

مقاله پژوهشی

تزریق سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده D_2 دوپامینی، به داخل هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس دریافت غذا در موش ۲۴ ساعت محروم از غذا را کاهش می دهد

مرتضی سلیمی^۱، افسانه الیاسی^{۱،*}، عباس حق پرست^۳

۱. مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۳. مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

پذیرش: ۳۰ آذر ۹۴

دریافت: ۳ آذر ۹۴

چکیده

مقدمه: دوپامین در سیستم اعصاب مرکزی نقش مهمی در تعدیل دریافت غذا داشته و گیرنده های دوپامینی در سراسر هیپوتالاموس توزیع شده اند. در این میان رسپتورهای D_2 دوپامینی در هسته ی پاراونتریکولار هیپوتالاموس (PVN) بطور چشمگیری بیان شده اند. با توجه به نقش احتمالی این گیرنده ها در تعدیل دریافت غذا از سویی و امکان بالقوه استفاده از این گیرنده ها به عنوان اهداف فارماکولوژیک در معضل چاقی، هدف از مطالعه حاضر بررسی اثر تزریق سولپیراید، آنتاگونیست D_2 ، به داخل PVN و تأثیر آن در تعدیل دریافت غذا می باشد.

روش ها: کانول گذاری در PVN موش های صحرایی نژاد ویستار (۲۵۰-۲۲۰ گرم) توسط جراحی استرنوتومی با مختصات $AP = -1/8$ ، $L = 0/4$ ، $DV = 7$ میلی متر انجام شد. پس از هفت روز، سالیین و سولپیراید (۰/۱، ۰/۳، ۰/۷۵، ۰/۱۵ و ۳ میکروگرم)، آنتاگونیست گیرنده D_2 ، به داخل PVN تزریق شدند. در زمانهای ۱، ۲ و ۳ ساعت پس از تزریق، مقدار غذای خورده شده ی حیوان اندازه گیری شد. همچنین فعالیت حرکتی حیوان متعاقب تزریق مغزی دوز ۰/۱ میکروگرم از سولپیراید با استفاده از دستگاه اتوویژن اندازه گیری شد.

یافته ها: تزریق داخل هسته ای سولپیراید بطور وابسته به دوز و زمان باعث کاهش دریافت غذا گردید. دوز ۰/۱ و ۰/۳ با $p < 0/001$ ، دوز ۰/۷۵ با $p < 0/01$ و دوز ۳ میکروگرم با $p < 0/05$ نسبت به گروه کنترل تفاوت معنی دار داشتند. تزریق دوز ۰/۱ میکروگرم سولپیراید در PVN تأثیر معنی دار آماری بر فعالیت حرکتی نداشت. **نتیجه گیری:** تحریک گیرنده های D_2 دوپامینی داخل PVN دریافت غذا را افزایش می دهد. تزریق سولپیراید به داخل هسته ی PVN با انسداد گیرنده های D_2 دوپامینی موجود در این ناحیه موجب کاهش دریافت غذا می شود.

واژه های کلیدی: تغذیه، سولپیراید، گیرنده دوپامینی D_2 ، هسته پاراونتریکولار

مقدمه

اضافه وزن و چاقی به عنوان یک بحران فزاینده در عصر حاضر محسوب می شود و این پدیده می تواند عوارض خطرناکی از جمله بیماری های قلبی عروقی، دیابت، پلی آرتريت و سرطان را به همراه داشته باشد. بر اساس گزارش

سازمان بهداشت جهانی، تا سال ۲۰۱۵ میلادی، تقریباً ۳-۲ میلیارد نفر به اضافه وزن و حدود ۷۰۰ میلیون نفر به چاقی مبتلا خواهند شد [۱]. بر این اساس شناخت مناطق عصبی دخیل در کنترل تغذیه از اهمیت بالایی برخوردار است. کنترل محیطی تغذیه توسط میانجی های محیطی از جمله کوله سیستوکینین، گالانین، لپتین، پلی پپتیدهای پانکراسی، انسولین و برخی از سایر هورمون های گوارشی مانند گرلین صورت می گیرد [۲]. علاوه بر آن، نواحی عصبی مانند ساقه ی مغز، سیستم مزولیمبیک، و هیپوتالاموس در

af.eliassi@sbmu.ac.ir

http://ijpp.phypha.ir

ijpp@phypha.ir

* نویسنده مسئول مکاتبات:

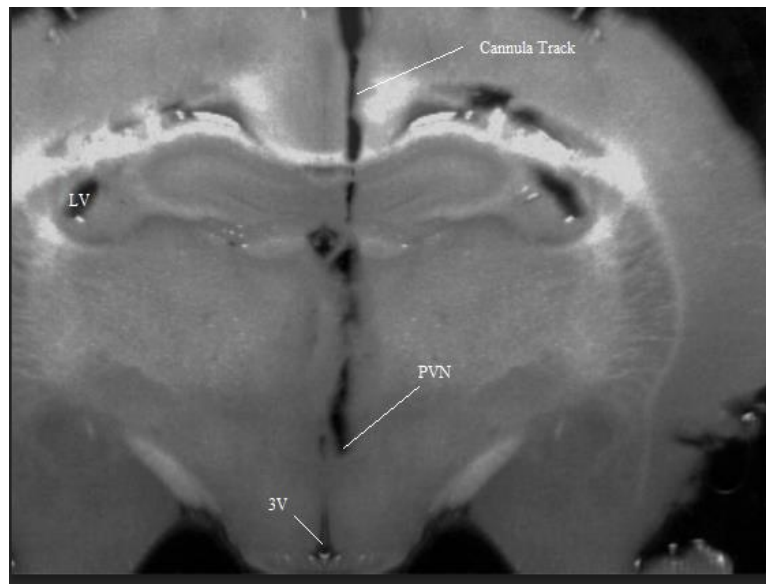
وبگاه مجله:

پست الکترونیکی:

مواد و روش‌ها

جهت انجام آزمایشات از موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۵۰-۲۲۰ گرم استفاده شد. حیوانات در حیوانخانه گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و درجه حرارت 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد نگهداری می‌شدند. حیوانات به شکل نامحدود به آب و غذا دسترسی داشتند. ملاحظات اخلاقی مطابق اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه شهید بهشتی رعایت شد. در این مطالعه از داروهای سولپیراید (شرکت Sigma)، کتامین (شرکت Rotex)، و زایلازین (شرکت Alfazen) استفاده شد. پس از تزریق مخلوط کتامین و زایلازین به ترتیب با دوزهای ۶۰ mg/kg و ۱۰ mg/kg به داخل صفاق و اطمینان از القای کامل بیهوشی [۹]، حیوان در دستگاه استرئوتاکس قرار داده می‌شد و بر اساس اطلس پاکسینوس، کانول (۲۳ gauge) در ناحیه PVN با مختصات جانبی (L) ۰/۴ میلی‌متر از خط وسط، دورسوئترال (DV) ۷ میلی‌متر از سطح جمجمه و آنتریوپوستریور (AP) ۱/۸- میلی‌متر از برگما کاشته می‌شد. در زمان تزریق، سوزن تزریق که از طریق لوله پلی‌اتیلن به سرنگ همپلتون متصل بود، به میزان ۱ میلی‌متر بیشتر از انتهای کانول وارد PVN گردید. یک هفته پس از بهبودی حیوان از جراحی، داروها در حجم ۰/۳ میکرو لیتر [۹] توسط سرنگ همپلتون در طول ۳۰ ثانیه تزریق می‌گردید و نوک سوزن ۳۰ ثانیه بعد، از داخل هسته خارج می‌شد. بعد از انجام آزمایشات جهت تعیین مکان صحیح کانول و محل تزریق، برش‌های ۱۰۰ میکرومتری از مغز تهیه و با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار می‌گرفت. اطلاعاتی که در این مطالعه گزارش شده از حیواناتی است که کانول در مکان صحیح خود قرار می‌گرفت. شکل ۱ فوتومیکروگراف مقطع عرضی از تزریق داخل PVN را نشان می‌دهد. گروه‌هایی که تحت آزمایش قرار می‌گرفتند به ترتیب نرمال سالین و یا سولپیراید در مقادیر ۰/۱، ۰/۳، ۰/۵، ۰/۷۵، ۱ و ۳ میکروگرم حل شده در ۰/۳ میکرو لیتر نرمال سالین را دریافت کردند. جهت انجام آزمایش، حیوان به مدت ۲۴ ساعت قبل از تزریق دارو از غذا محروم اما به آب دسترسی داشت. در روز آزمایش، یک ساعت حیوان در آزمایشگاه قرار داده می‌شد و راس ساعت ۹ صبح تزریق انجام و پس از طی یک ساعت

فرایند کنترل تغذیه نقش به سزایی دارند [۳]. مطالعات نشان داده‌اند که هیپوتالاموس محل اصلی جامعیت دهنده به پیام‌های عصبی و هورمونی دخیل در تنظیم فرایند تغذیه است [۴]. هیپوتالاموس دربردارنده هسته‌های قوسی (ARC [Arcuate Nucleus of the Hypothalamus])، هسته پاراونتریکولار (PVN [Paraventricular nucleus])، هسته وئرومیدال (VMN [Ventromedial Nucleus])، هسته دورسو مدیال (DMN [Dorsomedial Nucleus]) و هسته جانبی هیپوتالاموس (LH) Lateral Hypothalamic بوده که مسیرهای نورونی بین این هسته‌ها در یک شبکه پیچیده محتوی مدارهای ارکسینرژیک و آنورکسینرژیک سازماندهی شده‌اند و بر دریافت غذا و مصرف انرژی تأثیرگذار می‌باشند [۵]. در بین این هسته‌ها، PVN دارای اهمیت ویژه‌ای بوده و محل هماهنگ سازی رفتارهای تغذیه‌ای در هیپوتالاموس محسوب می‌شود [۵]. یکی از مسیرهایی که هسته‌ی پاراونتریکولار از طریق آن در کنترل تغذیه نقش دارد با کمک دوپامین و گیرنده‌های آن می‌باشد [۶]. بطور مثال نشان داده شده است که موش‌های با نقص دوپامینی با وجود آن‌که رفتارهای جستجو و دریافت غذا دارند اما نمی‌توانند به اندازه کافی برای زنده ماندن تغذیه کنند. هم چنین، مشاهده شده است که بکارگیری آنتاگونیست‌های دوپامین منجر به نقصهای شدید تغذیه‌ای در حیوانات می‌شوند [۷]. مطالعات بیوشیمی و فارماکولوژی دلالت بر آن دارند که گیرنده‌های دوپامینی در دوگروه شبه D₁ (شامل D₁ و D₅) و شبه D₂ (شامل D₂، D₃ و D₄) قرار می‌گیرند [۸]. مطالعات گذشته حضور گیرنده‌های شبه D₁ در هسته PVN را نشان داده و مشخص کردند که استفاده از آنتاگونیست این گیرنده‌ها سبب کاهش دریافت غذا می‌شود [۹]. همچنین برخی مطالعات حضور گیرنده‌های شبه D₂ را نیز در PVN نشان داده‌اند [۱]. بنابراین باتوجه به اهمیتی که هسته‌ی پاراونتریکولار در تنظیم تغذیه ایفا می‌کند و از آنجایی که تاکنون هیچ مطالعه‌ای برای نشان دادن نقش گیرنده‌ی دوپامینی D₂ موجود در PVN در کنترل تغذیه موجود نیست، هدف این مطالعه بررسی اثر مهار گیرنده D₂ هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس و نقش احتمالی آن در کاهش دریافت غذا در موش‌های صحرایی نر ۲۴ ساعت محروم از غذا می‌باشد.



شکل ۱- کانول گذاری داخل PVN. فتومیکروگراف مقطع عرضی نشان دهنده مکان تزریق داخل PVN است.
LV: lateral ventricle, PVN: paraventricular hypothalamic nucleus, 3V: Third Ventricle.

یافته‌ها

همانطور که در نمودار ۱ ملاحظه می‌شود میزان دریافت غذا در ساعت اول با دوزهای ۰/۱، ۰/۳، ۰/۷۵، سولپیراید نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری یافته است. در حالیکه دوز ۱/۵ میکروگرم اختلاف معناداری را با گروه سالین نشان نداد. همچنین در مقایسه بین گروهی، دوز ۰/۳ میکروگرم سولپیراید نسبت به دوز ۰/۷۵ میکروگرم سولپیراید با $p < ۰/۰۱$ معنی‌دار و دوز ۰/۷۵ میکروگرم نسبت به دوز ۱/۵ میکروگرم با $p < ۰/۰۱$ معنی‌دار و باعث کاهش دریافت غذا شده است. نتیجه این یافته‌ها نشان داد مهار گیرنده D₂ دوپامین سبب کاهش تغذیه می‌گردد.

جهت بررسی سیر زمانی اثر کاهشی آنتاگونیست گیرنده D₂ دوپامینرژیک بر روی میزان دریافت غذا، دوز ۰/۱ میکروگرم سولپیراید (دوزی که بیشترین اثر کاهشی را داشت) به داخل هسته PVN تزریق گردید. میزان دریافت غذا در ساعت اول پس از تزریق سولپیراید ($۰/۱۴ \pm ۰/۷۷$ g/h) نسبت به گروه سالین ($۲/۰۹ \pm ۰/۰۳$ g/h) با $p < ۰/۰۰۱$ کاهش چشم‌گیری داشت. این اثر کاهشی هم‌چنان در ساعت دوم پس از تزریق سولپیراید ($۰/۱۱ \pm ۰/۲۹$ g/h) نسبت به گروه سالین ($۰/۰۹ \pm ۰/۰۹$ g/h) با $p < ۰/۰۱$ معنی‌دار بود (نمودار ۲) اما دریافت غذا در ساعت سوم با گروه سالین رابطه‌ی معناداری را نشان نداد.

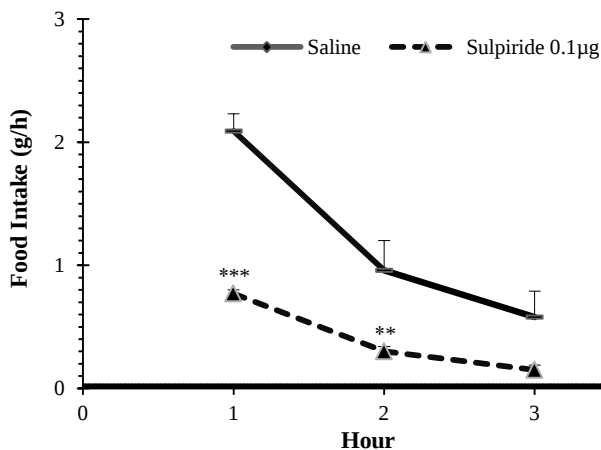
حیوان از قفسی به قفس دیگری منتقل، و میزان غذای باقی مانده در قفس اندازه گرفته می‌شد. این عمل برای ۳ ساعت متوالی تکرار می‌شد. جهت اندازه‌گیری غذای حیوان از ترازو با حساسیت ۰/۱ mg استفاده می‌گردید.

جهت اندازه‌گیری فعالیت حرکتی حیوان و بررسی ارتباط احتمالی آن با دریافت غذا، از سیستم اتوویژن استفاده و فعالیت خود به خود برای مدت زمان ۳۰ دقیقه مورد بررسی قرار می‌گرفت. فعالیت حرکتی حیوان به صورت تعداد کل حرکت در طول ۳۰ دقیقه اندازه‌گیری و به صورت cm/s گزارش گردید.

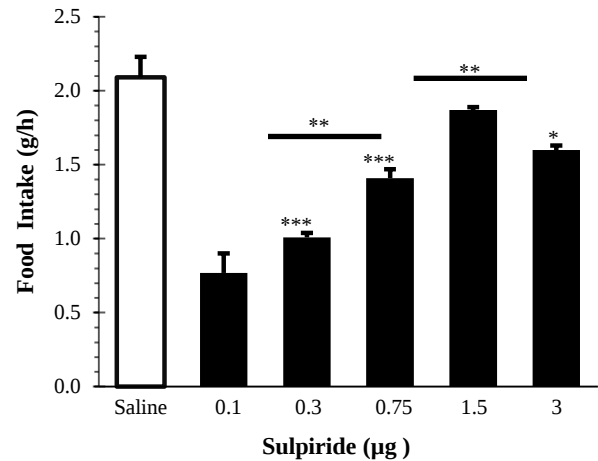
جهت رسم نمودارهای مورد نیاز از نرم افزار Excel و جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از برنامه SPSS 19 استفاده شد. جهت آنالیز اطلاعات مربوط به اثر داروها در ساعت اول از آزمون ANOVA one-way و در صورت معنی‌دار بودن از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. جهت بررسی سیر زمانی اثر دوز موثر دارو در طی سه ساعت، از آزمون measures repeated و در مورد فاکتور زمان مقایسه نتایج حاصل از گروه دریافت کننده دارو با گروه کنترل در ساعت اول، از آزمون unpaired t-test استفاده شد. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار نمایش داده شد و در همه آزمون‌ها سطح معنی‌داری اختلاف $p < ۰/۰۵$ در نظر گرفته شده است.

و تخریب هسته‌ی LH سبب کاهش وزن می‌گردد [۱۰]. نورون‌های موجود در PVN نیز در کنترل فرآیند تغذیه نقش دارند زیرا که تخریب این هسته منجر به هایپرفاژی می‌گردد [۱۱]. تصور می‌شود که دوپامین در مدارهای هیپوتالاموسی در تنظیم تغذیه نقش اساسی داشته باشد [۱۲]. مطالعات فارماکولوژیک با بکارگیری آگونیست و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های D₁ و D₂ دوپامینی نشان داده‌اند که تغییر فعالیت این گیرنده‌ها در هیپوتالاموس می‌تواند دریافت غذا را تنظیم نماید [۱۲] اما باید در نظر داشت نوع هسته هیپوتالاموسی و مکانیسمی که توسط آن دوپامین می‌تواند دریافت غذا را تنظیم کند هنوز به‌خوبی شناخته نشده است.

گیرنده‌های D₂ دوپامینی در برخی از نواحی هیپوتالاموس مانند VMH و ARC شناسایی شده‌اند [۱۳]. مطالعه‌ی قبلی ما نشان داد که تحریک گیرنده D₂ در VMH توسط کینپرول، سبب افزایش دریافت غذا بطور وابسته به دوز و زمان می‌شود [۲]. مطالعات ما و دیگران [۱۴]، حضور گیرنده‌ی D₂ در نورون‌های PVN را نشان می‌دهد و ما در این مطالعه نشان دادیم که احتمالاً تحریک این گیرنده‌ها توسط دوپامین اندوژن سبب افزایش تغذیه می‌گردد. هم‌جهت با مطالعات ما، مطالعه‌ی Tejas-Juarez و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان داد که تحریک گیرنده‌ی D₄ (از خانواده‌ی شبه D₂) در PVN سبب افزایش تغذیه می‌گردد [۱]. مکانیسم افزایش دریافت غذا توسط تحریک گیرنده‌های D₂ هیپوتالاموسی مشخص



نمودار ۲- منحنی سیر زمانی اثر تزریق سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده D₂، به داخل PVN بر روی میزان دریافت غذا. میزان دریافت غذا طی ساعت اول و دوم نسبت به گروه سالین کاهش معنا داری نشان داد. نقاط نمایانگر میانگین $\pm$ انحراف معیار برای ۶ موش می‌باشد. داده‌ها توسط repeated measurement آنالیز گردیده و جهت تعیین نقاط معنی‌دار از آزمون unpaired student t-test استفاده گردید. $p < 0.001$ و $p < 0.01$ در مقایسه با گروه کنترل.



نمودار ۱- میزان دریافت غذا یک ساعت پس از تزریق سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده D₂ دوپامینرژیک، به داخل PVN. سولپیراید بطور وابسته به دوز نسبت به گروه سالین باعث کاهش میزان دریافت غذا گردید (با کاهش دوز دریافت غذا کمتر شد). هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ انحراف برای ۶ موش می‌باشد. داده‌ها توسط one way ANOVA آنالیز گردیدند. $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$ در مقایسه با گروه کنترل و بین گروهی.

جهت بررسی اثر کاهشی سولپیراید بر روی حرکت، به یک گروه از موشها دوز موثر سولپیراید در کاهش دریافت غذا (۱/۱ میکروگرم) و به گروه دیگر سالین به داخل PVN تزریق گردید. سپس میانگین سرعت حرکت حیوان در مدت ۳۰ دقیقه در محفظه‌ی اوتویژن اندازه‌گیری شد. بر این اساس مشاهده گردید که میزان فعالیت‌های حرکتی بین گروه سالین ($2/8 \pm 0/1$ cm/s) و گروه دریافت کننده دوز موثر کاهشی سولپیراید ($3/2 \pm 0/3$ cm/s) با $p \leq 0/01$ تفاوت معنی‌داری نداشت (نمودار ۳).

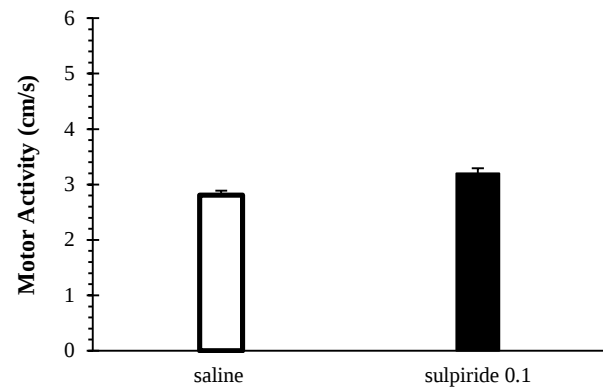
بحث

هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی نقش گیرنده D₂ دوپامینی هسته‌ی پاراونتریکولار هیپوتالاموس، در کنترل فرآیند تغذیه توسط بکارگیری سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده‌ی D₂ بود. نتایج نشان داد که مهار گیرنده D₂ داخل PVN سبب مهار تغذیه در حیوان گرسنه می‌گردد.

حدود ۷۰ سال است که مطالعات بر روی چگونگی عمل تغذیه در دو منطقه مغزی یعنی هیپوتالاموس و Hindbrain متمرکز شده است. هیپوتالاموس دارای هسته‌های متعددی می‌باشد که بعضی از آنها در فرآیند تغذیه شرکت دارند. برای مثال تخریب هسته‌های ARC و VMH (Ventral Medial Hypothal) سبب چاقی

آنتاگونیست (سولپیراید) گیرنده‌ی D₂ به داخل PVN نیز به ترتیب سبب کاهش و افزایش میزان گلوکز خون می‌گردد. از طرفی، ما قبلاً نشان دادیم تحریک گیرنده‌های NPY-1 و NPY-5 داخل PVN سبب ترشح اسید معده (جزئی از فرآیند تغذیه است) می‌گردد [۱۸]. بنابر این، این احتمال وجود دارد که مهار گیرنده‌ی D₂ داخل PVN از طریق تعامل با گیرنده‌های NPY-1 و NPY-5 سبب تغییر غلظت گلوکز خون و در نتیجه دریافت غذا می‌گردد. از طرفی نباید اثر سولپیراید به عنوان مهار کننده گیرنده D₂ پیش سیناپسی را از نظر دور داشت. مطالعات نشان می‌دهند که گیرنده‌های D₂ نه تنها به صورت پس سیناپسی که به صورت پیش سیناپسی نیز وجود دارند [۱۳]. در همین راستا مطالعات Usiello و همکاران در سال ۲۰۰۰ نشان داد گیرنده D₂ هیپوتالاموسی در دو ایزوفرم کوتاه و ایزوفرم بلند گیرنده D₂ وجود دارد. ایزوفرم‌های کوتاه گیرنده D₂ عمدتاً بصورت پیش سیناپسی بوده، درحالی که ایزوفرم‌های بلند آن در پس سیناپس قرار دارند [۱۹]. مطالعه ما نشان داد که اثر کاهش‌دهندگی تغذیه توسط سولپیراید در دوزهای پایین آن مشاهده می‌شود و افزایش دوز سبب کاهش اثر آن می‌گردد. با توجه به اینکه مطالعات نشان می‌دهند دوزهای پایین سولپیراید سبب مهار گیرنده D₂ پیش سیناپسی می‌گردد، این احتمال را نباید از نظر دور داشت که شاید سولپیراید با مهار گیرنده D₂ پیش سیناپسی در PVN سبب مهار پپتیدهای تحریک کننده‌ی تغذیه در داخل این هسته مانند NPY می‌شود. به هر حال، این مطالعه یک مطالعه‌ی مقدماتی بوده و باید مطالعات بیشتری درخصوص بدست آوردن مکانیسم‌های عمل آن صورت گیرد.

شواهد بسیاری نشان می‌دهند بدنال تجویز داخل بطنی آگونیست‌های گیرنده‌های D₁ و D₂، بعضی از اعمال مرکزی مانند حرکت تحت تاثیر قرار می‌گیرند [۱]. چنان‌که موشهای فاقد گیرنده D₂ دارای فعالیت‌های حرکتی کاهش یافته‌ای بوده‌اند [۲۰]. از طرف دیگر جستجوی غذا، حرکت پنجه‌ها برای گرفتن آن وجودن، همگی رفتارهای حرکتی هستند. به همین دلیل در مطالعه حاضر به منظور بررسی نقش احتمالی تغییر در رفتار حرکتی بر روی دریافت غذا، سرعت حرکت (مسافت طی شده بر ثانیه در بازه‌ی زمانی ۳۰ دقیقه) پس از تزریق دوز موثر دارو سنجیده شد. از آنجایی که رفتار حرکتی، حیوان تغییری را نسبت به گروه کنترل نشان نداد، بنابراین



نمودار ۳- اثر تزریق سولپیراید، آنتاگونیست گیرنده دوپامینرژیک، به داخل PVN بر روی فعالیت حرکتی. میزان حرکت طی ۳۰ دقیقه پس از تزریق ۰/۱ میکروگرم سولپیراید تفاوت معنی‌داری را نشان نداد. هر ستون نمایانگر میانگین $\pm$ انحراف معیار برای ۶ موش می‌باشد. داده‌ها با آزمون آماری unpaired student t-test آنالیز گردید.

نیست اما مطالعات نشان می‌دهند نواحی خاصی از هیپوتالاموس که حاوی گیرنده‌های D₂ هستند حاوی گیرنده‌هایی برای فاکتورهای کلیدی از قبیل پپتیدها و هورمون‌های تنظیم‌کننده‌ی انرژی مانند MCH (Melanin-Concentrating Hormone) و اورکسین هستند [۱۵]. مطالعاتی نیز نشان می‌دهند که فعال شده گیرنده D₂ توسط بروموکریپتین، آگونیست گیرنده‌ی D₂، سبب پایین آوردن میزان لپتین در زنان چاق می‌گردد [۱۶]. همچنین مطالعات Kim و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نیز نشان داد که بکارگیری آگونیست و آنتاگونیست‌های گیرنده D₂ از طریق عمل معکوس بر روی تنظیم لپتین سبب تغییر دریافت غذا و وزن بدن می‌گردد. این مطالعه نشان داد بکارگیری هالوپریدول، آنتاگونیست گیرنده D₂، سبب افزایش لپتین می‌گردد درحالی که این پاسخ در حیوانات فاقد گیرنده D₂ مشاهده نشد [۱۲]. این اطلاعات موید ارتباط قوی بین لپتین هیپوتالاموسی با سیستم دوپامینرژیک از طریق گیرنده‌ی D₂ می‌باشد. یافته ما نیز این احتمال را پیش‌بینی می‌نماید که شاید تعاملی بین سیگنالینگ لپتین و گیرنده D₂ داخل PVN یک مکانیسم کنترلی در هموستاز دریافت غذا باشد. از طرفی شواهدی نشان می‌دهد که تجویز روزانه‌ی آگونیست‌های دوپامین درموش‌های چاق مبتلا به دیابت نوع دو می‌تواند هایپرگلیسمی و چاقی را کاهش دهد. قسمتی از این اثر، اثر دارو بر روی نوروهای NPY (Neuropeptide Y) هیپوتالاموس می‌باشد [۱۷]. در همین راستا، مطالعه دیگر ما که در حال انجام است نشان می‌دهد که تجویز دوز موثر آگونیست (کینیپرول) و یا

ارشد می‌باشد. نویسندگان این مقاله مراتب سپاس خود را از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی اعلام می‌دارند.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

سهم نویسندگان

م.س: انجام مطالعه و نگارش مقاله؛ ا.ا: ایده، طراحی، نظارت بر حسن اجرای مطالعه و نگارش مقاله؛ ع.ح: مشاوره و اجرای بخشی از مطالعه.

فهرست منابع

- [1] Tejas-Juárez JG, Cruz-Martínez AM, López-Alonso VE, García-Iglesias B, Mancilla-Díaz JM, Florán-Garduño B, Escartín-Pérez RE, Stimulation of dopamine D4 receptors in the paraventricular nucleus of the hypothalamus of male rats induces hyperphagia: Involvement of glutamate. *Physiol Behav* 133 (2014) 272-281.
- [2] Bakshi S, Considering the effect of D1- and D2- like dopaminergic receptors on food behavior in 24 hours food deprived rat. [dissertation]. Shahi Beheshti Medical University, 2009.
- [3] Obici S, Molecular targets for obesity therapy in the brain. *Endocrinology* 150 (2009) 2512-2517.
- [4] Tolson KP, Gemelli T, Gautron L, Elmquist JK, Zinn AR, Kublaoui BM, Postnatal Sim1 deficiency causes hyperphagic obesity and reduced Mc4r and oxytocin expression. *J Neurosci* 30 (2010) 3803-3812.
- [5] Hill JW, PVN pathways controlling energy homeostasis. *Indian J Endocrinol Metab* 16 (2012) 627-636.
- [6] Steele KE, Prokopowicz GP, Schweitzer MA, Magunsuon TH, Lidor AO, Kuwabawa H, Kumar A, Brasic J, Wong DF, Alterations of central dopamine receptors before and after gastric bypass surgery. *Obes Surg* 20 (2010) 369-374.
- [7] Carr KD, de Vaca SC, Sun Y, Chau LS, Reward-potentiating effects of D-1 dopamine receptor agonist and AMPAR GluR1 antagonist in nucleus accumbens shell and their modulation by food restriction. *Psychopharmacology* 202 (2009) 731-743.
- [8] Delis F, Mitsacos A, Giompres P, Lesion of the cerebellar paravermis increases dopamine D1 receptor levels in the contralateral striatum. *J Chem Neuroanat* 47 (2013) 35-41.

کاهش دریافت غذا به دنبال تزریق سولپیراید به داخل PVN مستقل از رفتار حرکتی می‌باشد.

نتیجه‌گیری

مطالعه‌ی ما نشان داد که تزریق سولپیراید به داخل هسته‌ی PVN دریافت غذا را کاهش می‌دهد. این اثر کاهشی احتمالاً از طریق مهار پیش و یا پس سیناپسی گیرنده‌های D₂ می‌باشد. علاوه بر این، مطالعات ما نشان داد که اثر مهاری تجویز سولپیراید داخل PVN بر دریافت غذا بدون هیچ تأثیری بر فعالیت حرکتی رخ داده است.

سپاسگزاری

مقاله‌ی حاضر بخشی از یافته‌های پایان نامه‌ی کارشناسی

- [9] Mir Mohammadsadeghi Z, Elyasi A, Haghparast A, Intrahypothalamic paraventricular nucleus-microinjected SKF 38393, D1 receptor agonist, reduces food intake in 24 hours food-deprived rats. *Physiol Pharmacol* 18 (2015) 397-405.
- [10] Hetherington A, Ranson S, Hypothalamic lesions and adiposity in the rat *Anat Rec* 78 (1940) 149-172.
- [11] Tong Q, Ye C-P, Jones JE, Elmquist JK, Lowell BB, Synaptic release of GABA by AgRP neurons is required for normal regulation of energy balance. *Nat Rev Neurosci* 11(2008) 998-1000.
- [12] Kim KS, Yoon YR, Lee HJ, Yoon S, Kim SY, Shin SW, An JJ, Kim MS, Choi SY, Sun W, Baik JH, Enhanced hypothalamic leptin signaling in mice lacking dopamine D2 receptors. *J Biol Chem* 285 (2010) 8905-8917.
- [13] Mansour A, Meador-Woodruff J, Bunzow J, Civelli O, Akil H, Watson S, Localization of dopamine D2 receptor mRNA and D1 and D2 receptor binding in the rat brain and pituitary: an in situ hybridization-receptor autoradiographic analysis. *J Neurosci* 10 (1990) 2587-2600.
- [14] Gladwell SJ, Pyner S, Barnes NM, Coote JH, D1-like dopamine receptors on retrogradely labelled sympathoadrenal neurones in the thoracic spinal cord of the rat. *Exp Brain Res* 128 (1999) 377-382.
- [15] Sahu A, Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 24 (2003) 225-253.
- [16] Kim RY, Shin SW, Kim BJ, Lee W, Baik JH, Dynamic regulation of hypothalamic neuropeptide gene expression and food intake by melanocortin analogues and reversal with melanocortin-4 receptor antagonist. *Biochem Biophys Res Commun* 329 (2005) 1178-1185.
- [17] Kuo DY, Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) and the attenuation of hyperphagia in streptozotocin diabetic

- rats treated with dopamine D1/D2 agonists. *Br J Pharmacol* 148 (2006) 640-647.
- [18] Kermani M, Eliassi A, Gastric acid secretion induced by paraventricular nucleus microinjection of orexin A is mediated through activation of neuropeptide Yergic system. *Neuroscience* 226 (2012) 81-88.
- [19] Uziel A, Baik J-H, Rouge-Pont F, Picetti R, Dierich A, LeMeur M, Piazza PV, Borrelli E, Distinct functions of the two isoforms of dopamine D2 receptors. *Nature* 408 (2000) 199-203.
- [20] Baik JH, Picetti R, Saiardi A, Thiriet G, Dierich A, Depaulis A, Le Meur M, Borrelli E, Parkinsonian-like locomotor impairment in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature* 377 (1995) 424-428.

Research paper

Intra-paraventricular nucleus microinjection of D₂ receptors antagonist, sulpiride, reduces food intake in 24 hours food-deprived ratsMorteza Salimi¹, Afsaneh Eliassi^{1,2*}, Abbas Haghparast³¹Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran²Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran,³Neuroscience Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 24 November 2015

Accepted: 21 December 2015

Abstract

Introduction: Dopamine plays an important role in modulating food intake in the central nervous system. Dopamine receptors are distributed within the hypothalamus with significant expression of D₂ receptors in hypothalamic paraventricular nucleus (PVN). D₂ receptors are involved in modulation of food intake. Therefore, they might have potential as a pharmacologic target in treatment of obesity. This study was conducted to find if microinjection of the D₂ receptor antagonist sulpiride, into PVN can modulate food intake.

Methods: A guide cannula was stereotactically implanted in PVN (coordinates: L:+0.4; DV:7 AP:-1.8 mm) of male Wistar rats weighing 220-250 g. Sulpiride (0.1, 0.3, 0.75, 1.5, and 3 µg) or saline were injected into PVN after a 7 day recovery period. Food intake was then measured at one, two and three hours afterward. Moreover, effect of sulpiride (0.1 µg, intra-PVN) on spontaneous activity of animals was measured by Auto vision instrument.

Results: Sulpiride at the doses of 0.1 µg ($p < 0.001$), 0.3 µg ($p < 0.001$), 0.75 µg ($p < 0.01$), and 3 µg ($p < 0.05$) significantly decreased food intake in a dose- and time-dependent manner. Sulpiride 0.1 µg had no significant effect on the locomotor activity of animals.

Conclusion: Activation of D₂ receptors of PVN increases food intake. Intra-PVN microinjection of sulpiride decreases food intake by blocking D₂ receptors in this area.

Keywords: D₂ dopamine receptors, Feeding, Paraventricular nucleus, Sulpiride

Please cite this article as follows:

Salimi M, Eliassi A, Haghparast A, Intra-paraventricular nucleus microinjection of D₂ receptors antagonist, sulpiride, reduces food intake in 24 hours food-deprived rats. *Iran J Physiol Pharmacol* 1 (2017) 193-200.

*Corresponding author e-mail: af.eliassi@sbmu.ac.ir

Available online at: <http://ijpp.phypha.ir>

E-mail: ijpp@phypha.ir