اثر پیش‌درمانی خوراکی اسید آسکوربیک بر تغییرات تغذیه‌ای ناشی از تزریق آن در پوسته هسته اکومبنس موش‌های صحرایی نر بالغ

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۷/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۹/۰۷

سحر سالاری
مهدی عباس‌نژاد*
فیروزه بدره
سعید اسماعیلی ماهانی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر، کرمان، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: اسید آسکوربیک در مغز سنتز نمی‌شود و فعالانه از طریق ناقل SVCT2 از سد خونی- مغزی عبور و در غلظت‌های بالا و با انتشاری غیر یکنواخت در قسمت‌های مختلف مغز پستانداران از جمله پوسته هسته اکومبنس ذخیره می‌شود، در مطالعات قبلی مشخص گردید که تزریق اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبنس باعث کاهش تغذیه شده است، در تحقیق حاضر به بررسی اثر پیش‌درمانی با اسید آسکوربیک به‌صورت خوراکی بر تغییرات تغذیه‌ای ناشی از تزریق آن در پوسته هسته اکومبنس می‌پردازیم. ***روش بررسی:*** ۶۳ سر موش صحرایی نر (۲۸۰-۲۲۰ گرم) به دو گروه اصلی درمانی و پیش‌درمانی به‌ترتیب ذیل گروه‌بندی شدند: که گروه درمانی شامل گروه کنترل، گروه شاهد (دریافت‌کننده حلال اسید آسکوربیک) و گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای متفاوت (۲۵۰µg/rat و ۵۰، ۱۰) اسید آسکوربیک، همه تزریقات در پوسته هسته اکومبنس به حجم یک میکرولیتر و به‌مدت چهار روز انجام شد، اندازه‌گیری غذا توسط قفس متابولیک اتوماتیک و هر ۱۲ ساعت تکرار شد. گروه پیش‌درمانی که به‌مدت ۱۵ روز اسید آسکوربیک (۱۰۰mg/kg) را با روش گاواژ معدی دریافت می‌کردند و سپس دوزهای ذکرشده در گروه‌های درمانی (تزریق درون پوسته هسته اکومبنس) را دریافت کردند. ***یافته‌ها:*** تزریق اسید آسکوربیک در همه دوزهای ۲۵۰µg/rat و ۵۰، ۱۰ به‌صورت معنی‌داری (P<۰/۰۵) باعث کاهش دریافت غذا گردید و پیش‌درمانی اثری روی نتایج فوق نداشت. ***نتیجه‌گیری:*** اسید آسکوربیک به‌عنوان یک ترکیب موثر در تنظیم تغذیه می‌باشد و انجام پیش‌درمانی به‌صورت خوراکی تاثیری بر اثر مرکزی آن در پوسته هسته اکومبنس ندارد.

کلمات کلیدی: پیش‌درمانی، تغذیه، اسید آسکوربیک، هسته اکومبنس.

*نویسنده مسئول: کرمان، دانشگاه شهید باهنر، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی تلفن: ۰۹۱۳-۱۴۰۹۰۰۹
E-mail: mabbas@mail.uk.ac.ir

مقدمه

ناهنجاری‌های تغذیه‌ای و متابولیسمی از جمله چاقی و لاغری مفرط در جوامع امروزی رو به فزونی هستند. هسته اکومبنس ورودی‌های واگی را بعد از پردازش انجام‌شده در هیپوتالاموس دریافت می‌کند،[۱] پوسته آن به‌واسطه ارتباطات آناتومیکی مستقیم و غیرمستقیمی که با هیپوتالاموس جانبی دارد در کنترل رفتارهای تغذیه‌ای (بلع و خوردن) دخیل است.[۲] مطالعات اخیر نشان می‌دهد که هسته اکومبنس در تنظیم اتونومیکی مرکز تغذیه نقش دارد،[۱] که این روند به‌طور عمده به‌وسیله اثرات اتونومیکی روی جزایر لانگرهانس، هپاتوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها صورت می‌گیرد.[۳] ویتامین C در سلول‌های پستانداران توسط دو نوع پروتیین ذخیره می‌شود: کوترانسپورتر آسکوربات- سدیم Sodium-Vitamin C Co-Transporter (SVCTs) و ناقل‌های هگزوزی (GLUTs)، دهیدروآسکوربات شکل اکسیده ویتامین C از طریق GLUT1 و GLUT3 منتقل می‌شود، SVCT شامل دو نوع ایزوفرم SVCT1 و SVCT2 می‌باشد که فعالانه شکل احیای این ویتامین یعنی آسکوربات را منتقل می‌کنند،[۴] اسید آسکوربیک در پلاسما، مایع مغزی- نخاعی و مغز پستانداران به‌ترتیب در غلظت‌های ۰/۰۵، ۰/۲ و ۱/۲ میلی‌مولار حفظ می‌شود،[۵] سیستم انتقالی فعال و اشباع‌پذیر SVCT2 در سلول‌های

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-18]

نوروایی‌تلیال شبکه کوروییید،[۶] اجازه می‌دهد آسکوربات فعالانه با یک مکانیسم دو مرحله‌ای از پلاسما به مایع مغزی- نخاعی و سپس به نورون‌ها انتقال یابد.[۷] دوزهای بزرگ اسید آسکوربیک به‌صورت داخل وریدی غلظت اسید آسکوربیک را در مغز به‌طور معنی‌داری افزایش نمی‌دهد،[۸] اما دهیدروآسکوربات داخل وریدی بر خلاف اسید آسکوربیک می‌تواند از طریق GLUT1 موجود در سد خونی- مغزی به‌شدت وارد مغز شود و غلظت اسید آسکوربیک مغزی را افزایش دهد.[۸]

این ویتامین علاوه بر نقش کوفاکتوری در سنتز بعضی نوروترانسمیترها و به‌عنوان یک نورومدولاتور در انتقال گابا ارژیک، گلوتامات ارژیک، دوپامین ارژیک، کولینرژیک و رفتارهای مرتبط با آن‌ها می‌باشد.[۹] اسید آسکوربیک در بسیاری از مناطق مغز مانند جسم مخطط، هیپوتالاموس، هیپوکمپ و هسته اکومبنس یافت شده است.[۱۰] مطالعات اخیر نشان داده است که رهایش دوپامین از نورون‌های دوپامینرژیک با اسید آسکوربیک همراه است،[۱۱] آگونیست‌های دوپامین میزان آسکوربات خارج سلولی را در جسم مخطط و هسته اکومبنس افزایش می‌دهند.[۱۲] حتی گفته شده این ماده در بعضی غلظت‌ها به‌عنوان یک آنتاگونیست دوپامین در مغز عمل می‌کند[۱۳] و رهایش دوپامین القاشده با مت‌آمفتامین را درون هسته اکومبنس کاهش می‌دهد.[۱۴] تزریق دوطرفه آسکوربات اکسیداز (AAO) در هیپوکمپ پشتی تغییری در فعالیت‌های رفتاری ایجاد نکرده، اما AAO داخل جسم مخطط باعث کاهش سریع هم در سطح آسکوربات و هم در فعالیت‌های رفتاری شده است.[۱۵] در موش‌های صحرایی میانگین کلی سطح اسید آسکوربیک مغز در طول شب ۶۰-۲۰٪ نسبت به روز بیش‌تر است، این تفاوت می‌تواند به رفتار حرکتی مرتبط شود چنان‌چه در این حیوانات اسید آسکوربیک جسم مخطط می‌تواند بیش از دو برابر بین وضعیت فعال و غیرفعال متغیر باشد.[۱۶] اسید آسکوربیک برای سنتز بعضی از نوروترانسمیترهای تنظیم‌کننده اشتها مانند NPY، نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین ضروری است. در خوکچه هندی کاهش دریافت غذایی آن باعث کاهش وزن شده است.[۱۷] پیش‌درمانی با ویتامین C به‌صورت درون صفاقی در خوکچه هندی در گروه‌هایی که ۲۴ ساعت محرومیت غذایی داشته‌اند و گروه‌هایی که دریافت غذا به‌دنبال ۲۴ ساعت محرومیت غذایی داشته‌اند، نشان می‌دهد الگوهای متفاوتی از سطوح ویتامین C در قسمت‌های مختلف مغز خوکچه هندی وجود دارد که ممکن است مرتبط شود به طیف عملکردی وسیع ویتامین C در ارگانیسمی که الگوهای متفاوت تغذیه‌ای القا شده است.[۱۸] هم‌چنین پیش‌درمانی با اسید آسکوربیک در موش سوری می‌تواند باعث افزایش از بین رفتن رفلکس راست شدن Loss Of the Righting Reflex (LORR) القاشده با اتانول شود.[۱۹] تزریق اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبنس باعث کاهش تغذیه شده[۲۰] و در مغز ساخته نمی‌شود و به‌واسطه مکانیسم انتقال فعال و انتشار از خون برداشته می‌شود و عمده روش دسترسی به این ویتامین در موش صحرایی و انسان از طریق خوراکی است. در تحقیق حاضر به‌بررسی اثر پیش‌درمانی با اسید آسکوربیک به‌صورت خوراکی بر تغییرات تغذیه‌ای ناشی از تزریق آن در پوسته هسته اکومبنس پرداختیم. هدف تحقیق حاضر، پاسخ به این سوال است که افزودن فرم غالب ویتامین C (اسید آسکوربیک) به‌صورت گاواژ طولانی اثری بر اسید آسکوربیک تزریقی در هسته اکومبنس تغییر اعمال می‌کند.

روش بررسی

این مطالعه تجربی به‌مدت هفت ماه (۱۳۸۹/۲/۳ تا ۱۳۸۹/۹/۱۰) در بخش زیست‌شناسی دانشکده علوم دانشگاه شهید باهنر کرمان انجام شد. در این آزمایش تعداد ۶۳ سر موش صحرایی نر، نژاد Wistar در محدوده وزنی ۲۸۰-۲۲۰ گرم، مورد بررسی قرار گرفتند. حیوانات تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و درجه حرارت تنظیم‌شده ۳±۲۲ °C و بدون محدودیت در مصرف آب و غذا نگه‌داری می‌شدند. این حیوانات ابتدا به دو گروه تقسیم شدند: گروه‌های درمانی، گروه‌های پیش‌درمانی.

گروه‌های درمانی: گروه کنترل (دست‌نخورده)، گروه شاهد (دریافت‌کننده نرمال سالین به‌عنوان حلال اسید آسکوربیک)، گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای (۲۵۰µg/rat و ۵۰، ۱۰) اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبنس.

گروه‌های پیش‌درمانی: همه گروه‌ها به‌مدت ۱۵ روز اسید آسکوربیک با دوز ۱۰۰mg/kg با روش گاواژ معدی دریافت و سپس دوزهای ۲۵۰µg/rat و ۵۰، ۱۰ اسید آسکوربیک را به‌صورت تزریق داخل پوسته هسته اکومبنس دریافت کردند.

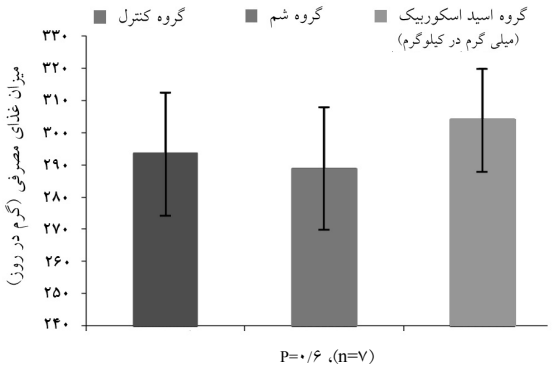
[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-18]

روش جراحی و کانول‌گذاری: حیوانات با مخلوط کتامین- گزیلازین (کتامین ۶۰mg/kg و گزایلازین ۴mg/kg) و (Alfasan Co., Netherlands)، به‌صورت داخل پریتوان (IP) بی‌هوش شدند. کانول‌گذاری پوسته هسته اکومبنس به‌صورت دوطرفه (سر سوزن شماره ۲۲ کانول راهنما) بر طبق اطلس پاکسینوس- واتسون با مختصات (DV=۵/۶mm، ML= ±۰/۸، AP=۱/۷) با استفاده از دستگاه استریوتاکس تک‌بازویی (Stoeling Co., USA) انجام شد.[۲۰] از سر سوزن شماره ۲۵ به‌عنوان درپوش کانول‌ها و سر سوزن دندان‌پزشکی شماره ۲۷ برای کانول تزریق، هم‌چنین برای تثبیت کانول‌ها از پیچ عینک و سیمان دندان‌پزشکی استفاده گردید.

تزریق دارو: برای تزریق دارو در گروه پیش‌درمانی، اسید آسکوربیک (L-Ascorbic acid, Sigma A-7506, USA) با دوز ۱۰۰mg/kg به‌مدت ۱۵ روز متوالی به‌کمک لوله گاواژ وارد معده حیوانات می‌شد، در این مدت اندازه‌گیری غذا هر ۱۲ ساعت و اندازه‌گیری وزن حیوانات در روز اول و آخر انجام شد. برای تزریق دارو به‌شکل مرکزی در هر دو گروه درمان و پیش‌درمان، بعد از جراحی و طی دوره بهبودی (یک هفته)، به‌کمک سرنگ هامیلتون یک میکرولیتری و با تکنیک پیش راندن حباب با استفاده از لوله پلی‌اتیلن شماره ۱۰ به‌طول ۲۰ سانتی‌متر و سر سوزن شماره ۲۷ در پوسته هسته اکومبنس انجام شد. حجم تزریق یک میکرولیتر،[۲۰] مدت زمان تزریق یک دقیقه و به‌مدت چهار روز متوالی صورت می‌گرفت، سپس ۲۰ دقیقه بعد از هر بار تزریق، موش‌ها درون قفس متابولیک (TSE Co., Germany) برای اندازه‌گیری غذا و آب مصرفی گذاشته می‌شدند، اندازه‌گیری غذای مصرفی هر ۱۲ ساعت تکرار شد، اندازه‌گیری وزن حیوانات نیز روز اول و چهارم آزمایش انجام می‌شد، بعد از اتمام آزمایشات، سر حیوانات جدا شده و مغز آن‌ها در فرمالین ۲۰ درصد جهت فیکس شدن قرار داده می‌شد، سپس با تهیه برش‌های ۲۰۰-۱۵۰ میکرونی با استفاده از دستگاه ویبرواسلایس (WPI Co., USA)، و با روش رنگ‌آمیزی نیسل صحت جایگاه تزریق مورد بررسی قرار می‌گرفت. داده‌های مربوط به تزریق مرکزی طی چهار روز با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (One Way ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و در هر مورد که اختلاف معنی‌داری بود برای مقایسه محل اختلاف از Tukey's test استفاده و P<۰/۰۵ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای مقایسه گروه‌های درمان با پیش‌درمان (گروه‌های دوگانه) از آنالیز Student's t-test استفاده گردید.

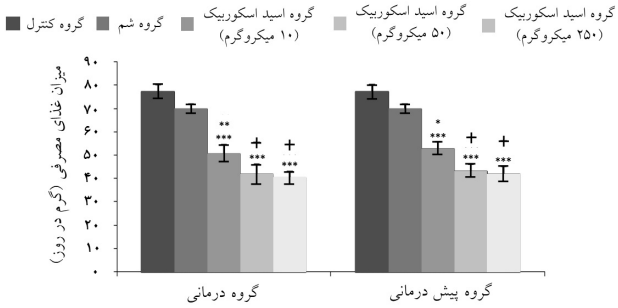
یافته‌ها

مقایسه گروه‌های کنترل و شاهد نشان داد که بین این دو گروه اختلاف معنی‌داری در متغیرهای مورد بررسی وجود ندارد. در مقایسه میزان مصرف غذا در ۱۵ روز اول دریافت اسید آسکوربیک به‌صورت خوراکی (۱۰۰mg/kg) با گروه کنترل و شاهد در گروه پیش‌درمانی، اختلاف معنی‌داری دیده نمی‌شود (نمودار ۱)، هم‌چنین در هر دو گروه درمانی و پیش‌درمانی به‌طور کلی میانگین مصرف غذا طی چهار روز نشان می‌دهد که در تمام دوزهای مورد استفاده (۲۵۰µg/rat و ۵۰، ۱۰) اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبنس توانسته مصرف غذا را به‌صورت معنی‌داری کاهش دهد، به‌طوری که دوز ۱۰µg/rat در مقایسه با گروه کنترل با (P<۰/۰۰۱)، و در مقایسه با گروه شاهد در گروه پیش‌درمان با (P<۰/۰۵) و در گروه درمان با (P<۰/۰۱)، و در دوزهای ۵۰µg/rat و ۲۵۰ در مقایسه با گروه کنترل و شاهد با (P<۰/۰۰۱)، باعث کاهش مصرف غذا شده‌اند (نمودار ۲)، در مقایسه گروه درمانی با گروه پیش‌درمانی، گروه درمان نسبت به گروه پیش‌درمان میزان مصرف غذا کاهش بیش‌تری داشته است اما این کاهش معنی‌دار نیست (نمودار ۳).



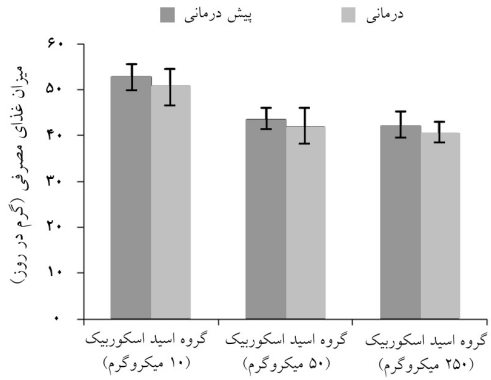
نمودار-۱: مقایسه میزان مصرف غذا طی ۱۵ روز دریافت اسید آسکوربیک به‌صورت خوراکی (۱۰۰mg/kg) با گروه کنترل و شاهد در گروه پیش‌درمانی نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نمی‌شود (n=۷).

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-18]



* P<۰/۰۵ vs sham، ** P<۰/۰۱ vs sham، *** P<۰/۰۰۱ vs control، + P<۰/۰۰۱ vs sham

نمودار-۲: مقایسه میزان مصرف غذای چهار روز (تزریق درون پوسته اکومبنس) در گروه‌های مختلف (۲۵۰µg/rat و ۵۰، ۱۰) اسید آسکوربیک با گروه کنترل و شاهد در گروه درمانی و پیش‌درمانی نشان داد که سه‌گروه دریافت‌کننده دوزهای متفاوت اسید آسکوربیک باعث کاهش معنی‌داری در مصرف غذا شده‌اند (n=۷).



P=۰/۷

نمودار-۳: مقایسه مصرف غذای گروه پیش‌درمانی با گروه درمانی در دوزهای (۲۵۰µg/rat و ۵۰، ۱۰) اسید آسکوربیک طی دوره چهار روز (تزریق درون پوسته اکومبنس) نشان داد اختلاف معنی‌داری در گروه‌ها مشاهده نمی‌شود (n=۷).

بحث

نتایج نشان می‌دهد اسید آسکوربیک در هر سه دوز به‌کار رفته در پوسته هسته اکومبنس مقدار غذای مصرفی را کاهش داده و ۱۵ روز گاواژ اسید آسکوربیک و نیز بعد تزریق همان دوزها در داخل پوسته هسته اکومبنس تفاوتی در نتایج ایجاد نمی‌کند، به‌عبارت دیگر نتایج حاصل از پیش‌درمانی با اسید آسکوربیک به‌صورت خوراکی نشان داد که هیچ تأثیری بر اثر مرکزی آن ندارد. در پژوهش مشابهی در خرگوش استفاده از اسید آسکوربیک خوراکی به‌مدت ۱۶ هفته باعث افزایش دریافت غذا، نوشیدن آب و وزن بدن شده است،[۲۱] که ممکن است به‌تفاوت گونه‌های جانوری، اثرات آنتی‌اکسیدانی اسید آسکوربیک، مدت زمان تزریق و کاربرد صرفا خوراکی آن در مقایسه با تحقیق حاضر مربوط شود. علت عدم تأثیر پیش‌درمانی خوراکی با AA می‌تواند چندین دلیل باشد: جذب این ویتامین در دستگاه گوارش به‌واسطه گیرنده‌های SVCT1 و SVCT2 انجام می‌شود که سیستمی اشباع‌پذیر هستند[۲۲و۶] و در واقع بدین‌دلیل مقدار اسید آسکوربیک مازاد بر تغذیه نمی‌تواند خیلی سطح خونی را بالا ببرد، و اگر مقداری هم سطح خونی افزایش یافته باشد به‌علت اشباع‌پذیری گیرنده‌های مرکزی در سد خونی- مغزی،[۶] مقدار افزوده‌شده به‌وسیله گاواژ نتوانسته از سد اشباع‌پذیر گیرنده‌های مرکزی عبور کند. در همین رابطه گفته‌شده به‌دلیل سد اسید آسکوربیک و سیستم‌های هومئوستازی خیلی قوی برای اسید آسکوربیک در CNS، حتی دوزهای بزرگ اسید آسکوربیک به‌صورت داخل وریدی غلظت اسید آسکوربیک را در مغز به‌طور معنی‌داری افزایش نمی‌دهد،[۸] اما دهیدروآسکوربات داخل وریدی بر خلاف اسید آسکوربیک می‌تواند از طریق GLUT1 موجود در سد خونی- مغزی وارد مغز شود و غلظت اسید آسکوربیک مغزی را توسط تعدادی از فاکتورها افزایش دهد،[۸] که نشان‌دهنده این است که نوع متابولیت تزریق نیز مهم است و می‌تواند اثرات متفاوتی ایجاد کند. مطالعه قبلی نشان داده متناسب با افزایش مقدار اسید آسکوربیک در جیره غذایی میزان جذب روده‌ای افزایش نمی‌یابد و غلظت خونی و مغزی آن نیز متناسب با آن بالا نمی‌رود.[۲۲] تزریق مرکزی اسید آسکوربیک باعث کاهش مصرف غذا شده است که با نتیجه قبلی مطابقت دارد.[۲۰] این احتمال وجود دارد که اسید آسکوربیک بتواند به‌طور مستقیم اثر مهاری خود را بر تغذیه در هسته اکومبنس اعمال کند که در این خصوص هیچ‌گونه اطلاعی در دست نیست و یا این‌که اثرات ضد اشتهایی خود را با مداخله غیرمستقیم از طریق سیستم‌های تنظیمی مرکزی تغذیه از قبیل سیستم اپیوییدی، دوپامینی، استیل کولینی، پپتیدهای روده‌ای و هورمون‌ها انجام دهد.[۲۳] در همین رابطه تأثیر سیستم اپیوییدی و سیستم گاباارژیکی،[۲۴] اسیدهای آمینه تحریکی،[۲۵] و سیستم دوپامینرژیکی،[۲۶] در هسته اکومبنس بر دریافت غذا به‌اثبات رسیده است در این خصوص اطلاعات آناتومیکی بسیاری در رابطه با ارتباطات هسته اکومبنس با هیپوتالاموس جانبی[۲] و به تبع آن کنترل‌های خودمختار

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-18]

سیستم گوارشی وجود دارد.[۱] رهایش اسید آسکوربیک همراه با بعضی نوروترانسمیترها می‌تواند متابولیسم آن‌ها را در موضع رها شده تنظیم و بدین طریق در عملکرد فیزیولوژیک آن‌ها دخالت خواهد کرد. فعالیت نورون‌های دوپامینرژیکی در پوسته اکومبنس سبب کاهش دریافت غذا می‌شود.[۲۶]

رسپتورهای دوپامینی D1 و D2 روی دندریت و ترمینال‌های پیش‌سیناپسی در پوسته و مرکز اکومبنس وجود دارند،[۲۷و۲۸] اما پاسخ این دو ناحیه به تغذیه متفاوت از یکدیگر هستند. نشان داده شده که اکومبنس یک سوبسترای آناتومیکی مهم برای تعدیل دوپامینرژیک رفتار تغذیه‌ای است.[۲۹] یکی دیگر از سیستم‌های نوروترانسمیتری تنظیم‌کننده تغذیه سیستم اپیوییدی است،[۳۰] و از آنجا که این سیستم با آسکوربات تداخل عمل دارد.[۳۱] لذا این امکان وجود دارد که بخشی از تأثیرات از طریق مداخله در عملکرد سیستم اپیوییدی اکومبنس به‌طور مستقیم یا غیرمستقیم اعمال شده باشد. گزارش شده است که تنظیم سطح اسید آسکوربیک مرتبط با فعالیت رسپتور NMDA می‌باشد چنان‌چه MK-801 مسدودکننده غیر رقابتی این رسپتور باعث کاهش سطوح خارج سلولی اسید آسکوربیک در جسم مخطط و هسته اکومبنس می‌شود،[۳۲] بنابراین شاید اسید آسکوربیک از طریق مداخله در کار این میانجی بتواند بخشی از تأثیرات خود را به اجرا بگذارد. MK-801 به‌طور چشمگیری دریافت غذا را در موش‌های سیر و محروم از غذا و موش‌های تحت شرایط نرمال و تحت شرایط غذای مطبوع با به تأخیر انداختن پایان غذا خوردن، افزایش می‌دهد.[۲۵] از آنجا که مشخص شده است که اسید آسکوربیک روی ترشح پرولاکتین اثر بازدارنده دارد،[۳۳] و هم‌چنین پرولاکتین یکی از هورمون‌های کنترل‌کننده تغذیه است که باعث افزایش دریافت غذا می‌شود.[۳۴] لذا ممکن است اسید آسکوربیک اثر خود را از طریق کاهش ترشح پرولاکتین روی دریافت غذا اعمال کرده باشد. از آنجا که اسید آسکوربیک به‌صورت خوراکی به‌مدت ۱۵ روز نتوانست در پاسخ ایجادشده توسط اسید آسکوربیک مرکزی تغییری ایجاد کند و همین‌طور در مقایسه با گروه کنترل و شاهد که اسید آسکوربیک را به‌صورت مرکزی دریافت نکرده‌اند نیز نتوانست تغییر معنی‌داری در تغذیه موش‌های صحرایی ایجاد کند، بنابراین علت عدم تأثیر اسید آسکوربیک به‌صورت پیش‌درمانی بر اثر مرکزی آن شاید مربوط به ماهیت جذب آن در روده،[۴] و شبکه کوروییید[۶] باشد که مطالعات قبلی نیز تأیید کرده‌اند این سیستم متناسب با افزایش غلظت اسید آسکوربیک کارایی ندارد چنان‌که هم‌زمان با افزایش دریافت اسید آسکوربیک میزان جذب روده‌ای نیز کاهش می‌یابد.[۲۲] نتایج نشان داد که اسید آسکوربیک داخل پوسته هسته اکومبنس باعث کاهش تغذیه می‌شود اما مکانیسم دقیق آن معلوم نیست، احتمال این‌که از طریق مداخله در عملکرد سایر نوروترانسمیترهای مؤثر در تغذیه باشد بعید به‌نظر نمی‌رسد.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل (بخشی از) پایان‌نامه تحت عنوان "بررسی اثر پیش‌درمانی خوراکی با اسید آسکوربیک بر تعامل آن با آگونیست گیرنده D2 دوپامینی در پوسته هسته اکومبنس بر تغذیه در موش‌های صحرایی نر بالغ" در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۳۹۰ می‌باشد که با حمایت دانشگاه شهید باهنر کرمان اجرا شده است.

References

1. Mehendale S, Xie JT, Aung HH, Guan XF, Yuan CS. Nucleus accumbens receives gastric vagal inputs. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25(3):271-5.
2. Robinson SD. The effect of hypothalamus and nucleus accumbens on orosensory fat preferences in rat: A literature review. *Pharmacology and Experimental* 1998;258:208-14.
3. Steffens AB, Strubbe JH, Balkan B, Scheurink JW. Neuroendocrine mechanisms involved in regulation of body weight, food intake and metabolism. *Neurosci Biobehav Rev* 1990;14(3):305-13.
4. Savini I, Rossi A, Pierro C, Avigliano L, Catani MV. SVCT1 and SVCT2: key proteins for vitamin C uptake. *Amino Acids* 2008;34(3):347-55.
5. Spector R, Johanson C. Micronutrient and urate transport in choroid plexus and kidney: implications for drug therapy. *Pharm Res* 2006;23(11):2515-24.
6. Hakvoort A, Haselbach M, Galla HJ. Active transport properties of porcine choroid plexus cells in culture. *Brain Res* 1998;795(1-2):247-56.
7. Qiu S, Li L, Weeber EJ, May JM. Ascorbate transport by primary cultured neurons and its role in neuronal function and protection against excitotoxicity. *J Neurosci Res* 2007;85(5):1046-56.
8. Huang J, Agus DB, Winfree CJ, Kiss S, Mack WJ, McTaggart RA, et al. Dehydroascorbic acid, a blood-brain barrier transportable form of vitamin C, mediates potent cerebroprotection in experimental stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(20):11720-4.
9. Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med* 2009;46(6):719-30.
10. Wen L, Chun F, Mei H. Opposite effects of sulpiride and SCH23390 on ethanol-induced striatal ascorbic acid release in

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-18]

intact and 6-hydroxidopamine lesioned rats. *Brain Res* 2000;869:31-8.
11. Baptista T, Contreras Q, Teneud L, Albornoz MA, Acosta A, Páez X, et al. Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998;22(1):187-98.
12. Phebus LA, Roush ME, Clemens JA. Effect of direct and indirect dopamine agonists on brain extracellular ascorbate levels in the striatum and nucleus accumbens of awake rats. *Life Sci* 1990;47(15):1317-23.
13. Sahraei H, Aliabadi AA, Zarrindast MR, Ghoshooni H, Nasiri A, Barzegari-Sorkheh AA, et al. Ascorbic acid antagonizes nicotine-induced place preference and behavioral sensitization in mice. *Eur J Pharmacol* 2007;560(1):42-8.
14. Pierce RC, Rowlett JK, Rebec GV, Bardo MT. Ascorbate potentiates amphetamine-induced conditioned place preference and forebrain dopamine release in rats. *Brain Res* 1995;688(1-2):21-6.
15. Rebec GV, Wang Z. Behavioral activation in rats requires endogenous ascorbate release in striatum. *J Neurosci* 2001;21(2):668-75.
16. Rice ME. Ascorbate regulation and its neuroprotective role in the brain. *Trends Neurosci* 2000;23(5):209-16.
17. Parsons KK, Maeda N, Yamauchi M, Banes AJ, Koller BH. Ascorbic acid-independent synthesis of collagen in mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006;290(6):E1131-9.
18. Kaplan B, Çetin F, Elbeg S. The effects of vitamin C administration, acute food deprivation, and acute food intake on vitamin C levels in different brain areas of guinea pigs. *Int J Vitam Nutr Res* 2010;80(3):197-204.
19. Wu CF, Zhang HL, Liu W. Potentiation of ethanol-induced loss of the righting reflex by ascorbic acid in mice: interaction with dopamine antagonists. *Pharmacol Biochem Behav* 2000;66(2):413-8.
20. Badreh F, Abbasnejad M, Derakhshani A, Jonaidi H. Interaction between ascorbic acid and dopamin D2 receptor in the nucleus accumbens shell in response to feeding. *Int J Biol Chem* 2009;3:132-41.
21. Sallam SMA, Nasser MEA, Yousef MSH, El-morsy AM, Mahmoud SAS, Yousef MI. Influence of Aluminum Chloride and ascorbic acid on performance, digestibility. Caecal microbial activity and biochemical parameters of rabbits. *Res J Agriculture Biol Sci* 2005;1:10-6.
22. Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. The water soluble vitamins. In: Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. Advanced Nutrition and Human Metabolism. 2nd ed. Minneapolis: West Publishing Company; 1995. p. 222-37.
23. Coll AP, Yeo GS, Farooqi IS, O'Rahilly S. SnapShot: the hormonal control of food intake. *Cell* 2008;135(3):572.e1-2.
24. Znamensky V, Echo JA, Lamonte N, Christian G, Ragnauth A, Bodnar RJ. gamma-Aminobutyric acid receptor subtype antagonists differentially alter opioid-induced feeding in the shell region of the nucleus accumbens in rats. *Brain Res* 2001;906(1-2):84-91.
25. Echo JA, Lamonte N, Christian G, Znamensky V, Ackerman TF, Bodnar RJ. Excitatory amino acid receptor subtype agonists induce feeding in the nucleus accumbens shell in rats: opioid antagonist actions and interactions with mu-opioid agonists. *Brain Res* 2001;921(1-2):86-97.
26. Varma M, Torelli GF, Meguid MM, Chai JK, Blaha V, Laviano A, et al. Potential strategies for ameliorating early cancer anorexia. *J Surg Res* 1999;81(1):69-76.
27. Koshikawa N, Kitamura M, Kobayashi M, Cools AR. Contralateral turning elicited by unilateral stimulation of dopamine D2 and D1 receptors in the nucleus accumbens of rats is due to stimulation of these receptors in the shell, but not the core, of this nucleus. *Psychopharmacology (Berl)* 1996;126(3):185-90.
28. Setlow B. The nucleus accumbens and learning and memory. *J Neurosci Res* 1997;49:515-21.
29. Kelly AE, Baldo BA, Part WE, Will MJ. Corticostriatal-hypothalamic circuitry and food motivation integration of energy, actin and reward. *Physiol Behav* 2005;86(5):773-95.
30. Ragnauth A, Moroz M, Bodnar RJ. Multiple opioid receptors mediate feeding elicited by mu and delta opioid receptor subtype agonists in the nucleus accumbens shell in rats. *Brain Res* 2000;876(1-2):76-87.
31. Enrico P, Esposito G, Mura MA, Fresu L, De Natale G, Miele E, et al. 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.
32. Gu PF, Yang JY, Wu CF, Li W, Shang Y. Frontal decortication eliminates drug-induced ascorbic acid release in the striatum but not the nucleus accumbens of freely moving rats. *Brain Res* 2005;1033(2):194-201.
33. Shin SH, Stirling RG, Hanna S, Lim M, Wilson JX. Ascorbic acid potentiates the inhibitory effect of dopamine on prolactin release: a putative supplementary agent for PIF. *Endocrinol Exp* 1990;24(1-2):151-8.
34. Gerardo-Gettens TB, Moore J, Stern JS, and Horwitz BA. Prolactin stimulates food intake in a dose-dependent manner. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 1999;256(1 Pt 2):R276-R80.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-18]

Tehran University Medical Journal; Vol. 69, No. 11, February 2012: 703-709

The effect of oral ascorbic acid pretreatment on feeding changes following injection in nucleus accumbens shell in adult male rats

Sahar Salari M.Sc.
Mehdi Abbasnejad Ph.D.*
Firuzeh Badreh M.Sc.
Saeed Esmaeili Mahani Ph.D.

Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran.

Received: October 02, 2011 Accepted: November 28, 2011

Abstract

Background: Ascorbic acid (AA) is not synthesized in the brain but it is actively transported through blood-brain barrier by SVCT2 cotransporter and it is stored in high concentrations with heterogeneous distribution in areas such as nucleus accumbens shell (AcbSh) in the mammalian brain. Previous studies have shown that Ascorbic acid injection into AcbSh decreases feeding; therefore, in the present study we evaluated the effects of oral Ascorbic acid pretreatment on changes in feeding upon its injection in AcbSh in adult male rats.

Methods: Sixty-three adult male rats (220-280 g) were divided into five treatment and five pretreatment groups. The treatment groups included the control (intact) group, sham-operated Ascorbic acid group that received normal saline as vehicle, and three other groups that received different doses of ascorbic acid (10, 50 and 250 µg/rat) by injection into AcbSh for four days. The pretreatment groups received Ascorbic acid (100 mg/kg) for 15 days via gastric gavage before receiving the aforementioned doses in treatment groups into intra nucleus AcbSh. Feeding measurement was repeated every 12 hours by automatic metabolic cage.

Results: The results indicated that all injected doses of Ascorbic acid (10, 50 and 250 µg/rat) into nucleus accumbens shell decrease food intake ($P<0.05$) in rats and oral Ascorbic acid pretreatment had no effects in this regard.

Conclusion: Our findings show that ascorbic acid is an effective factor in feeding regulation. Oral pretreatment seems to have no influence on the central effects of ascorbic acid in the nucleus accumbens shell.

Keywords: Ascorbic acid, food intake, nucleus accumbens, pretreatment.

* Corresponding author: Dept. of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran.
Tel: +98-913-1409009
E-mail: mabbas@mail.uk.ac.ir

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-18]