

## 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, Paragigantocellularis, Narcotic Dependence, Rat

**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

## 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

Email: esmail66@yahoo.com

آدرس مکاتبه: قزوین، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، گروه فیزیولوژی تلفن ۴-۰۱-۳۳۳۶۰۰۱-۲۸۱

تاریخ پذیرش: ۸۷/۹/۱۷

تاریخ دریافت: ۸۶/۱۰/۱۵

### \*چکیده

**زمینه:** مطالعه‌های اخیر نشان می‌دهند که سیستم‌های گلوتامینرژیک و دوپامینرژیک در بروز علائم 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 پاراژینگانتوسولولاریس و تعدیل رفتارهای حیوان می‌شود.

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

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۸۶ در دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد، ۸۰ موش صحرائی 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 هر کدام از دوزهای ۰/۴، ۰/۳، ۰/۲ و ۱/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر برای ۴۸ ساعت و ۰/۴ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر 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 میکرو لیتر به درون هسته‌های مغزی به تفکیک تزریق شد. در پایان روز ۲۱ به تمام موش‌ها نالوکسان (۲ میلی‌گرم بر کیلوگرم) تزریق و علائم ترک اعتیاد آنها برای ۳۰ دقیقه مطالعه شد.

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

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

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

### \*مقدمه:

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

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.<sup>(۱)</sup>

گرفتند. موش‌ها در ۸ قفس جداگانه (هر قفس ۱۰ موش) در شرایط استاندارد از نظر دما ( $23 \pm 2$  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.<sup>(۶)</sup> مرفین در محلول سوکروز ۳ درصد حل شد، تا طعم تلخ آن کاهش یابد. دوزهای مرفین به ترتیب ۰/۴، ۰/۳، ۰/۲ و ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر هر کدام 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.<sup>(۶)</sup> 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 علائم 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 علائم 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 علائم کمی (پریدن، بالا رفتن و روی دو پا ایستادن) نیز تعداد دفعه‌هایی که حیوان آن رفتار را از خود نشان می‌داد، ارزیابی شد.<sup>(۶)</sup>

دوپامینرژیک مغز در وابستگی و تحمل به مرفین و سیستم گلوتامینرژیک مغز در بروز سندرم ترک اعتیاد به مرفین نقش دارند.<sup>(۱)</sup>

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 نروتروسمیتری 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.<sup>(۲)</sup>

امروزه نقش کلیدی سیستم‌های دوپامینرژیک، گلوتامینرژیک و نورادرژیک در ناهنجاری‌های عصبی همچون پارکینسون، اسکیزوفرنی، آلزایمر، اعتیاد فرآیندهای فیزیولوژیکی همچون یادگیری، حافظه، رفتارهای ذهنی، هیجانی و روحی کاملاً مشخص شده است.<sup>(۳-۵)</sup> 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

و متعاقب آن ۵۰ میلی لیتر 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 گروه‌ها 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 ۱۱ علامت ترک اعتیاد شامل پریدن، بالا رفتن از دیواره، روی دو پا ایستادن، دندان قروچه، اسهال، لرزش، قرمزی دور چشم، بی‌قراری، افتادگی پلک، نعوظ و حرکات‌های تکانی بدن مثل سگ‌ها را از خود نشان دادند.

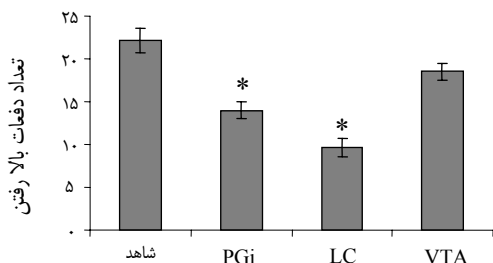
از نظر علایم ترک اعتیاد، گروه‌های sham operated با گروه مرفین (به عنوان گروه شاهد) اختلاف معنی‌داری نداشتند. بنابراین سایر گروه‌ها با گروه مرفین به عنوان گروه شاهد مقایسه شدند.

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

موش‌ها با استفاده از کتامین (۱۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و رمپوان (۰/۱ میلی گرم 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 (Stolting آمریکا) منتقل شدند. پس از ثابت کردن حیوان در این دستگاه در پشت سر حیوان در خط وسط یک برش ایجاد شد. بعد از تمیز کردن سطح جمجمه با استفاده از اطلس (paxinos) و نقطه برگما به عنوان مرجع<sup>(۷)</sup> به روش استرئو تاکسیک با استفاده از مشخصات هسته‌های LC ( $AP = -11/6, L = 1/2$ ) PGI، ( $L = \pm 1/2, AP = -9/68$ ) VTA ( $AP = -4/8, L = \pm 1/1$ )، نقاط هدف بر روی جمجمه مشخص شدند. بعد از علامت گذاری نقاط هدف، به کمک دریل دندان پزشکی با مته ۰/۰۵ میلی متری یک سوراخ ایجاد شد و سپس کانولی از جنس استیل ضد زنگ (سرسوزن شماره ۲۳) به عنوان کانول راهنما به درون هسته‌های LC ( $Dv = -7/2$ ) و PGI ( $Dv = -8$ ) و VTA ( $Dv = -7/8$ ) 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 دندان پزشکی به جمجمه ثابت شدند. جهت جلوگیری از عفونت احتمالی به تمام حیوان‌ها ۰/۲ میلی لیتر 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.

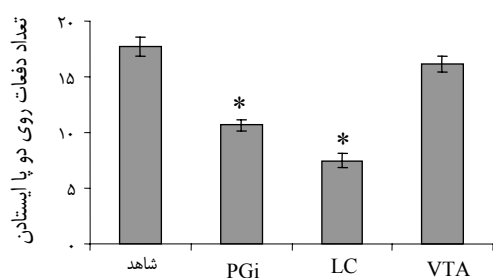
جهت اطمینان از درست بودن محل تزریق اسید اسکوربیک در مغز، پس از اتمام آزمایش مقدار کمی محلول رنگی بلودومیلین به کمک سرنگ انسولین از طریق کانول مربوطه به درون هسته‌های مغز تزریق شد. در مرحله بعد قفسه سینه شکافته شد و با سرنگی مخصوص از طریق بطن چپ، ۱۰۰ میلی لیتر سالین

### نمودار ۲- مقایسه اثرات تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته های مغزی بر میانگین دفعه های بالا رفتن



\*  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه شاهد

### نمودار ۳- مقایسه اثرات تزریق اسید اسکوربیک به درون هسته های مغزی بر میانگین دفعه های روی دوبا ایستادن



\*  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه شاهد

### \*بحث و نتیجه گیری:

این مطالعه نشان داد که تزریق حاد اسید اسکوربیک 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 می کند در مسیر هسته PGi به LC، خروجی های گلوتامینرژیک و در مسیر هسته VTA به LC، خروجی های دوپامینرژیک قرار دارند. لذا، تزریق حاد اسید اسکوربیک به درون هسته های فوق علایم ترک اعتیاد به مرفین را از طریق سیستم گلوتامینرژیک بیش تر از سیستم دوپامینرژیک کاهش می دهد. این یافته با نتایج سایر مطالعه ها که

اسید اسکوربیک به درون هسته PGi، مشابه گروه LC از بروز علایم کیفی ترک اعتیاد به جز ترشح بزاق جلوگیری کرد و بروز علایم کمی ترک اعتیاد به مرفین را به صورت معنی داری کاهش داد.

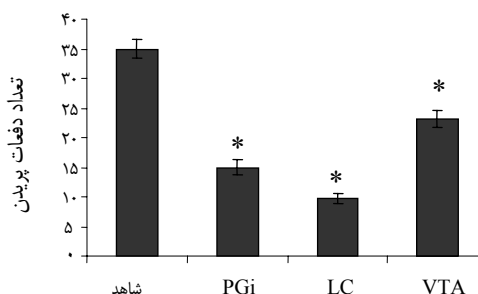
تزریق حاد اسید اسکوربیک به درون هسته VTA، از بروز قرمزی دور چشم، لرزش و خارش جلوگیری کرد و بروز پریدن را به صورت معنی داری کاهش داد، ولی نتوانست از بروز سایر علایم کمی ترک اعتیاد به مرفین جلوگیری کند (جدول شماره ۱ و نمودارهای شماره ۱ تا ۳).

جدول ۱- مقایسه تعداد موش هایی که در هر گروه علایم کیفی ترک اعتیاد را از خود نشان داده اند. (n=۶)

گروه	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

\*  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه مرفین

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



\*  $p < 0.05$  در مقایسه با گروه شاهد

دارد.<sup>(۱۳و۱۴)</sup> 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.<sup>(۱۴و۱۳)</sup> برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اسیداسکوروبیک در پاره‌ای از رفتارها به عنوان آنتاگونیست دو سیستم دوپامینرژیک 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.<sup>(۱۵-۱۷و۲)</sup>

فرایند اثر اسیداسکوروبیک در کاهش علائم 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 و اپیوئیدهای تزریقی در بدن و تأثیر بر سیستم دوپامینرژیک و گلوتامینرژیک باشد.<sup>(۱۸-۲۲و۱۵)</sup> در مطالعه‌های اخیر نشان داده‌اند که تزریق دوز بالای اسیداسکوروبیک به بدن انسان و موش، ACTH و  $\beta$  - اندرفین‌ها را به طور همزمان افزایش می‌دهد. بنابراین در موقع تزریق نالوکسان  $\beta$  - اندرفین‌های داخلی با اثرات نالوکسان مقابله می‌کنند و علائم ترک اعتیاد بروز نمی‌کند.<sup>(۱۵)</sup> در حالی که گزارش‌های دیگر نشان می‌دهند اسید اسکوروبیک 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 علائم ترک مقابله می‌کند.<sup>(۹)</sup>

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.<sup>(۲۳)</sup> بنابراین، اگر اسید اسکوروبیک بتواند

نشان داده‌اند اهمیت سیستم گلوتامینرژیک در بروز علائم ترک اعتیاد به مرفین بیش‌تر از سیستم دوپامینرژیک است همخوانی دارد.<sup>(۵-۳و۸)</sup>

برخی محققین نشان داده‌اند که تزریق نالوکسان به حیوان باعث افزایش میزان آزادسازی گلوتامات و اسپاراتات در LC می‌شود و همزمان فعالیت نورون‌های نورآدرنرژیک را افزایش می‌دهد و علائم ترک اعتیاد بروز می‌کند که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.<sup>(۵)</sup> 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  $\alpha_2$ ) به درون LC می‌تواند فعالیت الکتریکی این نورون‌ها و بروز علائم ترک اعتیاد را کاهش دهد که با نتایج مطالعه حاضر همخوانی دارد.<sup>(۵-۳و۹)</sup>

در برخی مطالعه‌ها نشان داده شده است که تزریق نالوکسان و گلوتامات به درون LC موش‌های معتاد، علائم و رفتارهای ترک اعتیاد را ایجاد می‌کند.<sup>(۸و۱۰)</sup> همچنین تزریق محیطی یا مرکزی اسیدکینورونیک (آنتاگونیست غیر اختصاصی گلوتامات) بسیاری از علائم 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.<sup>(۱۱و۳)</sup>

از طرف دیگر کاهش علائم ترک اعتیاد بعد از تزریق اسید اسکوروبیک به درون هسته‌های VTA و LC نشان می‌دهد که سیستم دوپامینرژیک موجود در این دو هسته می‌تواند در بروز علائم ترک اعتیاد سهمیم 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

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. 2<sup>nd</sup> 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 administration in

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

از طرف دیگر، شواهد موجود نشان می‌دهند گلوتامات در بروز سندرم ترک اعتیاد نقش مهمی دارد.<sup>(۳)</sup> بنابراین، هر دارویی که با اثرات گلوتامات مقابله کند، می‌تواند به میزان زیادی از بروز علائم سندرم ترک اعتیاد بکاهد. بسیار منطقی است که اسید اسکوریک بتواند از طریق بلوک گیرنده‌های گلوتامینرژیک تا حدود زیادی از بروز علائم 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

- 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. Esmaili 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, Esmaili 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 Science* 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 atypical 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