

## اثر تزریق اسیدآسکوربیک در پوسته‌ی هسته‌ی آکومبیس بر دریافت غذا و وزن بدن موش‌های صحرایی نر

فیروزه بدره، مهدی عباس‌نژاد، فاطمه مسجدی

گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، نشانی مکاتبه‌ی نویسندگی مسئول: کرمان، انتهای بلوار ۲۲ بهمن، مجتمع دانشگاه شهید باهنر کرمان، دانشکده‌ی علوم، گروه زیست‌شناسی، کدپستی: ۷۶۱۶۹۱۴۱۱۱، فیروزه بدره،  
e-mail: Firuze.badre@yahoo.com

### چکیده

**مقدمه:** چندین فاکتور مختلف از جمله دوپامین بر جذب غذا و اشتها اثر می‌گذارند. ره‌ایش دوپامین از نورون‌های دوپامینرژیک با ره‌ایش اسیدآسکوربیک همراه است. هسته‌ی آکومبیس نیز به وسیله‌ی ارتباطات آناتومیکی مستقیم و غیر-مستقیم با هیپوتالاموس جانبی در کنترل رفتارهای تغذیه‌ای موثر است. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی تاثیر تزریق اسیدآسکوربیک در پوسته‌ی هسته‌ی آکومبیس بر دریافت غذا و وزن بدن موش‌های صحرایی نر بود. مواد و روش‌ها: در پژوهش حاضر، ۳۵ سر موش صحرایی نر از نژاد NMRI به ۵ گروه هفت‌تایی تقسیم شدند: گروه‌های کنترل، شاهد (دریافت‌کننده‌ی حلال) و اسیدآسکوربیک. پس از بی‌هوشی حیوانات، کانول‌گذاری دوطرفه در پوسته‌ی هسته‌ی آکومبیس با ویژگی‌های میلی‌متر  $AP = 1/7$ ، میلی‌متر  $LA = \pm 0/8$  از برگما و میلی‌متر  $DV = 5/6$  از سطح جمجمه انجام گرفت. بعد از یک هفته دوره‌ی بهبودی، اسیدآسکوربیک با سه دوز مختلف (۱۰، ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت) در سه گروه به صورت روزانه با حجم یک میکرولیتر و به مدت چهار روز تزریق گردید. میزان غذای دریافتی هر ۲۴ ساعت یک بار و تغییرات وزن پس از پایان دوره‌ی چهار روزه اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: تزریق دوزهای اسیدآسکوربیک (۱۰، ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت) به درون هسته‌ی آکومبیس، موجب کاهش معنی‌دار ( $P < 0/01$ ) دریافت غذا گردید. اگرچه به طور نسبی کاهش وزن بدن مشاهده شد، ولی در هیچ‌یک از دوزها این کاهش معنی‌دار نبود. نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌های پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد اسیدآسکوربیک در پوسته‌ی هسته‌ی آکومبیس، به احتمال زیاد با اثر بر مراکز کنترل سیری و گرسنگی در هیپوتالاموس در کنترل وزن و دریافت غذا نقش ایفا می‌کند.

### واژگان کلیدی: اسیدآسکوربیک، هسته‌ی آکومبیس، دریافت غذا، وزن بدن، موش صحرایی

دریافت مقاله: ۹۰/۷/۵ - دریافت اصلاحیه: ۹۰/۱۰/۲۸ - پذیرش مقاله: ۹۱/۱/۱۶

### مقدمه

کنترل عصبی هوموستاز انرژی بدن سازوکاری کلیدی است که حیوانات و انسان‌ها به وسیله‌ی آن تعادل انرژی طولانی مدت خود را تنظیم می‌نمایند. تغذیه، سوخت و ساز انرژی مرحله‌ای اساسی و حیاتی برای زندگی موجودات به‌ویژه انسان‌ها و در نتیجه بقای گونه‌هاست.<sup>۱</sup> در بیشتر جوامع، علاقه به حفظ بقا سبب گردیده توجه ویژه‌ای به

عوامل موثر بر تغذیه معطوف گردد. یکی از این عوامل دوپامین و گیرنده‌های مربوط به آن است که در اعمالی مانند کنترل تغذیه، تنظیم ترشحات برون‌ریز (بزاغ، عرق و ترشحات غدد مسیره‌های معده - روده‌ای)، تنظیم حرکات و سوخت و ساز اهمیت دارند.<sup>۱،۲</sup>

بررسی‌ها نشان داده‌اند ره‌ایش دوپامین از انتهای نورون‌های دوپامینرژیک، با ره‌ایش اسیدآسکوربیک همراه است.<sup>۲</sup> اسیدآسکوربیک با غلظتی بیش از ۲۵۰ میکروگرم در

کیلوگرم بافت تر، در بسیاری از مناطق مغز جلویی از جمله جسم مخطط، هیپوتالاموس، هیپوکامپ و هسته‌ی آکومبوس یافت شده است.<sup>۴</sup> پژوهش‌ها نشان داده‌اند جسم مخطط و هسته‌ی آکومبوس دو ساختار متفاوت هستند که در رهایش اسیدآسکوربیک القا شده توسط داروهای اعتیادآور، نقش دارند.<sup>۵</sup> در سال‌های اخیر، اسیدآسکوربیک نه تنها به عنوان آنتی‌اکسیدان بلکه به عنوان یک واسطه‌ی عصبی نیز در سیستم عصبی مرکزی معرفی شده است.<sup>۶</sup>

سازوکارهایی که طی آن‌ها، القا دارویی موجب افزایش سطح خارج سلولی اسیدآسکوربیک می‌شود، به خوبی شناخته نشده‌اند. برخی بررسی‌ها نشان داده‌اند سیستم‌های عصبی مختلفی از جمله سیستم‌های گلوتاماترژیک، کولینرژیک، سرتونرژیک و دوپامینرژیک ممکن است در رهایش مرکزی اسیدآسکوربیک دخیل باشند.<sup>۶-۹</sup> هسته‌ی آکومبوس، هدف بزرگ سیستم دوپامینی واقع در مزولنسفال است و در فرآیندهای پاداشی و انگیزشی شرکت می‌کند. به طور کلی، مدارهایی که از پری‌فروتال منشا می‌گیرند، همگی از این هسته عبور می‌کنند. هسته‌ی آکومبوس، ورودی‌های گلوتاماترژیک را از مناطق آلوکورتیکال (مجموعه‌ی آرکئو و پالئوکورتکس که در ارتباط با بویایی است) و پری-آلوکورتیکال (تشکیلات هیپوکامپی، قشر انتورینال و قشر بویایی) و به همان نسبت از مناطق پروایزوکورتیکال میانی (قشر سینگولی جلویی، قشر پری‌لیمبیک و قشر اینفرالیمبیک) و پروایزوکورتیکال جانبی دریافت می‌کند.<sup>۱۰</sup> همچنین، این هسته از مناطق بامی-شکمی، ورودی‌های دوپامینرژیک دریافت می‌دارد.<sup>۱۱</sup> کاربرد منظم آگونیست‌های دوپامینی به طور مستقیم و غیرمستقیم، سطح خارج سلولی اسیدآسکوربیک را در جسم مخطط افزایش داده و در هسته-ی آکومبوس نیز با چند درجه کمتر نسبت به جسم مخطط این افزایش مشاهده شده است.<sup>۱۲</sup> تزریق داخل صفاقی دی-آمفتامین سولفات (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) موجب افزایش غلظت آسکوربات در مایع خارج سلولی جسم مخطط شده است. همچنین، آمفتامین سطح خارج سلولی آسکوربات را در هسته‌ی آکومبوس افزایش داده، هر چند که شدت این افزایش به تدریج فروکش می‌کند. تزریق داخل صفاقی فنیل-اتیل‌آمین‌هیدروکلراید (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (محرک آزادسازی نوراپی‌نفرین و دوپامین، عملکرد شبه‌آمفتامین) به دنبال پارژیلین‌هیدروکلراید (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (مهارکننده‌ی انتخابی مونوآمین‌اکسیداز نوع B)، سطح خارج

سلولی آسکوربات را در جسم مخطط به میزان چشمگیری بالاتر از آن میزان کمی که در هسته‌ی آکومبوس دیده شده، افزایش داده است.<sup>۱۲</sup> تزریق داخل صفاقی آگونیست‌های دوپامینی Ly-141865 و Ly-163502 به میزان ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم با عملکرد مستقیم، سطح خارج سلولی آسکوربات را در دو ناحیه‌ی مغزی جسم مخطط و هسته‌ی آکومبوس افزایش داده است. در این مورد نیز اثر بر جسم مخطط چشمگیرتر بوده است.<sup>۱۲</sup> سطح خارج سلولی اسیدآسکوربیک مغزی می‌تواند توسط نوروترانسمیترهای دوپامینرژیک تنظیم شده و این تنظیم در ساختارهای مغزی مختلف حاوی دوپامین متفاوت است.<sup>۱۳</sup> همان‌طور که گفته شد آسکوربات (ویتامین C) در غلظت‌های بالا در جسم مخطط یافت شده، به طوری که ممکن است در فعالیت‌های رفتاری نقش داشته باشد.<sup>۱۳</sup> همچنین، پژوهش‌ها نشان داده‌اند موش‌هایی که دارای رژیم غذایی پرچرب به همراه مقادیر بالایی از مکمل-های اسیدآسکوربیک بوده‌اند در مقایسه با آنهایی که چنین مکمل‌هایی را دریافت نکرده‌اند، به طور معنی‌داری چربی کمتری را در بافت‌های خود انباشته‌اند.<sup>۱۴</sup>

با توجه به دخالت سیستم‌های دوپامینرژیک در کنترل تغذیه و رهایش اسیدآسکوربیک از انتهای نورون‌های دوپامینرژیک، و همچنین ارتباطات گسترده‌ی هسته‌ی آکومبوس با ساختارهای مختلف مغزی از جمله مراکز درگیر در تنظیم اشتها و رفتارهای تغذیه‌ای و از آنجا که پیرامون نقش اسیدآسکوربیک بر تغذیه، داده‌های دقیقی در دست نیست، طی پژوهش حاضر، اثر تزریق مرکزی اسیدآسکوربیک را به درون پوسته‌ی هسته‌ی آکومبوس بر میزان دریافت غذا و تغییرات وزن موش‌های صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت.

## مواد و روش‌ها

در بررسی حاضر، ۳۵ سر موش صحرایی بالغ نر در محدوده‌ی وزنی  $250 \pm 30$  گرم از نژاد NMRI مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات در قفس‌های استاندارد، تحت شرایط کنترل شده‌ی ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و درجه‌ی حرارت ۲۳-۲۵ درجه‌ی سلسیوس و بدون محدودیت در مصرف آب و غذا نگهداری می‌شدند. در تمام مراحل با حیوانات آزمایشگاهی بر اساس قانون مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی برخورد می‌شد.<sup>۵</sup>

گرفت. پس از تثبیت، با استفاده از دستگاه ویبریواسلایس، برش‌های ۲۰۰-۱۵۰ میکرونی از موضع کانول‌گذاری تهیه و پس از رنگ‌آمیزی نیسل، با استرئومیکروسکوپ مورد بررسی قرار می‌گرفت، داده‌های مربوط به حیواناتی که شاید کانول در منطقه‌ی مورد نظر از مغز آن‌ها قرار نگرفته بود، حذف و حیوان دیگری جایگزین می‌گردید.<sup>۱۹</sup>

حیوانات، در تمام مدت ۴ روزه‌ی آزمایش، به صورت انفرادی درون قفس‌های متابولیک (شرکت TSE - آلمان) قرار داشتند. هر روز پس از تزریق آسکوربیک اسید، حیوانات به قفس‌های متابولیک برگردانده می‌شدند و طی هر ۲۴ ساعت، میزان غذای مصرفی آنان به دقت سنجش و اندازه‌گیری می‌شد. کنترل غذای حیوان به این ترتیب بود که در هر روز ظرف غذای قفس متابولیک با مقدار مشخصی از غذا پر می‌شد و ۲۴ ساعت بعد مقدار غذای باقی‌مانده و مقدار غذایی که حیوان ریخته و به ظرف زیر قفس متابولیک هدایت شده بود، جمع آوری و وزن آن از مقدار اولیه کسر گردید، تا مقدار غذای مصرفی حیوان محاسبه شود. در مواردی که مدفوع حیوان و یا قطرات ادرار وارد غذای اضافی در داخل ظرف زیرین قفس می‌شد، پس از جدا کردن مدفوع و خشک کردن غذای اضافی، محاسبه‌ی مقدار غذای مصرفی انجام می‌گرفت. همچنین، حیوانات در شروع آزمایش و در پایان دوره‌ی ۴ روزه‌ی آزمایش، توسط ترازویی با دقت ۰/۰۱ گرم توزین شدند و به این ترتیب تغییرات وزن بدن حیوانات ثبت گردید. داده‌های به دست آمده از آزمایش به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد بیان شده‌اند. آنالیز داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS و توسط آزمون آنالیز واریانس یک طرفه انجام، و تفاوت‌های معنی‌دار میان گروه‌های مختلف توسط پس‌آزمون Tukey سنجیده گردید. مقدار  $P < 0.05$  به عنوان ملاک معنی‌دار بودن اختلاف در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

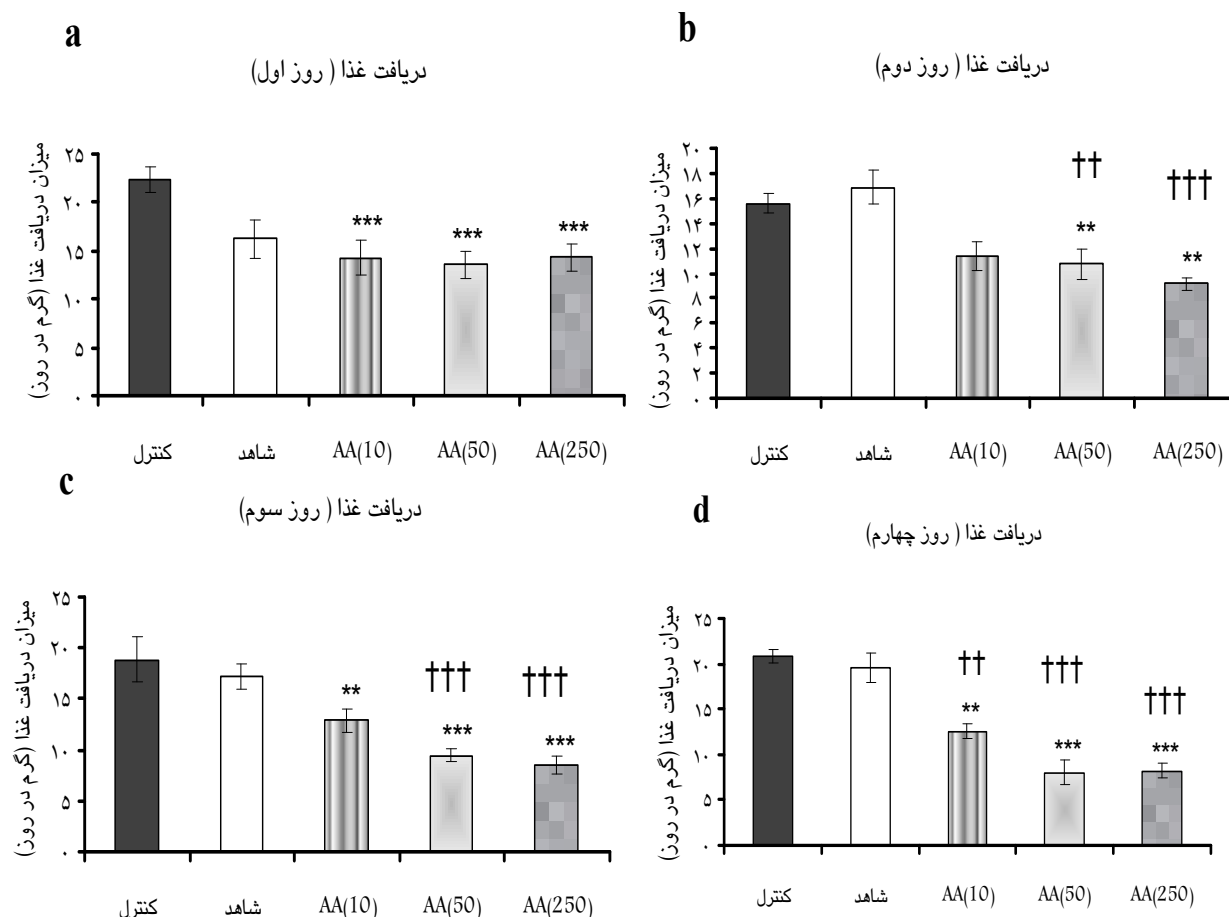
اسیدآسکوربیک در تمام دوزهای مورد استفاده، میزان مصرف غذا را کاهش داد و این کاهش در هر سه دوز، از همان روز اول آزمایش معنی‌دار بود. به این ترتیب که در روز اول، هر سه دوز مورد استفاده اختلاف معنی‌داری ( $P < 0.001$ ) در مقایسه با گروه کنترل داشتند (نمودار ۱، قسمت a). در روز دوم، گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دوزهای ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت با گروه کنترل اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) داشتند. همچنین، گروه دریافت‌کننده‌ی دوز ۵۰

حیوانات در ۵ گروه ۷ تایی به شرح زیر تقسیم‌بندی گردیدند: گروه کنترل (بدون تزریق)، گروه شاهد (دریافت-کننده‌ی حلال اسیدآسکوربیک) و گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک (۱۰، ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت). حیوانات با مخلوط کتامین هیدروکلراید ۱۰٪ (۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و زایلازین ۲٪ (۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با روش تزریق داخل صفاقی بی‌هوش شدند.<sup>۱۶</sup> سپس سر حیوان در دستگاه استریوتاکسی (شرکت Stoeling - آمریکا) قرار گرفت، پس از تنظیم Ear bars (میله-های که در گوش‌های حیوان قرار می‌گرفت) و Incisor bar یا Teeth bar (میله‌ای که در دهان حیوان، در قسمت دندان‌های پیشین قرار می‌گرفت) در ۳/۲ میلی‌متر زیر صفر، سر به حالت افقی در آمد و ثابت گردید. سپس به منظور حذف بافت‌های سطحی حد فاصل بین چشم‌ها تا ناحیه‌ی پشت سر و مشخص شدن نواحی برگما و لامبدا، موهای این ناحیه با قیچی برداشته شد و برشی مناسب در پوست سر با استفاده از تیغ اسکالپل شماره‌ی ۱۱ ایجاد گردید، سپس با استفاده از اطلس پاکسینوس و واتسون، نواحی مربوط به کانول‌گذاری دو طرفه‌ی پوسته‌ی هسته‌ی آکومینس با ویژگی‌های  $AP = 0.8 \pm$  میلی‌متر، از برگما و  $DV = 5/6$  میلی‌متر، از سطح جمجمه علامت‌گذاری گردید.<sup>۱۷</sup> پس از سوراخ کردن جمجمه، کانول راهنما به شماره‌ی ۲۲ روی منطقه‌ی مربوطه قرار داده شد و از سر سوزن ۲۷ به عنوان درپوش کانول تزریقی و برای تثبیت کانول‌ها از پیچ عینک و سیمان دندانپزشکی استفاده شد.

دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک (۲۵۰ میکروگرم بر رت و ۵۰، ۱۰) با استفاده از نرمال سالین (۰/۹٪ کلرید سدیم،  $pH = 7$ ) به عنوان حلال آماده گردید. در این پژوهش از اسیدآسکوربیک (شرکت E. Merck - آلمان) و کتامین هیدروکلراید ۱۰٪ و زایلازین ۲٪ (شرکت Alfasan - هلند) استفاده شد. تزریق دارو و حلال به کمک سرنگ هامیلتون یک میکرولیتری و با تکنیک پیش راندن حباب با استفاده از لوله پلی‌اتیلن شماره‌ی ۱۰ انجام شد. حجم تزریقی برابر با یک میکرولیتر و مدت تزریق یک دقیقه بود و تزریق به مدت چهار روز متوالی بین ساعات ۸ تا ۸:۳۰ صبح صورت می‌گرفت.<sup>۱۸</sup> در پنجمین روز آزمایش، حیوان کشته شده و مغز آن از جمجمه خارج و در محلول فرمالین ۱۰٪ برای تثبیت قرار داده می‌شد. خارج ساختن مغزهای حیوانات و جمع‌آوری آنها به منظور بررسی صحت جایگاه تزریق انجام می‌-

به طور کلی، میانگین مصرف غذا در ۴ روز نشان داد اسیدآسکوربیک توانست اثر معنی‌داری بر مصرف غذا بگذارد، به این ترتیب که در هر سه دوز مورد استفاده کاهش معنی‌دار ( $P < 0.01$ ) در مقایسه با کنترل و شاهد دیده شده است (نمودار ۲). نمودار ۲، رابطه‌ی کلی مصرف غذا را طی ۴ روز آزمایش در گروه‌های مختلف نشان می‌دهد. در این نمودار، مقدار غذای مصرفی در روزهای مختلف آزمایش در گروه‌های مختلف با یکدیگر مقایسه شده است. این نمودار در واقع مقایسه‌ی ۴ قسمت (a, b, c و d) نمودار ۱ در کنار یکدیگر می‌باشد که از زاویه‌ای دیگر اختلاف معنی‌دار دریافت غذا در هر چهار روز مربوط به دوزهای مختلف را با گروه کنترل و شاهد نشان داده است.

میکروگرم بر رت در سطح ( $P < 0.01$ ) و گروه دریافت‌کننده‌ی دوز ۲۵۰ میکروگرم بر رت در سطح ( $P < 0.001$ ) با گروه شاهد تفاوت معنی‌دار نشان دادند. در حالی که اختلاف معنی‌داری میان دوز ۱۰ میکروگرم بر رت با هیچ یک از گروه‌های کنترل و شاهد مشاهده نشد (نمودار ۱، قسمت b). در روز سوم آزمایش، گروه دریافت‌کننده‌ی دوز ۱۰ میکروگرم بر رت در سطح ( $P < 0.01$ ) با گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دوزهای ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت در سطح ( $P < 0.001$ ) با گروه‌های کنترل و شاهد تفاوت معنی‌داری را نشان دادند (نمودار ۱، قسمت c) و در نهایت در روز چهارم، گروه دریافت‌کننده‌ی دوز ۱۰ میکروگرم بر رت در سطح ( $P < 0.01$ ) و گروه‌های دریافت‌کننده‌ی دوزهای ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت در سطح ( $P < 0.001$ ) با گروه‌های کنترل و شاهد تفاوت معنی‌داری داشتند (نمودار ۱، قسمت d).



نمودار ۱- اثر تزریق دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک (AA) (۱۰، ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت) به درون هسته‌ی آکومبیس بر میزان دریافت غذا در موش‌های صحرايي نر در روزهای اول (a)، دوم (b)، سوم (c) و چهارم (d) آزمایش. هر ستون نمایان‌گر میانگین  $\pm$  انحراف معیار و  $n=7$  تعداد است. <sup>\*\*</sup> اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.01$ ) و <sup>\*\*\*</sup> اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) با گروه کنترل، <sup>†††</sup> اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.01$ ) و <sup>††††</sup> اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) با گروه شاهد.

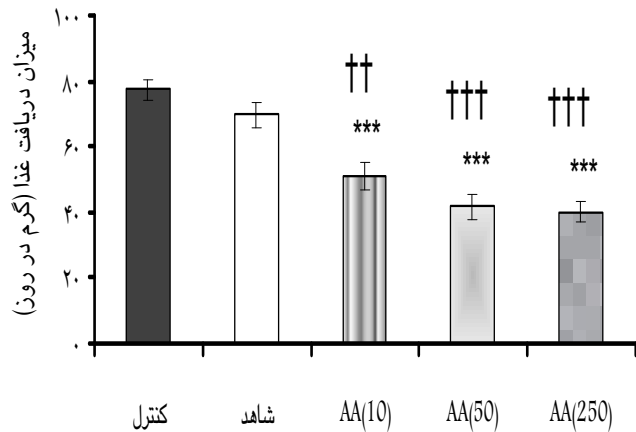
## بحث

اسیدآسکوربیک پس از تجویز در پوسته‌ی هسته‌ی آکومبیس، سبب کاهش معنی‌داری در مصرف غذای حیوان شده و این یافته با یافته‌های مربوط به تزریق درون بطنی دارو که توسط دیگر پژوهش‌گران گزارش شده، همخوانی دارد.<sup>۲۰</sup>

پژوهش‌های قبلی نشان داده‌اند هسته‌ی آکومبیس در تنظیم دریافت غذا نقش دارد.<sup>۲۱</sup> در همین رابطه تاثیر سیستم اویپوئیدی، سیستم گابالارژیکی،<sup>۲۲</sup> اسیدهای آمینه تحریکی<sup>۲۳</sup> و سیستم دوپامینرژیک در هسته‌ی آکومبیس بر دریافت غذا به اثبات رسیده است. اما پیرامون نقش اسیدآسکوربیک بر تغذیه، داده‌های دقیق و کاملی در دست نیست. این احتمال وجود دارد اسیدآسکوربیک بتواند به طور مستقیم اثر مهاری خود را بر تغذیه در هسته‌ی آکومبیس اعمال کند و یا این‌که اثرات ضداشتهایی خود را با مداخله‌ی غیرمستقیم از راه سیستم‌های تنظیمی مرکزی تغذیه از قبیل سیستم اپیوئیدی، دوپامینی، استیل کولینی، پپتیدهای رودهای و هورمون‌ها انجام دهد.<sup>۲۴</sup> در مورد داده‌های آناتومیکی بسیاری در مورد ارتباط هسته‌ی آکومبیس با هیپوتالاموس جانبی<sup>۲۵</sup> و به تبع آن کنترل‌های خودمختار سیستم گوارشی وجود دارد.<sup>۲۶</sup> می‌توان گفت، اسیدآسکوربیک کمینه بخشی از اثر خود را بر کاهش اشتها از راه اثر بر هیپوتالاموس جانبی که یکی از مراکز کنترل تغذیه است، اعمال می‌نماید و از آنجا که تزریق اسیدآسکوربیک در پوسته‌ی هسته‌ی آکومبیس توانست میزان دریافت غذا را به طور معنی‌داری کاهش دهد، ممکن است این اثر از راه ترکیبات موثر دیگر در تنظیم اشتها از جمله لپتین نیز اعمال شده باشد. زیرا بیان گیرنده‌های لپتین در نواحی مختلف درگیر در تحریک اشتها و پاداش مانند هیپوتالاموس جانبی و هسته‌ی آکومبیس گزارش گردیده است.<sup>۲۴</sup> در نتیجه، هنگامی‌که بیان لپتین توسط اسیدآسکوربیک کاهش یابد، این مهار از نورون‌های دوپامینرژیک برداشته شده و فعال شدن نورون‌های دوپامینرژیک سبب کاهش دریافت غذا می‌گردد.

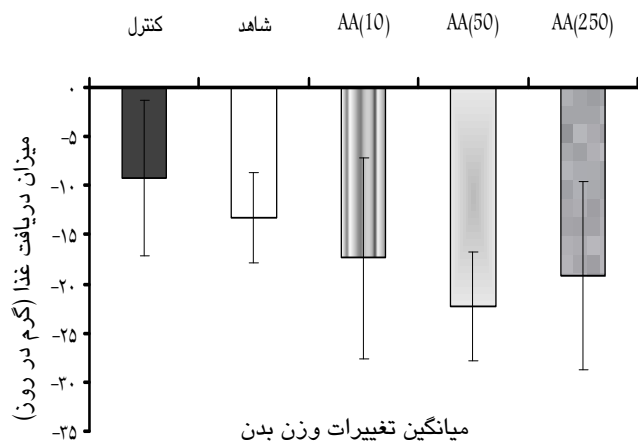
سازوکارهای دقیق تنظیم وزن تاکنون مشخص نشده، اما آنچه مسلم است پدیده‌های فیزیولوژیکی متعددی از جمله تمام عوامل موثر در سوخت و ساز، در تنظیم وزن نیز دخیل هستند. اثر خالص سازوکارهای تنظیم‌کننده‌ی اشتها (در

میانگین دریافت غذای ۴ روز



نمودار ۲- اثر تزریق دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک (AA) (۱۰، ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت) به درون هسته‌ی آکومبیس بر میانگین میزان دریافت غذا در موش‌های صحرایی نر طی دوره‌ی چهار روزه‌ی آزمایش. هر ستون نمایان‌گر میانگین ± انحراف معیار و ۷=تعداد است. \*\*\* اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) با گروه کنترل، ††† اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.01$ ) و †††† اختلاف معنی‌دار ( $P < 0.001$ ) با گروه شاهد.

تزریق درون هسته‌ی اسیدآسکوربیک در پوسته‌ی هسته‌ی آکومبیس اگر چه به طور نسبی کاهش وزن را نشان می‌دهد، اما در مقایسه با گروه‌های کنترل و شاهد در هیچ‌یک از دوزهای مورد استفاده، تغییر معنی‌داری ایجاد نکرده است (نمودار ۳).



نمودار ۳- اثر تزریق دوزهای مختلف اسیدآسکوربیک (AA) (۱۰، ۵۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر رت) به درون هسته‌ی آکومبیس بر تغییرات وزن بدن موش‌های صحرایی نر طی دوره‌ی چهار روزه‌ی آزمایش. هر ستون نمایان‌گر میانگین ± انحراف معیار و ۷=تعداد است. با اینکه روند کاهش وزن مشهود است اما همان‌طور که مشخص است، اختلاف معنی‌داری دیده نمی‌شود (Tukey comparisons,  $P < 0.05$ ).

که این سیستم متأثر از دوپامین و اسیدآسکوربیک است، تغییرات وزن می‌تواند به این دلیل اعمال شده باشد. از سوی دیگر، با توجه به حضور گیرنده‌های کوله‌سیستوکینین (CCK) در هسته‌ی آکومبسنس به نظر می‌رسد تحریک این گیرنده‌ها منجر به کاهش وزن بدن گردد، زیرا شواهدی به دست آمده که نشان می‌دهد در برخی شرایط یک همکاری بین CCK و لپتین به منظور کاهش وزن همراه با کاهش جذب کالری وجود دارد.<sup>۲۱</sup> اثر طولانی مدت CCK بر وزن نیز به علت ارتباط آن با پیام‌های آدیپوزیتی مانند لپتین است که اثر سیری مربوط به CCK را تشدید می‌نمایند.<sup>۲۱،۲۲</sup> این نکته را نیز باید در نظر داشت که دوره‌ی ۴ روزه برای ارزیابی تغییرات وزن تا حدودی کافی نیست و برای ارزیابی دقیق وزن، این عمل می‌بایست به مدت طولانی‌تر (به طور نمونه دو هفته) صورت می‌گرفت تا اثر عوامل قابل برگشت روی وزن بدن حذف گردد.

یافته‌های پژوهش حاضر حمایت‌کننده‌ی این نظریه است که کمینه‌ی قسمتی از اثرات اسیدآسکوربیک بر تغذیه و به تبع آن وزن بدن به طور مستقیم و یا غیر مستقیم از راه هسته‌ی آکومبسنس اعمال می‌گردد. به طور کلی می‌توان گفت برخی سیستم‌های نوروترانسمیتری موجود در هسته‌ی آکومبسنس که تحت تأثیر سیستم دوپامینرژیک و اسیدآسکوربیک همراه آن قرار می‌گیرند، به واسطه‌ی ارتباط‌های گسترده با سایر مراکز درگیر در تنظیم اشتها و دریافت غذا مانند هیپوتالاموس جانبی، میزان دریافت غذا و تغییرات وزن بدن را کنترل می‌نمایند. البته اظهارنظر پیرامون نقش هسته‌ی آکومبسنس در کنترل وزن نیازمند بررسی و پژوهش‌های بیشتری می‌باشد.

حیوانات و انسان‌های بالغ طبیعی) و تنظیم میزان خوردن غذا به حدی است که در آن مقدار کالری غذای خورده شده با مقدار انرژی مصرف شده متعادل خواهد شد، که نتیجه‌ی کلی این امر حفظ وزن بدن است.<sup>۲۷</sup> در پژوهش حاضر نیز نشان داده شد تجویز مرکزی اسیدآسکوربیک، کاهش مصرف غذا و تا حدودی کاهش وزن را به دنبال داشته، که این یافته‌ها تاییدکننده‌ی یکدیگر هستند. وزن بدن، به ویژه محتوای چربی بدن، به احتمال زیاد به وسیله‌ی سازوکار فیدبکی و هورمون‌هایی کنترل می‌شود که از سلول‌های جزایر لانگرهانس رها می‌گردند.<sup>۲۸،۲۹</sup> در بررسی‌های گذشته، پاسخ‌های تک واحدی به تحریک واگی-معدی در هسته‌ی مسیر منفرد، هسته‌ی‌های پارابراکیال، هیپوتالاموس میانی و جانبی ثابت شده بود.<sup>۲۶</sup> به تازگی، پاسخ‌های تک واحدی به تحریک واگی-معدی در هسته‌ی آکومبسنس نیز مشاهده شده است. در مورد پاسخ‌های برانگیخته واگی، پاسخ‌های ثبت شده در هسته‌ی آکومبسنس به طور تقریبی ۲۶ میلی‌ثانیه طولانی‌تر از هیپوتالاموس است. فاصله‌ی تخمین زده شده بین هسته‌ی آکومبسنس و هیپوتالاموس جانبی حدود ۶ میلی-متر است که فرض می‌شود یک ارتباط مستقیم بین این دو ساختار وجود دارد.<sup>۲۸</sup> مراکز فوقانی پاراسمپاتیک به طور عمومی در دیانسفال و هیپوتالاموس جانبی قرار دارند و این نواحی از هیپوتالاموس بر ترشحات اندوکراین اثر می‌گذارند. همچنین، پژوهش‌ها نشان داده‌اند هیپوتالاموس جانبی در سوخت و ساز گلوکز، گلیکولیز، گلیکوژنولیز و گلوکونئوژنز نقش دارد و تمام این سازوکارها کولینرژیک می‌باشند.<sup>۳۰</sup> سیستم کولینرژیک هسته‌ی آکومبسنس نیز در تنظیم وزن بدن نقش دارد و تخریب آن سبب کاهش وزن می‌گردد.<sup>۳۱</sup> از آنجا

## References

- Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. *Neurosci Biobehav Rev* 2000; 24: 125-32.
- Ohtani N, Sugano T, Ohta M. Alteration in monoamines and GABA in the ventromedial and paraventricular nuclei of the hypothalamus following cold exposure: a reduction in noradrenaline induces hyperphagia. *Brain Res* 1999; 842: 6-14.
- Gonon F, Buda M, Cespuglio R, Jouvet M, Pujol JF. In vivo electrochemical detection of catechols in the neostriatum of anaesthetized rats: dopamine or DOPAC? *Nature* 1980; 286: 902-4.
- Allison JH, Stewart MA. Myo-inositol and ascorbic acid in developing rat brain. *J Neurochem* 1973; 20: 1785-8.
- Gu PF, Wu CF, Yang JY, Shang Y, Hou Y, Bi XL, et al. Differential effects of drug-induced ascorbic acid release in the striatum and nucleus accumbens of freely moving rats. *Neurosci Lett* 2006; 399: 79-84.
- Desole MS, Miele M, Enrico P, Esposito G, Fresu L, De Natale G, et al. Investigations into the relationship between the dopaminergic system and ascorbic acid in rat striatum. *Neurosci Lett* 1991; 127: 34-8.
- Grünewald RA. Ascorbic acid in the brain. *Brain Res Rev* 1993; 18: 123-33.
- Harrison FE, May JM. Vitamin C function in the brain: vital role of the ascorbate transporter SVCT2. *Free Radic Biol Med* 2009; 46: 719-30.
- Wu CF, Liu J, Consolo S, Liu W. 5-HT1A receptors mediate inhibition of ethanol-induced ascorbic acid release in rat striatum studied by microdialysis. *Neurosci Lett* 1998; 250: 95-8.
- Heimer L, Alheid GF, de Olmos JS, Groenewegen HJ, Haber SN, Harlan RE, et al. The accumbens: beyond the core-shell dichotomy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997; 9: 354-81.

11. Mori A, Noda Y, Nagai T, Mamiya T, Furukawa H, Nabeshima T. Involvement of dopaminergic system in the nucleus accumbens in the discriminative stimulus effects of phencyclidine. *Neuropharmacology* 2002; 42: 764-71.
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: 1317-23.
13. Rebec GV, Wang Z. Behavioral activation in rats requires endogenous ascorbate release in striatum. *J Neurosci* 2001; 21: 668-75.
14. Thornton SJ, Wong IT, Neumann R, Kozlowski P, Wasan KM. Dietary supplementation with phytosterol and ascorbic acid reduces body mass accumulation and alters food transit time in a diet-induced obesity mouse model. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 107-21.
15. NRC (National Research Council), Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals*. Washington, D.C: National Academy Press 1996; p 9-11, 21-36.
16. 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: 187-98.
17. Paxinos G, Watson CR, editors. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 6th ed. New York: Elsevier Academic Press; 2007.
18. Parada MA, Puig de Parada M, Hernandez L, Murzi E. Ventromedial hypothalamus vs. lateral hypothalamic D2 satiety receptors in the body weight increase induced by systemic sulpiride. *Physiol Behav* 1991; 50: 1161-5.
19. Misra K, Pandey SC. The decreased cyclic-AMP dependent-protein kinase A function in the nucleus accumbens: a role in alcohol drinking but not in anxiety-like behaviors in rats. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1406-19.
20. Sadeghian Moghadam N. *Investigating behavior of central administration of ascorbic acid on the food intake in male rats [dissertation]*. Mashhad: Islamic Azad University, 2007; 48-53.
21. Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S. Appetite control. *J Endocrinol* 2005; 184: 291-318.
22. 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: 84-91.
23. 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: 86-97.
24. Oswald A, Yeo G. Leptin and the control of body weight: a review of its diverse central targets, signaling mechanisms, and role in the pathogenesis of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 18: 221-9.
25. Maldonado-Irizarry CS, Swanson CJ, Kelly AE. Glutamate receptors in the nucleus accumbens shell control feeding behavior via the lateral hypothalamus. *J Neurosci* 1995; 15: 6779-88.
26. Mehendale S, Xie JT, Aung HH, Guan XF, Yuan CS. Nucleus accumbens receives gastric vagal inputs. *Acta Pharmacol Sin* 2004; 25: 271-5.
27. Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *Harper's Illustrated Biochemistry*. In: Bender DA, Mayes PA, editors. *Nutrition, Digestion, and Absorption*. 26th ed. New York: McGraw-Hill Companies 2003. p 474-80.
28. 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: 305-13.
29. Stratford TR, Kelley AE. Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior. *J Neurosci* 1999; 19: 11040-8.
30. Bernardis LL, Bellinger LL. The lateral hypothalamic area revisited: neuroanatomy, body weight regulation, neuroendocrinology and metabolism. *Neurosci Biobehav Rev* 1993; 17: 141-93.
31. Matson CA, Reid DF, Ritter RC. Daily CCK injection enhances reduction of body weight by chronic intracerebroventricular leptin infusion. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 282: R1368-73.

## Original Article

# The Effect of Ascorbic Acid Injection into the Nucleus Accumbens Shell on Food Intake and Body Weight in Male Rats

Badreh F, Abbasnejad M, Masjedi F

Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, I.R. Iran

e-mail: Firuze.badre@yahoo.com

Received: 27/09/2011 Accepted: 04/04/2012

### **Abstract**

**Introduction:** Several factors such as dopamine affect food intake and appetite. Release of dopamine from dopaminergic neurons is associated with ascorbic acid (AA). The nucleus accumbens via direct and indirect anatomical connections with the lateral hypothalamus is effective in control of feeding behavior. Based on these observations, the aim of the present study was to investigate the effect of central injection of ascorbic acid into the nucleus accumbens shell on the food intake and body weight of adult male rats. **Materials and Methods:** Thirty five adult male rats were divided into five groups as follows (n=7 each): Control, sham (injected vehicle of AA), and Ascorbic Acid (AA) groups (10, 50, and 250 µg/rat). Rats were anaesthetized and cannulas were implanted bilaterally in the nucleus accumbens shell (AP= 1.7 mm, LA= ±0.8 mm from bregma, DV=5.6 mm from skull surface). After one week recovery period, three different doses of ascorbic acid (1 µl/day) were injected into the three separate groups for 4 days. Food intakes were measured every 24 hours and weight changes were determined after 4 days. **Results:** Doses of ascorbic acid (10, 50, and 250 µg/rat) decreased food intake significantly (p<0.01). Although the partial decrease was observed in the body weight, but the decrease was not significant in any of the different doses groups. **Conclusion:** Based on our results, it seems that ascorbic acid in the nucleus accumbens shell, probably via hunger and the satiety control centers in the hypothalamus, regulates body weight and food intake.

**Keywords:** Ascorbic acid, Nucleus accumbens, Food intake, Body weight, Rat