بررسی نقش سیستم اورکسینرژیک در اثر مرفین برمصرف غذا و آب در موش‌های صحرایی نر

محمد صوفی آبادی[۱](Ph.D) ،صمد ناظمی[۲](Ph.D) ، الهه ارمی[۳](M.Sc)، حسن اژدری زرمهری [۱،۳*](Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی قزوین، دانشکده پزشکی،مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سبزوار،گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی

۳- گروه علوم پایه،دانشگاه علوم پزشکی تربت حیدریه

چکیده

سابقه و هدف: سلول‌های عصبی اورکسین هیپوتالاموس جانبی، نقش مهمی بر مصرف غذا دارند و در آن‌ها گیرنده مواپیوئیدی بیان می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی نقش سیستم اورکسین بر اثر تغذیه‌ای و آب‌نوشی مرفین در موش‌های صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها: از ۴۰ سرموش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. حیوانات جراحی استرئوتاکسی شده و پس از یک هفته دوره بهبودی، به گروه‌های زیر تقسیم شدند: ۱. کنترل، ۲. حلال، ۳. تزریق مرفین، ۴. تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین، ۵. تزریق آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین + مرفین، داروها بعد از ۱۲ ساعت محرومیت غذایی تزریق و سپس تا ۴ ساعت بعد، میزان تغذیه و آب‌نوشی موش‌ها محاسبه گردید.

یافته‌ها:تزریق مرفین به داخل بطن جانبی سبب افزایش مصرف غذا و تعداد مراجعه به ظرف غذا گردید که استفاده از آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین(SB334867) این اثر مرفین را تضعیف نمود ولی بر میزان مصرف آب به‌وسیله مرفین تاثیری نداشت. تزریق مرفین سبب کاهش مصرف آب گردید ولی تعداد مراجعه به ظرف آب را افزایش بخشید. تزریقSB334867از این اثر مرفین جلوگیری کرد.

نتیجه‌گیری:این احتمال می‌رود که حداقل یکی از مسیرهای اثر اوپیات‌ها بر میزان مصرف غذا و آب، سیستم اورکسینرژیک باشد.

واژه‌های کلیدی: گیرنده‌های اورکسین، مرفین، آشامیدن، خوردن، موش‌های صحرایی

مقدمه

هیپوتالاموس مرکز اصلی کنترل اعمال مهم از جمله رفتار تغذیه‌ای است و خاستگاه اصلی سیستم اورکسینی هم محسوب می‌شود. اورکسین هم نقش اساسی و شناخته شده‌ای بر کنترل تغذیه دارد. اورکسین A و اورکسین B (هیپوکرتین ۱ و هیپوکرتین ۲) در نورون‌های پری‌فورنیکال، قسمت پشتی- شکمی، پهلویی و شکمی‌هیپوتالاس یافت می‌شوند[۴،۱،۲،۳]. اورکسین A پپتیدی ۳۳ اسید آمینه‌ای است و از پیش‌ساز ۱۳۱-۱۳۰ اسید آمینه‌ای پری‌پرواورکسین مشتق و دارای گیرنده جفت‌شونده با پروتئین G می‌باشد. پژوهش‌های ریخت‌شناسی ثابت کرده است که نورون‌های اورکسین در مناطق گوناگون مغزی کنترل‌کننده تغذیه گسترده شده‌اند[۵] و

* نویسنده مسئول، تلفن:۰۹۱۲۱۱۴۰۲۲۱ نمابر:۰۲۸۱-۳۳۳۶۰۰۴

Email: hasan.azhdari@gmail.com

تاریخ دریافت:۱۳۹۱/۱۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۹/۳

علاوه بر کنترل تغذیه در تنظیم اعمال مهم گوناگون دیگر از قبیل هومئوستاز انرژی [۳،۴،۶،۷]، استرس و درد [۸،۹،۱۰،۱۱،۱۲] هم نقش دارند. از سوی دیگر اوپیوئیدها هم بر سیستم عصبی، غدد درون‌ریز و لوله گوارش اثرگذار بوده وگیرنده‌های اوپیوئیدی در بسیاری از بخش‌های مغز که با تغذیه مرتبط است وجود دارند. بنابراین اوپیوئیدها می‌توانند در کنترل و تنظیم تغذیه نقش داشته باشند. برای مثال، تزریق مرفین باعث افزایش فعالیت الکتریکی نرون‌های دوپامینرژیک مسیر VTA به هسته آکومبنس برای مدت طولانی می‌شود که این مسیر، مسیر اصلی پاداش در مغز بوده و در موش صحرایی باعث افزایش مصرف غذا می‌گردد [۴،۵،۶]. هم‌چنین تجویز عمومییا درون مغزی آنتاگونیست‌های اوپیوئیدی موجب کاهش مصرف غذا در موش صحرایی می‌شود [۲]. در همین زمینهگزارش شده است که تزریق مرفین به داخل هیپوتالاموس جانبی سبب افزایش تغذیه شده و تزریق آنتاگونیست آن میزان تغذیه را به‌طور چشم‌گیری کاهش می‌دهد [۴،۵،۶]. مطالعات متعدد بافت‌شناسی وجود گیرنده مو اپیوئیدی را در سلول‌های عصبی اورکسینی هیپوتالاموس جانبی که نقش اصلیرا درتحریک اشتها و مصرف مواد غذایی و هومئوستاز انرژی دارند نشان می‌دهد [۴،۵،۶]. لذا به نظر می‌رسد رابطه مهمی بین سیستم اورکسینرژیک و سیستم اپیوئیدی در تنظیم رفتار تغذیه‌ای وجود داشته باشد. البته وجود این رابطه و تداخل در برخی از رفتارهای غیرتغذیه‌ای این دو سیستم نشان داده شده است، برای مثال مشاهده شده که پیش‌درمانی با آنتاگونیست اورکسین مانع از توسعه تحمل به مورفین شده و بیش‌تر علائم جسمی ناشی از قطع مصرف مرفین را در حیوانات وابسته کاهش می‌دهد[۱۳]. نیز گزارش شده که مهار گیرنده۱ اورکسین باعث سرکوب اکتساب و بیان شرطی شدن ناشی از مرفین در موش‌های عادی می‌شود[۱۴]. با توجه به این شواهد این احتمال می‌رود که سیستم اورکسینرژیک در مکانیسم اثر تغذیه‌ای اپیوئیدها هم دخالت داشته باشد، هدف از این مطالعه بررسی نقش اورکسین A بر اثر مرفین بر مصرف غذا و آب در موش‌های صحرایی نر بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی که در سال ۹۲-۱۳۹۱ در گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی قزوین انجام شد از موش‌های نر صحرایی نژاد ویستار با وزن ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد که در حیوان‌خانه دانشگاه به‌صورت گروه‌های ۶تایی در قفس‌های فایبرگلاس نگه‌داری و به‌طور آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند و طول دوره روشنایی ۱۲ ساعت و تاریکی نیز ۱۲ ساعت بود. در این آزمایشات روش تزریق کلیه داروها به صورت ریزتزریق درون بطن جانبی مغز بود لذا ابتدا کانول‌های تزریق و راهنما برای همه موش‌ها تعبیه گردید. برای کانول‌گذاری، حیوان پس از بی‌هوش شدن در دستگاه استرئوتاکسی مستقر و پوست ناحیه سر به حداقل میزان برش داده و پس از کنار زدن بافت‌های پوششی اطراف نواحی برگما ولامبدا شناسایی شد و با توجه به فاصله آن‌ها ونسبت آن با فاصله ذکرشده دراطلس پاکسینوس با این مشخصه:

RLV= (1.5 mm caudal, 2 mm lateral from the Bregma, 6 mm ventral from the skull surface)

نواحی سطح جمجمه متعلق به بطن جانبی مشخص و بعد از علامت‌گذاری منطقه فوق با استفاده از مته‌های دندان پزشکی در محل مذکور منفذی به اندازه قطر کانول راهنما، که معمولاً از سر سرنگ نمره ۲۳ است، ایجاد شد و کانول راهنما به اندازه مشخص در درون مغز مستقر شد و قسمت رویی آن درروی جمجمه به‌وسیله سیمان دندان‌پزشکی ثابت گردید. منفذ کانول راهنما در بیرون جمجمه به‌وسیله درپوش خاصی مسدود بود و فقط در زمان‌های تزریق دارو برداشته می‌شد. یک کانول نازک‌تر که معمولاً از سوزن نمره ۳۰ بود به اندازه‌ای که ۲ میلی‌متر بیش‌تر از نوک کانول راهنما باشد تهیه شد واز یک طرف به یک لوله نازک پلی‌اتیلن وصل می‌گردید. سر دیگر لوله پلی‌اتیلنی به سیستم تزریق دقیق وصل شده و مقدار مشخص حجم ماده تزریقی در قسمت نوک کانول تزریق وارد می‌گردید. بعد از اتمام جراحی موش‌ها یک هفته دوره بهبودی را طی کردند.

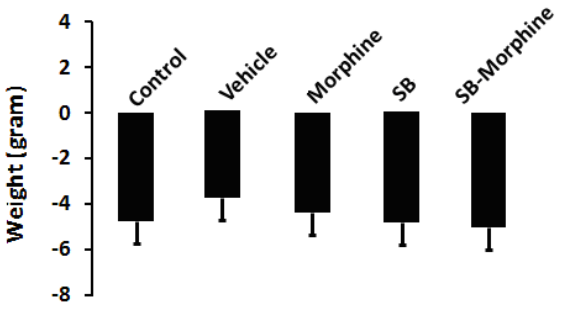
روش اجرای آزمون. ۲۴ ساعت قبل از تست، موش‌ها به منظور عادت کردن با شرایط محیط به محل آزمایش منتقل شده و به‌مدت ۴ ساعت در قفس متابولیک گذاشته تا با شرایط آزمایش تطابق یابند. سپس به قفس عادی منتقل و۱۲ ساعت مانده به آزمایش، از غذا محروم می‌شدند. روز آزمون ابتدا با ترازوی دقیق توزین گردیده و سپس دارو به صورت داخل بطنی تزریق و هر حیوان به‌طور جداگانه به درون یک جعبه مخصوص متابولیک از جنس پلکسی‌گلاس در ابعاد ۲۰×۲۰×۲۰ جهت مشاهده بهتر و ثبت دقیق‌تر گذاشته می‌شد که حاوی ظروف آب مدرج و غذای توزین شده بود و میزان مصرف غذا از روی توزین ظرف غذا، میزان مصرف آب از روی درجه ظرف آن، تاخیر در رجوع به ظرف غذا و آب و نیز تعداد مراجعه به ظرف غذا و آب طی ۴ ساعت پس از تزریق از روی بازبینی فیلمی که توسط دوربین دیجیتال ثبت شده بود محاسبه گردید.

تعداد نمونه مورد مطالعه در هر گروه ۸ سر حیوان بود که به‌صورت تصادفی به ۵گروه مساوی زیر تقسیم شدند: گروه اول: کنترل، گروه دوم: شم (تزریق حلال)، گروه سوم: تزریق مرفین (۳۰ میکروگرم)، گروه چهارم: تزریق آنتاگونیست اورکسین A (۳۰میکروگرم)،گروه پنج: ابتدا تزریق آنتاگونیست اورکسین A (SB، ۳۰میکروگرم) و پس از ۵ دقیقه تزریق مرفین (۳۰ میکروگرم)داخل بطن جانبی.حجم تزریق در کلیه موارد ۵ میکرولیتر برای هر حیوان بود [۱۵].

روش تحلیل داده‌ها. داده‌های جمع‌آوری‌شده در گروه‌های مختلف توسط آزمون ANOVAیک‌طرفه و به‌دنبال آن تست تعقیبی توکی مقایسه و تحلیل آماری شد و مقدار p کم‌تر از۰/۰۵ به عنوان حد معنی‌دار تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

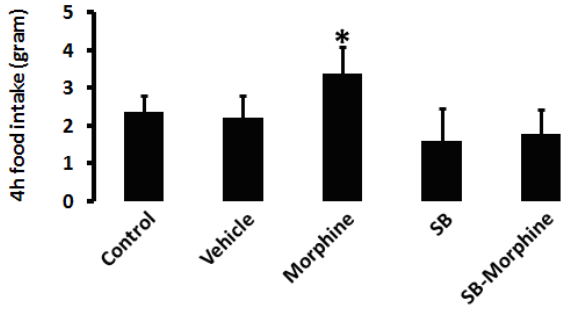
نتایج

۱- مقایسه تغییرات وزن موش‌ها قبل و ۴ ساعت بعد از آزمون. همان‌طور که در شکل ۱ دیده می‌شود تزریق مرفین تغییر معنی‌داری در وزن حیوانات قبل و ۴ ساعت بعد از آزمون ایجاد نکرد نیز میزان تغییرات وزن در گروه‌هایآزمایش نسبت به گروه کنترل اهمیت آماری نداشت (p<۰/۰۵).



شکل۱. مقایسه تغییر وزن حیوانات در ۴ ساعت بعد از تزریق در گروه‌های آزمون. نسبت تغییرات وزن گروه‌های آزمایش به گروه کنترل معنی‌دار نبود. نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

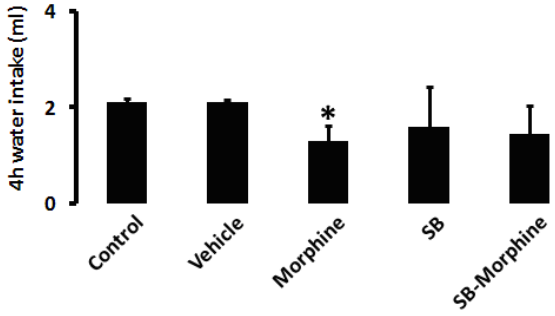
۲- مقایسه میزان مصرف غذا در گروه‌های مختلف آزمون. تجویز مرفین از طریق بطن جانبی سبب افزایش مصرف غذا در موش صحرایی در ۴ ساعت بعد از تزریق گردید(p<۰/۰۵) استفاده از آنتاگونیست گیرنده اورکسینAیعنیSB334867 سبب جلوگیری از افزایش تغذیه مرفین شد که بر تداخل این دو سیستم درتنظیم میزان مصرف غذا دلالت دارد(شکل ۲).



شکل ۲. مقایسه میانگین میزان مصرف غذا در گروه‌های مختلف آزمون. تزریق مرفین مصرف غذا را در مقایسه با گروه کنترل و شم افزایش داد، آنتاگونیست اورکسین این اثر مرفین را مهار کرد (p<۰/۰۵ در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

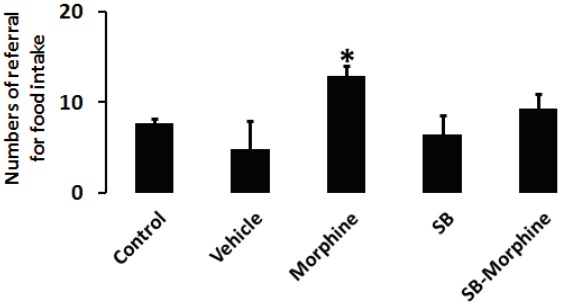
۳- مقایسه میزان مصرف آب در گروه‌های مختلف آزمون. تزریق مرفین به داخل بطن جانبی سبب کاهش مصرف آب در موش صحرایی در ۴ ساعت بعد از تزریق

شد($p<0/05$). آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین تغییری در کاهش مصرف آب به‌وسیله مرفین ایجاد نکرد (شکل ۳).



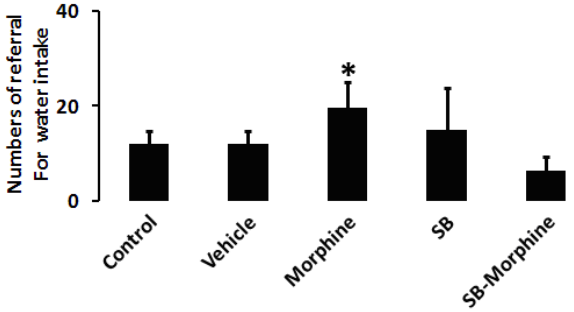
شکل ۳. مقایسه میانگین میزان مصرف آب در گروه‌های مختلف آزمون. تزریق مرفین سبب کاهش معنی‌دار مصرف آب در موش صحرایی شد($p<0/05$ در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

۴- مقایسه میزانتعداد مراجعه به ظرف غذا در گروه‌های مختلف آزمون. مرفین سبب افزایش تعداد مراجعات موش‌ها به ظرف غذا هم‌راستا با افزایش مصرف آن در ۴ ساعت بعد از تزریق گردید($p<0/05$). استفاده از آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین از این اثر مرفین جلوگیری نمود که به تداخل این دو سیستم درتنظیم میزان تغذیه دلالت دارد(شکل ۴).



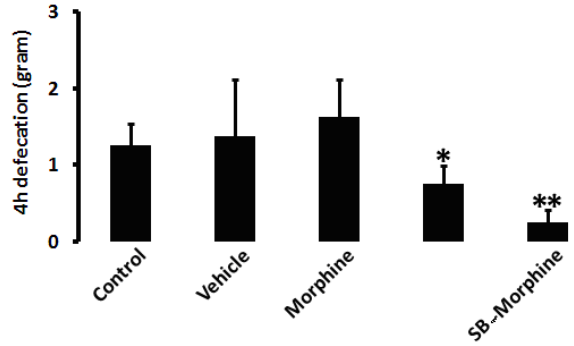
شکل ۴. مقایسه تعداد مراجعه به صرف غذا در ۴ساعت بعد از آزمون در گروه‌های مختلف. تزریق مرفین تعداد مراجعه به ظرف غذا را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد و SB334867 این اثر مرفین را مهارکرد ($p<0/05$ در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

۵- مقایسه میزان تعداد مراجعه به ظرف آب در گروه‌های مختلف آزمون. تزریق مرفین به داخل بطن جانبی سبب افزایش تعداد مراجعه به ظرف حاوی آب در موش صحرایی شد($p<0/05$). تزریق آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین این اثر مرفین را تضعیف نمود که به تداخل این دو سیستم درتنظیم میزان آب‌نوشی دلالت دارد (شکل ۵).



شکل ۵. مقایسه تعداد مراجعه به بطری آب در گروه‌های مختلف نسبت به گروه کنترل. تعداد مراجعات به آب در گروهی که مرفین تزریق شد نسبت کنترل افزایشیافت. تزریقSB334867 سبب جلوگیری از افزایش تعداد مراجعه به ظرف آب ناشی از مرفین شد ($p<0/05$ در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

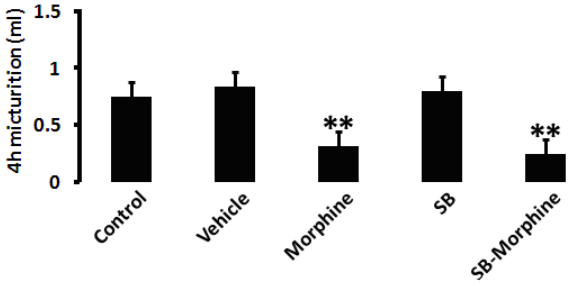
۶- مقایسه میزان دفع مدفوع در گروه‌های مختلف آزمون. میزان دفع مدفوع در گروه مرفین با کنترل تفاوتی نداشت ولی پیش تزریق آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین سبب کاهش مدفوع در گروهی که مرفین گرفتند شد($p<0/01$) (شکل ۶).



شکل۶.مقایسه میزان دفع مدفوع در گروه‌های مختلف. میزان دفع مدفوع در گروهی که به تنهایی آنتاگونیست گیرنده ۱ اورکسین دریافت کردند و نیز در گروهی که مرفین گرفتند کاهش معنی‌داریافت($p<0/05$ و $p<0/01$ در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

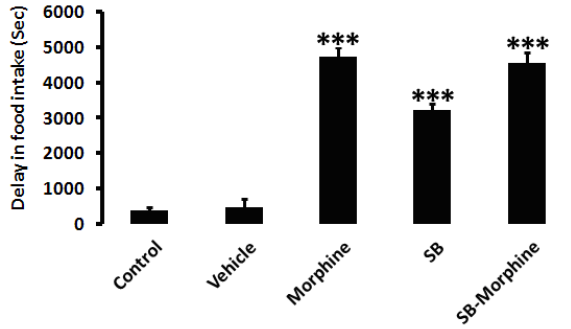
۷- مقایسه میزان دفع ادرار در گروه‌های مختلف آزمون:

تزریق داخل بطنی مرفینبه تنهایی و یا به همراه SB334867 موجب کاهش میزان دفع ادرار موش‌ها شد (p<۰/۰۱) (شکل ۷).



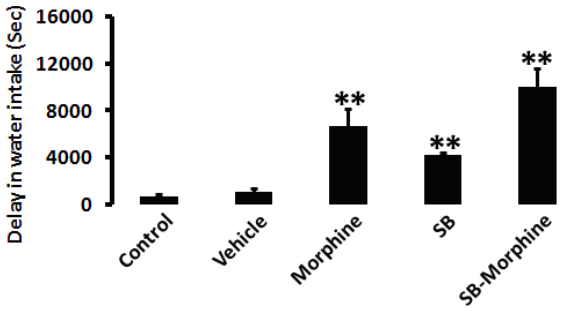
شکل۷. مقایسه میزان دفع ادرار در گروه‌های مختلف آزمون. حجم ادرار دفع شده به‌طور معنی‌داری در گروهی که مرفین و یا مرفین +SB334867 دریافت کردند کم شد(p<۰/۰۱در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

۸- مقایسه میزان تاخیر در مصرف غذا. تزریق مرفین به تنهایی و یا به‌صورت توام با آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین سبب افزایش تاخیر در اولین مصرف غذا در مقایسه با گروه کنترل شد(p<۰/۰۰۱). در این زمینهSB-334867 تاثیری بر اثر تاخیری مرفین نداشت(شکل ۸).



شکل ۸. تاثیر تزریق مرفین وSB-334867 بر تاخیر مصرف غذادر مقایسه با گروه کنترل. تاخیر در اولین مصرف غذا در موش‌هایی که تزریق مرفین و یا آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین و یا هر دو آن‌ها را داشتند در مقایسه با گروه کنترل افزایشیافت(p<۰/۰۰۱در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

۹- مقایسه تاخیر در مصرف آب. تزریق مرفین به داخل بطن جانبی سبب افزایش تاخیر در شروع به مصرف آب بعد از تزریق آن در مقایسه با گروه کنترل و شم گردید(p<۰/۰۱). استفاده از آنتاگونیست نتوانست این اثر را مهار سازد(شکل ۹).



شکل ۹. مقایسه میزان تاخیر در مصرف آب. تزریق مرفین باعث افزایش تاخیر در شروع مصرف آب گردید. (p<۰/۰۱در مقایسه با کنترل). نتایج به صورت میانگین ±میانگین خطای معیار برای ۸ سر موش در هر گروه بیان شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج به‌دست آمده نشان داد که تزریق مرفین و آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین، تغییر معنی‌داری در وزن حیوانات ایجاد نمی‌کند. هم‌چنین تزریق مرفین به داخل بطن جانبی سبب افزایش مصرف غذا و تعداد رجوع به ظرف غذا شد که با استفاده از آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین این اثرات مرفین تضعیف شد. اینیافته‌ها به نقش اورکسین در اثر تنظیمی مرفین در امر تغذیه و آب دلالت دارد. تزریق مرفین به داخل بطن جانبی سبب افزایش تعداد رجوع به ظرف آب شد که با تزریق آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین، از این اثر مرفین نیز جلوگیری شد. هم‌چنین تزریق مرفین و آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین به داخل بطن جانبی سبب افزایش تاخیر در مصرف غذا و آب شد.

هم‌راستا با مطالعه ما، تحقیقات زیادی نقش اورکسین را در تغذیه را نشان داده‌اند و ثابت شده که تزریق اورکسین به داخل بطن و یا به درون بخش‌های مختلف هیپوتالاموس سبب افزایش تغذیه در موش می‌شود [۱۶،۲،۳] و تزریق داخل صفاقی آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین (SB-334867) باعث کاهش تغذیه پایه، مهار افزایش وزن طبیعی در پاسخ به تزریق

اورکسین در هیپوتالاموس می‌گردد [۱۸،۱۷]. اورکسین نه تنها در تنظیم کلی تغذیه موثر است بلکه این سیستم در روند اولیه تغذیه و بر کنترل عبور غذا در دستگاه گوارش از طریق نورون‌های حسی، حرکتی و ترشحینقش دارد[۲۰،۱۹]. همچنین مشخص شده که محرومیت غذایی سطح mRNA اورکسین مغز و گیرنده‌های مربوطه در هیپوتالاموس حیوانات را افزایش می‌دهد[۲۲،۲۱]. مطالعات اخیر وجود ارتباطات وسیع بین سیستم اورکسینی و اعمال رفتاری اپیوئیدها را اثبات کرده‌اند، در همین رابطه گزارش شده است که نورون‌های اورکسین هیپوتالاموس جانبی که آکسون آن‌ها به ناحیه تگمنتوم شکمی هم می‌رود نقش مهمی در فرایندهای پاداش و رفتارهای اعتیادآور و ترجیح مکانی شرطی شده مرفین دارند[۵] و تجویز آنتاگونیست اورکسین به‌طور معنی‌داری ترجیح مکانی شرطی شده مرفین را کاهش می‌دهد، همچنین بیانFOS در نورون‌های اورکسینی به هنگام ترجیح مکانی مرفین و غذا دچار تغییر می‌شود[۲۴،۲۳] که یافته‌های این مطالعات با نتایج ما همخوانی داشته و بر نقش اورکسین در بروز آثار رفتاری مرفین تاکید می‌کند.

همچنین گرجسکو و همکاران در سال ۲۰۰۳ با استفاده از بیانC-fos نشان داد که تجویز مرفین می‌تواند سبب رونویسی و شکل‌پذیری در نورون‌های اورکسینی هیپوتالاموس جانبی شود، در حالی که عملاً هیچ اثر القایی بر سلول‌های عصبی هورمون ملانین ندارد[۲۵]. همان‌گونه که بیان شد گیرنده‌هایu که به مرفین پاسخ می‌دهند به مقدار زیادی در هیپوتالاموس جانبی و به‌ویژه در نورون‌های سیستم اورکسینی وجود دارد بنابراین به نظر می‌رسد که علت نقش واسطه‌ای اوپیات‌ها بر اثر تغذیه‌ای اورکسین، وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی بر روی سلول‌های عصبی اورکسینیباشد که با تجویز مرفین متاثر شده و در نتیجه میزان مصرف غذا را متاثر می‌سازند لذا اگر اینورون‌ها را با آنتاگونیست اختصاصی مربوطه مهار کنیم خواهیم توانست تا حدود زیادی اثر تغذیه‌ای اوپیات‌ها را نیز مهار سازیم. در همین رابطه نشان داده شده که گیرندهμ نقش اساسی را در اثر تغذیه‌ای مرفین داشته و نه سایر گیرنده‌های آن، و این اثر توسط آنتاگونیست‌های انتخابیμ مسدود می‌شود[۲۶-۲۸].

از طرف دیگر، این دو سیستم می‌توانند سیستم دوپامینرژیک مغز که در کنترل تغذیه هم نقش دارد را درگیر ساخته و غیر مستقیم بر تغذیه تاثیر بگذارند[۲۴،۲۳]. مرفین چرخه زیستی دوپامین را در نقاط متعددی از جمله مرتبط با تغذیه افزایش می‌دهد و تجویز ال-دوپا به موش‌ها باعث افزایش تحرک و مصرف غذا درآن‌ها می‌شود [۲۹].

در مطالعه ما تزریق مرفین به داخل بطن جانبی سبب کاهش مصرف آب گردید، با این وجود تعداد مراجعه به ظرف آب را افزایش بخشید. تزریقSB334867از این اثر مرفین جلوگیری کرد. در مورد نقش تداخلی اورکسین و اوپیات‌ها در مصرف آب اطلاعات اندکی وجود دارد. احتمالاً مکانیسمتداخلی این دو در کنترل مصرف آب مشابه اثر تغذیه‌ای آن‌ها می‌باشد. همچنین افزایش و یا کاهش مصرف غذا به‌دنبال تحریک اولیه اورکسینیا مرفین بر مراکز تغذیه می‌تواند از طریق تغییر دادن میزان اسمولاریته مایعات بدن که اصلی‌ترین مکانیسم درگیر کنترل میزان آب‌نوشی است [۳۱،۳۰] به‌طور ثانوی مصرف آب را هم متاثر سازد که برای رد و یا اثبات این فرضیات باید مطالعات بیش‌تری صورت گیرد. ما در این مطالعه نشان دادیم که مهار سیستم اورکسین بر تغییرات میزان مصرف آب توسط مرفین اثری ندارد ولی تغییرات القاشده مرفین بر وعده‌های مصرف آب را متاثر می‌سازد. هم‌اینک مشخص شده است که مهار گیرنده اورکسینA موجب کاهش مصرف آب القاشده توسط داروی کوئینی پرول می‌شود. لذا این دو سیستم در کنترل میزان مصرف آب نقش دارند [۳۲].

نتایج ما نشان داد که تزریق مرکزی مرفین تغییر مهمی را در میزان دفع مدفوع ایجاد نمی‌کند که علت آن احتمالاً کاهش حرکات لوله گوارش توسط اوپیات‌ها باشد [۳]. در این مورد، آنتاگونیست گیرنده۱ اورکسین سبب کاهش مدفوع شد که علت آن کاهش مصرف غذا ناشی از مهار سیستم اورکسینی می‌باشد. همچنین در مطالعه ما دفع ادرار در گروه‌هایی که

تزریق داخل بطنی مرفین داشتند کاهش یافت که احتمالاً مکانیسم آن افزایش ترشح هورمون ضد ادراری می‌باشد [۳۳،۳۱،۳۰].البته سایر ساز وکارهای فیزیولوژیک موثر بر دفع ادرار و مدفوع را نباید از نظر دور داشت که در مورد شناخت دقیق آن‌ها و نیز رد و یا قبول این فرضیات می‌بایست تحقیقات جداگانه‌ای صورت گیرد.

مطالعه حاضر نقش تداخلی سیستم اورکسینی را به‌ویژه بر رفتار تغذیه‌ای اوپیوئیدها نشان داد و حداقل یکی از مسیرهای اثر اوپیات‌ها بر میزان مصرف غذا و آب سیستم اورکسینرژیک می‌باشد.

تشکر و قدردانی

از معاونت محترم پژوهشی و مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین و همه همکاران محترمی که در اجرای این پژوهش ما را یاری فرمودند تقدیر و تشکر به عمل می‌آوریم.

منابع

[1] de Lecea L, Kilduff TS, Peyron C, Gao X, Foye PE, Danielson PE, et al. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. Proc Natl Acad Sci 1998; 95: 322-327.

]2]Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. Cell 1998; 92: 573-585.

[3]Sweet DC, Levine AS, Billington CJ, Kotz CM. Feeding response to central orexins. Brain Res 1999; 821: 535-538.

[4]Sweet DC, Levine AS, Kotz CM. Functional opioid pathways are necessary for hypocretin-1 (orexin-A)-induced feeding. Peptides 2004; 25: 307-314.

[5]Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, Kilduff TS. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. J Neurosci 1998; 18: 9996-10015.

[6]Wolf G. Orexin: a newly discovered family of hypothalamic regulators of food intake. Nutr Rev 1998; 56:172-173.

[7]Sakurai T. Roles of biologically active peptide in regulation of feeding behavior and energy homeostasis. Nihon Yakurigaku Zasshi 2003; 122: 236-242.

[8]Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Comparing the analgesic effects of periaqueductal gray matter injection of orexin A and morphine on formalin-induced nociceptive behaviors. Psychopharmacology 2008; 12: 188-193.(Persian).

[9]Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y. Orexin A modulates rostral ventromedial medulla neuronal activity of rat in Vitro. Neuro Res 2010; 68: e102.

[10]Azhdari-Zarmehri H, Semnanian S, Fathollahi Y, Erami E, Khakpay R, Azizi H, Rohampour K. Intra-periaqueductal gray matter microinjection of orexin-A decreases formalin-induced nociceptive behaviors in adult male rats. J Pain 2011; 12:280-287.

[11] Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Ghasemi-Dashkhasan E, Esmaeili MH, Semnanian S. Intra-paragigantocellularis lateralis injection of orexin-A has an antinociceptive effect on hot plate and formalin tests in rat. Brain Res 2012; 1478:16-23.

[12]Heidari-Oranjaghi N, Azhdari-Zarmehri H, Erami E, Haghparast A. Antagonism of orexin-1 receptors attenuates swim- and restraint stress-induced antinociceptive behaviors in formalin test. Pharmacol Biochem Behav 2012; 103: 299-307.

[13]Erami E, Azhdari-Zarmehri H, Rahmani A, Ghasemi-Dashkhasan E, Semnanian S, Haghparast A. Blockade of orexin receptor 1 attenuates the development of morphine tolerance and physical dependence in rats. Pharmacol Biochem Behav 2012; 103: 212-219.

[14]Tabaeizadeh M, Motiei-Langroudi R, Mirbaha H, Esmaeili B, Tahsili-Fahadan P, Javadi-Paydar M, et al. The differential effects of OX1R and OX2R selective antagonists on morphine conditioned place preference in naive versus morphine-dependent mice. Beh Brain Res 2013; 237:41-48.

[15]Smith RJ, Tahsili-Fahadan P, Aston-Jones G. Orexin/hypocretin is necessary for context-driven cocaine-seeking. Neuropharmacology 2010; 58: 179-184.

[16]Dube MG, Kalra SP, Kalra PS. Food intake elicited by central administration of orexins/hypocretins: identification of hypothalamic sites of action. Brain Res 1999; 842: 473-477.

[17] Haynes AC, Jackson B, Chapman H, Tadayyon M, Johns A, Porter RA, Arch JR. A selective orexin-1 receptor antagonist reduces food consumption in male and female rats. Regul Pept 2000; 96: 45-51.

[18] Rodgers RJ, Halford JC, Nunes de Souza RL, Canto de Souza AL, Piper DC, Arch JR, et al. SB-334867, a selective orexin-1 receptor antagonist, enhances behavioural satiety and blocks the hyperphagic effect of orexin-A in rats. Eur J Neurosci 2001; 13: 1444-1452.

[19] Zhang J, Luo P. Orexin B immunoreactive fibers and terminals innervate the sensory and motor neurons of jaw-elevator muscles in the rat. Synapse 2002; 44: 106-110.

[20] Date Y, Mondal MS, Matsukura S, Nakazato M. Distribution of orexin-A and orexin-B (hypocretins) in the rat spinal cord. Neurosci Lett 2000; 288: 87-90.

[21]Panula P. Hypocretin/orexin in fish physiology with emphasis on zebrafish. Acta Physiol 2010; 198: 381-386.

[22] Karteris E, Machado RJ, Chen J, Zervou S, Hillhouse EW, Randeva HS. Food deprivation differentially modulates orexin receptor expression and signaling in rat hypothalamus and adrenal cortex. Am J Physiol Endocrinol Metab 2005; 288: E1089-E1100.

[23]Aston-Jones G, Smith RJ, Moorman DE, Richardson KA. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction.Neuropharmacology 2009; 56:112-121.

[24] Aston-Jones G, Smith RJ, Sartor GC, Moorman DE, Massi L, Tahsili-Fahadan P, Richardson KA. Lateral hypothalamic orexin/hypocretin neurons: A role in reward-seeking and addiction. Brain Res 2010; 1314:74-90.

[25] Georgescu D, Zachariou V, Barrot M, Mieda M, Willie JT, Eisch AJ, et al. Involvement of the lateral hypothalamic peptide orexin in morphine dependence and withdrawal. J Neurosci 2003; 23: 3106-3111.

[26] Levine AS, Grace M, Portoghese PS, Billington CJ. The effect of selective opioid antagonists on butorphanol-induced feeding.Brain Res 1994; 637: 242-248.

[27]Silva RM, Rossi GC, Mathis JP, Standifer KM, Pasternak GW, Bodnar RJ. Morphine and morphine-6 glucuronide-induced feeding are differentially reduced by G-protein -subunit antisense probes in rats. Brain Res 2000; 876: 62-75.

[28] Leventhal L, Silva RM, Rossi GC, Pasternak GW, Bodnar RJ. Morphine-6-glucuronide-induced hyperphagia: Characterization of opioid action by selective antagonists and antisense mapping in rats. J Pharmacol Exp Ther 1998; 287: 538-544.

[29]Rada P, Barson JR, Leibowitz SF, Hoebel BG. Opioids in the hypothalamus control dopamine and acetylcholine levels in the nucleus accumbens. Brain Res 2010; 1312:1-9.

[30] Kis GK, Molnár AH, Daruka L, Gardi J, Rákosi K, László F, et al.The osmotically and histamine-induced enhancement of the plasma vasopressin level is diminished by intracerebroventricularly administered orexin in rats. Pflugers Arch 2012; 463:531-536.

[31] Ribeiro MM, Santos SS, Sousa DS, Oliveira M, Santos SM, Heras M, et al. Side-effects of analgesic kyotorphin derivatives: advantages over clinical opioid drugs. Amino Acids 2013; 45:171-178.

[32] Milella MS, Passarelli F, De Carolis L, Schepisi C, Nativio P, Scaccianoce S, Nencini P. Opposite roles of dopamine and orexin in quinpirole-induced excessive drinking: a rat model of psychotic polydipsia. Psychopharmacology (Berl) 2010; 211: 355-366.

[33] Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioid and opioid analogs on animal and human endocrine systems.Endocr Rev 2010; 31:98-132.

Role of orexinergic system in the effects of morphine on food and water intake in male rat

Mohammad Sofiabadi (Ph.D)[1], Samad Nazemi (Ph.D)[2], Elaheh Erami (M.Sc)[3], Hassan Azhdari-Zarmehri (Ph.D)[*1,3]

1- Cellular and Molecular Research Center, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran

2- Dept. of Physiology & Pharmacology, Cellular and Molecular Research Center, Sabzevar University of Medical Sciences, Sabzevar, Iran

3- Dept. of Basic Sciences, TorbatHeydariyeh University of Medical Sciences, TorbatHeydariyeh, Iran

(Received: 9 Mar 2013; Accepted: 24 Nov 2013)

Introduction: Hypothalamic orexinergic neurons playan important role in food consumption and expresses μ-opioid receptor. This study was investigated the interaction of orexinergic system on effects of morphine on food and water intake in male rats.

Materials and Methods: 40 male Wistar rats (250–300 g) were used in this study. The animals were operated stereotaxic and then after a week recovery period were divided into the following groups: 1. control; 2.vehicle injection; 3. morphine; 4. orexin receptor 1 antagonist; 5. orexin receptor 1 antagonist + morphine group. Drugs were injected into lateral ventricle (LV) after 12 hours food deprivation and then, the feeding and drinking behaviors were calculated 4h after injection.

Results: The injection of morphine into LV increased the amount of food intake and numbers of referral to feeding plate. Administration of orexin receptor1 antagonist (SB334867) attenuated significantly morphine-induced feeding, but had no effect on morphine induced water consumption. Morphine decreased water intake but increased numbers of referral for water bottle, which this effect was significantly attenuated by administration of SB334867.

Conclusion: It may be orexin is at least one of the pathways of opiates effects on food and water intake.

Keywords: Orexin receptor,.Morphine, Drinking, Eating, Rat

* Corresponding author: Fax: +98 281 3336004; Tel +98 9121140221

hasan.azhdari@gmail.com

How to cite this article:

Sofiabadi M, Nazemi S, Erami E, Azhdari-Zarmehri H. Role of orexinergic system in the effects of morphine on food and water intake in male rat. koomesh. 2014; 15 (3) :380-387

URL http://www.koomeshjournal.ir/browse.php?a_code=A-10-1934-1&slc_lang=fa&sid=1