مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفدهم، شماره ۲، تابستان ۱۴۰۱، صفحات ۱۰-۱

تأثیر ویتامینC بر حافظه فضایی و پراکسیداسیون لیپیدی هیپوکامپ موش های صحرایی مسموم با کراک کوکائین

حمیرا حاتمی نعمتی[۱]، حاتم احمدی[۲]، ابوالفضل الماسی[۳]، سمیه حاتمی نعمتی[۳]

۱- دانشیار گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران. پست الکترونیکی: hahmadi@cfu.ac.ir

۳- کارشناسی ارشد فیزیولوژی، گروه زیست شناسی جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۲/۴

چکیده

سابقه و هدف: کراک فرم جامد فرآوری شده از کوکائین است که اثر اعتیادآوری قوی‌تری نسبت به پودر کوکائین دارد. سوء مصرف محرک‌های روانی و از جمله کراک-کوکائین اثرات نامناسب بر حافظه و یادگیری دارد. مصرف ویتامین‌ها به عنوان یکی از روش‌های درمان مؤثر برای سوء مصرف مواد پیشنهاد شده است. هدف مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر تزریق درون‌صفاقی ویتامینC بر حافظه‌ی فضایی و پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ رت‌ها طی مسمویت با کراک-کوکائین است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی شش گروه ۶ تایی از موش‌های صحرایی نر صورت گرفته است. سه روز پس از تزریق درون صفاقی داروهای کراک-کوکائین، ویتامینC و یا ترکیب این داروها درگروه‌های آزمایشی به مدت ۵ روز، دستگاه ماز آبی موریس به منظور سنجش پارامترهای مرتبط با حافظه فضایی مورد استفاده قرار گرفت. سپس نمونه برداری از هیپوکامپ انجام گردید و پارامتر پراکسیداسیون لیپیدی در این ناحیه بر پایه اندازه گیری MDA سنجش گردید. تحلیل آماری داده‌ها به کمک آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی Tukey توسط نرم افزار SPSS صورت گرفت.

یافته‌ها: تزریق درون صفاقی دوز بالایکراک-کوکائین (۱۵ میلی‌گرم برکیلوگرم) به طور معنی‌داری موجب کاهش پارامترهای مرتبط با حافظه فضایی در روزهای سوم و چهارم دوره آزمایش شد ($P<۰/۰۱$). تزریق درون صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامینC، حافظه‌ی فضایی در رت‌های مسموم شده با کراک را بهبود بخشید ($P<۰/۰۵$)، اما بر پراکسیداسیون لیپیدی در ناحیه هیپوکامپ تأثیری نداشت ($P>۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: دوز بکار رفته ویتامینC در این مطالعه ، قادر به بهبود عملکرد حافظه‌ی فضایی رت‌های تحت تیمار با کراک-کوکائین به سطح طبیعی می‌باشد.

واژگان کلیدی: ویتامینC ، کراک-کوکائین، حافظه فضایی، پراکسیداسیون لیپیدی

• مقدمه

کوکائین ماده آلکالوئیدی محرک روانی است که از برگ‌های کوکا (Erythroxylum) استخراج می‌شود. کراک، نمک جامد فرآوری شده با بی‌کربنات سدیم (۱) و نقطه ذوب پایین‌تر (۹۸-۹۶ درجه سانتی‌گراد) است که آن را پنج تا هفت برابر قوی‌تر از پودر کوکائین می‌کند (۲). تحقیقات، استفاده از کراک را با طیف وسیعی از مشکلات قلبی عروقی، تنفسی، عصبی و روانی مرتبط دانسته است (۳). وابستگی به کراک مسئله جدی بوده و مشکلات روانی و اجتماعی متعددی در جوامع بشری ایجاد کرده است. مصرف‌کنندگان کراک معمولاً در بستری از آسیب‌پذیری اجتماعی قرار می‌گیرند که اغلب با خشونت، فقر، درگیری خانوادگی و تمایل به مصرف الکل، تنباکو و سایر مواد مخدر همراه است (۴). این دارو موجب بروز بیماری‌های روانی متعدد از جمله افسردگی، اختلال شخصیت ضداجتماعی و اقدام به خودکشی می‌شود (۵). همچنین شواهدی وجود دارد که کراک-کوکائین عملکرد شناختی را مختل می‌کند (۶). مصرف‌کنندگان این ماده اعتیادآور، تمایل

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

به ایجاد الگوی شدید وابستگی در یک دوره زمانی کوتاه، بعد از مصرف را از خود نشان می‌دهند (۷). مطالعات نشان داده که قرار گرفتن در معرض محرک های روانی، در روند یادگیری و حافظه مرتبط با ناحیه CA1 هیپوکامپ تغییراتی ایجاد می‌کند (۸). ساختارهای مغزی قشر پری‌فرونتال، هیپوکامپ و بخش مرکزی هسته آکومبنس با اثرات پاداش کوکائین و همچنین فرآیندهای انگیزشی مرتبط با اعتیاد به مواد مخدر مرتبط هستند (۹). گزارش شده که مصرف مکرر و مزمن کوکائین باعث اختلال در عملکرد قشر جلوی مغز و آمیگدال می‌شود (۱۰). همچنین گزارش شده که دوزهای بالای تجویز کوکائین به طور مزمن، تثبیت حافظه را مختل می‌کند (۱۲، ۱۱). در عین حال گزارش شده که مصرف کوکائین، پروتئین‌های مرتبط با حافظه را در هیپوکامپ افزایش می‌دهد (۱۳). مصرف اختیاری کوکائین، یادگیری و حافظه را نیز بهبود می‌بخشد (۱۴). اثرات کوکائین ممکن است حافظه‌ی کاری فضایی مرتبط با قشر جلوی مغز را بهبود ببخشد (۱۵).

از جمله آنتی‌اکسیدان‌های شناخته‌شده‌ای که در دسترس انسان است، لاکتات شش کربنه و محلول در آب به نام اسید اسکوربیک (ویتامین C) است که در منابع غذایی همچون مرکبات، انگور، انواع توت، کلم، گوجه فرنگی، فلفل و سبزیجات یافت می‌شود (۱۶). غلظت ویتامین C در مایع مغزی نخاعی ۴-۳ برابر (حدود ۱۲۰میکرومولار) بیشتر از پلاسما (حدود ۴۰ میکرومولار) است و با وجود تقاضای بالای مغز برای آن، از منابع غذایی تامین می‌شود (۱۷). این ویتامین در سیستم عصبی مرکزی متمرکز شده و با پاکسازی مواد سمی تولید شده در مغز، دارای خواص آنتی اکسیدانی بوده (۱۸) و می‌تواند زوال عقل ناشی از افزایش سن یا عوامل آنتی‌کولینرژیک در حیوانات را بهبود بخشد (۱۹). همچنین مزایای ضد درد اسید اسکوربیک در زمینه درد حاد پس از جراحی، درد مرتبط با سرطان و درد مزمن غیر مرتبط با سرطان نشان داده شده است (۲۰). همچنین استفاده از برخی ویتامین‌ها مانند ویتامین B3 (نیکوتین آمید) به عنوان یک درمان مؤثر برای سوء مصرف مواد پیشنهاد شده است (۲۱).

باتوجه به اهمیت حیاتی و نقش اثبات شده هیپوکامپ در عملکرد حافظه فضایی (۲۲) ، هدف از پژوهش حاضر بررسی تعیین اثر کراک-کوکائین و برهم‌کنش آن با ویتامینC بر حافظه‌ی فضایی و تغییر در پارامتر پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ رت‌های نر می‌باشد.

• مواد و روش‌ها

انتخاب حیوانات: در این مطالعه تجربی از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار، تهیه شده از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، در محدودهٔ وزنی ۵۰±۲۰۰ گرم استفاده شد. به منظور کاهش استرس و عادت به شرایط آزمایشگاه فیزیولوژی جانوری در دانشکده علوم طبیعی دانشگاه تبریز، جانوران به مدت دو هفته در گروه‌های ۵ تایی در شرایط دمای ثابت محیطی (۲۲±۲ °C) و تنظیم نور با دوره‌ی تاریکی-روشنایی۱۲ساعته (روشنایی از ساعت ۷صبح) نگهداری می‌شدند. هنگام کار با رتها، موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی رعایت شد. علت انتخاب موش‌های نر، ساده تر بودن سیستم هورمونی و نیز تداخل کمتر هورمون های جنسی با داروها بود.

و سایل و مواد مورد نیاز: عبارت بودند از : دستگاه ماز آبی موریس (Moris Water Maze apparatus)، دستگاه اسپکتروفتومتری، ترازوی دقیق، سرنگ انسولین، میکروسمپلر، انواع میکروتیوب، نرمال سالین، الکل، پنبه، ماده کراک-کوکائین (شرکت Sigma) و ویتامینC (شرکت Sigma).

تزریق در رت‌های تمام گروه‌های آزمایشی به صورت درون صفاقی و به مدت ۵ روز بود. گروه‌های آزمایشی به صورت تصادفی به صورت شش گروه ۶ تایی انتخاب شدند: گروه کنترل، که هیچ‌گونه تیماری اعمال نگردید.گروه ویتامین C که دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C را به مدت ۵ روز دریافت کردند. گروه‌های آزمایشی کراک-کوکائین که دوزهای ۵ و ۱۵ میلی‌گرم برکیلوگرم کراک-کوکائین را به مدت ۵ روز دریافت کردند و گروه های آزمایشی ترکیبی دریافت‌کننده کراک-کوکائین با ویتامین C که دوز ۵ و ۱۵میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین را به همراه دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C به مدت ۵ روز دریافت کردند. الگوی بکارگیری دوزهای دارویی استفاده شده و مدت تیمار بر پایه مطالعات قبلی بوده است (۲۵-۲۳).

روش مطالعه‌ی حافظه فضایی در ماز آبی موریس: جهت بررسی اثرات افزاینده و یا کاهنده دوزهای مورد استفاده کراک-کوکائین و نیز ترکیب آن با دوز مصرفی ویتامینC بر حافظه‌ی فضایی، روش ماز آبی موریس مورد استفاده قرار گرفت. علت استفاده از دستگاه ماز آبی برای سنجش پارامترهای مرتبط با حافظه فضایی این بود که انجام فعالیت‌های لازم در این دستگاه، نیازمند عملکرد درست حافظه است (۲۶). سه روز پس از اتمام تیمار و به منظور سنجش پارامترهای مرتبط با حافظه فضایی، هر رت به مدت ۵

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

روز و هر روز در یک نوبت (هر نوبت شامل۴ تجربه) در دستگاه ماز آبی موریس تحت آزمایش قرار می‌گرفت. پس از اتمام تجربه چهارم در هر نوبت، رتها از دستگاه خارج و خشک می‌شدند. پارامترهای قابل اندازه‌گیری و مرتبط با حافظه فضایی در ماز آبی موریس عبارتند از: ۱- زمان پیدا کردن سکو، ۲- مسافت طی شده برای پیدا کردن سکو. این پارامترها به کمک دوربین نصب شده و نرم افزار Maze Router ثبت می‌شد (۲۶).

سنجش پراکسیداسیون لیپیدی: ۲۴ ساعت بعد از آخرین آزمایش در ماز آبی موریس، رتها با پنبه‌ی آغشته به کلروفرم بیهوش شدند و سر آن‌ها توسط گیوتین جدا و بر روی تخته یخ بسته قرار داده می‌شد. هیپوکامپ از مغز جدا شده و بلافاصله در نیتروژن مایع ۸۰- درجه سانتی‌گراد فریزر شدند. به منظور تهیه هموژن بافتی از هیپوکامپ، روی هر یک از نمونه‌ها، محلول سردKCL ۱۵ درصد با نسبت (۱:۱۰w/v)

اضافه گردید و سپس هموژن بافتی با استفاده از هموژنایزر مکانیکی تهیه شد. بعد از سانتریفیوژ کردن در دور ۳۰۰۰RPM و به مدت ۱۰دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد، محلول شفاف رویی از رسوب زیرین جدا شد تا برای آنالیزهای پراکسیداسیون لیپیدی مورد استفاده قرار گیرد (۲۷).

مالون دی آلدئید MDA (Malone di aldehyde) حاصل تجزیه پلی اسیدهای چرب غیراشباع است و اندازه‌گیری آن شاخصی از پراکسیداسیون لیپیدی است. اندازه گیری MDA بر پایه واکنش با تیوباربیتوریک اسید و ایجاد TBARS (Thiobarbituric acid reactive substances) است، که جذب نوری آن در دستگاه اسپکترومتر در طول موج ۵۳۲ nm تعیین گردید و غلظت آن بر حسب نانومول بر میلی‌گرم پروتئین (nmol/mg) بیان شده است (۲۷).

مطالعات آماری: داده‌های به دست آمده در نرم افزار SPSS تجزیه و تحلیل آماری می‌شد. به علت اینکه داده‌ها دارای توزیع نرمالی بودند، از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه برای مقایسه تفاوت کمی میانگین داده‌ها در گروه‌های آزمایشی و برای مقایسه تفاوت کیفی میانگین داده‌ها از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. P<۰/۰۵ به عنوان تفاوت مقدار معنی‌دار گروه‌ها مورد ملاک قرار می‌گرفت. رسم نمودارها با استفاده از نرم افزارExcel 2007 صورت می‌گرفت.

• یافته‌ها

اثر تزریق درون صفاقی ویتامین C برحافظه فضایی در موش صحرایی نر: تزریق درون صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C در موش های صحرایی نر طی ۵ روز آزمایش، تغییری معنی‌دار در پارامتر زمان سپری شده (جدول۱) و نیز مسافت طی شده برای یافتن سکو (جدول۱) در ماز آبی موریس نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (P>۰/۰۵). این بخش از نتایج تحقیق نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز بکار رفته ویتامین C به تنهایی اثری تقویتی و یا تخریبی بر حافظه و یادگیری فضایی در موش‌های صحرایی ندارد.

اثر تزریق درون صفاقی کراک-کوکائین بر حافظه‌ی فضایی در موش صحرایی نر: تزریق درون صفاقی دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین تغییری معنی‌دار در هیچ‌کدام از پارامترهای مربوط به زمان یافتن سکو (نمودار۱) و مسافت طی شده برای یافتن سکو (نمودار۲) در روزهای آزمایش نسبت به گروه کنترل ایجاد نکرد (P>۰/۰۵). نتایج تحقیق نشان داد که اعمال دوز پایین کراک- کوکائین در موش صحرایی طی روزهای آزمایش، اثر معنی‌دار افزایشی و یا کاهشی بر حافظه‌ی فضایی ندارد.

جدول ۱. مقایسه زمان و مسافت طی‌شده برای یافتن سکو در آزمون ماز آبی موریس طی روزهای آزمایش بین گروه رت‌های دریافت کننده دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C با گروه کنترل

گروه‌ها	روزهای آزمایش					روزهای آزمایش				
	۵	۴	۳	۲	۱	۵	۴	۳	۲	۱
کنترل	۱۴	۱۳	۱۸	۲۳	۴۴	۲۰۱	۱۸۷	۳۵۴	۵۲۳	۶۶۰
ویتامین C (۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)	۱۳	۱۵	۲۰	۲۲	۴۳	۲۱۹	۴۱۱	۳۶۲	۲۷۵	۴۷۰
	میانگین زمان طی شده برای رسیدن به سکو (ثانیه)					میانگین مسافت طی شده برای رسیدن به سکو (سانتی متر)				

آنالیز میانگین داده‌های گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه صورت گرفت (P>۰/۰۵).

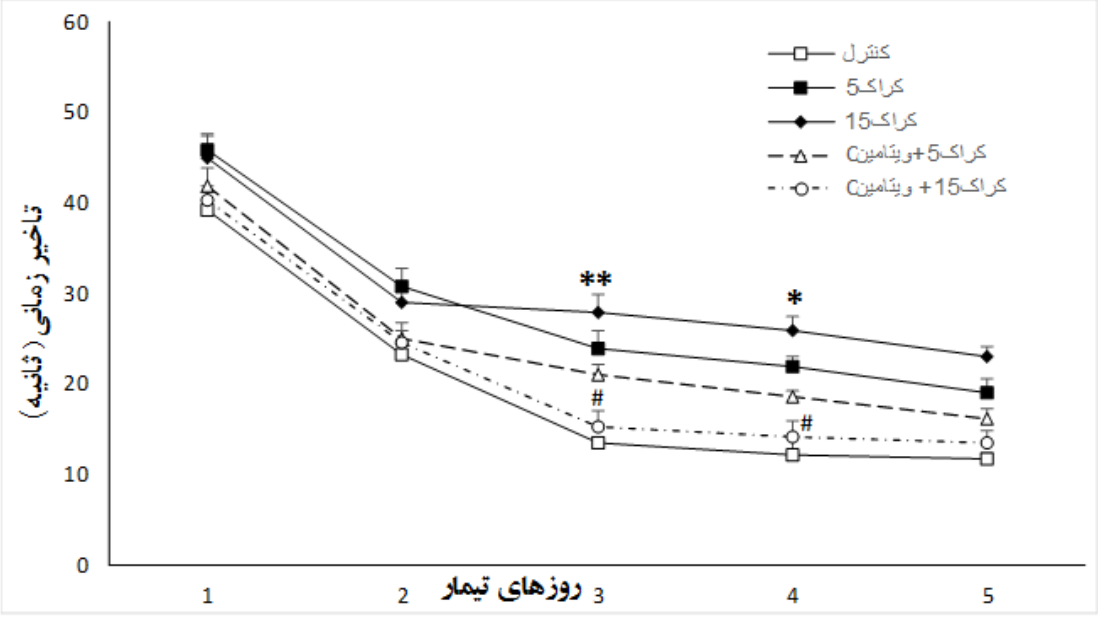
[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

همچنین نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین باعث تأخیر زمانی برای یافتن سکو در روزهای سوم (نمودار۱، P<۰/۰۱) و چهارم آزمایش (نمودار۱، P<۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل شد، درصورتی که در روزهای اول، دوم و پنجم آزمایش تغییری در زمان یافتن سکو نسبت به گروه کنترل ایجاد نشد. اعمال این دوز دارو در گروه آزمایشی مذکور، تنها در روز سوم آزمایش موجب افزایش مسافت طی شده برای یافتن سکو نسبت به گروه کنترل شد (نمودار۲، P<۰/۰۵). نتایج این بخش از مطالعه نشان داد که اعمال دوز بالای کراک-کوکائین در موش صحرایی، با افزایش زمان و مسافت طی‌شده برای یافتن سکو در ماز آبی موریس، موجب اختلال در حافظه فضایی، بویژه در روزهای سوم و چهارم دوره‌ی آزمایشی شد.

اثر تزریق درون صفاقی ویتامینC بر اختلال حافظه‌ی ناشی از اعمال دوز بالای کراک-کوکائین بر حافظه فضایی در موش صحرایی نر: تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C، موجب کاهش اثر دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین روی مدت زمان سپری شده برای رسیدن به سکو در روز سوم (نمودار۱، P<۰/۰۵) و چهارم آزمایش (نمودار۱، P<۰/۰۵) نسبت به گروه کراک-کوکائین شد. همچنین ترکیب ویتامینC با کراک-کوکائین موجب کاهش مسافت طی شده برای یافتن سکو در روز سوم آزمایش (نمودار۲، P<۰/۰۵) به حالت نرمال شد. نتایج برهم‌کنش داروها نشان داد که تزریق درون صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C موجب بهبودی حافظه‌ی رت‌های مسموم شده با دوز بالای کراک-کوکائین می‌شود.

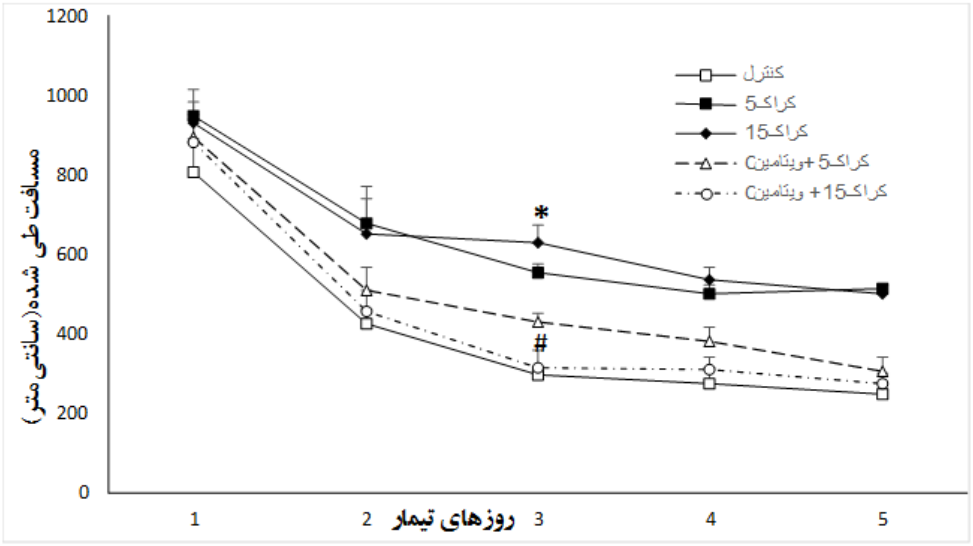
اثر تداخل تزریق درون صفاقی ویتامینC و دوز بالای کراک-کوکائین بر پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ موش صحرایی نر: تزریق درون صفاقی دوزهای۱۵و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین و نیز تزریق درون صفاقی ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامینC اثری معنی‌دار بر پارامتر پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ رت‌های تحت آزمایش نداشت (نمودار۳). همچنین نتایج برهم‌کنش داروها نشان داد که ترکیب تزریق درون‌صفاقی دوز بالای کراک-کوکائین با دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C به صورت درون صفاقی اثر معنی‌داری بر این پارامتر نداشت (نمودار۳).



نمودار۱. مقایسه‌ی زمان طی شده برای یافتن سکو در آزمون مازآبی موریس طی روزهای آزمایش بین گروه‌های رت کنترل، دریافت کننده کراک-کوکائین ۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مسموم با کراک-کوکائین تحت درمان با دوز ۵۰ کیلوگرم بر کیلوگرم ویتامینC

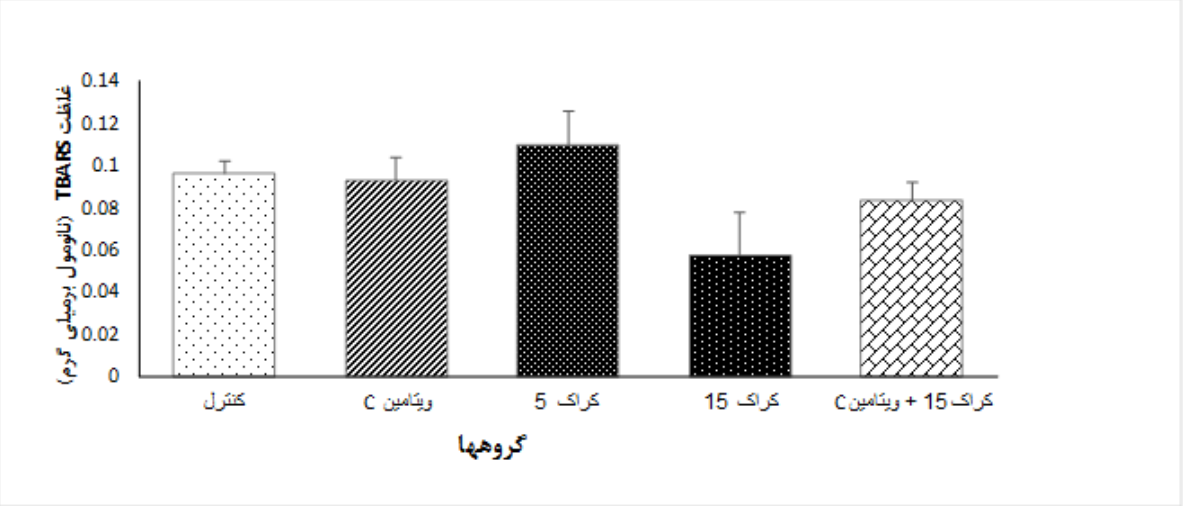
علامت* و **، به ترتیب P<۰/۰۵ و P<۰/۰۱ ، بیانگر معنی دار بودن اثر دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین نسبت به گروه کنترل و علامت #، P<۰/۰۵، بیانگر معنی‌دار بودن مقایسه‌ی گروه ترکیبی دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین+ ویتامینC نسبت به گروه کراک-کوکائین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم. آنالیز میانگین داده‌های گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی Tukey صورت گرفت.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]



نمودار۲. مقایسه‌ی مسافت طی شده برای یافتن سکو در آزمون مازآبی موریس طی روزهای آزمایش بین گروه‌های رت کنترل، دریافت کننده کراک-کوکائین ۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم و مسموم با کراک-کوکائین تحت درمان با دوز ۵۰ کیلوگرم بر کیلوگرم ویتامینC

علامت*، $P<0/05$ ، بیانگر معنی‌دار بودن اثر دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین نسبت به گروه کنترل و علامت #، $P<0/05$ ، بیانگر معنی‌دار بودن مقایسه‌ی گروه ترکیبی دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین+ ویتامینC نسبت به گروه کراک-کوکائین با دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم. آنالیز میانگین داده‌های گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی Tukey صورت گرفت.



نمودار۳. اثر دوزهای ۱۵و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین، ویتامینC و برهم کنش آنها برمیزان پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) هیپوکامپ موش صحرایی نر.

آنالیز میانگین داده‌های گروه‌های آزمایشی با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه و آزمون تعقیبی Turkey صورت گرفت.

• بحث

در این کار پژوهشی، تأثیر تزریق درون صفاقی دوزهای ۵ و ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین و نیز برهم‌کنش آن با دوز ۵۰ میلی‌گرم برکیلوگرم ویتامینC به مدت ۵ روز بر حافظه‌ی فضایی موش‌های صحرایی نر با استفاده از تست مازآبی موریس و نیز پراکسیداسیون لیپیدی ناحیه هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس آنالیز داده‌های حاصل از این مطالعه، اعمال دوز پایین ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین بر حافظه‌ی فضایی رت های مورد مطالعه و پراکسیداسیون لیپیدی در ناحیه هیپوکامپ آنها اثر معنی‌داری

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

نداشت. مطالعات نشان داده که اثرات ناشی از تجویزحاد کوکائین با تجویز مزمن آن متفاوت است، طوریکه ارتقاء عملکرد حافظه و یادگیری ناشی از تجویز حادکوکائین در انسان و جوندگان با اختلال در یادگیری ناشی از تجویز مزمن این دارو در تضاد است (۲۸). با وجود اینکه تجویز حاد کوکائین اغلب اثرات تقویت کننده شناختی را به همراه دارد، تجویز طولانی مدت این دارو اغلب اختلالاتی را در عملکردهای شناختی نشان می‌دهد (۲۹). موافق با نتایج مطالعه حاضر، نتایج مطالعات قبلی نشان می‌دهد کوکائین باعث افزایش پاداش در رت‌ها می‌شود (۳۰). همچنین گزارش شده که تجویز حاد کوکائین در دوزهای متوسط و پایین ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، نه تنها موجب اختلال در حافظه و یادگیری نمی‌شود، بلکه موجب افزایش اعمال یادگیری، ازجمله یادگیری اجتنابی مهاری و یادگیری اجتنابی شرطی در جانوران آزمایشگاهی می‌شود (۳۲، ۳۱). تجویز حاد کوکائین در دوزهای پایین پس از تمرین، ممکن است عملکرد حافظه در الگوهای شرطی‌سازی ترس را افزایش دهد (۲۳). دوز پایین ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوکائین که در عرض ۲ ساعت پس از تمرین تجویز می شود، عملکرد حافظه فضایی در موش‌های C57BL/6 را تسهیل می‌کند (۳۳). از دیگر نتایج مطالعه حاضر، تزریق دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین که همانند دوز پایین آن بر پارامتر پراکسیداسیون لیپیدی بی اثر بود، اما این دوز از دارو موجب کاهش حافظه‌ی فضایی در گروه آزمایشی مربوطه شد. رتهای این گروه نسبت به گروه کنترل، زمان و مسافت بیشتری را برای پیداکردن سکو در ماز آبی صرف کردند، طوری که این دوز از دارو در روزهای سوم و چهارم آزمایش، سبب کاهش معنی‌دار حافظه نسبت به گروه کنترل شد (به ترتیب $P<0/01$ و $P<0/05$). اختلال در حافظه‌ی فضایی ناشی از تجویز دوز بالای کراک-کوکائین در این مطالعه با نتایج برخی از مطالعات قبلی همخوانی دارد. دوزهای بالای ۲۰و۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوکائین که به طور مزمن، قبل و یا در طول تمرین تجویز می‌شد، موجب اختلال در تثبیت حافظه می‌شود (۱۲، ۱۳). ممکن است اختلال در حافظه‌ی فضایی ناشی از اعمال دوز بالای کراک-کوکائین در مطالعه حاضر به علت کاهش آزادسازی دوپامین در هیپوکامپ مغزی باشد (۳۳). هیپوکامپ ورودی‌های دوپامینرژیک را از ناحیه تگمنتال شکمی دریافت می‌کند و اختلال در میزان آزادسازی دوپامین از نورون‌های ورودی به این ناحیه، بر وظایف حافظه‌ی فضایی تأثیر منفی می‌گذارد (۳۳). همچنین هریسون و همکاران پیشنهاد کردند که مکانیسم کاهش حافظه در رت‌ها ناشی از تجویز ماده سمی سرب، به علت تحریک فرآیندهای پراکسیداسیون لیپیدی و بروز استرس اکسیداتیو و تجمع گونه های فعال اکسیژن است (۳۴). با این حال، گزارش شده که قرارگرفتن در معرض دوز۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوکائین پس از تمرین، عملکرد حافظه فضایی را مختل نمی‌کند (۳۵). دتریچ و همکاران ادعا کردند که ممکن است دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم این دارو برای بروز اختلال در حافظه به اندازه کافی بالا نباشد (۳۶). حیواناتی که کوکائین را به صورت اختیاری مصرف می‌کنند، بهتر از حیوانات کنترل در آزمایش ماز آبی عمل می‌کنند (۱۴). در واقع مصرف اختیاری کوکائین نه تنها عملکرد جانوران در پارامترهای اندازه‌گیری شده آزمایش ماز آبی را مختل نکرد، بلکه یادگیری و حافظه را نیز بهبود بخشید (۱۴). همسویی و یا ناهمسویی نتایج این مطالعه با نتایج محققین قبلی را می‌توان به تفاوت در طراحی آزمایش‌ها نسبت داد (۳۳). گزارش شده که دوز بالای درون صفاقی۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوکائین باعث افزایش تولید هیدروپراکسید و پراکسیداسیون لیپیدی در قشر پری‌فرونتال موش صحرایی می‌شود (۳۷). تزریق دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم کراک-کوکائین در این مطالعه، موجب اختلال در حافظه‌ی فضایی در میانه روزهای آزمایش (سوم و چهارم) شد و در روزهای اولیه و پایانی آزمایش اثر معنی‌داری بر اختلال حافظه نداشت. با مقایسه کلی نتایج این تحقیق با نتایج متفرقه و اغلب متضاد مطالعات قبلی، می‌توان چنین استنباط کرد که ممکن است عدم تأثیر دارو در روزهای اولیه آزمایش ناشی از حاد بودن دوره مصرفی دارو باشد. برخلاف نتایج برخی از مطالعات پیشین، مبنی بر تأثیر دارو بر پراکسیداسیون لیپیدی در نواحی از مغز (۳۷)، بررسی دوزهای مصرفی کراک‌کوکائین بر پراکسیداسیون لیپیدی در این مطالعه، نشان می‌دهد که اگرچه به ظاهر دوز پایین آن تا حدی موجب افزایش و دوز بالای آن موجب کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ نسبت به گروه کنترل شده است، ولی تحلیل آماری نشان می‌دهد که این تأثیرات معنی‌دار نیست. لذا ممکن است اختلال در حافظه فضایی ناشی از تزریق این دوز دارو در این تحقیق با مکانیسم کاهش دوپامین در هیپوکامپ توجیه و تفسیر شود (۳۳).

از دیگر نتایج این مطالعه، عدم تأثیر دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامینC بر پراکسیداسیون لیپیدی ناحیه‌ی هیپوکامپ و حافظه‌ی فضایی رت‌ها در روزهای آزمایش است. در مطالعات قبلی اثر مفید ویتامینC بر بهبودی زوال عقل ناشی از افزایش سن یا عوامل آنتی‌کولینرژیک در

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

حیوانات گزارش شده است (۱۹). تزریق دوز درون صفاقی ۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسیدآسکوربیک دارای اثر ارتقاء کیفیت رفتار موش‌های نوع وحشی و موش‌های تراریخته APP/PSEN1 مسن می‌شود (۳۳). دقت شناکردن به عنوان یکی از پارامترهای یادگیری و حافظه‌ی فضایی در هر دو گونه موش ذکر شده نسبت به گروه کنترل در ماز آبی بهتر بود. این اثرات ویتامینC ، مستقل از هر گونه تأثیر طولانی مدت بر پراکسیداسیون لیپیدی و فعالیت استیل کولین استراز بود (۳۸).

برهم کنش تجویز داروها در این تحقیق نشان داد که اعمال درون صفاقی دوز ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم اسید آسکوربیک می‌تواند موجب بهبود حافظه‌ی فضایی مختل شده ناشی از اعمال دوز ۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم ناشی از کراک-کوکائین شود. در مطالعات قبلی، اثرات محافظتی احتمالی ویتامین C، ویتامین B12، و امگا۳ به تنهایی و یا به صورت ترکیبی بر روی اختلال حافظه‌ی ناشی از سرب در رتها مورد بررسی قرار گرفته است (۳۸، ۳۴). تجویز ۱۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم ویتامین C به مدت سه هفته قبل از قرارگرفتن در معرض سرب، می‌تواند به وضوح از اختلالات حافظه‌ی ناشی از سرب جلوگیری کند (۳۹). اسید اسکوربیک در معکوس کردن اختلال LTP ناشی از سرب در هیپوکامپ مؤثر است (۳۹). همچنین در مطالعه بر روی بیماران مبتلا به آلزایمر گزارش شده که درمان همزمان با اسید اسکوربیک باعث بهبود اختلال حافظه‌ی ناشی از D -گالاکتوز می‌شود (۴۰). علایی و همکاران در نتایج حاصل ازیک مطالعه در سال ۲۰۰۵ گزارش کردند که موش‌هایی که ابتدا با اسید اسکوربیک تیمار می‌شدند و سپس دوبار در روز تحت تزریق مرفین قرار می‌گرفتند، به طور قابل توجهی کمتر در معرض تحمل و وابستگی به مرفین بودند (۴۰). مزایای اسید اسکوربیک وابسته به دوز است (۴۱). با توجه به اینکه ویتامینC یک ویتامین آنتی اکسیدانی است که به عنوان بخشی از گلوتامات از نورون های گلوتاماترژیک آزاد می‌شود (۴۰) و نیز شواهد تجربی نشان می‌دهد که این ویتامین نقش کلیدی در تعدیل سیستم‌های گلوتاماترژیک و دوپامینرژیک دستگاه عصبی مرکزی و همچنین رفتار ایفا می‌کند (۴۰)، احتمال می‌رود که مکانیسم آزادسازی گلوتامات و یا دوپامین (۴۰) و یا بهبودی پارامترهای استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در اعمال محافظتی ویتامین C علیه سمیت ناشی از تجویز کراک-کوکائین مؤثر باشد (۴۱).

بر اساس نتایج حاصل از این پژوهش، دوز بکار رفته ویتامینC موجب بهبودی اثرات ناشی از دوز بالای کراک-کوکائین بر اختلال حافظه‌ی فضایی در ماز آبی موریس شد. از مزایای مطالعه حاضر، بررسی پارامترهای مرتبط با حافظه و نیز پارامتر پراکسیداسیون لیپیدی به عنوان نمادی از تغییرات بافتی و سلولی است. از محدودیت‌های مطالعه حاضر، محدودیت زمانی برای انجام تحقیق و نیز کمبود امکانات و دستگاه‌های آزمایشگاهی برای سنجش دیگر پارامترهای رفتاری و تغییرات بافتی در تکمیل و تأیید نتایج این مطالعه بود. با توجه به گزارش‌های متفاوت قبلی و نیز نتایج حاصل از این پژوهش، مطالعات بیشتر با شیوه های مختلف تجویز داروها به صورت حاد و مزمن و نیز بررسی پارامترهای استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در هیپوکامپ و دیگر مراکز مغزی مرتبط با حافظه، جهت تأیید نقش ویتامینC در بهبودی مشکلات حافظه و یادگیری ناشی از سوء مصرف مواد مخدر پیشنهاد می‌گردد.

سپاسگزاری: از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه تبریز بابت تأمین اعتبار لازم، قدردانی می‌گردد.

• References

1. Casale JF, Mallette JR, Jones LM. Chemosystematic identification of fifteen new cocaine-bearing Erythroxylum cultigens grown in Colombia for illicit cocaine production. Forensic Sci Int Genet. 2014; 237:30-39.
2. Kumar S, Curtin WA. Crack interaction with microstructure. Mater Today Bio. 2007;10(9):34-44.
3. Falck RS, WANG J, Carlson RG. Crack cocaine trajectories among users in a midwestern American city. Addiction. 2007; 107(9):1421-31.
4. Perrenoud LO, Oikawa KF, Williams AV, Laranjeira R, Fischer B, Strang J, et al. Factors associated with crack-cocaine early initiation: a Brazilian multicenter study. BMC Public Health. 2021; 21: 781.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]
[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

5. Narvaez JCM, Jansen K, Pinheiro RT, Kapczinski F, Silva RA, Pechansky F, et al. Psychiatric and substance-use comorbidities associated with lifetime crack cocaine use in young adults in the general population. Compr Psychiatry. 2014; 55(6):1369-76.

6. Meyer VJ, Little DM, Fitzgerald DA. Sundermann EE, Rubin LH, Martin EM, et al. Crack cocaine use impairs anterior cingulate and prefrontal cortex function in women with HIV infection. J Neurovirol. 2014; 20: 352-361.

7. Rosário BDA, de Nazaré MFS, Estadella D, Ribeiro DA, Viana MB. Behavioral and neurobiological alterations induced by chronic use of crack cocaine. Rev Neurosci. 2019;31(1):59–75.

8. Kishi T, Tsumori T, Yokota S, Yasui Y. Topographical projection from the hippocampal formation to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat. J Comp Neurol. 2006; 496:349–368.

9. Pomierny-Chamiolo L, Moniczewski A, Wydra K, Suder A, Filip M. Oxidative stress biomarkers in some rat brain structures and peripheral organs underwent cocaine. Neurotox Res. 2013; 23:92– 102.

10. Schoenbaum G, Setlow B. Cocaine makes actions insensitive to outcomes but not extinction: implications for altered orbitofrontal–amygdalar function. Cereb Cortex. 2005; 15:1162–1169.

11. Coluccia E, Louse G. Gender differences in spatial orientation: A review. J. Environment. Psychol. 2004;24(3):329–340.

12. Quirk PL, Richards RW, Avery DD. Subchronic cocaine produces training paradigm-dependent learning deficits in laboratory rats. Pharmacol Biochem Behav. 2001;68(3):545–53.

13. Thompson AM, Gosnell BA, Wagner JJ. Enhancement of long-term potentiation in the rat hippocampus following cocaine exposure. Neuropharmacol. 2002;42(8):1039–42.

14. del Olmo N, Miguens M, Higuera-Matas A, Torres I, Garcia-Lecumberri C, Solis JM, et al. Enhancement of hippocampal long-term potentiation induced by cocaine self-administration is maintained during the extinction of this behavior. Brain Res. 2006; 1116:120–126.

15. Xing B, Guo J, X Meng X, Wei S, Li S. The dopamine D1 but not D3 receptor plays a fundamental role in spatial working memory and BDNF expression in prefrontal cortex of mice.. Behavioural brain research. 2012; 235(1): 36-41.

16. Devasagayam TP, Tilak JC, Boloor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. J Assoc Physicians India. 2004; 52:794–804.

17. Hasselholt S, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Distribution of vitamin C is tissue specific with early saturation of the brain and adrenal glands following differential oral dose regimens in guinea pigs. British Journal of Nutrition. 2015; 113 (10):1539 – 49.

18. Santos LF, Freitas RL, Xavier SM, Saldanha GB, Freitas RM. Neuroprotective actions of vitamin C related to decreased lipid peroxidation and increased catalase activity in adult rats after pilocarpine-induced seizures. Pharmacol Biochem Behav. 2008;89(1):1–5.

19. Parle M, Dhingra D. Ascorbic Acid: a promising memory-enhancer in mice. J Pharmacol Sci 2003;93(2):129–135.

20. Jeon Y, Park J, Moon S, Yeo J. Effect of intravenous high dose vitamin C on postoperative pain and morphine use after laparoscopic colectomy: a randomizedcontrolledtrial. Pain. Res. Manag. 2016; 1-6.

21. Otte N, Borelli C, Korting HC. Nicotinamide - biologic actions of an emerging cosmetic ingredient Int J Cosmet Sci. 2005; 27:255–261.

22. Sekeres MJ, Neve RL, Frankland PW, Josselyn SA. Dorsal hippocampal CREB is both necessary and sufficient for spatial memory. Learn Mem. 2010;17(6):280–3.

23. Wood SC, Fay J, Sage JR, Anagnostaras SG. Cocaine and Pavlovian fear conditioning: dose-effect analysis. Behav Brain Res. 2007;176(2):244–50.

24. Kim MS, Kim DJ, Na CH, Shin BS. A Study of Intravenous Administration of Vitamin C in the Treatment of Acute Herpetic Pain and Postherpetic Neuralgia. Ann Dermatol. 2016; 28(6): 677-683.

25. Calipari ES, Beveridge TJ.R, Jones SR, Porrino LJ. Withdrawal from extended-access cocaine self-administration results in dysregulated functional activity and altered locomotor activity in rats. Eur J Neurosci .2013; 38(12): 3749-3757.

26. Gallagher M, Burwell R, Burchinal M. Severity of spatial learning impairment in aging: Development of a learning index for performance in the Morris water maze. Neurosci. 2015; 129(4), 540–548.

27. Hosseinzadeh H, Parvardeh S, NassiriAsl M, Sadeghnia H.R, Ziaee T, Effect of thymoquinone and Nigella sativa seeds oil on lipid peroxidation level during global cerebral ischemia-reperfusion injury in rat hippocampus. Phytomed. 2007;14(9): 621-627.

28. Spronk DB, van Wel JHP, Ramaekers JG, Verkes RJ. Characterizing the cognitive effects of cocaine: a comprehensive review. Neurosci. Biobehav Rev. 2013; 37:1838–1859.

29. van Heugten-Van der Kloet D, Giesbrecht T, Wel JV, Bosker WM, Kuypers KPC, Theunissen EL, et al. MDMA, cannabis, and cocaine produce acute dissociative symptoms. Psychiatry Res. 2015; 228(3):907-12.

30. Roesch MR, Takahashi Y, Gugsa N. et al. Previous cocaine exposure makes rats hypersensitive to both delay and reward magnitude. J Neurosci. 2007; 27:245–50.

31. Spear L.P, Frambes N.A, Kirstein C. L. Fetal and maternal brain and plasma levels of cocaine and benzoylecgonine following chronic subcutaneous administration of cocaine during gestation in rats. Psychopharmacol. 1989; 97: 427-31.

32. Silva A. J, Giese K. P, Fedorov N.B, Frankland P.W, Kogan J. H. Molecular, cellular and neuroanatomical substrates of place learning. Neurobiol Learn Mem. 1998; 70: 44-61.

33. Iñiguez SD, Charntikov SS, Baella SA, Herbert MS, Bolaños-Guzmán CA, Crawford CA. Post-

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

training Cocaine Exposure Facilitates Spatial Memory Consolidation in C57BL/6 Mice. Hippocampus. 2012; 22(4): 802–813.

34. Harrison FE, May JM, McDonald MP. Vitamin C deficiency increases basal exploratory activity but decreases scopolamine-induced activity in APP/PSEN1 transgenic mice. Pharmacol Biochem Behav. 2010; 94:543–552.

35. Martig AK, Mizumori SJ. Ventral tegmental area disruption selectively affects CA1/CA2 but not CA3 place fields during a differential reward working memory task. Hippocampus. 2011; 21:172-184.

36. Dietrich JB, Mangeol A, Revel MO, Burgun C, Aunis D, Zwiller J. Acute or repeated cocaine administration generates reactive oxygen species and induces antioxidant enzyme activity in dopaminergic rat brain structures. Neuropharmacol. 2005; 48:965–974.

37. Numa R, Kohen R, Poltyrev T, Yaka R. Tempol diminishes cocaine-induced oxidative damage and attenuates the development and expression of behavioral sensitization. Neuroscienc. 2008; 155:649– 658.

38. Moosavirad SA, Rabbani M, Sharifzadeh M, Ali Hosseini-Sharifabad A. Protective effect of vitamin C, vitamin B12 and omega-3 on lead-induced memory impairment in rat. Res Pharm Sci. 2016; 11(5): 390–396.

39. Karamian R, Komaki A, Salehi I, Tahmasebi L, Komaki H, Shahidi S, et al. Vitamin C reverses lead-induced deficits in hippocampal synaptic plasticity in rats. Brain Res. Bull 2015; 116:7–15.

40. Olajide O J, Yawson E.O, Gbadamosi I.T, Arogundade T.T, Lambe E, Obasi K, et al. Ascorbic acid ameliorates behavioural deficits and neuropathological alterations in rat model of Alzheimer's disease. Environ. Toxicol. Pharmacol. 2017; 50:200–211.

41. Alaei H, Esmaeili M, Nasimi A, Pourshanazari A. Ascorbic acid decreases morphine self-administration and withdrawal symptoms in rats. Pathophysiol. 2005;12(2):103-107.

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]

Effects of Vitamin C on the Spatial Memory and Lipid Peroxidation of Rat Hippocampus Poisoned with Crack Cocaine

*Hatami Nemati H [1], Ahmadi H *[2], Almasi A [3], Hatami Nemati S [3]*

1- Assotiated Professor, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

2- Corresponding author: Assistant Professor, Department of Basic Sciences, University of Farhangian, Tehran, Iran, Email: hahmadi@cfu.ac.ir*

3- Master Student of Sciences in physiology, Department of Animal Biology, Faculty of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran

Received 18 Jan, 2022 **Accepted 24 Apr, 2022**

Background and Objectives: Crack is a processed solid form of cocaine that includes stronger addictive effects than those of cocaine powder. Abuse of psychological stimuli, including crack cocaine, includes adverse effects on the memory and learning. Use of vitamins has been suggested as an effective treatment for the substance abuse. The aim of this study was to assess effects of the intraperitoneal injection of vitamin C on spatial memory and lipid peroxidation in the hippocampus of rats during crack cocaine poisoning.

Materials & Methods: This study was carried out on six groups of six male rats. Three days after intraperitoneal injection of crack cocaine, vitamin C or a combination of these drugs in the experimental groups for five days, Morris water maze device was used to assess spatial memory-linked parameters. Rats were then sacrificed and their hippocampus was removed and lipid peroxidation in this brain site was assessed using malondialdehyde. Statistical analysis of data was carried out using one-way analysis of variance and SPSS Software. Statistical analysis of data was carried out using one-way analysis of variance, Tukey post-hoc test and SPSS Software.

Results: Intraperitoneal injection of high doses of crack cocaine (15 mg/kg) significantly decreased parameters associated to the spatial memory on Days 3 and 4 of the experiments ($p < 0.01$). Intraperitoneal injection of 50 mg/kg vitamin C improved spatial memory in rats poisoned with crack ($p < 0.05$) with no effects on lipid peroxidation in hippocampus ($p > 0.05$).

Conclusion: Doses of vitamin C in this study were able to improve the spatial memory function of rats treated with crack cocaine to normal levels.

Keywords: Vitamin C, Crack cocaine, Spatial memory, Lipid peroxidation

[Downloaded from nsft.sbmu.ac.ir on 2026-09-08]

[DOR: 20.1001.1.17357756.1401.17.2.11.3]