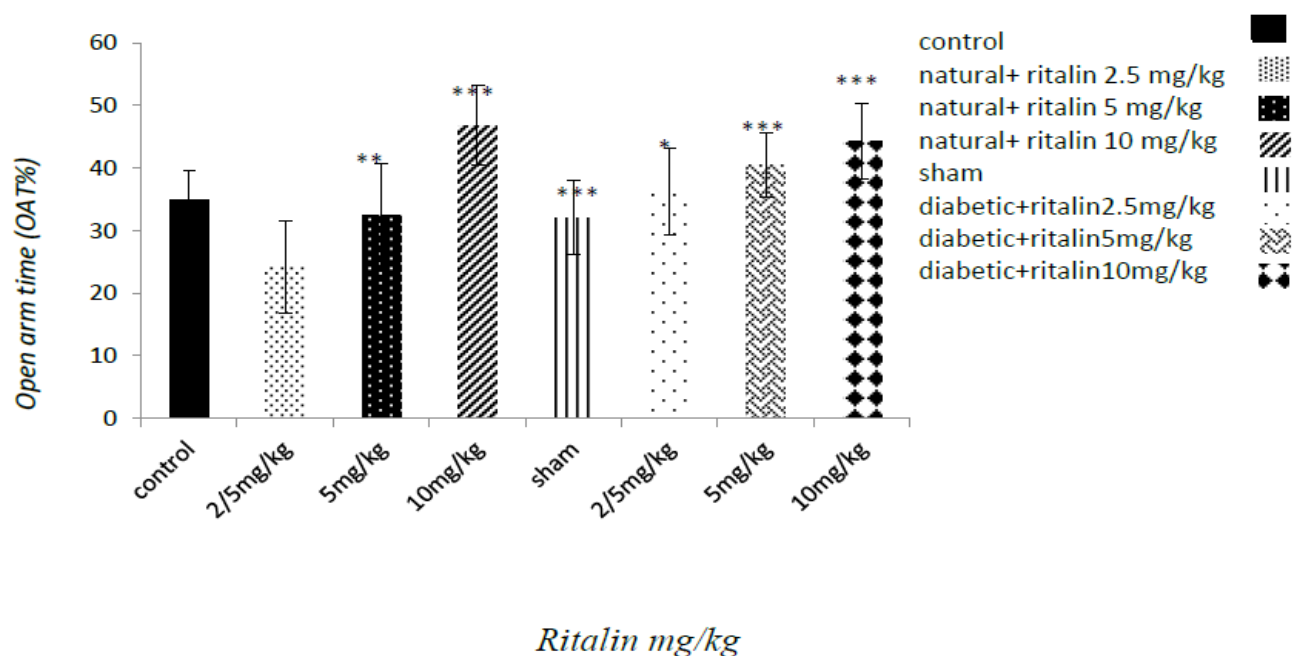
در نمودار شماره ۳ مشاهده می‌شود که (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) درصد تعداد ورود به بازوی بسته (CAT%) در گروه‌های سالم + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) پس از مصرف خوارکی (یک هفته ریتالین) در مقایسه با گروه کنترل بافر سیترات (۲  $\mu$  l/rat) کاهش



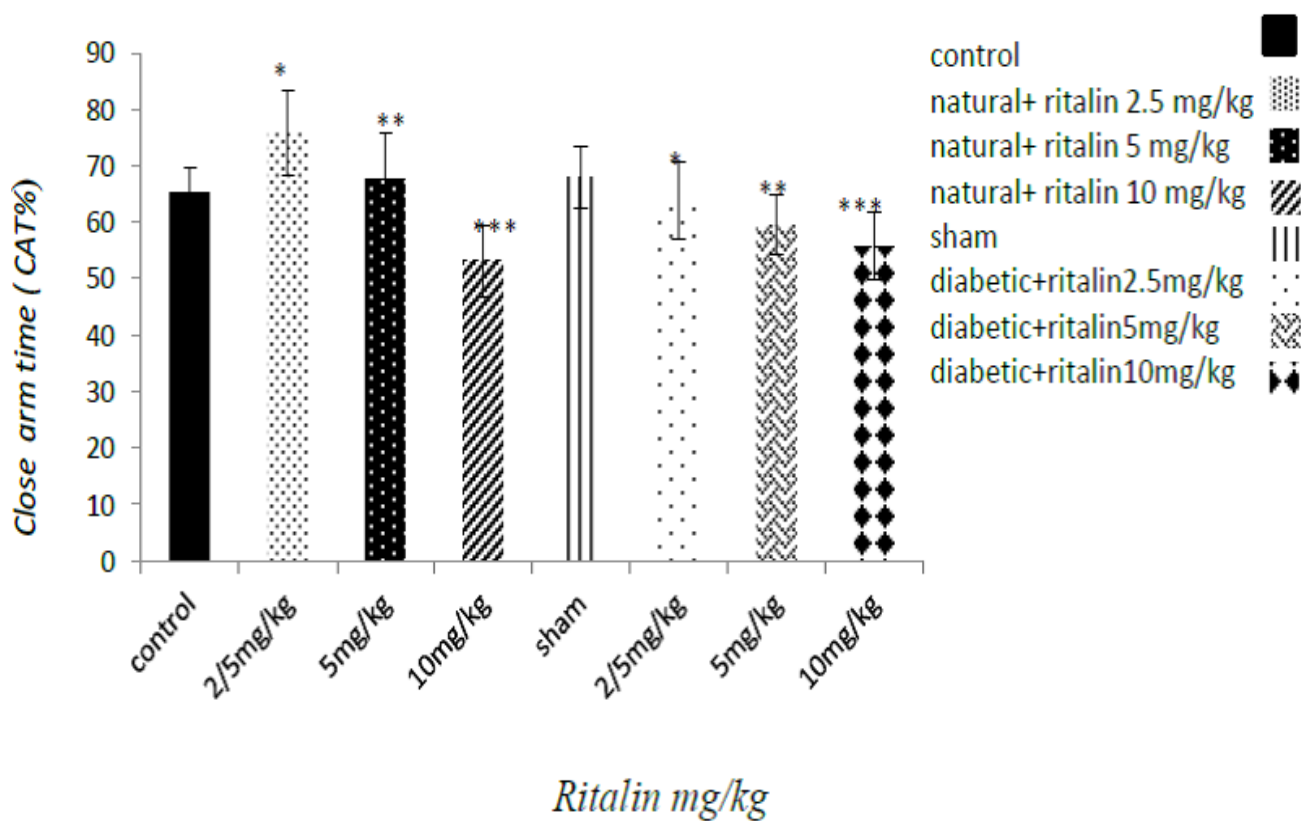
نمودار شماره ۳ - درصد تعداد ورود به بازوی بسته (CAT%) در گروه‌های مورد ارزیابی (\* و \*\* و \*\*\* نشان دهنده معنی دار بودن ارتباط گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد)

در نمودار شماره ۵ (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) درصد زمان ورود به بازوی بسته (CAT%) در گروه‌های سالم + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) پس از مصرف خوارکی (یک هفته ریتالین) در مقایسه با گروه کنترل بافر سیترات (۲  $\mu$  l/rat) کاهش معنی داری داشت که در صورت افزایش دوز دارو در گروه‌های سالم و دیابتی، درصد زمان ورود به بازوی بسته نیز کاهش می‌یافت. همچنین در گروه‌های دیابتی + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) کاهش معنی داری در درصد زمان ورود به بازوی بسته وجود دارد.

نمودار شماره ۴ نشان می‌دهد که (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) درصد زمان ورود به بازوی باز (OAT%) در گروه‌های سالم + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) پس از مصرف خوارکی (یک هفته ریتالین) در مقایسه با گروه کنترل بافر سیترات (۲  $\mu$  l/rat) افزایش معنی داری را نشان داده است که هر چه دوز دارو در گروه‌های سالم و دیابتی افزایش می‌یابد درصد زمان ورود به بازوی باز نیز افزایش یافت. همچنین گروه‌های دیابتی + ریتالین (۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg) افزایش معنی داری را در درصد زمان ورود به بازوی باز نشان داده است.



نمودار شماره ۴- درصد زمان ورود به بازوی باز (OAT%) در گروه‌های مورد ارزیابی (\* و \*\* و \*\*\* نشان دهنده معنی‌دار بودن ارتباط گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد)



نمودار شماره ۵- درصد زمان ورود به بازوی بسته (CAT%) در گروه‌های مورد ارزیابی (\* و \*\* و \*\*\* نشان دهنده معنی‌دار بودن ارتباط گروه‌های مورد بررسی در سطح  $P \leq 0.05$  و  $P \leq 0.01$  و  $P \leq 0.001$  می‌باشد)



## ■ بحث

جلوگیری نماید. این مورد وجود دو نوع سایکوز فانکشنال (ناشی از بیماری اسکیزوفرنی) و سایکوز ارگانیک (ناشی از مصرف متیل فنیدیت) را در یک بیمار نشان می‌دهد و تا حدودی با نتایج حاصل از پژوهش حاضر نیز همخوانی دارد، چراکه موش‌های ریتالین خورده جرأت و جسارت بیشتری در ورود به بازوی باز و ماندگاری در آن بازوها را داشتند (۱۱).

استرس باعث آزاد شدن اکسی‌توسین مغزی در جنس نر و ماده می‌شود. در آزمایشی در هر دو جنس پس از تزریق آنتاگونیست، گیرنده اکسی‌توسین در مغز بلاک شد. فعالیت هیپوتالاموس هیپوفیز آدرنال (HPA) بطور قابل توجهی افزایش یافت. این افزایش ناشی از استرس بوده و همینطور افزایش ترشح کورتیکو تروپین (ACTH) و کورتیکوسترون در خون موش‌های نر و ماده ملاحظه گردید. اکسی‌توسین موجب مهار محور HPA می‌شود که همسو با یافته‌های مطالعه حاضر می‌باشد و این مطلب با توجه به نمودارهای ۲ و ۳ که میزان OAT و OAE را در گروه دریافت کننده ریتالین نسبت به گروه شاهد نشان می‌دهند کاملاً محسوس می‌باشد که در این گروه‌ها شجاعت و عدم استرس کاملاً مشهود بود.

مکانیسم دقیق بروز پدیده اضطراب از بسیاری ابعاد از جمله نوروفیزیولوژی نیز حائز اهمیت است. همچنین در موش صحرایی نر، فعالیت سیستم اکسی‌توسین برای تنظیم رفتارهای جنسی خصوصاً در طول جفت‌گیری بطور مستقیم به یک رفتار مرتبط با اضطراب ضعیف مربوط است (۱۲).

همین‌طور نتایج و شواهد، سطح بالای فعالیت سیستم اکسی‌توسین مغز به عنوان یک نتیجه از فعالیت جنسی وابسته به اثر ضد اضطرابی از جفت‌گیری موفق در مردان را نشان می‌دهد. سیستم اکسی‌توسین مغز به ترویج خواب عمیق یا حرکت سریع چشم‌ها می‌پردازد. بنابراین پدیده افزایش آرامش و خواب‌آلودگی در انسان پس از فعالیت جنسی و اوج لذت جنسی به وضوح مربوط به کاهش اضطراب توسط یک سیستم OT فعال واسطه‌گری می‌شود (۱۲).

پس از اینکه OT در مغز افزایش یافت در یک منطقه مغزی بصورت محلی و لوکال ورودی با سایت‌های مختلف مغزی دارد که مرتبط با استرس و تنظیم اضطراب است که یکی از آنها آمیگدال می‌باشد. پس از آزادسازی OT فعالیت بادامه یا آمیگدال کاهش می‌یابد.

ترس از جمله اختلالاتی است که با شدت‌های متفاوتی می‌تواند موجب بروز مشکلاتی در زندگی فردی و اجتماعی انسان گردد. ترس از مواجهه با دیگران و عدم اعتماد به نفس در برخوردها و تعامل اجتماعی موجب کارایی کمتر و کاهش بازده فکری و عملی افراد می‌گردد، چه بسا افراد زنده‌ای که به دلیل احساس عدم امنیت و ترس از صحبت کردن و گفتگو با دیگران پرهیز می‌نمایند (۹).

نوروترانسمیترهای مختلفی از جمله دوپامین، سروتونین، کوله سیستوکینین، گابا، گلوتامات، در بروز رفتار ترس دخیل هستند. همچنین با مطالعه و شناسایی برخی مراکز و مسیرهای عصبی ترس و اضطراب و تأثیر نوروترانسمیترهای مختلف در این پدیده رفتاری می‌توان به نقش عمده ریتالین به عنوان تحریک کننده نوروترانسمیتر دوپامین در این پدیده رفتاری پی برد. اکسی‌توسین یکی از میانجی‌های عصبی در سیستم اعصاب مرکزی شناخته شده است که در تنظیم عواطف، مقابله با استرس و رفتارهای اجتماعی، شناخت اجتماعی در موش، انقباض عضله صاف رحم، تخلیه شیر، تولید مثل در زنان، در فاز لوتئینی تخمدان، دلبستگی همسر در موش صحرایی، رفتار مادرانه نسبت به نوزاد، رفتارهای ضد تهاجمی در رت‌های نر در برخورد با نوزادان، همین‌طور گیرنده‌های عصبی در سیستم گوارشی، جسم زرد بیضه‌ها، قلب، آمونوم، کلیه، لوزالمعده، تیموس و در سلول‌های چربی نقش دارد (۱۰).

با توجه به نتایج حاصل از مطالعه حاضر در گروه‌های موش‌های سالمی که ریتالین با دوزهای ۲/۵، ۵ و ۱۰ mg/kg بصورت گاوژ دریافت کردند افزایش معنی‌داری در میزان زمان ماندن در بازوی باز دستگاه و تردد بیشتر در بازوی باز نسبت به مابقی گروه‌ها مشاهده شد (نمودارهای شماره ۱ و ۲).

غفارنژاد و همکارانش در پژوهش خود تحت عنوان گزارش یک مورد از تزریق قرص متیل فنیدیت (ریتالین)، به بررسی تشدید علائم اسکیزوفرنیا یا اختلال روانی مجزا پرداختند. متیل فنیدیت از جمله آمفتامین‌های کلاسیک است که مصرف آن ممکن است باعث ایجاد یا تشدید علائم روان‌پریشی در بیماران اسکیزوفرنی گردد. این گزارش نشان دهنده ظهور نوعی از علائم روان‌پریشی در بیماران اسکیزوفرنی بعد از سوءمصرف متیل فنیدیت تزریقی می‌باشد که حتی درمان آنتی‌سایکوتیک بیماری زمینه نیز نمی‌تواند از بروز آن

غیاب یوهمبین در موش صحرایی نر گزارش نمودند گیرنده‌های آلفا-آدنرژیک در هسته لوکوس سرولئوس نقش تعدیلی بر پدیده اضطراب و اضطراب‌زایی اکسی‌توسین دارند و با بلوک گیرنده‌های مذکور این اثر رفع می‌گردد که در توافق با نتایج حاصل از پژوهش حاضر است (۶).

### نتیجه‌گیری

از جمله محدودیت‌های موجود تلفات در گروه‌های دیابتی به دلیل افزایش قند خون بود که برای جلوگیری از پیش آمدن تداخل در جامعه آماری، موش‌های با محدوده وزنی ۲۴۰-۲۱۰ گرم مجدداً گروه‌بندی شده و جایگزین گشتند.

طبق یافته‌ها مصرف دوزهای مختلف ریتالین باعث کاهش رفتار ترس و اضطراب شده و هر چه دوز ریتالین در موش‌های سالم و دیابتی افزایش می‌یابد، کاهش اضطراب در گروه‌های سالم+ ریتالینی و دیابتی+ ریتالینی مشاهده شد. لکن مصرف ریتالین برای افراد دیابتی نوع یک که دارای بیماری عدم تمرکز می‌باشند با توجه به نتایج حاضر بلامانع است.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات کلیه همکاران و شرکت‌کنندگان در انجام این مطالعه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

### References

1. Liu W, Liu P, Tao S, Deng Y, Li X, Lan T, et al. Berberine inhibits aldose reductase and oxidative stress in rat mesangial cells cultured under high glucose. *Arch Biochem Biophys*. 2008;475(2):128-34.
2. Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of Berberis aristata root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Ethnopharmacol*. 2009;123(1):22-6.
3. Patel MB, Mishra S. Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*. *Phytomedicine*, 2011;18(12):1045-52.

علاوه بر این سیستم‌های دیگر نوروترانسمیتری مثل سروتونین، دوپامین و اوپیوئیدها در طول فعالیت جنسی نقش فعال دارند. آمیگدال ورودی حسی در جلوی استخوان پیشانی به لیمبیک می‌دهد. لیمبیک در تعادل اضطراب نقش مهمی دارد و خروجی مشترک به ساقه مغز می‌فرستد. مدل‌های حیوانی به وضوح نشان دادند اکسی‌توسین به عنوان واسطه رفتارهای اجتماعی پیچیده، بستگی به آمیگدال دارد و فعال‌سازی آمیگدال را در انسان کاهش می‌دهد و با نقش مدولاتوری که ایفا می‌کند در شبکه عملکردی پردازش ترس و پرخاشگری و حالت‌های تهاجمی شرکت می‌یابد. این موضوع همراستا با نتایج حاصل از مطالعه حاضر است بطوریکه نمودار شماره ۳ نیز به خوبی گویای مطلب است (۱۳).

بر اساس نتایج، دوز ۱۰ mg/kg ریتالین در کاهش رفتار اضطرابی و به دنبال آن کاهش رفتار تهاجمی مؤثرین بوده، زیرا نتیجه درصد زمان ورود به بازوی باز نشان داد که ریتالین در سطح  $P \leq 0.001$  معنی‌دار بوده و طبق شواهدی که وجود داشت به نظر می‌رسد که این فاکتور با تعدیل مستقیم و غیرمستقیم محور HPA در سطح هیپوتالاموس، آمیگدال، سپتوم، پاسخ‌های رفتاری و فیزیولوژیکی به استرس را تعدیل کرده موجب کاهش ترس شده است. ریتالین در فرایند ترس در دیابتی‌ها مفید بوده چراکه با افزایش دوز دارو ترس کاهش می‌یابد.

زال‌خانی و همکاران در بررسی اثر اکسی‌توسین در هسته لوکوس سرولئوس بر اضطراب ناشی از آزمون تعارض و گل در حضور و

4. Bolbol Haghghi N, Molzemi S, Karimi Mohamadi M, Molzemi Sh. Effect of Ritalin on Blood Albumin and Liver Enzymes in Rat. *Govaresh*, 2016;20(4):237-42. [Persian]

5. Melissa D. Sinclair. A review of the physiological effects of  $\alpha 2$ -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can Vet J*. 2003;44(11):885-97.

6. Ghafarinezhad A, Kheradmand A. Reporting a Case of Injecting Methylphenidate (Ritalin) Tablets, Intensified Symptoms of Schizophrenia or Induce Separate Mental Disorder. *Addiction and Health*, 2009;1(2):111-14.





7. Zalkhani S, Kesmaty M, Zanganeh F, Rasekh Abdorahman. [Survey of interaction between oxytocin and opioid system in the core of the LC on acute pain in rats]. *J Endocrinol Metab.* 2007;9(1):61-7. [Persian]
8. Wang GJ, Volkow ND, Fowler JS, Ferrieri R, Schlyer DJ, Alexoff D, et al. Methylphenidate decreases regional cerebral blood flow in normal human subjects. *Life Sci.* 1994;54(9):PL143-6.
9. Simon AB, Gorman JM. Advances in the treatment of anxiety: targeting glutamate. *NeuroRx.* 2006;3(1):57-68.
10. Almada RC, Albrechet-Souza L, Brandão ML. Further evidence for involvement of the dorsal hippocampus serotonergic and gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic pathways in the expression of contextual fear conditioning in rats. *J Psychopharmacol.* 2013;27(12):1160-8.
11. Adetti R, Bertolini A. Oxytocin stimulates lordosis behavior in female rats. *Neuropeptides,* 1985;6(3):247-53.
12. Sanders G, Freilicher J, Lightman SL. Psychological stress of exposure to uncontrollable noise increases plasma oxytocin in high emotionality women. *Psychoneuroendocrinology,* 1990;15(1):47-58.
13. Carlson PJ, Singh JB, Zarate CA, Drevets WC, Manji HK. Neural circuitry and neuroplasticity in mood disorders: insights for novel therapeutic targets. *NeuroRx.* 2006;3(1):22-41.

## Comparison of Short-Term Effect of Oral Ritalin on Emotional Behaviors (Fear and Anxiety) of Healthy and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats

Mahbobeh Hadizadeh<sup>1</sup>, Gholam Hassan Vaezi<sup>\*2</sup>, Mitra Bagheri<sup>1</sup>

1- MSc of Animal Physiology, Research Center of Biology, Faculty of Science, Islamic Azad University Damghan Branch, Damghan, Iran.

2- Professor, Animal Science PhD (Physiology), Islamic Azad University, Science and Research Branch of Tehran, Tehran, Iran.

Received Date: 2016/02/20

Accepted Date: 2016/08/10

### Abstract

#### Introduction and Aims

Fear is a normal reaction to dangers the main form of which is freezing (immobility and only breathing). According to the studies conducted, the main area of fear is amygdala the disruption or destruction of which will result in lack of learning and expressing fear. The aim of this study was to compare the short-term effect of oral Ritalin on emotional behaviors (fear and anxiety) in healthy and streptozotocin-induced diabetic male rats.

#### Materials and Methods

This experimental study was conducted on 48 immature male rats of about 3 weeks of age, classified into 8 groups of 6; namely the control group, groups of healthy rats with various doses of Ritalin (2.5, 5 and 10 mg/kg), the diabetic group and diabetic groups with various doses of Ritalin (2.5, 5 and 10 mg/kg) received via oral gavage. After 7 days (the short-term period), to investigate anxiety-like behaviors and other parameters related to it, rats were evaluated in Elevated Plus Maze (EPM).

#### Results

Results showed that in healthy groups, the higher was the dose of Ritalin, the more significant decrease was observed in fear relative to control group. In addition, in diabetic+Ritalin groups, the higher was the dose of Ritalin, the more significant decrease in fear was observed relative to diabetic group.

#### Conclusion

According to the findings, the anti-anxiety effect of Ritalin (methylphenidate) can be confirmed.

#### Keywords

gavage, anxiety, rats

\* **Corresponding Author:** Islamic Azad University, Science and Research Branch of Tehran, Faculty of Science.

Email: Gh.vaezi@yahoo.com