

## مقاله پژوهشی

## اثر بازدارندگی آلفا-لیپوئیک اسید بر روی رفتار شبه اضطرابی ناشی از محرومیت از خواب

مأده رضایی<sup>۱</sup>، محدثه ابراهیمی قیری<sup>۲</sup>، محمدحسین محمدی مهدی آبادی حسنی<sup>۳</sup>، محمدرضا زرین دست<sup>۴</sup>، محمد ناصحی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> مرکز تحقیقات علوم اعصاب و شناخت، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران  
<sup>۲</sup> گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه زنجان، زنجان، ایران  
<sup>۳</sup> گروه علوم اعصاب، دانشکده فناوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران  
<sup>۴</sup> گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

پذیرش: ۱۹ اسفندماه ۱۳۹۸

دریافت: ۱۴ اسفندماه ۱۳۹۸

## چکیده

**زمینه و هدف:** شواهد رابطه دوطرفه‌ای را بین محرومیت از خواب (SD) و اضطراب گزارش می‌کنند. اگرچه مطالعات زیادی فواید آلفا-لیپوئیک اسید (ALA) در بیماری‌های سیستم عصبی مرکزی را تأیید می‌کنند، اما اثرش بر رفتار اضطرابی ناشی از SD بررسی نشده است. این مطالعه اثر ALA بر روی رفتارهای مربوط به اضطراب در رت‌های SD را بررسی می‌کند.

**روش‌ها:** رت‌های نر نژاد ویستار به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه واترباکس از خواب محروم شدند و سپس برای سنجش رفتارهای مربوط به اضطراب در دستگاه ماز بعلاوه‌ای مرتفع (EPM) قرار گرفتند. به‌منظور سنجش سطح کورتیکوسترون خون، نمونه‌های خون جمع‌آوری شد.

**یافته‌ها:** در رت‌های SD، درصد زمان سپری‌شده در بازوهای باز (OAT%) کاهش یافت که نشان‌دهنده رفتار شبه اضطرابی در آن‌ها است. پیش‌تیمار با ALA دوز ۳۵ mg/kg به مدت سه روز و هرروز یک تزریق، مانع رفتار شبه‌اضطرابی در رت‌های SD شد که اثر بازدارندگی ALA بر روی پاسخ اضطرابی ناشی از SD را پیشنهاد می‌کند. به‌علاوه، ALA به‌تنهایی اثری بر روی پارامترهای EPM نداشت. ضمناً در هیچ‌کدام از گروه‌ها، تعداد ورود به بازوهای باز و فعالیت حرکتی در مقایسه با گروه کنترل تغییر نداشت. به‌علاوه، ALA مانع افزایش سطح کورتیکوسترون خون رت‌های SD شد.

**نتیجه‌گیری:** نتایج پیشنهاد می‌کنند که SD موجب رفتار شبه اضطرابی و افزایش سطح کورتیکوسترون خون می‌شود و پیش‌تیمار با ALA مانع اثرات شبه اضطرابی و افزایش سطح کورتیکوسترون خون در رت‌های SD می‌شود. با توجه به اثر مفید ALA در بهبود عملکرد رت‌ها در رفتار مربوط به اضطراب در شرایط SD، این ترکیب می‌تواند شانس دیگری برای کاهش اثرات مخرب SD باشد.

**واژه‌های کلیدی:** آلفا-لیپوئیک اسید، رت، رفتار شبه اضطرابی، کورتیکوسترون، محرومیت از خواب

## مقدمه

مطالعات زیادی بر روی مدل‌های جوندگان انجام شده است. نتایج به‌دست‌آمده از مدل‌های جانوری بسیار متناقض است به‌طوری‌که محرومیت از خواب کامل بیشتر موجب رفتار شبه اضطرابی [۴] و محرومیت از مرحله خواب با حرکت سریع چشم بیشتر موجب رفتار شبه ضد اضطرابی می‌شود [۵]. به‌علاوه امروزه شواهدی وجود دارد که آنتی‌اکسیدان‌ها نقش مهمی در بهبود رفتارهای اضطرابی دارند. به‌عنوان مثال

اختلال خواب در جامعه کنونی به یک مشکل گسترده تبدیل شده است که همراه با تخریب شناختی و اختلالات هیجانی است [۱]. یکی از مهم‌ترین پیامدهای محرومیت از خواب در انسان‌ها، افزایش سطح اضطراب شناخته شده است [۲]. گزارش شده که ۷۰ درصد افراد وقتی از خواب محروم می‌شوند، از اختلالات اضطرابی رنج می‌برند [۳]. به‌منظور بازتاب رابطه بین محرومیت از خواب و اضطراب در انسان‌ها،

چهار گروه ۸ تایی تقسیم شدند که شامل:

- ۱- گروه شم: به مدت سه روز و هر روز یکبار سالین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند و یک روز بعد به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه واترباکس خاموش قرار گرفتند.
- ۲- گروه محروم از خواب: به مدت سه روز و هر روز یکبار سالین (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند و یک روز بعد به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه واترباکس روشن قرار گرفتند.
- ۳- گروه دریافت‌کننده ALA: به مدت سه روز و هر روز یکبار دریافت کردند و یک روز بعد به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه واترباکس خاموش قرار گرفتند.
- ۴- گروه دریافت‌کننده ALA و محروم از خواب: به مدت سه روز و هر روز یکبار (۳۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) ALA دریافت کردند و یک روز بعد به مدت ۲۴ ساعت در دستگاه واترباکس روشن قرار گرفتند.

### دستگاه واترباکس

واترباکس از چهار تانک آب (سانتی متر  $30 \times 30 \times 50$ ) از جنس پلکسی گلاس ساخته شده که با آب  $30^\circ\text{C}$  پر می‌شوند. در وسط هر تانک آب، دو سکو به قطر ۱۵ سانتیمتر قرار دارد که نزدیک به هم واقع می‌شوند. کف سکو حفره‌های کوچکی دارد که مانع جمع شدن آب بر روی آن‌ها می‌شود. سکوها با سرعت ۱ متر بر ثانیه در خلاف جهت هم در داخل تانک آب بالا و پایین می‌روند؛ بنابراین رت‌ها برای جلوگیری از خیس شدن مجبور می‌شوند از سکویی که به داخل آب می‌رود به بالای سکویی که در حال خارج شدن از آب است، بپرند. این تکنیک، مانع خوابیدن رت‌ها بر روی سکو می‌شود چون رت‌ها مجبور می‌شوند برای پریدن به سکوی بیرون از آب، بیدار بمانند [۹]. با این روش رت‌ها به مدت ۲۴ ساعت از خواب محروم شدند.

### ماز بعلاوه ای مرتفع<sup>۲</sup>

بلافاصله بعد از واترباکس، رت‌ها در EPM قرار گرفتند. EPM از دو بازوی باز ( $10 \times 50$  سانتی‌متر) و دو بازوی بسته ( $40 \times 10 \times 50$  سانتی‌متر) تشکیل شده که روبروی هم قرار گرفتند و شکل بعلاوه را تشکیل می‌دادند. ماز  $50$  سانتیمتر بالاتر از سطح زمین قرار گرفت. بازوها از

موسوی و همکاران گزارش کردند که ظرفیت کل آنتی‌اکسیدانی رژیم غذایی میزان اضطراب در بزرگسالان را کاهش می‌دهد [۶]. مطالعه‌ای بر روی رت‌ها نشان داد که آنتی‌اکسیدان ملاتونین مانع ایجاد رفتار شبه اضطرابی در رت‌های محروم از خواب شد [۷].

آلفا-لیپوئیک اسید<sup>۱</sup> آنتی‌اکسیدانی طبیعی است که در بدن انسان سنتز می‌شود. این ترکیب برای درمان بیماری‌های زیادی استفاده شده است. مطالعات جانوری پیشنهاد کرده‌اند که ALA فعالیت ضدالتهابی دارد و از تخریب نورونی جلوگیری می‌کند. این ترکیب همچنین با مکانیسم‌های شناخته‌نشده‌ای سطح نوراپی‌نفرین و دوپامین مغز را افزایش می‌دهد، گیرنده D2 دوپامینی را بلوک می‌کند و فعالیت استیل‌کولین استراز مغز در جانوران مسن را تغییر می‌دهد. اثرات مفید ALA در کاهش علائم اسکیزوفرنی، کاهش پیشرفت آلزایمر، سکته و افسردگی گزارش شده است [۸].

با توجه به اثرات ALA در بسیاری از اختلالات سیستم عصبی و اثر محرومیت از خواب بر رفتار اضطراب، ما فرض کردیم که ALA می‌تواند مانع رفتار شبه‌اضطرابی در شرایط محرومیت از خواب شود؛ بنابراین این رفتار را بر روی رت‌های نر نژاد ویستار که به مدت ۲۴ ساعت از تمام مراحل خواب محروم شده و سپس در دستگاه EPM قرار گرفته، مورد بررسی قرار دادیم.

## مواد و روش‌ها

### جانوران و گروه‌بندی

تمام مراحل آزمایشگاهی و تیمار جانوران مطابق با راهنمای مراقبت و کار با جانوران آزمایشگاهی مورد تصویب کمیته کار با جانوران آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام شد. رت‌های نر نژاد ویستار به وزن تقریبی  $180-220$  گرم از حیوان‌خانه پژوهشکده علوم شناختی تهیه شدند. رت‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی (درجه حرارت  $20 \pm 2^\circ\text{C}$  و سیکل ۱۲ ساعته تاریکی-روشنایی) در گروه‌های چهارتایی در قفس نگهداری شدند. آب و غذای کافی به‌استثنای زمان آزمایش در دسترس آن‌ها بود و هر موش فقط یکبار در آزمایش‌ها مورد استفاده قرار گرفت. به‌طور تصادفی، ۳۲ رت به

<sup>1</sup> Alpha-lipoic acid

<sup>2</sup> Elevated plus maze

طریق یک صفحه مربعی (۱۰ × ۱۰ سانتی‌متر) به هم متصل می‌شدند. در زمان تست، رت‌ها در صفحه وسط رو به بازوی باز قرار می‌گرفتند و به مدت ۵ دقیقه آزادانه در ماز حرکت می‌کردند [۱۰]. مدت‌زمان سپری‌شده در بازوهای باز<sup>۳</sup>، تعداد ورود به بازوهای باز<sup>۴</sup> و تعداد ورود به بازوهای بسته<sup>۵</sup> اندازه‌گیری شدند. درصد زمان سپری‌شده در بازوهای باز و تعداد ورود به بازوهای باز به‌عنوان شاخص اضطراب و مجموع ورود به بازوهای باز و بسته به‌عنوان شاخص فعالیت حرکتی در نظر گرفته شد که به‌صورت زیر محاسبه شدند:

۱۰۰ × (کل مدت‌زمان حضور در ماز / مدت‌زمان سپری‌شده در بازوهای باز) = درصد زمان سپری‌شده در بازوهای باز  
تعداد ورود به بازوهای بسته + تعداد ورود به بازوهای باز = فعالیت حرکتی

### سنجش کورتیکوسترون

یک ساعت بعد از اتمام تست رفتاری، از قلب رت‌ها خونگیری انجام شد. نمونه خون ابتدا سانتریفوژ شد و سپس سرم جدا شد. نمونه‌های سرم به مدت ۲۴ ساعت در ۲۰°C- نگهداری شد و سپس سطح کورتیکوسترون با ELISA kit (ZellBio, Gm bH) سنجیده شد.

### تجزیه و تحلیل آماری

داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار بیان شده‌اند. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس دوطرفه آنالیز شدند. از آزمون Tukey برای مقایسه گروه‌ها استفاده شد. سطح معنی‌داری ۰/۰۵ < p بود. محاسبات با استفاده از نرم‌افزار SPSS انجام شد.

### یافته‌ها

پیش تیمار با دوز بی‌اثر ALA مانع کاهش درصد زمان سپری‌شده توسط رت‌های محروم از خواب در بازوهای باز EPM می‌شود درحالی‌که بر روی تعداد ورود به بازوهای باز و فعالیت حرکتی اثری ندارد.

آنالیز واریانس دوطرفه برهم‌کنش معنی‌داری بین اثر

همچنین آنالیز واریانس دوطرفه برهم‌کنش معنی‌داری بین اثر محرومیت از خواب و ALA بر روی OAE نشان نداد (اثر محرومیت از خواب [F (۱ و ۲۸) = ۰/۷۰۷ و p = ۰/۱۴۴]، اثر ALA [F (۱ و ۲۸) = ۲/۳۳۷ و p = ۰/۱۳۸]، اثر برهم‌کنش بین محرومیت از خواب و ALA [F (۱ و ۲۸) = ۰/۰۰۹ و p = ۰/۹۲۳] و ALA [F (۱ و ۲۸) = ۰/۰۰۹ و p = ۰/۹۲۳] (شکل ۱-ب).

به‌علاوه، آنالیز واریانس دوطرفه برهم‌کنش معنی‌داری بین اثر محرومیت از خواب و ALA بر روی فعالیت حرکتی نشان نداد (اثر محرومیت از خواب [F (۱ و ۲۸) = ۰/۰۱۳ و p = ۰/۹۱۱]، اثر ALA [F (۱ و ۲۸) = ۰/۸۲۸ و p = ۰/۳۷۱]، اثر برهم‌کنش بین محرومیت از خواب و ALA [F (۱ و ۲۸) = ۰/۰۷۴ و p = ۰/۴۴۹] (شکل ۱-ج).

در نتیجه، محرومیت از خواب موجب رفتار شبه ضداضطرابی می‌شود و ALA می‌تواند جلوی رفتار اضطرابی در رت‌های محروم از خواب را بگیرد درحالی‌که محرومیت از خواب و ALA هرکدام به‌تنهایی یا همراه با هم نتوانستند فعالیت حرکتی را تغییر دهند.

### پیش تیمار با ALA مانع افزایش سطح

کورتیکوسترون خون رت‌های محروم از خواب شد.

آنالیز واریانس دوطرفه برهم‌کنش معنی‌داری بین اثر محرومیت از خواب و ALA بر روی سطح کورتیکوسترون خون رت‌ها نشان داد (اثر محرومیت از خواب [F (۱ و ۱۲) = ۳۹/۵۴۲ و p = ۰/۰۰۰]، اثر ALA [F (۱ و ۱۲) = ۶۹/۶۶۰ و p = ۰/۰۰۰]، اثر برهم‌کنش بین محرومیت از خواب و ALA [F (۱ و ۱۲) = ۲۵/۳۰۷ و p = ۰/۰۰۰] (شکل ۲). همچنین آزمون Tukey نشان داد که محرومیت از خواب به‌طور

<sup>3</sup> Open arms time

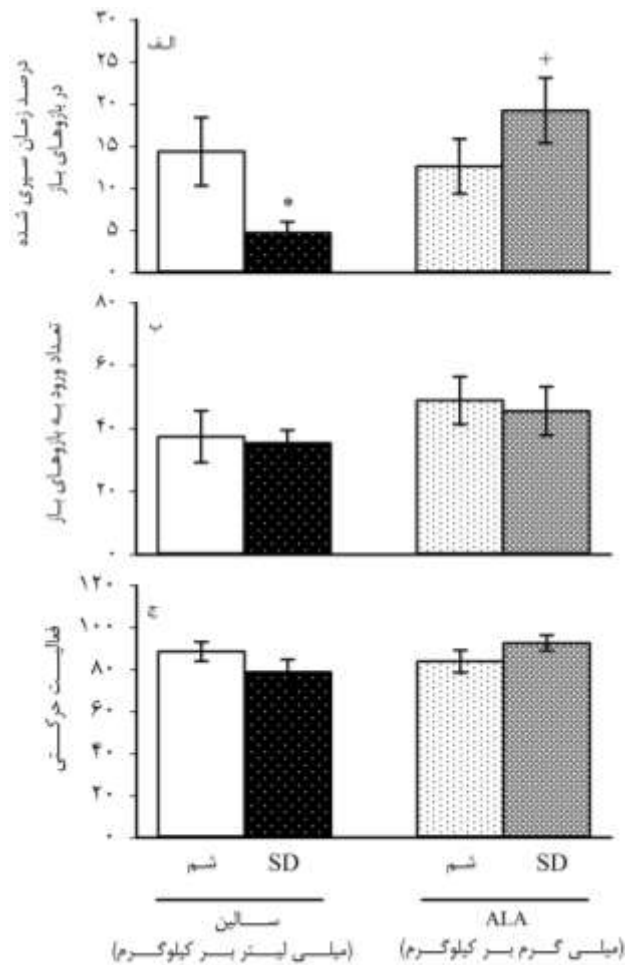
<sup>4</sup> Open arms entry

<sup>5</sup> Enclosed arms entry

معنی داری مدت زمان کمتری را در بازوهای باز EPM سپری می کنند که بیان کننده رفتار شبه اضطرابی در آنها است. ضمناً، پارامترهای تعداد ورود به بازوهای باز و فعالیت حرکتی آنها در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی داری نداشت. ژنگ<sup>۶</sup> و همکارانش عدم تعادل بین TNF- $\alpha$ <sup>۷</sup> و پروگرانولین در هیپوکامپ را به عنوان یکی از دلایل احتمالی رفتار شبه اضطرابی در موش های محروم از خواب پیشنهاد کردند [۱]. همچنین افزایش سطح سیتوکین های التهابی مشاهده شده در هیپوکامپ به دنبال محرومیت از خواب به عنوان علت احتمالی دیگری در بروز رفتار اضطراب بیان شده است [۱۱]. نظریه هایی هم وجود دارد که محرومیت از خواب از طریق افزایش استرس اکسیداتیو و بر هم زدن تعادل بین سیستم های گاباژرژیک و گلوتاماترژیک، رفتار اضطرابی ایجاد می کند [۷].

مطالعات اخیر پیشنهاد می کنند که درمان با مکمل های آنتی اکسیدانی برای بیمارانی با استرس ناشی از اختلالات روان شناختی مفید است [۱۲]. یک مطالعه گزارش کرد که مکمل آنتی اکسیدانی ALA وقتی با داروی ضدافسردگی پاروکستین ترکیب می شود، اثر ضدافسردگی و ضد اضطرابی ایجاد می کند به طوری که از اثر هر دو به تنهایی بهتر است [۱۳]. نتایج ما نشان داد که آنتی اکسیدان ALA تمایل موش های محروم از خواب به بازوی باز EPM را افزایش داد که نشان دهنده اثر مهارکنندگی این ترکیب در رفتار شبه اضطرابی ناشی از محرومیت از خواب است. قابل ذکر است که این مکمل به تنهایی تاثیری بر اجرای رت ها در EPM نداشت. احتمال دارد ALA از طریق تنظیم استرس اکسیداتیو و تعادل بین نوروترانسمیترهای مهاری و تحریکی مانع رفتار شبه اضطرابی در رت های محروم از خواب شده باشد هرچند برای درک مکانیسم دقیق آن به مطالعات بیشتری نیاز است.

شواهدی وجود دارد که خواب ناپیوسته موجب کاهش سطح هورمون های تستوسترون، استرادیول و پروژسترون می شود و از این طریق موجب رفتار اضطرابی می گردد [۱۴]. محرومیت از خواب به عنوان یک عامل استرس زای ملایم عمل می کند که می تواند محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال را فعال کند



**نمودار ۱-۱** اثر پیش تیمار با ALA بر روی رفتار شبه اضطرابی در رت های محروم از خواب. (الف) درصد زمان سپری شده در بازوهای باز (ب) تعداد ورود به بازوهای باز (ج) فعالیت حرکتی. داده ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده اند. هر گروه شامل ۸ رت است. \* :  $p < 0/05$  در مقایسه با گروه شم/سالین و + :  $p < 0/05$  در مقایسه با گروه محروم از خواب/سالین.

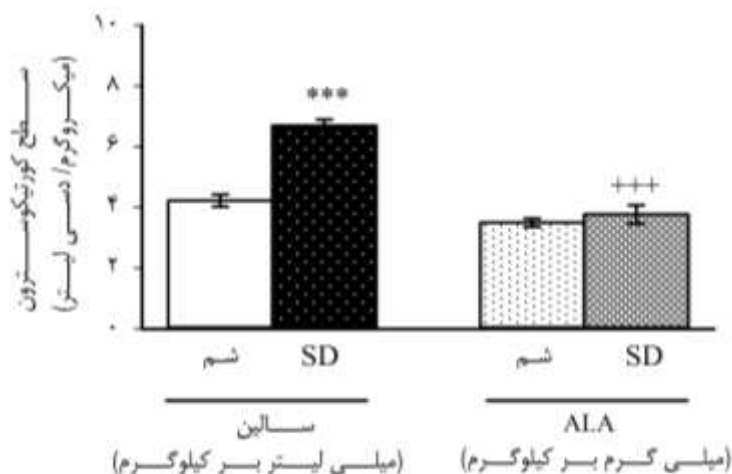
معنی داری سطح کورتیکوسترون خون رت ها را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد و ALA توانست این پارامتر را در رت های محروم از خواب را در مقایسه با رت های محروم از خواب که سالین دریافت کردند، کاهش دهد.

## بحث

شواهد به دست آمده در این مطالعه از اثر بازدارندگی آلفا-لیپوئیک اسید بر رفتار شبه اضطرابی در رت های محروم از خواب دلالت می کند. نتایج نشان داد که رت هایی که به مدت ۲۴ ساعت از تمام مراحل خواب محروم می شوند، به طور

<sup>6</sup> Zhang

<sup>7</sup> Tumour necrosis factor alpha



**نمودار ۲-** اثر پیش تیمار با ALA بر روی سطح کورتیکوسترون خون رت‌های محروم از خواب. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده‌اند. هر گروه شامل ۴ رت است. \*\*\*:  $p < 0.001$  در مقایسه با گروه شم/سالمین و ++:  $p < 0.01$  در مقایسه با گروه محرومیت از خواب/سالمین.

## سپاسگزاری

از پژوهشکده علوم شناختی بابت تأمین امکانات لازم جهت انجام پژوهش حاضر قدردانی می‌شود.

## ملاحظات مالی

پژوهش حاضر هیچگونه حمایت مالی دریافت نکرده است.

## تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

## نقش نویسندگان

م.ر: جمع آوری داده‌های رفتاری؛ م.م.م.ح: جمع‌آوری داده‌های هورمونی؛ م.ا: آنالیز داده‌ها، رسم نمودارها و نگارش مقاله؛ م.ن و م.ز: طراحی مطالعه و نظارت بر حسن اجرای مطالعه.

## فهرست منابع

- [1] Zhang K, Li YJ, Feng D, Zhang P, Wang YT, Li X, Liu SB, Wu YM, Zhao MG, Imbalance between TNF $\alpha$  and progranulin contributes to memory impairment and anxiety in sleep-deprived mice. *Sci Rep* 16 (2017) 43594.
- [2] Pires GN, Bezerra AG, Tufik S, Andersen ML, Effects of acute sleep deprivation on state anxiety levels: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 24 (2016) 109-118.

و نهایتاً موجب آزاد شدن کورتیزول در انسان‌ها و کورتیکوسترون در موش‌ها و رت‌ها شود [۱۵]. نتایج حاصل از این پژوهش در توافق با نتیجه فوق نشان داد که ALA مانع افزایش سطح کورتیکوسترون خون رت‌های محروم از خواب شد.

## نتیجه‌گیری

نتایج به دست آمده در این مطالعه نشان می‌دهد که ALA می‌تواند مانع رفتار شبه ضد اضطرابی و افزایش سطح کورتیکوسترون خون رت‌های محروم از خواب شود؛ بنابراین ALA می‌تواند به عنوان یک کاندید احتمالی برای پیشگیری از رفتارهای شبه اضطرابی در شرایط محرومیت از خواب در نظر گرفته شود.

- [3] Wyatt RJ, Fram DH, Kupfer DJ, Snyder F, Total prolonged drug-induced REM sleep suppression in anxious-depressed patients. *Arch Gen Psychiatry* 24 (1971) 145-55.
- [4] Kumar A, Singh A, Protective effect of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) extract on 72-hour sleep deprivation-induced anxiety-like behavior and oxidative damage in mice. *Planta Med* 73 (2007) 1358-1364.
- [5] Andersen ML, Perry JC, Tufik S, Acute cocaine effects in paradoxical sleep deprived male rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29 (2005)

- 245-251.
- [6] Mousavi SM, Milajerdi A, Hassanzadeh Keshteli A, Esmailzadeh A, Afshar H, Investigating the relationship between dietary total antioxidant capacity and depression and anxiety in Iranian adults. *J Fasa Univ Med Sci* 3 (2018) 918-928 [in Persian].
- [7] Zhang L, Guo HL, Zhang HQ, Xu TQ, He B, Wang ZH, Yang YP, Tang XD, Zhang P, Liu FE, Melatonin prevents sleep deprivation-associated anxiety-like behavior in rats: Role of oxidative stress and balance between gabaergic and glutamatergic transmission. *Am J Transl Res* 9 (2017) 2231-2242.
- [8] de Sousa CNS, da Silva Leite CMG, da Silva Medeiros I, Vasconcelos LC, Cabral LM, Patrocínio CFV, Patrocínio MLV, Mouaffak F, Kebir O, Macedo D, Patrocínio MCA, Vasconcelos SMM, Alpha-lipoic acid in the treatment of psychiatric and neurological disorders: a systematic review. *Metab Brain Dis* 34 (2019) 39-52.
- [9] Nasehi M, Mohammadi A, Ebrahimi-Ghiri M, Hashemi M, Zarrindast MR, MLC901 during sleep deprivation rescues fear memory disruption in rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 392 (2019) 813-821.
- [10] Nasehi M, Imani E, Ebrahimi-Ghiri M, Sabouri-Khanghah V, Zarrindast MR, Effects of precondition  $\alpha_2$ -adrenoceptor agents on memory- and anxiety-related processes in the transient cerebral ischemic rats. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 393 (2020) 315-324.
- [11] Manchanda S, Singh H, Kaur T, Kaur G, Low-grade neuroinflammation due to chronic sleep deprivation results in anxiety and learning and memory impairments. *Mol Cell Biochem* 449 (2018) 63-72.
- [12] Gautam M, Agrawal M, Gautam M, Sharma P, Gautam AS, Gautam S, Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian J Psychiatry* 54 (2012) 244-247.
- [13] Silva MC, Sampaio LR, de Araújo DP, Araújo PV, Monte AS, Rodrigues FT, Woods DJ, de Sousa FC, Fonteles MM, Vasconcelos SM, Central effects of lipoic acid associated with paroxetine in mice. *Am J Ther* 21 (2014) 85-90.
- [14] Grubac Z, Sutulovic N, Ademovic A, Velimirovic M, Rasic-Markovic A, Macut D, Petronijevic N, Stanojlovic O, Hrcic D, Short-term sleep fragmentation enhances anxiety-related behavior: The role of hormonal alterations. *PLoS One* 14 (2019) e0218920.
- [15] Raven F, Heckman PRA, Havekes R, Meerlo P, Sleep deprivation-induced impairment of memory consolidation is not mediated by glucocorticoid stress hormones. *J Sleep Res* 16 (2019) e12972.

## Research paper

**Alpha-lipoic acid prevents anxiogenic-like behavior in sleep deprived- rats**

Maede Rezaie<sup>1</sup>, Mohaddeseh Ebrahimi-Ghiri<sup>2</sup>, Mohammad-Hossein Mohammadi-Mahdiabadi-Hasani<sup>3</sup>, Mohammad-Reza Zarrindast<sup>4</sup>, Mohammad Nasehi<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>*Cognitive and Neuroscience Research Center (CNRC), Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran*

<sup>2</sup>*Department of Biology, Faculty of Sciences, University of Zanjan, Zanjan, Iran*

<sup>3</sup>*Department of Neuroscience, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences*

<sup>4</sup>*Department of Pharmacology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran*

Received: 4 March 2020

Accepted: 9 March 2020

**Abstract**

**Background and aims:** Evidence report a bidirectional relationship between sleep deprivation (SD) and anxiety. Although many studies have confirmed the beneficial effects of alpha-lipoic acid (ALA) on central nervous system diseases, its effect on anxiogenic behaviors in SD condition has not been investigated. This study examines the effect of ALA on anxiety-related behaviors in SD rats.

**Methods:** Male Wistar rats were sleep deprived in the water box for 24 h, and then submitted to the elevated plus maze (EPM) for assessing the anxiety-related behaviors. Blood samples were obtained to assess the serum corticosterone level.

**Results:** SD rats decreased the percentage time spent in the open arms (%OAT), showing an anxiogenic-like behavior. Pretreatment administration of ALA (35 mg/kg, three times, once in each day) prevented the anxiogenic-like behavior in the SD rats, suggesting the inhibiting effect of ALA on the anxiogenic response induced by SD. Moreover, ALA alone had no effect on the EPM parameters. Meanwhile, in none of the groups the open arm entry and locomotion altered compared to the control group. In addition, ALA prevented the increased corticosterone level in the blood of SD rats.

**Conclusion:** The results suggest that SD causes an anxiogenic-like behavior and increases corticosterone level. Pretreatment with ALA prevents the anxiogenic-like effects and decreased the corticosterone level in SD rats. Given the beneficial effect of ALA on improving the performance of rats in anxiety-related behavior in SD conditions, this compound might be future chance in order to decrease the disrupting effects of SD.

**Keywords:** Alpha-lipoic acid (ALA), Rat, Anxiety-like behavior, Corticosterone, Sleep deprivation

**Please cite this article as follows:**

Rezaie M, Ebrahimi-Ghiri M, Mohammadi-Mahdiabadi-Hasani MH, Zarrindast MR, Nasehi M, Alpha-lipoic acid prevents anxiogenic-like behavior in sleep deprived-rats. *Iran J Physiol Pharmacol* 3 (2019) 178-184.

\*Corresponding author: nasehi@iricss.org (ORCID ID: 0000-0002-1981-3592)