Archive of SID

The Journal of Qazvin Univ. of Med. Sci.
No. 24 , Winter 2003

مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی قزوین
شماره ۲۴ - زمستان ۱۳۸۱

اثر اسید اسکوربیک بر یادگیری فضایی

محمد حسین اسماعیلی* احسان دودانگه ** مریم شریفی***

The effect of ascorbic acid on spatial learning

M. H. Esmaili *E. Doodangeh* *M. Sharifi*

Abstract

Background : *Ascorbic acid with low & high density has agonistic & antiagonistic effects on both dopaminergic & glutamatergic systems respectively . These two systems directly affect learning & memory.*

Objective: *To determine the effect of ascorbic acid on spatial learning.*

Methods : *Through an experimental study (Qazvin 1998) male rats (220-280 gr) were trained in an 8-arms radial maze apparatus. Ascorbate (100,500,1000 mg/kg,I.P) was injected to the subjects & some rats recieved ascorbate (4,8 ug/ul) that were injected into Ventral Tegmental Area (VTA).*

Findings: *The injection of Ascorbate (100-500 mg/kg I.P) facilitates spatial learning dose-dependently but 1000 mg/kg of Ascorbate impaires it.*

The injection of 4ug/ul of Ascorbate into VTA facilitates spatial learning whereas injection of 8ug/ul of Ascorbate impaires it.

Conclusion : *Ascorbate faccilitates spatial learning when used with low or average dose and conversely impaires it when used with high dose.*

Keywords: *Spatial Learning, Ascorbic Acid*

چکیده

زمینه : غلظت کم ویتامین Cاثر آگونیستی و غلظت زیاد آن اثر آنتاگونیستی بر سیستم‌های دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک اعمال می‌کند. این دو سیستم در یادگیری و حافظه اثر مستقیم دارند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین اثر ویتامین C بر یادگیری فضایی انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۷۷ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. اسید اسکوربیک با سه دوز (۱۰۰۰ و ۵۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی و دو دوز (۸ و ۴ میکروگرم در میکرولیتر) به درون هسته تگمنتوم شکمی (VTA) موش‌های سفید صحرایی (تعداد= ۶) تزریق شد و اثر آن بر یادگیری فضایی با استفاده از ماز هشت پر شعاعی مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: دوز ۵۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسید اسکوربیک یادگیری فضایی را به صورت وابسته به دوز تقویت کرد، ولی تزریق ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش شدید میزان یادگیری فضایی شد. تزریق ۴ و ۸ میکروگرم اسید اسکوربیک به درون VTA نیز به ترتیب باعث افزایش و کاهش میزان یادگیری شد.

نتیجه‌گیری: مقادیر کم و متوسط اسید اسکوربیک یادگیری فضایی را بهبود می‌بخشد ولی دوز بالای آن یادگیری را مختل می‌کند.

کلید واژه‌ها: یادگیری فضایی، اسید اسکوربیک

* مربی و عضو هیأت علمی دانشگاه علوم پزشکی قزوین
** دانشجوی دکتری فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان
*** دانشجوی پزشکی قزوین

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه:

اسید اسکوربیک در اعمال حیاتی زیادی مشارکت دارد از جمله جذب آهن از روده، خنثی کردن رادیکال‌های ارگانیک، تعدیل اعمال سیستم‌های دوپامینرژیک، گلوتامینرژیک و سرتونرژیک، میلین دار کردن نرون‌ها، محافظت نرون‌ها در مقابل انواع آسیب‌ها، کاهش میزان اتصال انواع لیگاندها به گیرنده‌های مربوط، تنظیم میزان آزاد شدن رابطه‌های عصبی، تنظیم پخش و گسترش تعداد گیرنده‌های استیل کولین، افزایش ساخت رابطه‌های عصبی به ویژه کاتکول آمین‌ها، کاهش سرعت تصفیه رابطه‌های عصبی به ویژه نوراپی‌نفرین، عامل کمکی برای هیدروکسیلاسیون پرولین و لیزین، ساختن کلاژن بافت هم‌بند، فعال نگه داشتن پمپ سدیم-پتاسیم. (۱ و ۲ و ۶ و ۹)

اسیداسکوربیک در مغز پستانداران بیش‌تر از هر بافت دیگری تجمع می‌یابد و در مغز نوزادان بیش‌تر از بالغین است. از مدت‌ها قبل مشخص شده بود که این ماده در واکنش‌های بیوشیمیایی متعددی مشارکت دارد، ولی اخیراً متوجه شده‌اند که حتی نقش واسطه عصبی نیز دارد. اسید اسکوربیک از انتهای نرون‌های گلوتامینرژیک در مغز آزاد می‌شود و فعالیت دو سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک را تا حدود زیادی تنظیم می کند و در ضمن همین دو سیستم میزان آزاد شدن اسید اسکوربیک را تنظیم می‌کنند. اسیداسکوربیک با غلظت کم، آگونیست سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک است و با غلظت زیاد اثر آنتاگونیستی بر دو سیستم مذکور دارد. (۸)

از آن جایی که این دو سیستم واسطه عصبی در انواع مختلف یادگیری و حافظه مشارکت فعال دارند، شکی وجود ندارد که اسید اسکوربیک می‌تواند از طریق این دو سیستم بر یادگیری و حافظه اثر گذارد. البته کیفیت آن مشخص نیست و این تحقیق کوششی است تا گوشه‌ای از اثرات آن را بر فرایند یادگیری فضایی مشخص کند.

مواد و روش‌ها:

در این تحقیق تجربی از موش‌های سفید صحرایی نر با وزن ۲۲۰ تا ۲۸۰ گرم در ۸ گروه استفاده شد. حیوانات مورد استفاده از موسسه پاستور کرج تهیه شدند و در مراحل مختلف این تحقیق تحت شرایط استاندارد از نظر نور و گرما نگه‌داری شدند. رژیم غذایی آنها طبیعی بود؛ به جز این که در طول مراحل آموزش حیوانات تحت تجربه به مدت ۲۳ ساعت از آب محروم و در پایان هر آموزش یک بار آب‌دهی می‌شدند. تعداد موش‌ها در هر گروه حداقل ۶ و حداکثر ۱۰ سر بود. اسید اسکوربیک با سه دوز (۱۰۰۰ و ۵۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی هر روز ۳۰ دقیقه قبل از آموزش به گروه‌های ۱، ۲ و ۳ تزریق شد. دو دوز (۴ و ۸ میکروگرم بر میکرولیتر) به درون هسته تگمنتوم شکمی مغز (Ventral Tegmental Area , VTA) موش‌های گروه ۴ و ۵ تزریق و اثر دارو بر یادگیری فضایی با استفاده از ماز هشت پر شعاعی در تمام گروه‌ها مورد بررسی قرار گرفت. این ماز از هشت بازوی متقارن و متشابه ساخته شده و از نظر شکل مثل ستاره دریایی بود. (۷)

اسید اسکوربیک ساخت شرکت مِرک آلمان، کتامین ساخت شرکت Gedeno Richter مجارستان و رمپوان ساخت شرکت بایر آلمان بود.

www.SID.ir

Archive of SID

تزریق اسید اسکوربیک به درون VTA به این ترتیب بود که ابتدا سرنگ هامیلتون از اسید اسکوربیک (۴ و ۸ میکروگرم بر میکرولیتر) پر شده و مطابق با مختصات اطلس استرئوتاکسی (AP=-4.8 , L=+1.1 , DV= -7.8) به درون VTA فرو برده شد و یک میکرولیتر محلول اسیداسکوربیک در مدت ۶ دقیقه به درون VTA سمت راست یا چپ تزریق و یک دقیقه بعد از اتمام تزریق سرنگ از سر خارج شد.(۳) در این تحقیق ۳ گروه شاهد تعیین شدند. در گروه شاهد ۱ فقط سرسوزن هامیلتون تا VTA فروبرده شد ولی ماده‌ایی تزریق نگردید. در گروه شاهد ۲، سالین به عنوان حامل اسید اسکوربیک در VTA تزریق شد و در گروه شاهد ۳ سالین داخل صفاق تزریق گردید.

دو روز بعد از تزریق آموزش شروع شد. در این مرحله هر روز دو بار (ساعت ۸ تا ۹ صبح و ۲ تا ۳ بعداظهر) هر موش به مدت ۵ دقیقه دردرون ماز قرار می‌گرفت و در این مدت باید به سراغ ظرف‌های آب که در انتهای بازوها قرار داشتند می‌رفت. به ازای هر بازویی که تا انتها می‌رفت و از محلول آب قند درون ظرف‌ها استفاده می‌کرد یک نمره مثبت و به ازای هر بازوی تکراری که می‌رفت نمره منفی دریافت می‌کرد و هرگاه ۷ بازو از ۸ بازو را صحیح می‌رفت و یا این که ۹ بازو با یک تکرار را صحیح می‌رفت به حد معیار استاندارد یادگیری می‌رسید.

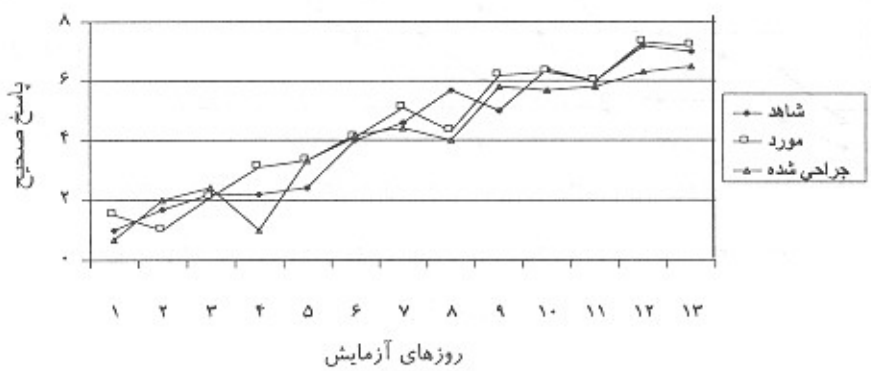
به علت پایین بودن تعداد نمونه‌ها و غیر پارامتریک بودن داده‌ها، برای مقایسه پاسخ‌های صحیح بین دو گروه از آزمون مَن ویتنی استفاده و $P< ۰/۰۵$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها :

موش‌های گروه شاهد بعد از هشت روز آموزش (تریال شانزدهم) به حد معیار استاندارد یادگیری دست یافتند.

تزریق سرم فیزیولوژی به عنوان ناقل اسید اسکوربیک به صورت داخل صفاقی یا به درون VTA مغز تأثیری بر یادگیری فضایی نداشت و بین گروهی که سالین دریافت کردند و گروه شاهد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

عمل جراحی استرئوتاکسی به منظور تزریق اسیداسکوربیک به درون VTA تأثیری بر یادگیری فضایی نداشت و بین گروهی که جراحی شده بودند با گروه شاهد اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (نمودار شماره ۱).



نمودار ۱ :

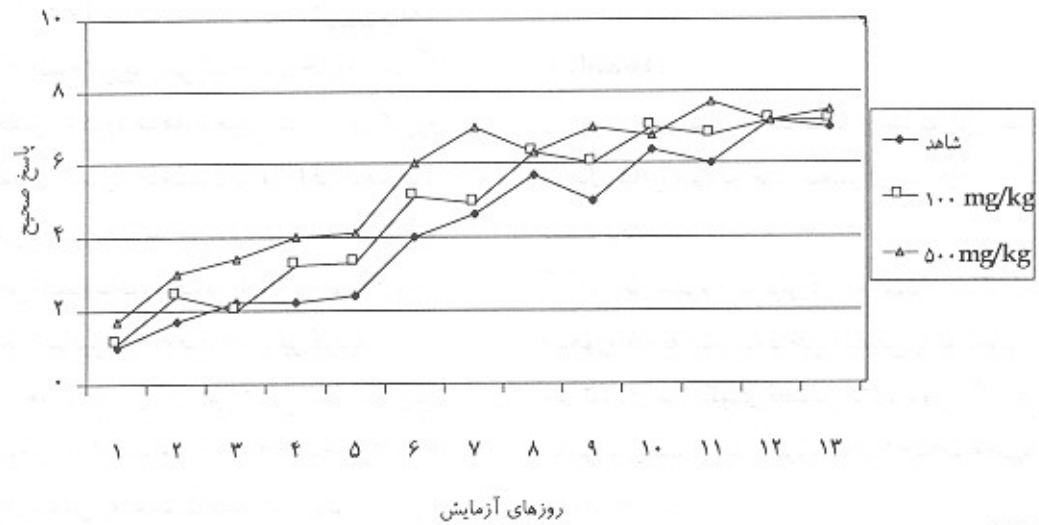
مقایسه یادگیری فضایی بین گروه شاهد، جراحی شده و مورد

www.SID.ir

Archive of SID

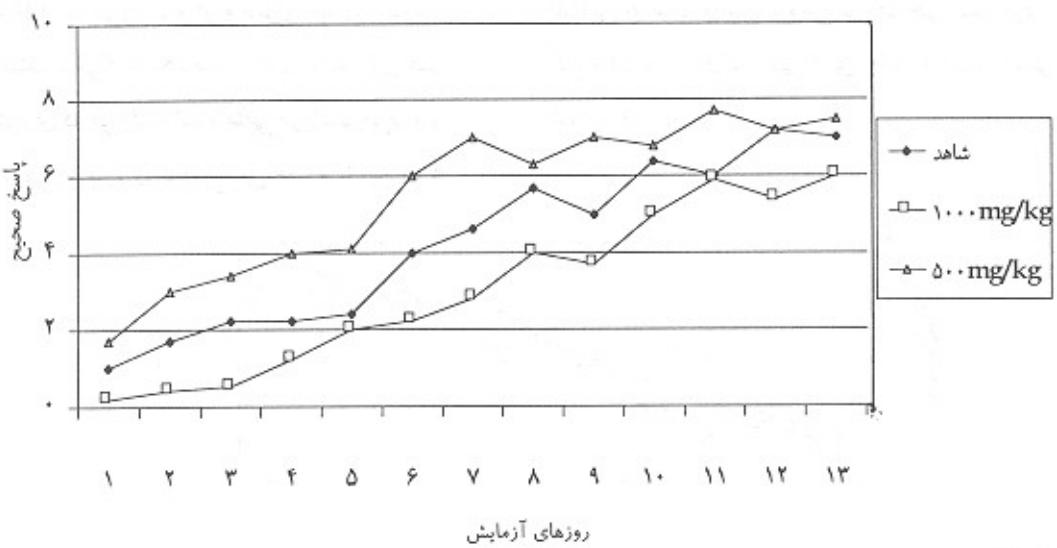
تزریق داخل صفاقی اسیداسکوربیک با دوزهای ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث بهبود یادگیری فضایی شد ولی با دوز ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم یادگیری فضایی را مختل کرد (نمودارهای شماره ۲ و ۳).

تزریق ۴ میکروگرم در میکرولیتر اسید اسکوربیک به درون VTA دو نیم کره مغز، میزان یادگیری را بهبود بخشید؛ هر چند که این بهبود یادگیری نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت. برعکس تزریق ۸ میکروگرم در میکرولیتر اسید اسکوربیک به درون VTA به شدت یادگیری فضایی را مختل نمود و کاهش داد (نمودار شماره ۴).



نمودار ۲ :

مقایسه اثر تزریق ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی اسید اسکوربیک بر یادگیری فضایی

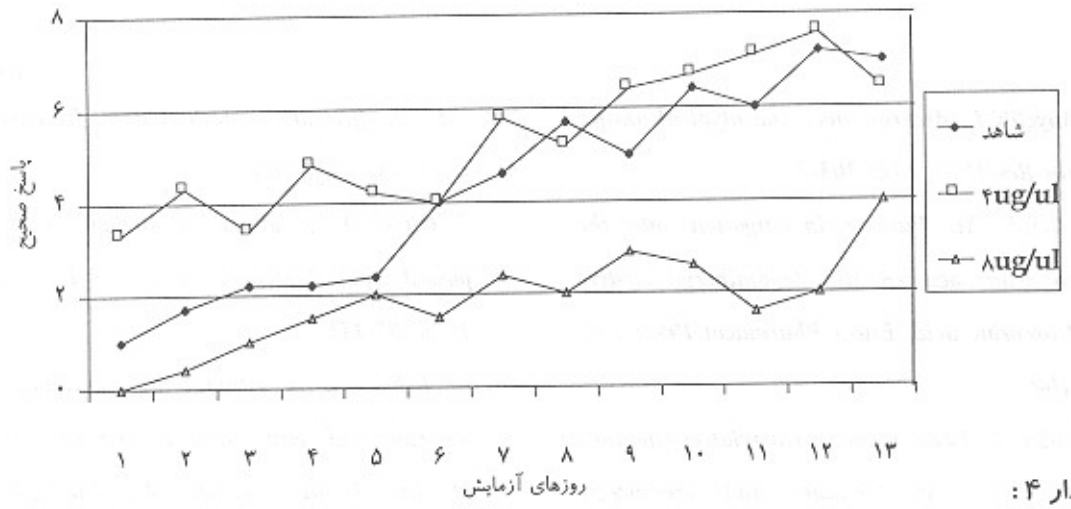


نمودار ۳ :

مقایسه اثر تزریق ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی اسید اسکوربیک بر یادگیری فضایی

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار ۴ :

اثر تزریق اسید اسکوربیک به درون *VTA* بر یادگیری فضایی

بحث و نتیجه‌گیری :

تزریق دوز کم و متوسط اسید اسکوربیک باعث بهبود و تسریع یادگیری فضایی شد، ولی تزریق دوز بالای آن یادگیری فضایی را مختل نمود.

اگرچه اسید اسکوربیک برای بدن ضروری است و غلظت طبیعی آن موجب محافظت نرون‌ها و ساخت بافت پیوندی می‌شود، ولی غلظت بیش از حد آن می‌تواند مضر باشد.[۸و۱۰] اولتورن و همکارش گزارش کرده‌اند چنانچه از مواد آنتی اکسیدان مثل ویتامین C و E با غلظت زیاد در مراحل اولیه پارکینسون استفاده شود از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند و نیاز به استفاده از *L-DOPA* برای درمان بیماری را می‌تواند تا ۲/۵ سال به تأخیر اندازد، ولی همزمان می تواند یادگیری و حافظه آنها را تحت تأثیر قرار دهد.[۷]

در این مطالعه تزریق ۵۰۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسیداسکوربیک داخل صفاقی و ۴ میکروگرم در میکرولیتر داخل *VTA* یادگیری فضایی را تسریع و سهولت بخشید؛ در حالی که تزریق ۱۰۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم داخل صفاقی و ۸ میکروگرم در میکرولیتر درون *VTA* یادگیری فضایی را مختل نمود. این نتایج با یافته‌های سایر محققین که نشان داده‌اند اسید اسکوربیک در شرایط طبیعی اثر گلوتامات بر گیرنده‌هایش را در نئواستریاتوم تشدید می‌کند و در غلظت کم برای دو سیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک حکم آگونیست دارد و غلظت زیاد آن گیرنده‌های دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک را بلوک می‌کند مشابهت دارد.[۲و۸و۹و۱۰] همین طور با نتایج تحقیقاتی که نشان داده اند در پاره ای از رفتارها اسیداسکوربیک اثرات ضد دوپامینی ازخود نشان می‌دهد، مطابقت دارد.[۱و۸و۱۰] احتمالاً اسید اسکوربیک با غلظت کم و متوسط میزان آزاد شدن اسید گلوتامیک را افزایش می‌دهد یا از برداشت گلوتامات توسط نرون‌های گلوتامینرژیک جلوگیری می‌کند.[۱و۲و۸] لازم به یادآوری است که کارکرد طبیعی دو سیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک جهت یادگیری و حافظه بهتر ضروری است و اسید اسکوربیک با دوز زیاد از طریق بلوک گیرنده‌های این دو سیستم می‌تواند یادگیری فضایی موش‌ها را مختل کند.[۴و۹]

www.SID.ir

Archive of SID

مراجع:

1. Anyelils L. Ascorbic acid and atypical antips. Brain Res 1995; 676: 303-7

2. Desole M. Further investigation into the relationship between the dopaminergic system and ascorbic acid. Eur J Pharmacol 1991; 205: 97-100

3. Ehlers C. Long latency event-related potentials in rats:effects of dopamine and serotonergic depletions.

4. Ichihara K. Differential effects of pimoside and SCH23390 on acuisition of learning in mice Eur J Pharmacol 1989; 164: 189-95

5. Levin E. Interactive effects of D1 and D2 agonists with scopolamine on radial arm maze performance. Pharmacol Biochem Behav 1991; 38: 243-6

6. Miele E. Ascorbic acid in mesencephalic cultures effect on dopamin system. J Neurochem 1991; (57) 458-563

7. Olton D S, Samoulson. Remember of place passed: spatial memory in rat. J Exp Psychol 1976; 97-115

8. Rebec G. A vitamin as neuromodulator, ascorbic acid release into the extracellular fluid of the brain regulate dopaminergic and glutaminergic transmission . Prog Neurobiol 1994; 43: 537-65

9. Tolbert C. Stereo specific effects of ascorbic acid on D1 and D2 agonist binding. Life Sci 1992; 51: 921-30

10. Tolbert LC. Ascorbic acid modulates D1 and D2 antagonist binding in vitro. Society for Neuroscince Abstracts 1994; 20: 521

www.SID.ir