



JAMS

مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

دوره بیست و یک، شماره سه، خرداد و تیر ۱۳۹۷

journal homepage: <http://jams.arakmu.ac.ir>



مجله دانشگاه علوم پزشکی اراک

مقاله پژوهشی

دخالت گیرنده‌های اوپیوئیدی و آسکوربیک اسید در بهبود اضطراب ناشی از نیکوتین در موش‌های سوری نر بالغ

سنا البوغبیش^{۱*}، لطف الله خواجه پور^۱، مهناز کسمتی^۱

۱. گروه زیست شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: اضطراب یک پاسخ سازش یافته است که در واکنش به تنش‌های متعدد فیزیولوژیکی و محیطی ایجاد می‌شود. واضح است که دخالت سیستم‌های متعدد انتقال دهنده عصبی، نقش مهمی در فرآیند اضطراب دارد. ویتامین C، یک آنتی اکسیدان محلول در آب است که در بسیاری از واکنش‌های فیزیولوژیک بدن نقش دارد. از طرف دیگر، نیکوتین که دریافت آن با مصرف دخانیات در بدن افزایش می‌یابد، دارای یک اثر اضطراب‌زایی است. نالوکسان نیز به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی نقش مهمی در ایجاد حالات اضطرابی دارد. هدف از مطالعه حاضر، بررسی نقش ویتامین C توأم با نالوکسان بر اضطراب القا شده توسط نیکوتین بود.

مواد و روش‌ها: ۸۴ عدد موش سوری نر (30 ± 2 گرم) به طور تصادفی به دوازده گروه تقسیم شدند. آزمون اضطراب‌سنجی ۳۰ دقیقه بعد از تزریق داروها (درون صفاقی، ip) توسط دستگاه ماز به علاوه مرتفع انجام و به مدت ۵ دقیقه شاخص‌های اضطرابی، از جمله درصد تعداد ورود به بازوی باز و درصد زمان ماندن در بازوی باز، ثبت شد و مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: در این پژوهش، تزریق نیکوتین (0.8 میلی‌گرم بر کیلوگرم، ip) رفتار اضطرابی را افزایش داد. ویتامین C (80 میلی‌گرم بر کیلوگرم، ip) اضطراب ناشی از نیکوتین را بهبود بخشید. این اثر ویتامین C توسط مقدار بی‌اثر نالوکسان (4 میلی‌گرم بر کیلوگرم، ip) مهار گردید.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد ویتامین C در حضور گیرنده‌های اپیوئیدی، رفتار اضطرابی ناشی از نیکوتین را کاهش می‌دهد.

اطلاعات مقاله

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۹/۲۹

تاریخ پذیرش: ۹۷/۰۲/۱۹

تاریخ انتشار: ۹۷/۰۳/۰۱

واژگان کلیدی:

اضطراب

نالوکسان

نیکوتین

ویتامین C

*نویسنده مسئول:

سنا البوغبیش

آدرس پستی: ایران، اهواز، دانشگاه شهید

چمران اهواز، گروه زیست شناسی.

تلفن: +98 921 154 9421

نمابر:

E-mail: alsana1296@gmail.com

۱. مقدمه

اضطراب، نوعی حالت طبیعی است که در موقعیت‌های تهدید کننده تجربه می‌شود (۱). اختلالات اضطرابی پس از اسکیزوفرنی و افسردگی، شایع‌ترین اختلالات روحی-روانی می‌باشند، به طوری که میزان شیوع این اختلالات ۱۰ تا ۳۰ درصد برآورد شده و این میزان در زنان نسبت به مردان بیشتر گزارش شده است (۲، ۳). تاکنون حداقل ۴ زیر گروه از اختلالات اضطراب گزارش شده که شامل اختلال اضطراب عمومی، اختلال تشویشی، اختلال رعبی و اختلال پس از سانحه می‌باشد (۴). با این وجود، اختلالات اضطراب اغلب علائم مشترکی داشته که شامل مجموعه‌ای از علائم شناختی، فیزیولوژیکی و رفتاری است. از جمله مهم‌ترین علائم اختلالات اضطرابی می‌توان به افزایش فشار خون، فشردگی قفسه سینه، اشکال در تنفس، آشفته‌گی‌های روانی و عرق کردن اشاره کرد (۳، ۴). دستگاه‌های مختلف نورواندوکرینی سیستم عصبی مرکزی در رفتار اضطرابی دخالت دارند (۵). امروزه مشخص شده است که سیستم کولینرژیک مرکزی در تعدیل فرآیندهای مرتبط با اضطراب نقش دارد. استیل‌کولین از طریق گیرنده‌های نیکوتینی کولینرژیک در تنظیم فعالیت‌های مغزی متعددی از جمله انتشار انتقال دهنده‌های عصبی و تحریک پذیری عملکردهای رفتاری مانند شناخت، پاداش، حرکت و درد و در شرایط پاتولوژیک مانند بیماری‌های آلزایمر، پارکینسون، صرع، اضطراب، افسردگی، اوتیسم و اسکیزوفرنی نقش دارد (۶). امروزه مشخص شده است که نیکوتین و سیستم اوبیویدرژیک بر رفتار اضطرابی اثرات متفاوتی دارند و عمده این اثرات از طریق سیستم کولینرژیک اعمال می‌شود. نیکوتین در جوندگان اثرات مختلفی بر رفتار اضطرابی می‌گذارد (۶). مطالعات نشان داده که پپتیدهای اوبیویدی رفتاری‌های تدافعی را در آمیگدال و بخش خاکستری دورقناتی مهار می‌کنند، با این حال موجب کاهش اضطراب در هیپوکامپ می‌گردند (۷). در حال حاضر، اعتیاد به اپیوئیدهایی مانند مورفین، از مهم‌ترین معضلات جوامع بشری محسوب

می‌گردد. بر اساس برخی از مطالعات صورت گرفته در زمینه مصرف مزمن این مواد، تزریق سیستمیک مورفین و یا سایر آگونیست‌های گیرنده μ اوبیویدی سبب کاهش رفتارهای اضطرابی می‌شود، این در حالی است که آنتاگونیست‌های این گیرنده، نظیر نالوکسان و نالتروکسان، تمایل به ایجاد پاسخ اضطرابی دارند (۸).

هم‌چنین گزارش شده است بسیاری از علائم ترک مورفین که منجر به بروز اضطراب شدید و برخی از اختلالات فیزیکی می‌شوند مربوط به فعال شدن مناطقی از مغز شامل لوکوس سرلئوس، ناحیه تگمنتوم شکمی، هیپوتالاموس و ناحیه خاکستری دور قنات می‌باشد (۹). ویتامین C (اسکوربیک اسید)، یک آنتی-اکسیدان محلول در آب است که در بسیاری از واکنش‌های فیزیولوژیک بدن نقش دارد. در PH فیزیولوژیک اسکوربیک اسید به شکل آنیون تک ظرفیتی و فرم آندوژن خود به نام اسکوربات وجود دارد. مطالعات مختلف نشان داده است که در انتقال دوپامین و گلوتامات، اسکوربات به عنوان تعدیل کننده در مغز عمل می‌کند. ویتامین C در دوزهای پایین می‌تواند اثرات شبه مورفین داشته باشد، با این حال هنوز نقش دقیق این ویتامین و تأثیر دوزهای مختلف آن بر سیستم اضطرابی شناسایی نشده است (۱۰). مطالعات پیشین اثر اضطراب‌زایی نیکوتین در دوزهای مشخص و هم‌چنین اثر ضد اضطرابی ویتامین C را گزارش نموده‌اند. هم‌چنین با توجه به این‌که تحریک گیرنده‌های اوبیویدی اثرات ضد اضطرابی دارد، با این وجود، تاکنون دخالت این گیرنده‌ها در اثرات ضد اضطرابی ویتامین C بر اضطراب ناشی از نیکوتین مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین در این مطالعه برهم‌کنش ویتامین C و گیرنده‌های اوبیویدی در اضطراب ناشی از نیکوتین مورد بررسی قرار گرفت.

۲. ملاحظات اخلاقی

تحقیق حاضر حاصل کار پژوهشی در قالب پایان نامه کارشناسی ارشد فیزیولوژی می‌باشد و بر اساس منشور و

موازن اخلاقی تدوین شده توسط معاونت پژوهشی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری به شماره ۲۵۷۵۸۰۳ در سال ۱۳۹۰ انجام شده است.

۳. مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی، از ۸۴ سر موش سوری نر بالغ (ویستار) در محدوده وزنی 28 ± 2 گرم استفاده شد. حیوانات در دمای 23 ± 2 درجه سانتی‌گراد به صورت انفرادی در قفس‌های مخصوص جوندگان نگهداری شدند. شرایط نور به صورت چرخه ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی به طور ثابت تامین شد و آب و غذای مناسب به میزان کافی در دسترس حیوانات قرار داشت.

حیوانات به طور تصادفی به دوازده گروه هفت‌تایی تقسیم شدند؛ گروه شاهد (دریافت کننده سالین)، گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف نیکوتین (۰/۵ و ۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف ویتامین C (۴۰، ۸۰ و ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف نالوکسان (۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف ویتامین C (۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به اضافه نیکوتین (۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و همچنین گروه‌های دریافت کننده مقادیر مختلف نالوکسان (۲ و ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به اضافه ویتامین C (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و نیکوتین (۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم).

تمامی داروها قبل از تزریق در سرم فیزیولوژی حل شده و در حجم ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر به صورت درون صفاقی به حیوانات تزریق می‌گردید.

در تزریق‌های دو و سه‌تایی، تزریق با فواصل ۱۵ دقیقه انجام می‌شد. مقدار اولیه هر دارو با بررسی منابع مختلف در نظر گرفته شد. ۳۰ دقیقه بعد از آخرین تزریق رفتار اضطرابی حیوانات ارزیابی می‌گردید. جهت ارزیابی میزان اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه مرتفع استفاده شد.

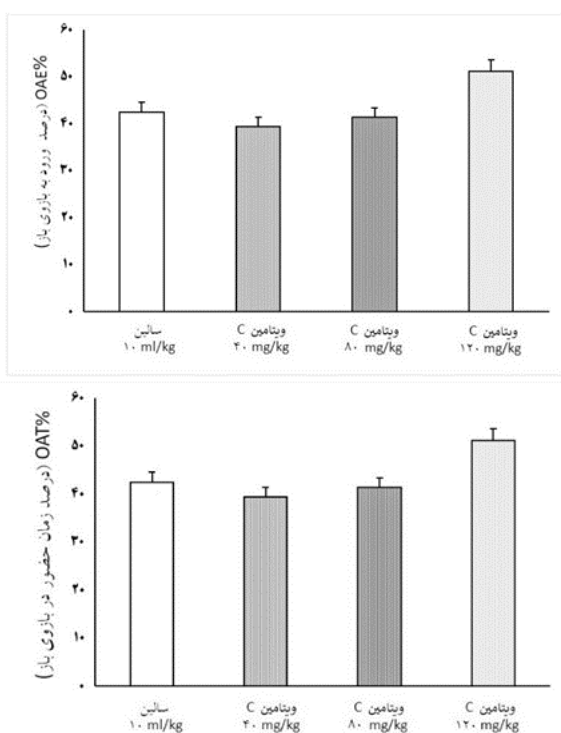
ماز بعلاوه مرتفع

برای سنجش اضطراب از مدل رفتاری ماز بعلاوه مرتفع استفاده شد. آزمون ماز بعلاوه مرتفع یکی از آزمون‌هایی است که برای شناسایی اثرات اضطراب‌زایی و اضطراب‌زدایی داروها مورد استفاده قرار می‌گیرد. اساس این ارزیابی مدل پلوو فایلاست بر پایه دو گزینه طراحی شده است: یکی حس جستجوگرانه جوندگان و دیگری احتراز از محیط‌های باز و روشن. این ابزار از جنس پلاستیک و دارای چهار بازو به شکل علامت بعلاوه (+) است. ابعاد بازوی باز و بسته 40×7 سانتی‌متر است که در دو طرف و انتهای بازوی بسته دیوارهایی به بلندی ۱۰ سانتی‌متر قرار دارد. برای جلوگیری از سقوط موش‌های صحرایی، در دو طرف و انتهای بازوی باز دیوارهای به ارتفاع یک سانتی‌متر تعبیه شده است. ماز به وسیله پایه‌هایی در ارتفاع ۴۰ سانتی‌متر از سطح زمین قرار می‌گیرد. موش‌ها درون محدوده مرکزی و رو به یک بازوی باز قرار می‌گرفتند. نور مناسب به وسیله یک لامپ ۱۰۰ وات که در ارتفاع ۱۲۰ سانتی‌متری از مرکز ماز قرار داشت، تأمین می‌شد. در مدت پنج دقیقه‌ای که حیوان آزادانه در قسمت‌های مختلف ماز حرکت می‌کرد، تعداد دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز و بسته می‌شد و همچنین مدت زمانی که حیوان در بازوها سپری می‌کرد، ثبت می‌شد. به عنوان شاخص‌های اضطراب‌سنجی، درصد ورود به بازوی باز نسبت به کل ورود به بازوها (%OAE) و درصد زمان ماندن در بازوی باز نسبت به کل بازوها (%OAT) محاسبه گردید. افزایش این دو شاخص نشان دهنده کاهش اضطراب در این آزمون است. در همه آزمایش‌ها درصد زمان حضور در بازوی باز و درصد ورود به بازوی باز به عنوان ملاک رفتار اضطرابی اندازه‌گیری شد (۱۱).

۴. یافته‌ها

۴-۱- اثر تزریق نیکوتین بر شاخص‌های اضطرابی در این آزمایش سه گروه حیوان برای بررسی اثر نیکوتین بر شاخص‌های اضطرابی در دستگاه ماز بعلاوه مرتفع مورد

دریافت کننده سالین مقایسه شدند. آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی داری برای شاخص های OAT % و OAE % به ترتیب با مقادیر $F(3 \text{ و } 18) = 5/87, p > 0/05$ و $F(3 \text{ و } 24) = 7/49, p > 0/05$ ویتامین C و سالین وجود ندارد (نمودار ۲). عدم تفاوت معنی داری در هر دو شاخص نشان دهنده بی اثر بودن این مقادیر ویتامین C به تنهایی بر رفتار اضطرابی است.

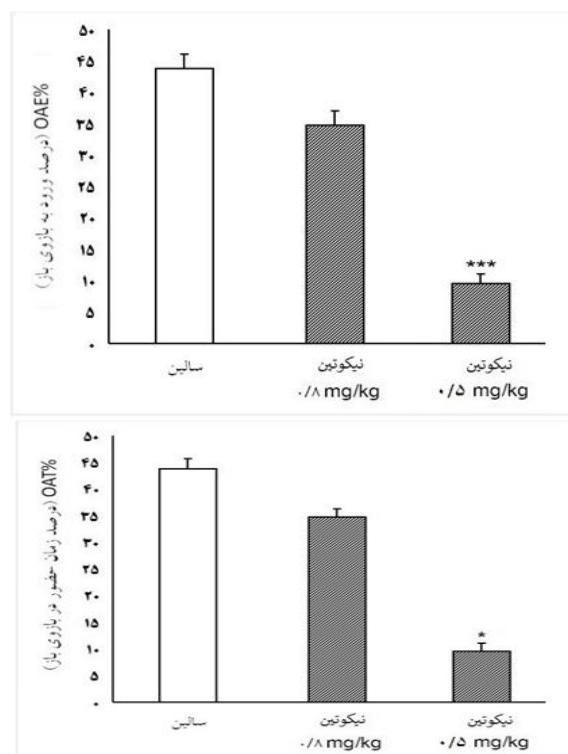


نمودار ۲. اثر تزریق ویتامین C بر رفتار اضطرابی با استفاده از دستگاه مز بلاوه مرتفع؛ OAT%: درصد زمان حضور در بازوی باز نسبت به کل بازوها، OAE%: درصد ورود به بازوی باز نسبت به کل بازوها. هر ستون معرف میانگین \pm انحراف معیار برای هر گروه ($n=7$) است.

۳-۴ اثر تزریق ویتامین C در حضور نیکوتین بر شاخص های اضطرابی

در این بخش به منظور پیدا کردن مقدار موثر ویتامین C بر کاهش اثر اضطراب زایی نیکوتین سه گروه حیوانات مورد استفاده قرار گرفتند. یک گروه نیکوتین ($0/8$ میلی گرم بر کیلوگرم، ip) و دو گروه مقادیر مختلف ویتامین C (40 و 80 میلی گرم بر کیلوگرم، ip) + نیکوتین ($0/8$ میلی گرم بر کیلوگرم، ip) دریافت کردند و با گروه دریافت کننده نیکوتین

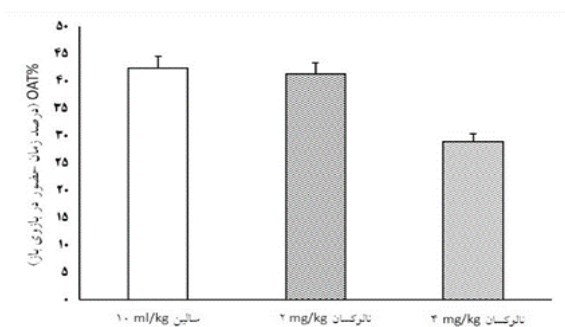
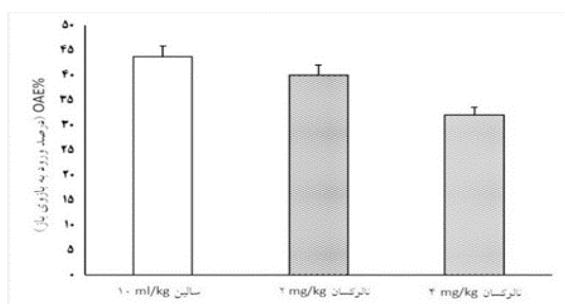
استفاده قرار گرفتند. یک گروه سالین ($0/8$ میلی لیتر بر کیلوگرم، ip) و دو گروه مقادیر مختلف نیکوتین ($0/5$ و $0/8$ میلی گرم بر کیلوگرم، ip) دریافت نمودند. آنالیز واریانس یک طرفه، تفاوت معنی داری را برای شاخص های OAT % و OAE % به ترتیب با مقادیر $F(2 \text{ و } 18) = 4/45, p < 0/05$ و $F(2 \text{ و } 18) = 9/74, p < 0/01$ نشان داد. آزمون تکمیلی توکی نشان داد که مقدار $0/8$ میلی گرم نیکوتین در هر دو شاخص بیشترین تفاوت را با گروه کنترل (سالین) دارد (به ترتیب $p < 0/05$ و $p < 0/01$) که نشان دهنده اضطراب زایی این مقدار نیکوتین است (نمودار ۱).



نمودار ۱. اثر نیکوتین در ایجاد اضطراب با استفاده از دستگاه مز بلاوه مرتفع؛ OAT%: درصد زمان حضور در بازوی باز نسبت به کل بازوها، OAE%: درصد ورود به بازوی باز نسبت به کل بازوها. هر ستون معرف میانگین \pm انحراف معیار برای هر گروه ($n=7$) است. * $p < 0/05$ و *** $p < 0/001$ در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین است.

۲-۴ اثر تزریق ویتامین C بر شاخص های اضطرابی در این آزمایش، سه گروه حیوان برای بررسی اثر ویتامین C بر شاخص های اضطرابی مقادیر مختلف این ویتامین (40 ، 80 و 120 میلی گرم بر کیلوگرم، ip) را دریافت نموده و با گروه

مقایسه شدند. آنالیز یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی داری برای شاخص‌های OAT% و OAE% به ترتیب با مقادیر $F(1, 24) = 5.87$, $p < 0.01$ و $F(2, 18) = 1.28$, $p < 0.05$ بین گروه‌های دریافت کننده نالوکسان و سالین وجود ندارد (نمودار ۴). عدم تفاوت معنی داری هر دو شاخص نشان دهنده بی‌اثر بودن این مقادیر نالوکسان به تنهایی بر رفتار اضطرابی است.

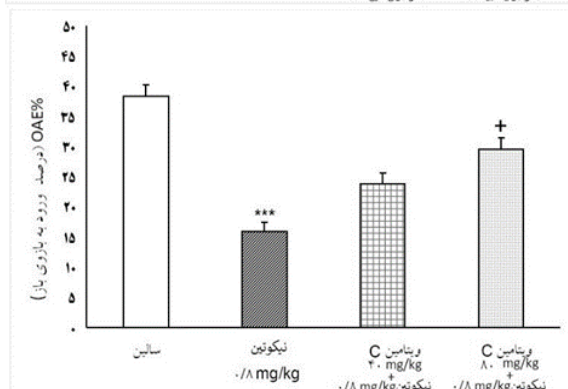
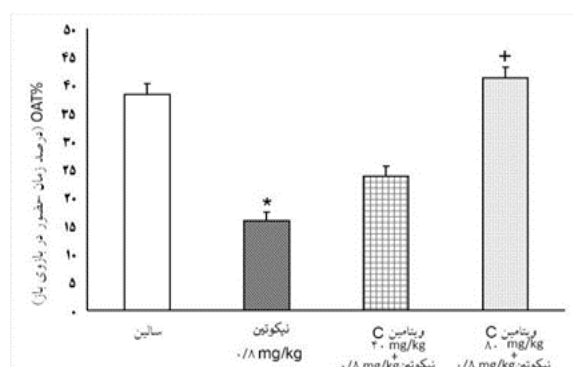


نمودار ۴. اثر تزریق نالوکسان بر رفتار اضطرابی با استفاده از دستگاه مز بلاوه مرتفع؛ OAT%: درصد زمان حضور در بازوی باز نسبت به کل بازوها، OAE%: درصد ورود به بازوی باز نسبت به کل بازوها. هر ستون معرف میانگین \pm انحراف معیار برای هر گروه ($n=7$) است.

۴-۵- اثر تزریق ویتامین C توأم با نالوکسان در حضور نیکوتین بر شاخص‌های اضطرابی

در این آزمایش سه گروه حیوان برای بررسی اثر ویتامین C توأم با نالوکسان بر اضطراب ناشی از نیکوتین، سه گروه حیوانات مورد استفاده قرار گرفتند. یک گروه دریافت کننده ویتامین C (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) + نیکوتین (۰/۸ میلی گرم بر کیلوگرم) و دو گروه مقادیر مختلف نالوکسان (۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم) + ویتامین C (۸۰ میلی گرم بر کیلوگرم) دریافت کردند. آنالیز یک طرفه نشان داد تفاوت معنی داری برای

مقایسه شدند. آنالیز یک طرفه نشان داد که تفاوت معنی داری برای شاخص‌های OAT% و OAE% به ترتیب با مقادیر $F(1, 24) = 5.87$, $p < 0.01$ و $F(3, 24) = 7.49$ بین گروه‌های مورد آزمایش وجود دارد. آزمون تکمیلی توکی نشان داد که مقدار ویتامین C (۰/۸ میلی گرم بر کیلوگرم) + نیکوتین (۰/۸ میلی گرم بر کیلوگرم) در هر دو شاخص بیشترین تفاوت را با گروه نیکوتین دارد که نشان دهنده اثر ضد اضطرابی این مقدار ویتامین C است (نمودار ۳).



نمودار ۳. اثر تزریق ویتامین C بر اضطراب ناشی از نیکوتین با استفاده از دستگاه مز بلاوه مرتفع؛ OAT%: درصد زمان حضور در بازوی باز نسبت به کل بازوها، OAE%: درصد ورود به بازوی باز نسبت به کل بازوها. هر ستون معرف میانگین \pm انحراف معیار برای هر گروه ($n=7$) است. $p < 0.05^*$ و $p < 0.01^{***}$ در مقایسه با گروه دریافت کننده سالین و $p < 0.05^+$ در مقایسه با گروه دریافت کننده نیکوتین ۰/۸ است.

۴-۴- اثر تزریق نالوکسان بر شاخص‌های اضطرابی
در این آزمایش سه گروه حیوان برای بررسی اثر نالوکسان بر شاخص‌های اضطرابی، مقادیر مختلف نالوکسان (۲ و ۴ میلی گرم بر کیلوگرم، ip) را دریافت نموده و با گروه

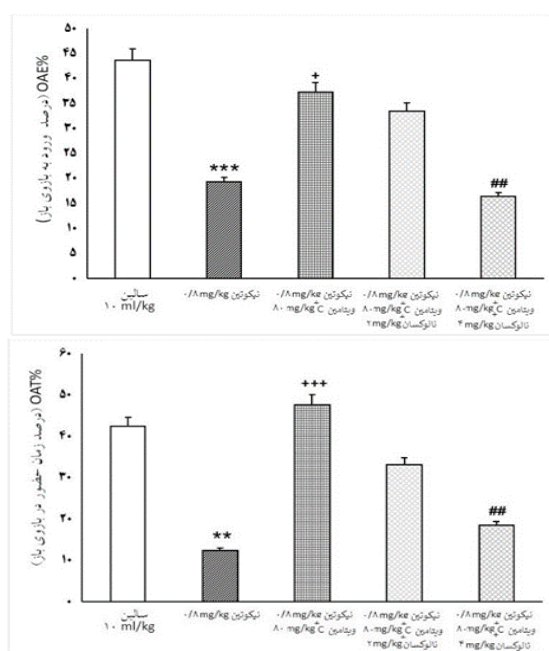
ماز بعلاوه مرتفع شود. این نتایج نشان می‌دهد که نیکوتین در این مقدار می‌تواند سبب القای حالات اضطرابی در موش‌های سوری شود.

در این رابطه، زرین دست و همکاران (۲۰۰۰) اثر اضطراب‌زایی نیکوتین را در موش سوری گزارش نموده‌اند. در این مطالعه تزریق مرکزی مکامیل‌امین، آنتاگونیست گیرنده نیکوتینی، در EPM اثر نیکوتین را کاهش داد، در حالی که تزریق محیطی کلونیدین (آگونیست گیرنده‌های آلفا دو آدرنژیک) و یوهیمین (آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا دو آدرنژیک) اثری بر رفتار اضطرابی ایجاد شده توسط نیکوتین نداشتند (۱۲).

پیری و همکاران (۲۰۱۲) نشان دادند که تزریق درون صفاقی نیکوتین در مقدار زیاد اثر اضطراب‌زایی دارد. هم‌چنین تزریق مرکزی L-آرژینین (پیش ماده نیتریک اکساید NO) و NAME-L (مهارکننده آنزیم نیتریک اکساید سنتاز NOS) باعث ایجاد اثرات اضطرابی در موش کوچک آزمایشگاهی می‌شود و تزریق صفاقی مقدار کم نیکوتین پیش از تزریق مرکزی این دو، پاسخ‌های اضطرابی داروها را مهار می‌کند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که نیکوتین و سیستم نیتریک اکساید در هیپوکامپ پشتی رفتار اضطرابی را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بین آن‌ها نیز بر هم‌کنش پیچیده‌ای وجود دارد (۱۱). هم‌چنین گزارش شده است که تزریق محیطی نیکوتین در موش صحرایی اثرات ضد اضطرابی، اضطراب‌زا و بی اثر بر روی اضطراب دارد (۱۳). هم‌چنین اثر تزریق ویتامین C بر شاخص‌های اضطرابی نشان داد که ویتامین C به تنهایی تأثیری بر شاخص‌های اضطرابی ندارد. این در حالی است که کاربرد ویتامین C (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) همراه با نیکوتین موجب بهبود شاخص‌های اضطرابی در دستگاه ماز بعلاوه مرتفع شد که نشان دهنده‌ی اثر ضد اضطرابی این مقدار ویتامین C است.

گوتام و همکاران در پژوهشی گزارش دادند که استفاده از آنتی‌اکسیدان‌هایی مثل ویتامین E و C در بیماران مبتلا به اختلالات اضطرابی منجر به افزایش سطوح آنتی‌اکسیدانی به

شاخص‌های OAT% و OAE% به ترتیب با مقادیر $p < 0.001$, $F(3, 4) = 8.38$ و $p < 0.001$, $F(3, 4) = 10.42$ بین گروه‌های مورد آزمایش وجود دارد. آزمون تکمیلی توکی نشان داد که مقدار نالوکسان (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + ویتامین C (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + نیکوتین (۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) در هر دو شاخص بیشترین تفاوت را با گروه دریافت‌کننده ویتامین C (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) + نیکوتین (۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) دارد (نمودار ۵).



نمودار ۵. اثر تزریق توام ویتامین C و نالوکسان بر اضطراب ناشی از نیکوتین؛ OAT%: درصد زمان حضور در بازوی باز نسبت به کل بازوها، OAE%: درصد ورود به بازوی باز نسبت به کل بازوها. هر ستون معرف میانگین \pm انحراف معیار برای هر گروه ($n=7$) است. $p < 0.001###$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده نیکوتین (۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به اضافه ویتامین C (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) می‌باشد، $p < 0.05^*$ و $p < 0.001^{+++}$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده نیکوتین (۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و $p < 0.001^{***}$ در مقایسه با گروه دریافت‌کننده سالین است.

۵. بحث

اثر تزریق نیکوتین بر شاخص‌های اضطرابی نشان داد که نیکوتین در مقدار ۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم می‌تواند باعث کاهش مدت زمان حضور و تعداد ورود به بازوی باز در دستگاه

مرکزی دوپامینی مهار می‌کند. به نظر می‌رسد قسمتی از این اثر تعدیلی ویتامین C از طریق مکانیسم‌های گلوتاماترژیک واسطه‌گری شود (۱۶).

۶. نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج این تحقیق نشان داد که نیکوتین در مقدار ۰/۸ میلی‌گرم بر کیلوگرم موجب القای اضطراب در موش‌های سوری شد. در مقابل، کاربرد ویتامین C (۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب بهبود اضطراب ایجاد شده توسط نیکوتین می‌شود. در حالی‌که استعمال نالوکسان ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم توام با ویتامین C ۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اثر ضد اضطرابی ویتامین C را کاهش داد. بنابراین براساس یافته‌های این تحقیق به نظر می‌رسد که ویتامین C اضطراب ناشی از نیکوتین را کاهش می‌دهد، از طرف دیگر، احتمالاً گیرنده‌های اپیویدی در این اثر ویتامین C دخالت دارند.

۷. تقدیر و تشکر

هزینه تحقیقات از محل اعتبارات پژوهانه شماره ۹۶/۳/۲/۱۳۱۰۳ معاونت پژوهشی دانشگاه شهید چمران اهواز تامین گردیده است. همکاری معاونت محترم پژوهشی در انجام این طرح قابل تقدیر است.

۸. سهم نویسندگان

تمامی نویسندگان معیارهای استاندارد نویسندگی بر اساس پیشنهادات کمیته بین‌المللی ناشران مجلات پزشکی را دارا بودند.

۹. تضاد منافع

بدین‌وسیله نویسندگان تصریح می‌نمایند که هیچ‌گونه تضاد منافی در خصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

صورت تجربی شده و علائم اضطراب و افسردگی به صورت معنی‌داری کاهش یافته بود که نشان از تأثیر ویتامین C و E در کاهش اضطراب دارد (۹).

فردوسی و همکاران گزارش دادند که ویتامین C به تنهایی منجر به کاهش اضطراب شده و کاربرد توام این ویتامین به همراه پروژسترون، موجب تقویت اثرات ضد اضطرابی پروژسترون می‌شود (۳).

الویر و همکاران گزارش دادند که مصرف خوراکی مکمل ویتامین C در ۴۲ دانش‌آموز دبیرستانی موجب کاهش سطوح اضطراب شد و گزارش دادند که یک رژیم غذایی غنی از ویتامین C ممکن است کمک موثری برای درمان پزشکی و روان‌شناختی اضطراب و بهبود عملکرد تحصیلی باشد (۱۴).

اثر تزریق نالوکسان به تنهایی تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های اضطرابی نشان نداد. در حالی‌که کاربرد نالوکسان توام با ویتامین C توانست اثر ویتامین C را در بهبود اضطراب ناشی از نیکوتین کاهش دهد.

در این رابطه، بلزونگ و همکاران نشان دادند که نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اپیویدی به تنهایی هیچ‌گونه اثری ضد اضطرابی نداشته، در حالی‌که زمانی که به همراه داروهای ضد اضطراب به کار گرفته می‌شود توانایی اثرات ضد اضطراب را تقویت می‌کند (۱۵).

ساندرو و همکاران نشان دادند با وجود این‌که نالوکسان هیچ‌گونه اثر ذاتی ندارد، ولی با تعدیل گیرنده‌های NK3 و سیستم اپیویدی درون زاد، در کنترل اضطراب تجربی دخیل است. این داده‌ها مطابق با سایر مشاهدات تجربی است که نشان می‌دهد این آنتاگونیست‌های غیر وابسته به مواد مخدر غیرفعال هستند و اثرات دوزهای مؤثر برخی داروهای ضد اضطراب مانند دیازپام، کلدایازپوکساید و بوسپیرون را در این پارادایم تجربی افزایش می‌دهد (۶).

فرزین و همکاران گزارش دادند که تجویز مزمن آسکوربیک اسید، نشانه‌های سندروم محرومیت ناشی از نالوکسان در خوکیچه‌های هندی وابسته به مورفین را از طریق مکانیسم‌های

References

1. Nasrin H., Fatemeh J. Effect of hydroalcoholic extract of *Ocimum basilicum* on anxiety in male rats. *Scientific research applied biology*. 2014; 5(2): 28-40.
2. Bystritsky A., Sahib S., Khalsa, Michael E., Cameron and Schiffman J. *Current Diagnosis and Treatment of Anxiety Disorders*. Pharmacy and thraputics. 2013; 38(1): 30-38, 41-44, 57.
3. Ferdowsi K., Hatami H., Dehghan G. Evaluation the Simultaneous Effects of Progesterone and Vitamin C on Anxiety in Male Wistar Rats. *Armaghanedanesh*. 2015; 20 (6) :516-525.
4. Matthias R. Assessment of patient-reported symptoms of anxiety. *Dialogues Clinical Neuroscience*. 2014; 16(2): 197-211.
5. Bergink V., van Megen HJ., Westenberg HG. Glutamate and anxiety *Neuropsychopharmacol*. 2004; 14(3):175-83.
6. Norikazu K., Yuka., Fumihiro S. Nicotine Effects and the Endogenous Opioid System. *Pharmacological Science*. 2014; 125: 117-124.
7. Pierre-Eric L, and Brigitte L. Opioid receptors: distinct roles in mood disorders. *Trends Neuroscience*. 2013; 36(3): 195-206.
8. Yaghoutpoor E, Kiasalari Z, Khalili M, Vahidi S. Combination Effect of Methadone and Haloperidol on Morphine Withdrawal-Induced Anxiety in Male Mice. *Journal of Babol University Medicine Science*. 2014; 16 (3) :41-42.
9. Gautam M., Agrawal M. Role of antioxidants in generalised anxiety disorder and depression. *Indian Journal of Psychiatry*. 2012; 54(3): 244-247.
10. Abbasmaleki Saied. The effect of vitamin C on expression of morphine-induced conditioned place preference in male mice. *Journal of Sabzevar University of Medical Sciences*. 2011; 19(2): 164-172.
11. Piri M., Nasehi M., Shahab Z., Zarrindast M.-R. "The effects of nicotine on nitric oxide induced anxiogenic-like behaviors in the dorsal hippocampus", *Neuroscience Letters*. 2012; 528: 93-98.
12. Mahmoudi M and Zarrindast MR "Effect of intracerebroventricular injection of GABA receptor agents on morphine-induced antinociception in the formalin test". *J Psychopharmacol*. 2002; 16(1): 85-91.
13. Hsu H. R., ChenT. Y., ChanMi. H., ChenH. "Acute effects of nicotine on restraint stress-induced anxiety-behavior, c-Fos expression, and corticosterone release in mice", *Pharmacology*. 2007; 566: 124-131.
14. Oliveira IJ., Souza VV. Effects of Oral Vitamin C Supplementation on Anxiety in Students: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 2015; 18(1):8-11.
15. Belzung C., Agmo A. Naloxone potentiates the effects of subeffective doses of anxiolytic agents in mice. *European Journal of Pharmacology*. 1997; 323 :133-136.
16. Paolo E., Mura G., Esposito A. Effect of naloxone on morphine-induced changes in striatal dopamine metabolism and glutamate, ascorbic acid and uric acid release in freely moving rats. *Brain Research*. 1998; 797(1): 9.

ORIGINAL RESEARCH

Involvement of Opioid Receptors and Ascorbic Acid in the Improvement of Anxiety-Induced Nicotine in Adult Male Mice

Sana Alboghobeish^{1*}, Lotfolah Khaje Pour¹, Mahnaz Kesmati¹

1. Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.

ARTICLE INFORMATION

Article history:

Received: 20 December 2017

Accepted: 09 May 2018

Published online: 22 May 2018

Keywords:

Anxiety

Naloxone

Nicotine

Vitamin C

* Corresponding Author:

Sana Alboghobeish; Department of
Biology, Shahid Chamran University of
Ahvaz, Ahvaz, Iran.

Tel: +98 921 154 9421

Fax:

Email: alsana1296@gmail.com

ABSTRACT

Background and Aim: Anxiety is an adaptation response that is created in response to multiple physiological and environmental stresses. It is clear that involvement of various neurotransmitter systems has important role in the anxiety process. Vitamin C is a water-soluble antioxidant that plays a role in many physiological reactions in the body. On the other hand, nicotine, which increases with tobacco intake, has an anxiogenic effect. Naloxone, as an opioid receptor antagonist, also plays an important role in the development of anxiety behavior. The aim of this study was to investigate the role of naloxone-co-administered vitamin C on anxiety induced nicotine.

Materials and Methods: 84 male mice (30 ± 2 gr) were randomly divided into 12 groups. Anxiety test was performed 30 minutes after intraperitoneal injection of drugs by an elevated plus maze apparatus for 5 minutes. Anxiety indices such as percentage of open arm entry (OAE%) and percentage of time staying in the open arm (OAT%) were recorded and evaluated.

Findings: In this research, injection of nicotine (0.8 mg/kg, ip) increased anxiety behaviors. Vitamin C (80 mg/kg, ip) improved the nicotine-induced anxiety. This effect of vitamin C was inhibited by ineffective dose of naloxone (4 mg/kg, ip).

Conclusion: It seems that vitamin C decreases anxiety behavior of nicotine in the presence of opioid receptors.

© Copyright (2018) Arak University of Medical Sciences

Cite this article as:

Alboghobeish S., Khaje Pour L., Kesmati M. Involvement of Opioid Receptors and Ascorbic Acid in the Improvement of Anxiety-Induced Nicotine in Adult Male Mice. J Arak Uni Med Sci. 2018; 21(3): 5-13.