مجله علمی ـ پژوهشی زیست‌شناسی جانوری تجربی
سال هشتم، شماره چهارم، پیاپی سی و دوم، بهار ۱۳۹۹ (۸۳-۷۵)

بررسی اثر تزریق داخل بطن مغزی مورفین و گرلین بر غلظت هورمون‌های تیروئیدی (T۳ و T٤) در موش‌های صحرایی نر

سینا تقویمی[۱*]، مرضیه اسدی[۲]، همایون خزعلی[۳]
۱. دکتری، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز
۲. کارشناس ارشد، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه شهید چمران اهواز
۳. دانشیار فیزیولوژی جانوری، دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه شهید بهشتی تهران
(تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۷/۹ – تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۲/۱٦)

چکیده
مطالعات نشان دادند که گرلین محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تیروئید را مهار می‌کند. گرلین موجب افزایش اشتها از طریق مسیر Agouti Related Protein (AgRP) و نوروپپتید Y (NPY) و کاهش هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد. مورفین با اثر بر هورمون‌های هیپوفیزی نظیر TSH موجب کاهش هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. هدف از این تحقیق بررسی تأثیر این برهم‌کنش بر روی میزان هورمون‌های تیروئیدی می‌باشد. در این مطالعه ۲۱ عدد موش صحرایی نر Wistar به وزن g ۲۵۰-۲۰۰ به‌طور تصادفی به ۳ گروه تقسیم شد. گروه‌ها اول ٥nmol گرلین، گروه دوم ۱µg مورفین و گروه سوم ٥nmol گرلین به همراه ۱µg مورفین دریافت کردند. همه تزریق‌ها در حجم ۳µl و از طریق بطن سوم مغز انجام پذیرفت. نمونه‌های خونی از یک روز قبل از اولین تزریق تا یک روز پس از آخرین تزریق جمع‌آوری شدند و برش‌گیری از مغز جهت اطمینان از محل صحیح کانول‌گذاری صورت گرفت. پلاسمای خونی جهت تعیین میزان هورمون‌های T۳ و T٤ به‌روش Radio Immunoassay آنالیز گردید. نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق درون بطنی گرلین و مورفین موجب کاهش معنی‌دار میانگین غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد (P<۰/۰٥) و نتایج برهمکنش این دو ماده نیز باعث تقویت اثر کاهشی بر روی هورمون‌های تیروئیدی است (P<۰/۰٥). گرلین و مورفین سبب کاهش معنی‌دار میانگین غلظت هورمون‌های T۳ و T٤ شده و تزریق همزمان این دو ماده اثر کاهشی را تقویت می‌کند.

واژه‌های کلیدی: گرلین، مورفین، T۳ و T٤.

Effect of ICV injection of Ghrelin and morphine on T3 and T4 plasma levels in rat

Sina Taghvimi[1*], Marziyeh Asadi[2], Homayoun Khazali[3]
1. Ph. D., Faculty of Science, Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
2. M. A., Faculty of Science, Department of Biology, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran
3. Associate Professor of Animal Physiology, Faculty of Biology, Shahid Beheshti University of Tehran, Tehran, Iran
(Received: Oct. 1, 2018 - Accepted: May 5, 2020)

Abstract
Previous studies have shown that ghrelin inhibits the activity of Hypothalamus-Pituitary-Thyroid (H-P-T) axis. It is also proved that ghrelin increases the appetite via Agouti Related Protein and neuropeptide Y Pathway, decreases T3 and T4 secretion. Also morphine by effect on Pituitary hormones like TSH decreases T3 and T4 concentrations. Thus, the goal of this study was to determine the influence of the interaction between ghrelin and morphine on thyroid hormones concentration. Twenty one male Wistar rats weighing 200-250 g were randomly divided into 3 groups. The groups received 5 nmol ghrelin, 1µg morphine or 5 nmol ghrelin together with 1µg morphine in third cerebral ventricle in volumes of 3 µl .The blood samples were collected every day. Starting one day before and up to one day after injections. Brain slices were taken to ensure that the place of the canulae was right. The plasma was analysed by Radioimmunoassay technique to determine T3 and T4 concentrations. The results showed that the i.c.v injection of ghrelin and morphine significantly decreased the mean plasma concentrations of thyroid hormones (P<0.05). Co-administration of these two substances in some of groups showed that decrease mean plasma concentrations of thyroid hormones (P<0.05). This study showed that ghrelin and morphine significantly decreased mean plasma concentration of T3 and T4. Co-administration of two substances in some of groups showed that decrease mean plasma concentration of thyroid hormones (p<0.05).

Keywords: Ghrelin, male rat, morphine, Triiodotyronine (T3), Thyroxine (T4).

* نویسندهٔ مسئول: سینا تقویمی Email: sinataghvimi@yahoo.com

مقدمه

گرلین برای اولین بار توسط Kojima (1999) از معده موش استخراج شد. این هورمون یک پپتید ۲۸ آمینواسیدی می‌باشد که به سرین شماره ۳ آن یک اسیدچرب متصل است.گرلین به‌طور عمده در معده و به مقدار کم در سایر اندام‌ها نظیر مغز، هیپوفیز، سلول‌های لایدیگ و سرتولی بیضه تولید می‌گردد (Fekete *et al*., 2001). مطالعات اخیر نشان داه اند که گرلین قوی‌ترین پپتید تحریک اشتهاست و تزریق آن سبب جذب غذا و کاهش مصرف انرژی می‌گردد (Kim *et al*., 2000). هورمون‌های تیروئیدی هم می‌توانند روی سطح گرلین اثر بگذارند. کم کاری تیروئید، بر خلاف پرکاری آن، بیان گرلین دستگاه گوارش را افزایش می‌دهد. هورمون‌های تیروئیدی جزو هورمون‌های متابولیک بدن می‌باشند که میزان سوخت و ساز و در نتیجه مصرف انرژی را در بدن افزایش می‌دهند. تغییر در عملکرد تیروئید باعث تغییرات وسیعی در بدن می‌شود. در متابولیسم پایین، میزان هورمون‌های تیروئیدی کم و در متابولیسم بالا، این میزان زیاد می‌باشد (Mantzoros & Moschos 1998). هورمون‌های تیروئیدی با توجه به نقش بسیار مهمی که در تنظیم متابولیسم عمومی و رشد بدن و همچنین در پدیده تمایز بافت‌ها به عهده دارند حائز اهمیت اند.هورمون‌های تیروئیدی از عوامل اصلی رشد ونمو در دوران جنینی هستند و کمبود آن‌ها در دوران جنینی منجر به بروز بیماری کرتینیسم می‌گردد که با شماری از اختلالات مادرزادی و عقب‌افتادگی ذهنی همراه است.

تزریق گرلین از طریق افزایش بیان ژن‌های AgRP و NPY در هسته قوسی (ARC) هیپوتالاموس که نورون‌های آن‌ها به‌طور مستقیم بر روی نورون‌های ترشح‌کننده هورمون آزادکننده تیروتروپ (TRH) گیرنده دارند سبب کاهش هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد (Pereira *et al*., 2010).

برخی پژوهش‌ها نشان داده است که اوپیوئیدها (opioids) در دریافت آب و غذا نقش دارند. اصطلاح opiate برای آلکالوئیدهای افیونی مانند مورفین و داروهای مشتق‌شده از آلکالوئیدهای افیونی مانند کدئین و هروئین استفاده می‌شود. برخی مطالعات هم نشان داده‌اند که تزریق‌های درون‌بطنی مورفین در مغز موجب کاهش در بافت غذا و آب می‌شود (Konecka *et al*., 1984). اکثر مطالعات انجام‌گرفته نشان دادند که فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- تیروئید طی مصرف مواد وابسته‌کننده تغییر می‌کند. تحقیقات انجام‌گرفته بر روی مورفین نشان داده است که مصرف مورفین می‌تواند فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز را کاهش دهد (Hochberg *et al*., 2003)، اما در مورد تغییر ترشح هورمون‌های تری‌یدوتیرونین (T3)، تیروکسین (T4) و TSH در پی مصرف مورفین نتایج متفاوت و گاهی اوقات متناقض بوده‌اند، طی مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۱ انجام شد کاهش TSH و عدم تغییر T3 و T4 پس از مصرف مورفین گزارش شد (Iglesias, Calzada *et al*., 1991)، درحالی‌که در آزمایشی دیگر کاهش TSH، T3 و T4 در پی مصرف کوتاه‌مدت مورفین گزارش گردید (Rauhala *et al*., 1988). براساس مطالعات انجام‌شده مصرف حاد و مزمن مورفین سبب کاهش میزان TSH پلاسما می‌شود، هرچند به‌نظر می‌رسد مورفین رهایش TRH را از هیپوتالاموس مهار می نماید که نتیجه آن کاهش میزان هورمون‌های تیروئیدی است (Gholami *et al*., 2007). تزریق مورفین با تأثیر بر ژن‌های AgRP و NPY و نیز افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (HPA) میزان هورمون محرک تیروئید (TSH) و در نتیجه میزان هورمون‌های تیروئیدی را کاهش می‌دهد (Hagan *et al*., 2001; Mansouri & Khazali, 2008). با توجه به یافته‌های پیشین و این‌که تاکنون هیچ مطالعه‌ای در زمینه برهم‌کنش گرلین و مورفین به‌صورت تزریق درون‌مغزی بر میزان میانگین غلظت هورمون‌های تیروئیدی انجام نگرفته است، و این‌که

این دو ترکیب از مهم‌ترین هورمون‌ها و مواد مؤثر در متابولیسم بدن هستند، بنابراین هدف از این تحقیق تعیین تأثیر برهم‌کنش گرلین و مورفین بر میانگین غلظت هورمون‌های تری‌یدوتیرونین (T3) و تیروکسین (T4) و در نتیجه متابولیسم بدن می‌باشد.

مواد و روش‌ها

بیست و یک موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن ۲۵۰g–۲۰۰ (خریداری‌شده از مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تهران) به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند (n=۷) و به‌طور انفرادی در قفس‌های جداگانه تحت شرایط کنترل شده دمایی (۲۵±۵°C) و نور (۱۲h روشنایی/ ۱۲h تاریکی، شروع روشنایی از ساعت ۷ صبح) نگهداری شدند. در تمامی مدت آزمایش آب و غذای مخصوص رت در اختیار حیوانات قرار داشت. برای شروع جراحی، بیهوشی توسط تزریق داخل صفاقی (i.p.) مخلوط کتامین و زایلسین (Ketamine 100 mg/kg BW + Xylazine 15 mg/kg BW) انجام شد. برای تزریق درون بطن مغز (i.c.v.، intracerebroventricular)، کانول ساخته‌شده از سرسوزن تزریقی gauge ۲۲ در بطن سوم مغز کاشته شد. مختصات بطن سوم طبق اطلس Paxinos & Watson مشخص گردید: (DV=۷/۵، ML=۰/۰، AP=۲/۳). سپس کانول روی سطح جمجمه توسط سه پیچ عینک و سیمان دندان پزشکی تثبیت شد (Gosnell *et al.*, 1983). پس از جراحی، هر حیوان به یک قفس انفرادی منتقل شده و به‌مدت یک هفته به حیوان اجازه بهبودی داده می‌شد. پس از بهبودی به گروه اول ۵nmol گرلین (Sigma, USA)، به گروه دوم ۱µg مورفین و به گروه سوم به‌طورهمزمان ۵nmol گرلین و ۱µg مورفین تزریق گردید. تمامی تزریق‌ها فقط یک مرتبه در حجم ۳µl و در مدت یک دقیقه در بطن سوم مغز انجام شد (Easterling & Holtzman, 2001; Nakazato *et al.*, 2001; Holst *et al.*, 2004). تزریق توسط یک سرسوزن تزریقی دندان پزشکی ۲۷ gauge که توسط لوله پلی‌اتیلنی PE-20 به سرنگ همیلتون ۵µl متصل شده بود، انجام گرفت. تمام تزریق‌ها بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح انجام شد و دوز مؤثر داروها براساس مقالات پیشین انتخاب گردید (Easterling & Holtzman, 2001; Nakazato *et al.*, 2001; Holst *et al.*, 2004). نمونه‌های خونی از یک روز قبل تا یک روز پس از تزریق جمع‌آوری شدند. خونگیری از ورید دمی قبل از تزریق و ۳۰ دقیقه، ۶ ساعت، ۱۲ ساعت و یک روز پس از تزریق انجام شد و در هر مرحله cc ۱ خون جمع‌آوری شد که این نحوه زمان بندی به علت نیمه عمر T۳ و T۴ می‌باشد. نمونه‌های خونی بلافاصله پس از جمع‌آوری به‌مدت ۲۰ دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ با دور rpm ۴۰۰۰ قرار گرفتند و سپس پلاسمای جمع‌آوری شده تا زمان تجزیه و تحلیل آزمایشگاهی در دمای C۲۰- نگهداری شدند و سپس جهت تعیین میزان هورمون‌های T۳ و T۴ توسط روش رادیو ایمنواسی (RIA) مورد استفاده قرار گرفتند.

برای تمام داده ها خطای معیار و میانگین (Mean ±SEM) محاسبه شد. برای بررسی تأثیر تزریق جداگانه گرلین و مورفین و همچنین تأثیر برهم کنش آن‌ها بر میانگین غلظت هورمون‌های تیروئیدی از آزمون آماری آنالیز واریانس ANOVA و برای مقایسه میانگین داده ها از آزمون Tukey استفاده شد. برای بررسی اثر گرلین و مورفین و برهم کنش آن‌ها در هر روز در دوره قبل و بعد از تزریق از آزمون t-test و برای مقایسه بین روزهای مختلف نیز از آزمون اندازه‌گیری چندگانه Multiple Measurement Repeated Analysis استفاده گردید (P<۰/۰۵).

نتایج

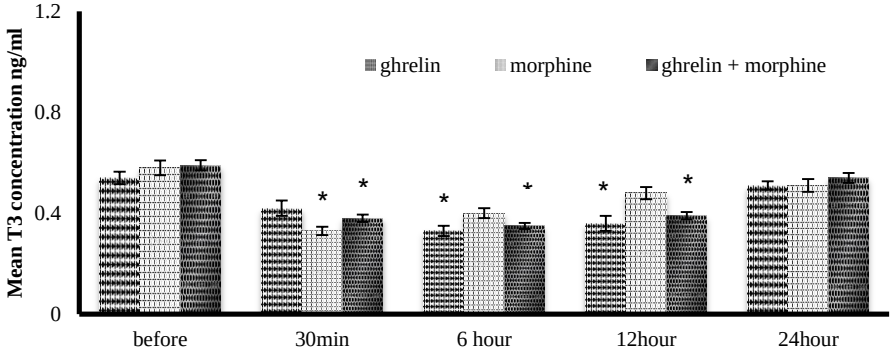
برای بررسی اثر گرلین، مورفین و یا گرلین به‌همراه مورفین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی، ۵nmol/۳µl گرلین، ۱µg/۳µl مورفین و یا

۵nmol گرلین و ۱µg مورفین در حجم ۳µl در بین ساعت ۸ تا ۱۰ صبح به موش‌ها تزریق شد (n=۷).

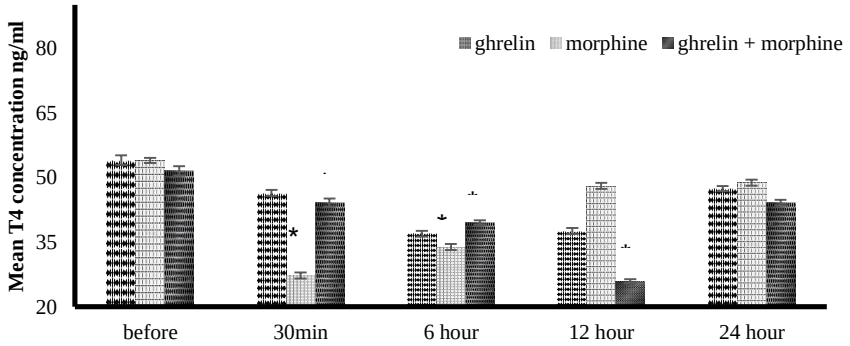
تزریق ۵nmol گرلین میانگین غلظت پلاسمایی T۳ را، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق به‌ترتیب به‌میزان ۳۸/۳۵ درصد و ۳۴/۲۴ درصد به‌طور معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق کاهش داد (F=۲/۵۲، P<۰/۰۵). همچنین گرلین میانگین غلظت پلاسمایی T۴ را، ۳۰ دقیقه، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق به‌ترتیب به میزان ۱۴/۱۷ درصد، ۳۱/۷۰ درصد و ۳۰/۴۶ درصد به‌طور معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق کاهش داد (F=۵/۷۳، P<۰/۰۵).

تزریق ۱µg مورفین میانگین غلظت پلاسمایی T۳ را، ۳۰دقیقه پس از تزریق به میزان ۳۶/۶۶ درصد به‌طور معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق کاهش داد (F=۷/۳۵، P<۰/۰۵). همچنین مورفین میانگین غلظت پلاسمایی T۴ را ۳۰ دقیقه و ۶ ساعت پس از تزریق به‌ترتیب به میزان ۳۸/۲۶ درصد و ۲۰/۱۵ درصد به‌طور معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق کاهش داد (F=۶/۸۹، P<۰/۰۵).

تزریق همزمان ۵nmol گرلین و ۱µg مورفین میانگین غلظت پلاسمایی T۳ را ۳۰ دقیقه، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق به‌ترتیب به میزان ۳۶/۵۹ درصد، ۴۰/۶۷ درصد و ۳۴ درصد به‌طور معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق کاهش داد (F=۵/۳۹، P<۰/۰۵)، همچنین گرلین و مورفین میانگین غلظت پلاسمایی T۴ را، ۳۰ دقیقه، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق به‌ترتیب به میزان ۱۴/۲۴ درصد، ۲۳/۳۲ درصد و ۴۹/۷۰ درصد به‌طور معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق کاهش داد (F=۵/۹۲، P<۰/۰۵) (شکل‌های ۱ و ۲).



شکل ۱. اثر تزریق گرلین (۵nmol)، مورفین (۱µg) و یا گرلین (۵nmol) به همراه مورفین (۱µg) بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۳. میانگین داده ها به صورت Mean ± S.E.M درنظر گرفته شد. معنی‌دار بودن بعد از تزریق نسبت به حالت قبل از تزریق هر یک از مواد سنجیده شده است (P<۰/۰۵).



شکل ۲. اثر تزریق گرلین (۵nmol)، مورفین (۱µg) و یا گرلین (۵nmol) به همراه مورفین (۱µg) بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۴. میانگین داده ها به صورت Mean ± S.E.M درنظر گرفته شد. معنی‌دار بودن بعد از تزریق نسبت به حالت قبل از تزریق هر یک از مواد سنجیده شده است (P<۰/۰۵).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تزریق درون بطن سومی دوز مؤثر گرلین در این تحقیق نیز سبب کاهش معنی‌دار میانگین غلظت پلاسمایی هورمون‌های T۳ و T۴ در دوره بعد از تزریق نسبت به دوره قبل شد. میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۳ ، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق کاهش یافت که این کاهش به‌ترتیب به میزان ۳۸/۳۵ درصد و ۳۴/۲۴ درصد بوده است. درحالی‌که اثر این تزریق بر روی میانگین غلظت پلاسمایی T۴ در ۳۰ دقیقه، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق از نظر آماری معنی‌دار بوده است (P<۰/۰۵) و باعث کاهش میانگین غلظت پلاسمایی این هورمون به‌ترتیب به میزان ۱۴/۱۷ درصد، ۳۱/۷۰ درصد و ۳۰/۴۶ درصد نسبت به قبل از تزریق شده است. نتایج حاصل از این تحقیق منطبق بر مطالعات پیشین است. Amoo-Rajabi *et al*. (2012) نشان دادند تزریق دوزهای ۱ و ۳ نانومول گرلین تغییر معنی‌داری در میزان هورمون T3 و T4 نمی‌دهد اما تزریق ۵nmol گرلین سبب کاهش معنی‌دار در میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۳ و T۴ در دوره بعد از تزریق نسبت به دوره قبل از تزریق شد (Amoo-Rajabi *et al*., 2012). در سال Mahmoudi *et al*. (2011) به این نتیجه رسیدند که تزریق ۱۰nmol گرلین سبب کاهش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۳ و T۴ به میزان ۵۵ درصد و ۶۸ درصد می‌گردد (Mahmoudi *et al*., 2011). Mansouri (2008) نیز با تزریق ۵nmol گرلین در یک دوره سه روزه مشاهده کرد که میزان هورمون‌های تیروئیدی در هر سه روز کاهش معنی‌داری نسبت به قبل از تزریق داشت (Mansouri & Khazali 2008). چندین مکانیسم احتمالی برای اثر گرلین در کاهش غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی وجود دارد: تزریق گرلین با افزایش بیان ژن‌های AgRP و NPY در هسته ARC هیپوتالاموس سبب افزایش اشتها می‌شود (Williams *et al*., 2001; Wren *et al*., 2001; Lawrence *et al*., 2002; Sarkar *et al*., 2002; Mahmoudi *et al*., 2011). مشخص شده است نورون‌های AgRP و NPY از هسته ARC به‌طور مستقیم روی نورون‌های TRH در هسته پاراونتریکولار (PVN) هیپوتالاموس (جایگاه اصلی نورون‌های TRH) متصل شده و روی نورون‌های TRH گیرنده دارند (Gosnell *et al*., 1983; Fekete *et al*., 2002; Wang *et al*., 2002; Gozashti *et al*., 2014) و در هنگام گرسنگی و محرومیت از غذا سطح pro-TRH در PVN و سطح TSH و T۴ در گردش خون کاهش پیدا می‌کند که این کاهش‌ها با افزایش چشم‌گیر در سنتز NPY و AgRP در هسته ARC همراه است (Ellacott & Cone 2004). تزریق درون‌بطنی AgRP و NPY هر دو سطح هورمون‌های تیروئیدی را به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش می‌دهد (Gosnell *et al*., 1983; Fekete *et al*., 2002; Gozashti *et al*., 2014). مکانیسم دیگر به این صورت است: گرلین سبب افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- آدرنال (HPA) شده و باعث افزایش ترشح آدرنوکورتیکوتروپین هورمون (ACTH) و کورتیزول می‌شود (Kamegai *et al*., 2001). این افزایش در محور HPA خود سبب کاهش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز- تیروئید (HPT) می‌گردد، به این صورت که CRH ترشح TSH را مهار می‌کند (Kamegai *et al*., 2001). همچنین کورتیزول هم ترشح TSH و هم تبدیل T۴ به T۳ را مهار می‌کند.بنابراین گرلین ممکن است با افزایش فعالیت محور HPA سبب کاهش غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی شود.

نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد، دوز مؤثر مورفین باعث کاهش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۳ و T۴ در دوره بعد از تزریق نسبت به قبل از تزریق شد (P<۰/۰۵). میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۳، ۳۰ دقیقه پس از

تزریق کاهش یافت که این کاهش به میزان ۳۶/۶۶ درصد بوده است. درحالی‌که اثر این تزریق بر روی میانگین غلظت پلاسمایی T۴ در ۳۰ دقیقه و ۶ ساعت پس از تزریق از نظر آماری معنی‌دار بوده است (P<۰/۰۵) و باعث کاهش میانگین غلظت پلاسمایی این هورمون به‌ترتیب به میزان ۳۸/۲۶ درصد و ۲۰/۱۵ درصد نسبت به قبل از تزریق شده است.

در مورد هورمون T۳ تزریق گرلین به تنهایی فقط در ۶ و ۱۲ ساعت پس از تزریق دارای اثر کاهشی معنی‌دار بر روی میانگین هورمون است. درحالی‌که پس از تزریق همراه با مورفین این اثر کاهشی علاوه بر زمان‌های فوق در ۳۰ دقیقه پس از تزریق هم مشاهده می‌گردد. اما در مورد هورمون T۴ مورفین به تنهایی از نظر کمی نسبت به تزریق هم‌زمان مورفین و گرلین اثر بیشتری بر روی میانگین هورمون دارد، اما از نظر زمانی تزریق همزمان مورفین و گرلین مدت زمان بیشتری باعث کاهش هورمون می‌گردد بنابراین به‌طور کلی در هردومورد از تقویت اثر در تزریق همزمان صحبت شده است (شکل‌های ۱ و ۲).

براساس پژوهش‌ها پیشین، ارتباط پیچیده ای بین اپیوئیدها و سیستم‌های نوروترانسمیتری تنظیم‌کننده اشتها و وزن بدن وجود دارد. گزارش شده است که تزریق زیرپوستی، داخل صفاقی یا داخل عضلانی مورفین و سایر اپیوئیدها بالانس انرژی و میزان جذب غذا را در گونه‌های مختلف جانوران از جمله پریمات‌ها، جوندگان و نشخوارکنندگان تحت تأثیر قرار می‌دهد. Bakke *et al.* (1974) نشان دادند که تزریق ۳۰–۶۰mg/kg مورفین در طول سه هفته میزان هورمون TSH هیپوفیز را کاهش می‌دهد (Date *et al.*, 2000). همچنین Lomax نیز به این نتیجه رسید که تزریق مورفین میزان هورمون‌های تیروئیدی و به‌طور خاص TSH را کاهش می‌دهد (Mansouri & Khazali 2008). Gozashti *et al.* (2014) براساس آزمایش‌هایی که بر روی افراد معتاد انجام دادند به این نتیجه رسیدند که مورفین میزان هورمون T۴ را به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (Gozashti *et al.*, 2014). درخصوص مکانیسم اثر مورفین در افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌توان گفت براساس نتایج Hagan *et al.* (2001) تزریق آنتاگونیست مورفین (نالوکسان) باعث کاهش در میزان آزادشدن AgRP و درنتیجه افزایش هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد، بنابراین تزریق مورفین یا آگونیست آن می‌تواند از طریق همین مسیر موجب افزایش میزان پپتید AgRP و در نتیجه کاهش میزان هورمون‌های تیروئیدی گردد (Hayashida *et al.*, 2002).

علاوه بر این اپیوئیدها و به‌طور مشخص مورفین میزان دوپامین را به‌طور چشم‌گیری افزایش می‌دهند (Wren *et al.*, 2001; Hashimoto *et al.*, 2007). Pereira *et al.* (2010) نشان دادند که دوپامین میزان TSH را کاهش می‌دهد. نتیجه این اتفاق، کاهش غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی است (Shintani *et al.* 2001). همچنین CRH فرآیند تغذیه و آزادسازی هورمون‌های گوارشی را در موش‌های صحرایی مهار می‌کند (Gysling & Wang 1983). براساس سایر تحقیقات انجام‌شده، مورفین میزان هورمون‌های تیروئیدی را کاهش می‌دهد که این عمل را ممکن است از طریق افزایش میزان CRH انجام دهد (Gysling & Wang 1983).

تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تزریق داخل بطنی گرلین به‌همراه مورفین، اثر مهاری گرلین بر غلظت هورمون‌های تیروئیدی را افزایش می‌دهد که این افزایش معنی‌دار است (P<۰/۰۵). تزریق هم زمان ۵nmol گرلین به‌همراه ۱µg مورفین باعث کاهش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. براساس نتایج، میانگین غلظت هورمون T3، ۳۰ دقیقه، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق به‌ترتیب به میزان ۳۶/۵۹ درصد، ۴۰/۶۷ درصد و ۳۴ درصد نسبت به قبل از تزریق کاهش یافت. میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T۴ نیز در ۳۰ دقیقه ، ۶ ساعت و ۱۲ ساعت پس از تزریق به‌ترتیب به میزان

۱۴/۲۴ درصد، ۲۳/۳۲ درصد و ۴۹/۷۰ درصد نسبت به قبل از تزریق کاهش یافت.

به‌دلیل این‌که پس از گذشت مدت زمان بیشتر اثر مهاری گرلین تقویت می‌شود پس می‌توان احتمال داد که مورفین نیز از طریق مسیرهای مشترک با گرلین اثرات خود را اعمال می‌کند. البته در اینجا می‌توان چند فرضیه را در رابطه با تقویت اثر گرلین توسط مورفین بر میانگین غلظت هورمون‌های تیروئیدی مطرح کرد. ازآنجایی‌که گرلین و مورفین با اثر بر محور HPA باعث افزایش فعالیت این محور و افزایش ترشح کورتیزول می‌شوند و از طرف دیگر کورتیزول میزان هورمون‌های تیروئیدی را کاهش می‌دهد (Gysling & Wang, 1983; Kamegai *et al*., 2001). پس گرلین و مورفین می‌توانند اثر خود را از این مسیر اعمال کنند. در مکانیسم دیگر گرلین و مورفین هر دو میزان پپتیدهای AgRP و NPY را در هیپوتالاموس افزایش می‌دهند که این افزایش به نوبه خود می‌تواند میزان هورمون‌های T۳ و T۴ را کاهش دهد (Hayashida *et al*., 2002; Lawrence *et al*., 2002; Mahmoudi *et al*., 2011).

در کل، همان‌طورکه انتظار می‌رفت نتایج این تحقیق بیانگر آن است که تزریق جداگانه گرلین و یا مورفین سبب کاهش میانگین غلظت هورمون‌های T۳ و T۴ شده و تزریق هم‌زمان گرلین و مورفین این اثر مهاری را تقویت می‌کند.

سپاسگزاری

از همکاری خانم دکتر فریبا محمودی و آقای غفاری در بخش فیزیولوژی و فارماکولوژی مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکده شهیدبهشتی، تشکر و قدردانی می‌گردد.

REFERENCES

Amoo-Rajabi, O.; Moghimi, A.; Khazali H. (2012). Effect of ICV injection of ghrelin and leptin on T3 and T4 plasma levels in Rat. Physiology and Pharmacology; 16(1): 70-78.

Date, Y.; Kojima, M.; Hosoda, H.; Sawaguchi, A.; Mondal, M.S.; Suganuma, T.; Matsukura, S.; Kangawa, K.; Nakazato, M. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. Endocrinology; 141(11): 4255-4261.

Easterling, K.W.; Holtzman, S.G. (2001). Central discriminative effects of morphine in rats: training via intracerebroventricular administration. Brain research bulletin; 56(6): 545-551.

Ellacott, K.L.; Cone, R.D. (2004). The central melanocortin system and the integration of short-and long-term regulators of energy homeostasis. Recent progress in hormone research; 59(1): 395-408.

Fekete, C.; Kelly, J.; Mihály, E.; Sarkar, S.; Rand, W.M.; Légrádi, G.B.; Emerson, C.H.; Lechan, R.M. (2001). Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. Endocrinology; 142(6): 2606-2613.

Fekete, C.; Sarkar, S.; Rand, W.M.; Harney, J.W.; Emerson, C.H.; Bianco, A.C.; Lechan, R.M. (2002). Agouti-related protein (AGRP) has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis; comparisons between the effect of AGRP and neuropeptide Y on energy homeostasis and the HPT axis. Endocrinology; 143(10): 3846-3853.

Gholami, K.; Kesmati, M.; Kazeminejhad, R.; Zangene, F.; Rasekh, A. (2007). Diverse effects of acute and chronic administrated levothyroxine on the morphine withdrawal syndrome in male mice. Physiology and Pharmacology; 11(1): 76-81.

Gosnell, B.A.; Levine, A.S.; Morley, J.E.

(1983). The effects of aging on opioid modulation of feeding in rats. Life sciences; 32(24): 2793-2799.

Gozashti, M.H.; Mohammadzadeh, E.; Divsalar, K.; Shokoohi, M. (2014). The effect of opium addiction on thyroid function tests. Journal of Diabetes & Metabolic Disorders; 13(1): 5.

Gysling, K.; Wang, R.Y. (1983). Morphine-induced activation of A10 dopamine neurons in the rat. Brain research; 277(1): 119-127.

Hagan, M.M.; Rushing, P.A.; Benoit, S.C.; Woods, S.C.; Seeley, R.J. (2001). Opioid receptor involvement in the effect of AgRP-(83-132) on food intake and food selection. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology; 280(3): R814-R821.

Hashimoto, H.; Fujihara, H.; Kawasaki, M.; Saito, T.; Shibata, M.; Otsubo, H.; Takei, Y.; Ueta, Y. (2007). Centrally and peripherally administered ghrelin potently inhibits water intake in rats. Endocrinology; 148(4): 1638-1647.

Hayashida, T.; Nakahara, K.; Mondal, M.; Date, Y.; Nakazato, M.; Kojima, M.; Kangawa, K.; Murakami, N. (2002). Ghrelin in neonatal rats: distribution in stomach and its possible role. Journal of Endocrinology; 173(2): 239-245.

Hochberg, Z.E.; Pacak, K.; Chrousos, G.P. (2003). Endocrine withdrawal syndromes. Endocrine Reviews; 24(4): 523-538.

Holst, B.; Holliday, N.D.; Bach, A.; Elling, C.E.; Cox, H.M.; Schwartz, T.W. (2004). Common structural basis for constitutive activity of the ghrelin receptor family. Journal of Biological Chemistry.

Iglesias, L.; Calzada, B.; Vega, J.; Hernandez, L.; Pérez-Casas, A. (1991). Effects of morphine on the pituitary-thyroid axis: morphological and analytical studies. Functional and developmental morphology; 1(4): 3-6.

Kamegai, J.; Tamura, H.; Shimizu, T.; Ishii, S.; Sugihara, H.; Wakabayashi, I. (2001). Chronic central infusion of ghrelin increases hypothalamic neuropeptide Y and Agouti-related protein mRNA levels and body weight in rats. Diabetes; 50(11): 2438-2443.

Kim, M.; Small, C.; Stanley, S.; Morgan, D.; Seal, L.; Kong, W.; Edwards, C.; Abusnana, S.; Sunter, D.; Ghatei, M. (2000). The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. The Journal of clinical investigation; 105(7): 1005-1011.

Konecka, A.M.; Sadowski, B.; Jaszczak, J.; Panocka, I.; Sroczynska, I. (1984). Suppression of food and water intake after intracerebroventricular infusion of morphine and naloxone in rabbits. Archives internationales de physiologie et de biochimie; 92(3): 219-226.

Lawrence, C.B.; Snape, A.C.; Baudoin, F.M.-H.; Luckman, S.M. (2002). Acute central ghrelin and GH secretagogues induce feeding and activate brain appetite centers. Endocrinology; 143(1): 155-162.

Mahmoudi, F.; Mohsennezhad, F.; Khazali, H.; Ehtesham, H. (2011). The effect of central injection of ghrelin and bombesin on mean plasma thyroid hormones concentration. Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR; 10(3): 627.

Mansouri, M.; Khazali, H. (2008). Determination of the effect of the interaction between Ghrelin and serotonin agonist (R)-8-OH-DPAT on the mean plasma concentrations of T3 & T4 in rat. Physiology and Pharmacology; 12(2): 142-148.

Mantzoros, C.S.; Moschos, S.J. (1998). Leptin: in search of role (s) in human physiology and pathophysiology. Clinical endocrinology; 49(5): 551-567.

Nakazato, M.; Murakami, N.; Date, Y.; Kojima, M.; Matsuo, H.; Kangawa, K.; Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of

feeding. Nature; 409(6817): 194.
Pereira Jr, J.C.; Pradella-Hallinan, M.; Pessoa, H.D.L. (2010). Imbalance between thyroid hormones and the dopaminergic system might be central to the pathophysiology of restless legs syndrome: a hypothesis. Clinics; 65(5): 547-554.
Rauhala, P.; Männistö, P.; Tuominen, R.K. (1988). Effect of chronic morphine treatment on thyrotropin and prolactin levels and acute hormone responses in the rat. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics; 246(2): 649-654.
Sarkar, S.; Légrádi, G.; Lechan, R.M. (2002). Intracerebroventricular administration of α-melanocyte stimulating hormone increases phosphorylation of CREB in TRH-and CRH-producing neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus. Brain research; 945(1): 50-59.
Shintani, M.; Ogawa, Y.; Ebihara, K.; Aizawa-Abe, M.; Miyanaga, F.; Takaya, K.; Hayashi, T.; Inoue, G.; Hosoda, K.; Kojima, M. (2001). Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/Y1 receptor pathway. Diabetes; 50(2): 227-232.
Wang, L.; Saint-Pierre, D.H.; Taché, Y. (2002). Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y-synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. Neuroscience letters; 325(1): 47-51.
Williams, J.T.; Christie, M.J.; Manzoni, O. (2001). Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence. Physiological reviews; 81(1): 299-343.
Wren, A.M.; Small, C.J.; Abbott, C.R.; Dhillo, W.S.; Seal, L.J.; Cohen, M.A.; Batterham, R.L.; Taheri, S.; Stanley, S.A.; Ghatei, M.A. (2001). Ghrelin causes hyperphagia and obesity in rats. Diabetes; 50(11): 2540-2547.