

# بررسی مقایسه‌ای اثرات مرکزی پروستاگلاندینهای E<sub>2</sub> و F<sub>2α</sub> روی رفتار تغذیه‌ای در خرگوش

دکتر وهاب باباپور<sup>۱</sup> سوسن لامیان<sup>۲</sup>

مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، دوره ۵۵، شماره ۴، ۹۶-۹۱، (۱۳۷۹)

## مواد و روش کار

این تجربه روی ۱۶ رأس خرگوش نر سفید (آلبینو) تربیت شده با روش بلوندل (۴) با وزن تقریبی ۳۰۰۰±۵۰۰ گرم انجام شده است. حیوانات حدود دو ماه قبل از عمل جراحی تحت تربیت قرار می‌گرفتند و آب و غذا آزادانه در اختیار آنها قرار داده می‌شد و مقادیر اخذ غذای حیوان در هر ساعت و در طول سیکل روشنایی اندازه‌گیری می‌شد. درجه حرارت آزمایشگاه ۲۰±۲°C و سیکل روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته بود. حیوانات در قفسهای مجزا نگهداری می‌شدند.

**طرز کانول‌گذاری:** به هر خرگوش ۲۴ ساعت قبل از عمل جراحی پنی‌سیلین ۲۰۰۰۰۰ واحد تزریق می‌شد و تحت یک عمل جراحی آسپتیک و بیهوشی با کتامین هیدروکلراید (۵۰ mg/kg) کانولی از سرسوزنهای فلزی شماره ۱۹ (طول ۱۹ میلی‌متر) که در داخل آن ماندن استیل قرار داشت، در یکی از بطنهای جانبی مغز خرگوش قرار داده می‌شد (به فاصله ۵/۵ میلی‌متر پشت برگما و ۱ میلی‌متر از شیار میانی)، سپس کانول با استفاده از آکريل دندانپزشکی در محل خود و روی استخوان جمجمه تثبیت می‌شد. برای جلوگیری از عفونت بعد از عمل جراحی از تزریق پنی‌سیلین استفاده می‌شد. پس از سپری شدن دوره نقاهت و بهبودی کامل آزمایشات روی آنها انجام می‌گرفت.

روز اول سرم فیزیولوژی ۰/۹ درصد به عنوان شاهد به داخل بطن مغز تزریق می‌شد و روز دوم تزریق داخل بطنی مغزی PGE<sub>2</sub> و PGF<sub>2α</sub> در مقادیر مختلف و در حجم ثابت ۵۰ میکرولیتر انجام می‌گرفت. فواصل زمانی هر تزریق بطن مغزی پروستاگلاندین با توجه به برگشت مجدد میزان اخذ غذای حیوان به روزهای شاهد بوده است.

در انتهای هر آزمایش و به منظور مهار پروستاگلاندینهای آندوژن ۱۰ میلی‌گرم ایندومتاسین به صورت عضلانی تزریق شده و در طی دوره آزمایش، اخذ غذا در طول سیکل روشنایی به مدت ۸ ساعت هر یک ساعت یکبار اندازه‌گیری شد. در انتهای هر آزمایش بلودومتیلین به داخل بطن مغز تزریق و مغز خرگوش تشریح شد، در صورتی که کانول در محل مورد نظر قرار نگرفته بود آزمایشات آن حیوان حذف می‌شد.

**محاسبات آماری:** به منظور مقایسه بین حالت‌های مختلف و مقادیر آنها، آنالیز واریانس دو طرفه انجام شد. برای تعیین میزان اختلافات و معنی‌دار بودن اختلافات تست‌های t و F انجام شد و F و dr به دست آمد. میانگین و انحراف معیار هر ساعت به طور مجزا محاسبه شد. رسم منحنیها از طریق به دست آوردن میانگین میانگینها و انحراف معیار انجام شد. برای مقایسه اعداد به دست آمده در سیکل تاریکی و وجود اختلافات معنی‌دار با گروههای شاهد، آنالیز واریانس یکطرفه و F تست انجام شد و F و dr به دست آمد.

## نتایج

**الف - ویژگیهای رفتارهای طبیعی اخذ غذا در خرگوش:** مصرف غذا در خرگوش دارای طرح سیرکادین (Circadian rhythm) است. خرگوش منحصراً علفخوار است و دارای متابولیسم کربوهیدراتی است که می‌توان آن را با غیرنشخوارکنندگان مقایسه کرد. ضریب قابلیت هضم فیبرهای گیاهی در

پروستاگلاندینها (PG<sub>2</sub>) یکی از اجزای مهم تنظیم اخذ غذا در بدن پستانداران محسوب می‌شوند. در تجربه حاضر، با تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>) به مقادیر ۱۲۵، ۷۵ و ۱۲/۵ میکروگرم و پروستاگلاندین E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) با مقادیر ۱۷، ۲۵ و ۱۲ میکروگرم رفتار تغذیه‌ای در ۱۶ خرگوش که آزادانه غذا دریافت می‌کردند، مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که به طور وابسته به مقدار (dose)، اخذ غذا برای مدت کوتاه یا بلندی کاهش می‌یابد. PGF<sub>2α</sub> دارای اثراتی مشابه اثرات PGE<sub>2</sub> است اما به طور قابل ملاحظه‌ای از آن ضعیف‌تر است. تزریق داخل عضلانی ایندومتاسین به منظور مهار پروستاگلاندینهای درون‌زا موجب افزایش اخذ غذا می‌گردد. پروستاگلاندینها می‌توانند مولد بی‌اشتهایی باشند و جایگاه عمل آنها احتمالاً هیپوتالاموس جانبی و میانی است. با تزریق پروستاگلاندینها تغییرات رفتاری فاحشی نیز در حیوان مشاهده می‌شود که در این مقاله مورد بررسی قرار گرفته است.

**واژه‌های کلیدی:** پروستاگلاندینهای E<sub>2</sub> و F<sub>2α</sub>، ایندومتاسین، تنظیم اخذ غذا. پروستاگلاندینها (PG<sub>2</sub>) به طور وسیعی در بافتهای بدن پستانداران وجود دارند. تصور می‌شود که به عنوان تعدیل‌کننده‌های عصبی، احتمالاً در حفظ تعادل انرژی بدن و یا در انتقال انعکاسهای عصبی از بافت چربی به سیستم عصبی دخالت دارند (۸). نتایج آزمایشات ارتباط تنگاتنگی را بین ذخایر چربی، وزن بدن و رفتار تغذیه‌ای نشان می‌دهد (۳ و ۲).

در سال ۱۹۶۴ (Horton) نخستین کسی بود که دخالت پروستاگلاندینها را در تنظیم اشتها مطالعه کرد. وی نشان داد که تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندینهای E<sub>1</sub>، E<sub>2</sub>، E<sub>3</sub>، E<sub>4</sub>، E<sub>5</sub>، E<sub>6</sub>، E<sub>7</sub>، E<sub>8</sub>، E<sub>9</sub>، E<sub>10</sub>، E<sub>11</sub>، E<sub>12</sub> در گربه گرسنه سبب پرخوری (Hyperphagia) نمی‌شود و تزریق این پروستاگلاندینها سبب بی‌علاقگی حیوان گرسنه (محرومیت ۲۲ ساعته قبل از تزریق دارو) به اخذ غذا می‌شود (۱۲).

آزمایشات بعدی نشان داد که تزریق زیرجلدی پروستاگلاندینهای A<sub>1</sub>، B<sub>1</sub>، E<sub>1</sub> و E<sub>2</sub>، F<sub>2α</sub> اخذ غذا را کاهش می‌دهد (۲۱). محققان نشان دادند که جایگاه احتمالی پروستاگلاندینهای E<sub>1</sub> در هیپوتالاموس جانبی، رابط قدامی (Anterior commissure)، نواحی پیش پیشانی (Perifornical) و هیپوتالاموس شکمی - میانی است (۲۵ و ۲۴).

نقش تنظیمی پروستاگلاندینها در کنترل تعادل گرسنگی در برخی از حیوانات آزمایشگاهی به تأیید رسیده است (۱۸ و ۱). ولی نکات مبهم در برخی از گونه‌ها وجود دارد. بحث پروستاگلاندینها در ایجاد لاغری بیش از حد (Cachexia) در سرطانها هنوز هم مورد توجه بسیاری از دانشمندان است (۱۱، ۱۰، ۶).

اگرچه بیشتر تجارب با تزریق داخل وریدی و داخل شریان کاروتید و زیرجلدی به دست آمده است (۵، ۳، ۲) و مطالعات چندی نیز روی افزایش دمای بدن خرگوش و پستانداران دیگر انجام گرفته است (۱۶ و ۶)، ولی تزریقات داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندینها و جنبه‌های مقایسه‌ای PGE<sub>2</sub> و PGF<sub>2α</sub> در بررسی رفتار تغذیه‌ای در خرگوش کمتر مورد بررسی قرار گرفته است. در این پژوهش سعی شده است اثرات مقادیر PGE<sub>2</sub> و PGF<sub>2α</sub> از نظر رفتار تغذیه‌ای مورد مقایسه قرار گیرد.

۱) گروه آموزشی علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران.

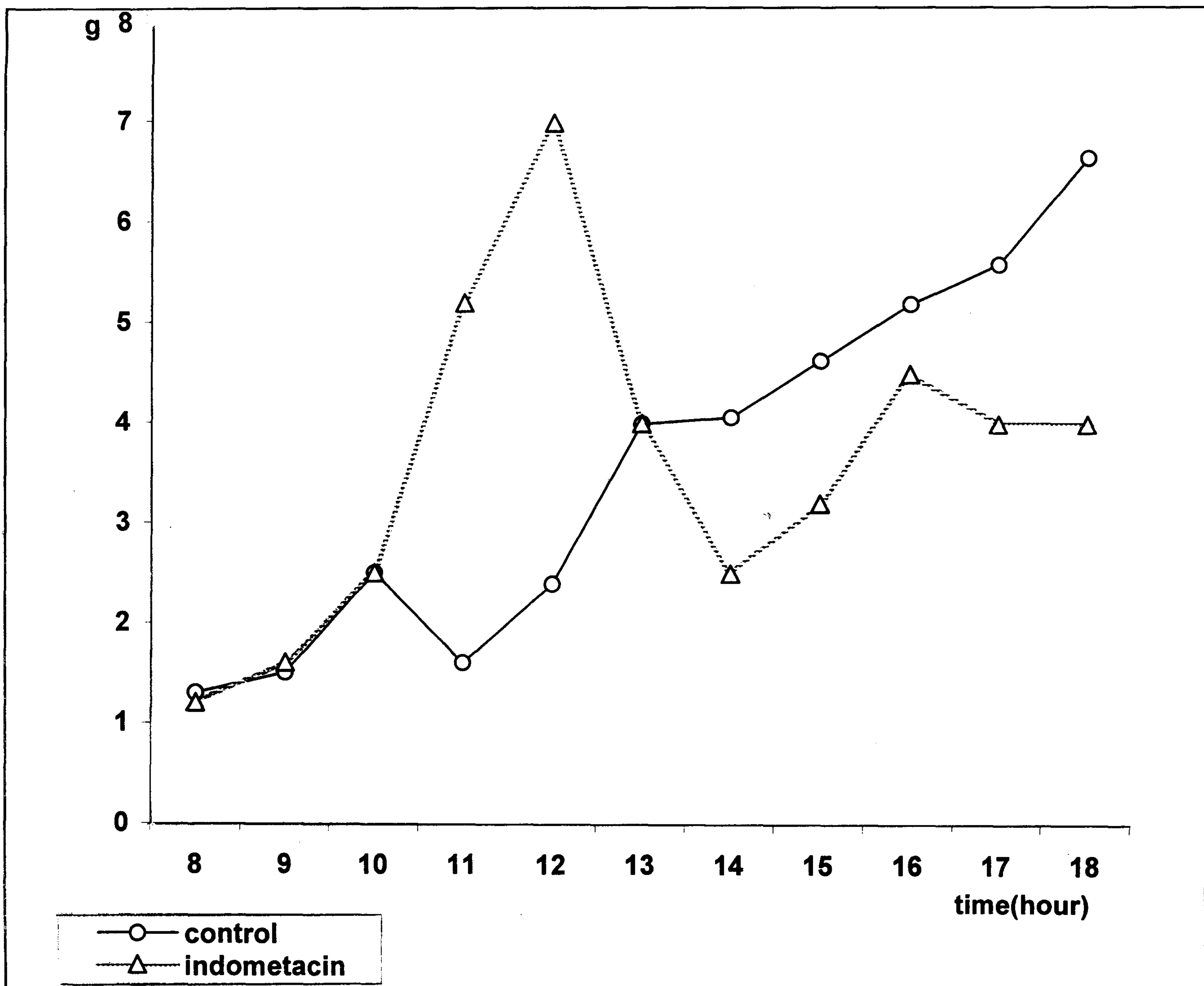
۲) گروه آموزشی زیست‌شناسی دانشگاه پیام نور، تهران - ایران.



جدول ۱ - اثرات تزریق داخل مغزی - بطنی پروستاگلاندین E<sub>2</sub> در مقادیر مختلف ۷، ۱۰، ۱۲، ۱۵، ۱۷، ۱۹ و ۲۵ میکروگرم بر روی شاخصهای رفتاری در خرگوشهای مورد آزمایش

تجربه							شاهد		نوع آزمایش		شاخصهای رفتاری و فیزیولوژی
۲۵	۱۹	۱۷	۱۵	۱۲	۱۰	۷	در حالت طبیعی	سرم فیزیولوژی	مقدار PGE <sub>2</sub>	مدت تأثیر	
+++	+++	++	++	++	+	+	°	°	۱۸۰-۳۰ دقیقه		چرخش طول محور عمده بدن
+++	+++	+++	++	+	+	+	°	°	۳-۷ ساعت		انبساط عروق سطحی گوش
+++	+++	+++	++	+	+	+	°	°	۱۸۰-۱۵۰ دقیقه		انقباض عروق سطحی گوش
+++	+++	+++	++	+	+	+	°	°	۲-۷ ساعت		تنگ شدن مردمک
+++	+++	++	++	+	+	+	°	°	۳۰-۲۲۰ دقیقه		فعالیت حرکتی
+++	+++	++	++	+	+	+	°	°	۳ ساعت تا ۲ روز		افسردگی
--	--	--	--	-	-	-	+	°	۲-۷ ساعت		لیس زدن
+++	+++	++	++	++	+	+	°	°	۲۰-۱۲۰ دقیقه		حساس شدگی
°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	°	تغییرات تنفسی

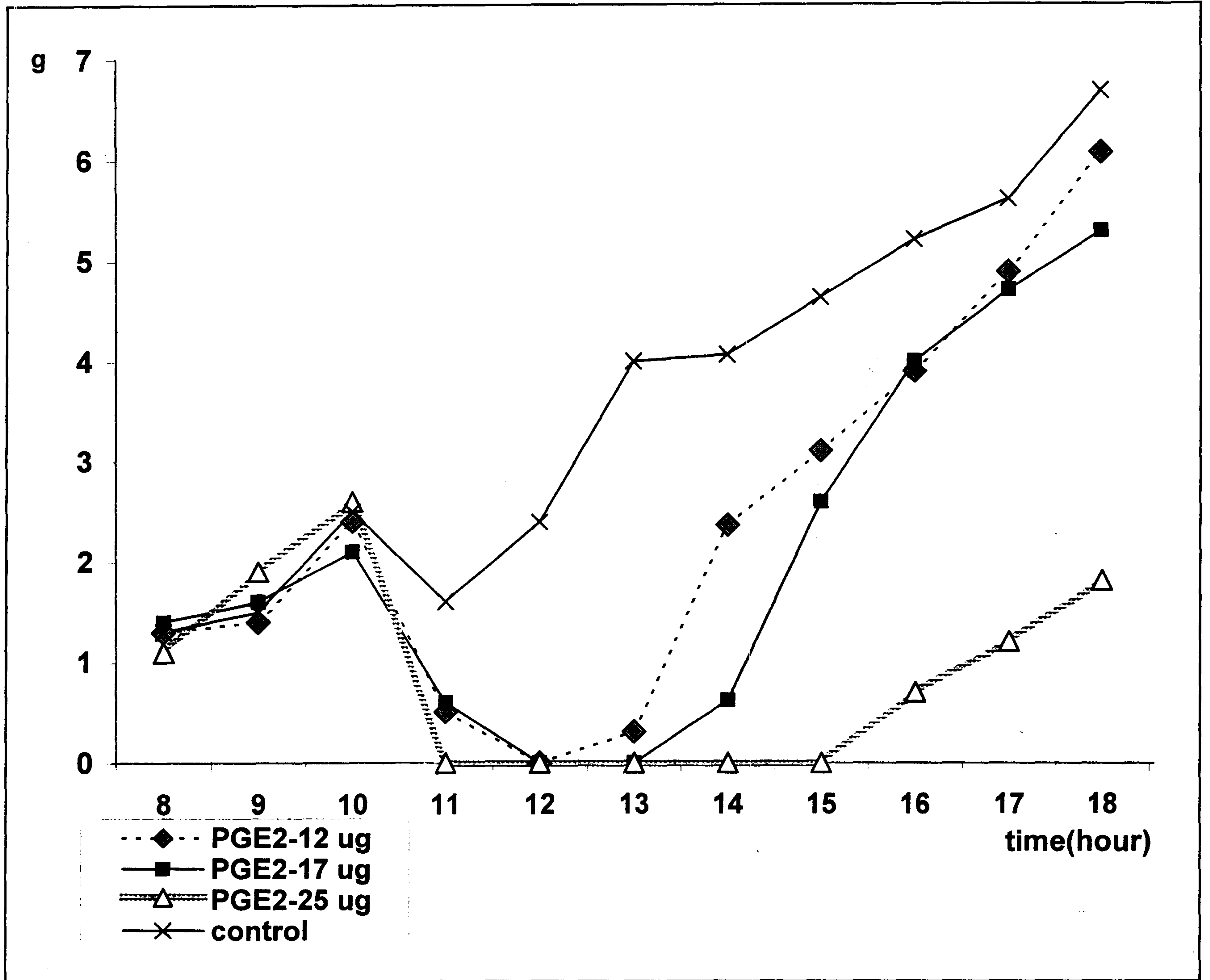
کاهش (ضعیف (-، متوسط (--، شدید (---)، بدون تغییر (°)، افزایش (ضعیف (+، متوسط (++)، شدید (+++)).



نمودار ۱ - توزیع میانگین غذای دریافتی در خرگوشهای مورد مطالعه در شرایط کنترل و بعد از تزریق ایندومتاسین برحسب ساعات مختلف سیکل روشنایی.







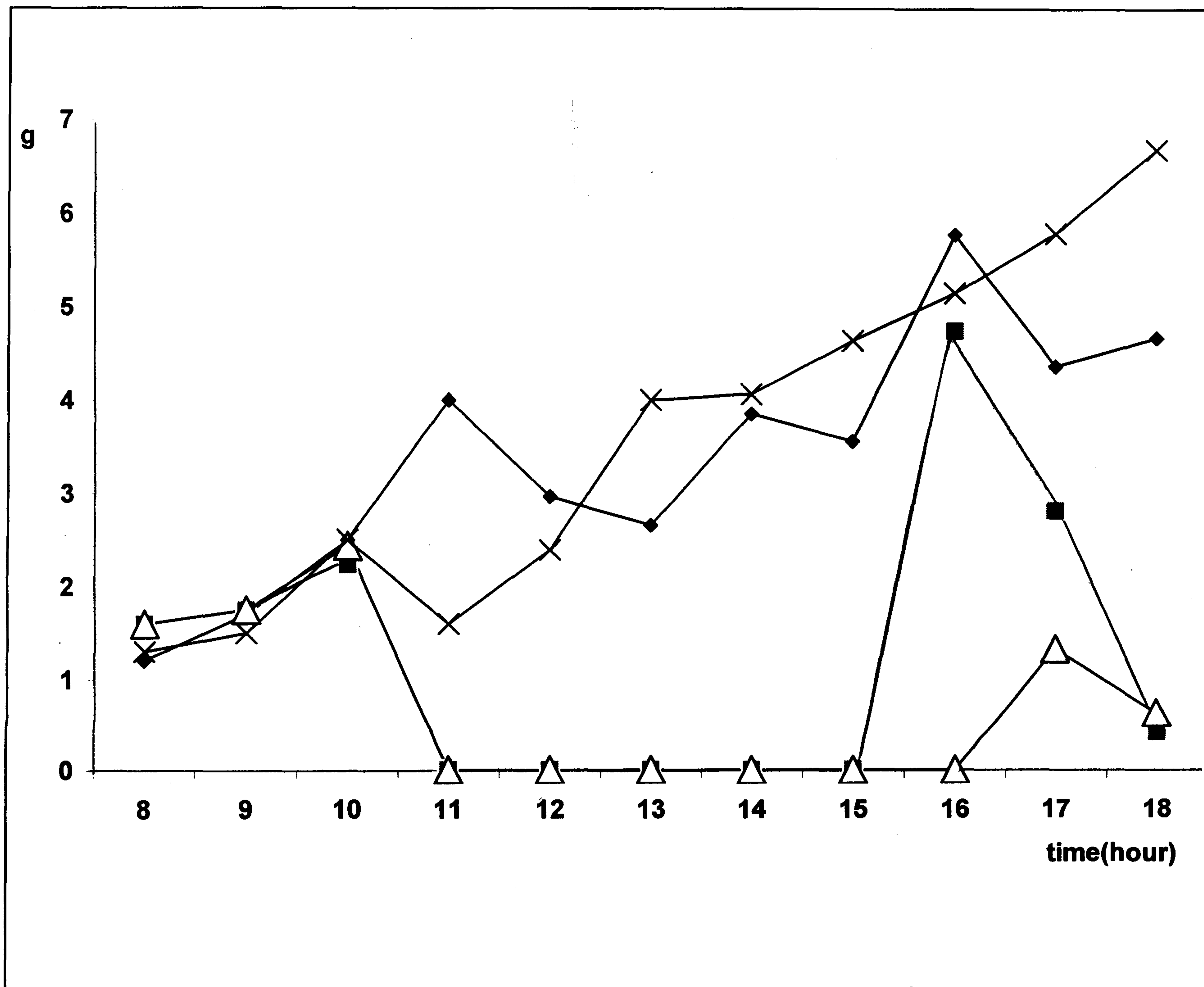
نمودار ۲ - توزیع میانگین غذای دریافتی در خرگوشهای مورد مطالعه بعد از تزریق داخل بطنی مقادیر مختلف پروستاگلاندین E<sub>2</sub> (۱۲، ۱۷ و ۲۵ میکروگرم) بر حسب ساعات مختلف سیکل روشنایی.

جدول ۲ - اثرات تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین F<sub>2α</sub> در مقادیر مختلف (۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۷۵، ۱۰۰ و ۱۲۵ میکروگرم بر روی شاخصهای رفتاری در خرگوشهای مورد آزمایش

شاخصهای رفتاری و فیزیولوژی	تجربه							نوع آزمایش	
	۱۲۵	۱۰۰	۷۵	۵۰	۲۵	۱۲/۵	مقدار	مدت تأثیر	
چرخش حول محور بدن	++	+++	+++	++	+	۰	۲۰-۱۲۰ دقیقه		
بهت زدگی	+++	+++	++	+	۰	۰	۲-۷ ساعت		
لیس زدن	---	--	--	-	۰	+	۳۰-۱۲۰ دقیقه		
انقباض عروق سطحی گوش	+++	+++	++	+	۰	۰	۳۰-۱۲۰ دقیقه		
بسط عروق سطحی گوش	+++	+++	++	+	۰	۰	۳-۷ ساعت		
گشاد شدن مردمک چشم	+++	++	++	+	۰	۰	۱۰-۲۰ دقیقه		
تنگ شدن مردمک چشم	+++	++	++	++	۰	۰	۲-۳ ساعت		
فعالیت حرکتی	+++	+++	+++	++	+	۰	۱۰-۱۴۰ دقیقه		
تغییرات تنفسی	---	--	--	-	۰	۰	۱۰-۱۲۰ دقیقه		

کاهش) ضعیف (-)، متوسط (--)، شدید (---)، بدون تغییر (۰)، افزایش) ضعیف (+)، متوسط (++)، شدید (+++).





نمودار ۳ - توزیع میانگین غذای دریافتی در خرگوشهای مورد مطالعه بعد از تزریق داخل بطنی مغزی مقادیر مختلف پروستاگلاندین ها  $F_{2\alpha}$  (۱۲/۵، ۷۵ و ۱۲۵ میکروگرم) برحسب ساعات مختلف سیکل روشنایی.

**ج - اثرات تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین  $F_{2\alpha}$  بر اخذ غذا، و رفتار خرگوش:** تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین  $F_{2\alpha}$  در غلظتهای مختلف ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰، ۷۵ و ۱۲۵ میکروگرم انجام شده است. اثرات پروستاگلاندین  $F_{2\alpha}$  برحسب مقادیر آن از ۲ تا ۵ دقیقه (زمان نهفته) بعد از تزریق آشکار می شود و هر چه مقادیر آن بیشتر می شود، اثرات آن زودتر آشکار می گردد. میزان کاهش اخذ غذا وابسته به دوز است. تغییرات از مقدار ۱۲/۵ میکروگرم شروع می شود و تا یک یا دو ساعت بعد از تزریق، اخذ غذا تغییر می کند ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۳).

مقادیر ۲۵ و ۵۰ میکروگرم باعث کاهش معنی دار اخذ غذا می شود ولی در ساعت بعد جبران می شود ( $t = 3/75$ ،  $P < 0.05$ ). در تزریق مقادیر ۷۵ و ۱۰۰ میکروگرم اثرات کاهشی تا ۵ ساعت ادامه می یابد. مقدار ۲۵ میکروگرم باعث کاهش شدید اخذ غذا می شود ( $P < 0.01$ ).

نتایج نشان می دهد که دوزهای بالا دارای اثرات بلند مدت هستند و ممکن است حتی در روزهای بعد از تزریق هم مشاهده شود (نمودار ۳). تغییرات رفتاری پروستاگلاندینهای  $F_{2\alpha}$  در جدول ۲ نشان داده شده است.

**د - اثرات تزریق ایندومتاسین روی اخذ غذا:** میزان اخذ غذا دو ساعت بعد

خرگوش پایینتر از علفخواران غیرنشخوارکننده است و به نسبت کمتر از سوختههای فاسدشدنی مدفوع استفاده می کنند (۱۹).

آزمایشات نشان می دهد که خرگوشها در شب دو برابر روز غذا دریافت می کنند. آنالیز طرح اخذ غذا نشان می دهد که اخذ غذا در طی دفعات متعدد و به صورت ایپی زودیک و شبانه روزی (Nychthemeral) است و اخذ غذا در شب بر اخذ آن در روز برتری دارد. رفتار تغذیه ای با جستجوی غذا و بوییدن آن شروع می شود و در طول سیکل روشنایی افزایش می یابد (نمودار ۱).

**ب - اثرات تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین  $E_2$  روی اخذ غذا و تغییرات رفتاری خرگوش:** تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین  $E_2$  با غلظتهای مختلف ۱۲، ۱۵، ۱۷، ۱۹ و ۲۵ میکروگرم انجام شده است. تغییرات اخذ غذا از مقدار ۱۲ میکروگرم شروع که در طی ساعات اولیه بعد از تزریق، اخذ غذا کاهش می یابد ولی در ساعات بعد جبران می شود ( $P < 0.05$ ) (نمودار ۲). در دوزهای ۱۹ و بویژه ۲۵ میکروگرم به بالا کاهش معنی دار اخذ غذا در مدت ۲ تا ۳ ساعت مشاهده می شود ( $P < 0.05$  و  $P < 0.01$ ). دوزهای ۱۹ و بویژه ۲۵ باعث کاهش معنی دار اخذ غذا در طی ۲۴ ساعت می شود (نمودار ۲). تغییرات رفتاری خرگوش در جدول ۱ نشان داده شده است.





سیری عمل می‌کند (۲۰). قدرت اتصال  $PGF_{2\alpha}$  به هسته‌های پاراونتریکولار و هیپوتالاموس نسبت به  $E_2$  پایینتر است و چگالی اتصال آن در همه نواحی منزه به استثنا هسته‌های فوق بینایی و هسته‌های نزدیک بطن بسیار کم است (۴). پروستاگلاندینهای  $F_{2\alpha}$  عمل خود را روی گوانیلات سیکلاز انجام می‌دهد و در طی واکنش با کلسیم سبب مهار آزادسازی نوروترانسمیترهای پس سیناپسی می‌شوند (۲۵). تزریق  $PGF_{2\alpha}$  در مغز موش باعث کاهش تجمع یا سنتز سرتونین و سپس باعث افزایش آن می‌شود. این اثرات دوجانبه وابسته به دوز است. مهار اخذ غذا به علت افزایش سنتز سرتونین است (۲۰). کاهش میزان فعالیت حرکتی و متعاقب آن تحریک‌پذیری در طی  $PGF_{2\alpha}$  دیده می‌شود ولی این اثرات جزء اثرات اولیه محسوب نمی‌شود (۴).

## References

1. Andersson, B. and Keksell, L.G. Effects on fluid balance of intraventricular infusion of prostaglandin. *E1. Acta Physiol. Scand.* 93: 286-288, (1975).
2. Baile, C.A. Intrahypothalamic injections of prostaglandins and prostaglandin antagonists and feeding in sheep. *J. Dairy Sci.* 57(1), 81-88, (1974).
3. Baile, C.A. Control of feed intake and the fat depots. *J. Dairy Sci.* 54, 564-582, (1971).
4. Blundell, J.E. Serotonin and appetite. *Nouropharmacol.* 22(12): 1537-1551, (1987).
5. Breuhaus, A.B. Comparison of I.C.V and intracarotid infusion of PGE2 in conscious sheep. *Am. J. Physiol.*, 256 R685-R693, (1989).
6. Cooper, C. Effect of atropine injected into lateral cerebral ventricle of the rabbit, on fevers intravenous leukocyte pyroxene and hypothalamic and intraventricular injections of prostaglandin E1. *British J. Physiol.* 254, PP: 729-741, (1976).
7. Dogget, N.S. Some observation on the anorectic activity of prostaglandin F2 $\alpha$  Br. *Pharmacol* 60, 406-415, (1977).
8. Edward, K.Y.C. Behavioral and neurochemical aspects of prostaglandins in brain function. *Gen pharmaco*, 10(3): 163-173, (1985).
9. Fargeas, M.S. and Fioramonti Beuno, L. Central action of calcitonin on body temprature and intestinal motility in rats: evidence for different mediations. *Regulatory peptides* 11: 95-103, (1985).
10. Gelin, J. Effects of indomethcin, cytokine and cyclosporin on tumor growth and subsequent development of cancer cachexia. *Cancer Res.*, 51(3): 880-5, (1999).
11. Hellerstein, K.M. Interleukine-1 anorexia in the rat influence of prostaglandins. *J. Clin. Invest* 84: 228-232, (1989).
12. Horton, E.W. Actions of prostaglandins E1, E2 and E3 on the central nervous system. *Br. J. Pharma C. Chemother*: 22, 189-192, (1964).
13. Jensen, T.J. Modulation of norepinephrine release from sympathetic neurons of the rabbit aorta by prejunctional

از تزریق ایندومتاسین افزایش می‌یابد. این دارو دارای اثرات کوتاه مدت است و احتمالاً در طی ۴-۳ ساعت بعد از تزریق اثر آن از بین می‌رود ( $P > 0.05$ ) (نمودار ۱).

## بحث

نتایج حاصله نشان می‌دهد که تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندینهای  $F_{2\alpha}$  و  $E_2$  موجب کاهش اخذ غذا در طی سیکل روشنایی می‌شوند. این کاهش با افزایش مقادیر تزریق پروستاگلاندینها نسبت مستقیم دارد و در مقادیر بالا بر اخذ غذا تأثیر می‌گذارد. پروستاگلاندینها نقش مهمی در انتقال عصبی بخصوص در هیپوتالاموس ایفا می‌کنند. از این موارد می‌توان تنظیم درجه حرارت، ترشح شیره گوارشی و تنظیم حرکات لوله گوارشی را نام برد (۲۶ و ۸).

قدرت باندشدن پروستاگلاندینها بویژه  $E_2$  به هیپوتالاموس نواحی پشتی - جانبی و میانی - پشتی نسبتاً بالا است. این رسپتورها بویژه در نواحی میانی هسته پیش بینایی، هسته‌های فوق پستانی تالاموس، هیپوتالاموس، هیپوکامپ و آمیگدال زیاد هستند (۲۵ و ۲۴). اتصال آنها به نواحی هیپوتالاموس جانبی در تنظیم اخذ غذا (۱۶، ۱۴، ۹) و در موشهای محروم از غذا تزریق زیرجلدی پروستاگلاندینهای  $E_2$  باعث کاهش معنی‌دار اخذ غذا می‌شود (۲۲ و ۱۷). پروستاگلاندین  $F_{2\alpha}$  نیز دارای همان اثر می‌باشد. *Bail* در سالهای ۱۹۷۳ و ۱۹۷۴ نتیجه گرفت که کاهش اخذ غذا در اثر عمل پروستاگلاندینها روی سیستم عصبی مرکزی است. او نشان داد که تزریق پروستاگلاندینها به نواحی هیپوتالاموس جانبی و رابط قدامی سبب مهار اخذ غذا می‌شود و جایگاه احتمالی را هیپوتالاموس دانست (۲ و ۱). او فرض کرد که پروستاگلاندینها بامیزان بافت چربی تغییر می‌کنند و فعالیت هیپوتالاموس را از این طریق تعدیل می‌کند. او نشان داد که پروستاگلاندینها در تنظیم بلند مدت تعادل انرژی نقش اساسی دارند.

*Frages* در سال ۱۹۸۵ نشان داد که تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین  $E_2$  و کلسی‌تونین باعث آزادسازی پروستاگلاندینهای  $E_2$  می‌شود و این ماده را به عنوان نورومدولاتور در تنظیم اخذ غذا معرفی کرد (۹). مطالعات بعدی نشان داد که اینترلوکین-۱ سبب بی‌اشتهایی در موش و یا انسان مبتلا به سرطان می‌شود که علت این اثر را سنتز پروستاگلاندینهای  $E_2$  دانستند (۲۲). این اثرات نمی‌تواند به علت بالارفتن درجه حرارت داخلی بدن باشد، زیرا تحقیقات نشان می‌دهند که برخی از ترکیبات پروستاگلاندینها میزان اخذ غذا را کاهش می‌دهند اما درجه حرارت بدن را تغییر نمی‌دهند (۷).

پروستاگلاندینها احتمالاً از روشهای زیر سبب کاهش اخذ غذا می‌شوند:

۱. مهار اثرات نوراپی‌نفرین پروستاگلاندینهای داخلی اعمال نوراپی‌نفرین را تعدیل می‌کند و باعث کاهش دشارژ گیرنده‌های آدرنرژیک (آلفا-یک و آلفا-دو) در نورونها می‌شوند (۲۳ و ۱۳).

۲. احتمالاً سبب مهار جریان یون کلسیم می‌شوند. کلسیم می‌تواند مهار انتقال سمپاتیکی ناشی از پروستاگلاندینها را مهار کند و نشان می‌دهد که برخی از اثرات پروستاگلاندینها می‌تواند به وسیله تغییرات جریان یون کلسیم ایجاد شود (۹).

تزریق ایندومتاسین می‌تواند اثرات مهاری پروستاگلاندینها را از بین ببرد (۱۰) که با آزمایشات ما مطابقت دارد. احتمالاً اثرات پروستاگلاندینها به وسیله تزریق ایندومتاسین مهار می‌شود. ایندومتاسین مهارکننده آنزیم سیکلواکسیژناز اسیدهای چرب است و سبب مهار تجمع یون کلسیم در میتوکندری و میکروزوما می‌شود.

شاید افسردگی نیز باعث تشدید اثرات بی‌اشتهایی شود، اما نقش اولیه در تنظیم رفتار تغذیه‌ای ندارد (۱۱). در سال ۱۹۸۴ *Sanyal* نشان داد که تزریق داخل بطنی - مغزی پروستاگلاندین  $F_{2\alpha}$  باعث کاهش اخذ غذا و افزایش درجه حرارت داخلی بدن می‌شود و به‌عنوان نورومدلاتور در علایم ایجاد گرسنگی و





- prostanoid receptors. *J. Pharmacol. Ex. Ther.* 291(1): 7-11, (1999).
14. Lal, J. Possible role of prostaglandins in the regulation of food intake in the new born rat. *Arch. Int Pharmacodyn. Ther.:* 272(1), 140-9, (1984).
  15. Levine, S.A. Reduction of feeding in rats by calcitonin. *Brain Research* 222, 187-191, (1981).
  16. Milton, A.S. and Sabine, W. Effects on body temperature of prostaglandins of the A, and E series on injection in to third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits. *J. Physiology:* 218: 325-336, (1971).
  17. Palable, R. Food intake and appetite behavior in satiated rats, which can be inhibited by chronic stress. *Behav pharmacol,* 8(6-7), 619-28, (1987).
  18. Reyes, L.J. Effect of synthesis inhibitor of thromboxane A<sub>2</sub> and prostaglandins E<sub>2</sub> on the regulation of sodium and water. *J. Pharmacology & Experimental Therapeutics,* 251, (2): 694-699, (1990).
  19. Sanderson, D.J. Analysis of feeding patterns in normal and vagotomized rabbits. *Physiol & Behavior,* 15: 357-364, (1975).
  20. Sanyal, A.K., Chakrabart, I.A. and Goel, R.K. Effect of prostaglandins F<sub>2α</sub> on brain and stomach 5-hydroxy-trptamine. *J. Pharm. Phramacol.* 37: 274-75, (1985).
  21. Scaramuzzi, O.E., Baile, C.A. and Mayer, J. Prostaglandins and food intake of rats. *Experientia:* 27: 256-7, (1971).
  22. Shimomura, Y. Both cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitor partially restore the anorexia by interleukin-L beta. *Life Sci.* 51(18): 1419-26, (1992).
  23. Van Miert, A.S. and Van Diun, C.T. Feed intake and rumen motility in dwarf goats, effects of some alpha 2- adrenergic agonists, prostaglandines and posterior pituitary hormones. *Vet. Res. Commun:* 15(1): 57-67, (1991).
  24. Watanabe, Y. Distinct localization of prostaglandin D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub> binding sites in monkey brain. *Brain research,* 478: 143-148, (1989).
  25. Watanabe, Y. Specific binding of prostaglandins D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub> in posmorten human brain. *Brain research* 342: 110-116, (1985).
  26. Wolfe, L.S. The role of prostaglandins in the central nervous system, *Ann. Rev. Phisiol.* 41: 669-84, (1979).

## Comparative evaluation of I.C.V administration of PGE<sub>2</sub> and PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2α</sub> effects on feeding behavior in rabbit

Babapour, V.<sup>1</sup>, Lamian, S.<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran - Iran. <sup>2</sup>Department of Biology, Payam Noor University, Tehran - Iran.

The effects of Intracerebroventricular (I.C.V) administration of PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> and Indomethacin on feeding behavior were examined in conscious rabbits, which were chronically prepared with a cannula in cerebral lateral ventricle. The drugs had dose-dependency short and long-term effects to decrease food intake but PGF<sub>2α</sub> at doses of 12.5, 75, 125μg was considerably less potent than PGE<sub>2</sub> (12, 17, 25μg) and hypophagia occurred only occasionally in lower doses. It is concluded that PGs may have anorectic properties. We suggest that PGs antagonize norepinephrine (NE) effects on brain and they may be antagonistic to indogenous NE transmitter in the medial and lateral hypothalamus and also depress calcium ions up take and may alter neural calcium fluxes which cause anorexia. Intramuscular Injection of indomethacin in order to inhibit the indogenous PG<sub>s</sub> causes to increase in food intake.

**Key words :** Prostaglandines E<sub>2</sub> and F<sub>2α</sub>, Indomethacin, Regulation of food intake.

