Archive of SID

پژوهشی

فصلنامه علمی- پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران
سال پانزدهم شماره ۴۷ فصل بهار سال ۱۳۸۴

بررسی اثر اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در موش

داوود فرزین (Ph.D.)* حسن خانی (S.T.)** سارا احتشامی(S.T.)***

چکیده

سابقه و هدف : اسیداسکوربیک یک ویتامین آنتی‌اکسیدان است که در سیستم عصبی مرکزی(CNS) پستانداران یافت می شود. مدارک به‌دست آمده، نشان می دهد اسید اسکوربیک آزادسازی واسطه‌های شیمیایی از انتهاهای عصبی و فعالیت گیرنده‌های دوپامینی در CNS را تعدیل می کند؛ به طوری که مدارک رفتاری موجود، از اثر آنتی دوپامینرژیک آن حمایت می کند. این اثر می‌تواند رفتارهای کلیشه‌ای سیستم دوپامینرژیک را تعدیل نماید. این مطالعه جهت بررسی تداخل اثر اسید اسکوربیک بر رفتار کلیشه‌ای لیس زدن در موش طراحی شده است.

مواد و روش‌ها : در مطالعهٔ حاضر، اثر اسید اسکوربیک و آنتاگونیست‌های مختلف گیرندهٔ دوپامینی، بر رفتار لیس‌زدن القاء شده توسط آپومورفین در موش مورد بررسی قرار گرفت. برای القاء لیس زدن، آپومورفین به میزان ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم به‌صورت زیر جلدی به‌کار گرفته شد و تعداد لیس ها در مدت ۷۵ دقیقه ثبت گردید.

یافته‌ها : اسید اسکوربیک (۲۰۰ الی ۳۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) به طور وابسته به مقدار، رفتار لیس‌زدن را کاهش داد. تزریق زیر جلدی مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم (ED61) اسید اسکوربیک ، اثر مهاری آنتاگونیست گیرندهٔ D1 دوپامینی، SCH 23390 (۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) را تقویت نمود، ولی پاسخ مهاری ایجاد شده توسط آنتاگونیست گیرندهٔ D2 دوپامینی، سولپیراید (۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) را تغییر نداد.

استنتاج : اثر مهاری اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین، احتمالاً از طریق مکانیسم‌های گیرندهٔ D2 دوپامینی واسطه گری می‌شود.

واژه های کلیدی : رفتارهای کلیشه‌ای، لیس زدن، اسید اسکوربیک، آپومورفین

مقدمه

اسیداسکوربیک یک ویتامین آنتی‌اکسیدان است که از طریق جریان خون وارد مغز می‌شود و در آنجا تجمع می‌یابد(۱،۲). اگرچه مشخص‌شده است نورون‌های مختلف این ویتامین را در واکنش‌های مختلف شیمیایی و آنزیمی به مصرف می‌رسانند، مدارکی وجود دارد که نشان‌می‌دهد اسیداسکوربیک به‌عنوان یک نورومدولاتور درCNS عمل‌می کند(۳تا۵). اسیداسکوربیک ازنورون‌های گلوتاماترژیک، به عنوان قسمتی از روند برداشت مجدد

این تحقیق طی شماره ۸- ۸۰ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص فارماکولوژی، عضو هیئت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری: بلوار خزر، دانشکدهٔ پزشکی، آزمایشگاه فیزیولوژی- فارماکولوژی
** دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت : ۸۲/۱۲/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۸۳/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۸۳/۵/۷

www.SID.ir

Archive of SID

گلوتامات، آزاد می‌شود. در این نورون‌ها، انتقال دهنده‌ها [1] میل زیادی به تعویض اسید اسکوربیک با گلوتامات دارند. این روند، در سلول‌های گلیال (glial) نیز رخ‌می‌دهد. آزادشدن اسکوربات، حداقل در قسمتی از مسیر خود، توسط مکانیسم‌های دوپامینرژیک گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی واسطه‌گری می‌شود. بنابراین ترکیباتی نظیر، آمفتامین‌ها، آپومورفین و تجویز همزمان آگونیست‌های D1 و D2 می‌تواند آزاد شدن اسکوربات از انتهاهای گلوتاماترژیک در نئواستریاتوم را تسهیل نماید، که این اثرتوسط آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی مهار می‌شود (۳،۶-۸). مطالعات اخیر نشان داده است که فعالیت گیرنده‌های دوپامینی توسط اسید اسکوربیک تعدیل می‌شود. قابلیت کاربرد این مطالعات در عملکرد گیرنده‌های دوپامینی گزارش شده است؛ به طوری که مدارک رفتاری موجود، از اثر آنتی دوپامینرژیک اسید اسکوربیک حمایت می‌کند(۳تا۶،۸). نتایج مطالعات فوق پیشنهادمی‌کند اسیداسکوربیک توانایی تعدیل رفتارهای کلیشه‌ای [2] القاء شده توسط عوامل دوپامینرژیک، نظیرآپومورفین را دارد.آپومورفین یک آگونیست مختلط گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی است. تزریق زیرجلدی این دارو به طور وابسته به مقدار، رفتارهای کلیشه‌ای ایجاد می‌کند که بیشتر ناشی از فعالیت گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 ، دوپامینی سیستم نیگرو- استریاتال است(۹-۱۲). در این مطالعهٔ، اثر اسید اسکوربیک بر روی رفتار کلیشه‌ای لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در موش مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش ها

حیوانات:

حیوانات موردآزمایش، موش‌نر Sprague Dawley با وزن ۲۵۰ الی ۳۰۰ گرم بودند. حیوانات در حیوانخانه دانشکده پزشکی ساری در درجه حرارت ۲±۲۳ درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی/خاموشی۱۲ساعته نگهداری می‌شدند. غذا و آب همیشه به جز در هنگام آزمایش‌ها در دسترس حیوانات بود. از هر حیوان نیز فقط یکبار استفاده شد.

رفتار لیس زدن:

برای‌القاء لیس‌زدن، از آگونیست مختلط گیرنده‌های D1/D2 دوپامین، آپومورفین استفاده شد. تزریق زیر جلدی مقادیر ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم آپومورفین به rat ، رفتارلیس زدن القاء کرد. پس از تزریق آپومورفین، حیوانات در زیر سیلندرهای شیشه‌ای قرار گرفته و تعداد لیس زدن حیوان به روش مشاهده‌ای، در مدت ۷۵ دقیقه توسط یک شمارشگر دستی ثبت شد. داروها و کنترل حامل آن‌ها، در فواصل زمانی معین، قبل از تجویز آپومورفین به حیوانات تزریق شد.

داروها:

از داروهای زیر در آزمایش‌ها استفاده گردید:

Apomorphine HCl (RBI, USA), Ascorbic acid (Merck,Germany), SCH23390 (RBI, USA), Sulpiride (Sigma, USA)

داروها به استثنای سولپیراید در سالین حل شدند. سولپیراید ابتدا در یک قطره اسید استیک حل و سپس توسط سالین رقیق شد. کنترل حامل (Vehicle) ، در این مورد اسید استیک در سالین بود. pH محلول اسید اسکوربیک نیز توسط هیدروکسید سدیم در ۰/۲ ± ۷/۲ تعدیل گردید. داروها در حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم تجویز و همگی قبل از آزمایش تهیه شدند. مقدار داروهای مورد استفاده و زمان تجویز آن‌ها، با استفاده از مطالعات قبلی تعیین و مشخص شده بود که از نظر داروشناسی موثر باشند(۱۲،۱۳،۱۴).

1. Transporters
2. Stereotype

www.SID.ir

Archive of SID

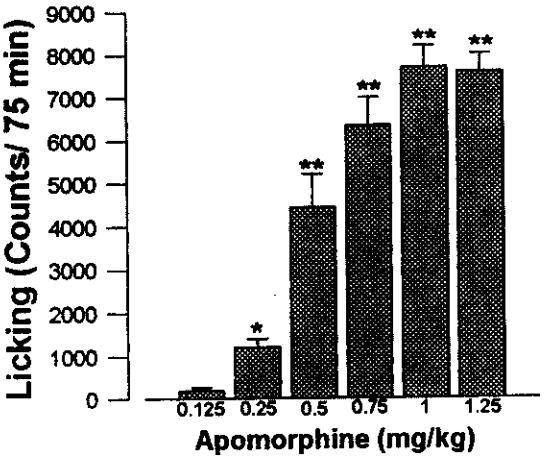
آنالیز آماری:

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و متعاقب آن از آزمون Newman Keuls استفاده گردید. تفاوت با $P<0.05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

واکنش وابسته به مقدار آپومورفین در القاء رفتار لیس زدن در موش:

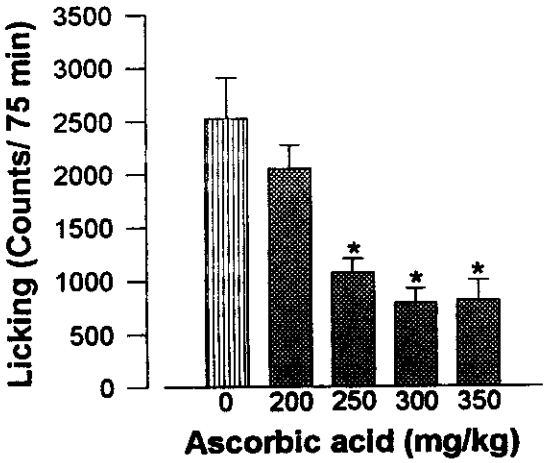
تزریق زیر جلدی آپومورفین در مقادیر ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی‌گرم/ کیلوگرم به طور وابسته به دوز رفتار لیس زدن را القاء نمود [F(6,44) = 59.082, p<0.0001, n=7-9 rats/group]. حداکثر پاسخ، با مقدار ۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم به دست آمد. مقدار ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (ED50) آپومورفین برای القاء رفتار لیس زدن در آزمایش‌های بعدی انتخاب گردید (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱ : واکنش وابسته به مقدار آپومورفین در القاء رفتار لیس زدن درموش. آپومورفین به صورت زیرجلدی با مقادیر ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به حیوانات تزریق‌شد وتعداد لیس‌ها در مدت ۷۵ دقیقه ثبت گردید. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هرگروه ۷ الی ۹ موش بود. $P < 0.05$* و $P < 0.001$** تفاوت از گروه شاهد را نشان می‌دهد.

اثر اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین:

تزریق زیر جلدی اسید اسکوربیک (۲۰۰ الی ۳۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین) به طور وابسته به مقدار، رفتار لیس زدن را کاهش داد [F(4,34)=10.815, p < 0.0001, n=7-9 rats/group] (نمودار شماره ۲). ED50 اسید اسکوربیک با استفاده از آنالیز رگرسیون، ۲۲۹ میلی‌گرم/کیلوگرم محاسبه گردید بنابراین مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اسید اسکوربیک (ED61) برای ادامه آزمایش‌ها انتخاب شد.



نمودار شماره ۲ : اثر اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومرفین در موش . اسید اسکوربیک به صورت زیرجلدی در مقادیر الی ۳۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق آپومورفین و سالین به‌صورت زیرجلدی با حجم ۱میلی‌لیتر/کیلوگرم به‌عنوان شاهد تجویز شدند. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ موش بود. $P < 0.001$* تفاوت از گروه شاهد را نشان می دهد.

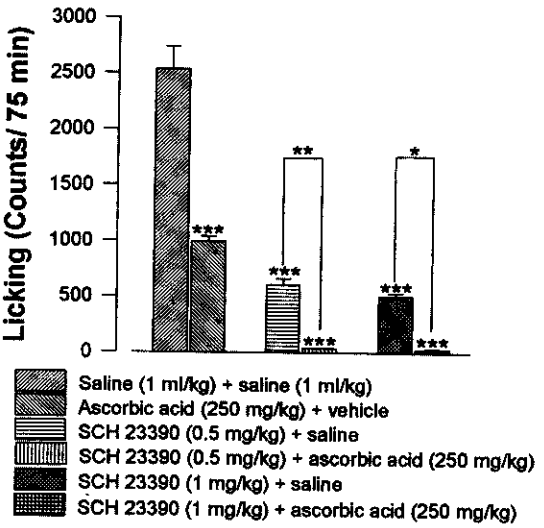
اثر اسید اسکوربیک در عملکرد مهاری SCH 23390، بر رفتار لیس زدن :

تزریق زیر جلدی مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اسید اسکوربیک به حیوانات، اثر مهاری آنتاگونیست انتخابی گیرندهٔ D1 دوپامینی، SCH 23390 (۰/۵ و ۱

www.SID.ir

Archive of SID

میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) را تقویت نمود [F(5,43)=78.147, p < 0.0001, n=8-9 rats/group] (نمودار شماره ۳).

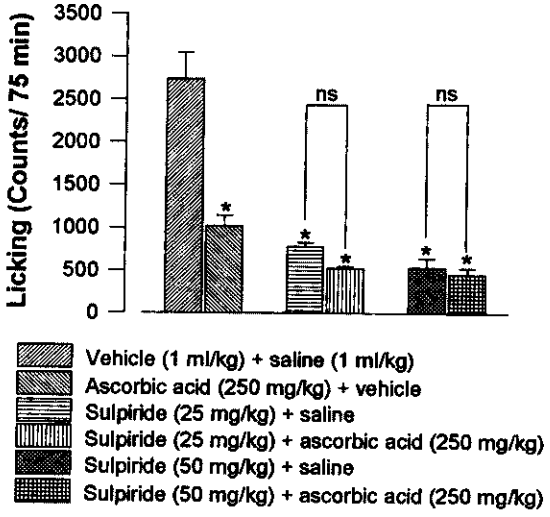


نمودار شماره۳: اثر اسید اسکوربیک درعملکردمهاری SCH 23390 بر پاسخ لیس زدن. SCH 23390 به صورت داخل صفاقی با مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم، اسید اسکوربیک به‌صورت زیر جلدی با مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم/ کیلوگرم و سالین با حجم ۱ میلی‌لیتر/ کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ الی ۹ موش بود.

$P < 0.05$*، $P < 0.01$** و $P < 0.001$*** تفاوت از گروه شاهد را نشان می دهد.

اثر اسیداسکوربیک درعملکرد مهاری سولپیراید بر رفتار لیس زدن:

تزریق زیر جلدی مقدار ۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم اسید اسکوربیک به حیوانات، اثر معنی‌داری بر پاسخ مهاری آنتاگونیست انتخابی گیرندهٔ D2 دوپامینی، سولپیراید (۲۵ و ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) [F(5,43)=26.568, p < 0.0001, n=8-9 rats/group] نداشت (نمودار شماره ٤).



نمودار شماره ٤ : اثر اسید اسکوربیک در عملکرد مهاری سولپیراید بر پاسخ لیس زدن. سولپیراید به صورت زیر جلدی با مقادیر ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، اسید اسکوربیک به صورت زیر جلدی با مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وکنترل حامل (Vehicle) با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ الی ۹ موش بود.

$P < 0.001$* تفاوت از گروه شاهد را نشان می دهد.

بحث

هدف از این مطالعه، بررسی اثر و مکانیسم‌های احتمالی تزریق حاداسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین بود. مهم‌ترین نتایج به دست آمده به شرح زیر است:

الف- رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین، به‌طورمعنی‌دار و وابسته به مقدار، توسط‌تزریق زیرجلدی اسید اسکوربیک مهار شد.

ب- اسیداسکوربیک اثرمهاری‌آنتاگونیست انتخابی گیرندهٔ D1 دوپامینی، SCH 23390 بر رفتار لیس‌زدن را تقویت نمود.

www.SID.ir

Archive of SID

ج- پاسخ مهاری آنتاگونیست انتخابی گیرندهٔ D2 دوپامینی، سولپیراید بر رفتار لیس‌زدن توسط اسید اسکوربیک تغییر معنی‌داری نیافت.

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که گیرنده‌های D2 دوپامینی در تعدیل رفتار لیس‌زدن ناشی از عملکرد اسید اسکوربیک نقش دارد. زیرا اسید اسکوربیک اثر مهاری SCH 23390 بر رفتار لیس زدن با حداکثر پاسخ را تقویت نمود. در صورتی که پاسخ مهاری سولپیراید را تغییر معنی‌داری نداد. SCH 23390 به میزان ۱ میلی‌گرم/ کیلوگرم، حداکثر پاسخ خود را ایجاد نمود. در چنین وضعیتی، رفتار لیس زدن ناشی از آپومورفین از طریق گیرنده‌های D2 دوپامینی واسطه‌گری می‌شود. با توجه به این‌که اسید اسکوربیک اثر مهاری حداکثر پاسخ SCH 23390 را تقویت نمود، تداخل گیرنده‌های D2 دوپامینی در اثر تضعیفی اسید اسکوربیک بر رفتار لیس‌زدن محتمل به‌نظرمی‌رسد. نتایج مربوط به سولپیراید نیز این فرضیه را تائید می‌کند. سولپیراید در مقادیر تجویز شده، حداکثر پاسخ خود را ایجاد نموده بود. بنابراین دراین شرایط، رفتار لیس‌زدن ناشی ازآپومورفین مربوط به فعالیت گیرندهٔ D1 دوپامینی خواهد بود و چون در این حالت اسیداسکوربیک رفتار لیس زدن را تغییر نداد، دخیل بودن گیرنده‌های D1 دوپامینی در مکانیسم‌های تعدیلی اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن غیر محتمل به نظر می‌رسد. رفتارهای کلیشه‌ای القاء شده توسط آپومورفین ناشی ازتحریک گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 دوپامینی در سیستم نیگرو- استریاتال است (۹تا۱۲). آزادشدن اسکوربات، حداقل در قسمتی از مسیر خود، توسط‌مکانیسم‌های دوپامینرژیک‌گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی واسطه‌گری می‌شود، بنابراین ترکیباتی نظیر آپومورفین، آمفتامین‌ها و تجویز همزمان آگونیست‌های D1 و D2 قادرهستند آزادشدن اسکوربات در نئواستریاتوم را تسهیل نمایند که این اثر توسط آنتاگونیست‌های‌گیرنده دوپامینی مهار می‌شود (۳،۶تا ۸). مطالعات اخیر نیز نشان داده‌است؛فعالیت‌گیرنده‌های دوپامینی توسط اسکوربات تعدیل می‌شود؛ به طوری‌که مدارک رفتاری موجود، اثر آنتی دوپامینرژیک اسید اسکوربیک را نشان می‌دهد (۳-۸،۶). تراکم گیرنده‌های دوپامینی در نئواستریاتوم و جسم سیاه زیاد است. این نقاط، محل کلیدی برای آزاد شدن اسید اسکوربیک به واسطهٔ مکانیسم‌های دوپامینرژیک محسوب می‌شوند. دوپامین موجود در جسم سیاه فعالیت efferent nigrotalamic را تنظیم می‌کند که خود می‌تواند فعالیت فیبرهای تالاموکورتیکال را تنظیم کند. فیبرهای نئواستریاتال به efferent nigrotalamic مرکب ازیک کمپلکس loop مولتی سیناپسی است که نقش مهمی در آزاد شدن اسید اسکوربیک نئواستریاتال دارد (۱تا۴،۸). اگر چه اسید اسکوربیک خارج سلولی در تعدیل فعالیت سیناپسی دوپامین نقش دارد، مکانیسم این اثر به خوبی شناخته نشده است(۱-۳). مطالعات اخیر نشان داده است که اسید اسکوربیک فعالیت گیرنده‌های دوپامینی را هم به عنوان یک مهار کننده آلواستریک و هم به عنوان القاء کننده پراکسیداسیون لیپید وابسته به آهن تعدیل می‌کند. قابلیت کاربرد این مطالعات در عملکرد گیرنده‌های دوپامینی گزارش شده است؛ به طوری که در شرایط invivo ، اسید اسکوربیک اثر حفاظتی برعلیه پراکسیداسیون لیپید دارد(۱،۳،۴). مدارک رفتاری نیز از اثرآنتی دوپامینرژیک اسید اسکوربیک حمایت می‌کند؛ به طور مثال تزریق اسید اسکوربیک به داخل بطن‌های مغزی یا نئواستریاتال، اثر رفتاری آمفتامین را کاهش می‌دهد، در صورتی‌که پاسخ رفتاری هالوپریدول را تقویت می‌کند(۵،۶،۸). در حقیقت، اسید اسکوربیک توانایی تقویت اثر هالوپریدول در آزمون‌های رفتاری مختلف را دارد(۶،۸). نتایج مطالعه Pierce (۱۹۹۱) نشان داد، مقدار ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم

www.SID.ir

Archive of SID

آپومورفین در حیواناتی که به‌طور مزمن هالوپریدول دریافت می‌کنند باعث افزایش حساسیت برای پاسخ بوکشیدن (sniffing) در مقایسه با گروه شاهد می‌شود، در صورتی‌که در حیواناتی‌که به طور مزمن هالوپریدول به همراه مقادیر بالای اسید اسکوربیک دریافت نموده باشند، تقویت بیشتری در رفتار (sniffing) نسبت به گروه هالوپریدول تنها ظاهر می‌شود(۸). این یافته، مربوط به افزایش محل اتصال هالوپریدول در سطح گیرنده‌های D2 دوپامینی نبوده و احتمالا مربوط به عملکرد اسید اسکوربیک در سطح این گیرنده است. نتایج مطالعهٔ فوق با نتایج مطالعهٔ حاضر هم خوانی دارد؛ به طوری که در آزمون لیس‌زدن القاءشده با آپومورفین، اسیداسکوربیک رفتار کلیشه‌ای لیس‌زدن را با مکانیسم گیرنده‌های D2 دوپامینی مهار می‌کند.

اسید اسکوربیک هم‌چنین انتقال گلوتاماترژیک در نئواستریاتوم را تعدیل می‌کند. در حقیقت اسید اسکوربیک با تسهیل آزاد شدن گلوتامات به طور غیرمستقیم با اثر دوپامین مخالفت می‌کند(۳،٤،۱۵). اسید اسکوربیک هم‌چنین ممکن است کانال‌های دریچه دار NMDA را مهار کند(۱۵،٤). تداخل بین سیستم گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک در مطالعات مختلف نشان داده شده است؛ به طور مثال، در سیستم عصبی مرکزی، برجستگی گلوتاماترژیک کورتیکال به ساختمان‌های خارج هرمی و لیمبیک با تراکم زیاد گیرندهٔ NMDA وجود دارد(۱۶). فعال شدن گیرنده‌های NMDA در این نواحی موجب آزاد شدن دوپامین در استریاتوم و سیستم لیمبیک می‌شود(۱۸،۱۷). گروه Vasiliadis و همکاران (۱۹۹۹) تداخل بین گیرنده‌های دوپامینی و گلوتامات پس از تجویز آنتاگونیست‌های گیرندهٔ NMDA را گزارش کردند(۱۹). در این مطالعه، اثر تجویز تحت مزمن آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA، MK 801 و CPP بر فعالیت گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 نورواستریاتوم و جسم سیاه موش با استفاده از تکنیک اوتورادیوگرافی ligand-binding مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد، هر دو آنتاگونیست گیرندهٔ NMDA دارای الگوهای مشابه در عملکرد خود هستند، ولی یک ارتباط منفی و معنی‌دار بین گیرنده‌های NMDA و گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 در نورواستریاتوم و هم‌چنین یک ارتباط مثبت بین گیرنده‌های AMPA و گیرنده‌های D1 دوپامینی در تمامی محل‌های مورد تحقیق وجود دارد. این نتایج نشان می‌دهد، ارتباط بین گیرنده‌های دوپامینی و گلوتامات در سطوح بالا کنترل می‌شود و سیستم دوپامینی نیگرواستریاتال نقش مهمی در این رابطه دارد. Kim و همکاران (۱۹۹۹) گزارش کردند که آنتاگونیست‌های گیرندهٔ NMDA ، رفتار القا شده بالا رفتن از ارتفاع (climbing) توسط آپومورفین را هم درموش‌های رزرپینه وهم درموش‌های غیر رزرپینه مهار می‌کنند(۲۰). آنتاگونیست‌های غیر رقابتی به‌کار رفته شده دراین مطالعه MK-801، کتامین، دکستروفان، دکسترمتورفان و آنتاگونیست رقابتی به کار گرفته شده AP5 بود. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که گیرنده‌های NMDA در تعدیل عملکرد دوپامینی در سطح گیرنده‌های پس سیناپسی نقش دارند. در مطالعه دیگر که توسط گروه Uzbay (۲۰۰۰) انجام شد اثر مهار کننده‌های گیرندهٔ NMDA بر فعالیت لوکوموتور القاء شده توسط کوکائین در موش مورد بررسی قرار گرفت. مهار کننده‌های گیرنده NMDA که در این مطالعه به کار گرفته شد MK801 و کتامین بود که هر دو به طور وابسته به مقدار، فعالیت لوکوموتور القاء شده توسط کوکائین در موش‌ها را خنثی کردند (۲۱). Dall-Olio و همکاران نیز (۲۰۰۰) گزارش نمودند که تجویز آنتاگونیست غیر رقابتی گیرندهٔ NMDA، MK-801 درافزایش فعالیت نرینگی (grooming) القاءشده توسط

www.SID.ir

Archive of SID

آگونیست گیرندهٔ D1 دوپامینی، SKF 38393 و هم‌چنین آگونیست مختلط گیرنده‌های D1/D2 دوپامینی، آپومورفین موثر می باشد ولی پاسخ لوکوموتور به آگونیست انتخابی گیرندهٔ D2 دوپامینی، quinpirol را کاهش می‌دهد(۲۲). نظربه این که اسیداسکوربیک توانایی خنثی نمودن گیرنده‌های NMDA را دارد(۱۵،٤) ،تعدیل رفتار لیس‌زدن القاءشده توسط آپومورفین ممکن است از طریق مکانیسم های وابسته به مهار گیرندهٔ NMDA واسطه گری شود.

فهرست منابع

1. Stamford J.A, Isaac D, Hicks C.A, Ward M.A, Osborne D.J, O'Neill M.J. Ascorbic acid is neuroprotective against global ischaemia in striatum but not hippocampus: histological and voltammetric data, ***Brain Res.*** 1999; 835: 229-240.
2. Stamford J.A, Kruk Z.L, Millar J. Regional differences in extracellular ascorbic acid levels in the rat brain determined by high speed cclic voltammetry. ***Brain Res.*** 1984; 299: 289-29.
3. Rebec G.V, Pierce R.C. A vitamine as neuromodulators: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission, ***Prog. Neurobiol.*** 1994; 43: 537-565.
4. Gardiner T.W,Armstrong-James M, Caan A.W, Wightman R.M, Rebec G.V. Modulation of neostriatal activity by iontophoresis of ascorbic acid. ***Brain Res.*** 1985; 344: 81-185.
5. Ewing A.G, Alloway K.D, Curtis S.D, Dayton M.A, Wrightman R.M, Rebec G.V. Simultaneous electrochemical and unit recording measurements: characterization of the effects of D-amphetamine and ascorbic acid on neostriatal neurons. ***Brain Res.*** 1983; 261: 101-108.
6. Gulley J.M, Rebec G.V. Modulatory effects of ascorbat, alone or with haloperidol,on a lever-release conditioned avoidance response task, ***Pharmacol. Biochem. Behav.*** 1999; 63: 125-129
7. Miquel M, Aguilar M.A, Aragon M.G. Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field, ***Pharmacol. Biochem. Behav.*** 1999; 62: 361-366.
8. Pierce J. Chronic ascorbat potentiates the effects of chronic haloperidol on behavioral supersensitivity but not D2 dopamine receptor binding, ***Neuroscience.*** 1991; 45: 373-378.
9. Costall B, Naylor R.J. The substantia nigra and stereotyped behavior. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1972; 18: 95-106.
10. Kelly P.H, Seviour P.W, Iversen S.D. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens, septi and corpus striatum. ***Brain Res.*** 1975; 94: 507-522.

www.SID.ir

Archive of SID

11. Zarrindast M.R,Roushan-Zamir F, Amir-Rahmat F, Moslehi M. 1992, Potentition of licking in rats by stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors. ***J. Psychopharmacol.*** 1992; 6: 395-398.

12. Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. ***Eur. J. Pharmacol.*** 2000; 404: 169-174.

13. Farzin D.Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1999; 377: 35-42.

14. Zarrindast M.R, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. ***Eur. J. Pharmacol.*** 1996; 298: 1-6.

15. Enrico P,Mura M.A, Esposito G, Serra P, Migheli R, De-Natale G, et al. Effect of naloxone on morphine-induced changes striatal dopamine metabolism and glutamate, ascorbic acid and uric acid release in freely moving rats. ***Brain Res.*** 1998; 797: 94-102.

16. Singh N.A, Bush L.G, Gibb J.W, Hanson G.R. Role of N-methyl D-aspartate receptors in dopamine D1, but not D2, mediated changes in strial and accumbens neurotensin systems, ***Brain Res.*** 1992; 571: 260-264.

17. Imperato A, Scrocco M.G, Bacchi S, Angelucci L. NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus, ***Eur. J. Pharmacol.*** 1990; 187: 555-556.

18. Krebs M.O, Desce J.M, Kemel M.L, Gauchy C,Godeheu G, Cheramy A, et al. Glutamate control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic N- methyl- D- aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals, ***J. Neurochem.*** 1991; 56: 81-85.

19. Vasiliadis H, Elie R, Dewar K.M. Intraction between dopamine and glutamate receptors following treatment with NMDA receptor antagonists, ***Eur. J. Pharmacol.*** 1999; 386:155-163.

20. Kim H.S, Rhee G.S, Oh S, Park W.K. NMDA receptor antagonists inhibit apomorphine-induced climbing behavior not only in intact mice but also in reserpine-treated mice, Behav. ***Brain Res.*** 1999; 100:135-142.

21. Uzbay I.T, Wallis C.J, Lal H, Forster M.J. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice, Behav. ***Brain Res.*** 2000; 108: 57-61.

22. Dall-Olio R, Gandolfi O, Gaggi R. Bllockade of the serotonergic system counteracts the dizocilpine-induced canges in dopaminergic function, ***Behav. Pharmacol.*** 2000; 11: 29-36.

www.SID.ir