

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

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

### چکیده

سحر سالاری

مهدی عباس‌نژاد\*

فیروزه بدره

سعید اسماعیلی ماهانی

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

\* نویسنده مسئول: کرمان، دانشگاه شهید باهنر، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، تلفن: ۰۹۱۳-۱۴۰۹۰۹ E-mail: mabbas@mail.uk.ac.ir

**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 اکومبیس ذخیره می‌شود، در مطالعات قبلی مشخص گردید که تزریق اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبیس باعث کاهش تغذیه شده است، در تحقیق حاضر به بررسی اثر پیش‌درمانی با اسید آسکوربیک به صورت خوراکی بر تغییرات تغذیه‌ای ناشی از تزریق آن در پوسته هسته اکومبیس می‌پردازیم. **روش بررسی:** ۶۳ سر موش صحرایی نر (۲۸۰-۲۲۰ گرم) به دو گروه اصلی درمانی و پیش‌درمانی به ترتیب ذیل گروه‌بندی شدند: که گروه درمانی شامل گروه کنترل، گروه شاهد (دریافت‌کننده حلال اسید آسکوربیک) و گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای متفاوت (۲۵۰، ۵۰ و ۱۰  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) اسید آسکوربیک، همه تزریقات در پوسته هسته اکومبیس به حجم یک میکرولیتر و به مدت چهار روز انجام شد، اندازه‌گیری غذا توسط قفس متابولیک اتوماتیک و هر ۱۲ ساعت تکرار شد. گروه پیش‌درمانی که به مدت ۱۵ روز اسید آسکوربیک (۱۰۰ mg/kg) را با روش گاواژ معدی دریافت می‌کردند و سپس دوزهای ذکرشده در گروه‌های درمانی (تزریق درون پوسته هسته اکومبیس) را دریافت کردند. **یافته‌ها:** تزریق اسید آسکوربیک در همه دوزهای ۲۵۰، ۵۰ و ۱۰  $\mu\text{g}/\text{rat}$  به صورت معنی‌داری ( $P < 0.05$ ) 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 به صورت خوراکی تأثیری بر اثر مرکزی آن در پوسته هسته اکومبیس ندارد.

**کلمات کلیدی:** پیش‌درمانی، تغذیه، اسید آسکوربیک، هسته اکومبیس.

### مقدمه

لانگرهانس، هپاتوسیت‌ها و آدیپوسیت‌ها صورت می‌گیرد. <sup>۳</sup> ویتامین C در سلول‌های پستانداران توسط دو نوع پروتئین 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، <sup>۴</sup> اسید آسکوربیک در پلاسما، مایع مغزی-نخاعی و مغز پستانداران به ترتیب در غلظت‌های ۰/۰۵، ۰/۲ و ۱/۲ میلی‌مولار حفظ می‌شود، <sup>۵</sup> سیستم انتقالی فعال و اشباع‌پذیر SVCT2 در سلول‌های

ناهنجاری‌های تغذیه‌ای و متابولیسمی از جمله چاقی و لاغری مفرط در جوامع امروزی رو به فزونی هستند. هسته اکومبیس ورودی‌های واگی را بعد از پردازش انجام‌شده در هیپوتالاموس دریافت می‌کند، <sup>۱</sup> پوسته آن به واسطه ارتباطات آناتومیکی مستقیم و غیرمستقیمی که با هیپوتالاموس جانبی دارد در کنترل رفتارهای تغذیه‌ای (بلع و خوردن) دخیل است. <sup>۲</sup> مطالعات اخیر نشان می‌دهد که هسته اکومبیس در تنظیم اتونومیکی مرکز تغذیه نقش دارد، <sup>۱</sup> که این روند به‌طور عمده به‌وسیله اثرات اتونومیکی روی جزایر

قسمت‌های مختلف مغز کوچک هندی وجود دارد که ممکن است مرتبط شود به طیف عملکردی وسیع ویتامین C در ارگاناسمی که الگوهای متفاوت تغذیه‌ای القا شده است.<sup>۱۸</sup> 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.<sup>۱۹</sup> تزریق اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبیس باعث کاهش تغذیه شده<sup>۲۰</sup> و در مغز ساخته نمی‌شود و به واسطه 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 به بررسی اثر پیش‌درمانی با اسید آسکوربیک به صورت خوراکی بر تغییرات تغذیه‌ای ناشی از تزریق آن در پوسته هسته اکومبیس پرداختیم. هدف تحقیق حاضر، پاسخ به این سوال است که افزودن فرم غالب ویتامین C (اسید آسکوربیک) به صورت گاوژ طولانی اثری بر اسید آسکوربیک تزریقی در هسته اکومبیس تغییر اعمال می‌کند.

## روش بررسی

این مطالعه تجربی به مدت 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 تنظیم شده  $22 \pm 3^{\circ}\text{C}$  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 (۲۵۰  $\mu\text{g}/\text{rat}$  و ۵۰، ۱۰) اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبیس.

گروه‌های پیش‌درمانی: همه گروه‌ها به مدت ۱۵ روز اسید آسکوربیک با دوز ۱۰۰  $\text{mg}/\text{kg}$  با روش گاوژ معدی دریافت و سپس دوزهای ۲۵۰  $\mu\text{g}/\text{rat}$  و ۵۰، ۱۰ اسید آسکوربیک را به صورت تزریق داخل پوسته هسته اکومبیس دریافت کردند.

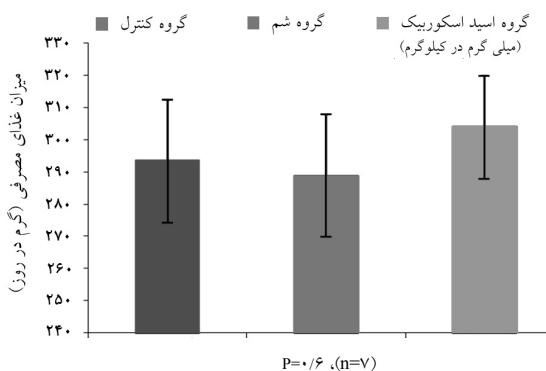
نوراپی‌تیلال شبکه کورویید،<sup>۶</sup> اجازه می‌دهد آسکوربات فعالانه با یک مکانیسم دو مرحله‌ای از پلاسما به مایع مغزی- نخاعی و سپس به نورون‌ها انتقال یابد.<sup>۷</sup> دوزهای بزرگ اسید آسکوربیک به صورت داخل وریدی غلظت اسید آسکوربیک را در مغز به طور معنی‌داری افزایش نمی‌دهد،<sup>۸</sup> اما دهیدروآسکوربات داخل وریدی بر خلاف اسید آسکوربیک می‌تواند از طریق GLUT1 موجود در سد خونی- مغزی به شدت وارد مغز شود و غلظت اسید آسکوربیک مغزی را افزایش دهد.<sup>۸</sup>

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.<sup>۹</sup> اسید آسکوربیک در بسیاری از مناطق مغز مانند جسم مخطط، هیپوتالاموس، هیپوکمپ و هسته اکومبیس یافت شده است.<sup>۱۰</sup> مطالعات اخیر نشان داده است که رهایش دوپامین از نورون‌های دوپامینرژیک با اسید آسکوربیک همراه است،<sup>۱۱</sup> آگونیست‌های دوپامین میزان آسکوربات خارج سلولی را در جسم مخطط و هسته اکومبیس افزایش می‌دهند.<sup>۱۲</sup> حتی گفته شده این ماده در بعضی غلظت‌ها به‌عنوان یک آنتاگونیست دوپامین در مغز عمل می‌کند<sup>۱۳</sup> و رهایش دوپامین القاشده با مت‌آمفتامین را درون هسته اکومبیس کاهش می‌دهد.<sup>۱۴</sup> تزریق دوطرفه آسکوربات اکسیداز (AAO) در هیپوکمپ پستی 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.<sup>۱۵</sup> 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.<sup>۱۶</sup> اسید آسکوربیک برای سنتز بعضی از نوروترانسمیترهای تنظیم‌کننده اشتها مانند NPY، نوراپی‌نفرین، سروتونین و دوپامین ضروری است. در کوچکچه هندی ویتامین C به صورت درون صفاقی در کوچکچه 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

گروه‌های درمان با پیش‌درمان (گروه‌های دوگانه) از آنالیز Student's t-test استفاده گردید.

## یافته‌ها

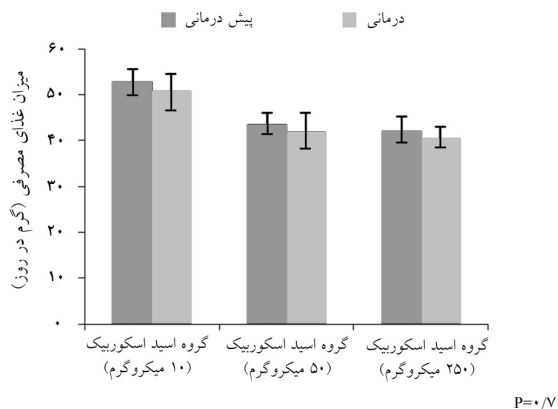
مقایسه گروه‌های کنترل و شاهد نشان داد که بین این دو گروه اختلاف معنی‌داری در متغیرهای مورد بررسی وجود ندارد. در مقایسه میزان مصرف غذا در ۱۵ روز اول دریافت اسید آسکوربیک به صورت خوراکی (۱۰۰ mg/kg) با گروه کنترل و شاهد در گروه پیش‌درمانی، اختلاف معنی‌داری دیده نمی‌شود (نمودار ۱)، هم‌چنین در هر دو گروه درمانی و پیش‌درمانی به‌طور کلی میانگین مصرف غذا طی چهار روز نشان می‌دهد که در تمام دوزهای مورد استفاده (۲۵۰ μg/rat و ۵۰، ۱۰۰ μg/rat) اسید آسکوربیک در پوسته هسته اکومبیس توانسته مصرف غذا را به‌صورت معنی‌داری کاهش دهد، به‌طوری که دوز ۱۰۰ μg/rat در مقایسه با گروه کنترل با ( $P < 0/001$ )، و در مقایسه با گروه شاهد در گروه پیش‌درمان با ( $P < 0/05$ ) و در گروه درمان با ( $P < 0/01$ )، و در دوزهای ۲۵۰ و ۵۰ μg/rat در مقایسه با گروه کنترل و شاهد با ( $P < 0/001$ )، 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 (۱۰۰ mg/kg) با گروه کنترل و شاهد در گروه پیش‌درمانی نشان داد که اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نمی‌شود ( $n=7$ ).

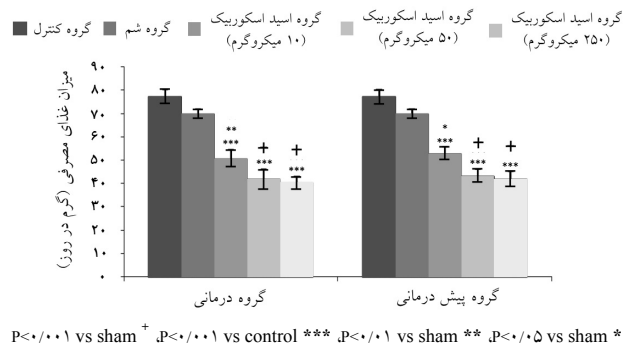
روش جراحی و کانول‌گذاری: حیوانات با مخلوط کتامین-گزیزلازین (کتامین ۶۰ mg/kg و گزیزلازین ۴ mg/kg) و (Alfasan Co., Netherlands)، به‌صورت داخل پری‌توان (IP) بی‌هوش شدند. کانول‌گذاری پوسته هسته اکومبیس به‌صورت دوطرفه (سر سوزن شماره ۲۲ کانول راهنما) بر طبق اطلس پاکسینوس-واتسون با مختصات (AP=۱/۷، ML=±۰/۸، DV=۵/۶mm) با استفاده از دستگاه استریوتاکس تک‌بازویی (Stoeling Co., USA) انجام شد.<sup>۲۰</sup> 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 ۱۰۰ mg/kg به‌مدت ۱۵ روز متوالی به‌کمک لوله گاوآژ 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 هاملتون یک میکرولیتری و با تکنیک پیش‌راندن حباب با استفاده از لوله پلی‌اتیلن شماره ۱۰ به‌طول ۲۰ سانتی‌متر و سر سوزن شماره ۲۷ در پوسته هسته اکومبیس انجام شد. حجم تزریق یک میکرولیتر،<sup>۲۰</sup> 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 ۱۵۰-۲۰۰ 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  $P < 0/05$  به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. برای مقایسه



P=۰/۷

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

P<۰/۰۰۱ vs sham<sup>+</sup>, P<۰/۰۰۱ vs control<sup>\*\*\*</sup>, P<۰/۰۱ vs sham<sup>\*\*</sup>, P<۰/۰۰۵ vs sham<sup>\*</sup>

نمودار-۴: مقایسه میزان مصرف غذای چهار روز (تزریق درون پوسته اکومبسن) در گروه‌های مختلف اسید اسکوربیک با گروه کنترل و شاهد در گروه درمانی و پیش‌درمانی نشان داد که سه گروه دریافت‌کننده دوزهای متفاوت اسید اسکوربیک باعث کاهش معنی‌داری در مصرف غذا شده‌اند (n=۷).

## بحث

دوزهای بزرگ اسید اسکوربیک به صورت داخل وریدی غلظت اسید اسکوربیک را در مغز به طور معنی‌داری افزایش نمی‌دهد<sup>۸</sup>، اما دهیدروآسکوربات داخل وریدی بر خلاف اسید اسکوربیک می‌تواند از طریق GLUT1 موجود در سد خونی- مغزی وارد مغز شود و غلظت اسید اسکوربیک مغزی را توسط تعدادی از فاکتورها افزایش دهد<sup>۸</sup>، 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 اسکوربیک در جیره غذایی میزان جذب روده‌ای افزایش نمی‌یابد و غلظت خونی و مغزی آن نیز متناسب با آن بالا نمی‌رود.<sup>۲۲</sup> تزریق مرکزی اسید اسکوربیک باعث کاهش مصرف غذا شده است که با نتیجه قبلی مطابقت دارد.<sup>۲۰</sup> این احتمال وجود دارد که اسید اسکوربیک بتواند به طور مستقیم اثر مهارتی خود را بر تغذیه در هسته اکومبسن اعمال کند که در این خصوص هیچ‌گونه اطلاعی در دست نیست و یا این‌که اثرات ضد اشتها را با مداخله غیرمستقیم از طریق سیستم‌های تنظیمی مرکزی تغذیه از قبیل سیستم اپیویدی، دوپامینی، استیل کولینی، پپتیدهای روده‌ای و هورمون‌ها انجام دهد.<sup>۲۳</sup> در همین رابطه تأثیر سیستم اپیویدی و سیستم گابارژیک،<sup>۲۴</sup> اسیدهای آمینه تحریکی،<sup>۲۵</sup> و سیستم دوپامینژیک،<sup>۲۶</sup> در هسته اکومبسن بر دریافت غذا به اثبات رسیده است در این خصوص اطلاعات آناتومیک بسیاری در رابطه با ارتباطات هسته اکومبسن با هیپوتالاموس جانبی<sup>۲</sup> و به تبع آن کنترل‌های خودمختار

نتایج نشان می‌دهد اسید اسکوربیک در هر سه دوز به کار رفته در پوسته هسته اکومبسن مقدار غذای مصرفی را کاهش داده و ۱۵ روز گاوآژ اسید اسکوربیک و نیز بعد تزریق همان دوزها در داخل پوسته هسته اکومبسن تفاوتی در نتایج ایجاد نمی‌کند، به عبارت دیگر نتایج حاصل از پیش‌درمانی با اسید اسکوربیک به صورت خوراکی نشان داد که هیچ تأثیری بر اثر مرکزی آن ندارد. در پژوهش مشابهی در خرگوش استفاده از اسید اسکوربیک خوراکی به مدت ۱۶ هفته باعث افزایش دریافت غذا، نوشیدن آب و وزن بدن شده است،<sup>۲۱</sup> که ممکن است به تفاوت گونه‌های جانوری، اثرات آنتی‌اکسیدانی اسید اسکوربیک، مدت زمان تزریق و کاربرد صرفاً 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 به واسطه گیرنده‌های SVCT1 و SVCT2 انجام می‌شود که سیستمی اشباع‌پذیر هستند<sup>۲۲</sup> و در واقع بدین دلیل مقدار اسید اسکوربیک مازاد بر تغذیه نمی‌تواند خیلی سطح خونی را بالا ببرد، و اگر مقداری هم سطح خونی افزایش یافته باشد به علت اشباع‌پذیری گیرنده‌های مرکزی در سد خونی- مغزی،<sup>۶</sup> مقدار افزوده شده به وسیله گاوآژ نتوانسته از سد اشباع‌پذیر گیرنده‌های مرکزی عبور کند. در همین رابطه گفته شده به دلیل سد اسید اسکوربیک و سیستم‌های هومئوستازی خیلی قوی برای اسید اسکوربیک در CNS، حتی

پرولاکتین اثر بازدارنده دارد،<sup>۳۳</sup> و همچنین پرولاکتین یکی از هورمون‌های کنترل‌کننده تغذیه است که باعث افزایش دریافت غذا می‌شود.<sup>۳۴</sup> لذا ممکن است اسید آسکوربیک اثر خود را از طریق کاهش ترشح پرولاکتین روی دریافت غذا اعمال کرده باشد. از آنجا که اسید آسکوربیک به صورت خوراکی به مدت 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 به صورت مرکزی دریافت نکرده‌اند نیز نتوانست تغییر معنی‌داری در تغذیه موش‌های صحرایی ایجاد کند، بنابراین علت عدم تأثیر اسید آسکوربیک به صورت پیش‌درمانی بر اثر مرکزی آن شاید مربوط به ماهیت جذب آن در روده،<sup>۴</sup> و شبکه کورویید 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.<sup>۲۲</sup> نتایج نشان داد که اسید آسکوربیک داخل پوسته هسته اکومبسن باعث کاهش تغذیه می‌شود اما مکانیسم دقیق آن معلوم نیست، احتمال این‌که از طریق مداخله در عملکرد سایر نوروترانسمیترهای مؤثر در تغذیه باشد بعید به نظر 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 اکومبسن 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.

سیستم گوارشی وجود دارد.<sup>۱</sup> 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 دوپامینرژیک در پوسته اکومبسن سبب کاهش دریافت غذا می‌شود.<sup>۲۶</sup>

رسپتورهای دوپامینی D1 و D2 روی دندریت و ترمینال‌های پیش‌سیناپسی در پوسته و مرکز اکومبسن وجود دارند،<sup>۲۷،۲۸</sup> اما پاسخ این دو ناحیه به تغذیه متفاوت از یکدیگر هستند. نشان داده شده که اکومبسن یک سوبسترای آناتومیکی مهم برای تعدیل دوپامینرژیک رفتار تغذیه‌ای است.<sup>۲۹</sup> یکی دیگر از سیستم‌های نوروترانسمیتری تنظیم‌کننده تغذیه سیستم اپیویدی است،<sup>۳۰</sup> و از آنجا که این سیستم با آسکوربات تداخل عمل دارد.<sup>۳۱</sup> لذا این امکان وجود دارد که بخشی از تأثیرات از طریق مداخله در عملکرد سیستم اپیویدی اکومبسن 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 اکومبسن می‌شود،<sup>۳۲</sup> 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.<sup>۳۵</sup> از آنجا که مشخص شده است که اسید آسکوربیک روی ترشح

## References

- Mehendale S, Xie JT, Aung HH, Guan XF, Yuan CS. Nucleus accumbens receives gastric vagal inputs. *Acta Pharmacol Sin* 2004;25(3):271-5.
- 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.
- 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.
- 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.
- Spector R, Johanson C. Micronutrient and urate transport in choroid plexus and kidney: implications for drug therapy. *Pharm Res* 2006;23(11):2515-24.
- Hakvoort A, Haselbach M, Galla HJ. Active transport properties of porcine choroid plexus cells in culture. *Brain Res* 1998;795(1-2):247-56.
- 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.
- 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.
- 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.
- Wen L, Chun F, Mei H. Opposite effects of sulpiride and SCH23390 on ethanol-induced striatal ascorbic acid release in

- intact and 6-hydroxidopamine lesioned rats. *Brain Res* 2000;869:31-8.
11. Baptista T, Contreras Q, Teneud L, Alborno 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*. 2<sup>nd</sup> 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;276(1 Pt 2):R276-R80.

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

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

### Abstract

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

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

**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  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) 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  $\mu\text{g}/\text{rat}$ ) 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