



## The effect of simultaneous consumption of Ginkgo extract and Ritalin on the passive avoidance learning in male Wistar rats

Zohre Jafari<sup>1</sup>, Sadaf Farhadi<sup>2\*</sup> , Hamidreza Mohajerani<sup>3</sup>, Abolfazl Saeedifar<sup>4</sup>, Zhila Mohseni<sup>5</sup>

1. Assistant Professor of Biology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
2. Graduate Student of Microbiology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
3. Assistant Professor of Physiology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
4. Assistant Professor of Statistics, Department of Statistics, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran
5. Assistant Professor of Pharmacology, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

**Received:** 7 Nov. 2018

**Revised:** 20 Feb. 2019

**Accepted:** 8 Apr. 2019

### Keywords


Ritalin  
Ginkgo biloba  
Passive avoidance learning

### Corresponding author

Sadaf Farhadi, Graduate Student of Microbiology, Department of Biology, Arak Branch, Islamic Azad University of Arak, Arak, Iran

**Email:** Sadaf.farhadi1337@yahoo.com



 doi.org/10.30699/icss.21.3.65

### Abstract

**Introduction:** Ginkgo is one of the essential plants for improving memory and preventing age-related or secondary amnesia. Although it has been appeared that Ginkgo alone does not seem to increase memory, it is important to reduce amnesia. Ritalin, On the other hand, is medicine used to treat attention deficit disorder, the abuse of which harms the brain and causes dependency. This study aimed to determine the effect of Ginkgo biloba extract on Ritalin-treated rats' memory.

**Methods:** This experimental study was performed on 36 rats Wistar male rats, divided into 6 groups (n=6). The dosages used for Ritalin were 10mg/kg, and Ginkgo was 90mg/kg, and 40mg/kg. Prescriptions in gavage form administrated in 10 days. The shuttle box was used to measure the amount of avoidance learning. Data were analyzed using the Kruskal-Wallis test and SPSS-23 software.

**Results:** The results revealed that the shuttle box test in the Ginkgo group 90mg/kg outperformed than the control group. The Ginkgo consumer group at the dose of 90mg/kg and plus Ritalin had a significant difference with control ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion:** The findings showed that Ginkgo intake of 90 mg/kg causes elevated levels of step-through latency (STL). Overall, the results of this study indicate a positive effect of Ginkgo dosages alone and with Ritalin on the avoidance learning of Ritalin-treated rats.

**Citation:** Jafari Z, Farhadi S, Mohajerani H, Saeedifar A, Mohseni Z. The effect of simultaneous consumption of Ginkgo extract and Ritalin on the passive avoidance learning in male Wistar rats. *Advances in Cognitive Sciences*. 2019;21(3):65-73.



## تأثیر مصرف همزمان عصاره جینکو و ریتالین بر یادگیری شرطی احترازی غیر فعال در موش‌های نر نژاد ویستار

زهره جعفری<sup>۱</sup>، صدف فرهادی<sup>۲\*</sup> ID، حمیدرضا مهاجرانی<sup>۳</sup>، ابولفضل سعیدی فر<sup>۴</sup>، ژیلا محسنی<sup>۵</sup>

۱. استادیار زیست‌شناسی سلولی تکوینی گیاهی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی گرایش میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۳. استادیار فیزیولوژی، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۴. استادیار ریاضی و آمار، گروه ریاضی و آمار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران
۵. استادیار فارماکولوژی، گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

### چکیده

**مقدمه:** یکی از گیاهان مطرح برای تقویت حافظه و جلوگیری از فراموشی وابسته به سن و یا به دلیل بیماری، گیاه جینکو است. اگر چه نشان داده شده که جینکو به تنهایی موجب افزایش حافظه نمی‌شود ولی در کاهش فراموشی اهمیت دارد. از طرفی ریتالین یک دارو برای درمان اختلال اختلال نقص توجه و بیش‌فعالی است که سوءمصرف آن اثرات زیان‌باری را بر روی مغز می‌گذارد و ایجاد وابستگی می‌کند. هدف از این پژوهش تعیین اثر عصاره جینکو بیلوبا بر حافظه موش‌های تحت تیمار با ریتالین بود.

**روش کار:** این مطالعه تجربی بر روی ۳۶ سر موش نژاد ویستار نر که به ۶ گروه ۶ تایی تقسیم شدند انجام شد. دوزهای استفاده شده برای ریتالین ۱۰ mg/kg و جینکو ۴۰ mg/kg و ۹۰ mg/kg بود. تجویزها برای ۱۰ روز و به صورت گاوژ انجام گرفت. برای اندازه‌گیری میزان یادگیری احترازی از دستگاه شاتل باکس استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از آزمون کروس کالوایس و با نرم‌افزار SPSS-23 ارزیابی گردید.

**یافته‌ها:** نتایج آزمون شاتل باکس در گروه مصرف‌کننده جینکو ۹۰ mg/kg از بقیه گروه‌ها بهتر بوده و گروه مصرف‌کننده جینکو با دوز ۹۰ mg/kg به همراه ریتالین نیز اختلاف معناداری با گروه کنترل داشتند ( $P < 0.05$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج نشان داد مصرف جینکو ۹۰ mg/kg باعث افزایش سطح یادگیری شرطی احترازی غیر فعال می‌شود. در مجموع نتایج این تحقیق بیان‌گر اثر مثبت دوز ۹۰ جینکو به تنهایی و همراه با ریتالین بر یادگیری احترازی موش‌های تحت تیمار با ریتالین است.

دریافت: ۱۳۹۷/۰۸/۱۶

اصلاح نهایی: ۱۳۹۷/۱۲/۰۱

پذیرش: ۱۳۹۸/۰۱/۱۹

### واژه‌های کلیدی

ریتالین

جینکو بیلوبا

یادگیری شرطی احترازی غیر فعال

### نویسنده مسئول

صدف فرهادی، دانشجوی کارشناسی زیست‌شناسی سلولی و مولکولی گرایش میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک، اراک، ایران

ایمیل: Sadaf.farhadi1337@yahoo.com



doi.org/10.30699/ics.21.3.65

### مقدمه

اکتساب و ضبط، عموماً رمزگردانی، ذخیره و بازیابی اطلاعات است، توانایی ذخیره‌سازی، دست‌کاری و پردازش اطلاعات مرتبط با تجارب موقت و دائمی و استفاده از آنها در تعاملات بعدی با محیط می‌دانند. به همین علت، حافظه در سیستم شناختی انسان، یک توانایی مرکزی شناخته می‌شود (۲). نورون‌ها در مقاطع سنی مختلف می‌توانند دچار

توان یادگیری و قدرت حافظه از ویژگی‌های بارز انسان است که برای ادامه حیات و گذران زندگی عادی و پیشرفت‌های علمی او ضرورتی اجتناب‌ناپذیر می‌باشد. حافظه را می‌توان مجموعه متعدد بازتوانایی‌های شناختی دانست که اطلاعات را نگهداری و تجارب گذشته فرد را برای هدف کنونی وی بازسازی می‌کند (۱). حافظه را که شامل فرایندهای

نشده است، با این وجود در سالیان اخیر به برخی از این عوارض پرداخته شده است. به عنوان نمونه گروهی از محققان گزارش نمودند تجویز مداوم متیل‌فندیت در غلظت‌های ۱۰ و ۲۰ mg/kg وزن بدن در موش‌های صحرایی موجب بروز استرس اکسیداتیو، التهاب سیستم عصبی و خراب شدن بافت یا مرگ سلولی در هیپوکامپ موش‌های بالغ می‌گردد (۱۵). با این وجود گروه دیگری دریافتند که این دارو تأثیری در بروز روندهای موتاژنیک در کبد حیوانات آزمایشگاهی ندارد به علاوه، گزارش شده است که تجویز متیل‌فندیت در موش‌های سوری به میزان ۳۰ mg/kg وزن بدن به روش تزریق داخل صفاقی سبب صدمات غیر قابل برگشت در سلول‌های عصبی می‌شود (۱۶). این محققین اثرات مضر متیل‌فندیت را به نقش آن در تغییر مقادیر  $TNF-\alpha$  و  $IL-1\beta$  و همچنین فعال نمودن روندهای التهابی نسبت دادند (۱۷). از طرف دیگر مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف طولانی مدت ریتالین در سیستم سروتونرژیک مغز اختلال ایجاد نموده و تا ۱۲ هفته پس از قطع مصرف دارو، همچنان موجب افزایش میزان انتقال‌دهنده‌های ناقل سروتونین در مدل موش صحرایی می‌گردد (۱۸). علاوه بر این محققین دریافتند که تجویز ریتالین در موش‌های صحرایی بالغ موجب کاهش حجم و همچنین کاهش میزان میلین رشته‌های عصبی می‌شود (۱۹). همانطور که گفته شد متیل‌فندیت به عنوان یک داروی متداول برای درمان تمرکز حافظه کودک استفاده می‌شود. با این وجود گزارش شده است که این ماده شیمیایی به عنوان یک داروی اعتیادآور برای برطرف کردن عوارض خواب‌آور اپیوئیدها در بین دستیاران بعضی از دانشگاه‌های علوم پزشکی سوءمصرف دارد (۱۵). در سال‌های اخیر پژوهشگران توجه ویژه‌ای به داروهایی که ممکن است مورد سوءمصرف افراد قرار بگیرند داشته‌اند، به این علت که سوءمصرف این داروها اثرات مخرب و زیان‌باری را بر روی فرد به جا می‌گذارد. مطالعات قبلی نشان داده‌اند که متیل‌فندیت از نظر ساختار فارماکولوژیکی و دارویی شبیه به برخی از مواد مخدر مانند متامفتمین و کوکائین است و آسیب‌پذیری آن در افراد استفاده‌کننده، به علت شباهت ساختاری به کوکائین می‌تواند اثرات مشابهی را ایجاد نماید (۲۰). متیل‌فندیت محرک دستگاه عصبی است و منجر به آزادسازی و افزایش دوپامین در نورون‌های پس‌سیناپسی می‌شود (۲۱). این افزایش، زمینه را برای تحریک فعالیت سیستم مهاری حرکتی به وجود می‌آورد و باعث افزایش مهار ایمپالس‌ها می‌شود، در نتیجه سطح یادگیری بالا می‌رود (۲۲) در صورت استفاده زیاد از آن گیرنده‌های دوپامین در استریاتوم مغز دچار وابستگی می‌شوند و نیاز به تکرار استفاده پیدا می‌کنند (۲۳). با توجه به تأثیرات زیان‌آور و ایجاد وابستگی داروی ریتالین، این پژوهش با هدف

تخریب شوند، این پدیده با افزایش سن رابطه مستقیم دارد که باعث کاهش تدریجی توانایی یادگیری و قدرت حافظه می‌گردد (۳). جینکو یک داروی گیاهی است که خواص متعددی داشته از جمله تأثیر مثبت آن بر بهبود حافظه در برخی موارد گزارش شده است (۴). عصاره جینکو یک عصاره چند کاربرد است و می‌تواند روی کم‌خونی مغز تأثیرات مطلوب بگذارد (۵)، گرچه نشان داده شده که جینکو به تنهایی موجب افزایش حافظه نمی‌شود (۶) ولی در کاهش فراموشی اهمیت دارد (۷). اسید گاما آمینو بوتریک (GABA) انتقال‌دهنده مهاری است که در تمام نواحی مغز انسان یافت می‌شود و مشخص شده است که در تقویت حافظه نقش دارد. جینکو به عنوان آنتاگونیست رقابتی گیرنده‌های GABA نقش مهمی را در تقویت حافظه و یادگیری ایفا می‌کند (۸). جینکو مرکب از «گلیکوزید جینکو»، چندین نوع مولکول «ترپین» مختص این گیاه (گینکولیدوبیلوبالید) و اسیدهای آلی است (۹). یکی از خواص این گیاه خاصیت آنتی‌اکسیدانی و پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد و همچنین تأثیر مثبت بر جریان خون خصوصاً مویرگ‌ها می‌باشد، مکانیسم عمل آن به این صورت است که با افزایش جریان خون به سمت مغز و توسعه و بهبود ارسال پیام‌های عصبی موجب کاهش نارسایی مغز و علاوه بر این باعث بهبود کار مغز و تقویت حافظه می‌شود (۱۰). ریتالین با نام تجاری متیل‌فندیت از دسته داروهای سیستم مغزی است که با اثر بر قشر مغز و تالاموس و جلوگیری از جذب مجدد دوپامین در سلول‌های عصبی عمل می‌کند. این دارو از مشتقات گروه آمفتامین‌هاست که برای درمان بیش‌فعالی، نشانه‌های خواب‌آلودگی مزمن و در برخی از مبتلایان به افسردگی تجویز می‌گردد (۱۱). مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که میلیون‌ها نفر در سراسر جهان در جهت افزایش توانایی‌های شناختی خود از ریتالین استفاده می‌کنند (۱۲). متیل‌فندیت 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 (۱۳). مصرف نامناسب متیل‌فندیت ممکن است موجب ایجاد تحمل قابل ملاحظه و وابستگی جسمی یا روانی نسبت به آن شود. این دارو باید در دوران بارداری و شیردهی با احتیاط مصرف شود. از عوارض قطع مصرف متیل‌فندیت می‌توان به افسردگی 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 خلقی و بیقراری، که زیر نظر پزشک قابل کنترل می‌باشند (۱۴). متیل‌فندیت از جمله داروهای شیمیایی است که هنوز مطالعه کافی بر روی آثار و عوارض احتمالی آن انجام

بررسی اثر عصاره برگ گیاه جینکو بیلوبا بر حافظه موش‌های تحت تیمار با ریتالین انجام شد.

### روش کار

پژوهش حاضر یک مطالعه تجربی بود که در سال ۱۳۹۶ در خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک انجام شد. در این پژوهش از ۳۶ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۰۰-۱۹۰ گرم استفاده شد، که در دمای  $22 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و در شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. نمونه‌ها به ۶ گروه ۶ تایی شامل: یک گروه کنترل، ۵ دسته تجربی تقسیم شدند. پروتکل این پژوهش بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حمایت از حیوانات آزمایشگاهی تنظیم و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. آب آشامیدنی از آب لوله‌کشی شهری و تغذیه حیوانات به وسیله خوراک مخصوص موش شرکت (غذای فشرده) تهیه شده بود، به طور آزادانه در اختیار حیوانات قرار داده شد. قفس‌های نگهداری حیوانات از جنس پلی‌کربنات بود که هفته‌ای دو بار ضدعفونی و خرده‌های چوب آن هر روز تعویض می‌شد. به منظور سازش حیوانات با محیط آزمایشگاه تمام آزمایش‌ها یک هفته پس از استقرار و سازش حیوانات در محیط آزمایش انجام شد. ریتالین تهیه شده از شرکت NOVARTIS و جینکو از شرکت دارویی تولید دارو تهیه شد. طراحی پژوهش به این صورت بود که در کلیه گروه‌ها تجویز مواد شامل: نرمال سالین، ریتالین و جینکو از طریق گاواژ و به مدت یک هفته قبل از آزمون شاتل باکس صورت گرفت. با توجه به اینکه مطالعاتی قبل از این مطالعه تحقیقاتی در زمینه اثر جینکو به تنهایی بر یادگیری و حافظه صورت گرفته بود و دوز موثر جینکو در اکثر این مطالعات  $40 \text{ mg/kg}$  یا  $90 \text{ mg/kg}$  از طریق تست‌های دوز-پاسخ تعیین شده بود، این دوزهای موثر مبنای مطالعه حاضر در نظر گرفته شد. همچنین در مورد ریتالین دوز موثر  $10 \text{ mg/kg}$  بود که در مطالعه حاضر استفاده شد (۲۴).

گروه ۱: فقط آب و غذا (هیچ دارویی را دریافت نکردند)

گروه ۲: فقط ریتالین به میزان  $10 \text{ mg/kg}$

گروه ۳: فقط عصاره جینکو به میزان  $40 \text{ mg/kg}$

گروه ۴: فقط عصاره جینکو به میزان  $90 \text{ mg/kg}$

گروه ۵: ریتالین به میزان  $10 \text{ mg/kg}$  به همراه عصاره جینکو به  $40 \text{ mg/kg}$

گروه ۶: ریتالین به میزان  $10 \text{ mg/kg}$  به همراه عصاره جینکو به میزان  $90 \text{ mg/kg}$

دستگاه شاتل باکس: از دو بخش جعبه آموزش و بخش کنترل‌کننده تشکیل گردیده است که جعبه آموزش دارای دو محفظه کوچک‌تر

مساوی، تاریک و روشن است که به وسیله یک درب گیوتینی از یکدیگر جدا شده است. در کف نیز دارای میله‌های فولادی به قطر  $2/5$  میلی‌متر و با فاصله ۱ سانتی‌متر از یکدیگر می‌باشند که این میله‌ها یک در میان به قطب‌های مثبت و منفی جریان برق متصل می‌شوند. در قسمت داخلی دیواره‌های محفظه روشن لامپ باریکی تعبیه شده است. همچنین بخش کنترل‌کننده دارای پیچ‌های تنظیم‌کننده مدت زمان روشن ماندن لامپ، مدت زمان برقراری شوک، میزان شوک از نظر فرکانس است.

**روش یادگیری احترازی غیر فعال:** این یادگیری شامل سه مرحله: عادت، آموزش، به یادآوری است.

جلسه عادت: به منظور عادت دادن، حیوان را در بخش روشن دستگاه قرار داده و پس از ۵ ثانیه در گیوتینی را باز کرده و به محض ورود حیوان به بخش تاریک در گیوتینی بسته می‌شود. پس از ۳۰ ثانیه در گیوتینی را باز کرده تا حیوان به محفظه روشن برود و در صورتی که حیوان به محفظه روشن نرفت با دست آن را هدایت می‌کنیم و سپس حیوان را از دستگاه خارج می‌کنیم این مرحله پس از ۳۰ دقیقه مجدداً تکرار می‌گردد.

جلسه آموزش: بعد از گذشت ۵ دقیقه مجدداً حیوان به دستگاه برگردانده شد و به دنبال ورود به قسمت تاریک شوک الکتریکی دریافت کرد.

یادآوری ((Step through latency (STL): بعد از ۲۴ ساعت حیوان به دستگاه برگردانده شده و زمان تاخیر ورود به اتاق تاریک بعد از آموزش به عنوان معیار حافظه بلندمدت در نظر گرفته شد و رفتار حیوان تا ۶۰۰ ثانیه بررسی گردید.

شاخص ((Time in dark component (TDC): مدت زمانی است که حیوان در جلسه آزمون ظرف مدت ۶۰۰ ثانیه در بخش تاریک دستگاه به سر می‌برد و شاخصی است که با میزان یادگیری رابطه عکس دارد. تحلیل داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری و با نرم افزارهای Excel و SPSS-23 صورت گرفت.

### یافته‌ها

شاخص‌های توصیفی شامل میانگین، انحراف معیار، انحراف معیار و همچنین حدود اطمینان تقریبی ۹۵ درصد برای مقدار میانگین کل در جدول شماره ۱ خلاصه شده است.

برای مقایسه گروه‌ها در STL و TDC از آنجا که مقدار احتمال برای هر دو متغیر STL و TDC کمتر از  $0/05$  بود ( $P < 0/05$ ), لذا داده‌ها نرمال نبودند و از آزمون ناپارامتری Kruskal-Wallis استفاده شده است که نتایج در جدول شماره ۲ خلاصه شده است.

جدول ۱. شاخص‌های توصیفی

گروه‌ها	۱	۲	۳	۴	۵	۶
میانگین STL	۱۰۴/۵۰	۱۵۹/۶۷	۶۲/۱۷	۵۳۴/۶۷	۱۵۷/۱۷	۴۷/۸۳
انحراف معیار	۱۵۱/۴۵	۱۵۳/۹۶	۱۱۷/۲۱	۷۸/۴۹	۱۵۶/۸۴	۲۹۷/۸۹
فاصله اطمینان ۹۵٪	۱۰۴/۵۰±۱۲۳/۶۶	۱۵۹/۶۷±۱۲۵/۷۰	۶۲/۱۷±۹۵/۷۰	۵۳۴/۶۷±۶۴/۰۸	۱۵۷/۱۷±۱۲۸/۰۵	۴۷/۸۳±۲۴۳/۱۴
میانگین TDC	۹۶	۸۰/۵۰	۶۱	۶/۳۳	۴۴/۳۳	۲۳/۶۷
انحراف معیار	۱۰۰/۱۴	۹۲/۸۲	۶۰/۲۷	۱۵/۵۱	۷۸/۶۱	۵۲/۱۶
فاصله اطمینان ۹۵٪	۸۱/۷۶±۹۶	۸۰/۵۰±۷۵/۷۸	۶۱±۴۹/۲۱	۶/۳۳±۱۲/۶۶	۴۴/۳۳±۶۴/۱۸	۲۳/۶۷±۴۲/۵۸

همچنین با بررسی بیشتر مقایسه بین گروه‌ها در STL و TDC از دو آزمون میانه و Jonckheere-Terpstra استفاده شد که نتایج این دو آزمون نیز مشابه آزمون قبلی بود. نتایج در آزمون میانه ( $P=۰/۰۱۲$ ) و در آزمون Jonckheere-Terpstr ( $P=۰/۰۰۰۱$ ) حاکی از تفاوت STL در گروه‌ها بود، اما در TDC تفاوت معناداری بین گروه‌ها در آزمون میانه ( $P=۰/۰۷۵$ ) و در آزمون Jonckheere-Terpstr ( $P=۰/۲۴۷$ ) مشاهده نشد (جدول ۳).

همچنین مقایسه دو به دو گروه‌ها در STL نتایج آزمون من-ویتنی Mann-Whitney برای گروه‌هایی که اختلاف آنها معنادار بود در جدول ۴ خلاصه شده است.

با توجه به نتایج جدول ۲ ملاحظه می‌شود که TDC در گروه‌ها یکسان ولی STL در گروه‌ها اختلاف معناداری با هم دارند و از نظر میانگین رتبه‌ها در STL داریم:

جدول ۲. نتایج آزمون Kruskal-Wallis

گروه‌ها	P
شاخص STL	۰/۰۰۲
شاخص TDC	۰/۲۸۳

جدول ۳. ترتیب میانگین رتبه‌ها در STL

ترتیب گروه گروه‌ها	۴	۶	۲	۵	۱	۳
میانگین رتبه رتبه‌ها	۵۰/۳۰	۶۷/۲۶	۱۶/۱۷	۰۸/۱۵	۰۸/۱۰	۱۰/۵۰

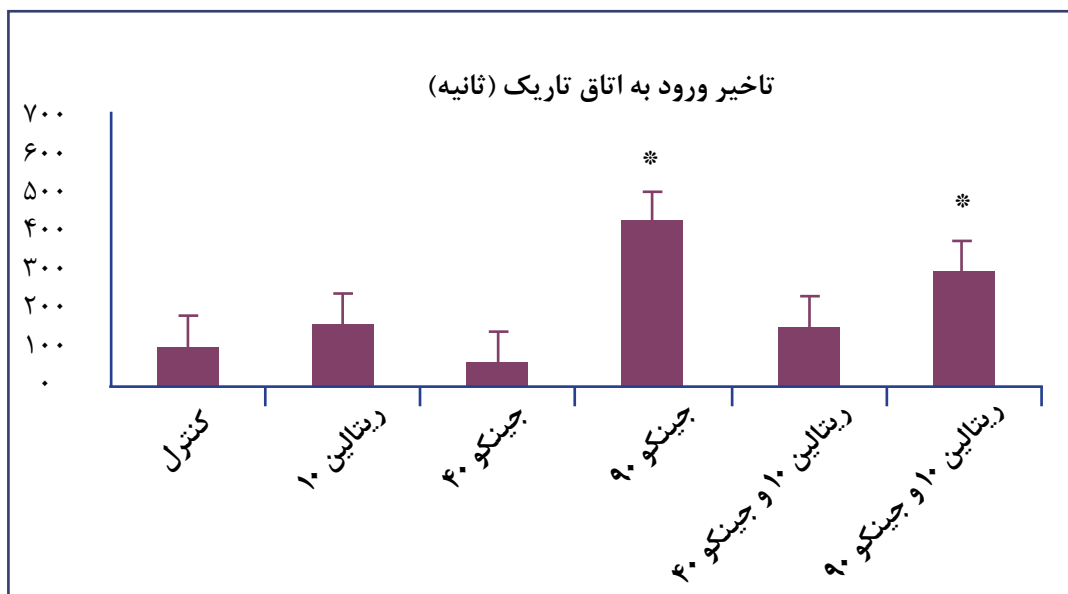
جدول ۴. مقایسه دو به دو مقدار STL گروه‌ها به وسیله آزمون Mann-Whitney

گروه‌ها	میانگین گروه اول	P	میانگین گروه دوم
۱-۴	۳/۵۰	۰/۰۰۲	۹/۵۰
۱-۶	۴/۱۷	۰/۰۲۶	۸/۸۳
۲-۴	۳/۰۵	۰/۰۰۲	۹/۵۰
۳-۴	۳/۵۰	۰/۰۰۲	۹/۵۰
۳-۶	۴/۱۷	۰/۰۲۶	۸/۸۳
۱-۵	۹/۵۰	۰/۰۰۲	۳/۵۰

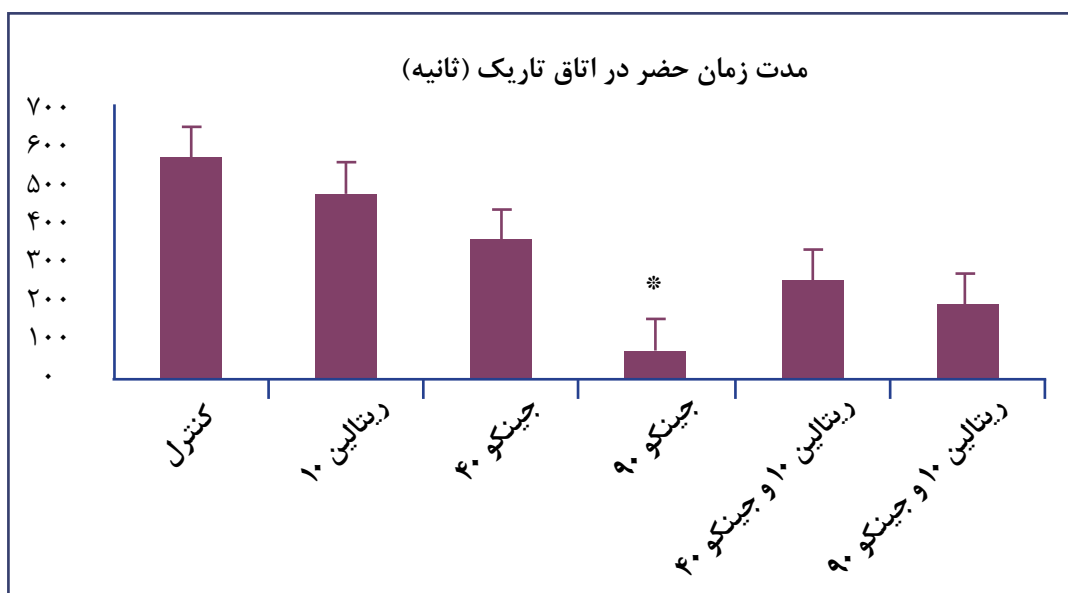
STL جینکو ۹۰ mg/kg به همراه ریتالین با جینکو با دوز ۹۰ mg/kg اختلاف معناداری نداشت ( $P < 0/05$ ).

نمودار ۱. مقایسه اثر دوزهای مختلف جینکو و ریتالین با گروه کنترل بر میزان STL واحدهای اعداد گروه‌ها بر حسب mg/kg می‌باشد. میزان STL در گروه دریافت‌کننده جینکو ۹۰ mg/kg و ریتالین ۱۰ mg/kg در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری پیدا کرده است. (ستون‌های ستاره‌دار نمایانگر افزایش معنادار سطح STL نسب به گروه کنترل می‌باشد).

طبق آزمون Mann-Whitney میزان STL در گروه مصرف‌کننده جینکو ۹۰ mg/kg به تنهایی و همراه با ریتالین ۱۰ mg/kg و همچنین گروه مصرف‌کننده جینکو ۴۰ mg/kg به همراه ریتالین اختلاف معناداری با گروه کنترل نداشت ( $P < 0/05$ ). همچنین گروه مصرف‌کننده جینکو با دوز ۹۰ mg/kg اختلاف معناداری با گروه مصرف‌کننده جینکو با دوز ۴۰ mg/kg و گروه مصرف‌کننده ریتالین ۱۰ mg/kg نداشت ( $P < 0/05$ ). مصرف همزمان جینکو ۹۰ mg/kg به همراه ریتالین اختلاف معناداری با گروهی که از جینکو ۴۰ mg/kg بهره‌مند داشتند. تفاوت میزان



نمودار ۲. مقایسه اثر دوزهای مختلف جینکو و ریتالین با گروه کنترل بر میزان STL



نمودار ۲. مقایسه اثر دوزهای مختلف جینکو و ریتالین با گروه کنترل بر میزان TDC

## بحث

نتايج به دست آمده در مورد تأثير مصرف جينكو با دوزهاى مختلف به همراه ريتالين و به صورت جداگانه و مقايسه آن با حيوانات گروه کنترل نشان داد كه ميانهگين زمان تاخير در قدم گذارى به اطاق تاريخ (به عنوان يكي از شاخصهاى حافظه) و مدت اقامت در اتاق تاريخ در تست احترازي غير فعال نشان گر تأثير افزايشى مصرف جينكو  $90 \text{ mg/kg}$  بر يادگيرى احترازي غير فعال مى باشد. در واقع نتايج مربوط به STL نشان گر آن است كه مقدار اين شاخص در گروه دريافت كننده جينكو  $10 \text{ mg/kg}$ ، STL بيشتري نسبت به گروه کنترل دارد و اين اختلاف معنادار بود. جينكو  $\text{mg/kg}$   $90$  در مقايسه با ريتالين اثر بيشتري را روى يادگيرى داشت اما زماني كه با ريتالين همراه شده بود اين اثر افزايش پيدا كرد. نتايج نشان داد مصرف همزمان ريتالين با دوزهاى مختلف جينكو ( $\text{mg/}$   $40 \text{ kg}$  يا  $90 \text{ mg/kg}$ ) باعث کاهش ميزان يادگيرى نسبت به جينكو  $90 \text{ mg/kg}$  به تنهائى شده است. گروه مصرف كننده جينكو  $90$  به تنهائى و همراه با ريتالين هر دو باعث افزايش يادگيرى شرطى احترازي غير فعال در مقايسه با گروه کنترل شده بود اين در حالى است كه گروهى كه ريتالين مصرف کرده بودند اختلاف معنادارى با گروه کنترل نداشتند. بنابر اين ريتالين باعث تغييرى در يادگيرى نشده ولى مصرف همزمان آن با جينكو  $90 \text{ mg/kg}$  باعث افزايش يادگيرى در مقايسه با گروه کنترل شده است. لذا استفاده ريتالين به طور همزمان با جينكو  $90 \text{ mg/kg}$  باعث افزايش سطح يادگيرى شده است. در مقايسه تركيب ريتالين با جينكو  $\text{mg/kg}$   $40$  و ريتالين با جينكو  $90 \text{ mg/kg}$  مشخص شد كه تركيب با دوز بالاتر جينكو باعث يادگيرى بيشتري در موش ها شده است، بنابر اين در مصرف كنندگان ريتالين، مصرف همراه با جينكو با دوز بالاتر مى تواند يادگيرى شرطى احترازي غير فعال را افزايش دهد.

ريتالين به عنوان يك ماده افزايش دهنده قدرت تمرکز، احتمالاً با افزايش ميانجى هاى عصبى گلوتامات و آسپاراتات در مراکزى از مغز كه با يادگيرى مرتبط هستند همچون هيپوكمپ، آميگدال سپتوم و به طور كلى دستگاه ليمبىك و همين طور قشر پيش پيشانى عمل مى كند. Tannock و همكاران نشان دادند كه درمان دارويى (ريتالين) سبب بهبود حافظه فعال كودكان دچار ADHD مى شود، همچنين سطح فعاليت حركتى آنها را کاهش مى دهد كه با نتايج اين تحقيق همخوانى ندارد. علت آن مى تواند به تفاوت دوز مصرفى و نيز مدل مورد بررسى برگردد (25). در پژوهشى كه در آن تزريق داخل صفاقى ريتالين به شكل وابسته به دوز بر روى موش هاى

سورى انجام گرفت، نتايج نشان داد كه دوز پايين آن بى اثر است و دوز بالا بر اساس وزن حيوان مى تواند ضايعات ساختمانى در سيستم عصبى ايجاد نمايد (26). در يك مطالعه گزارش موردى براى اولين بار به احتمال سوء مصرف متيل فنديت در بيمارى كه روزانه  $125$  قرص مصرف مى كرد اشاره شد كه علايمى همچون توهم زايى، پارانويا و سرخوشى را به همراه داشته است (27).

از طرفى ديگر در اين مطالعه مصرف همزمان جينكو  $90 \text{ mg/kg}$  و ريتالين باعث افزايش يادگيرى در مقايسه با جينكو  $40 \text{ mg/kg}$  گرديده است. پس مصرف همزمان ريتالين و جينكو  $90 \text{ mg/kg}$  مى تواند در افرادى كه از جينكو به عنوان يك داروى گياهى استفاده مى كنند يادگيرى را افزايش دهد. جينكو نيز مى تواند از طريق اثر آنتى اكسيدانى و نيز با افزايش فاكترهاى مربوط به رشد و تقويت كارايى سيناپسى BDNF (فاكتور رشد مشتق از مغز) و همچنين NGF (فاكتور رشد عصب) باعث تقويت ارتباط سيناپسى بين مراكز درگير در ايجاد پاسخ شرطى احترازي غير فعال شود. اين مراكز شامل مركز بينايى و مراكز ارتباطى مرتبط با آن و از طرف ديگر در ارتباط با شوک به عنوان محرک غير شرطى اميگدال مى باشد كه در ايجاد يادگيرى هاى مرتبط با استرس دخالت دارد. جينكو احتمالاً مى تواند از طريق تقويت محور HPA (هيپوتالاموس، هيپوفيز و غدد فوق كلييه) هم عمل كند. تقويت اين محور يا همان محور استرس موجب ترشح بيشتري كورتيزول، افزايش گلوکز مغز و افزايش كلسيم در دسترس جهت ارتباطات سيناپسى مى باشد. جينكو يكي از گياهانى است كه تأثير مثبت آن بر بهبود حافظه گزارش شده است. يكي از خواص اين گياه خاصيت آنتى اكسيدانى و پاك كنندگى راديكال هاى آزاد و همچنين تأثير مثبت بر جريان خون خصوصاً در مويرگ ها مى باشد. مكانيسم عمل آن بدین صورت است كه با افزايش جريان خون به سمت مغز و توسعه و بهبود ارسال پيام هاى عصبى موجب کاهش نارسايبى مغز و علاوه بر اين باعث بهبود كار مغز و تقويت حافظه مى شود (9).

نتايج پژوهش حاضر نشان گر آن بود كه گروهى كه جينكو  $40 \text{ mg/kg}$  را مصرف کرده بودند نسبت به گروه کنترل افزايش يادگيرى نداشته اند. بنابر اين جينكو با اين دوز، يادگيرى شرطى احترازي غير فعال را افزايش نداده است. از طرفى ريتالين در مقايسه با گروه کنترل هم باعث افت يادگيرى نشده، همچنين مصرف ريتالين به همراه جينكو  $40 \text{ mg/kg}$  نيز تغييرى در يادگيرى ايجاد نکرده است. ضمن اينكه جينكو با اين دوز در افراد سالم باعث افزايش يادگيرى نمى شود. نوشين فر و همكاران در مطالعه خود به اين

**نتیجه‌گیری**

نتایج نشان داد مصرف جینکو ۹۰ mg/kg باعث افزایش سطح یادگیری شرطی احترازی غیر فعال می‌شود. در مجموع نتایج این تحقیق بیان‌گر اثر مثبت دوز ۹۰ جینکو به تنهایی و همراه با ریتالین بر یادگیری احترازی موش‌های تحت تیمار با ریتالین است.

**تشکر و قدردانی**

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی با مجوز شماره ۲۶۰ مورخ ۹۶/۵/۲ است که توسط کمیته پژوهش دانشگاه آزاد اسلامی واحد اراک به تصویب رسیده است. بدینوسیله از زحمات کلیه همکاران و شرکت‌کنندگان در انجام این مطالعه تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

نتیجه رسیدند که تجویز جینکو با مقدار ۴۰ mg/kg قادر به جلوگیری از اختلال حافظه القا شده نمی‌باشد که تا حدی با نتایج پژوهش حاضر همسو می‌باشد (۹). در فرایند حافظه و یادگیری انتقال‌دهنده‌های استیل‌کولین و دوپامین دارای نقش کلیدی هستند به طوری که پژوهش 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 (۲۷). در یک بررسی دیگر نیز نشان داده شده است که بوسپیرون به عنوان آنتاگونیست سروتونین باعث تقویت اعمال شناختی می‌شود (۲۱).

**References**

1. Baddeley AD. Working memory: Theories, models, and controversies. *Annual Review of Psychology*. 2012;63:1-29.
2. Saadati A, Kiamanesh A, Kadivar P, Ali Hamidi M. Working memory, reading performance and academic achievement in male monolingual and bilingual students. *Quarterly Journal of Educational Innovations*. 2010;9(3):89-124. (Persian)
3. Aboukhatwa M, Dosanjh L, Luo Y. Antidepressants are a rational complementary therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Molecular Neurodegeneration*. 2010;5(1):10.
4. Stough C, Clarke J, Lloyd J, Nathan PJ. Neuropsychological changes after 30-day Ginkgo biloba administration in healthy participants. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2001;4(2):131-134.
5. Tulsulkar J, Shah ZA. Ginkgo biloba prevents transient global ischemia-induced delayed hippocampal neuronal death through antioxidant and anti-inflammatory mechanism. *Neurochemistry International*. 2013;62(2):189-197.
6. Solomon PR, Adams F, Silver A, Zimmer J, DeVeaux R. Ginkgo for memory enhancement: A randomized controlled trial. *Jama*. 2002;288(7):835-840.
7. Stackman RW, Eckenstein F, Frei B, Kulhanek D, Nowlin J, Quinn JF. Prevention of age-related spatial memory deficits in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by chronic Ginkgo biloba treatment. *Experimental Neurology*. 2003;184(1):510-520.
8. Bing Y, Zhaobao W. Effects of Ginkgo biloba extract on free radical metabolism of liver in mice during endurance metabolism. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2010;7(4):291-295.
9. Nooshinfar E, Sabet-Kasaie M. A study of the effect of Ginkgo biloba extract on MK801 induced forgetfulness in rats. *Physiology and Pharmacology*. 2010;10(4):275-282. (Persian)
10. Singh J, Kakkar P. Antihyperglycemic and antioxidant effect of Berberis aristata root extract and its role in regulating carbohydrate metabolism in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 2009;123(1):22-26.
11. Patel MB, Mishra S. Hypoglycemic activity of alkaloidal fraction of *Tinospora cordifolia*. *Phytomedicine*. 2011;18(12):1045-1052.
12. Motaghinejad M, Motevalian M, Shabab B. Effects of chronic treatment with methylphenidate on oxidative stress and inflammation in hippocampus of adult rats. *Neuroscience Letters*. 2016;619:106-113.
13. Manjanatha MG, Shelton SD, Dobrovolsky VN, Shaddock JG, McGarrity LG, Doerge DR, et al. Pharmacokinetics, dose-range, and mutagenicity studies of methylphenidate hydrochloride.



- ride in B6C3F1 mice. *Environmental and Molecular Mutagenesis*. 2008;49(8):585-593.
14. Gonçalves J, Baptista S, Martins T, Milhazes N, Borges F, Ribeiro CF, et al. Methamphetamine-induced neuroinflammation and neuronal dysfunction in the mice hippocampus: Preventive effect of indomethacin. *European Journal of Neuroscience*. 2010;31(2):315-326.
15. Daniali S, Nahavandi A, Madjd Z, Shahbazi A, Niknazar S, Shahbazzadeh D. Chronic Ritalin administration during adulthood increases serotonin pool in rat medial frontal cortex. *Iranian Biomedical Journal*. 2013;17(3):134-139.
16. Van Der Marel K, Bouet V, Meerhoff GF, Freret T, Boulouard M, Dauphin F, et al. Effects of long-term methylphenidate treatment in adolescent and adult rats on hippocampal shape, functional connectivity and adult neurogenesis. *Neuroscience*. 2015;309:243-258.
17. Khademi L, Shariat SV. Prevalence of nonmedical use of Methylphenidate (Ritalin) in residents of Tehran University of Medical Sciences and their attitude toward Methylphenidate use. *Iranian Journal of Psychiatry & Clinical Psychology*. 2013;19(1):20-27. (Persian)
18. Arria AM, Wish ED. Nonmedical use of prescription stimulants among students. *Pediatric Annals*. 2006;35(8):565-571.
19. Tavakoli F, Hoseini SE, Mokhtari M, Vahdati A. Effect of memory attenuation and light music on morphine dependency in male mature mice using conditioned place preference. *Journal of Kashan University of Medical Sciences (FEYZ)*. 2014;18(1):1-8.
20. Monaco CM, Gebhardt KM, Chlebowski SM, Shaw KE, Cheng JP, Henchir JJ, Zupa MF, Kline AE. A combined therapeutic regimen of buspirone and environmental enrichment is more efficacious than either alone in enhancing spatial learning in brain-injured pediatric rats. *Journal of Neurotrauma*. 2014;31(23):1934-1941.
21. Kermanian F, Mehdizadeh M, Soleimani M, Bideskan AR, Asadi-Shekaari M, Kheradmand H, et al. The role of adenosine receptor agonist and antagonist on Hippocampal MDMA detrimental effects; A structural and behavioral study. *Metabolic Brain Disease*. 2012;27(4):459-469.
22. Soleimani Asl S, Mousavizadeh K, Pourheydar B, Soleimani M, Rahbar E, Mehdizadeh M. Protective effects of N-acetylcysteine on 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-induced neurotoxicity in male Sprague–Dawley rats. *Metabolic Brain Disease*. 2013;28(4):677-686.
23. Konstenius M, Jayaram-Lindström N, Beck O, Franck J. Sustained release methylphenidate for the treatment of ADHD in amphetamine abusers: A pilot study. *Drug and Alcohol Dependence*. 2010;108(1-2):130-133.
24. Das A, Shanker G, Nath C, Pal R, Singh S, Singh H. A comparative study in rodents of standardized extracts of Bacopa monniera and Ginkgo biloba: Anticholinesterase and cognitive enhancing activities. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*. 2002;73(4):893-900.
25. Tannock R, Ickowicz A, Schachar R. Differential effects of methylphenidate on working memory in ADHD children with and without comorbid anxiety. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1995;34(7):886-896.
26. Comim CM, Gomes KM, Reus GZ, Petronilho F, Ferreira GK, Streck EL, Dal-Pizzol F, Quevedo J. Methylphenidate treatment causes oxidative stress and alters energetic metabolism in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Acta Neuropsychiatrica*. 2014;26(2):96-103.
27. McCormick, Jr, T, McNeel TW. Acute psychosis and Ritalin abuse. *The Journal of Texas Medicine*. 1963;59:99-100.