

درجه حرارت بدن گوسفند متعاقب تزریقات داخل بطن مغزی پروستاگلاندین های $F_{2\alpha}$ و E_2

اسماعیل تمدنفر^{۱*} و هاب باباپور^۲

(۱) گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه، ارومیه - ایران

(۲) گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران - ایران

(دریافت مقاله: ۲۱ آذرماه ۱۳۸۴، پذیرش نهایی: ۲۷ خردادماه ۱۳۸۵)

چکیده

در پژوهش حاضر اثر تزریق داخل بطنی مغزی پروستاگلاندین های $F_{2\alpha}$ و E_2 در مقادیر مساوی ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم بر درجه حرارت راست روده با ترمومتر دیجیتال در زمان های مشخص قبل و پس از تزریق مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج با اندازه گیری های مکرر و آزمون دانکن آنالیز شد. برای این منظور از درجه حرارت راست روده گوسفند استفاده شد. در حالی که پروستاگلاندین E_2 به میزان (۵۰ میکروگرم) درجه حرارت راست روده را در یک ساعت پس از تزریق افزایش داد. و نه پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ فاقد چنین اثری بود. پروستاگلاندین E_2 در مقدار مساوی ۱۰۰ میکروگرم درجه حرارت راست روده را به ترتیب تا ۳/۵ و ۲ ساعت پس از تزریق افزایش دادند. افزایش درجه حرارت راست روده پس از تزریق پروستاگلاندین E_2 و $F_{2\alpha}$ در مقدار مساوی ۲۰۰ میکروگرم، به ترتیب تا ۵ و ۳ ساعت پس از تزریق ادامه یافت. بین اثرات پروستاگلاندین E_2 و $F_{2\alpha}$ اختلاف معنی دار مشاهده شد. هر دو پروستاگلاندین E_2 و $F_{2\alpha}$ درجه حرارت بدن را افزایش می دهند ولی اثر پروستاگلاندین E_2 قوی تر و طولانی تر از اثر پروستاگلاندین $F_{2\alpha}$ است.

واژه های کلیدی: پروستاگلاندین ها، مغز، درجه حرارت بدن، گوسفند.

کیلوگرم استفاده شد. حیوانات پس از تهیه در داخل قفس های متابولیک و در آزمایشگاه با درجه ۲۳-۲۱ و چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. غذا و آب به طور آزاد در اختیار حیوانات قرار داشت. پس از طی دوره سازگاری و متعاقب ایجاد پر هیز غذایی ۲۴ ساعته، حیوانات با تزریق پنتوباریتال سدیم به میزان ۲۰ میلی گرم به کیلوگرم وزن بدن در داخل ورید و داج بیهوش شدند. پس از ثابت نمودن سر حیوان، بر اساس روش تمدنفر و باباپور (۱۶) کانول استانیلیس استیل راهنما به شماره ۱۸ به آرامی در عمق ۱۶ میلیمتری با احتساب از سطح جمجمه در داخل بطن جانبی مغز قرار داده شد. خروج مایع مغزی - نخاعی از انتهای کانول نشان دهنده صحت قرار گرفتن کانول در داخل بطن جانبی بود. در استخوان پیشانی دو عدد پیچ بسته شد و روی پیچ ها و اطراف کانول با آکریل دندانپزشکی پر و محکم گردید. حیوانات پس از به هوش آمدن، به مدت سه روز تحت تزریق داخل عضلانی پنی سیلین به مقدار ۸۰۰۰۰۰ هزار واحدواستریپتومایسین به مقدار یک گرم قرار گرفتند. از روز پانزدهم پس از کانول گذاری در داخل بطن جانبی مغز، تزریقات داخل بطن مغزی پروستاگلاندین های $F_{2\alpha}$ و E_2 در مقادیر مساوی ۵۰، ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم حل شده در ۰/۴ میلی لیتر سالین نرمال انجام شد. از تزریق داخل بطن مغزی سالین نرمال به همان حجم به عنوان کنترل استفاده شد. درجه حرارت راست روده در فواصل زمانی ۳۰ دقیقه ای، از یک ساعت قبل از تزریق تا ۶ ساعت پس از تزریق، توسط ترمومتر دیجیتال (Thermometer LCD Digital) تا حد ۰/۱ درجه سانتیگراد اندازه گیری شد. داده ها به روش آماری آنالیز واریانس با اندازه گیری مکرر و تست دانکن تجزیه و تحلیل و در

مقدمه

پروستاگلاندین های D_2 ، E_2 ، $F_{2\alpha}$ ، I_2 ، ترومبوکسان A، لوکوترین های C_4 و D_4 و سایر ایکوزانوئیدها در مغز ساخته می شوند و در اعمال سیستم عصبی مرکزی شامل درد، خواب و بیداری، حافظه و یادگیری، وابستگی دارویی، سکنه، صرع، تنظیم قلب و عروق، اعمال حرکتی دستگاه گوارش و اشتها دخالت می کنند (۲۰۴). مشخص شده است که پروستاگلاندین ها نقش بسیار مهمی در تنظیم درجه حرارت بدن و واسطه گیری عمل مواد تبزای داخلی دارند (۸،۱۰). در موش صحرایی و خرگوش متعاقب تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین های $F_{2\alpha}$ و E_2 درجه حرارت بدن افزایش یافته است در حالی که تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین D_2 اثری نگذاشته است (۶، ۱۳). در بز و جوجه گوستی تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین E_2 موجب افزایش درجه حرارت بدن شده است (۱۱، ۱۷). تزریق داخل بطن مغزی آندوتلین ۱ - تزریق داخل وریدی لیپوپولی ساکارید باعث ایجاد تب و افزایش میزان پروستاگلاندین های E_2 و $F_{2\alpha}$ در مایع مغزی نخاعی موش های صحرایی شده است (۵). همچنین تزریق داخل وریدی آندوتوکسین باعث افزایش درجه حرارت بدن و میزان پروستاگلاندین E_2 در بره بیشتر از گوسفند بالغ شده است (۳). با توجه به یافته های مذکور، در این مطالعه اثرات مرکزی پروستاگلاندین های $F_{2\alpha}$ و E_2 در مقادیر مساوی بر درجه حرارت بدن گوسفند مقایسه شده است. در این تجربه از تعداد پنج رأس گوسفند ماکویی با وزن بین ۴۵-۵۰



جدول ۱- اثرات تزریق داخل بطنی مغزی پروستاگلاندین های E₂ و F_{2α} بر درجه حرارت راست روده گوسفند (mean±SEM).

| دقیقه ۶۰ | دقیقه ۳۰ | دقیقه ۳۰ | دقیقه ۲۷۰ | دقیقه ۲۴۰ | دقیقه ۲۱۰ | دقیقه ۱۸۰ | دقیقه ۱۵۰ | دقیقه ۱۲۰ | دقیقه ۹۰ | دقیقه ۶۰ | دقیقه ۳۰ | دقیقه ۳۰ | دقیقه ۶۰ | قبل از تزریق |
|--|----------|----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|----------|--------------|
| ۳۸/۹±۰/۳ | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۹/۲±۰/۴ | ۳۸/۹±۰/۴ | ۳۸/۸±۰/۳ | ۳۸/۸±۰/۲ | ۳۹±۰/۳ | ۳۹±۰/۲ | ۳۸/۸±۰/۳ | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۸/۸±۰/۳ | ۳۸/۷±۰/۳ | ۳۶/۰±۰/۵ |
| E ₂ پروستاگلاندین (۵۰ میکروگرم) | ۳۹±۰/۴ | ۳۸/۸±۰/۳ | ۳۹/۸±۰/۳* | ۳۹/۲±۰/۴ | ۳۸/۸±۰/۲ | ۳۸/۸±۰/۴ | ۳۹±۰/۳ | ۳۹±۰/۳ | ۳۹/۲±۰/۴ | ۳۹/۲±۰/۴ | ۳۹/۸±۰/۳* | ۳۹/۸±۰/۳* | ۳۸/۷±۰/۳ | ۳۸/۷±۰/۳ |
| E ₂ پروستاگلاندین (۱۰۰ میکروگرم) | ۳۸/۷±۰/۳ | ۳۸/۹±۰/۳ | ۳۹/۸±۰/۳* | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۹/۶±۰/۴ | ۴۰±۰/۴* | ۴۰±۰/۳* | ۴۰/۲±۰/۳* | ۴۰/۲±۰/۳* | ۴۰/۲±۰/۳* | ۳۹/۸±۰/۳* | ۳۹/۸±۰/۳* | ۳۸/۸±۰/۳ | ۳۹±۰/۲ |
| E ₂ پروستاگلاندین (۲۰۰ میکروگرم) | ۳۹/۲±۰/۲ | ۳۹±۰/۳ | ۴۰/۱±۰/۲* | ۴۰/۵±۰/۳* | ۴۰/۵±۰/۳* | ۴۰/۷±۰/۳* | ۴۰/۹±۰/۴* | ۴۰/۶±۰/۳* | ۴۰/۵±۰/۳* | ۴۰/۳±۰/۴* | ۴۰/۱±۰/۲* | ۴۰/۱±۰/۲* | ۳۹/۶±۰/۳ | ۳۹/۷±۰/۳ |
| F _{2α} پروستاگلاندین (۵۰ میکروگرم) | ۳۹/۱±۰/۴ | ۳۹±۰/۳ | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۸/۸±۰/۴ | ۳۹±۰/۲ | ۳۹/۱±۰/۴ | ۳۹±۰/۳ | ۳۹/۲±۰/۲ | ۳۹±۰/۴ | ۳۸/۹±۰/۳ | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۹/۱±۰/۳ | ۳۹±۰/۴ | ۳۸/۹±۰/۳ |
| F _{2α} پروستاگلاندین (۱۰۰ میکروگرم) | ۳۹±۰/۲ | ۳۹/۲±۰/۳ | ۳۹/۶±۰/۳* | ۳۹/۲±۰/۳ | ۳۹±۰/۴ | ۳۸/۸±۰/۲ | ۳۹/۴±۰/۲ | ۳۹/۹±۰/۳* | ۴۰/۲±۰/۳* | ۴۰±۰/۲* | ۳۹/۶±۰/۳* | ۳۹/۲±۰/۳ | ۳۹±۰/۲ | ۳۸/۸±۰/۴ |
| F _{2α} پروستاگلاندین (۲۰۰ میکروگرم) | ۳۹/۲±۰/۵ | ۳۹±۰/۳ | ۴۰/۵±۰/۳* | ۳۹/۲±۰/۳ | ۳۹/۵±۰/۴ | ۴۰±۰/۲* | ۴۰/۲±۰/۴* | ۴۰/۳±۰/۳* | ۴۰/۲±۰/۳* | ۴۰±۰/۲* | ۴۰/۵±۰/۳* | ۴۰±۰/۲* | ۳۹±۰/۲ | ۳۹±۰/۲ |

(* در مقایسه با سالیین نرمال PGF_{2α} (۵۰ میکروگرم) (p<۰/۰۵)، † در مقایسه با PGF_{2α} (۱۰۰ میکروگرم) (p<۰/۰۵)، * در مقایسه با PGF_{2α} (۲۰۰ میکروگرم) (p<۰/۰۵).

درجه حرارت بدن را در سطح بالاتری نگهداشت. به عبارت دیگر هر دو پروستاگلاندین توان ایجاد واکنش های افزایش دهنده درجه حرارت بدن را نشان دادند ولی اثر پروستاگلاندین E₂ به مراتب قوی تر و طولانی تر از اثر پروستاگلاندین F_{2α} بود. مشخص شده است که مدت زمان و قدرت اثر حاصل از تزریق مرکزی پروستاگلاندین ها با هم متفاوت است. در تزریق پروستاگلاندین های سری E₂، A₁ و F_{1α} به ترتیب اثرات قوی، متوسط و ضعیف در رفتار و درجه حرارت بدن مشاهده شده است (۲). متعاقب تزریق پروستاگلاندین های A₁، E₁ و F_{1α} به داخل بطن سوم مغز گربه اثر افزایش درجه حرارت بدن از پروستاگلاندین E₁ گزارش شده است. در حالی که پروستاگلاندین های A₁ و F_{1α} تأثیر کمتری ایجاد کرده اند (۱۲). همچنین اثر مرکزی پروستاگلاندین E₂ بر اخذ غذا در گوسفند قوی تر و طولانی تر از اثر پروستاگلاندین F_{2α} بود (۱۶). نتیجه مشابهی از اثر هر دو پروستاگلاندین E₂ و F_{2α} بر میزان نشخوار در گوسفند نیز گزارش شده است (۱). پس از تزریق پروستاگلاندین های E₂ و F_{2α} به داخل بطن سوم مغز موش صحرائی، افزایش ترشح نورآدرنالین توسط PGE₂ نسبت به PGF_{2α} و افزایش ترشح آدرنالین توسط PGF_{2α} نسبت به PGE₂ گزارش شده است (۱۴). مطرح شده است که ترتیب قدرت عمل مرکزی پروستاگلاندین ها در افزایش دادن قند خون به صورت PGE₂>PGD₂>PGE₁>PGF_{2α} و در افزایش دادن درجه حرارت بدن به صورت « PGD₂>PGE₁>PGE₂>PGF_{2α} می باشد (۱۸). علت تفاوت اثر می تواند با عمل پروستاگلاندین ها در ساختمان های مختلف مغز، تغییرات میانجی های عصبی مغز و تغییر سطح مواد تبزای داخلی توسط آنها ارتباط داشته باشد. تزریق پروستاگلاندین E₂ به داخل ناحیه فشرده از جسم سیاه موجب افزایش درجه حرارت بدن شده است در حالی که در تزریق آن بداخل هسته پوتامن تغییری در درجه حرارت بدن ایجاد نشده است (۹). متعاقب تزریق اسید آراشیدونیک (پیش ساز پروستاگلاندین ها) و پروستاگلاندین های E₂ و F_{2α} به داخل ناحیه پیش بینایی هیپوتالاموس قدامی اثر افزایش دمای بدن شدید از پروستاگلاندین E₂ و اثرات افزایش دمای بدن خفیف از پروستاگلاندین F_{2α} و اسید آراشیدونیک گزارش شده

سطح معنی دار p<۰/۰۵ ارزیابی و در جدول به صورت mean±SEM آورده شده اند.

درجه حرارت راست روده قبل و پس از تزریق داخل بطن مغزی سالیین نرمال تغییر معنی داری پیدا نکرد و میزان آن ۳۸/۷±۰/۴ بدست آمد. تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین E₂ (۵۰ میکروگرم) موجب افزایش معنی دار (p<۰/۰۵) درجه حرارت راست روده تا دقیقه ۶۰ پس از تزریق شد در حالی که تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین F_{2α} (۵۰ میکروگرم) تغییر معنی داری در درجه حرارت راست روده ایجاد نکرد. تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین E₂ (۱۰۰ میکروگرم) موجب افزایش معنی دار (p<۰/۰۵) در درجه حرارت راست روده تا ۲۱۰ دقیقه پس از تزریق شد در حالی که پروستاگلاندین F_{2α} (۱۰۰ میکروگرم) آن را تا دقیقه ۱۲۰ پس از تزریق به طور معنی دار (p<۰/۰۵) افزایش داد. تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین E₂ در مقدار ۲۰۰ میکروگرم موجب افزایش شدید و معنی دار (p<۰/۰۵) درجه حرارت راست روده تا پنج ساعت پس از تزریق شد اگرچه در ساعت پنجم شدت افزایش درجه حرارت راست روده کاهش یافت. تزریق داخل بطن مغزی پروستاگلاندین F_{2α} (۲۰۰ میکروگرم) موجب افزایش معنی دار (p<۰/۰۵) درجه حرارت راست روده تا ۳ ساعت پس از تزریق شد. تفاوت معنی دار (p<۰/۰۵) بین اثرات پروستاگلاندین های E₂ و F_{2α} در مقادیر مساوی ۱۰۰ و ۲۰۰ میکروگرم به ترتیب از ۱۵۰ و ۱۸۰ پس از تزریق شروع و تا دقایق ۲۱۰ و ۳۰۰ پس از تزریق ادامه یافت (جدول ۱).

نتایج مطالعه حاضر نشان دادند که متعاقب فعال کردن پروستاگلاندین های E₂ و F_{2α} مغز با تزریق داخل بطن مغزی آنها درجه حرارت بدن افزایش یافت. اثر هر دو پروستاگلاندین مذکور در مقادیر کم چندان برجسته نبود و در مقادیر متوسط و بالا هر دو پروستاگلاندین موجب افزایش درجه حرارت بدن شدند. شروع افزایش درجه حرارت بدن با مقادیر متوسط و بالای هر دو پروستاگلاندین E₂ و F_{2α} مشابه بود ولی ادامه افزایش درجه حرارت بدن با مقادیر بالای آنها مشابه نبود به این صورت که پروستاگلاندین E₂ نسبت به پروستاگلاندین F_{2α} مدت زمان طولانی تری



References

- Babapour, V., Tamaddon fard, E. (2002) The central effects of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on rumination in the sheep. *Iranian J. Vet. Res.* 3:103-111.
- Chiu, E. K. Y., Richardson, J. S. (1985) Behavioral and neurochemical aspects of prostaglandins in brain function. *Gen. Pharmacol.* 16: 163-175.
- Coceani, F., Bishai, I., Engelberts, D., House, R. V. and Adamson, S. L. (1995) Response of newborn and adult sheep to pyrogens: relation between fever and brain eicosanoids changes. *Brain Res.* 700: 191-204.
- Dajani, E. Z., Shahwan, T. G., Dajani, N. E. (2003) Prostaglandins and brain - gut axis. *J. Physiol. Pharmacol.* 54: 155-164.
- Fabricio, A. S., Veiga, F. H., Cristofolletti, R., Navarra, P. and Souza, G. E. (2005) The effects of selective and nonselective cyclooxygenase inhibitors on endothelin-1-induced fever in rats. *Am. J. Physiol.* 288: R671-R677.
- Forstermann, U., Heldt, R., Hertting, G. (1983) Effects of intracerebroventricular administration of prostaglandin D_2 on behaviour, blood pressure and body temperature as compared to prostaglandins E_2 and F_2 alpha. *Psychopharmacol.* 80: 365-370.
- Ganong, W. F. (1999) Review of medical physiology, 19th Ed., Lange Medical Book, New York, USA, pp: 215-240.
- Kluger, M. J. (1991) Fever: role of pyrogens and cryogens. *Physiol. Rev.* 71: 93-127.
- Lin, M. T., Wu, J. J., Chern, Y. F. (1984) Administration of PGE_2 into the striatum induces hyperthermia in rats. *Exp. Neurol.* 85: 391-399.
- Lipton, J. M., Clark, W. G. (1986) Neurotransmitters in temperature control. *Ann. Rev. Physiol.* 48: 618-623.
- Macari, M., Furlan, M. L., Gregorut, F. P., Secato, E. R. and Guerreiro, J. R. (1993) Effects of endotoxin, interleukin-1 and prostaglandin injections on fever response in broilers. *Br. Poult. Sci.* 34: 1035-1042.
- Milton, A. A., Wendlandt, S. (1976) Effects on body temperature of prostaglandins of the A, E and F series on injection into the third ventricle of unanaesthetized cats and rabbits. *J. Physiol (London)* 218: 325-336.
- Morimoto, A., Murakami, N., Nakamori, T. and Watanabe, T. (1988) Multiple control of fever production in the central nervous system of rabbits. *J. Physiol. (London)*. 397: 269-280.
- Nonagaki, K., Mizuno, S., Tamagawa, T., Watanabe, G., Sakamoto, N. and Iguchi, A. (1993) Activation of $GABA_A$ receptors in hypothalamus modulates $PGF_{2\alpha}$ or PGE_2 - induced catecholamine secretion in rats. *Prostaglandins.* 45: 111-119.
- Stitt, J. T. (1986) Prostaglandin E as the neural mediator of the febrile responses. *Yale J. Biol. Med.* 59: 137-149.
- Tamaddonfard, E., Babapour, V. (2004) The central effects of prostaglandins E_2 and $F_{2\alpha}$ on food intake in sheep. *Ind. Vet. J.* 81: 634-636.
- Van Miert, A. S., Van Duin, C. T., Woutersen - Van Nijnanten, F. M. (1983) Effect of intracerebroventricular injection of PGE_2 and 5HT on body temperature, heart rate and rumen motility of conscious goats. *Eur. J. Pharmacol.* 92: 143-146.
- Yatomi, A., Iguchi, A., Yanagisawa, S., Matsunaga, H., Niki, I. and Sakamoto, N. (1987) Prostaglandins affect the central nervous system to produce hyperglycemia in rats. *Endocrinol.* 121: 36-41.



BODY TEMPERATURE OF SHEEP FOLLOWING INTRACEREBROVENTRICULAR INJECTIONS OF PROSTAGLANDINS E₂ AND F_{2α}

Tamaddonfard, E.^{1*}, Babapour, V.²

¹Department of Basic Sciences, College of Veterinary Medicine, University of Urmia, Urmia-Iran

²Department of Physiology, Pharmacology and Toxicology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran - Iran

(Received 12 December 2005 , Accepted 14 June 2006)

Abstract:

The effect of intracerebroventricular injections of prostaglandins E₂ and F_{2α} was studied on the rectal temperature of sheep. PGE₂ but not PGF_{2α} at the same dose of 50μg elevated the 1h post-injection of rectal temperature. PGE₂ but not PGF_{2α} at the same dose of 100μg increased 3.5 and 2h post-injection of rectal temperature, respectively. Elavation of rectal temperature following PGE₂ and PGF_{2α} injections at the same dose of 200μg lasted to 5 and 3h after injection, respectively. Significant differences between PGE₂ and PGF_{2α} at the doses of 100 and 200 μg observed from 2nd and 3rdh after injection. It is concluded that prostaglandins E₂ and F_{2α} increase the body temperature but the hyperthermic effect of PGE₂ is stronger and longer than that of PGF_{2α}.

Key words: prostaglandins, brain, body temperature, sheep.

*Corresponding author's email: e_tamaddonfard@mail.urmia.ac.ir, Tel: 0441-2770508, Fax: 0411-2771926

