اثر تزریق داخل پوستهٔ هستهٔ اکومبنسی اسیدآسکوربیک بر یادگیری و حافظهٔ فضایی موش‌های صحرایی نر بالغ

فاطمه شهسواری، مهدی عباس‌نژاد*، ریحانه نادری و سعید اسماعیلی‌ماهانی
دریافت: ۱۳۹۳/۲/۶/ پذیرش: ۱۳۹۴/۲/۲۹

گروه زیست‌شناسی، دانشکدهٔ علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان
*مسئول مکاتبات: mabbas@mail.uk.ac.ir

چکیده. اسیدآسکوربیک به‌منزلهٔ یک ویتامین و تعدیل‌کنندهٔ عصبی در بیشتر نواحی مغز پستانداران ازجمله پوستهٔ هستهٔ اکومبنس یافت می‌شود. در تحقیق حاضر به بررسی نقش اسیدآسکوربیک در پوستهٔ هستهٔ اکومبنس بر حافظهٔ فضایی و یادگیری موش‌های صحرایی پرداختیم. به این منظور از ۳۵ سر موش صحرایی نر از نژاد ویستار در محدودهٔ وزنی ۲۷۰-۲۲۰ گرم در ۵ گروه استفاده شد: گروه کنترل، شاهد و سه گروه دریافت‌کنندهٔ دوزهای (۱۲، ۲۴ و ۴۸ µg/rat/side) اسید-اسکوربیک. یک‌هفته پس از بهبودی تزریق به داخل پوستهٔ هستهٔ اکومبنس صورت گرفت. سی‌دقیقه پس‌از تزریق، حیوان در ماز آبی موریس (MWM) قرار گرفت و شاخص‌های یادگیری و حافظهٔ فضایی ثبت و تحلیل شد. نتایج نشان داد اسیداسکوربیک به طور معنی‌داری در دوز µg/rat/side ۴۸ مسافت طی‌شده و زمان رسیدن به سکو پنهان را در مقایسه با کنترل شاهد افزایش می‌دهد (p<۰/۰۰۱). تزریق داخل پوستهٔ هستهٔ اکومبنس اسیداسکوربیک به نقص یادگیری فضایی انجامید.

واژه‌های کلیدی. حافظهٔ فضایی و یادگیری، اسیدآسکوربیک، پوستهٔ هستهٔ اکومبنس، ماز آبی موریس

The effect of intra-nucleus accumbens shell injection of ascorbic acid on spatial learning and memory in adult male rats

Fatemeh Shahsavari, Mehdi Abbasnejad, Reihaneh Naderi and Saied Esmaeili Mahani
Received 26.04.2014/ Accepted 19.05.2015

Department of Biology, Faculty of Science, Shahid Bahonar University, Kerman, Iran
*Correspondent author: mabbas@mail.uk.ac.ir

Abstract. Ascorbic acid (AA) as a vitamin and neuromodulator is present in most parts of CNS such as nucleus accumbens shell (Acbsh). This study evaluates the effect of intra-nucleus accumbens shell injection of AA on spatial learning and memory. 35 adult male Wistar rats (220-270 g) were divided into 5 groups: control (intact), sham AA (injected normal saline as AA vehicle) as well as 3 groups of AA (12, 24 and 48 µg/rat/side). After one week of recovery injections were performed. Thirty minutes after each injection the rats were trained in the Morris Water Maze (MWM) and spatial learning and memory parameters were recorded and then analyzed. The results showed that AA at the dose of 48 µg/rat/side significantly increased the travelled distance and latency time to reach the hidden platform in comparison with either control or sham groups (p<0.001). Intra-Acbsh injection of AA led to deficiency of spatial learning.

Keywords. spatial learning and memory, ascorbic acid, nucleus accumbens shell, morris water maze

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

مقدمه

حافظهٔ فضایی و یادگیری از عالی‌ترین سطوح عملکردی دستگاه عصبی مرکزی قلمداد می‌شوند. یادگیری پدیده‌ای عصبی است که طی آن موجودات زنده ازطریق تمرین، رفتار خود را تغییر می‌دهند، درحالی‌که حافظه به روند ذخیره‌سازی آموخته‌ها اطلاق می‌شود. هستهٔ اکومبنس بخشی مهم درخصوص ارتباط مغزجلویی با ساختارهای لیمبیک و دستگاه حرکتی است و در تنظیم جنبه‌های گوناگون کنترل حرکت، انگیزش و یادگیری درگیر است (Mogenson *et al.,* 1980). درحال‌حاضر نقش هستهٔ اکومبنس در حافظه و یادگیری هدف توجه بیشتری قرار-گرفته‌است، اما دربارهٔ اینکه چگونه بخش‌های مرکزی و قشری این هسته در این فرایندها مشارکت می‌کنند شواهد کمی موجود است (Nelson *et al.,* 2010). گزارش شده است که این هسته در یادگیری مربوط به تغذیه مشارکت می‌کند (Ramírez-Lugo *et al.,* 2006).

هستهٔ اکومبنس آوران‌های متراکمی از ساختارهای مغزی درگیر در فرایندهای حافظه و یادگیری غیراجتماعی مانند تشکیلات هیپوکمپ، قشر پره‌فورنتال و آمیگدال قاعده‌ای-جانبی دریافت می‌کند و وابران‌هایی را به نواحی حرکتی مانند پالیدیوم شکمی می‌فرستد. بنابراین، هستهٔ اکومبنس جایگاه مساعدی به‌عنوان یک رابط عملکردی بوده و به اطلاعاتی که از سیستم‌های مختلف حافظه ای می‌آیند جامعیت می‌بخشد و اجازهٔ پاسخ‌های رفتاری سازشی را می‌دهد (Nelson *et al.,* 2010).

هستهٔ اکومبنس باتوجه به عملکردش، یک ساختار ناهمگن آناتومیکی است و دست‌کم دو بخش متفاوت شامل پوسته و مرکز در آن تشخیص داده می‌شود (Miquel *et al.,* 1999). به‌نظر می‌رسد پوسته و مرکز به‌واسطهٔ مجموعه‌های متفاوتی از نورون‌های دوپامینرژیکی عصب‌گیری شده باشند. پوسته حاوی شبکهٔ دوپامینی غنی‌تری نسبت به مرکز است و غلظت دوپامین در پوسته بیشتر است. به نظر می‌رسد باندشدن گیرندهٔ دوپامینی نوع۱ (D1) در نواحی منقاری هستهٔ اکومبنس در ناحیهٔ پوسته نسبت به مرکز بیشتر باشد، در حالی‌که باندشدن گیرندهٔ دوپامینی نوع ۲ (D2) در مرکز بیشتر است (Prinssen *et al.,* 1994). عصب‌گیری دوپامینرژیک متفاوت قشر و هستهٔ اکومبنس باعث شده‌است که این دو منطقه آثار مجزا و حتی متضاد بر پردازش اطلاعات داشته‌باشند. قشر بیشتر در کنترل رفتارهای ترجیحی درخصوص یادگیری با تغذیه مرتبط است، درصورتی‌که مرکز بیشتر ناحیهٔ رله‌کنندهٔ پیام و تلفیق‌کنندهٔ پیام‌های مشخصی از لیمبیک و قشر مغز است (Ito & Hayen, 2011).

به‌نظر می‌رسد دوپامین ممکن است حافظه و یادگیری را ازطریق تنظیم جریان از ورودی‌های مختلف لیمبیک به هستهٔ اکومبنس تعدیل کند. در مطالعهٔ دیگری که در سال ۲۰۱۰ صورت گرفت، اولین شاهد را فراهم کرد که زیر نواحی پوسته و مرکز هستهٔ اکومبنس و عصب‌گیری دوپامینرژیکی آن‌ها در اشکال مختلف حافظه‌شناختی درگیر است (Nelson *et al.,* 2010).

ویتامین C یا اسیدآسکوربیک (AA: Ascorbic acid)، در گروه ویتامین‌های محلول در آب قرار دارد. اسیدآسکوربیک در مغز پستانداران بیش‌از هر بافت دیگری تجمع یافته است. غلظت اسیدآسکوربیک بیشتر از (µg/g) ۲۵۰ بافت تر در تعداد زیادی از ساختارهای مغزقدامی مانند هیپوکمپ، هستهٔ اکومبنس، جسم مخطط، هیپوتالاموس و سپتوم است (Liu *et al.,* 2000). علاوه‌بر نقش آنتی‌اکسیدانی، این ویتامین به‌منزلهٔ یک کوفاکتور در واکنش‌های آنزیمی مهم، مانند سنتز کاتکولامین‌ها، کلسترول، آمینواسیدها، برخی هورمون‌های پپتیدی و تولید نوراپی نفرین از دوپامین عمل می‌کند (Gu *et al.,* 2006). اسیداسکوربیک به‌عنوان یک تعدیل کنندهٔ عصبی در سیستم عصبی مرکزی نیز معرفی شده است (Liu *et al.,* 2000)، این نقش در انتقال گابائرژیک، گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک، کولینرژیک و رفتارهای مرتبط با آن‌ها به اثبات-رسیده‌است (Gu *et al.,* 2006). آزادسازی آن از سلول‌های مغزی غالباً با فعالیت نورون‌های گلوتاماترژیک، خصوصاً ازطریق مبادله خلاف جهت آسکوربات-گلوتامات از غشای نورون‌ها یا سلول‌های گلیال همراه است (Mogenson *et al.,* 1980). تصور می‌شود که اسیدآسکوربیک دارای اثر خنثی‌کننده و متضادی بر تنظیم سیستم دوپامینرژیک باشد. اثر اسید-

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

آسکوربیک بر سیستم دوپامینرژیک بسیار به میزان دوز وابسته است. دوز کم عملکرد دوپامین را تشدید می‌کند درحالی‌که دوزهای بیشتر از عملکرد آن جلوگیری می‌کنند (Sahraei *et al.,* 2007).

بررسی‌ها نشان داده‌است که این ویتامین همچون آنتاگونیست دوپامین در مغز عمل می‌کند و آزادشدن دوپامین درون هستهٔ اکومبنس را کاهش می‌دهد (Ito & Hayen, 2011). علاوه‌بر-این، شواهد نشان داده‌است که اسیدآسکوربیک تغییرات رفتاری را که آگونیست دوپامین (D-amphetamine) ایجاد کرده است را را کاهش می‌دهد (Sahraei *et al.,* 2007).

اسیدآسکوربیک می‌تواند اتصال آگونیست‌های گیرندهٔ دوپامینی (گیرندهٔ D1 و گیرندهٔ D2) را کاهش دهد و نیز سبب کاهش تولید آدنوزین‌مونوفسفات حلقوی (cAMP) در سلول های دارای گیرنده دوپامینی شود، بنابراین می‌توان گفت که فعالیت این دارو با مهار سیستم دوپامینی همراه است (Tolbert *et al.,* 1992). اسیدآسکوربیک اثر آنتی دوپامینی هالوپریدول را در موش‌ها افزایش و به طور مستقیم نواحی اتصال دوپامینی جسم مخطط را تغییر می‌دهد و اتصال آنتاگونیست‌های دوپامین را به گیرنده های دوپامین مهار می‌کند (Liu *et al.,* 2000). ازطرفی رابطهٔ متفاوت مبنی بر اثر سیستم گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک، کولینرژیک و سروتونرژیک در رهایش اسید-آسکوربیک وجود دارد (Morris, 1989).

آسکوربات (11gr/kg i.p) به طور معنی‌داری سطح یادگیری اجتنابی را در جعبهٔ شاتل کاهش می‌دهد (Harrison *et al.,* 2009). در مطالعهٔ دیگری نشان داده شد که دوزهای ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسیدآسکوربیک به‌صورت داخل-صفاقی یادگیری فضایی را به‌صورت وابسته به دوز تقویت کرد ولی تزریق (1000 mg/kg) به صورت داخل‌صفاقی باعث کاهش شدید میزان یادگیری فضایی شد. تزریق ۴ و ۸ میلی‌گرم اسیداسکوربیک به درون هستهٔ تگمنتوم شکمی نیز به‌ترتیب باعث افزایش و کاهش میزان یادگیری شد (Esmaili *et al.,* 2003). در تحقیقی که اثر تزریق درون‌بطنی اسیدآسکوربیک بر فرایندهای حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی به وسیلهٔ مازآبی موریس تحت ارزیابی قرار گرفت نتایج نشان داد که تزریق درون‌بطنی اسیدآسکوربیک با دوز (mg/rat) ۶ مقدار اندکی از پارامترهای حافظه و یادگیری را متأثر کرد و دوز (mg/rat) ۱۲ تأثیر کمی بیشتر و در دوز (mg/rat) ۲۵ موجب کاهش پارامترهای حافظه و یادگیری به صورت معنی‌داری شد و در ادامه در دوز (mg/rat) ۳۷ مقدار بسیار کمتری از پارامترها تحت تأثیر قرار گرفتند (Abbasnejad *et al.,* 2008). همچنین حیواناتی که قبل‌از مهارشدن، با اسیدآسکوربیک تحت پیش‌درمانی قرار گرفتند بهبودی زیادی در نگهداری حافظه در آزمون‌های مشابه حافظه نشان دادند (Kumar *et al.,* 2009).

اخیراً روشن شده است که اسیدآسکوربیک (mg/kg/ip) ۱۲۵ برخی اختلالات حافظه و یادگیری را در موش‌های پیر (دوازده ماه) و خیلی پیر (بیست و چهار ماه) که دچار آلزایمر بودند را بهبود بخشید (Harrison *et al.,* 2009).

ازآنجاکه مطالعات قبلی موید اثر دوجانبهٔ اسیدآسکوربیک بر پارامترهای حافظه و یادگیری در تزریق‌های داخل‌صفاقی و تزریق درون‌بطنی (ICV) است و باتوجه به نقش هستهٔ اکومبنس در حافظه و یادگیری و نیز باتوجه به اثر اسیدآسکوربیک به-عنوان تعدیل کنندهٔ عصبی در سیستم دوپامینی و نیز رهایش اسیدآسکوربیک در هستهٔ اکومبنس و با اطلاع از این‌که سیستم دوپامینی در پوستهٔ هسته انتشار بیشتری نسبت به مرکز دارد و مطالعات قبلی ما نیز در جهت مطالعهٔ پوسته هسته اکومبنی بوده است، هدف تحقیق حاضر بررسی اثر تزریق اسیدآسکوربیک در پوستهٔ هستهٔ اکومبنس بر حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی نر در مدل ماز آبی موریس تعیین شد.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

مواد و روش ها

در این پژوهش، ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار، در گروه‌های ۷ تایی با میانگین وزنی ۲۲۰ تا ۲۷۰گرم به کار گرفته شدند. برای رسیدن به پوستهٔ هستهٔ اکومبنس جراحی استریوتاکسی (با استفاده از دستگاه استریوتاکس تک‌بازویی Stoeling Co., USA) انجام شد. مختصات ناحیهٔ پوستهٔ هستهٔ اکومبنس AP=1.7mm, ML= ±0.8 mm, DV = 5.6mm) با استفاده از اطلس پاکسینوس-واتسون روی جمجمهٔ حیوان علامت‌گذاری شد (Badreh *et al.*, 2009). بعد از طی دورهٔ بهبودی (یک هفته بعد از جراحی) تزریق داروها با حجم ۱ میکرولیتر به صورت دوطرفه، ۳۰ دقیقه قبل از آزمون رفتاری انجام شد.

سنجش حافظه و یادگیری با استفاده از مازآبی موریس (MWM) انجام شد (D'Hooge & De Deyn, 2001). به‌طورخلاصه این تست شامل دو مرحله می باشد. مرحله اول آزمایش یادگیری (acquisition)، شامل ۳ بلوک است و هر بلوک خود شامل ۴ کارآزمایی است. در هر کارآزمایی حیوان از یکی از ربع دایره‌های چهارگانه به داخل آب رها شده و حداکثر ۶۰ ثانیه فرصت دارد تا با استفاده از سرنخ های فضایی اطراف، سکوی پنهان در زیر سطح آب را پیدا نموده و بر روی آن استراحت کند. فاکتورهای مورد بررسی شامل مسافت و زمان سپری شده برای رسیدن به سکو و همچنین میانگین زمان گذرانده شده در ربع هدف می‌باشد. در مرحلهٔ دوم حافظه فضایی با استفاده از آزمون پروب (probe test) بررسی می‌گردد. بدین‌صورت که در یک کارآزمایی منفرد، موش درحوضچهٔ بدون سکو، از ربع مخالف دایره هدف به داخل آب رها شده و به مدت ۶۰ ثانیه آزادانه در آب شنا می کند. در اینجا متغیرهای مورد بررسی شامل مسافت و زمان طی شده در ربع هدف می‌باشد. تصاویر با دوربین نصب شده در بالای قسمت مرکزی حوضچه با سرعت ۲۵ تصویر در ثانیه ازطریق مانیتور دریافت و با استفاده از نرم‌افزار ردیابی (maze router) ثبت و آنالیز شد. نتایج با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه (one-way ANOVA) ازطریق نرم افزار SPSS مورد تجزیه تحلیل قرار گرفتند. همچنین $p< 0.05$ به‌عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد و داده‌ها در کلیه نمودارها به صورت میانگین به اضافه منهای خطای استاندارد میانگین (Mean±SEM) نشان داده شده است.

نتایج

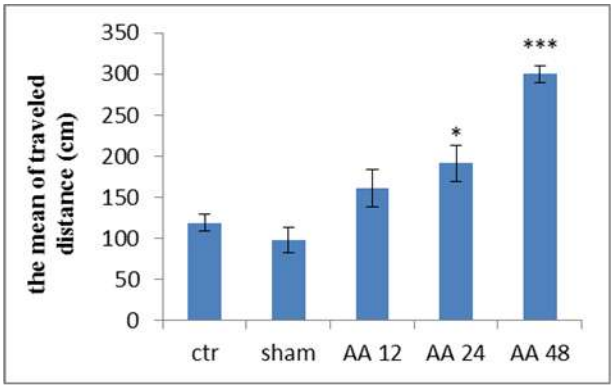
مقایسهٔ گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری را نشان نداد. نتایج حاصل از آنالیز واریانس یک‌طرفه در ۳ بلوک اول که مربوط به یادگیری فضایی است نشان داد که تزریق اسیدآسکوربیک در سه دوز ۱۲، ۲۴ و ۴۸ (µg/rat/side) باعث افزایش میانگین کل مسافت طی شده برای یافتن سکو شده است و دوز (µg/rat/side) ۴۸ ($p< 0.001$) و دوز (µg/rat/side) ۲۴ نسبت به گروه کنترل و شاهد دارای اختلاف معنی‌داری هستند ($p< 0.05$) (شکل ۱).

بررسی اثر تزریق درون پوستهٔ اکومبنسی بر تأخیر رسیدن به سکو نشان داد که دوز (µg/rat/side) ۴۸ دارای اختلاف معنی‌دار ($p< 0.001$) با گروه کنترل و شاهد می‌باشد (شکل ۲).

نتایج تزریق درون پوستهٔ اکومبنسی بر زمان گذرانده‌شده در ربع هدف جهت پیداکردن سکو در میانگین ۳ بلوک اول نشان می‌دهد که اسیدآسکوربیک در دوز (µg/rat/side) ۴۸ نسبت به گروه کنترل و شاهد ($p< 0.001$)، زمان تأخیر ربع هدف را افزایش داده است (شکل ۳).

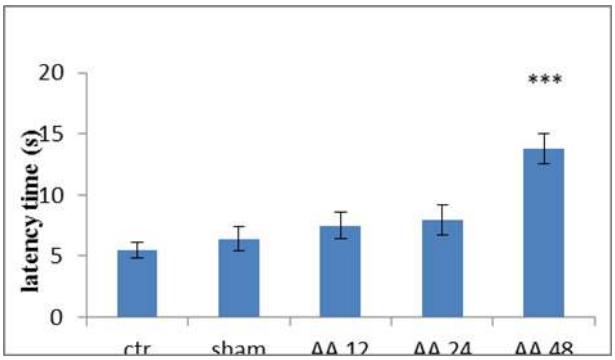
نتایج بررسی حافظهٔ فضایی با آزمون پروب نشان داد تزریق داخل پوستهٔ اکومبنسی اسیدآسکوربیک دربارهٔ مسافت طی‌شده در ربع هدف، تفاوت معنی‌داری بین‌گروه ها نشان نمی‌دهد (شکل ۴).

همچنین مشخص شد اسیدآسکوربیک میانگین زمان در ربع هدف در آزمون پروب را نیز متأثر نکرده است (شکل۵).



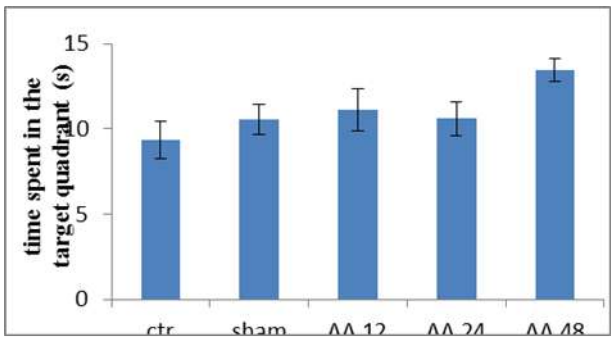
شکل ۱- اثر اسیدآسکوربیک بر میانگین مسافت طی‌شده برای یافتن سکو.

Fig. 1. The effect of ascorbic acid on the mean of traveled distance to find the platform.
$^{***}p< 0.001$ vs control, sham; $^{*}p< 0.05$ vs control, sham



شکل ۲- اثر اسیدآسکوربیک بر تأخیر زمانی برای یافتن سکو.

Fig. 2. The effect of ascorbic acid on the latency time to find the platform.
$^{***}p< 0.001$ vs control, sham

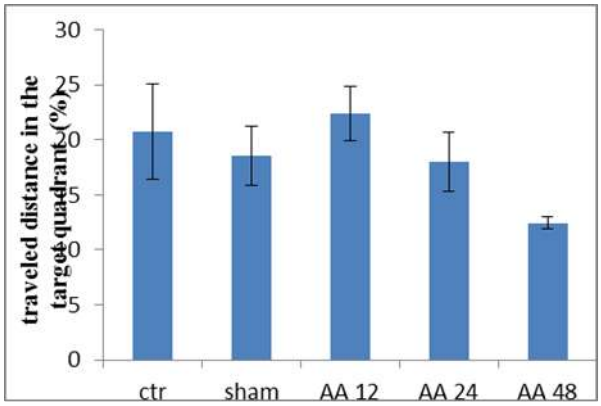


شکل ۳- اثر اسیدآسکوربیک بر زمان گذرانده شده در ربع هدف.

Fig. 3. The effect of ascorbic acid on the time spent in the target quadrant.

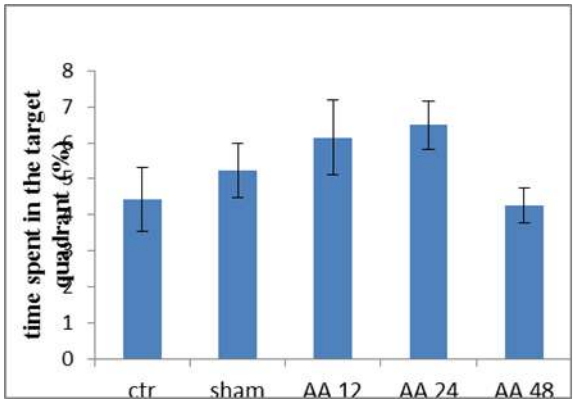
[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]



شکل ۴- اثر اسیدآسکوربیک بر درصد مسافت طی‌شده در ربع هدف در آزمون پروب.

Fig. 4. The effect of ascorbic acid on the percentage of traveled distance in the target quadrant in probe test.



شکل ۵- اثر اسیدآسکوربیک بر درصد زمان گذرانده شده در ربع هدف در آزمون پروب.

Fig. 5. The effect of ascorbic acid on the percentage of time spent in the target quadrant in probe test.

بحث

در مطالعات قبلی نشان‌دادیم که سیستم دوپامینی هستهٔ اکومبنس متأثر از اسیدآسکوربیک می‌باشد و در تغذیه (Badreh *et al.*, 2009)، فعالیت حرکتی (Shahsavary & Abbasnejad, 2013) و اضطراب (Naderi & Abbasnejad, 2013) موش‌های صحرایی نقش دارد. در این مطالعه اثر تزریق داخل پوستهٔ اکومبنسی اسیدآسکوربیک بر فرایندهای حافظه و یادگیری در موش‌های صحرایی ازطریق ماز آبی موریس تحت بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که تزریق داخل پوستهٔ هستهٔ اکومبنسی اسید آسکوربیک با دوز (µg/rat/side) ۴۸ به افزایش مسافت و زمان طی‌شده برای یافتن سکو انجامید که کاهش یادگیری را نشان می‌دهد.

اسیدآسکوربیک به‌منزلهٔ یک کوفاکتور در چندین واکنش آنزیمی شامل سنتز کاتکول‌آمین‌ها و تولید نوراپی‌نفرین از دوپامین مشارکت می‌کند (Gu *et al.*, 2006). آسکوربات به‌عنوان یک تعدیل‌کنندهٔ عصبی در انتقال گابائرژیک، گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک، کولینرژیک و رفتارهای مرتبط با آن‌ها اثر دارد (Gu *et al.*, 2006). همهٔ انتقال‌دهنده‌های عصبی پیش گفته به نوعی در کنترل حافظه و یادگیری نقش دارند

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

(Tou & Wade, 2002). وجود سیستم‌های نوروترانسمیتری چندگانهٔ گابائرژیک، گلوتاماترژیک، دوپامینرژیک و کولینرژیک در هستهٔ اکومبنس احتمال اثر تعدیلی اسید-آسکوربیک بر میانجی‌های مزبور را مطرح می‌کند. رهایش اسیدآسکوربیک می‌تواند متابولیسم این نوروترانسمیترها را در موضع رهاشده تنظیم و بدین‌طریق در عملکرد فیزیولوژیک آن-ها دخالت نماید. برای مثال مشخص شده رهایش دوپامین، انتقال‌دهنده‌های عصبی مؤثر در حافظه و یادگیری، با اسید-آسکوربیک همراه است (Abbasnejad *et al.,* 2008). هستهٔ اکومبنس دارای سیستم دوپامینرژیکی است (Mele *et al.,* 2004) که مطالعات پیشین نشان داده‌اند این سیستم در فعالیت حرکتی و ترجیح مکانی شرطی‌شدن نقش دارد (Essman *et al.*, 1993). مطالعات حاکی از تعامل بین اسیدآسکوربیک و سیستم دوپامینرژیکی است (Rebec *et al.,* 1994). مشخص شده است اسیدآسکوربیک می‌تواند مانع اتصال برخی آگونیست‌های اختصاصی D1 و D2 به گیرنده‌های خودشان شود (Rice, 2009). گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 روی دندریت و ترمینال‌های پیش‌سیناپسی در پوسته و مرکز اکومبنس وجود دارند (Cools *et al.,* 1995; Setlow, 1997; Gu *et al.*,2006). در مطالعهٔ دیگر گزارش شده است تجویز سیستمیک آنتاگونیست D1 و D2 نوعی اختلال انتخابی در شناسایی تغییر فضایی القا می‌کند (Adriani *et al.,* 2000). بنابراین باتوجه به نقش آنتی‌دوپامینرژیکی اسیدآسکوربیک ممکن است این ویتامین با تأثیر بر گیرنده‌های مزبور اثر خود را بر یادگیری فضایی اعمال کند. شواهد اخیر نشان دادند که تجویز داخل‌اکومبنسی آنتاگونیست‌های گلوتامات یا دوپامین، تثبیت حافظهٔ فضایی را دچار اختلال می‌کند. بنابراین، بر پایهٔ یافته‌های مولکولی و بیوشیمیایی که تعامل بین زیرمجموعه‌های رسپتوری مختلف گلوتامات و دوپامین را نشان می‌دهد، امکان دارد تثبیت حافظه در این ساختار ازطریق تعامل رسپتورهای گلوتامات–دوپامین تنظیم شود. بنابراین تعامل این رسپتورها در هستهٔ اکومبنس برای تثبیت اطلاعات حافظه فضایی لازم است (Ferretti *et al.,* 2005).

موضوع دیگر و شاید عمومی‌تر درخصوص اسیداسکوربیک، داشتن اثر آنتی‌اکسیدانی است. اسیدآسکوربیک به‌منزلهٔ یک آنتی‌اکسیدان خوب از سلول‌های عصبی محافظت می‌کند و پراکسیداسیون لیپیدهای غشایی را کاهش می‌دهد (Castellano *et al.,* 2001). وجود این اثر عمومی اسید-آسکوربیک نیز درخصوص عملکرد آن در سیستم عصبی مهم است و مطالعات قبلی نیز این موضوع را تأیید می‌کنند (Gu *et al.,* 2006). نتایج این مطالعه با اثر آنتی‌اکسیدانی اسید-اسکوربیک بر حافظه و یادگیری تناقض دارد. اثر مداخلهٔ اسید-آسکوربیک در عملکرد دیگر نوروترانسمیترها یک اثر اختصاصی و اثر آنتی‌اکسیدانی آن یک اثر عام است. بنابراین اثر مداخلهٔ اسیدآسکوربیک در عملکرد نوروترانسمیترها ازجمله دوپامین، گلوتامات و سروتونین از تأثیر آنتی‌اکسیدانی آن بر یادگیری اثر بیشتری دارد.

براساس نتایج مطالعهٔ حاضر تزریق اسیدآسکوربیک در پوستهٔ هستهٔ اکومبنس تأثیر مخربی بر روند حافظه و یادگیری دارد. این تخریب می‌تواند ناشی از مداخلهٔ اسیداسکوربیک بر ترشح دیگر انتقال دهنده‌های عصبی در این ناحیه باشد. درهرصورت شناخت سازوکار دقیق این فرایند به تحقیقات بیشتر در این زمینه نیاز دارد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی و تحصیلات تکمیلی دانشگاه شهید باهنر کرمان به منظور پشتیبانی تشکر می کنند.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]

[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

References

Abbasnejad, **M.**, **Nasri**, **S.**, **Nazem**, **H.** and **Bahaaddini**, **M.** 2008. The effect of ascorbic acid injection into the lateral ventricle on spatial learning and memory in adult male rats. – Physiology and Pharmacology 12: 227-237.

Adriani, **W.**, **Sargolini**, **F.**, **Coccurello**, **R.**, **Oliverio**, **A.** and **Mele**, **A.** 2000. Role of dopaminergic system in reactivity to spatial and non-spatial changes in mice. – Psychopharmacology 150: 67-76.

Badreh, **F.**, **Abbasnejad**, **M.**, **Derakhshani**, **A.** and **Jonaidi**, **H.** 2009. Interaction between ascorbic acid and dopamine D2 receptor in the nucleus accumbens shell in response to feeding. – Int. J. Biol. Chem. 3: 132-141.

Castellano, **C.**, **Cestari**, **V.** and **Ciamei**, **A.** 2001. NMDA receptors and learning and memory processes. – Curr. Drug Targets 2: 273-283.

Cools, **A.**, **Miwa**, **Y.** and **Koshikawa**, **N.** 1995. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in jaw movements of rats: a critical role of the shell. – Eur. J. Pharmacol. 286: 41-47.

D'Hooge R. and **De Deyn P.** 2001. Applications of the Morris water maze in the study of learning and memory. – Brain Research Reviews 36: 60-90.

Esmaili, **M.H.**, **Doodangeh**, **E.** and **Sharif**, **M.** 2003. The effect of ascorbic acid on spatial learning. – The Journal of Qazvin Univ. of Med. Sci. 24: 3-8.

Essman, **W.D.**, **McGonigle**, **P.** and **Lucki I.** 1993**.** Anatomical differentiation within the nucleus accumbens of the locomotor stimulatory actions of selective dopamine agonists and d-amphetamine. – Psychopharmacology 112: 233-241.

Ferretti, **V.**, **Florian**, **C.**, **Costantini**, **V.J.A.**, **Roullet**, **P.**, **Rinaldi**, **A.**, **Leonibus**, **E.D.**, **Oliverio**, **A.** and **Mele**, **A.** 2005. Co-activation of glutamate and dopamine receptors within the nucleus accumbens is required for spatial memory consolidation in mice. – Psychopharmacology 179: 108-16.

Gu, **P.F.**, **Wu**, **C.F.**, **Yang**, **J.Y.**, **Shang**, **Y.**, **Hou**, **Y.**, **Bi**, **X.L.** and **Dai**, **F.** 2006. Differential effects of drug induced ascorbic acid release in the striatum and the nucleus accumbans of freely moving rats. – Neurosci. Let. 33: 79-81.

Harrison, **F.E.**, **Hosseini**, **A.H.**, **Dawes**, **S.M.**, **Weaver**, **S.** and **May**, **J.M.** 2009. Ascorbic acid attenuates scopolamine-induced spatial learning deficits in the water maze. – Behavioral Brain Res. 28: 550-558.

Ito, **R.**, and **Hayen**, **A.** 2011. Opposing roles of nucleus accumbens core and shell dopamine in the modulation of limbic information processing. – J. Neurosci. 31: 6001-6007.

Kumar, **R.S.**, **Narayanan**, **N.** and **Nayak**, **S.** 2009. Ascorbic acid protects against restraint stress-induced memory deficits in wistar rats. – Clinics 64: 1211-1217.

Liu, **W.**, **Wu**, **C.F.**, **Huang**, **M.** and **Xiao**, **K.** 2000. Opposite effects of sulpiride and SCH 23390 on ethanol-induced striatal ascorbic acid release in intact and 6-hydroxydopamine lesioned rats. – Brain Res. 869: 31-38.

Mele, **A.**, **Avena**, **M.**, **Roullet**, **P.**, **Leonibus**, **E.D.**, **Mandillo**, **S.**, **Sargolini**, **F.**, **Coccurello**, **A.** and **Oliverio**, **A.** 2004. Nucleus accumbens dopamine receptors in the consolidation of spatial memory. – Behav. Pharmacol. 15: 423-431.

Miquel, **M.**, **Aguilar**, **M.A.** and **Aragon**, **M.G. 1999.** Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field. – Pharmacol. Biochem. Behav. 62: 361-366.

Mogenson, **G.J.**, **Jones**, **D.L.**, **Yim**, **C.Y.** 1980. Frome motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. – Prog. Neurobiol. 23: 69-97.

Morris, **B.J.** 1989. Neuronal localization of neuropeptide Y gene expression in rat brain. – J. Comp. Neurol. 290: 358-368.

Naderi, **R.** and **Abbasnejad**, **M.** 2013. Comparison of the effect of co-injection of ascorbic acid and D2 agonist (bromocriptine) with ascorbic acid in nucleus accumbens shell on male rats' anxiety. – J. Babol. Univ. Med. Sci. 15: 100-108.

Nelson, **A.J.D.**, **Thur**, **K.E.**, **Marsden**, **C.A.** and **Cassaday**, **H.J.** 2010. Dissociable roles of dopamine within the core and medial shell of the nucleus accumbens in memory for objects and places. – Behavioral Neuroscienc 124: 789-799.

Prinssen, **E.P.M.**, **Balestra**, **W.**, **Bemelmans**, **F.F.** and **Cools**, **A.R.** 1994. Evidence for a role of the shell of the nucleus accumbens in oral behavior of freely moving rats. – J. Neurosci. 14: 1555-1562.

Ramírez-Lugo, **L.**, **Zavala-Vega**, **S.** and **Bermúdez-Rattoni**, **F.** 2006. NMDA and muscarinic receptors of the nucleus accumbens have differential effects on taste memory formation. – Learn. Mem. 13: 45-51.

Rebec, **G.V.** and **Pierce**, **R.C.** 1994. A vitamin as neuromodulator: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission. – Prog. Neurobiol. 43: 537-565.

Rice, **M.E.** 2009. Ascorbat regulation and its neuroprotective role in the brain. – Trends Neurosci. 23: 209-216.

Sahraei, **H.**, **Aliabadi**, **A.A.**, **Zarrindast**, **M.R.**, **Ghoshooni**, **H.** and **Barzegari-Sorkheh**, **A.B.** 2007. Ascorbic acid antagonizes nicotine-induced place preference and behavioral sensitization in mice. – Eur. J. Pharmacol. 56: 42-48.

Setlow, **B.** 1997. The nucleus accumbens and learning and memory. – J. Neurosci. Res. 49: 515-521.

Shahsavary, **F.** and **Abbasnejad**, **M.** 2013. Effect of co-administration of ascorbic acid and bromocriptine in nucleus accumbens shell on locomotor activity in male rats by open field test. – Physiology and Pharmacology 17: 125-136.

Tolbert, **L.C.**, **Morris**, **P.E.J.**, **Spollen**, **J.J.** and **Ashe**, **S.C.** 1992. Stereo specific effects of ascorbic acid and analogues on D1 and D2 agonist binding. – Life Sci. 51: 921-930.

Tou, **J.C.** and **Wade**, **C.E.** 2002. Determinations affecting physical activity levels in animal models. – Exp. Biol. Med. 227: 587-600.

Shahsavari, F., Abbasnejhad, M., Naderi, R. and Saied Esmaeili Mahani, S. 2015. The effect of intra-nucleus accumbens shell injection of ascorbic acid on spatial learning and memory in adult male rats. – Nova Biologica Reperta 2: 73-81.

شهسواری، ف.، عباس‌نژاد، م.، نادری، ر. و اسماعیلی ماهانی، س. ۱۳۹۴. اثر تزریق داخل پوستهٔ هستهٔ اکومبنسی اسیدآسکوربیک بر یادگیری و حافظهٔ فضایی موش-های صحرایی نر بالغ. – یافته‌های نوین در علوم زیستی ۲: ۸۱-۷۳.

[Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]
[DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8]
[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73]

[DOI: 10.21859/acadpub.nbr.2.1.73] [DOR: 20.1001.1.24236330.1394.2.1.1.8] [Downloaded from c4i2016.khu.ac.ir on 2024-04-27]