

Effect of Simultaneous Use of Ritalin with Grape Seed Extract on Passive Avoidance Learning in Adult Male Rats

Karimizadeh Moneh T¹, Hosseini SE^{1*}

1. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shiraz Branch, Islamic Azad University, Shiraz, Iran

* *Corresponding author.* Tel: +989171183917 Fax: +987143311172 E-mail: ebrahim.hossini@yahoo.com

Received: Mar 10, 2016

Accepted: Aug 31, 2016

ABSTRACT

Background & objectives: Ritalin is one of the drugs used in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). This study aimed to investigate the comparative effect of Ritalin with grape seed extract on passive avoidance learning in adult male rats.

Methods: In this experimental study, 40 adult male Wistar rats divided randomly into 5 groups of 8 rats including control, sham and three experimental groups. The control group received no treatment. The sham group received 1 ml of distilled water per day. At the same time the experimental groups received 100 mg/kg grape seed extract, 1 mg/kg Ritalin or 100 mg/kg grape seed extract together with 1 mg/kg of Ritalin by gavage for 28 days. For measuring the amount of avoidance learning, Shuttle box was used. Data analyzed by ANOVA and consistent Tukey's tests using SPSS-18 software and $p < 0.05$ considered as significant.

Results: The results showed that Ritalin decreases the passive avoidance learning, while the grape seed extract alone or together with Ritalin increases passive avoidance learning.

Conclusion: The outcome of this research shows that taking Ritalin leads to decreasing passive avoidance learning. However, the simultaneous taking Ritalin with grape seed extract inhibits the Ritalin effect and increasing the learning.

Keywords: Ritalin; Grape Seed; Passive Avoidance Learning; Rat.

اثر مصرف همزمان ریتالین با عصاره هسته انگور بر یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی نر بالغ

طوبی کریمی زاده مونه^۱، سید ابراهیم حسینی^{۱*}

۱. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز، شیراز، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۱۷۱۱۸۳۹۱۷ فاکس: ۰۷۱۴۳۳۱۱۱۷۲ پست الکترونیک: ebrahim.hossini@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: ریتالین از داروهایی است که در درمان اختلال کمبود توجه و بیش‌فعالی مورد استفاده قرار می‌گیرد. هدف این مطالعه بررسی اثر مقایسه‌ای مصرف ریتالین با عصاره هسته انگور بر یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی نر بالغ بود.

روش کار: این مطالعه یک مطالعه تجربی بود که بر روی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ که به صورت تصادفی به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و سه دسته تجربی تقسیم شدند، انجام گرفت. گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند. گروه شاهد نیز یک میلی‌لیتر آب مقطر را در هر روز، دریافت نمودند. گروه‌های تجربی به ترتیب ۱۰۰ mg/kg عصاره هسته انگور، ۱ mg/kg ریتالین و ۱۰۰ mg/kg عصاره هسته انگور به همراه ۱ mg/kg ریتالین دریافت داشتند. تجویزها برای ۲۸ روز و به صورت گاواژ انجام گرفت. برای اندازه‌گیری میزان یادگیری احترازی از دستگاه شاتل باکس استفاده گردید. داده‌ها با کمک آزمون‌های آماری ANOVA و پی‌گیری توکی و با کمک نرم افزار SPSS-18 ارزیابی گردید و معناداری اختلاف داده‌ها در سطح $p < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد ریتالین باعث کاهش یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شود در حالی که عصاره هسته انگور به تنهایی و همراه با ریتالین باعث افزایش یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شود.

نتیجه‌گیری: مصرف ریتالین باعث کاهش یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شود در حالی که مصرف همزمان ریتالین با عصاره هسته انگور مانع اثر ریتالین و افزایش یادگیری می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: ریتالین، هسته انگور، یادگیری اجتنابی غیرفعال، موش صحرایی

پذیرش: ۱۳۹۵/۰۶/۱۰

دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۲۰

مقدمه

یادگیری، یکی از تکامل یافته‌ترین اعمال سیستم عصبی مرکزی می‌باشد، که باعث افزایش فعالیت سیناپسی در مسیر هیپوکامپ- قشر پره فرونتال می‌شود [۱]. یادگیری احترازی غیرفعال که اساس آن برقراری ارتباط بین دو محرک شرطی و غیرشرطی است، شامل سه مرحله عادت، آموزش و به‌خاطرآوری می‌باشد و با توجه به نتایج حاصل از تحقیقات روشن شده است که هسته عصبی آمیگدال به عنوان بخشی از سیستم لیمبیک در ذخیره این نوع از یادگیری

دخالیت دارد [۲]. اکستازی یا متیل فنیدیت (MDMA)^۱ باعث مهار انتقال دهنده سروتونین می‌شود و از طریق مهار بازجذب نوروترانسمیترهای دوپامین و نوراپی نفرین باعث افزایش میزان در دسترس این نوروترانسمیترها می‌گردد [۳]. ریتالین دارویی است که باعث افزایش دوپامین و نوراپی نفرین در فضاهای سیناپسی می‌شود [۴]. اختلال بیش‌فعالی و کم‌توجهی یا ADHD جزو شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی کودکان و نوجوانان می‌باشد، به

^۱ 3,4-methylenedioxymethamphetamine

طوری که بیش از ۷ درصد از کودکان در سنین مدرسه در امریکا به دلیل ابتلا به اختلال ADHD از داروهایی نظیر ریتالین استفاده می‌کنند [۵]. همچنین مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که میلیون‌ها نفر در سراسر جهان نیز در جهت افزایش اعمال شناختی خود از ریتالین استفاده می‌کنند [۶،۵]. متیل فنیدیت مهم‌ترین داروی مورد استفاده در درمان اختلال ADHD است که از آن در جهت افزایش اعمال شناختی و ایجاد نشاط و لذت و حتی لاغر شدن نیز استفاده می‌شود [۷]. نشان داده شده است که ریتالین احتمالاً به دلیل ایجاد استرس اکسیداتیو باعث برهم‌خوردن تعادل آنزیم‌های کبدی و افزایش آنزیم‌های آسپاراتات آمینوترانسفراز و آلانین آمینوترانسفراز می‌شود [۸]. نشان داده شده است که متیل فنیدیت از طریق اثر بر روی بیان ژن‌ها تأثیرات خود را اعمال می‌کند [۹]. مطالعات حیوانی نشان داده‌اند که مصرف ریتالین در سنین رشد و نمو باعث بروز اختلالات رفتاری می‌شود [۱۰]. انگور گیاهی با نام علمی *Vitis vinifera L* از خانواده Vitaceae است که منشأ آن ناحیه شمال غرب ایران می‌باشد [۱۱]. دانه‌های انگور دارای فلاونوئیدهای زیادی از جمله اسید گالیک، اپیکاتچین، گالوکاتچین، اپیگالوکاتچین و پروسیانیدین‌های بسیار پلیمریزه شده می‌باشند [۱۲]. نتایج حاصل از یک بررسی نشان داد که کاتچین، کافئین و اسید گالیک دارای اثر مهاری بر واکنش گلایک شدن آلبومین هستند و در این میان، کاتچین دارای بیش‌ترین اثر مهاری است [۱۳]. نتایج یک مطالعه دیگر نشان داد که عصاره تفاله انگور سرشار از ترکیبات پلی فنلیک می‌باشد که با دارا بودن خواص آنتی‌اکسیدانی قوی از آسیب به DNA جلوگیری می‌کند [۱۴]. نشان داده شده است که اسید گالیک که از ترکیبات فلاونوئیدی موجود در هسته انگور، چای و برخی از گیاهان دیگر می‌باشد از آنتی‌اکسیدان‌های قوی به حساب می‌آید [۱۵]. برخی از مطالعات نشان داده‌اند که عصاره هسته انگور که

دارای اسید گالیک فراوان است در درمان بیماری‌های ایسکمی هیپوپرفیوژن و پارکینسون مفید بوده و باعث افزایش زمان تأخیر در پایین آمدن از سکو در حافظه اجتنابی غیرفعال می‌گردد [۱۶،۱۷]. اسید گالیک می‌تواند از سد خونی مغزی عبور نماید و عملکرد نورونی را در نواحی التهابی مغز و آسیب دیده مغزی ناشی از کم‌خونی موضعی را بهبود بخشد و باعث افزایش شناخت و تقویت برنامه ریزی کاربردی در اختلالات عصبی گردد [۱۸]. مصرف انگور قرمز باعث کاهش معنی‌دار فشارخون دیاستولی می‌شود [۱۹]. مصرف طولانی‌مدت عصاره انگور سیاه، می‌تواند در برابر دیابت و عوارض ناشی از آن به‌ویژه لاغری مؤثر باشد [۲۰]. نشان داده شده است که فعالیت آنتی‌اکسیدانی دانه انگور و پلی‌فنول‌های آب انگور از آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین‌های E، C و بتاکاروتن بیشتر می‌باشد [۲۱]. فعالیت آنتی‌اکسیدانی ممکن است یک عامل کمک‌کننده مهم در نقش پلی‌فنول‌های دانه انگور در کاهش اثرات مضر التهابات و صدمات مغزی باشد [۲۲]. اگر چه محرک‌های روانی نظیر کواکائین، آمفتامین، متیل فنیدات، modafinil و کافئین معمولاً برای بهبود توجه و شناخت تجویز می‌شوند، اما به دلیل ایجاد اعتیاد توانایی زیادی در کاهش دادن اختلالات شناختی ندارند [۲۳]. نظر به اینکه میلیون‌ها نفر در سراسر دنیا برای درمان اختلالاتی نظیر نارکولپسی، ADHD و یا در جهت کسب لذت از ریتالین استفاده می‌نمایند که بدون شک این دارو دارای اثرات جانبی فراوانی بر ساختارهای مختلف بدن از جمله سیستم‌های درگیر در فرایند حافظه و یادگیری می‌باشد و چون تاکنون مطالعه چندانی در رابطه با اثر مصرف همزمان عصاره هسته انگور و ریتالین بر روی حافظه اجتنابی غیرفعال صورت نگرفته است، لذا این مطالعه با هدف بررسی اثر مصرف هم‌زمان ریتالین با عصاره هسته انگور بر روی حافظه اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی نر بالغ انجام گرفت.

روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی بود که در سال ۱۳۹۴ در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد شیراز انجام شد. در این تحقیق از ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۹۰ گرم استفاده شد که در دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگه‌داری شدند. در این بررسی نمونه‌ها به ۵ گروه ۸ تایی شامل گروه‌های کنترل، شاهد و سه دسته تجربی تقسیم شدند. پروتکل این تحقیق براساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. در این تحقیق گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و گروه شاهد نیز روزانه به مدت ۲۸ روز یک میلی‌لیتر آب مقطر را به صورت گاوآژ دریافت نمودند. سه گروه تجربی نیز همزمان و به مدت ۲۸ روز به ترتیب، 100 mg/kg عصاره هسته انگور [۱۷]، 1 mg/kg ریتالین تهیه شده از شرکت سیگما و 100 mg/kg عصاره هسته انگور به همراه 1 mg/kg ریتالین را به صورت گاوآژ دریافت داشتند [۲۴، ۸]. در این پژوهش جهت تهیه عصاره هسته انگور در ابتدا به مقدار کافی انگور از باغات شهرستان شیراز تهیه گردید و پس از جداسازی دانه‌های انگور، به مدت ۷ روز دانه‌های جدا شده دور از نور آفتاب خشک گردیدند. سپس دانه‌های خشک شده به کمک آسیاب برقی به صورت پودر درآمدند. پودر حاصله در حلال هیدروالکلی اتانول ۷۰ درصد به مدت ۷۲ ساعت قرار داده شده و در نهایت عصاره توسط صافی از حلال جدا گردید و با کمک دستگاه روتاری، تغلیظ گردید [۲۵]. در این پژوهش برای بررسی رفتار یادگیری اجتنابی غیرفعال از دستگاه شاتل باکس استفاده گردید. این دستگاه از دو بخش جعبه آموزش و بخش کنترل کننده تشکیل گردیده است. جعبه آموزش دارای دو محفظه کوچک‌تر مساوی، تاریک و روشن است که به وسیله

یک درب گیوتینی از یک دیگر جدا شده‌اند و در کف نیز دارای میله‌های فولادی با قطر $2/5$ میلی‌متر و با فاصله ۱ سانتی‌متر از یکدیگر می‌باشند. میله‌های موجود به طور یک در میان به قطب‌های مثبت و منفی جریان برق متصل می‌شوند و در قسمت داخلی دیواره‌های انتهایی در محفظه روشن لامپ باریکی تعبیه شده است. بخش کنترل کننده نیز دارای پیچ‌های تنظیم کننده مدت زمان روشن ماندن لامپ، مدت زمان برقراری شوک و میزان شوک از نظر فرکانس می‌باشد. در این پژوهش ابتدا برای عادت دادن، حیوانات را در بخش روشن دستگاه پشت در گیوتینی قرار داده و پس از گذشت زمان ۳۰ ثانیه، زمانی که سر حیوان به سمت درب می‌چرخید، درب گیوتینی به آرامی باز می‌شد و به حیوانات اجازه ورود به بخش تاریک داده می‌شد و بلافاصله درب بسته می‌گردید و سپس حیوانات را از قسمت تاریک برداشته، به قفس انتقال داده می‌شدند. این مرحله پس گذشت ۳۰ دقیقه و در ۳ مرحله تکرار گردید. ۳۰ دقیقه پس از جلسه سازش یافتن، اکتساب یادگیری انجام گردید که برای هدایت آسان‌تر شوک الکتریکی، پاهای حیوانات به سرم فیزیولوژیک آغشته و سپس آن‌ها در بخش روشن قرار داده شدند، ۳۰ ثانیه بعد درب گیوتینی را باز نموده و به محض ورود حیوانات به بخش تاریک درب بسته شده و شوک ملایمی به میزان ۱ میلی‌آمپر و به مدت ۵ ثانیه و با فرکانس ۵۰ هرتز به پاهای حیوان وارد می‌گردید و فرصت داده می‌شد تا حیوانات از بخش تاریک خارج گردند و بعد از ۳۰ ثانیه حیوانات از بخش روشن گرفته شده و به قفس برگردانده شده و ۲ دقیقه بعد رفتار حیوانات همانند قبل آزمایش می‌گردید و عدم ورود به قسمت تاریک مدت ۲۰ ثانیه به منزله اکتساب موفقیت‌آمیز در نظر گرفته می‌شود، در غیر این صورت درب بسته شده و حیوان برای بار دوم شوک دریافت می‌نماید. در این مطالعه ۲۴ ساعت بعد از آموزش، موش‌ها تحت آزمون به

بحث

نتایج این بررسی نشان داد که ریتالین باعث کاهش یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شود در حالی که عصاره هسته انگور به تنهایی و همراه با ریتالین باعث افزایش یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌شود. هم سو با نتایج این بررسی داده‌های یک مطالعه دیگر نیز نشان داد که در افراد مصرف‌کننده مت‌آمفتامین و حتی در کسانی که مصرف این ترکیب شیمیایی را ترک کرده‌اند در حافظه کارکردی و آینده نگر نسبت به افراد غیرمصرف‌کننده نقصان معناداری دیده می‌شود [۲۷]. در یک بررسی دیگر نیز نشان داده شده است که در مصرف‌کنندگان مت‌آمفتامین حجم لوب پیشانی که یکی از مراکز مهم حافظه و یادگیری در مغز به حساب می‌آید، کاهش می‌یابد [۲۸]. در حالی که مطالعات نشان داده‌اند که عصاره هسته انگور باعث بهبود آسیب مغزی ناشی از کم‌خونی موضعی می‌شود [۱۸]، لذا در پژوهش حاضر نیز احتمالاً ریتالین با ایجاد آسیب مغزی باعث کاهش حافظه اجتنابی شده است اما در گروه دریافت‌کننده ریتالین همراه با عصاره هسته انگور، از یک طرف ترکیبات موجود در عصاره، از اثرات مخرب ریتالین بر بافت مغزی جلوگیری کرده و از طرف دیگر با توجه به اثر ترکیبات موجود در عصاره هسته انگور در تقویت حافظه اجتنابی غیرفعال [۱۷] عصاره هسته انگور نه تنها مانع اثر ریتالین در کاهش حافظه شده است، بلکه منجر به تقویت شدید حافظه اجتنابی غیرفعال نیز گردیده است. استفاده طولانی مدت از ریتالین با آسیب‌های شناختی همراه است [۲۹] که ممکن است حاصل اثرات اختلال در چندین سیستم نوروترانسمیتری از جمله سیستم‌های دوپامینرژیک، سروتونرژیک، نورآدرنرژیک و گلوتامانرژیک در قشر مغز باشد [۳۰، ۳۱، ۸]. نشان داده شده است که بین یادگیری و به خاطر آوری و کاهش دوپامین در ناحیه استریاتال در مصرف‌کنندگان متامفتامین ارتباط وجود دارد [۳۲].

خاطر آوری قرار گرفتند. بدین صورت که ابتدا حیوانات در قسمت روشن قرار داده شدند و پس از گذشت ۳۰ ثانیه با باز شدن درب گیوتینی، زمان قبل از ورود (زمان تاخیر) برای اولین بار به داخل بخش تاریک (STL)^۱ برای گروه‌های مختلف اندازه‌گیری و ثبت گردید. لازم به ذکر است که هرچه STL بیشتر باشد بیانگر حافظه قوی‌تر می‌باشد [۲۶]. سپس داده‌های به دست آمده با استفاده از آزمون‌های تجزیه واریانس یک طرفه و پیگیری توکی و با کمک نرم افزار SPSS-18 تجزیه و تحلیل شدند و در تمام موارد اختلاف بین گروه‌ها در سطح $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف طولانی مدت ریتالین باعث کاهش معنادار یادگیری اجتنابی غیرفعال در سطح $p < 0.01$ نسبت به گروه کنترل می‌گردد. همچنین نتایج این بررسی نشان داد که عصاره هسته انگور به تنهایی و همراه با ریتالین باعث افزایش معنادار حافظه اجتنابی غیر فعال نسبت به گروه کنترل و همچنین گروه دریافت‌کننده ریتالین به تنهایی در سطح $p < 0.01$ می‌شود (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه میانگین زمان تأخیر بین گروه‌های تجربی با گروه کنترل بر حسب ثانیه (خطای معیار میانگین ± میانگین)

مقوله	میانگین زمان تأخیر بر حسب ثانیه
گروه کنترل	۹/۶۴ ± ۲/۰۶
گروه شم	۱۰/۹۸ ± ۳/۰۷
گروه تجربی ۱ (عصاره هسته انگور)	۲۲/۱۳ ± ۶/۶۰ *
گروه تجربی ۲ (ریتالین)	۲/۷۸ ± ۰/۸۳ *** &
گروه تجربی ۳ (ریتالین + عصاره هسته انگور)	۲۳/۰۳ ± ۳/۹۸ *

* نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.01$ بین گروه مورد نظر با گروه کنترل است.
** نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.001$ بین گروه مورد نظر با گروه کنترل است.
& نشان دهنده تفاوت معنادار در سطح $p < 0.01$ بین گروه مورد نظر با گروه تجربی ۳ و ۱ است.

^۱ Strep-Through Latency

از طرف دیگر نشان داده شده است که مصرف ریتالین باعث افزایش دوپامین در دسترس فضاهای سیناپسی و در نهایت باعث کاهش میزان این نوروترانسمیتر در مغز می‌شود [۴] و از آنجا که ترکیباتی نظیر اسید گالیک که در هسته انگور نیز به وفور دیده می‌شود، از این قبیل اثرات ریتالین جلوگیری می‌نمایند [۱۶]. لذا احتمالاً در پژوهش حاضر نیز عصاره هسته انگور، با داشتن فعالیت آنتی‌اکسیدانی قوی نه تنها مانع اثر مخرب ریتالین بر حافظه شده است، بلکه منجر به تقویت آن نیز گردیده است. استفاده از مت‌آمفتامین باعث آسیب‌های وسیعی در بسیاری از نواحی مغز از قبیل جسم مخطط، قشر پیش‌پیشانی و سینگولای پیشین و آمیگدال می‌گردد و آسیب به آمیگدال ممکن است در نقص شناختی و اختلال در حافظه مشاهده شده در افراد وابسته به مت‌آمفتامین دخیل باشد [۳۳]. در فرایند حافظه و یادگیری نوروترانسمیترهای استیل‌کولین و دوپامین دارای نقش کلیدی هستند، به طوری که مطالعه دیگر محققین این مطالعه، نشان داد که داروی تری‌هگزی‌فنیدیل به عنوان آنتاگونیست استیل‌کولین و موسیقی آرام به ترتیب با مهار و افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک، ترجیح مکان شرطی القا شده با مورفین را کاهش و افزایش می‌دهند [۳۴]. در یک بررسی دیگر نیز نشان داده شده است که بوسپیرون به عنوان آگونیست نوروترانسمیترسروتونین باعث تقویت اعمال شناختی می‌شود [۳۵]. لذا با توجه به نقش ریتالین در کاهش ذخایر دوپامینی مغز و هم‌چنین نقش آن در مهار انتقال دهنده سروتونین، کاهش یادگیری در حیوانات تحت تیمار با ریتالین قابل توجیه است. هم‌سو با نتایج این مطالعه، بررسی دیگر محققین مطالعه حاضر نشان داد که تجویز اسید گالیک در موش‌های صحرایی دچار ایسکمی مغزی باعث افزایش حافظه اجتنابی غیرفعال می‌شود [۳۶]. بالو و همکاران نشان داده‌اند که اختلال حافظه در موش‌های پیر، با استفاده از

عصاره دانه انگور بهبود می‌یابد که این اثر به خواص آنتی‌اکسیدانی پلی‌فنول‌هایی نظیر اسید گالیک که در هسته انگور به وفور دیده می‌شود نسبت داده شد [۳۷]. با توجه به آن که مصرف طولانی مدت ریتالین باعث ایجاد استرس اکسیداتیو می‌شود [۸] و از آنجا که بررسی‌های اخیر نیز نشان داده‌اند که مصرف خوراکی اسید گالیک به عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانت باعث کاهش فعالیت اکسیدانت ناشی اختلالات نورودژنراتیو تجربی نظیر آلزایمر و پارکینسون و تقویت حافظه کوتاه مدت و بلندمدت و همچنین فعالیت حرکتی در این حیوانات می‌شود [۳۲، ۳۸]. لذا کاهش یادگیری اجتنابی در حیوانات دریافت‌کننده ریتالین به تنهایی احتمالاً به دلیل ایجاد استرس اکسیداتیو و افزایش میزان یادگیری اجتنابی در گروه دریافت‌کننده عصاره دانه انگور همراه با ریتالین نیز احتمالاً به دلیل ظرفیت بالای آنتی‌اکسیدانی عصاره دانه انگور می‌باشد. مدارک اخیر موید این مطلب هستند که فلاونوئیدهایی نظیر اسید گالیک با اثر بر مغز پستانداران باعث تقویت اعمال شناختی می‌شوند [۳۹]. یافته‌های یک مطالعه نشان داد که اسید گالیک کاهش معنی‌دار حافظه در موش‌های دیابتی شده را جبران می‌نماید [۴۰]. از گذشته ثابت شده است که عصاره دانه انگور دارای فواید بی‌شماری از جمله آنتی‌اکسیدان، ضد التهاب، ضد سرطان، مهارکننده تجمع پلاکت‌ها و جالب اینکه مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده‌اند که مصرف انگور شیوع اختلالات عصبی وابسته به سن شامل دژنراسیون ماکولا و دمانس را کاهش می‌دهد و همچنین نشان داده شده است که تجویز طولانی مدت مکمل‌های غذایی حاوی پلی‌فنول‌ها عملکرد شناختی را در موش‌های پیر بهبود می‌بخشند [۴۱]. آنتی‌اکسیدان‌ها از اعمال رادیکال‌های آزاد جلوگیری می‌کنند و احتمال می‌رود که بتوانند باعث تقویت حافظه فضایی و افزایش یادگیری شوند [۴۲]. لذا با توجه به آن که عصاره هسته انگور غنی از ترکیبات

انگور باعث تقویت یادگیری اجتنابی غیرفعال می‌گردد و از اثرات منفی ریتالین بر این نوع یادگیری جلوگیری می‌نماید. لذا توصیه می‌شود بیماران که جهت درمان و یا به هر دلیل دیگر از ریتالین استفاده می‌کنند، به منظور تقویت حافظه خویش، همزمان از هسته انگور نیز استفاده نمایند.

آنتی اکسیدان می‌باشد، احتمالاً این عصاره از طریق فعالیت آنتی اکسیدانی باعث تقویت حافظه اجتنابی غیرفعال گردیده است.

نتیجه گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که مصرف مزمن ریتالین باعث کاهش یادگیری اجتنابی غیرفعال در موش‌های صحرایی می‌شود، در حالی که مصرف عصاره هسته

References

- 1- Laroche S, Davis S, Jay TM. Plasticity at hippocampal to prefrontal cortex synapses: dual roles in working memory and consolidation. *Hippocampus*.2000; 10(4): 438-46.
- 2- El-Sherif Y, Hogan MV, Tesoriero J, Wieraszko A. Factors regulating the influence of melatonin on hippocampal evoked potentials: comparative studies on different strains of mice. *Brain Res*. 2002 Aug; 945(2): 191-201.
- 3- Hysek CM, Simmler LD, Schillinger N, Meyer N, Schmid Y, Donzelli M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of methylphenidate and MDMA administered alone or in combination. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014 Mar;17(3):371-81.
- 4- Sadasivan S, Pond BB, Pani AK, Qu C, Jiao Y, Smeyne RJ. Methylphenidate Exposure Induces Dopamine Neuron Loss and Activation of Microglia in the Basal Ganglia of Mice. *PLoS One*. 2012;7(3):e33693.
- 5- Kollins SH. ADHD, substance use disorders, and psychostimulant treatment: current literature and treatment guidelines. *J Atten Disord*. 2008 Sep;12(2):115-25.
- 6- Wilens E, Adler LE, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, et al. Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2008 Jan; 47(1):21–31
- 7- Moharari F, Soltanifar A, Mokhber N, Pasandideh M, Samadi R, Soltanifar A. A double-blind, randomized comparison of efficacy and side effects of bupropion versus methylphenidate in children with ADHD. *J Sabzevar Univ Med Sci*. 2012;19(3):228-237. [Full text in Persian]
- 8- Bolbol Haghighi N, Molzemi S, Karimi Mohamadi M, Molzemi S. Effect of ritalin on blood albumin and liver enzymes in rat. *Govareh*.2016 Winter;20(4):237-242. [Full text in Persian]
- 9- Beverley J A, Piekarski C, Van Waes V, Steiner H. Potentiated gene regulation by methylphenidate plus fluoxetine treatment: Long-term gene blunting (Zif268, Homer1a) and behavioral correlates. *Basal Ganglia*.2014 Dec;4(3-4):109-116.
- 10- Marco EM, Adriani W, Ruocco LA, Canese R, Sadile AG, Laviola G. Neurobehavioral adaptations to methylphenidate: the issue of early adolescent exposure. *Neurosci Biobehav Rev*.2011 Aug; 35 (8): 1722–39.
- 11- Koochi Rostamkolae M, Vaezi G, Abbaspoor H. Effect of hydro-alcoholic extract of red grape seed on antidiuretic hormone secretion in male rats. *J Gorgan Univ Med Sci*. 2014 Winter; 16(4):111-115. [Full text in Persian]
- 12- Shi J, Yu J, Pohorly JE, Kakuda Y. Polyphenolics in grape seeds-biochemistry and functionality. *J Med Food*. 2003 Winter;6(4):291-9.
- 13- Gharib A, faezizadeh Z, Mehrabi M, Mirzaei M. Study on the effects of catechin, caffeine and gallic acid on in vitro glycation reaction of albumin. *J Med Daneshvar*.2009 Winter; 16 (78) :53-8. [Full text in Persian]
- 14- Liang Z, Cheng L, Zhong GY, Liu RH. Antioxidant and antiproliferative activities of twenty four vitis vinifera grapes. *PLOS*.2014 Aug;9(8): e105146.

- 15- Jadon A, Bhadauria M, Shukla S. Protective effect of Terminalia bellerica Roxb and gallic acid against carbon tetrachloride induced damage in albino rats. *J Ethnopharmacol.* 2007 Jan 19;109(2):214-8.
- 16- Mansouri MT, Farbood Y, Jafar Sameri M, Sarkak A, Naghizadeh B, Rafieirad M. Neuroprotective effects of oral gallic acid against oxidative stress induced by 6-hydroxydopamine in rats. *Food Chem.* 2013 Jun;138(2-3):1028-33.
- 17-Sarkaki A, Rafieirad M, Hossini E, Farbood Y, Mansouri MT, Motamedi F. Cognitive deficiency induced by cerebral hypoperfusion/ischemia improves by exercise and grape seed extract. *Health MED.* 2012 Jun; 6(4):1097-0554.
- 18- Farbood Y, Sarkakai A, Hashemi S, Mansouri MT, Dianat D. The effects of gallic acid on pain and memory following transient global ischemia/reperfusion in wistar rats. *Avicenna J Phytomed.* 2013 Fall;3(4):329-40.
- 19- Bahreynian M, Entezari M, Adelnia E, Shirani F, Yaran M, Hasanzadeh A. Effect of red grape consumption on blood pressure of healthy students. *J Rafsanjan Univ Med Sci.* 2012 Spring; 11 (1):67-78. [Full text in Persian]
- 20- Malekaneh M, Haratizadeh B, Miri M. Effects of black grapes juice extract on the blood biochemical factors in alloxan-induced diabetic and hyperlipidemic rats. *J Birjand Uni Med Sci.* 2014 Winter; 20 (4) :366-73. [Full text in Persian]
- 21-Sreemantula S, Nammi S, Kolanukonda R, Koppula S, Boini KM. Adaptogenic and nootropic activities of aqueous extract of Vitis vinifera (grape seed): an experimental study in rat model. *BMC Complement Altern Med.* 2005 Jan; 5:1-8
- 22-Karaaslan O, Ulusoy MG, Kankaya Y, Tiftikioglu YO, Kocer U, Kankaya D, et al. Protective effect of grape seed extract against ischaemia/reperfusion injury in a rat epigastric flap model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010 Apr;63(4):705-710.
- 23- Wood S, Sage RS, Tristan S, Anagnostaras SG. Psychostimulants and cognition: A continuum of behavioral and cognitive activation. *Pharmacol Rev.* 2013 Dec; 66(1):193-221.
- 24- Fazelpour S, Tootian Z, Assadi F, Chegini HR, Talayeh H. Effect of nicotine, ritalin and combined usage of nicotine and Ritalin on daily sperm production and epididymal sperm reserve in BALB/c mice. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2015 Spring; 17 (1) :23-28. [Full text in Persian]
- 25- Kalantari H, Rashidi I, Bazgir S, Dibaei A. Protective effects of hydroalcoholic extract of red grape seed (Vitis venifera) in nephrotoxicity induced by amikacin in mice. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2007 Spring; 2(2): 87-93.
- 26-Hosseini S, Heidari M, Aqababa H. The effect of salmon fish's oil on avoidance learning in mature male rats. *JFUMS.* 2013 summer; 3(2):169-73. [Full text in Persian]
- 27- Fadaei A, Bigdeli I, Miladi Gorji H. Assessment of prospective and working memory in methamphetamine-dependent and withdrawn individuals. *J North Khorasan Univ.* 2014 Winter; 6(4):861-73. [Full text in Persian]
- 28- Henry BL, Minassian A, Perry W. Effect of methamphetamine dependence on every day functional ability. *Addict behav.* 2010 Jun; 35(6):593-98.
- 29- Simon SL, Dean AC, Cordova X, Monterosso JR, London ED. Methamphetamine dependence and neuropsychological functioning: evaluating change during early abstinence. *J Stud Alcohol Drugs.* 2010 Jun; 71(3):335-44.
- 30- Quinton MS, Yamamoto BK. Causes and consequences of methamphetamine and MDMA toxicity. *AAPS J.* 2006 May 12;8(2):E337-47.
- 31- Krasnova IN, Cadet JL. Methamphetamine toxicity and messengers of death. *Brain Res Rev.* 2009 Mar; 60(2): 379-407.
- 32- Mansoorali KP, Prakash T, Kotresha D, Prabhu K, Rama Rao N. Cerebroprotective effect of eclipta alba against global model of cerebral ischemia induced oxidative stress in rats. *Phytomedicine.* 2012 Sep 15;19(12):1108-16.
- 33-Paulus MP, Tapert SF, Schuckit MA. Neural activation patterns of methamphetamine-dependent subjects during decision making predict relapse. *Arch Gen Psychiatry.* 2005 Jul; 62(7):761-8.

- 34- Tavakoli F, Hoseini S, Mokhtari M, Vahdati A. Effect of memory attenuation and light music on morphine dependency in male mature mice using conditioned place preference. FEYZ. 2014 Spring; 18(1):1-8. [Full text in Persian]
- 35- Monaco CM, Gebhardt KM, Chlebowski SM, Shaw KE, Cheng JP, Henchir JJ, et al. A Combined therapeutic regimen of buspirone and environmental enrichment is more efficacious than either alone in enhancing spatial learning in brain-injured Pediatric Rats. J Neurotrauma. 2014 Dec;31(23):1934-41.
- 36- Rahimi Asl F, Farbood Y, Sarkaki A, Hosseini S. The effect of Acid Gallic Impacts on Passive Memory in Mature Female Rats under the Complete Brain Ischemia Conditions. Horizon Med Sci . 2014 Spring; 20 (1) :23-27.
- 37- Balu M, Sangeetha P, Murali G, Panneerselvam C. Age-related oxidative protein damages in central nervous system of rats: modulatory role of grape seed extract. Int J Dev Neurosci. 2005 Oct; 23:501-507.
- 38- Valizadeh Z, Eidi A, Sarkaki A, Farbood Y, Motrtazavi P. Dementia type of Alzheimer's disease due to beta-amyloid was improved by gallic acid in rats. Health Med. 2012 Des; 6(11): 3648-57.
- 39- Pilsakova L, Riecansky I, Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. Physiol Res. 2010;59(5):651-64.
- 40- Rafieirad M, Valipour Chardahcherik S. Gallic acid improves the memory and pain in diabetic rats. Yafteh. 2013 Summer; 15(2): 33-41.
- 41- Yamakoshi J, Saito M, Kotaoka S, Kikuchi M. Safety evaluation of proanthocyanidin-rich extract from grape seeds. Food Chem Toxicol. 2002 May;40(5):599-607.
- 42- Delavary S, Talaei SA, Soltany M, Allaei H, Salamy M. The effect of co-administration of lactobacillus probiotics and bifidobacterium on spatial memory and learning in diabetic rats. Tehran Univ Med J. 2012 Des; 70 (9) :531-539. [Full text in Persian]