

Comment [۱a]:

تحقیقی

اثر آنتی دوپامینرژیک اسیداسکوروبیک بر نشانه‌های سندرم محرومیت القاء شده توسط نالوکسون در خوگچه‌های هندی وابسته به مرفین

چکیده

زمینه و هدف: اسیداسکوروبیک به عنوان یک ویتامین آنتی‌اکسیدان در سیستم عصبی مرکزی (CNS) پستانداران یافت می‌شود. اگرچه تاکنون نقش مرکزی اسیداسکوروبیک به خوبی مشخص نشده، ولی شواهدی مبنی بر اثر تعدیلی آن در سندرم محرومیت اوبیوئیدها وجود دارد. در این مطالعه، اثر اسیداسکوروبیک بر علائم و نشانه‌های سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خوگچه‌های هندی وابسته به مرفین مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی، ۱۲۰ سر خوگچه‌های هندی نر (۳۰۰ الی ۴۰۰ گرم) در ۱۵ گروه ۸ تایی، مرفین سولفات را به صورت زیر جلدی ۳ بار در روز به مدت سه روز دریافت می‌کردند تا به آن وابسته گردند. در روز چهارم، نالوکسون با دوز ۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل صفاقی، ۲ ساعت پس از دهمین تزریق مرفین به حیوانات تزریق شد تا سندرم محرومیت ایجاد شود. سپس حیوانات به صورت انفرادی در داخل سیلندرهایی شیشه‌ای (قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۸۰ سانتی‌متر) قرار گرفتند و علائم سندرم محرومیت با روش مشاهده‌ای در مدت ۶۰ دقیقه ثبت گردید. داروهای مورد آزمایش شامل اسیداسکوروبیک، آپومرفین (آگونیست مختلط گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2)، SCH23390 (آنتاگونیست انتخابی گیرنده D1 دوپامینی)، سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی) و دامپریدون (آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین) بودند.

یافته‌ها: تزریق زیر جلدی و مزمن اسیداسکوروبیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم سه بار در روز به مدت سه روز) به حیوانات، نشانه‌های پرش، حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل‌پیچه، تمیز کردن صورت، تکان دادن سر و بدن، لیسیدن آلت تناسلی و همچنین اسهال را کاهش داد. آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) اثر مهاري اسیداسکوروبیک بر علائم سندرم محرومیت را آنتاگونیزه نمود. اثر مهاري آپومرفین بر پاسخ اسیداسکوروبیک توسط SCH23390 (۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) آنتاگونیزه گردید. ولی تحت تاثیر سولپیراید (۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) و دامپریدون (۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی) قرار نگرفت.

نتیجه‌گیری: تجویز مزمن اسیداسکوروبیک، نشانه‌های سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خوگچه‌های هندی وابسته به مرفین را از طریق مکانیسم‌های گیرنده‌ای D1 مرکزی دوپامینی مهار می‌کند.

کلید واژه‌ها: اسیداسکوروبیک - سندرم محرومیت - مرفین - گیرنده‌های دوپامینرژیک -

خوگچه هندی

دکتر داوود فرزین

دانشیار فارماکولوژی، بخش فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

عباس ارجمند

دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

فرشته آقاپوری

دانشجوی رشته پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

نویسنده مسؤول: دکتر داوود فرزین

پست الکترونیکی: davoodfarzin@yahoo.com

نشانی: ساری، بلوار خزر، دانشکده پزشکی

آزمایشگاه فارماکولوژی

تلفن: ۰۱۵۱-۳۲۴۱۰۳۱

نمابر: ۳۲۴۷۱۰۶

وصول مقاله: ۸۵/۳/۱۶

اصلاح نهایی: ۸۵/۸/۱۵

پذیرش مقاله: ۸۵/۹/۱۸

گرفت. علت انتخاب خو کچه هندی، عدم توانایی آن در سنتز اسید اسکوربیک می باشد. حیوانات در حیوانخانه دانشکده پزشکی ساری در درجه حرارت 21 ± 2 درجه سانتی گراد و سیکل روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند. غذای مخصوص خو کچه هندی (پارس، ایران) و آب به طور دائم به جز در هنگام آزمایش در اختیار حیوانات قرار می گرفت و از هر حیوان نیز فقط یک بار استفاده می شد.

۱۵ گروه زیر برای ۸ اسکور سندرم محرومیت مورد مطالعه قرار گرفت:

(۱) گروه سالین + سالین، (۲) گروه آپومرفین + سالین، (۳) گروه اسید اسکوربیک + سالین، (۴) گروه اسید اسکوربیک + آپومرفین (C)، (۵) گروه SCH0.5 + سالین، (۶) گروه SCH1 + سالین، (۷) گروه SCH0.5 + C، (۸) گروه SCH1 + C، (۹) گروه حامل + vehicle + سالین، (۱۰) گروه اسید اسکوربیک + vehicle + آپومرفین، (۱۱) گروه سولپیراید + سالین، (۱۲) گروه سولپیراید + سالین، (۱۳) گروه سولپیراید + C، (۱۴) گروه دامپریدون + سالین و (۱۵) گروه دامپریدون + C

در هر گروه آزمایشی ۸ خو کچه هندی بود. تمامی آزمایشها در آزمایشگاه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ساری انجام گرفت.

الفاء وابستگی به مرفین

برای الفاء وابستگی از روش مارشال (۱۹۷۱) (۱۵) با کمی تغییر، فرزین (۱۹۹۹) (۱۳) استفاده شد. بدین منظور، مرفین سولفات با دوزهای افزایش یابنده به صورت زیر جلدی ۳ بار در روز (ساعات ۹:۳۰، ۱۳:۳۰ و ۱۷:۳۰) به مدت سه روز به حیوانات تزریق می شد. سه دوز روز اول به ترتیب ۱۵، ۱۵ و ۳۰ میلی گرم/کیلوگرم، سه دوز روز دوم به ترتیب ۳۰، ۳۰ و ۴۵ میلی گرم/کیلوگرم و سه دوز روز سوم به ترتیب ۴۵، ۴۵ و ۶۰ میلی گرم/کیلوگرم بود. در روز چهارم، مرفین سولفات با دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم، ۲ ساعت قبل از تزریق نالوکسون به صورت زیر جلدی تزریق می شد.

سندرم محرومیت

برای الفاء سندرم محرومیت، دوز ۱۵ میلی گرم/کیلوگرم نالوکسون به صورت داخل صفاقی، ۲ ساعت پس از دهمین تزریق مرفین سولفات در روز چهارم (۱۵ میلی گرم/کیلوگرم)

اسکوربیک به عنوان یک ویتامین آنتی اکسیدانت از ریان خون وارد مغز شده و در آنجا تجمع می یابد. ویتامین علاوه بر نقش کوفاکتوری در واکنش های شیمیایی و آنزیمی، نقش نوروترانسمیتری در سیستم مرکزی (CNS) پستانداران را دارا می باشد (۵-۳). اسید ک از نورون های گلو تاما ترژیک به عنوان قسمتی از داشت مجدد گلو تامات، آزاد می شود. این روند، در قسمتی از مسیر خود، توسط مکانیسم های ژیک گیرنده های D1 و D2 دوپامینی واسطه گری بنابراین ترکیباتی مانند آمفتامین ها، آپومرفین و دیگر ست های D1 و D2 می توانند آزاد شدن نوربیک از پایانه های عصبی گلو تاما ترژیک را تسهیل بن اثر توسط آنتاگونیست های گیرنده دوپامینی بلاک (۳-۸ و ۶). بعضی از مطالعات نشان داده اند که اسید ک می تواند تحمل و وابستگی به مرفین را در انسان و ن کاهش دهد (۹-۱۲) و متقابلاً مرفین نیز می تواند تارج سلولی دوپامین و اسید اسکوربیک را افزایش (۹ و ۱۰). گروه Chahl و Johnston در سال ۱۹۹۲ کردند که تجویز مزمن اسید اسکوربیک می تواند سندرم محرومیت مرفین در خو کچه های هندی را مهار ن مکانیسم اثر آن را مشخص نکردند (۱۲). نظر به این کرد سیستم دوپامینرژیک در تعدیل علائم سندرم ت مرفین نقش دارد (۱۳ و ۱۴) و اسید اسکوربیک نیز ی بر فعالیت دوپامینرژیک دارد، این طور استنباط که اسید اسکوربیک بتواند بعضی از علائم سندرم ت مرفین را از طریق مسیرهای دوپامینرژیک تعدیل ر. مطالعه حاضر، اثر و مکانیسم های دوپامینرژیک کوربیک در سندرم محرومیت الفاء شده توسط ن در خو کچه های هندی مورد بررسی قرار گرفت

ط بررسی

نات

بش ها روی ۱۲۰ سر خو کچه هندی ن از نژاد انگلیسی پاستور ایران) با وزن ۳۰۰ الی ۴۰۰ گرم صورت

تزریق می‌شد. سپس حیوانات به صورت انفرادی
لمنجرهای شیشه‌ای (قطر ۲۵ سانتی‌متر و ارتفاع ۱۸۰
ار می‌گرفتند که بر کف آنها کاغذهایی با وزن
جمع‌آوری مواد خشک و مرطوب مدفوعی قرار
داد. پس از انتقال حیوانات به داخل سیلندرهای
سیم‌سندرم محرومیت به روش مشاهده‌ای و با
نمارشگرهای دستی در مدت ۶۰ دقیقه ثبت
رفتارهای ثبت شده شامل رفتارهای پرش،
روی دوپا ایستادن، دل‌پیچه، تکان دادن سر و
ردن صورت و لیسیدن آلت تناسلی بودند. برای
ر. پایان آزمایش، کاغذ حاوی مواد خشک و تر
ن می‌شد تا با تفریق آن از وزن کاغذ، وزن توده
دست‌آید. نتایج مربوط به اسهال به صورت
ازای هر ۱۰۰ گرم وزن بدن کوچکچه در مدت
گزارش شده است.

من اسید اسکوریک

ور، دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم زیر جلدی اسید
سه بار در روز به مدت سه روز، هم‌زمان با تزریق
ت تزریق می‌شد. در روز چهارم نیز آخرین دوز
بیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم)، دو ساعت قبل از
سون به حیوانات تزریق می‌گردید.

زیر مورد استفاده قرار گرفتند:

ن هیدروکلراید (RBI, USA)، اسکوریک اسید
Merck)، دامپریدون (RBI, USA)، مرفین
U (McFarlan-Smith)، نالوکسون هیدروکلراید
(Si) SCH23390 (RBI, USA)، سولپیراید
Si) بودند.

ن موارد (به جز مرفین سولفات)، دوز داروها
ن ماده موثره در نمک آنها گزارش شده است.
نا به جز سولپیراید و دامپریدون در سالیین حل
راید و دامپریدون ابتدا در یک قطره اسید استیک
در سالیین نرمال رقیق می‌شدند تا غلظت مورد نظر
کنترل حامل برای سولپیراید و دامپریدون، اسید
سالیین بود. pH محلول اسید اسکوریک قبل از

تزریق، توسط هیدروکسید سدیم ۲ مولار در محدوده
۷/۲±۰/۰۲ تنظیم می‌گردید. حجم محلول تزریقی داروها،
۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم بود. دوز، راه مصرف و زمان تجویز بر
طبق نتایج مطالعات قبلی که محدوده دوز موثر آنها را نشان
می‌داد، تعیین گردید (۱۶-۱۲).

آنالیز آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری از آنالیز واریانس (ANOVA)
متعاقب آن از تست Newman-Keuls استفاده شد. تفاوت با
P<۰/۰۵ در بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار
تلقى گردید.

یافته‌ها

اثر اسید اسکوریک بر علائم سندرم محرومیت القاء شده با نالوکسون

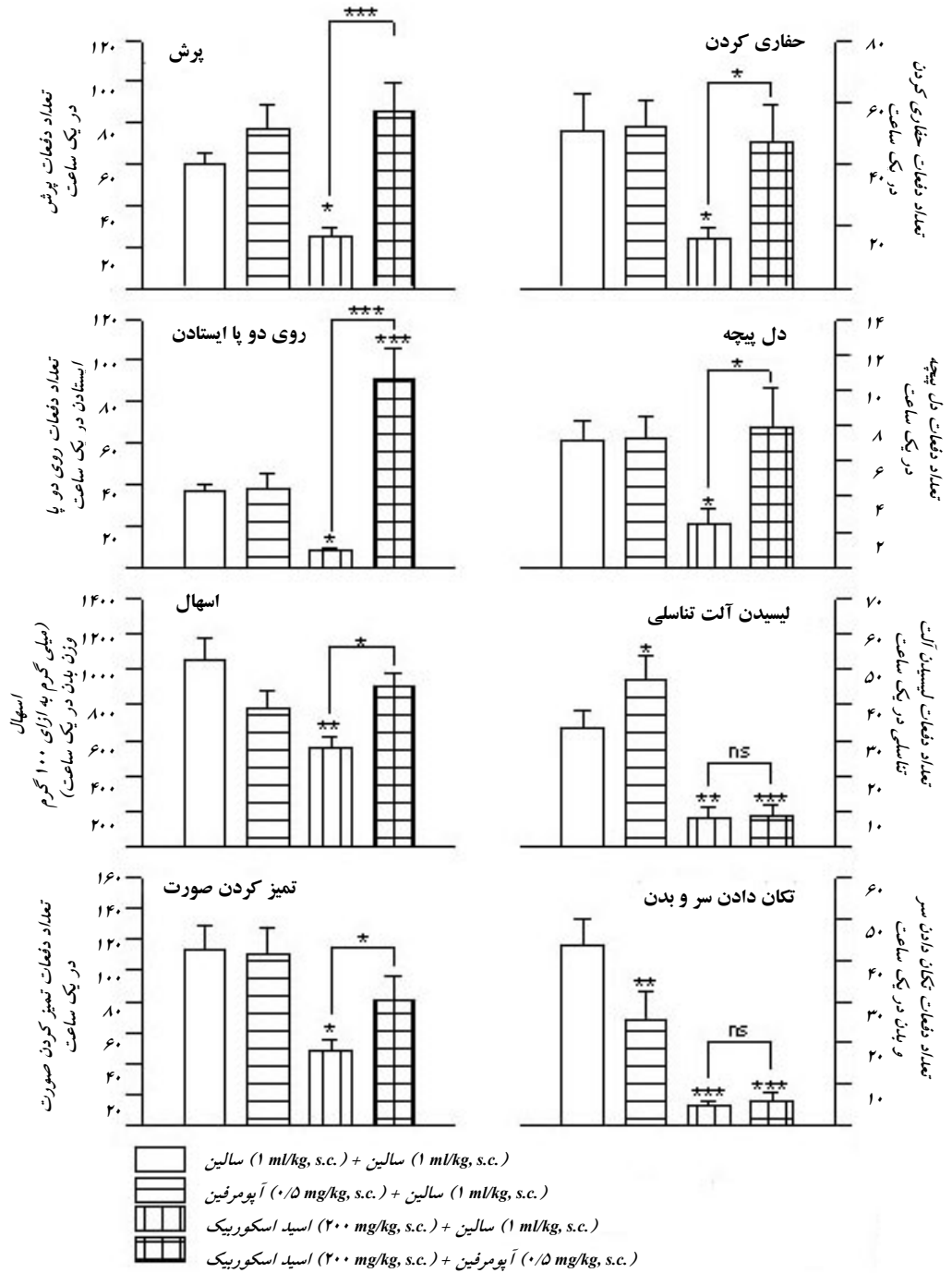
در کوچکچه هندی وابسته به مرفین، تزریق مزمن اسید
اسکوریک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، سه بار در
روز به مدت سه روز) به طور معنی‌داری رفتارهای پرش،
حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل‌پیچه، لیسیدن آلت
تناسلی، تمیز کردن صورت و تکان دادن سر و بدن و همچنین
اسهال را کاهش داد (شکل ۱).

اثر آپومرفین بر پاسخ مهارتی اسید اسکوریک

آپومرفین (آگونیست مختلط عمل‌کننده گیرنده D1 / D2
دو پامینی) (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیر جلدی، نیم ساعت
قبل از تزریق نالوکسون) اثر مهارتی اسید اسکوریک بر
رفتارهای پرش [F(۳/۳۰)=۷/۷۵۶، P<۰/۰۵، n=۸-۹]، روی
دوپا ایستادن [F(۳/۳۳)=۱۶/۱۵۳، P<۰/۰۵، n=۹-۱۰]،
حفاری کردن [F(۳/۳۰)=۳/۴۴۳، P<۰/۰۵، n=۸-۹]، تمیز
کردن صورت [F(۳/۳۰)=۴/۵۰۸، P<۰/۰۵، n=۸-۹]، دل
پیچه [F(۳/۳۱)=۳/۳۵۷، P<۰/۰۵، n=۸-۹] و اسهال [n=۹،
P<۰/۰۵، F(۳/۳۲)=۴/۹۴۲] را آنتاگونیست نمود. تجویز منفرد
آپومرفین خود به تنهایی، لیسیدن آلت تناسلی را افزایش و
تکان دادن سر و بدن را کاهش داد (شکل ۱).

اثر SCH23390 روی عملکرد مهارتی آپومرفین بر پاسخ اسید اسکوریک

تجویز داخل صفاقی SCH 23390 (آنتاگونیست انتخابی
گیرنده D1 دو پامینی، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۴۵ دقیقه
قبل از نالوکسون) اثر مهارتی آپومرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم،



شکل ۱: اثر اسید اسکوربیک و آپومرفین بر نشانه‌های سندرم محرومیت القاء شده توسط نالوکسان در خوکچه هندی وابسته به مرفین. اسید اسکوربیک با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، سه بار در روز به مدت سه روز، آپومرفین با دوز ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسون و سالیین با حجم ۱ میلی‌لیتر/کیلوگرم، زیرجلدی به عنوان کنترل به حیوانات تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین \pm خطای معیار از میانگین نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸/۹ خوکچه بود. $P < 0.05^*$ ، $P < 0.01^{**}$ و $P < 0.001^{***}$ تفاوت از گروه کنترل را نشان می‌دهد.

آنتاگونیست گیرنده D1 دوپامینی، SCH23390 آنتاگونیست گردید.

د) اثر مهارى آپومرفین بر پاسخ اسید اسکوربیک تحت تاثیر آنتاگونیست گیرنده D2 دوپامینی، سولپیراید و آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین، دامپریدون قرار نگرفت.

نتایج فوق نشان می‌دهد اثر مهارى اسیداسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خو کچه‌های هندی وابسته به مرفین از طریق مکانیسم گیرنده D1 دوپامینی مرکزی واسطه‌گری می‌شود. آپومرفین یک آگونیست مختلط گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 است. این دارو در هنگام بلاک گیرنده D1 دوپامینی با SCH23390، گیرنده D2 دوپامینی را تحریک می‌کند و چون در این حالت اثر مهارى اسیداسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت آنتاگونیست نشد، دخالت مکانیسم‌های گیرنده D2 دوپامینی در اثر مهارى اسیداسکوربیک غیرمحمول است. بر خلاف حالت فوق، در هنگام بلاک گیرنده D2 دوپامینی با سولپیراید، آپومرفین گیرنده‌های D1 دوپامینی را تحریک می‌کند و چون در این حالت اثر اسیداسکوربیک توسط آپومرفین آنتاگونیست گردید بنابراین مکانیسم‌های گیرنده‌ای D1 دوپامینی در اثر مهارى اسیداسکوربیک بر سندرم محرومیت نقش دارند.

اثر مهارى اسید اسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت اوپیوئیدها در حیوانات و انسان گزارش شده است. به طور مثال گروه Chahl و Johnston در سال ۱۹۹۲ گزارش کردند، تجویز مزمن اسید اسکوربیک با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، سه بار در روز و به مدت سه روز، با مکانیسم نامشخصی علائم سندرم محرومیت ناشی از نالوکسون در خو کچه‌های هندی وابسته به مرفین را کاهش می‌دهد (۱۲). گروه Evangelou نیز در سال ۲۰۰۰، اثر اسید اسکوربیک بر علائم سندرم محرومیت در افراد معتاد به هروئین را بررسی کردند. در این مطالعه، دوز ۳۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز اسید اسکوربیک به همراه دوز ۵ میلی‌گرم/کیلوگرم در روز ویتامین E به صورت خوراکی و به مدت ۴ هفته به افراد معتاد به هروئین تجویز شد. نتایج مربوط به این مطالعه، براساس معیار DSM-III ارزیابی و با گروه کنترل که شامل افراد معتاد به

نی، ۳۰ دقیقه قبل از نالوکسون) بر پاسخ اسید ک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۲ ساعت نالوکسون) در رفتارهای حفاری کردن [F(V/۵۸)=۷/۵۹۳، P<۰/۰۵، n=۸-۹]، پرش [F(V/۶۰)=۷/۶۲۲، P<۰/۰۵، n=۸-۱۰]، روی دو پا ایستادن [F(V/۶۲)=۷/۶۲۲، P<۰/۰۵، n=۸-۹]، تمیز کردن صورت [F(V/۶۲)=۷/۶۲۲، P<۰/۰۵، n=۸-۹] و دل پیچ [F(V/۶۲)=۷/۶۲۲، P<۰/۰۵، n=۸-۹] را آنتاگونیست نمود. در صورتی که اسهال و تکان دادن سر و بدن و لیسیدن آلت تناسلی را تحت ر نداد (جدول ۱).

سولپیراید و دامپریدون روی عملکرد مهارى آپومرفین اسید اسکوربیک

ریز زیرجلدی سولپیراید (آنتاگونیست گیرنده D2، ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، ۴۵ دقیقه قبل از نالوکسون) بدون (آنتاگونیست گیرنده‌های محیطی دوپامین، ۴۵ دقیقه قبل از نالوکسون)، ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۲ ساعت قبل از نالوکسون) در مرفین (۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۳۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بر پاسخ اسید اسکوربیک (۲۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، زیرجلدی، ۲ ساعت قبل از نالوکسون) در حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل پیچ، تکان دادن سر و بدن، تمیز کردن صورت، لیسیدن آلت تناسلی ن اسهال را تغییر معنی‌داری نداد (جدول ۲).

ن مطالعه، اثر و مکانیسم‌های دوپامینرژیک نوربیک در کاهش علائم سندرم محرومیت ناشی از ن در خو کچه‌های هندی وابسته به مرفین مورد بررسی ت. مهم‌ترین نتایج به دست آمده بدین شرح بود: تجویز مزمن اسیداسکوربیک به خو کچه‌های هندی به مرفین، رفتارهای پرش، حفاری کردن، روی تادن، دل پیچ، تکان دادن سر و بدن، تمیز کردن لیسیدن آلت تناسلی و همچنین اسهال را کاهش داد. آپومرفین اثر مهارى اسیداسکوربیک بر رفتارهای حفاری کردن، روی دو پا ایستادن، دل پیچ، تمیز کردن و همچنین اسهال را آنتاگونیست نمود.

اثر مهارى آپومرفین بر پاسخ اسید اسکوربیک توسط

فت‌کننده درمان‌های رایج بودند، مقایسه گردید. نشان داد که اسید اسکوربیک خوراکی می‌تواند ه‌های سندرم محرومیت در افراد معتاد به هروئین بد (۱۷).

تجویز مزمن مرفین، افزایش سنتز و آزاد شدن نورمینال‌های عصبی دوپامینریک گزارش شده (۱۹ و ۱۰). علاوه بر این، مرفین می‌تواند اثر آپومرفین نیست‌های دوپامینی را در بعضی از آزمون‌های ت نماید (۲۰). محور جسم سیاه- استریاتوم حاوی، اوپیوئیداریک با تراکم زیاد از رسپتورهای μ و δ است. فعال شدن رسپتورهای μ و δ بک آزادسازی دوپامین و فعال شدن رسپتورهای n موجب مهار آزادسازی دوپامین می‌شود. محور، محل کلیدی آزاد شدن اسید اسکوربیک ی دوپامینریک می‌باشد. اسید اسکوربیک آزاد محل می‌تواند فعالیت رسپتورهای دوپامینی را هم ک مهارکننده آلواستریک و هم به عنوان یک اکسیداسیون لیبید و ابسته به آهن تعدیل نماید. ن اثر منطبق با اثر آنتی‌دوپامینی اسیداسکوربیک، رفتاری مختلف می‌باشد. به طور مثال، تزریق ی یا نئواستریاتال اسیداسکوربیک می‌تواند اثر تامین‌ها را کاهش دهد، در صورتی که پاسخ پیریدول را تقویت می‌کند (۸ و ۵) Pierce و رسال ۱۹۹۱ نشان دادند که آپومرفین (۰/۵ لوگرم) در حیوانات دریافت‌کننده هالوپریدول

مزمن می‌تواند ازدیاد حساسیتی برای رفتارهای استرنوتایی ایجاد نماید. علاوه بر این، در حیوانات دریافت‌کننده دوزهای بالای اسید اسکوربیک و هالوپریدول، آپومرفین یک اثر تقویتی قوی‌تری در القاء رفتارهای استرنوتایی نسبت به گروه هالوپریدول تنها اعمال می‌کند که این یافته مربوط به اتصال هالوپریدول به گیرنده D2 دوپامینی نبوده و احتمالاً مربوط به عملکرد اسیداسکوربیک در سطح گیرنده‌های DI دوپامینی است (۸). این یافته با نتایج مطالعه حاضر که یک مکانیسم آنتی‌دوپامینی DI را برای اسید اسکوربیک پیشنهاد داده است، هم‌خوانی دارد.

همانند تعدیل رفتارهای دوپامینی، اسیداسکوربیک توانایی تعدیل انتقال گلو تاماتریک و مجموعه رفتارهای ناشی از آن را نیز دارد (۳ و ۱۱). مطالعات مختلف نشان داده است که تحریک گیرنده‌های NMDA سیستم گلو تاماتریک موجب آزاد شدن دوپامین (۲۵-۲۳) و تعدیل اثرات اوپیویدی در محور جسم سیاه- استریاتوم می‌شود (۲۸-۲۶). با توجه به اثر مهاری اسید اسکوربیک بر گیرنده NMDA و مجموعه رفتارهای ناشی از فعالیت آن (۳ و ۱۱)، به نظر می‌رسد قسمتی از اثر تعدیلی اسیداسکوربیک بر سندرم محرومیت مرفین از طریق مکانیسم‌های گلو تاماتریک واسطه‌گری شود. این فرضیه با مطالعات تکمیلی قابل بررسی است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مازندران به خاطر تصویب و تقبل هزینه‌های طرح مذکور تشکر و قدردانی می‌شود.

References

- 1) Stamford JA, Isaac D, Hicks CA, Ward MA, Osborne DJ, O'Neill MJ. *Ascorbic acid is neuroprotective against global ischaemia in striatum but not hippocampus: histological and voltammetric data*. Brain Res. 1999;835(2):229-40.
- 2) Stamford JA, Kruk ZL, Millar J. *Regional differences in extracellular ascorbic acid levels in the rat brain determined by high speed cyclic voltammetry*. Brain Res. 1984;299(2):289-95.
- 3) Rebec GV, Pierce RC. *A vitamin as neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission*. Prog Neurobiol. 1994; 43(6):537-65.
- 4) Gardiner TW, Armstrong-James M, Caan AW, Wightman RM, Rebec GV. *Modulation of neostriatal activity by iontophoresis of*

ascorbic acid. Brain Res. 1985;344(1):181-5.

5) Ewing AG, Alloway KD, Curtis SD, Dayton M/ RM, Rebec GV. *Simultaneous electrochemical and u measurements: characterization of the effects of D- and ascorbic acid on neostriatal neurons*. Brain 261(1):101-8.

6) Gulley JM, Rebec GV. *Modulatory effects of ascorbate with haloperidol, on a lever-release conditioned response task*. Pharmacol Biochem Behav. 1999;63(1)

7) Miquel M, Aguilar MA, Aragon CM. *Ascorbic acid ethanol-induced locomotor activity in the open-field* Biochem Behav. 1999; 62(2):361-6

8) Pierce RC, Rowlett JK, Bardo MT, Rebec C

- ascorbate potentiates the effects of chronic haloperidol on behavioral supersensitivity but not D2 dopamine receptor binding. *Neuroscience*. 1991;45(2):373-8.
- 9) Desole MS, Esposito G, Fresu L, Migheli R, Enrico P, Mura MA, et al. *Effects of morphine treatment and withdrawal on striatal and limbic monoaminergic activity and ascorbic acid oxidation in the rat*. *Brain Res*. 1996;723(1-2):154-61.
- 10) Enrico P, Esposito G, Mura MA, Fresu L, De Natale G, Miele E, Desole MS, Miele M. *Effect of morphine on striatal dopamine metabolism and ascorbic and uric acid release in freely moving rats*. *Brain Res*. 1997; 745(1-2):173-82.
- 11) Enrico P, Mura MA, Esposito G, Serra P, Migheli R, De Natale G, et al. *Effect of naloxone on morphine-induced changes in striatal dopamine metabolism and glutamate, ascorbic acid and uric acid release in freely moving rats*. *Brain Res*. 1998; 797(1):94-102.
- 12) Johnston PA, Chahl LA. *Chronic treatment with ascorbic acid inhibits the morphine withdrawal response in guinea-pigs*. *Neurosci Lett*. 1992;135(1):23-7
- 13) Farzin D. *Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice*. *Eur J Pharmacol*. 1999;377(1):35-42.
- 14) Zarrindast MR, Farzin D. *Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice*. *Eur J Pharmacol*. 1996;298(1):1-6.
- 15) Marshall I, Grahame-Smith DG. *Evidence against a role of brain 5-hydroxytryptamine in the development of physical dependence upon morphine in mice*. *J Pharmacol Exp Ther*. 1971; 179(3):634-41.
- 16) Farzin D, Attarzadeh M. *Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat*. *Eur J Pharmacol*. 2000;404(1-2):169-74.
- 17) Evangelou A, Kalfakakou V, Georgakas P, Koutras V, Vezyraki P, Iliopoulou L, et al. *Ascorbic acid (vitamin C) effects on withdrawal syndrome of heroin abusers*. *In Vivo*. 2000; 14(2):363-6.
- 18) Urwyler S, Tabakoff B. *Stimulation of dopamine synthesis and release by morphine and D-ala2-D-leu5-enkephalin in the mouse striatum in vivo*. *Life Sci*. 1981;28(20):2277-86.
- 19) Guaza C, Torrellas A, Borrell S, Borrell J. *The effects and chronic administration of morphine on the turnover and adrenal catecholamines in rats*. *Psychopharmacology* 1980;68(1):43-9.
- 20) Ritzmann RF, Lee JM, Fields JZ. *Modification of m induced changes in striatal (3H)-spiroperidol binding by cyclo (Leu-Gly)*. *Life Sci* 30(18):1573-80.
- 21) Walker JM, Thompson LA, Frascella J, Friederici. *Opposite effects of mu and kappa opiates on the firing dopamine cells in the substantia nigra of the rat*. *Eur J Ph* 1987;134(1):53-9.
- 22) Werling LL, Frattali A, Portoghese PS, Takemori BM. *Kappa receptor regulation of dopamine release from and cortex of rats and guinea pigs*. *J Pharmacol Exp Ther* 246(1):282-6.
- 23) Huang NK, Tseng CJ, Wong CS, Tung CS. *Effects and chronic morphine on DOPAC and glutamate at subterminal DA terminals in awake rats*. *Pharmacol Biochem Behav* 56(3):363-71.
- 24) Singh NA, Bush LG, Gibb JW, Hanson GR. *Role of NMDA receptors in dopamine D1-, but not D2-, induced changes in striatal and accumbens neurotensin systems*. *B* 1992;571(2):260-4.
- 25) Imperato A, Scrocco MG, Bacchi S, Angelucci L. *Kappa receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus*. *Eur J Pharmacol*. 1990;187(3):555-6.
- 26) Martin G, Nie Z, Siggins GR. *mu-Opioid receptors and NMDA receptor-mediated responses in nucleus accumbens neurons*. *J Neurosci*. 1997;17(1):11-22.
- 27) Navarro M, Fernandez-Ruiz JJ, Rodriguez de Fonseca F, Hernandez ML, Cebeira M, Ramos JA. *Modifications of D2 dopaminergic postsynaptic sensitivity during development of morphine tolerance-dependence in mice*. *Pharmacol Biochem Behav*. 1992;43(2):603-8.
- 28) Di Chiara G, Imperato A. *Opposite effects of mu and kappa opiate agonists on dopamine release in the nucleus accumbens and the dorsal caudate of freely moving rats*. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 244(3):1067-80.