The effects of ascorbic acid injection in to locus ceruleus and ventral tegmental area and PGi on morphine withdrawal signs in rats

MH Esmaeili* SM Hosseini**

* Assistant professor of neurophysiology, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran
** Master of physiology, Organization for Education of Qazvin, Iran

Abstract

Background: Recent studies indicate that the glutamatergic and dopaminergic systems are involved in morphine withdrawal syndrome. Ascorbic acid (ascorbate) is an antioxidant vitamin released from glutamatergic neurons and modulates the synaptic action of dopamine and glutamate in the locus ceruleus, ventral tegmental area and PGi as well as behavior.

Objective: To determine the effects of ascorbic acid injection into locus ceruleus, ventral tegmental area and PGi on morphine withdrawal signs in rats (MWS).

Methods: This was an experimental study in which a total of 80 male rats (250-300gr) divided into two were tested. The first group marked as control received 3% sucrose in tap water (n=10) and the second group (dependent group) received morphine and 3% sucrose in tap water (0.1, 0.2, 0.3, 0.4mg/ml each for 48h, and 0.4mg/ml for the remaining days up to day 21). The latter was further divided into 7 subgroups as follows: (1) morphine group; [2, 3, and 4] sham operated groups which were surgically implanted with cannula at the locus ceruleus (LC), ventral tegmental area (VTA), and PGi; [5, 6, 7] morphine-ascorbic acid groups injected with AA (8 µg/µl) into LC, VTA, and PGi at day 21 and 5 min before naloxone administration. At the end of the training day, all groups received naloxone (2mg/kg I.P) and MWS was studied for 30 minute.

Findings: Our results showed that the injection of ascorbate into LC and PGi caused a higher decrease in morphine withdrawal syndrome signs compared to VTA.

Conclusion: Glutamatergic system is more effective than dopaminergic system in attenuation of MWS by acute injection of ascorbate.

Keywords: Ascorbic Acid, Locus Ceruleus, Ventral Tegmental Area, Paragigantocell ularis, Narcotic Dependence, Rat

Archive of SID

Corresponding Address: Department of physiology, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Shahid Bahonar Blvd., Qazvin, Iran
Email: esmail66@yahoo.com
Tell: +98 281-3336001-4
Received: 2008/01/05
Accepted: 2008/12/17

www.SID.ir

تأثیر تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته‌های مغز بر سندرم ترک اعتیاد به مرفین در موش

دکتر محمدحسین اسماعیلی* سید مسعود حسینی**

* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی قزوین

** کارشناس ارشد فیزیولوژی سازمان آموزش و پرورش قزوین

آدرس مکاتبه: قزوین،دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی تلفن ۴-۳۳۳۶۰۰۱-۰۲۸۱ Email: esmail66@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۰/۱۵ تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۱۷

چکیده

زمینه: مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهند که سیستم‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک در بروز علایم ترک اعتیاد دخالت دارند. اسید اسکوربیک که از انتهای نورون‌های گلوتامینرژیک آزاد می‌شود، باعث تعدیل فعالیت این دو سیستم در هسته‌های لکوس سرولئوس، تگمنتوم شکمی و پاراژیگانتوسلولاریس و تعدیل رفتارهای حیوان می‌شود.

هدف: مطالعه به منظور تعیین تأثیر تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته‌های لکوس سرولئوس، پاراژیگانتوسلولاریس و تگمنتوم شکمی مغز بر سندرم ترک اعتیاد به مرفین در موش‌های سفید صحرایی انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۶ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد،۸۰ موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم به دو گروه تقسیم شدند. گروه شاهد (۱۰ موش) محلول آب و سوکروز ۳ درصد دریافت کردند. گروه معتاد (۷۰ موش) محلول آب و سوکروز ۳ درصد و مرفین (به ترتیب هرکدام از دوزهای ۰/۴، ۰/۳، ۰/۲ و ۱/ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای ۴۸ ساعت و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی لیتر برای بقیه روزها تا روز ۲۱) دریافت کردند. این گروه معتاد به ۷ زیر گروه یک گروه مرفین، سه گروه sham operated و سه گروه مرفین- اسید اسکوربیک تقسیم شدند. حیوان‌های گروه sham operated کانول گذاری شدند، ولی محلولی به هسته‌های مغزی آنها تزریق نشد. در گروه مرفین- اسید اسکوربیک در پایان روز ۲۱ و پنج دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، یک میکرو لیتر محلول اسید اسکوربیک ۸ میکرو گرم در میکرولیتر به درون هسته‌های مغزی به تفکیک تزریق شد. در پایان روز ۲۱ به تمام موش‌ها نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق و علایم ترک اعتیاد آنها برای ۳۰ دقیقه مطالعه شد.

یافته‌ها: تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته‌های لکوس سرولئوس و پاراژیگانتوسلولاریس علایم ترک اعتیاد را بیش‌تر از تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته تگمنتوم شکمی مغز کاهش داد.

نتیجه‌گیری: هنگام تزریق حاد اسید اسکوربیک برای کاهش علایم ترک اعتیاد، سیستم دوپامینرژیک مؤثرتر از سیستم گلوتامینرژیک عمل می‌کند.

کلیدواژه‌ها: اسید اسکوربیک، لکوس سرولئوس، تگمنتوم شکمی، پاراژیگانتوسلولاریس، اعتیاد به مواد مخدر، موش

مقدمه:

نورون‌های دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک مغز در فرایند تشویقی اپیوئیدها نقش مهمی دارند. تزریق مرفین به صورت حاد و مزمن باعث افزایش چرخه و میزان رها شدن دوپامین از پایانه نورون‌های دوپامینرژیک مغز می‌شود. افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک (در پی استفاده از مواد مخدر) در سیستم لیمبیک و استریاتم باعث افزایش فعالیت حرکتی، سرخوشی، بروز رفتارهای کلیشه‌ای و اعتیاد در حیوان می‌شود.[۱]

افزایش فعالیت الکتریکی نورون‌های دوپامینرژیک مسیر ناحیه تگمنتوم مغز (VTA) به هسته اکومبنس (NAC) برای مدت طولانی منجر به ایجاد وابستگی روانی می‌شود. از سوی دیگر آوران‌های گلوتامینرژیک تحریکی از هسته پاراژیگانتوسلولاریس (PGi) به هسته لکوس سرولئوس (LC) در فعال کردن نورون‌های نورآدرنژیک و گلوتامینرژیک این هسته و بروز علایم سندرم ترک نقش مهمی دارند. بنابراین، سیستم

Archive of SID

www.SID.ir

دوپامینرژیک مغز در وابستگی و تحمل به مرفین و سیستم گلوتامینرژیک مغز در بروز سندرم ترک اعتیاد به مرفین نقش دارند.[۱]

اسیداسکوربیک (ویتامین ث) که یک ویتامین محلول در آب و آنتی‌اکسیدان است در مغز پستانداران بیش از هر بافت دیگری تجمع می‌یابد و در مغز نوزادان بیش از بالغین است. این ویتامین در واکنش‌های آنزیمی بیوشیمیایی زیادی مشارکت دارد و اخیراً نقش نروترنسمیتری برای آن مطرح شده است و در بعضی از نقاط مغز، مولکول اسکوربات به عنوان مولکول علامت دهنده (Signaling) عمل می‌کند. اسیداسکوربیک از انتهای نورون‌های گلوتامینرژیک در مغز ترشح می‌شود. دو سیستم گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک میزان آزاد شدن آن را تنظیم می‌کنند و به نظر می‌رسد که فعالیت هر دو سیستم نیز به وسیله اسیداسکوربیک تنظیم می‌شود. همچنین این ویتامین در ساخت نوراپی‌نفرین بدن نیز مشارکت دارد.[۲]

امروزه نقش کلیدی سیستم‌های دوپامینرژیک، گلوتامینرژیک و نورادرنرژیک در ناهنجاری‌های عصبی همچون پارکینسون، اسکیزوفرنی، آلزایمر، اعتیاد فرآیندهای فیزیولوژیکی همچون یادگیری، حافظه، رفتارهای ذهنی، هیجانی و روحی کاملاً مشخص شده است.[۱و۵-۳] از آنجا که این سه سیستم با اسکوربات تداخل وسیعی دارند و این ویتامین می‌تواند استفاده‌های زیادی داشته باشد، لذا این مطالعه به منظور تعیین تأثیر تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته‌های مغزی بر سندرم ترک اعتیاد به مرفین انجام شد.

* مواد و روش‌ها:

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۸۶ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد. تعداد ۸۰ موش نر نژاد ویستار (تهیه شده از مؤسسه رازی) که وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم داشتند، در دو گروه مورد آزمایش قرار گرفتند. موش‌ها در ۸ قفس جداگانه (هر قفس ۱۰ موش) در شرایط استاندارد از نظر دما (۲±۲۳ درجه سانتی‌گراد) و نور نگه‌داری شدند. در طول مدت آزمایش موش‌ها غذای طبیعی خود را آزادانه دریافت می‌کردند، ولی به جای آب از محلول سوکروز ۳ درصد (شکر معمولی) در گروه شاهد (۱۰ موش) یا محلول مرفین (شرکت تماد)- سوکروز در گروه معتاد (۷۰ موش) استفاده شد.[۶] مرفین در محلول سوکروز ۳ درصد حل شد، تا طعم تلخ آن کاهش یابد. دوزهای مرفین به ترتیب ۰/۳،۰/۴، ۰/۲ و ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر هرکدام برای ۴۸ ساعت و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای بقیه روزها تا روز ۲۱ تجویز شد. گروه معتاد به ۷ زیر گروه شامل یک گروه مرفین، سه گروه Sham operated و سه گروه مرفین- اسید اسکوربیک تقسیم شدند حیوان‌های گروه sham operated کانول‌گذاری شدند، ولی محلولی به درون هسته‌های مغزی آنها تزریق نشد.[۶] در گروه مرفین- اسید اسکوربیک در پایان روز ۲۱ مطالعه و پنج دقیقه قبل از تزریق نالوکسان، یک میکرولیتر محلول اسید اسکوربیک (۸ میکروگرم بر میکرولیتر) به درون هسته‌های مغزی موش‌ها تزریق شد.

در پایان روز ۲۱، نالوکسان (شرکت سیگما، آمریکا) به میزان ۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن به صورت داخل صفاقی به تمام گروه‌ها تزریق شد و علایم ترک اعتیاد از جمله پریدن، بالا رفتن، خاراندن، دندان قروچه، قرمزی دور چشم، اسهال، لرزش، افتادگی پلک، نعوظ و روی دو پا ایستادن برای مدت ۳۰ دقیقه بررسی شدند. برای ارزیابی علایم کیفی مانند قرمزی دور چشم و اسهال تعداد موش‌های علامت‌دار و نه خود علامت، مد نظر قرار گرفتند. برای مثال خیس شدن دور چشم و دهان به ترشح اشک و بزاق نسبت داده شد. در مورد علایم کمی (پریدن، بالارفتن و روی دوپا ایستادن) نیز تعداد دفعه‌هایی که حیوان آن رفتار را از خود نشان می‌داد، ارزیابی شد.[۶]

Archive of SID

www.SID.ir

موش‌ها با استفاده از کتامین (۱۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و رمپوان (۰/۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شد و جهت گذاشتن کانول راهنما در داخل هسته‌های LC و VTA و PGi به دستگاه استرئو تاکس (Stoltting آمریکا) منتقل شدند. پس از ثابت کردن حیوان در این دستگاه در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد شد. بعد از تمیزکردن سطح جمجمه با استفاده از اطلس(paxinos) و نقطه برگما به عنوان مرجع[۷] به روش استرئو تاکسیک با استفاده از مشخصات هسته‌های LC (AP=-۹/۶۸ , L=± ۱/۲) PGi،(AP=-۱۱/۶ ,L=۱/۲) VTA (AP= -۴/۸ , L= ± ۱/۱)، نقاط هدف بر روی جمجمه مشخص شدند. بعد از علامت گذاری نقاط هدف، به کمک دریل دندان‌پزشکی با مته ۰/۰۵ میلی‌متری یک سوراخ ایجاد شد و سپس کانولی از جنس استیل ضد زنگ (سرسوزن شماره ۲۳) به عنوان کانول راهنما به درون هسته‌هایLC (Dv= -۷/۲) و PGi (Dv= -۸) و VTA (Dv= -۷/۸) از سطح جمجمه وارد شد. پس از آن با ایجاد سه سوراخ دیگر، پیچ‌هایی از جنس استیل ضد زنگ در جمجمه محکم و سپس تمام کانول و سطح جمجمه و پیچ‌ها به وسیله اکریل و سیمان دندان‌پزشکی به جمجمه ثابت شدند. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمام حیوان‌ها ۰/۲ میلی‌لیتر جنتامایسین و سفازولین به صورت عضلانی تزریق شد. موش‌ها پس از به هوش آمدن به قفس‌های انفرادی انتقال داده شدند و به مدت یک هفته تحت مراقبت قرار گرفتند. در پایان دوره بهبودی، موش‌ها با استفاده از مرفین خوراکی معتاد شدند.

جهت اطمینان از درست بودن محل تزریق اسیداسکوربیک در مغز، پس از اتمام آزمایش مقدار کمی محلول رنگی بلودومتیلن به کمک سرنگ انسولین از طریق کانول مربوطه به درون هسته‌های مغز تزریق شد. در مرحله بعد قفسه سینه شکافته شد و با سرنگی مخصوص از طریق بطن چپ، ۱۰۰ میلی‌لیتر سالین و متعاقب آن ۵۰ میلی‌لیتر فرمالین ۱۰ درصد به درون عروق حیوان تزریق شد تا با گردش سالین و فرمالین در عروق و رسیدن به بافت مغز باعث ثابت شدن بافت مغزی شود. سپس مغز از جمجمه حیوان خارج و حداقل به مدت ۲۴ ساعت در محلول فرمالین ۱۰ درصد گذاشته شد. با استفاده از دستگاه کریوستات برش‌هایی به ضخامت ۵۰ میکرومتر از مغز تهیه شد. مقاطع بافتی فوق پس از چسباندن بر روی لام شیشه‌ای، زیر میکروسکوپ بررسی شدند و نقاط رنگ تزریق شده با استفاده از اطلس پاکسینوز ردیابی شدند. چنانچه نقاط تزریق شده خارج از هسته‌های مورد نظر بود، داده‌های مربوطه حذف می‌شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌های کمی از آزمون آماری ANOVA یک طرفه و آزمون تعقیبی دانت و برای مقایسه علایم کیفی در بین گروه ها از آزمون فیشر استفاده شد. $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

***یافته‌ها:**

گروه شاهد هیچ‌گونه علامتی از ترک اعتیاد نشان ندادند.

گروه مرفین ۱۱علامت ترک اعتیاد شامل پریدن، بالا رفتن از دیواره، روی دو پا ایستادن، دندان قروچه، اسهال، لرزش، قرمزی دور چشم، بی‌قراری، افتادگی پلک، نعوظ و حرکت‌های تکانی بدن مثل سگ‌ها را از خود نشان دادند.

از نظر علایم ترک اعتیاد، گروه‌های sham operated با گروه مرفین (به عنوان گروه شاهد) اختلاف معنی‌داری نداشتند. بنابراین سایر گروه‌ها با گروه مرفین به عنوان گروه شاهد مقایسه شدند.

تزریق حاد اسید اسکوربیک به درون هسته LC، از بروز بسیاری از علایم ترک اعتیاد از قبیل لرزش، دندان قروچه، قرمزی دور چشم، اسهال، ترشح بزاق، خارش، پریدن، بالا رفتن از دیوار محفظه و روی دو پا ایستادن را به صورت معنی‌داری کاهش داد. تزریق حاد

Archive of SID

www.SID.ir

اسید اسکوربیک به درون هسته PGi ، مشابه گروهLC از بروز علائم کیفی ترک اعتیاد به جز ترشح بزاق جلوگیری کرد و بروز علایم کمی ترک اعتیاد به مرفین را به صورت معنی‌داری کاهش داد.

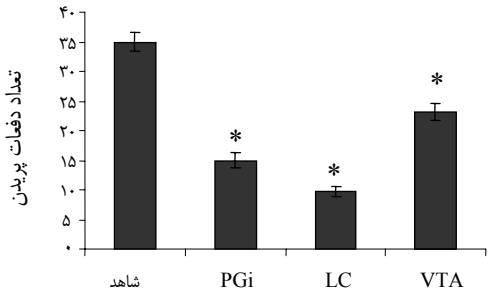
تزریق حاد اسید اسکوربیک به درون هسته VTA، از بروز قرمزی دور چشم، لرزش و خارش جلوگیری کرد و بروز پریدن را به صورت معنی‌داری کاهش داد، ولی نتوانست از بروز سایر علایم کمی ترک اعتیاد به مرفین جلوگیری کند (جدول شماره ۱ و نمودارهای شماره ۱ تا ۳).

جدول۱- مقایسه تعداد موش هایی که در هر گروه علایم کیفی ترک اعتیاد را از خود نشان داده‌اند. (n=٦)

گروه / علایم ترک	شاهد	LC	PGi	VTA
دندان قروچه	۶	*۱	* ۲	۵
ترشح بزاق	۶	*۱	*۳	۵
ترشح اشک	۶	۵	۴	۵
خون افتادگی چشم	۶	*۱	* ۲	*۲
افتادگی پلک	۶	۵	۴	۵
لرزش	۶	* ۲	* ۱	* ۲
اسهال	۶	*۲	*۳	۶
خارش	۶	* ۱	*۲	*۳

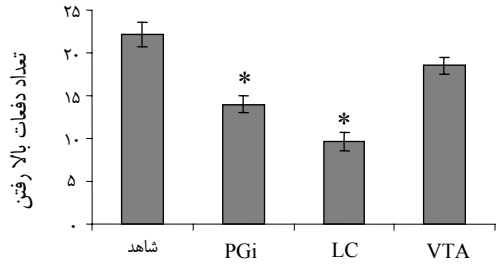
* p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه مرفین

نمودار ۱- مقایسه اثرات تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته های مغزی بر میانگین دفعه‌های پریدن



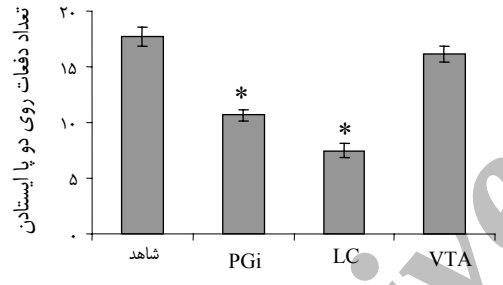
*p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد

نمودار۲- مقایسه اثرات تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته های مغزی بر میانگین دفعه‌های بالا رفتن



* p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد

نمودار۳- مقایسه اثرات تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته‌های مغزی بر میانگین دفعه‌های روی دوپا ایستادن



*p<۰/۰۵ در مقایسه با گروه شاهد

*بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که تزریق حاد اسیداسکوربیک به درون سه هسته مغز، قادر به کاهش بخشی از علایم ترک اعتیاد به مرفین است و در بین این سه هسته بیش‌ترین اثر را بر روی هسته LC و PGi و کم‌ترین اثر را بر روی VTA اعمال می‌کند در مسیر هسته PGi به LC، خروجی‌های گلوتامینرژیک و در مسیر هسته VTA به هسته LC، خروجی‌های دوپامینرژیک قراردارند. لذا، تزریق حاد اسید اسکوربیک به درون هسته‌های فوق علایم ترک اعتیاد به مرفین را از طریق سیستم گلوتامینرژیک بیش‌تر از سیستم دوپامینرژیک کاهش می‌دهد. این یافته با نتایج سایر مطالعه‌ها که

Archive of SID

www.SID.ir

نشان داده‌اند اهمیت سیستم گلوتامینرژیک در بروز علائم ترک اعتیاد به مرفین بیش‌تر از سیستم دوپامینرژیک است همخوانی دارد.[۵-۳و۸]

برخی محققین نشان داده‌اند که تزریق نالوکسان به حیوان باعث افزایش میزان آزادسازی گلوتامات و آسپارتات در LC می‌شود و همزمان فعالیت نورون‌های نورآدرنرژیک را افزایش می‌دهد و علایم ترک اعتیاد بروز می‌کند که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.[۵] برخی دیگر از محققین نشان داده‌اند که در موش‌های معتاد، بعد از تزریق نالوکسان و همزمان با بروز رفتارهای ترک اعتیاد، فعالیت الکتریکی نورون‌های نورآدرنرژیک LC افزایش می‌یابد و تزریق مستقیم کلونیدین (آگونیست گیرنده α2)به درون LC می‌تواند فعالیت الکتریکی این نورون‌ها و بروز علایم ترک اعتیاد را کاهش دهد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.[۵-۳و۸و۹]

در برخی مطالعه‌ها نشان داده شده است که تزریق نالوکسان و گلوتامات به درون LC موش‌های معتاد، علایم و رفتارهای ترک اعتیاد را ایجاد می‌کند.[۸ و۱۰] همچنین تزریق محیطی یا مرکزی اسیدکینورونیک (آنتاگونیست غیر اختصاصی گلوتامات) بسیاری از علایم ترک اعتیاد (اما نه همه آنها) را کاهش می‌دهد و تخریب PGi به عنوان منبع آوران‌های گلوتامینرژیک به LC باعث کاهش فعالیت نورون‌های LC، در موقع ترک اعتیاد می‌شود. این نتایج با مطالعه حاضر مطابقت دارد.[۳و۱۱]

از طرف دیگر کاهش علایم ترک اعتیاد بعد از تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته‌های VTA وLC نشان می‌دهد که سیستم دوپامینرژیک موجود دراین دو هسته می‌تواند در بروز علائم ترک اعتیاد سهیم باشد. برخی از محققین نیز نشان داده‌اند که در صورت استفاده از آنتاگونیست‌های دوپامینرژیک یا تخریب نورون‌های دوپامینرژیک منتهی به NAC، میزان دریافت مرفین، کاهش می‌یابد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.[۱۲و۱۳] محققین نیز نشان داده‌اند که تخریب نورون‌های دوپامینرژیک منتهی به NAC، اثری بر روی میزان دریافت هروئین ندارد و یا حتی مصرف مرفین را در موش افزایش می‌دهد که مغایر نتایج مطالعه حاضر است.[۱۲و۱۴] برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اسیداسکوربیک در پاره‌ای از رفتارها به عنوان آنتاگونیست دو سیستم دوپامنیرژیک و گلوتامینرژیک عمل می‌کند درد و میزان نیاز به مرفین را در بیماران سرطانی کاهش داده و در دوز بالا بروز علائم ترک اعتیاد به هروئین را کاهش می‌دهد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.[۲و۱۷-۱۵]

فرایند اثر اسیداسکوربیک در کاهش علایم ترک اعتیاد به خوبی مشخص نشده است، ولی مکانیسم‌های احتمالی آن می‌تواند کاهش یا افزایش میزان پیام برهای ثانویه، تحریک تولید و آزادسازی هورمون کورتیکوتروپین (ACTH) و کورتیزول، جلوگیری از متابولیسم اپیوئیدهای درون زا واپیوئیدهای تزریقی دربدن و تأثیر برسیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک باشد.[۱۵و۲۲-۱۸] در مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که تزریق دوز بالای اسیداسکوربیک به بدن انسان و موش، ACTH و β – اندرفین‌ها را به طور همزمان افزایش می‌دهد. بنابراین در موقع تزریق نالوکسان β – اندرفین‌های داخلی با اثرات نالوکسان مقابله می‌کنند و علائم ترک اعتیاد بروز نمی‌کند.[۱۵] در حالی که گزارش‌های دیگر نشان می‌دهند اسید اسکوربیک در دوز بالا می‌تواند از متابولیسم اندروفین‌های داخلی و مرفین تزریقی جلوگیری کند. در نتیجه سطح اندرفین و مرفین داخلی بدن بالا باقی می‌ماند و با اثرات نالوکسان در بروز علایم ترک مقابله می‌کند.[۹]

لازم به ذکر است که بین میزان فعالیت سیستم دوپامینرژیک و فعالیت حرکتی حیوان رابطه مستقیمی وجود دارد، به طوری که هر عامل کاهش دهنده فعالیت سیستم دوپامینرژیک، میزان فعالیت حرکتی حیوان را نیز کاهش خواهد داد.[۲۳] بنابراین، اگر اسید اسکوربیک بتواند

Archive of SID

www.SID.ir

گیرنده‌های دوپامینی را بلوک کند، می‌تواند فعالیت حرکتی حیوان را نیز کاهش دهد و باعث کاهش میزان بروز علایم ترک اعتیاد شود.

از طرف دیگر، شواهد موجود نشان می‌دهند گلوتامات در بروز سندرم ترک اعتیاد نقش مهمی دارد.[۳] بنابراین، هر دارویی که با اثرات گلوتامات مقابله کند، می‌تواند به میزان زیادی از بروز علایم سندرم ترک اعتیاد بکاهد. بسیار منطقی است که اسید آسکوربیک بتواند از طریق بلوک گیرنده‌های گلوتامینرژیک تا حدود زیادی از بروز علایم سندرم ترک اعتیاد جلوگیری کند.

***مراجع:**

1. Bozarth MA. Neural basis of psychomotor stimulant and opiate reward: evidence suggesting the involvement of common dopaminergic system. Behav Brain Res 1986 Nov; 22(2): 107-16

2. Rebec GV, Pierce RC. A vitamin as neuromodulator: ascorbat release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutaminergic transmission. Progr Neurobiol 1994 Aug; 43(6): 537-65

3. Aghajanian GK, Kogan JH, Moghaddam B. Opiate withdrawal increases glutamate and aspartate efflux in the locus coeruleus: an in vivo microdialysis study. Brain Res 1994 Feb 4; 636(1): 126-30

4. Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. Lancet 1978 Sep 16; 2(8090): 599-602

5. Rasmussen K, Aghajanian GK. Withdrawal- induced activation of locus coeruleus neurons in opiate- dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragigantocellularis. Brain Res 1989 Dec 29; 505(2): 346-50

6. Badawy AA, Evans CM, Evans M. Production of tolerance and physical dependence in the rat by simple administration of morphine in drinking water. Br J Pharmacol 1982 Mar; 75(3): 485-91

7. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 2nd ed. Orlando Academic press; 1986, 25-45

8. Rasmussen K,Kendrick WT, Kogan JH, Aghajanian GK. A selective AMPA antagonist, LY293558, suppresses morphine withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons and behavioral signs of morphine withdrawal. Neuropsychopharmacology. 1996 Nov; 15(5): 497-505

9. Taylor JR, Elsworth JD, Garcia EJ, et al. Clonidine infusion in to the locus coeruleus attenuates behavioral and neurochemical changes associated with naloxone- precipitated withdrawal. Psycho Pharmacology 1988; 96: 121-34

10. Rasmussen K, Beitner- Johnson DB, Krystal JH, et al. Opiate withdrawal and the rat locus coeruleus: behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. J Neurosci 1990 Jul; 10(7): 2308-17

11. Rasmussen K, Krystal JH, Aghajanian GK. Excitatory amino acids and morphine withdrawal: differential effects of central and peripheral kynurenic acid administration. Psychopharmacology (Berl). 1991; 105(4): 508-12

12. Glick SD, Cox RD. Changes in morphine self–administration after brainstem lesions in rats. Psychopharmacology (Berl) 1977 Apr 29; 52(2): 151-6

13. Glick SD. Dopaminergic and cholinergic influence on morphine self adminstration in

Archive of SID

www.SID.ir

rats. Res Commun Chem Patol Pharmacol 1972; 12: 17-24
14. Smith JE, Guerin GF, Co C, et al. Effect of 6-OHDA lesion of the central medial nucleus accumbens on rat intravenous morphine self- administration. Pharmacol Biochem Behav 1985 Nov; 23(5): 843-9
15. Evangelou A. Ascorbic acid effect on withdrawal syndrome of Heroin abusers. Invivo 2000; 14(2): 363-6
16. Esmaeili MH. The effect of ascorbic acid morphine withdrawal syndrome signs in rat. The Journal of Qazvin University of Medical Sciences. 2007; 10(4): 25-31 [In Persian]
17. Alaei H, Esmaeili M, Nasimi A, Pourshanazari A. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. Pathophysiology 2005 Sep; 12(2): 103-7
18. Tolbert C. Stereo specific effects of ascorbic acid on D1 and D2 agonist binding. Life Seience 1992; 51: 921-30
19. Enrico P, Esposito G, Mura MA, et al. Effect of morphine on striatal dopamine metabolism and ascorbic acid and uric acid release in freely moving rats. Brain Res 1997 Jan 16; 745(1-2): 173-82
20. deAngelis L. Ascorbic acid and aetypical antipsychotic drugs: modulation of amineptine induced behavior in mice. Brain Res 1995 Jan 30; 670(2): 303-7
21. Desole MS, Miele M, Esposito G, et al. Further investigation into the relationship between the dopaminergic system, ascorbic acid and uric acid in the rat striatum. Eur J pharmacol 1991 Nov 19; 205(1): 97-100
22. Paul DJ. Endogenous opioid peptides. J Pharmacol Exp Ther 1986; 235: 210-2
23. Tolbert LC, Thomas TN, Middaugh LD, Zemp JW. Effect of ascorbic acid on neurochemical, behavioral, and physiological systems mediated by catecholamines. Life Sei 1979 Dec 24; 25(26): 2189-95

Archive of SID

www.SID.ir