Archive of SID

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان - جلد ۳، شماره ۳ و ٤، بهار و تابستان ۱۳۸۱

اثر اسیداسکوربیک بر خودتزریقی هرویین در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

احسان دودانگه[1]*(M.Sc)، محمدرضا جعفری[1](M.D)، حجت‌اله علایی[1](Ph.D)،
علی نسیمی[1](Ph.D)، محمدحسین اسماعیلی[2](M.Sc)

۱ - *دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی*

۲ - *دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی*

خلاصه

سابقه و هدف: در ایجاد وابستگی به مواد مخدر سیستم‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک مغز اهمیت زیادی دارد. گزارش شده که اسید اسکوربیک به عنوان یک میانجی عصبی از انتهای نورون‌های گلوتامینرژیک ترشح شده و مقدار آزاد شدن اسید گلوتامیک و دوپامین را تنظیم می‌کند. هدف از مطالعه حاضر این بوده که آیا اسید اسکوربیک قادر است ایجاد وابستگی به هروئین را به تأخیر انداخته و یا از بین ببرد؟

مواد و روش‌ها: موش‌های صحرایی نر از نژاد ویستار و با وزن ۳۰±۳۰۰ گرم انتخاب شدند و به روش جراحی، در ورید ژوگولار آنها یک کانول کوچک جایگذاری و ادامه کانول از زیر پوست گردن هدایت شد و در پشت سر حیوان به استخوان جمجمه محکم گردید. مطالعه در سه گروه سالین، هرویین و اسید اسکوربیک انجام شد. پس از طی دوره بهبودی به مدت ۴ روز، از طریق روش خودتزریقی وریدی، سالین یا هرویین هیدروکلراید با غلظت 1mg/ml به حیوان داده شد (زمان خلاصی = ۱۰ ثانیه، 0.1 mg/infusion، FR=1). در گروه اسید اسکوربیک، ۳۰ دقیقه قبل از خودتزریقی هرویین مقدار ۳۰۰ mg/kg اسید اسکوربیک به شکل داخل صفاقی تزریق و اثر آن بر خودتزریقی هرویین بررسی شد. روش گرفتن هرویین، فشار دادن پدال مخصوصی بود که در قفس خودتزریقی تعبیه شده بود و تعداد پدال‌های فشرده شده در مدت ۲ ساعت از طریق فیزیوگراف ثبت و در روزهای مختلف و گروه‌های مختلف با هم مقایسه شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که بین تعداد پدال‌های غیرفعال در سه گروه تفاوت معنی‌داری وجود ندارد ولی تعداد پدال‌های فعال در تمامی گروه‌ها با هم تفاوت معنی‌داری داشت ($P<0/001$).

نتیجه‌گیری: اسید اسکوربیک، پدیده بروز وابستگی به هرویین را به تأخیر انداخته و تمایل حیوان به خودتزریقی را کاهش می‌دهد. با مطالعه دقیق‌تر احتمالاً می‌توان از اسید اسکوربیک در جلوگیری از ایجاد اعتیاد به مواد مخدر و درمان اعتیاد در انسان استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: خودتزریقی، هرویین، اسیداسکوربیک، اعتیاد، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی

مقدمه

در سال‌های اخیر با پیشرفت علم مخصوصاً فیزیولوژی و فارماکولوژی، بشر توانسته از داروهای زیادی برای مقابله با اعتیاد به مواد مخدر استفاده کند که

* نویسنده مسئول. تلفن: ۷۹۲۲۴۳۳-۰۳۱۱، نمابر: ۷۹۲۲۴۳-۰۳۱۱

www.SID.ir

Archive of SID

توانایی این داروها در کمک به ترک اعتیاد بسیار متفاوت بوده است. از جمله این داروها می‌توان به بنزودیازپین‌ها، داروهای نورولپتیک و مواد مخدری که قدرت تقویت (Reinforcement) آنها ضعیف‌تر از بقیه مواد مخدر بوده است اشاره کرد. بنابراین، عده‌ای از متخصصین از اعتیاد جایگزین استفاده کردند مثلاً اعتیاد به مرفین را به اعتیاد کدیین تبدیل کرده و سپس در صدد ترک آن بر آمدند. تقریباً تمام اقدامات صورت گرفته در جهت ترک اعتیاد بوده و خیلی کم به مسأله جلوگیری از ایجاد وابستگی به مواد مخدر پرداخته شده است. از این رو با توجه به شواهدی که توضیح داده می‌شود، در این مطالعه سعی شده که بیشتر به مسأله جلوگیری از ایجاد اعتیاد توجه شود. در ایجاد وابستگی به مواد مخدر مراکز زیادی در مغز دخیل هستند که می‌توان به ناحیه تگمنتوم شکمی (Ventraltegmental area, VTA)، هسته اکومبنس، هسته پاراژیگانتوسلولاریس و لوکوس سرلئوس اشاره کرد. مشخص شده است که VTA به عنوان یکی از دو منبع مهم دوپامینرژیک مغز در خلق‌وخو و مراحل اعتیاد دخالت دارد. VTA یکی از مراکز مهمی است که هرویین و مرفین می‌تواند از طریق آن رفتارهای وابسته به دوپامین را تشدید کند. تزریق هرویین به درون آن در حیوان ایجاد بی‌دردی می‌کند. همچنین گزارش شده است تزریق داخل وریدی هرویین به حیوان، فعالیت نرون‌های دوپامینرژیک VTA را به شدت افزایش و تزریق نالوکسان این فعالیت‌ها را در موش‌های معتاد به شدت کاهش می‌دهد [۴،۷،۸،۱۱،۱۲،۱۴]. VTA پروجکشن‌های دوپامینرژیک زیادی به هسته اکومبنس دارد، که این ارتباط در پدیده تقویت، بسیار دخیل است. تزریق هرویین به صورت وریدی به حیوان باعث افزایش آزادسازی دوپامین و متابولیت‌های آن در هسته اکومبنس می‌شود، ولی چنانچه بعد از تزریق هرویین نالوکسان را به صورت دوطرفه در VTA تزریق کنیم از آزاد شدن دوپامین و متابولیت‌های آن در هسته اکومبنس جلوگیری خواهد شد [۲،۶،۱۲،۱۳،۱۵،۱۹،۲۱].

مطالعات زیادی نشان می‌دهند که دوپامین و اسیدهای آمینه تحریکی نظیر گلوتامات و آسپارتات نقش مهمی در ایجاد وابستگی به مواد مخدر و سندرم محرومیت (Withdrawal) دارد [۶،۹،۲۳].

اسید اسکوربیک (ویتامین C) به عنوان یک ویتامین محلول در آب سال‌ها پیش شناخته شده و در واکنش‌های بیوشیمیایی زیادی دخالت دارد. ویتامین C به عنوان آنتی‌اکسیدان و کوفاکتور بعضی از آنزیم‌ها ایفای نقش می‌کند. اخیراً نقش میانجی عصبی و نورومدولاتور نیز برای آن مطرح شده است. در بدن پستانداران اسید اسکوربیک بیش از همه بافت‌ها، در مغز تجمع یافته است [۳،۲۳]. همچنین مشخص شده که افزایش اسیدهای آمینه تحریکی گلوتامات و آسپارتات در مواقع بحرانی مثل ترک اعتیاد موجب تخریب نرون‌های مغزی می شود و افزایش همزمان اسید اسکوربیک از آسیب‌های وارده جلوگیری می‌کند [۱۷،۱۹]. اسید اسکوربیک از انتهای نرون‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک مغز آزاد می‌شود و سیستم‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک، میزان آزاد شدن آن را تنظیم می‌کنند و به نظر می‌رسد فعالیت این دو سیستم به نوبه خود به وسیله اسیداسکوربیک تنظیم می‌شود و در کل، این طور به نظر می‌رسد که اسیداسکوربیک برای این دو سیستم حکم آنتاگونیست را دارد [۱۰،۱۳،۱۷،۱۹].

از طرفی امروزه مشخص شده است که استفاده از آنتاگونیست‌های گلوتامات می‌تواند در درمان معتادان به مواد مخدر مؤثر باشد ولی مشکل عمده، عوارض جانبی شدید این داروهاست که استفاده از آن را محدود کرده است. استفاده از اسیداسکوربیک به عنوان آنتاگونیست طبیعی سیستم گلوتامینرژیک مفید بوده و در کلینیک می‌توان از آن در درمان معتادان به مواد مخدر استفاده نمود [۵،۱۶،۲۴].

همچنین تحقیقات صورت گرفته نشان می‌دهد که اسیداسکوربیک در دوز بالا می‌تواند با جلوگیری از متابولیزه شدن اپیوئیدهای داخل مغزی، درد و میزان مصرف مواد مخدر را در بیماران سرطانی کاهش دهد

www.SID.ir

Archive of SID

[۱۷،۱۱]. در مطالعه دیگری مشخص شده که اسیداسکوربیک در دوز بالا موجب تخفیف علایم ترک اعتیاد در بیماران معتاد به هرویین شده است [۱۶،۵]. گزارش شده است که اسید اسکوربیک در دوز کم، آزادسازی دوپامین در هسته اکومبنس و نئواستریاتوم را به شدت افزایش می‌دهد [۲۰،۱۶،۵]. گزارش دیگری نشان می‌دهد که اسیداسکوربیک به صورت In Vitro گیرنده اپیوئیدها را تخریب می‌کند [۲۲].

با توجه به دخالت اسید اسکوربیک در ترک اعتیاد مواد مخدر و تخریب گیرنده‌های اپیوئیدی در خارج از بدن توسط اسید اسکوربیک بر آن شدیم تا نقش اسید اسکوربیک را در جلوگیری از وابستگی به هرویین از طریق سیستم خودتزریقی (Self-administration) مطالعه کنیم.

مواد و روش‌ها

حیوانات. موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر (رت) از نژاد ویستار با وزن (۳۰ ± ۳۰۰) گرم انتخاب شدند و در یک اتاق با دوره روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته قرارگرفتند و آب و غذا آزادانه در اختیار آنها بود.

روش آموزش خودتزریقی. ۵ روز قبل از جراحی، رت‌ها به اتاقک خودتزریقی منتقل شده و روزانه به مدت ۲ ساعت آموزش داده می‌شدند [۲۲]. قفس خودتزریقی ابعادی حدود ۳۰cm×۲۰×۳۰ داشت و در دو دیواره مقابل هم در داخل قفس دو پدال که از نظر ظاهری دقیقاً مثل هم هستند تعبیه شده است. فاصله پدال‌ها از کف قفس ۲ cm می‌باشد. یکی از پدال‌ها، پدال فعال بوده که در صورت فشار داده شدن از طریق مدار الکتریکی پمپی را روشن می‌کند و بسته به این که چه ماده‌ای در پمپ قرار داده شده باشد آن ماده در اختیار حیوان قرار می‌گیرد. همزمان با فشردن پدال فعال یک لامپ قرمز رنگ کوچک نیز روشن شده و به یادگیری سریع‌تر کمک می‌کند [۲۲]. زمان روشن بودن چراغ قرمز رنگ و کارکرد پمپ، قابل تنظیم می‌باشد ولی پدال غیرفعال این خصوصیات را ندارد. در ضمن فشرده شدن هر دو پدال به وسیله فیزیوگراف ثبت می‌گردد. قفس خودتزریقی مورد استفاده در این مطالعه با FR=1 (Fixed Ratio) تنظیم شده و زمان خلاصی آن ۱۰ ثانیه در نظر گرفته شد، یعنی؛ اگر حیوان یک بار روی پدال فعال فشار دهد به مدت ۱۰ ثانیه لامپ قرمز کوچک و پمپ پریستالتیک روشن می‌شود و اگر حیوان در طی این ۱۰ ثانیه مجدداً روی همان پدال فشار دهد تأثیری در کار پمپ و لامپ قرمز نخواهد داشت و در پایان ۱۰ ثانیه از لحظه شروع، خاموش خواهند شد. چنانچه حیوان به پدال فشار وارد کرده و آن را بلافاصله رها سازد باز هم تأثیری در کار پمپ و لامپ نخواهد داشت و برابر زمان تنظیم شده که در این مطالعه ۱۰ ثانیه بود کار خواهد کرد. قفس خودتزریقی مورد استفاده در این مطالعه با الگوبرداری از نمونه خارجی در گروه فیزیولوژی دانشکدهٔ پزشکی اصفهان ساخته شد. رت‌ها به مدت ۵ روز و در هر روز یک جلسه دو ساعته با قفس آشنا می‌شدند از طریق فشار دادن پدال فعال بسته‌های غذایی کوچک دریافت می‌کردند. بعد از آموزش اولیه، رت‌ها جراحی شدند.

روش جراحی. با استفاده از کتامین (۱۵۰ mg/kg) و رامپون (۰/۱ mg/kg) با تزریق داخل صفاقی، رت‌ها بیهوش شدند [۴]. پس از تأیید بیهوشی، جلوی گردن و روی سر حیوان با استفاده از ماشین اصلاح موزر آلمانی تراشیده و پس از ضدعفونی کامل به وسیله بتادین، پوست جلوی گردن باز شد و در ورید ژوگولار سمت راست حیوان یک کانول نازک از سر به سمت قلب قرار داده شد. کانول حدود ۲cm در داخل ورید قرار گرفت. سپس با استفاده از نخ جراحی سیلک ۰-۴ کانول را محکم به عضلات گردن فیکس کرده و انتهای دیگر کانول از زیر پوست عبور داده شد و از پشت سر حیوان خارج گردید. با استفاده از مته دندانپزشکی دو سوراخ در استخوان جمجمه ایجاد و دو عدد پیچ عینک استریل در آن محکم پیچ شد و با استفاده از نخ سیلک ۰-۳ کانول، به پیچ‌های مذکور بسته شده و در نهایت با استفاده از سیمان دندانپزشکی، کانول روی جمجمه و پیچ‌ها محکم گردید. برای جلوگیری از ایجاد لخته و انسداد، محلول

www.SID.ir

Archive of SID

هپارین u/ml ۵ و استرپتوکیناز u/ml ۲ به همراه نرمال‌سالین در داخل کانول پر شد [۲۲]. برای جلوگیری از عفونت، mg/kg ۶ جنتامایسین به همراه mg/kg ۱۲۰ سفازولین زیرجلدی تزریق شد. بعد از جراحی، رت‌ها دوره بهبودی ۴ روزه را طی کردند که در این مدت غذا و آب به صورت آزاد در اختیارشان بود. هر روز آنتی‌بیوتیک به مقدار ذکر شده فوق زیرجلدی تزریق شد.

گروه‌های آزمایشی. رت‌ها به سه گروه زیر تقسیم شدند: گروه سالین (n=۷)، گروه هرویین (n=۶) و گروه اسیداسکوربیک (n=۶). در گروه کنترل پس از دوره بهبودی، حیوان در قفس خودتزریقی قرار داده شد و در صورت فشار دادن پدال فعال ml ۰/۱ نرمال سالین از طریق کانول پشت سر دریافت کرد. علاوه بر آن لامپ قرمز روشن شد و یک عدد بسته غذایی به وسیله پمپ در اختیار حیوان قرار گرفت. این روند، ۱۰ روز ادامه یافت که ۵ روز اول آن با ۱۲ ساعت گرسنگی و ۵ روز دوم بدون گرسنگی انجام شد. تمام اطلاعات حاصل از این ۱۰ روز به طور دقیق ثبت گردید. در گروه هرویین مانند گروه اول عمل شد با این تفاوت که به جای نرمال سالین محلول هرویین هیدروکلراید mg/ml ۱ در اختیار حیوان قرار داده شد. ۵ روز اول با گرسنگی و ۵ روز دوم بدون گرسنگی آزمایش انجام شد. هر بار حیوان پدال فعال را فشار داد ml ۰/۱ از محلول هرویین هیدروکلراید از طریق پمپ متصل به کانول دریافت کرد (mg/Infusion ۰/۱) [۱۸،۱]. در پایان ۱۰ روز علایم سندرم محرومیت با تزریق mg/kg ۲ نالوکسان به صورت داخل صفاقی بررسی شد. در گروه اسیداسکوربیک، رت‌ها ۳۰ دقیقه قبل از قرارگرفتن در اتاقک خودتزریقی mg/kg ۳۰۰ اسیداسکوربیک به صورت داخل صفاقی دریافت کردند [۵]. سپس همانند گروه هرویین (گروه دوم) آزمایش ادامه یافت و حیوان با هر بار فشار دادن (در فاصله ۱۰ ثانیه) روی پدال فعال mg ۰/۱ هرویین هیدروکلراید دریافت کرد. در این گروه نیز ۵ روز اول با گرسنگی و بقیه روزها بدون گرسنگی آزمایش انجام شد. روز دهم با تزریق mg/kg ۲ نالوکسان به صورت داخل صفاقی علایم سندرم محرومیت بررسی شد و از آنجا که علائم اعتیاد مشاهده نشد، چهار روز دیگر آزمایش ادامه یافت و در پایان روز چهاردهم بار دیگر با تزریق mg/kg ۲ نالوکسان علایم سندرم محرومیت مطالعه شد. طول مدت یک جلسه خودتزریقی برای هر رت در تمام گروه‌ها ۲ ساعت بود.

آنالیز آماری. Mean ± SEM تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال در همه گروه‌ها برای همه روزهای آزمایش محاسبه شد. از طریق آزمون ANOVA repeated measures یک طرفه، میانگین داده‌ها مقایسه شد. آنالیز بعدی از طریق تست Tukey انجام شد. در هر مورد ($P<۰/۰۵$) معنی‌دار تلقی شد.

نتایج

میانگین تعداد پدال‌های غیرفعال در گروه‌های مختلف به شرح زیر است:

Control = ۸/۲۸±۰/۵۵

Heroin = ۷/۶۲±۰/۶۵

Ascorbate = ۷/۸۴±۰/۴۹

آنالیز آماری حاکی از عدم تفاوت معنی‌دار گروه‌های مختلف است.

میانگین (Mean ± SEM) تعداد پدال‌های فعال در گروه‌های مختلف به قرار زیر است:

Control = ۱۰/۶۶±۰/۴۴

Heroin = ۳۵/۹۸±۲/۴۶

Ascorbate = ۱۸/۴۳±۰/۸

بررسی تعداد پدال‌های فعال در سه گروه حاکی از وجود اختلاف معنی‌دار بین همه گروه‌هاست ($P<۰/۰۰۱$).

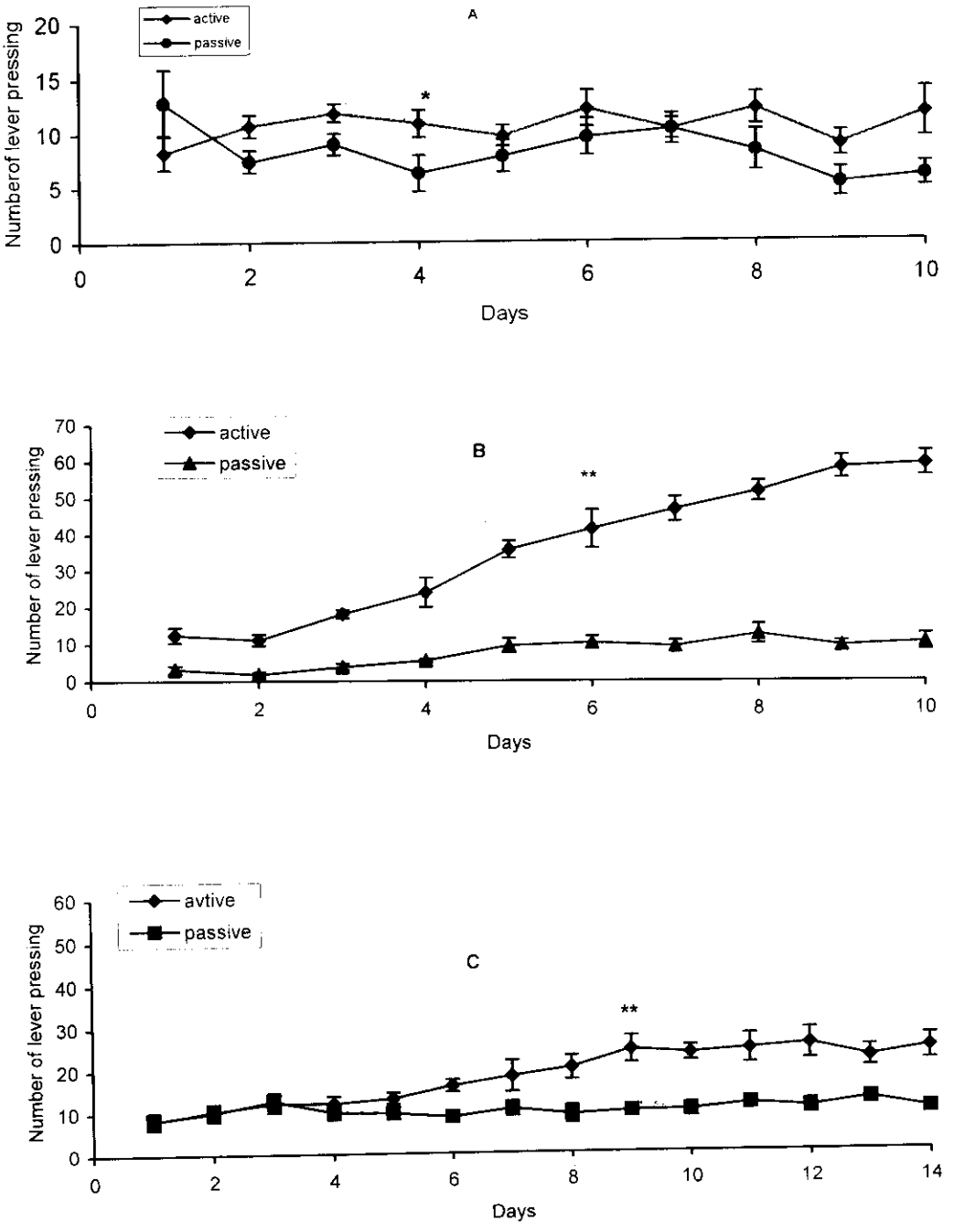
مقایسه تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال در بین روزهای آزمایش هر گروه (شکل ۱) حاکی از تفاوت معنی‌دار بین پدال فعال و غیرفعال هر سه گروه است ($P<۰/۰۰۱$).

شکل ۲ مربوط به مقایسه تعداد پدال‌های فعال در سه

www.SID.ir

Archive of SID

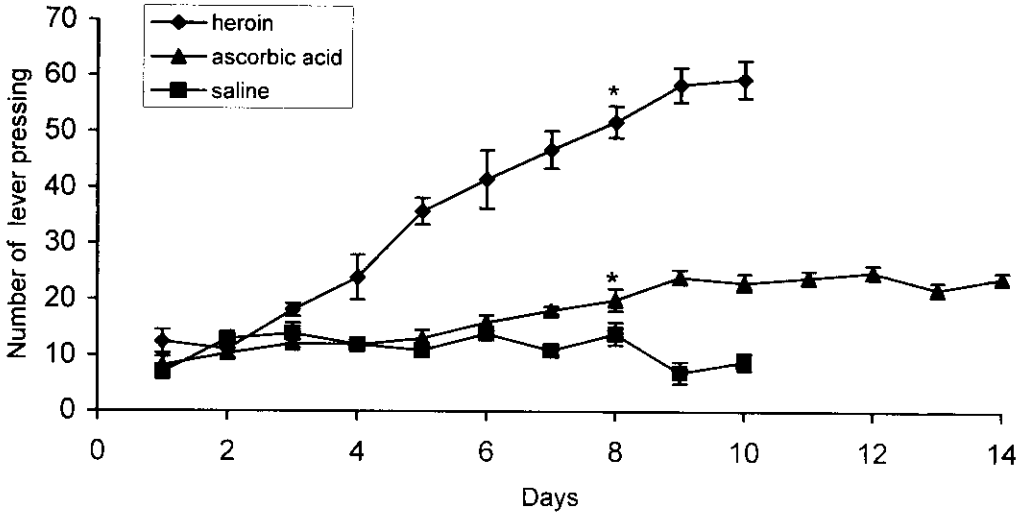
گروه مختلف برحسب روز بوده که تفاوت معنی‌داری را نشان می‌دهد. همان‌طوری که در شکل ۲ قابل مشاهده است تعداد پدال‌های فعال در گروه کنترل با گذشت زمان یعنی روزهای آزمایش تقریباً ثابت است ولی در مورد گروه هرویین از روز چهارم به بعد و در گروه اسیداسکوربیک از روز ششم آزمایش، افزایش در تعداد



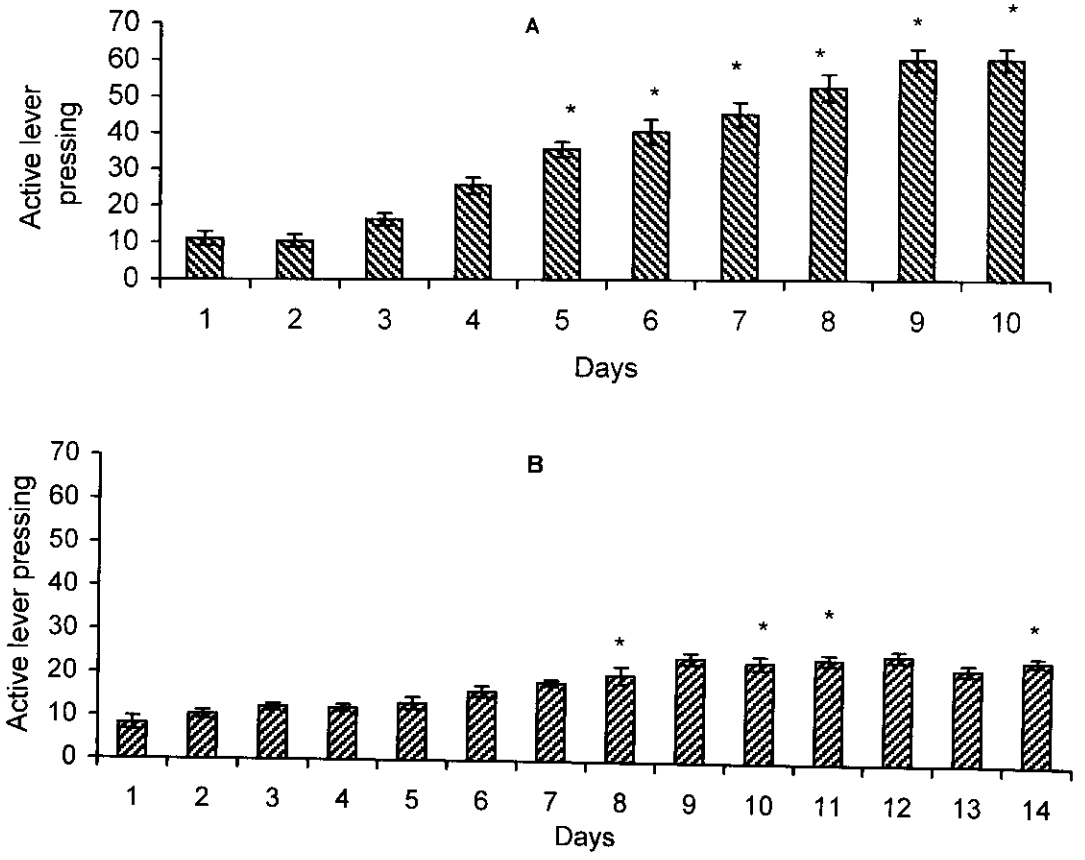
شکل ۱. مقایسه تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در گروه‌های کنترل (A)، هروئین (B) و اسیداسکوربیک (C). بین تعداد پدال‌های فعال و غیرفعال زده شده در هر گروه اختلاف معنی‌داری وجود دارد. گروه اسیداسکوربیک ۳۰ دقیقه قبل از خودتزریقی، ۳۰۰mg/kg اسیداسکوربیک به شکل داخل صفاقی دریافت نمود. با هر بار زدن پدال فعال در گروه کنترل، ۰/۱ میلی‌لیتر سالین و در دو گروه دیگر همین حجم محلول هروئین (۱mg/ml) به حیوان تزریق شد ولی با زدن پدال غیر فعال هیچ پاداشی داده نشد. $P<0.001$ *، $P<0.0001$ **

www.SID.ir

Archive of SID



شکل ۲. مقایسه تعداد پدال‌های فعال زده شده در گروه‌های کنترل (A)، هروئین (B) و اسیداسکوربیک (C)اختلاف معنی‌داری را بین آنها نشان می‌دهد (*P<./۰۰۱).



شکل ۳. مقایسه تعداد پدال‌های فعال زده شده در گروه‌های هروئین (A) و اسیداسکوربیک (B). در گروه هروئین بعد از روز ۴ افزایش قابل توجه‌ای در تعداد پدال‌ها مشاهده می‌شود و در روز ۹ و ۱۰ به یک حالت ثابت می‌رسد. بین تعداد پدال‌های زده شده در روزهای مختلف اختلاف معنی‌دار وجود دارد. در گروه اسید اسکوربیک، تعداد پدال‌ها از روز ۷ شروع به افزایش نموده و درصد افزایش در روزهای بعد ملایم‌تر است. بین تعداد پدال‌های زده شده در روزهای مختلف اختلاف معنی‌دار وجود دارد (بین روزهای ۵-۱ با روزهای ۱۱،۱۰،۹،۸ و ۱۴). گروه اسیداسکوربیک ۳۰ دقیقه قبل از خود تزریقی، ۳۰۰mg/kg اسیداسکوربیک به شکل داخل صفاقی دریافت نمود. با هر بار زدن پدال فعال ۱/.میلی‌لیتر محلول هروئین (۱mg/ml) به حیوان تزریق شد.*P<./۰۰۱

www.SID.ir

Archive of SID

پدال‌های فعال مشاهده می‌شود که در مورد گروه هرویین شدیدتر است و از متوسط ۱۰ پدال در روز اول به متوسط ۶۰ پدال در روز نهم و دهم رسیده است. همچنین مشخص است که در مورد گروه اسید اسکوربیک در روزهای ۶ و ۷ و ۸ تعداد پدال‌ها افزایش یافته و سپس به یک حالت ثابت کفه مانند رسیده که متوسط حدود ۲۰ پدال در هر روز را نشان می‌دهد. در مورد گروه هرویین، افزایش تعداد پدال‌ها از روز چهارم تا روز هشتم شدیدتر بوده و سپس به یک کفه رسیده است و به نظر می‌رسد که در روز هشتم، وابستگی به هرویین کامل شده است.

تعداد پدال‌های فعال برحسب روز در تک‌تک گروه‌ها نشان می‌دهد که در گروه کنترل تعداد پدال‌های فعال در ۱۰ روز آزمایش تفاوت معنی‌داری نداشت ولی در گروه هرویین و گروه اسید اسکوربیک این تفاوت معنی‌دار بود ($P<0/001$). به خصوص در گروه هرویین (شکل ۳-A) که پس از روز چهارم تفاوت‌ها چشمگیر بود. در گروه اسید اسکوربیک (شکل ۳-B) نیز در بین بیشتر روزها تفاوت معنی‌دار بود. در گروه اسید اسکوربیک اختلاف بین روزهای ۵ - ۱ با روزهای ۸، ۱۰، ۱۱ و ۱۴ معنی‌دار می‌باشد.

بحث

مواد زیادی در درمان اعتیاد به مواد مخدر مورد استفاده قرار گرفته که موفقیت آنها در حل این مشکل بشری چندان چشمگیر نبوده است. در سال‌های اخیر استفاده از ویتامین‌ها، به ویژه ویتامین C و E مورد توجه قرار گرفته که بیشتر آنها در حد مطالعات آزمایشگاهی و تعداد کمی نیز به صورت بالینی در انسان انجام گرفته است [۵].

مطالعات زیادی از دخالت اسید اسکوربیک با آزاد شدن اسید گلوتامیک و دوپامین خبر می‌دهند [۱۳،۱۷،۱۹،۲۳]. از طرفی اسید گلوتامیک و دوپامین مهم‌ترین میانجی‌های عصبی در پدیده تقویت می‌باشند [۶،۹]. مطالعات دیگری نشان می‌دهند که اسید اسکوربیک به صورت In Vitro گیرنده‌های اپیوئیدی را در محیط کشت سلولی تخریب می‌کند [۲۲].

مهم‌ترین هدف مطالعه حاضر این بوده که آیا اسید اسکوربیک قادر است وابستگی به هرویین را از بین برده و یا به تأخیر بیاندازد؟ بر این اساس پدیده ایجاد وابستگی به هرویین با استفاده از تکنیک خودتزریقی وریدی مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج حاصل از آنالیز داده‌های به دست آمده در گروه‌های مختلف (شکل ۴) نشان می‌دهد که تفاوت‌های معنی‌داری بین تعداد فشرده شدن پدال فعال گروه‌های مختلف وجود دارد که به نوعی بیانگر اثر اسید اسکوربیک در روند ایجاد اعتیاد می‌باشد. در تمام گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بین پدال فعال و غیرفعال دیده شد (شکل ۱، ۲ و ۳) که بیانگر وجود انگیزه در فشردن پدال فعال می‌باشد. در مورد گروه کنترل، این انگیزه دریافت بسته‌های غذایی بوده که در واقع پاداش فشار دادن پدال فعال می‌باشد. در گروه هرویین و اسید اسکوربیک انگیزه لازم برای فشردن پدال فعال دریافت هرویین بوده که میانگین تعداد پدال‌ها، گویای این مسئله است که خاصیت تشویقی هرویین از غذا قوی‌تر است به طوری که تعداد پدال‌های فشرده شده در گروه هرویین از گروه کنترل بسیار بیشتر است. بررسی روز به روز تعداد فشرده شدن پدال‌ها در گروه کنترل هیچ گونه افزایشی را در طی روزهای آزمایش نشان نمی‌دهد بلکه همان طوری که از شکل ۴ مشخص است تعداد پدال‌های فعال در این گروه در حدود ۱۰ پدال در تمام طول ۱۰ روز آزمایش ثابت مانده است که خود بیانگر عدم تغییر در رفتار رت‌ها می‌باشد.

بررسی روز به روز تعداد فشرده شدن پدال‌ها در گروه هرویین (شکل ۴ و ۵) نشان می‌دهد که تعداد پدال‌های فعال در ۳ روز اول آزمایش تقریباً برابر گروه کنترل بوده ولی از روز چهارم به بعد تعداد پدال‌ها افزایش یافته و هر روز نسبت به روز قبل زیادتر شده و در حدود روز هشتم به یک کفه یا حالت ثابت رسیده و در طی روزهای نهم و دهم افزایش نشان نداده است. روشن است که بعد از روز سوم رفتار حیوان تغییر یافته و در طی روزهای آینده تمایل بیشتری به فشردن پدال فعال نشان داده است. با

www.SID.ir

Archive of SID

توجه به این که با فشردن پدال فعال، محلول هرویین به حیوان تزریق شده است پس رت‌ها برای رسیدن به هرویین مورد نیاز، به زدن پدال فعال مبادرت کرده‌اند. بنابراین، به نظر می‌رسد که روند وابستگی به هرویین از روز چهارم خود را نشان داده و روز هشتم تثبیت شده است.

بررسی تعداد فشرده شدن پدال فعال در گروه اسید اسکوربیک (شکل ۶) الگوی متفاوتی را نشان می‌دهد. در این گروه تعداد پدال‌ها تا روز ششم تقریباً برابر با گروه کنترل ادامه یافته و از روز هفتم به تدریج افزایش یافته و با شیب ملایم تا حدود روز چهاردهم ادامه داشته است. روشن است که اسید اسکوربیک، الگوی گرفتن مواد مخدر و همچنین روند ایجاد اعتیاد را کاملاً تغییر داده است، به طوری که تمایل به هرویین از روز هفتم شروع شده و در روزهای بعدی به آرامی افزایش یافته است و در نهایت نیز به وابستگی کامل نرسیده است. از آنجا که اسید اسکوربیک در محیط کشت سلولی قادر است گیرنده‌های اپیوئیدی را تخریب کند احتمالاً در In vivo نیز این حالت وجود دارد [۲۲]. احتمالاً اسید اسکوربیک با تخریب یا مختل کردن گیرنده‌های اپیوئیدی نوع Mu و Delta باعث کاهش اثرات تشویقی هرویین شده است، زیرا این گیرنده‌ها باعث افزایش ترشح دوپامین در هسته اکومبنس شده و نقش زیادی در سیستم تشویق و تقویت دارند [۱۵]. از طرفی دوپامین و اسید گلوتامیک مترشحه در هسته اکومبنس و هسته پاراژیگانتوسلولاریس در ایجاد وابستگی به مواد مخدر و همچنین بروز سندرم محرومیت نقش اساسی دارند [۴،۸،۱۲،۱۹،۲۱]. همچنین مشخص شده که اسید اسکوربیک از انتهای نرون‌های گلوتامینرژیک مغز آزاد می‌شود و سیستم‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک، میزان آزاد شدن آن را تنظیم می‌کنند و همچنین این دو سیستم به نوبه خود به وسیله اسید اسکوربیک تنظیم می‌شوند [۱۳،۱۷،۱۹]. به‌نظر می‌رسد که اسید اسکوربیک در دوز بالا به صورت آنتاگونیست سیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک حداقل در محدوده هسته آکومبنس و پاراژیگانتوسلولاریس عمل می‌کند [۱۳،۱۷،۱۹]. بنابراین با توجه به مطالب فوق می‌توان بیان کرد که اسید اسکوربیک با دخالت در سیستم‌های یاد شده ایجاد وابستگی به هرویین را مختل کرده و یا به تأخیر انداخته است. از آنجا که اسید اسکوربیک در دوز بالا می‌تواند با جلوگیری از متابولیزه شدن اپیوئیدهای داخل مغزی درد و میزان مصرف اپیوئیدها را در بیماران سرطانی کاهش دهد، احتمال دارد که همین اتفاق در رت‌ها نیز صورت گرفته باشد. همچنین مشخص شده که مصرف اسید اسکوربیک با دوز بالا در بیماران معتاد به هرویین باعث کاهش علایم سندرم محرومیت شده و تحمل دوره ترک را آسان‌تر کرده است [۵]. به نظر می‌رسد که اسید اسکوربیک در مطالعه حاضر نیز چنین نقشی بازی کرده است. بنابراین، نتایج حاصل از این مطالعه با نتایج حاصل از پژوهش‌های دیگر همخوانی دارد.

به طور کلی، اسید اسکوربیک می‌تواند یک داروی مناسب برای جلوگیری از ایجاد وابستگی به مواد مخدر و درمان اعتیاد باشد. مطالعات بیشتری برای تأیید این فرضیه وجود دارد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی که امکانات این تحقیق را فراهم نمودند تشکر می‌شود.

منابع

[1] Anderson, H.L. and Robbins, T.W., Heroin self-administration under a second-order schedule of reinforcement: Acquisition and maintenance of heroin-seeking behavior in rats. Psychopharmacology (Berl), 153 (2000) 120-133.

[2] Bassaveo, V., Increase of extracellular dopamine in the medial prefrontal cortex

www.SID.ir

Archive of SID

during naloxone precipitated opioid abstinence. Psychopharmacology (Berl), 122 (1995) 202-205.

[3] Carlson, K.R., Interaction of opiates with dopamine receptor. Pharmacol. Biochem. Behav., 16 (1982) 119-124.

[4] Devine, D.P. and Wise, R.A., Self administration of heroin, DAMGO and DPDPE into the VTA of rats. J. Neurosci., 14 (1994) 1978-1840.

[5] Evangelou, A., Ascorbic acid effect on withdrawal syndrom of heroin abusers. In vivo, 14 (2000) 363-366.

[6] Fuller, S.A. and Stein, E.A., Dopamine release in the nucleus accumbens during heroin self-administration is modulated by kappa opioid receptors: an in vivo fast-cyclic voltametry study. J. Pharmacol. Exp. Ther., 284 (1998) 151-61.

[7] Grant, S.G., Buprenorphine and morphine produce equivalant increase in extracellular single unit activity of dopamine neurons in the ventral tegmental area in vivo. Synapse, 16 (1994) 181-187.

[8] Grrits, M.A. and Ramsy, N.F., Lack of evidence for an involvement of nucleus accumbens dopamine D receptor in the initiation of heroin self-administration in the rat. Psychopharmacology (Berl), 114 (1994) 488-494.

[9] Herz,A., Opioid reward mechanisms a key role in drug abuse. Cana. J. Pharmacol., 76 (1998) 252-258.

[10] Kiyatkin, E.A., Wise, R.A. and Grtton, A., Drug and behavior-associated changes in dopamine-related electrochemical signals during intravenous heroin self-administration in rats. Synapse, 14 (1993) 60-72.

[11] Manning, B.H., Morphine analgesia in the formalin test evidence for forbraine and midbrain site of action. Neuroscience, 63 (1994) 289-294.

[12] Marinelli, M., Dopamine dependent response to morphine. Proc. Natl. Acad. Sci (USA)., 95 (1988) 7742-7747.

[13] Nestby, P., Ethanol like psychostimulants and morphine cause long-lasting hyperactivity of dopamine and acetylcholin neurons. Psychopharmacology (Berl), 133 (1997) 69-76.

[14] Ostrowski, N.L. and Pert, A., Substantia nigra opiate receptor on basal ganglia efferents. Brain Res. Bull., 38 (1995) 513-523.

[15] Piepponen, T.P., Effect of selective opioid receptor antagonists on morphine induced-changes in striatal and limbic dopamine metabolism. Pharmacol. Toxicol., 77 (1995) 204-208.

[16] Pierce, K.C., Ascorbic potentiate amphetamine induced conditioned place preference and forebrain dopamine release in rat. Brain Res., 688 (1995) 21-29.

[17] Rebec, G.A., Vitamin as neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulate dopaminergic and glutaminergic transmission. Prog. Neurobiol., 43 (1994) 537-565.

[18] Robert. D.C.S., Drug self-administration methods, Psychopharmacology(Berl),

www.SID.ir

Archive of SID

114(1994) 488-494.

[19] Sepulveda, M.G., The effect of precipitated withdrawal on extracellular glutamate and aspartate in the nucleus accumbens of chronically morphine treated rats. Pharmacol. Biochem. Behav., 60 (1998) 255-262.

[20] Suaudeau, C., Analgesic effect of direct D2 dopamine receptor agonist Ru-24926 and cross tolerance with morphine. Fundam. Clin. Pharmacol., 122 (1998) 96-99.

[21] Tenda, G., A dopamine-Mu opioid link in the rat ventral tegmentum shared by palatable food. Eur. J. Neurosci., 10 (1998) 1179-1187.

[22] Thomas, J.M., Training dose and session time as contextual determinants of heroin self-administration in rats. Pharamacol. Biochem. Behav., 60 (1998) 415-421.

[23] Verma, A., Role of D1/D2 dopamine and NMDA receptor in morphine tolerance and dependence in mice. Eur. Neuropsychopharmacol., 5 (1995) 81-85.

[24] Wiesenfeld, H.Z., Combined opioid NMDA antagonist therapies what advantages do they offer for control of pain syndromes, Drugs, 55 (1998) 1-4.

www.SID.ir