

بررسی اثر اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در موش

سارا احتشامی (S.T.)***

حسن خانی (S.T.)**

داوود فرزین (Ph.D.)*

چکیده

سابقه و هدف: اسید اسکوربیک یک ویتامین آنتی اکسیدان است که در سیستم عصبی مرکزی (CNS) پستانداران یافت می شود. مدارک به دست آمده، نشان می دهد اسید اسکوربیک آزادسازی واسطه های شیمیایی از انتهای عصبی و فعالیت گیرنده های دوپامینی در CNS را تعدیل می کند؛ به طوری که مدارک رفتاری موجود، از اثر آنتی دوپامینرژیک آن حمایت می کند. این اثر می تواند رفتارهای کلیشه ای سیستم دوپامینرژیک را تعدیل نماید. این مطالعه جهت بررسی تداخل اثر اسید اسکوربیک بر رفتار کلیشه ای لیس زدن در موش طراحی شده است.

مواد و روش ها: در مطالعه حاضر، اثر اسید اسکوربیک و آنتاگونیست های مختلف گیرنده دوپامینی، بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در موش مورد بررسی قرار گرفت. برای القاء لیس زدن، آپومورفین به میزان ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم به صورت زیر جلدی به کار گرفته شد و تعداد لیس ها در مدت ۷۵ دقیقه ثبت گردید.

یافته ها: اسید اسکوربیک (۲۰۰ الی ۳۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) به طور وابسته به مقدار، رفتار لیس زدن را کاهش داد. تزریق زیر جلدی مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم (ED₆₁) اسید اسکوربیک، اثر مهاري آنتاگونیست گیرنده D₁ دوپامینی، SCH 23390 (۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقي) را تقویت نمود، ولی پاسخ مهاري ایجاد شده توسط آنتاگونیست گیرنده D₂ دوپامینی، سولپیراید (۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) را تغییر نداد.

استنتاج: اثر مهاري اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین، احتمالاً از طریق مکانیسم های گیرنده D₂ دوپامینی واسطه گری می شود.

واژه های کلیدی: رفتارهای کلیشه ای، لیس زدن، اسید اسکوربیک، آپومورفین

مقدمه

و آنزیمی به مصرف می رسانند، مدارکی وجود دارد که نشان می دهد اسید اسکوربیک به عنوان یک نورومدولاتور در CNS عمل می کند (۵، ۶). اسید اسکوربیک از نورون های گلو تاما ترژیک، به عنوان قسمتی از روند برداشت مجدد

اسید اسکوربیک یک ویتامین آنتی اکسیدان است که از طریق جریان خون وارد مغز می شود و در آنجا تجمع می یابد (۲، ۱). اگرچه مشخص شده است نورون های مختلف این ویتامین را در واکنش های مختلف شیمیایی

* این تحقیق طی شماره ۸-۸۰ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت شده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام شده است.

* متخصص فارماکولوژی، عضو هیئت علمی (دانشیار) دانشگاه علوم پزشکی مازندران ✉ ساری: بلوار خزر، دانشکده پزشکی، آزمایشگاه فیزیولوژی - فارماکولوژی

** دانشجوی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

تاریخ دریافت: ۸۲/۱۲/۱۷ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۳/۲/۲۷ تاریخ تصویب: ۸۳/۵/۷

دانشکده پزشکی ساری در درجه حرارت 23 ± 2 درجه سانتیگراد و سیکل روشنایی/خاموشی ۱۲ ساعته نگهداری می شدند. غذا و آب همیشه به جز در هنگام آزمایش‌ها در دسترس حیوانات بود. از هر حیوان نیز فقط یکبار استفاده شد.

رفتارلیس زدن:

برای القاء لیس زدن، از آگونیست مختلط گیرنده‌های D1/D2 دوپامین، آپومورفین استفاده شد. تزریق زیر جلدی مقادیر ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم آپومورفین به rat، رفتارلیس زدن القاء کرد. پس از تزریق آپومورفین، حیوانات در زیر سیلندرهای شیشه‌ای قرار گرفته و تعداد لیس زدن حیوان به روش مشاهده‌ای، در مدت ۷۵ دقیقه توسط یک شمارشگر دستی ثبت شد. داروها و کنترل حامل آن‌ها، در فواصل زمانی معین، قبل از تجویز آپومورفین به حیوانات تزریق شد.

داروها:

از داروهای زیر در آزمایش‌ها استفاده گردید:

Apomorphine HCl (RBI, USA), Ascorbic acid (Merck, Germany), SCH23390 (RBI, USA), Sulpiride (Sigma, USA)

داروها به استثنای سولپیراید در سالی‌ن حل شدند. سولپیراید ابتدا در یک قطره اسید استیک حل و سپس توسط سالی‌ن رقیق شد. کنترل حامل (Vehicle)، در این مورد اسید استیک در سالی‌ن بود. pH محلول اسید اسکوربیک نیز توسط هیدروکسید سدیم در $7/2 \pm 0/2$ تعدیل گردید. داروها در حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم تجویز و همگی قبل از آزمایش تهیه شدند. مقدار داروهای مورد استفاده و زمان تجویز آن‌ها، با استفاده از مطالعات قبلی تعیین و مشخص شده بود که از نظر داروشناسی موثر باشند (۱۴، ۱۳، ۱۲).

گلوتامات، آزاد می‌شود. در این نورون‌ها، انتقال دهنده‌ها^۱ میل زیادی به تعویض اسید اسکوربیک با گلوتامات دارند. این روند، در سلول‌های گلیال (glial) نیز رخ می‌دهد. آزاد شدن اسکوریات، حداقل در قسمتی از مسیر خود، توسط مکانیسم‌های دوپامینرژیک گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی واسطه‌گری می‌شود. بنابراین ترکیباتی نظیر، آمفتامین‌ها، آپومورفین و تجویز همزمان آگونیست‌های D1 و D2 می‌تواند آزاد شدن اسکوریات از انتهای گلوتاماترژیک در نئو استریاتوم را تسهیل نماید، که این اثر توسط آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی مهار می‌شود (۶۳-۸). مطالعات اخیر نشان داده است که فعالیت گیرنده‌های دوپامینی توسط اسید اسکوربیک تعدیل می‌شود. قابلیت کاربرد این مطالعات در عملکرد گیرنده‌های دوپامینی گزارش شده است؛ به طوری که مدارک رفتاری موجود، از اثر آنتی دوپامینرژیک اسید اسکوربیک حمایت می‌کند (۶۳، ۸). نتایج مطالعات فوق پیشنهاد می‌کند اسید اسکوربیک توانایی تعدیل رفتارهای کلیشه‌ای^۲ القاء شده توسط عوامل دوپامینرژیک، نظیر آپومورفین را دارد. آپومورفین یک آگونیست مختلط گیرنده‌های D1 و D2 دوپامینی است. تزریق زیرجلدی این دارو به طور وابسته به مقدار، رفتارهای کلیشه‌ای ایجاد می‌کند که بیشتر ناشی از فعالیت گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2، دوپامینی سیستم نیکرو- استریاتال است (۹-۱۲). در این مطالعه، اثر اسید اسکوربیک بر روی رفتار کلیشه‌ای لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در موش مورد بررسی قرار می‌گیرد.

مواد و روش‌ها

حیوانات:

حیوانات مورد آزمایش، موش‌نر Sprague Dawley با وزن ۲۵۰ الی ۳۰۰ گرم بودند. حیوانات در حیوانخانه

1. Transporters
2. Stereotype

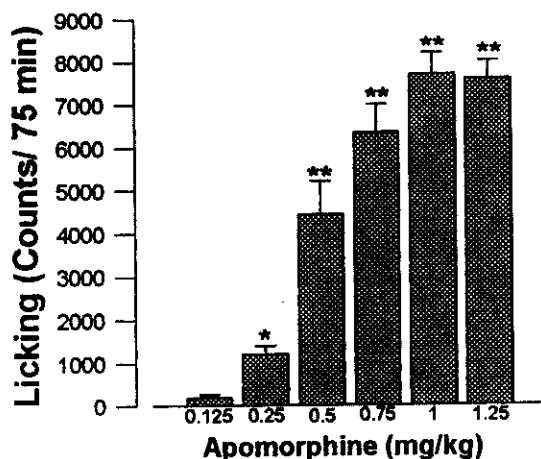
آنالیز آماری:

برای تجزیه و تحلیل داده‌ها، از آنالیز واریانس یک طرفه (One-way ANOVA) و متعاقب آن از آزمون Newman Keuls استفاده گردید. تفاوت با $P < 0.05$ در هر نقطه از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

واکنش وابسته به مقدار آپومورفین در القاء رفتار لیس زدن در موش:

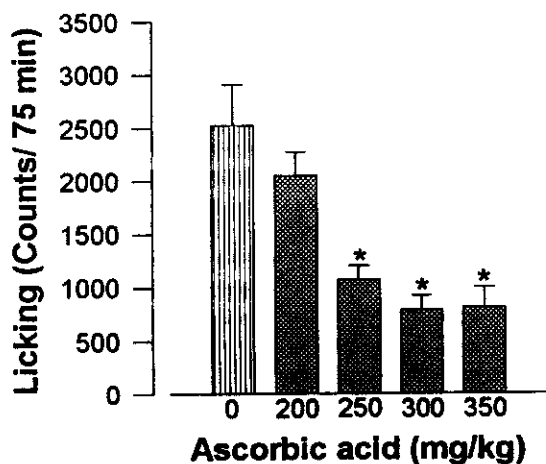
تزریق زیر جلدی آپومورفین در مقادیر ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم به طور وابسته به دوز رفتار لیس زدن را القاء نمود [$F(6,44) = 59.082, p < 0.0001, n = 7-9$ rats/group]. حداکثر پاسخ، با مقدار ۱ میلی گرم/کیلوگرم به دست آمد. مقدار ۰/۵ میلی گرم/کیلوگرم (ED50) آپومورفین برای القاء رفتار لیس زدن در آزمایش‌های بعدی انتخاب گردید (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: واکنش وابسته به مقدار آپومورفین در القاء رفتار لیس زدن در موش. آپومورفین به صورت زیر جلدی با مقادیر ۰/۱۲۵ الی ۱/۲۵ میلی گرم/کیلوگرم به حیوانات تزریق شد و تعداد لیس‌ها در مدت ۷۵ دقیقه ثبت گردید. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ موش بود. $P < 0.05$ و $P < 0.001$ تفاوت از گروه شاهد را نشان می‌دهد.

اثر اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین:

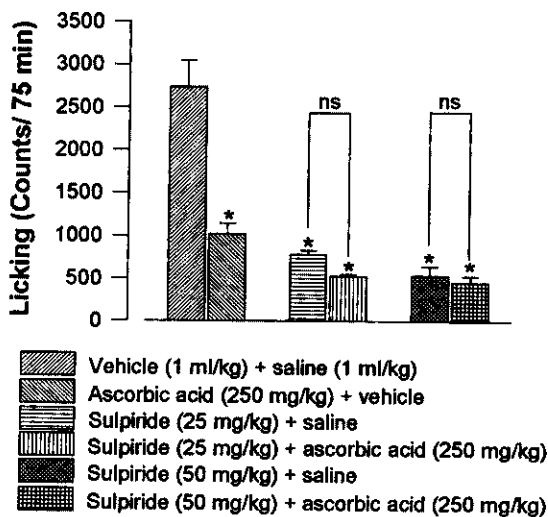
تزریق زیر جلدی اسید اسکوربیک (۲۰۰ الی ۳۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین) به طور وابسته به مقدار، رفتار لیس زدن را کاهش داد [$F(4,34) = 10.815, p < 0.0001, n = 7-9$ rats/group] (نمودار شماره ۲). ED50 اسید اسکوربیک با استفاده از آنالیز رگرسیون، ۲۲۹ میلی گرم/کیلوگرم محاسبه گردید بنابراین مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم اسید اسکوربیک (ED61) برای ادامه آزمایش‌ها انتخاب شد.



نمودار شماره ۲: اثر اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین در موش. اسید اسکوربیک به صورت زیر جلدی در مقادیر ۰ الی ۳۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از تزریق آپومورفین و سالیین به صورت زیر جلدی با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم به عنوان شاهد تجویز شدند. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۷ الی ۹ موش بود. $P < 0.001$ تفاوت از گروه شاهد را نشان می‌دهد.

اثر اسید اسکوربیک در عملکرد مهارتی SCH 23390، بر رفتار لیس زدن:

تزریق زیر جلدی مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم اسید اسکوربیک به حیوانات، اثر مهارتی آنتاگونیست انتخابی گیرنده D1 دوپامینی، SCH 23390 (۰/۵ و ۱



نمودار شماره ۴: اثر اسید اسکوربیک در عملکرد مهارى سولپیراید بر پاسخ لیس زدن. سولپیراید به صورت زیر جلدی با مقادیر ۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، اسید اسکوربیک به صورت زیر جلدی با مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم و کنترل حامل (Vehicle) با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ الی ۹ موش بود.

* $P < 0.001$ تفاوت از گروه شاهد را نشان می دهد.

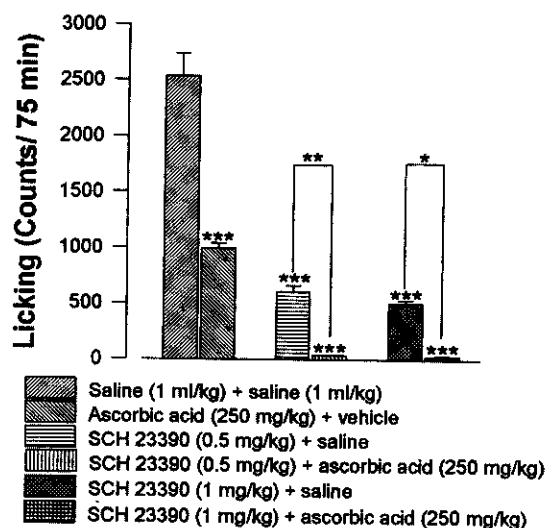
بحث

هدف از این مطالعه، بررسی اثر و مکانیسم های احتمالی تزریق حاد اسید اسکوربیک بر رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین بود. مهم ترین نتایج به دست آمده به شرح زیر است:

الف- رفتار لیس زدن القاء شده توسط آپومورفین، به طور معنی دار و وابسته به مقدار، توسط تزریق زیر جلدی اسید اسکوربیک مهار شد.

ب- اسید اسکوربیک اثر مهارى آنتاگونیست انتخابی گیرنده D1 دوپامینی، SCH 23390 بر رفتار لیس زدن را تقویت نمود.

میلی گرم/کیلوگرم، داخل صفاقی) را تقویت نمود
[$F(5,43)=78.147, p < 0.0001, n=8-9$ rats/group]
(نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: اثر اسید اسکوربیک در عملکرد مهارى SCH 23390 بر پاسخ لیس زدن. SCH 23390 به صورت داخل صفاقی با مقادیر ۰/۵ و ۱ میلی گرم/کیلوگرم، اسید اسکوربیک به صورت زیر جلدی با مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم و سالین با حجم ۱ میلی لیتر/کیلوگرم، ۳۰ دقیقه قبل از آپومورفین تزریق شدند. نتایج به صورت میانگین + خطای معیار نشان داده شده است. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ الی ۹ موش بود.

* $P < 0.05$ ، ** $P < 0.01$ ، *** $P < 0.001$ تفاوت از گروه شاهد را نشان می دهد.

اثر اسید اسکوربیک در عملکرد مهارى سولپیراید بر رفتار لیس زدن:

تزریق زیر جلدی مقدار ۲۵۰ میلی گرم/کیلوگرم اسید اسکوربیک به حیوانات، اثر معنی داری بر پاسخ مهارى آنتاگونیست انتخابی گیرنده D2 دوپامینی، سولپیراید (۲۵ و ۵۰ میلی گرم/کیلوگرم، زیر جلدی) [$F(5,43)=26.568, p < 0.0001, n=8-9$ rats/group] نداشت (نمودار شماره ۴).

ج- پاسخ مهارى آنتاگونیست انتخابى گیرنده D2

دوپامینی، سولپیراید بر رفتار لیس زدن توسط اسید اسکوریک تغییر معنی داری نیافت.

نتایج به دست آمده نشان می دهد که گیرنده های D2 دوپامینی در تعدیل رفتار لیس زدن ناشی از عملکرد اسید اسکوریک نقش دارد. زیرا اسید اسکوریک اثر مهارى SCH 23390 بر رفتار لیس زدن با حداکثر پاسخ را تقویت نمود. در صورتی که پاسخ مهارى سولپیراید را تغییر معنی داری نداد. SCH 23390 به میزان ۱ میلی گرم/ کیلوگرم، حداکثر پاسخ خود را ایجاد نمود. در چنین وضعیتی، رفتار لیس زدن ناشی از آپومورفین از طریق گیرنده های D2 دوپامینی واسطه گری می شود. با توجه به این که اسید اسکوریک اثر مهارى حداکثر پاسخ SCH 23390 را تقویت نمود، تداخل گیرنده های D2 دوپامینی در اثر تضعیفی اسید اسکوریک بر رفتار لیس زدن محتمل به نظر می رسد. نتایج مربوط به سولپیراید نیز این فرضیه را تأیید می کند. سولپیراید در مقادیر تجویز شده، حداکثر پاسخ خود را ایجاد نموده بود. بنابراین در این شرایط، رفتار لیس زدن ناشی از آپومورفین مربوط به فعالیت گیرنده D1 دوپامینی خواهد بود و چون در این حالت اسید اسکوریک رفتار لیس زدن را تغییر نداد، دخیل بودن گیرنده های D1 دوپامینی در مکانیسم های تعدیلی اسید اسکوریک بر رفتار لیس زدن غیر محتمل به نظر می رسد. رفتارهای کلیشه ای القاء شده توسط آپومورفین ناشی از تحریک گیرنده های دوپامینی D1 و D2 دوپامینی در سیستم نیکرو- استریاتال است (۱۲۹). آزاد شدن اسکوربات، حداقل در قسمتی از مسیر خود، توسط مکانیسم های دوپامینرژیک گیرنده های D1 و D2 دوپامینی واسطه گری می شود، بنابراین ترکیباتی نظیر آپومورفین، آمفتامین ها و تجویز همزمان آگونیست های D1 و D2 قادر هستند آزاد شدن اسکوربات در نواستریاتوم را تسهیل نمایند که این اثر توسط

آنتاگونیست های گیرنده دوپامینی مهار می شود (۳ تا ۸). مطالعات اخیر نیز نشان داده است؛ فعالیت گیرنده های دوپامینی توسط اسکوربات تعدیل می شود؛ به طوری که مدارک رفتاری موجود، اثر آنتی دوپامینرژیک اسید اسکوریک را نشان می دهد (۳ تا ۸). تراکم گیرنده های دوپامینی در نواستریاتوم و جسم سیاه زیاد است. این نقاط، محل کلیدی برای آزاد شدن اسید اسکوریک به واسطه مکانیسم های دوپامینرژیک محسوب می شوند. دوپامین موجود در جسم سیاه فعالیت می تواند فعالیت فیبرهای تالامو کورتیکال را تنظیم کند. فیبرهای نواستریاتال به efferent nigrothalamic از یک کمپلکس loop مولتی سیناپسی است که نقش مهمی در آزاد شدن اسید اسکوریک نواستریاتال دارد (۸ تا ۱۰). اگر چه اسید اسکوریک خارج سلولی در تعدیل فعالیت سیناپسی دوپامین نقش دارد، مکانیسم این اثر به خوبی شناخته نشده است (۱-۳). مطالعات اخیر نشان داده است که اسید اسکوریک فعالیت گیرنده های دوپامینی را هم به عنوان یک مهار کننده آلواستریک و هم به عنوان القاء کننده پراکسیداسیون لیپید وابسته به آهن تعدیل می کند. قابلیت کاربرد این مطالعات در عملکرد گیرنده های دوپامینی گزارش شده است؛ به طوری که در شرایط *invivo*، اسید اسکوریک اثر حفاظتی بر علیه پراکسیداسیون لیپید دارد (۱، ۳، ۴). مدارک رفتاری نیز از اثر آنتی دوپامینرژیک اسید اسکوریک حمایت می کند؛ به طور مثال تزریق اسید اسکوریک به داخل بطن های مغزی یا نواستریاتال، اثر رفتاری آمفتامین را کاهش می دهد، در صورتی که پاسخ رفتاری هالوپریدول را تقویت می کند (۵، ۶، ۸). در حقیقت، اسید اسکوریک توانایی تقویت اثر هالوپریدول در آزمون های رفتاری مختلف را دارد (۶، ۸). نتایج مطالعه Pierce (۱۹۹۱) نشان داد، مقدار ۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم

D2 نورواستریاتوم و جسم سیاه موش با استفاده از تکنیک اوتورادیوگرافی ligand-binding مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد، هر دو آنتاگونیست گیرنده NMDA دارای الگوهای مشابه در عملکرد خود هستند، ولی یک ارتباط منفی و معنی دار بین گیرنده های NMDA و گیرنده های دوپامینی D1 و D2 در نورواستریاتوم و همچنین یک ارتباط مثبت بین گیرنده های AMPA و گیرنده های D1 دوپامینی در تمامی محل های مورد تحقیق وجود دارد. این نتایج نشان می دهد، ارتباط بین گیرنده های دوپامینی و گلوتمات در سطوح بالا کنترل می شود و سیستم دوپامینی نیگرواستریاتال نقش مهمی در این رابطه دارد. Kim و همکاران (۱۹۹۹) گزارش کردند که آنتاگونیست های گیرنده NMDA، رفتار القا شده بالا رفتن از ارتفاع (climbing) توسط آپومورفین را هم درموش های زررینه و هم درموش های غیر زررینه مهار می کنند (۲۰). آنتاگونیست های غیر رقابتی به کار رفته شده در این مطالعه MK-801، کتامین، دکستروفان، دکسترومتورفان و آنتاگونیست رقابتی به کار گرفته شده AP5 بود. نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می دهد که گیرنده های NMDA در تعدیل عملکرد دوپامینی در سطح گیرنده های پس سیناپسی نقش دارند. در مطالعه دیگر که توسط گروه Uzbay (۲۰۰۰) انجام شد اثر مهار کننده های گیرنده NMDA بر فعالیت لوکوموتور القاء شده توسط کوکائین در موش مورد بررسی قرار گرفت. مهار کننده های گیرنده NMDA که در این مطالعه به کار گرفته شد MK801 و کتامین بود که هر دو به طور وابسته به مقدار، فعالیت لوکوموتور القاء شده توسط کوکائین در موش ها را خنثی کردند (۲۱). Dall-Olio و همکاران نیز (۲۰۰۰) گزارش نمودند که تجویز آنتاگونیست غیر رقابتی گیرنده NMDA، MK-801 درافزایش فعالیت نرینگی (grooming) القاء شده توسط

آپومورفین در حیواناتی که به طور مزمن هالوپریدول دریافت می کنند باعث افزایش حساسیت برای پاسخ بوکشیدن (sniffing) در مقایسه با گروه شاهد می شود، در صورتی که در حیواناتی که به طور مزمن هالوپریدول به همراه مقادیر بالای اسید اسکوربیک دریافت نموده باشند، تقویت بیشتری در رفتار (sniffing) نسبت به گروه هالوپریدول تنها ظاهر می شود (۸). این یافته، مربوط به افزایش محل اتصال هالوپریدول در سطح گیرنده های D2 دوپامینی نبوده و احتمالاً مربوط به عملکرد اسید اسکوربیک در سطح این گیرنده است. نتایج مطالعه فوق با نتایج مطالعه حاضر هم خوانی دارد؛ به طوری که در آزمون لیس زدن القاء شده با آپومورفین، اسید اسکوربیک رفتار کلیشه ای لیس زدن را با مکانیسم گیرنده های D2 دوپامینی مهار می کند.

اسید اسکوربیک هم چنین انتقال گلوتماترژیک در نواستریاتوم را تعدیل می کند. در حقیقت اسید اسکوربیک با تسهیل آزاد شدن گلوتمات به طور غیرمستقیم با اثر دوپامین مخالفت می کند (۳، ۴، ۱۵). اسید اسکوربیک هم چنین ممکن است کانال های دریچه دار NMDA را مهار کند (۴، ۱۵). تداخل بین سیستم گلوتماترژیک و دوپامینرژیک در مطالعات مختلف نشان داده شده است؛ به طور مثال، در سیستم عصبی مرکزی، برجستگی گلوتماترژیک کورتیکال به ساختمان های خارج هرمی و لیمبیک با تراکم زیاد گیرنده NMDA وجود دارد (۱۶). فعال شدن گیرنده های NMDA در این نواحی موجب آزاد شدن دوپامین در استریاتوم و سیستم لیمبیک می شود (۱۷، ۱۸). گروه Vasiliadis و همکاران (۱۹۹۹) تداخل بین گیرنده های دوپامینی و گلوتمات پس از تجویز آنتاگونیست های گیرنده NMDA را گزارش کردند (۱۹). در این مطالعه، اثر تجویز تحت مزمن آنتاگونیست گیرنده NMDA، MK 801 و CPP بر فعالیت گیرنده های دوپامینی D1 و

خنثی نمودن گیرنده‌های NMDA را دارد (۱۵،۴)، تعدیل رفتار لیس‌زدن القاء‌شده توسط آپومورفین ممکن است از طریق مکانیسم‌های وابسته به مهار گیرنده NMDA واسطه‌گری شود.

آگونیست گیرنده D1 دوپامینی، SKF 38393 و هم‌چنین آگونیست مختلط گیرنده‌های D1/D2 دوپامینی، آپومورفین موثر می‌باشد ولی پاسخ لوکوموتور به آگونیست انتخابی گیرنده D2 دوپامینی، quinpirol را کاهش می‌دهد (۲۲). نظریه این که اسیداسکوربیک توانایی

فهرست منابع

1. Stamford J.A, Isaac D, Hicks C.A, Ward M.A, Osborne D.J, O'Neill M.J. Ascorbic acid is neuroprotective against global ischaemia in striatum but not hippocampus: histological and voltammetric data, *Brain Res.* 1999; 835: 229-240.
2. Stamford J.A, Kruk Z.L, Millar J. Regional differences in extracellular ascorbic acid levels in the rat brain determined by high speed cyclic voltammetry. *Brain Res.* 1984; 299: 289-29.
3. Rebec G.V, Pierce R.C. A vitamin as neuromodulators: ascorbate release into the extracellular fluid of the brain regulates dopaminergic and glutamatergic transmission, *Prog. Neurobiol.* 1994; 43: 537-565.
4. Gardiner T.W, Armstrong-James M, Caan A.W, Wightman R.M, Rebec G.V. Modulation of neostriatal activity by iontophoresis of ascorbic acid. *Brain Res.* 1985; 344: 81-185.
5. Ewing A.G, Alloway K.D, Curtis S.D, Dayton M.A, Wightman R.M, Rebec G.V. Simultaneous electrochemical and unit recording measurements: characterization of the effects of D-amphetamine and ascorbic acid on neostriatal neurons. *Brain Res.* 1983; 261: 101-108.
6. Gulley J.M, Rebec G.V. Modulatory effects of ascorbat, alone or with haloperidol, on a lever-release conditioned avoidance response task, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 63: 125-129
7. Miquel M, Aguilar M.A, Aragon M.G. Ascorbic acid antagonizes ethanol-induced locomotor activity in the open-field, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1999; 62: 361-366.
8. Pierce J. Chronic ascorbat potentiates the effects of chronic haloperidol on behavioral supersensitivity but not D2 dopamine receptor binding, *Neuroscience.* 1991; 45: 373-378.
9. Costall B, Naylor R.J. The substantia nigra and stereotyped behavior. *Eur. J. Pharmacol.* 1972; 18: 95-106.
10. Kelly P.H, Seviour P.W, Iversen S.D. Amphetamine and apomorphine responses in the rat following 6-OHDA lesions of the nucleus accumbens, septi and corpus striatum. *Brain Res.* 1975; 94: 507-522.

11. Zarrindast M.R, Roushan-Zamir F, Amir-Rahmat F, Moslehi M. 1992, Potentiation of licking in rats by stimulation of both D1 and D2 dopamine receptors. *J. Psychopharmacol.* 1992; 6: 395-398.
12. Farzin D, Attarzadeh M. Influence of different histamine receptor agonists and antagonists on apomorphine-induced licking behavior in rat. *Eur. J. Pharmacol.* 2000; 404: 169-174.
13. Farzin D. Modification of naloxone-induced withdrawal signs by dextromethorphan in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 377: 35-42.
14. Zarrindast M.R, Farzin D. Nicotine attenuates naloxone-induced jumping behaviour in morphine-dependent mice. *Eur. J. Pharmacol.* 1996; 298: 1-6.
15. Enrico P, Mura M.A, Esposito G, Serra P, Migheli R, De-Natale G, et al. Effect of naloxone on morphine-induced changes striatal dopamine metabolism and glutamate, ascorbic acid and uric acid release in freely moving rats. *Brain Res.* 1998; 797: 94-102.
16. Singh N.A, Bush L.G, Gibb J.W, Hanson G.R. Role of N-methyl D-aspartate receptors in dopamine D1, but not D2, mediated changes in striatal and accumbens neurotensin systems, *Brain Res.* 1992; 571: 260-264.
17. Imperato A, Scrocco M.G, Bacchi S, Angelucci L. NMDA receptors and in vivo dopamine release in the nucleus accumbens and caudatus, *Eur. J. Pharmacol.* 1990; 187: 555-556.
18. Krebs M.O, Desce J.M, Kemel M.L, Gauchy C, Godeheu G, Cheramy A, et al. Glutamate control of dopamine release in the rat striatum: evidence for presynaptic N- methyl- D- aspartate receptors on dopaminergic nerve terminals, *J. Neurochem.* 1991; 56: 81-85.
19. Vasiliadis H, Elie R, Dewar K.M. Interaction between dopamine and glutamate receptors following treatment with NMDA receptor antagonists, *Eur. J. Pharmacol.* 1999; 386: 155-163.
20. Kim H.S, Rhee G.S, Oh S, Park W.K. NMDA receptor antagonists inhibit apomorphine-induced climbing behavior not only in intact mice but also in reserpine-treated mice, *Behav. Brain Res.* 1999; 100: 135-142.
21. Uzbay I.T, Wallis C.J, Lal H, Forster M.J. Effects of NMDA receptor blockers on cocaine-stimulated locomotor activity in mice, *Behav. Brain Res.* 2000; 108: 57-61.
22. Dall-Olio R, Gandolfi O, Gaggi R. Blockade of the serotonergic system counteracts the dizocilpine-induced changes in dopaminergic function, *Behav. Pharmacol.* 2000; 11: 29-36.