

## اثرات استرس مزمن همدلی و همدلی معکوس بر رفتارهای شبه اضطرابی در رات‌های نر

محمد مظاهری<sup>۱</sup>، مریم راداحمدی<sup>۲</sup>، محمدرضا شریفی<sup>۲</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** همدلی برای تعاملات اجتماعی حیاتی است، اگرچه به اشتراک گذاشتن عواطف منفی بیش از حد، امکان دارد بر رفتارهای فرد نمایانگر و مشاهده‌گر استرس در موقعیت برابری و نابرابری اجتماعی اثرگذار باشد. پژوهش حاضر به بررسی اثر استرس مزمن و همدلی معکوس بر رفتارهای شبه اضطرابی و ارتباط آن با سطح کورتیکوسترون سرم در رات‌های نر پرداخت.

**روش‌ها:** تعداد ۴۸ موش صحرایی نر نژاد ویستار در ۶ گروه آزمایشی تقسیم‌بندی شدند که شامل: گروه‌های شاهد، مشاهده‌گر کاذب استرس، نمایان‌گر کاذب استرس، مشاهده‌گر استرس، نمایان‌گر استرس و نمایان‌گر مشترک استرس. انواع استرس عبارت بودند از: استرس دوتایی در شرایط نابرابر شامل استرس همدلی و همدلی معکوس (استرس مقید شده)، استرس دوتایی در شرایط برابر (دریافت‌کننده استرس به طور مشترک)، استرس منفرد (مقید شده و مقید نشده) به عنوان گروه‌های شاهد که همگی روزانه به مدت ۲ ساعت در طی ۲۱ روز القا گردیدند. زمان سپری شده و تعداد ورود به بازوهای باز در ماز بعلاوه مرتفع برای ارزیابی رفتار شبه اضطرابی استفاده شد. ارتباط سطح کورتیکوسترون سرم با درصد زمان سپری شده در بازوهای باز ماز بعلاوه مرتفع نیز بررسی گردید.

**یافته‌ها:** درصد زمان سپری شده و تعداد ورود به بازوهای باز بطور معنی‌داری در تمامی گروه‌های تحت استرس کاهش یافت. همچنین ارتباط منفی معنی‌داری بین سطوح کورتیکوسترون سرم با درصد زمان سپری شده در بازوهای باز در تمام گروه‌های آزمایشی به غیر از گروه‌های شاهد و مشاهده‌گر کاذب استرس مشاهده گردید.

**نتیجه‌گیری:** بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، استرس همدلی (مشاهده‌ی استرس سایکولوژیک یا رنج دیگران) مزمن می‌تواند سبب القا اضطراب در نمونه‌های مشاهده‌گر استرس گردد. علاوه بر این، استرس همدلی معکوس (دریافت‌کننده استرس مقیدکننده در حضور یک هم نوع آشنا؛ در موقعیت نابرابری اجتماعی) نیز می‌تواند با وجود انتظار در بروز اضطراب مؤثر باشد. به نظر می‌رسد تغییرات افزایشی سطح کورتیکوسترون سرم در بروز رفتارهای شبه اضطرابی، نقش مؤثری ایفا نموده است.

**واژگان کلیدی:** اضطراب؛ استرس همدلی؛ استرس همدلی معکوس؛ کورتیکوسترون؛ موش صحرایی

**ارجاع:** مظاهری محمد، راداحمدی مریم، شریفی محمدرضا. اثرات استرس مزمن همدلی و همدلی معکوس بر رفتارهای شبه اضطرابی در رات‌های

نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۳؛ ۴۲ (۷۵۸): ۱۳۱-۱۲۴

اگرچه همدلی برای ارتباطات اجتماعی بسیار حیاتی است اما به اشتراک گذاشتن بیش از حد احساسات منفی ممکن است نابهنجار شود و باعث بروز خستگی روانی گردد (۴). از آنجایی که استرس اغلب در بسترهای اجتماعی رخ می‌دهد حتی افراد در موقعیت‌هایی که مستقیماً خود تحت استرس نیستند، اما در معرض استرس دیگران قرار می‌گیرند ممکن است واکنش‌های استرس‌زا را بروز دهند (۵). لذا تجربیات دریافت استرس فقط به چالش‌هایی که هر یک از این افراد به صورت جداگانه با آن روبرو هستند، محدود نمی‌شود. لذا در علوم سایکو فیزیولوژیک، با دو مقوله همدلی (پاسخ عاطفی به

### مقدمه

توانایی به اشتراک گذاشتن تجربیات عاطفی با یکدیگر اغلب به نام همدلی نامبرده می‌شود که برای تعاملات اجتماعی بسیار اهمیت دارد (۱). همدلی، امکان به اشتراک گذاشتن تجربیات و نیازها را بین افراد فراهم می‌نماید و نقش مهمی در روابط فردی و اجتماعی ایفا می‌کند (۲). پیش‌تر تصور می‌شد که همدلی توانایی منحصر به فردی فقط در انسان برای احساس، درک و به اشتراک گذاشتن وضعیت عاطفی دیگران است. با این حال، به دلیل تحقیقات اخیر در خصوص همدلی در جوندگان این مفهوم به شدت به چالش کشیده شده است (۳).

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: مریم راداحمدی، دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

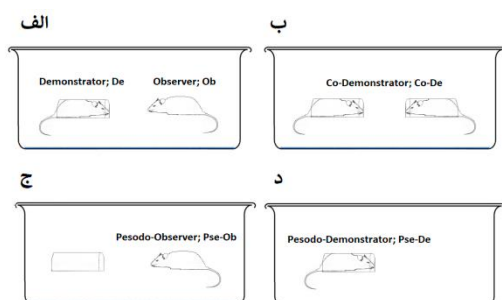
Email: m\_radahmadi@med.mui.ac.ir

- گروه نمایان گر استرس (De): در این گروه، یک رات مقید شده (نمایان گر یا دریافت کننده استرس) به طور همزمان همراه با یک رات آزاد (مشاهده گر استرس دیگری) در یک قفس مشترک با شرایط نابرابری اجتماعی قرار گرفتند. این گروه جهت بررسی تأثیر دریافت استرس مقیدکننده و استرس همدلی معکوس هممنوع و آشنای بدون دریافت مستقیم استرس بود.

- گروه نمایان گر مشترک استرس (Co-De): در این گروه، دو رات در مقیدکننده‌های جداگانه به طور همزمان در یک قفس مشترک با شرایط برابری اجتماعی قرار گرفتند. این گروه جهت بررسی دریافت استرس مقیدکننده با وجود هممنوع و آشنا (با شرایط دریافت یکسان استرس) بر متغیرها بود. لذا هر دو رات در مجاورت یکدیگر تحت استرس مقیدکننده قرار گرفتند و قادر بودند در شرایط مذکور هم دریافت کننده استرس و مشاهده گر استرس یکدیگر باشند.

- گروه نمایان گر کاذب استرس (Pse-De): این گروه به عنوان گروه شاهد برای گروه نمایان گر استرس بود. از این رو یک رات به تنهایی و انفرادی تحت استرس مقیدکننده در داخل قفس قرار گرفت. این گروه جهت بررسی اثر استرس مقیدکننده در شرایط تنها و بدون حضور حیوان مشاهده گر استرس بر متغیرها بود.

- گروه مشاهده گر کاذب استرس (Pse-Ob): این گروه به عنوان گروه شاهد برای گروه مشاهده گر استرس بود. از این رو یک رات تنها و آزاد همراه با یک مقیدکننده خالی با درب‌های بسته در داخل قفس قرار گرفتند. این گروه جهت بررسی اثر استرس محیط بر حیوان در شرایط تنها و بدون حضور حیوان تحت استرس مقیدکننده بر متغیرها بود.



شکل ۱. نمایی از چگونگی انجام پروتکل‌های استرس. الف: استرس در گروه‌های دوتایی و منفرد (به عنوان گروه‌های شاهد) انجام شد. گروه‌های دوتایی تحت استرس در شرایط نابرابری (شامل گروه‌های مشاهده گر و نمایان گر استرس) و در شرایط برابری (شامل گروه نمایان گر مشترک استرس) اجتماعی بودند. همچنین القای استرس در گروه‌های منفرد در شرایط منفرد مقید شده (گروه نمایان گر کاذب) و منفرد مقید نشده (نمایان گر کاذب) انجام گرفت.

De: گروه نمایان گر استرس؛ Ob: گروه مشاهده گر استرس؛ Co-De: گروه نمایان گر مشترک استرس؛ Pse-Ob: گروه مشاهده گر کاذب استرس؛ Pse-De: گروه نمایان گر کاذب استرس.

مشاهده رنج دیگران) و همدلی معکوس (پاسخ عاطفی فرد دریافت کننده استرس و رنج به مشاهده شدن توسط دیگران) برخورد می‌شود (۶). در این راستا، گزارشی عنوان کرده است که افراد علاوه بر تجربه استرس دست اول، ممکن است تجربه استرس دست دوم که مربوط به توانایی به اشتراک گذاری همدلانه در پاسخ به استرس دیگران است را نیز دریافت کنند (۷). به هر حال، استرس یک عامل تشدیدکننده جهت بروز اختلالات اضطرابی است (۸)، به گونه‌ای که استرس مزمن قادر است منجر به اختلالات اضطرابی و افسردگی گردد (۹، ۱۰). همدلی معکوس که معادل با درک و استرس ناشی از نابرابری اجتماعی نیز دانسته شده است در واقع یک حالت غیر تطبیقی از همدلی است که در آن ناراحتی فرد بخاطر مشاهده شرایط خوب دیگران است (۱۱). به طور کلی، امروزه با توجه به گسترش فضای مجازی، افراد با سهولت بیشتری در معرض استرس دیگران قرار می‌گیرند. بنابراین ضروری است تا اثرات طولانی مدت این نوع استرس همدلی فراگیر (در موقعیت برابری و نابرابری اجتماعی) بر بروز رفتارهای اضطرابی در شرایط آزمایشگاهی و پایه مورد ارزیابی بیشتری قرار گیرد.

## روش‌ها

۸ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، با وزن بین ۲۵۰-۲۰۰ گرم، در این آزمایش مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌های صحرایی در قفس‌های یکسان تحت شرایط محیطی کنترل شده با حفظ رطوبت  $5 \pm 50\%$  دمای  $2 \pm 23^\circ\text{C}$  درجه‌ی سانتی‌گراد و چرخه‌ی نور/تاریکی ۱۲/۱۲ ساعت نگهداری شدند. کلیه آزمایشات مورد تأیید کمیته‌ی اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان قرار گرفت. حیوانات در بستری اجتماعی متفاوت تحت استرس شامل گروه‌های دوتایی تحت استرس (مشاهده کننده و دریافت کننده استرس مقیدکننده) و نیز استرس منفرد (استرس مقید نشده و مقید شده) به عنوان گروه‌های شاهد استرس به طور تصادفی در شش گروه ( $n = 8$ ) به شرح زیر تقسیم شدند (شکل ۱):

- گروه شاهد (Co): در این گروه، حیوانات بدون مداخله‌ی خاصی در قفس‌های خود نگهداری شدند.

- گروه‌های دوتایی تحت استرس در شرایط نابرابری و برابری اجتماعی که خود شامل زیر گروه‌های زیر بود:

- گروه مشاهده گر استرس (Ob): در این گروه، یک رات آزاد (مشاهده گر استرس دیگری) به طور همزمان همراه با یک رات مقید شده (نمایان گر یا دریافت کننده استرس) در یک قفس مشترک با شرایط نابرابری اجتماعی قرار گرفتند. این گروه جهت بررسی تأثیر مشاهده کردن استرس دیگران و استرس همدلی هممنوع و آشنای تحت استرس مقیدکننده بر متغیرها بود.

نمایان‌گر (مقیدشده) از شرایط استرس‌زا جلوگیری شود. در پایان انجام پروتکل آزمایشی روزانه نیز تمام قفس‌هایی که از آن‌ها جهت آزمایشات القا استرس استفاده شده بود با اتانول ۷۰ درصد تمیز شدند.

**روش آزمون ماز به علاوه مرتفع:** جهت بررسی میزان اضطراب از مدل رفتاری ماز به علاوه مرتفع (EPM) استفاده شد که توسط پایه‌هایی در ارتفاع ۷۰ سانتی‌متری از سطح زمین قرار داشت. این دستگاه دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+) بود. ابعاد بازوی باز و بسته هر دو (۱۰ cm × ۵۰ cm) و یکسان بودند. در بازوی‌های بسته دیوارهایی به بلندی ۳۰ سانتی در دو طرف مسیر برای جلوگیری از سقوط رات‌ها و ایجاد امنیت قرار داشت. چهار بازو به یک محدوده مرکزی به ابعاد (۱۰ cm × ۱۰ cm) منتهی می‌شدند. جهت انجام آزمون ماز EPM، رات‌ها در روز ۲۱ آزمایش در محدوده مرکزی رو به بازوی باز قرار گرفتند. سپس حیوان به مدت ۳۰۰ ثانیه آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد و تمامی حرکات توسط یک دوربین فیلم‌برداری برای هر رات ثبت و توسط نرم‌افزار نورویژن (شرکت تجهیز گستر ایرانیان، ایران) آنالیز گردید. در آزمون EPM، منظور از ورود به بازوی باز قرار گرفتن هر چهار پای حیوان در بازوی باز بود (۱۹). درصد مدت زمانی که حیوان در بازوی باز می‌ماند (OAT درصد و درصد ورود به بازوی باز (OAE درصد) به عنوان متغیرهای اصلی این آزمون جهت ارزیابی میزان اضطراب در نظر گرفته شدند (۲۰، ۲۱)، افزایش معنی‌دار این دو پارامتر نشان‌دهنده کاهش اضطراب بود که با فرمول‌های زیر محاسبه گردیدند (۲۲):

$$\text{OAT} \% 100 \times (\text{مجموع مدت زمان در بازوی باز و بسته} / \text{مدت زمان در بازوی باز}) =$$

$$\text{OAE} \% 100 \times (\text{مجموع ورود به بازوی باز و بسته} / \text{تعداد ورود به بازوی باز}) =$$

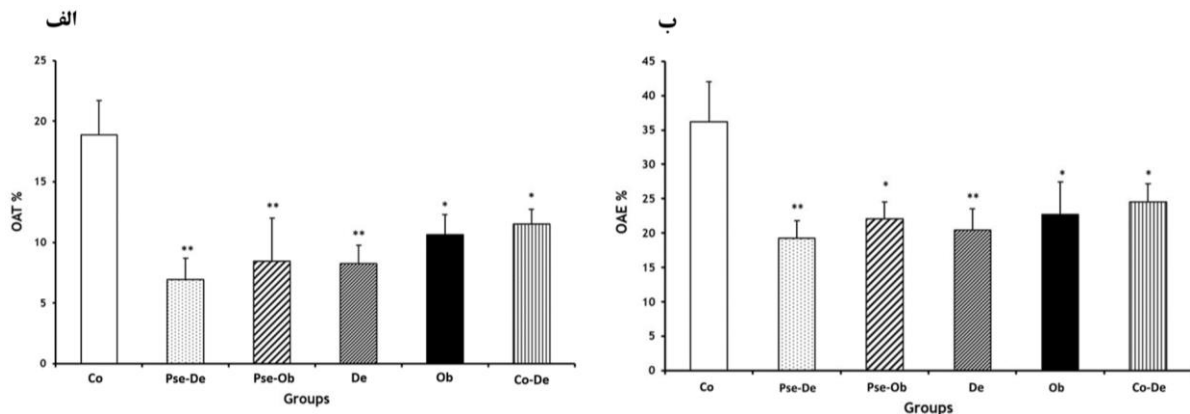
کل دستگاه EPM بعد از پایان آزمایش برای هر رات با الکل ۷۰ درصد تمیز می‌گردید تا در آزمون سایر حیوانات اختلالی ایجاد نکند.

**روش تجزیه و تحلیل داده‌ها:** کلیه نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه خواهند شد. جهت بررسی و مقایسه‌ی داده‌های رفتاری، آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) با تست تعقیبی LSD (Least Significant Difference) Post-hoc test استفاده گردید. علاوه بر این ارزیابی همبستگی Pearson جهت بررسی ارتباط بین OAT درصد و سطح کورتیکوسترون سرمی (ارزیابی شده با روش ELISA، شرکت Zellbio کشور آلمان) صورت گرفت. جهت تمامی آزمون‌های آماری از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۶ (version 26, IBM Corporation, Armonk, NY) استفاده شد و  $P < 0/05$  قابل قبول در نظر گرفته شد.

شایان ذکر است استرس روزانه به مدت ۲ ساعت در طی ۲۱ روز در نمونه‌های آزمایشگاهی القا گردید. زمان سپری شده و تعداد ورود به بازوهای باز در آزمون ماز بعلاوه مرتفع برای ارزیابی رفتار شبه اضطرابی استفاده شد. همچنین ارتباط و همبستگی سطح سرمی کورتیکوسترون با درصد زمان سپری شده در بازوهای باز نیز بررسی گردید که بر اساس مطالعات تخصصی هر دو مؤلفه آزمون رفتاری ماز بعلاوه مرتفع (آزمون اختصاصی استرس و اضطراب) و نیز همبستگی آن با سطح هورمون کورتیکوسترون سرم (هورمون استرس) به عنوان شاخص‌های مهم مبنی بر القا استرس مطرح می‌باشند (۱۲) (شکل ۱).

**روش القای استرس همدلی:** قبل از شروع آزمایشات، همه‌ی حیوانات تحت یک دوره سازگاری دو هفته‌ای با شرایط محل نگهداری حیوانات و نیز حیوانات هم‌نوع و هم قفس خود قرار گرفتند (n = ۴ برای هر قفس) تا در طی این مدت با یکدیگر آشنا شوند. زیرا هم‌نوع آشنا نسبت به هم‌نوع غریبه بیشتر مستعد دریافت تأثیرات استرس همدلانه قرار می‌گیرد (۱۳). وجود چهار رات در هر قفس، باعث گردید تا از ایجاد استرس انزوا و یا استرس شلوغی برای رات‌ها خودداری گردد. در روش القا استرس همدلی در آزمایشگاه، از یک سو استرس را به طور مستقیم به گروه دریافت‌کننده (نمایان‌گر) استرس القا می‌کنند و از سوی دیگر، هم‌نوعان آشنای حیوان به عنوان مشاهده‌کننده (مشاهده‌گر) استرس القا شده به هم نوع خود هستند. در گروه نمایان‌گر استرس، عموماً رات را درون محفظه‌ی شفاف (مقیدکننده) که نیز قابل رؤیت برای مشاهده‌گر هم نوع باشد، محبوس می‌کنند تا به مانند حالت عادی نتواند حرکات آزادانه داشته باشد (۱۴) که خود منجر به دریافت استرس سایکولوژیک می‌گردد (۱۵).

در مطالعه‌ی حاضر، استرس برای تمامی گروه‌ها به میزان ۲ ساعت در روز و به مدت ۲۱ روز متوالی القا گردیدند. در نمونه‌های تحت استرس مستقیم (در گروه نمایان‌گر)، از استرس مقیدکننده برای القا استرس سایکولوژیک استفاده شد (۱۵-۱۷). در گروه‌های دوتایی، القا استرس نیز از رات‌های آشنا، متشکل از یک نمایان‌گر و یک مشاهده‌گر استرس در شرایط نابرابر اجتماعی در مدل مقید شده/ مقید نشده و نیز در شرایط برابر اجتماعی از مدل مقید شده/ مقید نشده استفاده گردید (۱۸). به هر حال پس از القای استرس روزانه، رات‌ها به قفس اصلی خود در لانه حیوانات بازگردانده می‌شدند. شایان ذکر است القای استرس در تمامی گروه‌ها در قفس‌هایی با اندازه‌ی یکسان (۱۵ × ۲۷ × ۴۲ سانتی‌متر)، شرکت تجهیز گستر امید ایرانیان، تهران، ایران) انجام شد. همچنین، درب‌های مقیدکننده‌ی موجود در قفس‌ها توسط کش‌های الاستیکی به طور کامل بسته شدند تا در گروه‌های دوتایی تحت استرس از فرار کردن رات‌های

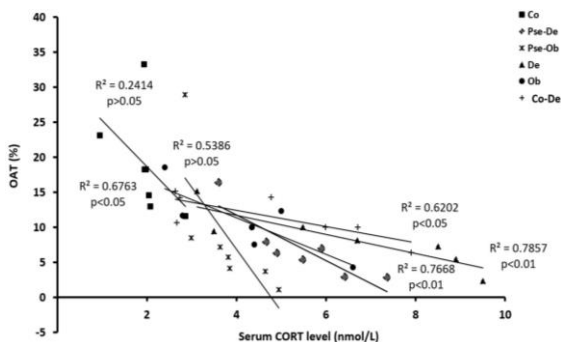


شکل ۲. الف: درصد زمان سپری شده در بازوهای باز OAT درصد و ب: درصد تعداد ورود در بازوهای باز OAE درصد در آزمون ماز به علاوه مرتفع در تمامی گروه‌های آزمایشی (n = ۸). نتایج بصورت میانگین  $\pm$  خطای معیار گزارش شده‌اند. جهت بررسی تفاوت‌ها از آزمون ANOVA با تست تعقیبی LSD post-hoc استفاده شد. \*  $P < 0/05$  و \*\*  $P < 0/01$  در مقایسه با گروه شاهد.

Co: گروه شاهد؛ De: گروه نمایان‌گر استرس؛ Ob: گروه مشاهده‌گر استرس؛ Pse-De: گروه نمایان‌گر کاذب استرس؛ Pse-Ob: گروه مشاهده‌گر کاذب استرس؛ Co-De: گروه نمایان‌گر مشترک استرس.

( $P < 0/05$ ) و همچنین در گروه‌های نمایان‌گر استرس و نمایان‌گر کاذب استرس به میزان ( $P < 0/01$ ) مشاهده شد (شکل ۳).

این مقاله با کد اخلاق IR.MUI.AEC.1401.021 مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.



شکل ۳. بررسی ارتباط OAT درصد و سطوح کورتیکوسترون سرم در تمام گروه‌های آزمایشی (n = ۸). جهت بررسی تفاوت‌ها از آزمون ارتباط Pearson استفاده شد.

Co: گروه شاهد؛ De: گروه نمایان‌گر استرس؛ Ob: گروه مشاهده‌گر استرس؛ Pse-De: گروه نمایان‌گر کاذب استرس؛ Pse-Ob: گروه مشاهده‌گر کاذب استرس؛ Co-De: گروه نمایان‌گر مشترک استرس.

### بحث

در این مطالعه اثر استرس همدلی مزمن (در شرایط برابری و نابرابری اجتماعی) بر رفتار شبه اضطرابی در رات‌های نر و نیز ارتباط آن با تغییرات سطح کورتیکوسترون سرم بررسی شد. طبق یافته‌های پژوهش حاضر، رفتار شبه اضطرابی در تمامی نمونه‌های تحت استرس توسط آزمون EPM مشاهده شد. لذا مشاهده استرس سایکولوژیک و رنج طولانی‌مدت در همونوعان، توانست سبب القا

### یافته‌ها

درصد زمان سپری شده در بازوهای باز در تمامی گروه‌های تحت استرس، کاهش معنای‌داری نسبت به گروه شاهد نشان داد. این معنی‌داری در گروه‌های نمایان‌گر کاذب استرس (Pse-De)، مشاهده‌گر کاذب استرس (Pse-Ob) و نمایان‌گر استرس (De) به میزان ( $P < 0/01$ ) و در گروه‌های مشاهده‌گر استرس (Ob) و نمایان‌گر مشترک استرس (Co-De) به میزان ( $P < 0/05$ ) بود. این نتایج نشان‌دهنده‌ی القای اضطراب در تمامی گروه‌های آزمایشی تحت استرس در مقایسه با گروه شاهد بود (شکل ۲-الف).

از طرفی درصد تعداد ورود به بازوهای باز نیز در تمام گروه‌های تحت استرس کاهش معنی‌داری نسبت به گروه شاهد نشان داد. این معنی‌داری در گروه‌های نمایان‌گر کاذب استرس (Pse-De) و نمایان‌گر استرس (De) به میزان ( $P < 0/01$ ) و همچنین در گروه‌های مشاهده‌گر کاذب استرس (Pse-Ob)، مشاهده‌گر استرس (Ob) و نمایان‌گر مشترک استرس (Co-De) به میزان ( $P < 0/05$ ) بود. این نتایج نیز نشان‌دهنده‌ی القای اضطراب در گروه‌های آزمایشی تحت استرس و تأییدکننده‌ی درصد زمان سپری شده در بازوی باز بود (شکل ۲-ب).

در نهایت نیز در ارزیابی همبستگی درصد زمان سپری شده در بازوهای باز و سطح کورتیکوسترون سرم، ارتباط معکوس معنی‌داری در گروه‌های مشاهده‌گر استرس و نمایان‌گر مشترک استرس به میزان

افزایش داده است (۶). لذا، به نظر می‌رسد که رنج بردن از استرس در یک شرایط نابرابر اجتماعی، به طور قابل توجهی باعث ایجاد پاسخ استرس در افراد می‌شود که می‌تواند در طولانی مدت پایه‌گذار رفتارهای اضطرابی ماندگار گردد. علاوه بر این، در مطالعه‌ی حاضر، مشاهده‌گرهای کاذب استرس نیز اگرچه با یک مقیدکننده‌ی خالی از رات مواجه بودند اما با اینحال رفتار اضطرابی از خود نشان دادند که احتمالاً بخاطر دریافت استرس انزوای مزمن در طی دوره آزمایش بوده است. مطالعات پیشین نشان دادند که محروم کردن طولانی مدت رات‌ها از زندگی اجتماعی می‌تواند باعث افزایش سطح کورتیکوسترون سرم و بروز رفتارهای اضطرابی در آن‌ها شود (۲۸، ۲۹).

از طرفی طبق دیگر یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، رفتار اضطرابی در نمایان‌گرهای مشترک استرس نیز مشاهده شد که ارتباط معنی‌داری با بالا رفتن کورتیکوسترون سرم داشت. در واقع این یافته‌ها نشان دادند که وجود استرس مقیدکننده به عنوان نوعی استرس سایکولوژیک حتی در حضور هم نوع و با شرایط مشابه و برابر اجتماعی نیز نتوانست از القای اضطراب در افراد جلوگیری کند. از طرف دیگر افراد در گروه نمایان‌گر کاذب استرس (قرار گرفتن حیوان در مقیدکننده و بدون حضور مشاهده‌کننده‌ی استرس) نیز رفتار اضطرابی همراه با افزایش سطح کورتیکوسترون سرم را نشان دادند. گزارشی نیز خاطر نشان کرد که افراد تحت استرس مزمن مقیدکننده‌ی انفرادی نقش مهمی در بروز رفتارهای اضطرابی دارد (۳۰).

به طور کلی، در تست EPM، رفتارهای مرتبط با اضطراب، ناشی از تضاد بین ماندن در یک مکان امن (بازوهای بسته) و کاوش در یک محیط بالقوه خطرناک (بازوهای باز و القا ترس از ارتفاع) است (۳۱)؛ اما رفتار یک حیوان همیشه تحت تأثیر کنجکاوای یا انگیزه برای کاوش در یک محیط جدید است (۳۲). بنابراین بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، اگرچه نمونه‌ها در بسترهای اجتماعی متفاوتی متحمل استرس شدند اما این تفاوت در نوع استرس، باعث ایجاد تفاوت قابل ملاحظه‌ای در بروز رفتار شبه اضطرابی در نمونه‌های تحت استرس متفاوت در مقایسه با یکدیگر نگردید. لذا با توجه به این که در پژوهش حاضر، تمامی گروه‌های تحت استرس در مقایسه با گروه شاهد، رفتار اضطرابی قابل ملاحظه‌ای نشان دادند، به نظر می‌رسد که احتمالاً تمایل اولیه‌ی حیوانات در کاوش بازوهای باز مانع از بروز اختلافات قابل ملاحظه‌ی رفتار اضطرابی بین گروه‌های مختلف تحت استرس شده است. در این خصوص مطالعه‌ی نشان داد که انجام بیش از یکبار آزمون EPM باعث بروز پدیده‌ی تحمل تک آزمایشی (One-trial tolerance) و کاهش قابل توجه در کاوش بازوهای باز می‌شود (۳۳). بنابراین احتمال دارد که با تکرار آزمون EPM ممکن است تغییرات بارزتری بین گروه‌های متفاوت استرس مشاهده گردد.

اضطراب در نتیجه‌ی استرس همدلی مزمن در نمونه‌های مشاهده‌گر استرس شود. هم‌راستا با یافته‌های حاضر، موش‌هایی که شاهد استرس مقیدکننده (۱۴ روز متوالی و هرروز به مدت ۱ ساعت) برای هم قفس خود بودند، رفتار شبه اضطرابی را از خود نشان دادند که البته به طور مشابه تفاوتی در میزان رفتار شبه اضطرابی بین مشاهده‌کننده‌ی استرس و موش دریافت‌کننده‌ی استرس یافت نشد (۱۸). از طرفی در مطالعه‌ی حاضر، ارتباط قابل ملاحظه درصد زمان سپری شده در بازوهای باز و سطح کورتیکوسترون سرم در مشاهده‌گرهای استرس نشان داده شده است که خود حاکی از نقش سطح کورتیکوسترون سرم در بروز رفتار شبه اضطرابی در نمونه‌های مشاهده‌گر استرس ناشی از القا استرس همدلی بود. بنابراین همدلی در شرایط نابرابری اجتماعی می‌تواند نقش تعیین‌کننده‌ی در القای استرس در افراد مشاهده‌کننده‌ی رنج دیگران ایفا کند. در همین راستا، در مطالعه‌ی پیشین گزارش شد که مشاهده‌ی درد هم‌نوع به مدت ده روز باعث بروز رفتار اضطرابی در رات‌ها گردیده است (۲۳). از طرفی مطالعه‌ی انسانی نیز گزارش کرده است، افرادی که در معرض استرس هم‌نوع خود قرار گرفته بودند، سطح کورتیزول بزاقی آن‌ها بطور قابل توجهی افزایش یافته بوده است که تأثیر استرس همدلی بر افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس هیپوفیز-آدرنال را معرفی می‌کند (۲۴). همچنین افزایش ترشح هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی ناشی از استرس مزمن می‌تواند منجر به تغییرات طولانی مدت و تحریک‌پذیری نوروهای آمیگدال نیز گردد که خود افزایش فعالیت آمیگدال در اضطراب را توجیه می‌کند (۲۵). از طرفی فعال کردن آمیگدال، زمان ماندن در بازوی باز EPM را کاهش می‌دهد که خود دلیلی بر افزایش فعالیت این ناحیه‌ی مغزی در شرایط اضطراب‌زا بود (۲۶).

در مطالعه‌ی حاضر، نمایان‌گرهای استرس (دریافت‌کننده‌ی مستقیم استرس مقیدکننده) نیز کاهش قابل ملاحظه‌ای در ورود و ماندن در بازوی باز ماز بعلاوه مرتفع داشتند که با افزایش قابل ملاحظه‌ی سطح کورتیکوسترون سرم تأیید گردید. از طرفی به نظر می‌رسد که استرس همدلی معکوس و یا رنج بردن از استرس در حضور یک هم‌نوع آشنا در شرایط نابرابری اجتماعی و در طولانی مدت قادر است باعث ایجاد رفتارهای شبه اضطرابی شود. در یک مطالعه‌ی مشابه، موش‌هایی که تحت استرس مقیدکننده در حضور هم قفس خود با حرکت آزاد بودند نسبت به افرادی که در شرایط برابر استرس (هر دو در مقیدکننده‌های جداگانه در کنار هم) بودند بطور قابل ملاحظه‌ای هاپیوترمی ناشی از استرس را نشان دادند که حاکی از تعدیل بروز پاسخ‌های استرس در شرایط برابر اجتماعی بود (۲۷). گزارشی دیگر نشان داد که استرس مقیدکننده در شرایط نابرابر اجتماعی سطح کورتیکوسترون سرم را به طور قابل ملاحظه‌ای

غیرفعال به نوعی فراتر از یک رفتار تدافعی ساده بوده است؛ زیرا محرک استرس‌زا در آزمون حافظه‌ی اجتنابی غیرفعال در استرس‌های سایکولوژیک می‌تواند گاهی به عنوان یک محرک ایجادکننده‌ی تروما باشد که به وسیله‌ی آن می‌توان بروز احتمالی اجتناب ناهنجار را بررسی کرد.

### نتیجه‌گیری

نتایج نشان دادند که مشاهده‌ی استرس سایکولوژیک دیگران در طولانی‌مدت و ناشی از همدلی می‌تواند سبب القا اضطراب در نمونه‌های مشاهده‌گر استرس گردد. علاوه بر این رنج بردن از استرس در حضور یک هم‌قفس به عنوان استرس همدلی معکوس در موقعیت نابرابری اجتماعی و حتی برابری اجتماعی می‌تواند در بروز اضطراب مؤثر باشد. به نظر می‌رسد تغییرات افزایشی سطح کورتیکوسترون سرم در بروز رفتارهای شبه‌اضطرابی نقش مؤثری ایفا نموده است.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان کمال تشکر را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و همچنین گروه فیزیولوژی دانشکده‌ی پزشکی اعلام می‌دارند. مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۴۰۱۳۹۷ مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد که تأمین منابع مالی این مقاله را برعهده گرفته است.

همراستا با یافته‌های حاضر، مطالعه‌ی نیز گزارش کرد که رات‌هایی که شاهد استرس مقیدکننده هم‌قفس خود بودند، رفتار شبه اضطرابی نشان دادند که البته تفاوت قابل ملاحظه‌ای در میزان بروز رفتار شبه‌اضطرابی بین مشاهده‌کننده و دریافت‌کننده‌ی استرس وجود نداشت (۱۸).

همچنین مطالعه‌ی پیشین نویسندگان نشان داد که در ارزیابی رفتاری حافظه‌ی ترس در آزمون حافظه‌ی اجتنابی، گروه نمایان‌گر استرس، اجتناب شدید و ناهنجاری در ورود به اتاقک تاریک نسبت به گروه‌های مشاهده‌گر استرس و نمایان‌گر مشترک استرس داشته است (۳۴) که نشان‌دهنده‌ی این حقیقت بود که وجود شوک الکتریکی در آزمون حافظه‌ی اجتنابی غیرفعال، برخلاف ترس از ارتفاع در آزمون EPM قادر است به عنوان محرک استرس‌زا رفتارهای شبیه به اختلال استرس پس از سانحه یا PTSD در جوندگان ایجاد کند (۳۵). لذا به نظر می‌رسد آزمون‌های رفتاری متفاوت قادر می‌باشند پاسخ‌دهی افراد را به طور قابل توجهی تغییر دهند. در این راستا مطالعه‌ی نشان داد که پستانداران بسته به شرایط موجود، پس از مواجهه با استرس رفتارهایی متفاوت مانند گریختن، خشک زدن، پنهان شدن، اجتناب و یا سایر رفتارهای تدافعی مربوطه را از خود نشان می‌دهند (۳۶). به هر حال رفتار اضطرابی قابل مشاهده در آزمون EPM به نوعی یک رفتار تدافعی محسوب می‌شود که افراد اغلب پس از مواجهه با استرس از خود نشان می‌دهند، اما اجتناب بیش از حد از ورود به اتاقک تاریک در آزمون اجتنابی

### References

- Dimitroff SJ, Kardan O, Necka EA, Decety J, Berman MG, Norman GJ. Physiological dynamics of stress contagion. *Sci Rep* 2017; 7(1): 6168.
- Riess H. The science of empathy. *J Patient Exp* 2017; 4(2): 74-7.
- Chen J. Empathy for distress in humans and rodents. *Neurosci Bull* 2018; 34(1): 216-36.
- Klimecki OM, Leiberg S, Ricard M, Singer T. Differential pattern of functional brain plasticity after compassion and empathy training. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2014; 9(6): 873-9.
- White CN, Buchanan TW. Empathy for the stressed. *Adapt Human Behav Physiol* 2016; 2(4): 311-24.
- Watanabe S. Empathy and reversed empathy of stress in mice. *PloS One* 2011; 6(8): e23357.
- Blons E, Arsac LM, Grivel E, Lespinet-Najib V, Deschodt-Arsac V. Physiological resonance in empathic stress: Insights from nonlinear dynamics of heart rate variability. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(4): 2081.
- Lezak KR, Missig G, Carlezon Jr WA. Behavioral methods to study anxiety in rodents. *Dialogues Clin Neurosci* 2017; 19(2): 181-91.
- Davis MT, Holmes SE, Pietrzak RH, Esterlis I. Neurobiology of chronic stress-related psychiatric disorders: evidence from molecular imaging studies. *Chronic Stress* 2017; 1: 2470547017710916.
- Adams TG, Kelmendi B, Brake CA, Gruner P, Badour CL, Pittenger C. The role of stress in the pathogenesis and maintenance of obsessive-compulsive disorder. *Chronic Stress (Thousand Oaks)* 2018; 2: 2470547018758043.
- Watanabe S, Hofman MA, Shimizu T. *Evolution of the Brain, Cognition, and Emotion in Vertebrates*. Princeton, NJ: Springer Publication; 2017. p. 273-99.
- Kvarta MD, Bradbrook KE, Dantrassy HM, Bailey AM, Thompson SM. Corticosterone mediates the synaptic and behavioral effects of chronic stress at rat hippocampal temporoammonic synapses. *J Neurophysiol* 2015; 114(3): 1713-24.
- Gonzalez-Liencreas C, Juckel G, Tas C, Friebe A, Brüne M. Emotional contagion in mice: the role of familiarity. *Behav Brain Res* 2014; 263: 16-21.
- Bartal IB-A, Decety J, Mason P. Empathy and pro-social behavior in rats. *Science* 2011; 334(6061): 1427-30.
- Atrooz F, Alkadhi KA, Salim S. Understanding stress: Insights from rodent models. *Curr Res Neurobiol* 2021; 2: 100013.
- Trofimiuk E, Walesiuk A, Braszko JJ. St John's wort

- (*Hypericum perforatum*) diminishes cognitive impairment caused by the chronic restraint stress in rats. *Pharmacol Res* 2005; 51(3): 239-46.
17. Bagheri Y, Fathi E, Maghoul A, Moshtagh S, Mokhtari K, Abdollahpour A, et al. Effects of *Achillea tenuifolia* Lam. hydro-alcoholic extract on anxiety-like behavior and reproductive parameters in rat model of chronic restraint stress. *Hum Exp Toxicol* 2021; 40(11): 1852-66.
  18. de Oliveira PC, Zaniboni CR, Carmona IM, Fonseca AR, Canto-de-Souza A. Preliminary behavioral assessment of cagemates living with conspecifics submitted to chronic restraint stress in mice. *Neurosci Lett* 2017; 657: 204-10.
  19. Walf AA, Frye CA. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nat Protoc* 2007; 2(2): 322-8.
  20. Hafez MH, Gad SB. Zinc oxide nanoparticles effect on oxidative status, brain activity, anxiety-like behavior and memory in adult and aged male rats. *Pak Vet J* 2018; 38(3): 311.
  21. Zarrindast MR, Khalifeh S, Rezaof A, Rostami P, Sereshki AA, Zahmatkesh M. Involvement of rat dopaminergic system of nucleus accumbens in nicotine-induced anxiogenic-like behaviors. *Brain Res* 2012; 1460: 25-32.
  22. Han Y, Dong J, Xu C, Rao R, Shu S, Li G, et al. Application of 9.4 T MRI in wilson disease model TX mice with quantitative susceptibility mapping to assess copper distribution. *Front Behav Neurosci* 2020; 14: 59.
  23. Mohammadi F, Ahmadi-Zeidabadi M, Nazeri M, Ghasemi A, Shabani M. Nitric oxide modulates cognitive, nociceptive and motor functions in a rat model of empathy. *Int J Neurosci* 2020; 130(9): 865-74.
  24. Buchanan TW, Bagley SL, Stansfield RB, Preston SD. The empathic, physiological resonance of stress. *Soc Neurosci* 2012; 7(2): 191-201.
  25. Rosenkranz JA, Venheim ER, Padival M. Chronic stress causes amygdala hyperexcitability in rodents. *Biol Psychiatry* 2010; 67(12): 1128-36.
  26. Felix-Ortiz AC, Beyeler A, Seo C, Leppla CA, Wildes CP, Tye KM. BLA to vHPC inputs modulate anxiety-related behaviors. *Neuron* 2013; 79(4): 658-64.
  27. Watanabe S. Social factors modulate restraint stress induced hyperthermia in mice. *Brain Res* 2015; 1624: 134-9.
  28. Acero-Castillo MC, Ardila-Figueroa MC, Botelho de Oliveira S. Anhedonic type behavior and anxiety profile of Wistar-UIS rats subjected to chronic social isolation. *Front Behav Neurosci* 2021; 15: 663761.
  29. Gądek-Michalska A, Bugajski A, Tadeusz J, Rachwalska P, Bugajski J. Chronic social isolation in adaptation of HPA axis to heterotypic stress. *Pharmacol Rep* 2017; 69(6): 1213-23.
  30. Nahvi RJ, Nwokafor C, Serova LI, Sabban EL. Single prolonged stress as a prospective model for posttraumatic stress disorder in females. *Front Behav Neurosci* 2019; 13: 17.
  31. Tejada J, Oliveira R, Salum C, Morato S, Roque A. A model for the rat exploratory behavior in the elevated plus-maze. *BMC Neurosci* 2007; 8(Suppl 2): P37.
  32. Mällo T, Alttöa A, Kõiv K, Tõnissaar M, Eller M, Harro J. Rats with persistently low or high exploratory activity: behaviour in tests of anxiety and depression, and extracellular levels of dopamine. *Behav Brain Res* 2007; 177(2): 269-81.
  33. Tucker LB, McCabe JT. Behavior of male and female C57BL/6J mice is more consistent with repeated trials in the elevated zero maze than in the elevated plus maze. *Front Behav Neurosci* 2017; 11: 13.
  34. Mazaheri M, Radahmadi M, Sharifi MR. Effects of chronic social equality and inequality conditions on passive avoidance memory and PTSD-like behaviors in rats under chronic empathic stress. *Int J Neurosci* 2024; 1-12.
  35. Török B, Sipos E, Pivac N, Zelena D. Modelling posttraumatic stress disorders in animals. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2019; 90: 117-33.
  36. Steimer T. The biology of fear-and anxiety-related behaviors. *Dialogues Clin Neurosci* 2002; 4(3): 231-49.

## Effects of Chronic Empathic and Reversed Empathic Stress on Anxiety-like Behaviors in Male Rats

Mohammad Mazaheri<sup>1</sup>, Maryam Radahmadi<sup>2</sup>, Mohammad Reza Sharifi<sup>2</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Empathy is critical for social interactions. Nevertheless, the sharing of excessive negative emotions may affect the behaviors of the observer and demonstrator in social equality and inequality conditions. The present study investigated the effects of chronic empathic and reversed empathic stress on anxiety-like behaviors and their correlation with serum corticosterone levels in male rats.

**Methods:** Forty-eight male Wistar rats were divided into six groups: Control, Pseudo-Observer, Pseudo-Demonstrator, Observer, Demonstrator, and Co-Demonstrator. Various types of stress included dyadic stress in social inequality conditions, such as empathic and reversed-empathic (restrained) stress, dyadic stress in social equality (receiving common stress), and single stress (restrained and unrestrained) as sham stress groups. All of these stressors were induced for 2h/day for 21 days. The time spent in the open arms and the number of entries in the open arms were measured during the elevated plus maze test to assess anxiety-like behavior. The correlations between serum corticosterone levels and OAT% were evaluated for all experimental groups.

**Findings:** The percent of total time spent in the open arms and the number of open arm entries were significantly decreased in all stressed groups. Moreover, there was a significant negative correlation between serum corticosterone levels and the percent of total time spent in the open arms in all experimental groups, except the control and pseudo-observer groups.

**Conclusion:** According to the present findings, chronic empathic stress (observing others' psychological stress or distress) could induce anxiety in the observers. In addition, the reversed empathic stress (receiving restraint stress in the presence of a familiar cagemate in social inequality condition) can be unexpectedly effective in the induction of anxiety. It seems that the gradual changes in serum corticosterone levels play an essential role in the development of anxiety-like behaviors.

**Keywords:** Anxiety; Empathic stress; Reversed-empathic stress; Corticosterone; Rat

**Citation:** Mazaheri M, Radahmadi M, Sharifi MR. **Effects of Chronic Empathic and Reversed Empathic Stress on Anxiety-like Behaviors in Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2024; 42(758): 124-31.

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Maryam Radahmadi, PhD, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; Email: m\_radahmadi@med.mui.ac.ir