

Interaction of the agonist and antagonist of dopamine receptors on the saliva secretion in the rat

Fatemeh Shahbazi*

Assistant Professor, Department of Biology, Payame Noor University, Iran

(Received: Oct. 13, 2017 - Accepted: Feb. 17, 2018)

اثر عوامل آگونیست و آنتاگونیست گیرنده‌های دوپامین بر ترشح بزاق در موش صحرایی

فاطمه شهبازی*

استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه پیام نور، ایران

(تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۷/۲۱ - تاریخ تصویب: ۱۳۹۶/۱۱/۲۸)

Abstract

The bilateral relationship between Vento Medial Nucleus and dopaminergic system may play an important role in the secretion of the gastrointestinal exocrine glands, nutritional behaviors and habits. The aim of this study was to investigate the role of dopaminergic receptors in regulation of the exocrine glands and to find out whether the change in saliva secretion is the primary effects of central nervous system or there are subsequences of taking food, lick, swallowing and digestion in the mouth. Ninety rats were stereotaxically implanted under urethane anesthesia. The rats were divided into 9 groups: one control group, one fasted control group, two sham groups given surgery and surgery plus medicine solvents, one SCH23390 group, one bromocriptine group, one mixed group: SCH23390 along with bromocriptine, one pilocarpine and a mixed group: bromocriptine along with pilocarpine. In this study, saliva secretion was gathered from submandibular glands by cannulas and measures then volume of secretion by using SPSS program the groups were compared (Test Anova). The saliva secretion was not significantly different between all groups except SCH23390 group, pilocarpine, and both mixed groups which showed significant differences in the saliva secretion. This study showed that SCH23390 (7.5 µg) could increase saliva secretion. Bromocriptine could not affect saliva secretion. Bromocriptine along with pilocarpine significantly decreased saliva secretion. However, this agonist together with SCH23390 significantly increased saliva secretion. So the dopaminergic system of the Vento Medial Nucleus has a considerable effect on the secretion of the exocrine glands in the digestive system.

Keywords: SCH23390, Bromocriptine, Vento Medial Nucleus, Saliva secretion, Dopamine receptor.

چکیده

ارتباط دوجانبه بین هسته شکمی میانی هیپوتالاموس و سیستم دوپامینی، ممکن است نقش مهمی در ترشح غدد برون ریز دستگاه گوارشی، رفتارها و عادات تغذیه‌ای ایجاد نماید. هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های دوپامینی در تنظیم غدد برون‌ریز و آیا ترشح بزاق تحت سیستم عصبی مرکزی است یا فقط در اثر تغییرات سطح گرسنگی، تشنگی و هضم مواد غذایی در دهان صورت می‌پذیرد؟ ۹۰ سر موش صحرایی تحت بیهوشی عمومی زیر دستگاه استروئوتاکس قرار گرفتند و به ۹ گروه: دو گروه کنترل، شام a و b، گروه SCH23390 (آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D1) گروه بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2)، گروه مخلوط SCH23390 با بروموکریپتین، گروه پیلوکارپین و گروه مخلوط پیلوکارپین و بروموکریپتین تقسیم شدند. میزان ترشح بزاق برحسب حجم (میلی لیتر) اندازه‌گیری و با کمک برنامه SPSS گروه‌ها با هم دیگر مقایسه شدند (تست Anova). یافته‌های مطالعه نشان داد که گروه SCH23390 و گروه مخلوط به‌طور معنی‌داری حجم بزاق را افزایش می‌دهند. بروموکریپتین به تنهایی ترشح پایه بزاق را تغییر نداد. پیلوکارپین ترشح بزاق را افزایش داد و بروموکریپتین در مخلوط با پیلوکارپین به‌طور معنی‌داری میزان ترشح بزاق را کاهش داد. SCH23390 به‌تنهایی و در حضور بروموکریپتین به‌طور معنی‌داری ترشح بزاق را افزایش داد. یافته‌های پژوهش حاضر نشان می‌دهند که سیستم دوپامینی هسته شکمی میانی هیپوتالاموس روی ترشح بزاق تأثیر بسزایی دارد به صورتی که آگونیست‌های دوپامین میزان آن را کاهش و آنتاگونیست‌های دوپامین میزان ترشح بزاق را افزایش می‌دهند.

واژه‌های کلیدی: SCH23390، بروموکریپتین، هسته شکمی میانی، گیرنده دوپامین، ترشح بزاق.

مقدمه

در مواقع بدون تحریک، ۲۰ درصد از ترشحات بزاق به‌وسیله غدد پاروتید، ۶۵ تا ۷۰ درصد از ترشحات به‌وسیله غدد تحت فکی، ۷ تا ۸ درصد از ترشحات به‌وسیله غدد زیر زبانی و کمتر از ۱۰ درصد به‌وسیله غدد کوچک‌تر بزاقی ترشح می‌گردد. اما اگر تحریکی برای ترشح بزاق صورت پذیرد میزان ترشحات هر غده بزاقی فرق می‌کند به‌طوری‌که غده پاروتید ۵۰ درصد از کل ترشحات را سبب می‌شود. ترشحات بزاقی ممکن است سروزی، موکوسی و یا مخلوطی از هر دو باشد. ترشحات سروزی غنی از یون‌ها و آنزیم‌ها و اساساً به‌وسیله غده پاروتید ترشح می‌گردد. ترشحات غدد بزاقی تحت فکی و زیر زبانی از نوع مخلوط موکوسی-سروزی می‌باشد (Humphrey & Williamson, 2001; Ferraris & Munõz, 2006; Murthykumar, 2014).

در انسان ۷۰ درصد کل بزاق از غدد تحت فکی، ۲۵ درصد از غدد بناگوشی و ۵ درصد از غدد زیرزبانی سرچشمه می‌گیرد (Beverly *et al.*, 1995). اعصاب سمپاتیک و پاراسمپاتیک غدد بزاقی، هر دو سبب تحریک ترشح بزاق می‌شوند (Tandler *et al.*, 1998) اما اثرات پاراسمپاتیک قوی‌تر و پایدارتر است (Carruba *et al.*, 1985). هسته‌های بزاقی فوقانی و تحتانی در پل مغز واقع بوده و پیام‌های عصبی خود را از بخش قدامی هیپوتالاموس که پاراسمپاتیکی می‌باشد دریافت می‌کنند (Gallacher *et al.*, 1983). در سیستم اعصاب مرکزی، مراکز مختلفی در تنظیم امر تغذیه و کنترل مصرف غذا دخالت دارند که هسته شکمی میانی هیپوتالاموس (Ventre Medial Nucleus, VMN) یکی از این نواحی مهم کنترل تغذیه می‌باشد (Cone, 1999). دوپامین از هسته قوسی واقع در هیپوتالاموس از مسیر توبرانفاندیبولار (Tuberoinfundibular pathway, TI) به‌داخل هیپوفیز انتقال داده می‌شوند. هسته VMN هیپوتالاموس با سیستم دوپامینرژیک TI ارتباط دارد که یکی از مسیرهای تنظیم‌کننده ترشحات غده

بزاق از غدد برون ریز ترشح می‌گردد و شامل ۹۹ درصد آب، الکترولیت‌ها، آنزیم‌ها، ایمونوگلوبولین، آنتی‌میکروبیال فاکتور، اوره و امونیا، گلیکوپروتئین، آلبومین، بعضی پلی‌پپتید و الیگوپپتیدهای مهم برای سلامتی دهان می‌باشد. این ترکیبات مسئول اعمال مهم در رابطه با بزاق هستند. بزاق دهان حاوی آنزیم‌های لیپاز، آمیلاز، مالتاز و پتیلین است و روی قندها، پروتئین‌ها و چربی‌ها اثر می‌گذارد. آمیلاز از بیشترین پروتئین‌های بزاق محسوب می‌شود که روی تجزیه قندها و در گوارش اولیه نشاسته نقش دارد. همچنین یک اندوگلیکوزیداز است که به توکسین باکتری‌ها چسبیده و از تخریب دندان و التهاب لثه جلوگیری می‌کند. بزاق به‌عنوان مرطوب‌کننده دهان و بافر برای حفاظت دهان عمل می‌کند (Fabián *et al.*, 2007; Turner *et al.*, 2012). بزاق پوشش سروموکوسی در دهان ایجاد می‌نماید که علاوه بر لغزنده کردن مواد غذایی در دهان، آسان نمودن عمل جویدن، بلع، سبب حفاظت بافت‌های دهانی از مواد غذایی خشک، سفت و دردآور می‌گردد. بزاق بافت‌های دهانی و گوارشی را از میکروارگانیسم‌های موجود در مواد غذایی محافظت و در تنظیم pH دهان نقش دارد (Amerongen *et al.*, 2002). در ترمیم بافتی نقش مهمی دارد. بسیاری از داروها به‌ویژه آنهایی که عمل آنتی‌کولینرژیک دارند مثل داروهای ضدافسردگی، ضدالتهاب‌ها، آنتی‌سایکوتیک‌ها، داروهای ضد فشار خون بالا در کاهش ترشح بزاق و تغییر ترکیبات بزاق نقش دارند (Murthykumar, 2014; Edgar *et al.*, 2004).

غدد بزاقی دهان شامل سه غده اصلی است که مجرای آنها به داخل دهان باز می‌شوند. برخی محرک‌ها همانند تماس غذا با حفره دهان، بوئیدن غذا، دیدن یا شنیدن نام غذا و صدای غذا خوردن سبب ازدیاد ترشح بزاق می‌شوند (Murthykumar, 2014; Beverly *et al.*, 1995).

هیپوفیز می‌باشد، با در نظر داشتن ارتباط دوجانبه بین این هسته و سیستم دوپامینی، احتمالاً نقش مهمی در ترشح غدد برون ریز دستگاه گوارشی، رفتارها و عادات تغذیه‌ای شامل ترشحات اسید معده، ترشح بزاق و پرخوری خصوصاً در هنگام مصرف داروهای نورولپتیک دارا می‌باشد (Baptista *et al.*, 1997 & 1998).

بیماران مبتلا به روانپریشی یا سایکوز همانند اسکیزوفرنی‌ها که این گونه داروها را مصرف می‌کنند روز به روز چاق‌تر می‌شوند و به علت افزایش وزن و چاقی از ادامه درمان امتناع کرده و همکاری لازم را در ارتباط با بیماری روانی خود با پزشک بعمل نمی‌آورند (Yoshida *et al.*, 1989).

ترشح بزاق تحت کنترل سیستم عصبی مرکزی است به نحوی که سیستم عصبی پاراسمپاتیک اثر خود را با آزاد کردن استیل کولین و اتصال آن با گیرنده‌های کولینرژیک نوع موسکارینی موجود در غدد بزاقی انجام می‌دهد (Lung *et al.*, 2003). هسته VMN مصرف غذا را کنترل و میزان دریافت انرژی را تنظیم می‌کند و همچنین این هسته در بروز رفتارهای تغذیه‌ای همچون لیسیدن، جویدن، مکیدن و بلع نقش دارد (Cone, 1999). در یک مطالعه، تزریق داروهای آنتاگونیست دوپامین به داخل هیپوتالاموس برای ۷۵ دقیقه میزان دریافت غذا و رفتارهای تغذیه‌ای را اعم از جستجوی غذا، لیسیدن، مکیدن و بلعیدن را افزایش داده است (Bern & Levy, 2012)، اما تزریق داخل مغزی بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های دوپامینی) جستجوی غذا، رفتارهای تغذیه‌ای و دریافت غذا را کاهش داده است (Feldman *et al.*, 1997). دوپامین یکی از نوروترانسمیترهای مغزی است که با تشنگی، گرسنگی، جستجوی غذا، دریافت غذا، ترشح بزاق، ترشح اسید معده، ترشح غده پانکراس و تنظیم مرکزی غذا خوردن و نوشیدن سر و کار دارد. آگونیست‌های دوپامین باعث کاهش اشتها و ترشح

پرولاکتین شده است و تزریق داخل بطنی آنها باعث کاهش اشتها شده است (Gillard, 1993). مطالعه گیرنده‌های بیان ژنی mRNA گیرنده‌های D₁ و D₂ دوپامینی در VMN، هیپوتالاموس جانبی و آندوهیپوفیز نشان داد که افزایش سطح بیان ژنی گیرنده D₁ در VMN و کاهش آن در هیپوتالاموس جانبی به این معناست که این امر ممکن است در الگوی رفتارهای تغذیه‌ای مانند لیسیدن، جاری شدن بزاق و مکیدن در موش‌های صحرایی چاق نقش ویژه داشته باشد (Fetissov *et al.*, 2002). هیپوتالاموس جانبی نیز با گرسنگی درگیر است به طوری که آسیب این ناحیه میزان دریافت غذا را کاهش می‌دهد و تحریک آن میل و اشتیاق به غذا را افزایش می‌دهد. از طرف دیگر، تحریک هسته شکمی میانی (VMN) میل و اشتیاق به غذا را کاهش می‌دهد. نشان داده شده است که آسیب VMN سبب تولید بیش از حد لپتین، پرخوری، افزایش سطح انسولین پلازما و چاقی در موش‌های صحرایی می‌شود (Feldman *et al.*, 1997). سیستم دوپامینرژیک تا حدودی توانایی دارد که در گونه‌های مختلف از طریق تحریک یا مهار گیرنده‌های دوپامینی میزان استرس را تعدیل کند و همچنین رفتارهای تغذیه‌ای را تحت‌الشعاع قرار دهد (Rasheed *et al.*, 2012). نقش احتمالی مشتقات دوپامینی در ترشح بزاق در فاز سفالیک نیاز به این مطالعه را می‌طلبد.

افسردگی معمولاً با اضطراب، فوبیا، ترس و استرس همراه است که معمولاً به مصرف داروهای روان‌درمانی می‌گراید. بسیاری از بیماران افسرده از خشکی دهان شکایت دارند. مطالعات زیادی نشان داده‌اند که افسردگی ناشی از کمبود مونوآمین‌ها و سروتونین می‌باشد و مناسب‌ترین درمان افزایش این نوروترانسمیترها در سیستم عصبی مرکزی و استفاده از داروهای ضد افسردگی و ضد اضطراب می‌باشد. مکانیسم عمل این داروها این است که سبب بازجذب نوروترانسمیترها به داخل سیستم عصبی مرکزی،

تجزیه نروترا نسیمیتراها را مهار می‌کنند، زمان اتصال نروترا نسیمیتراها را با گیرنده آن افزایش می‌دهند و یا سنتز نروترا نسیمیترا را افزایش می‌دهند. با این وجود اثرات جانبی زیادی بر روی بیماران دارند (Carla dos Santos et al., 2017).

عوارض دهانی همچون خشکی دهان، آفت دهان، جوش زدن لثه‌ها، پوسیدگی دندان‌ها و اختلالات چشایی و خشکی چشم در افرادی که داروهای ضد روانپریشی (آنتی‌سایکوتیک، Antipsychotic) مصرف می‌کنند وجود دارد. بدین جهت این مطالعه روی هسته VMN هیپوتالاموس انجام شد، زیرا این هسته در منطقه مرکزی هیپوتالاموس واقع است و یکی از هسته‌های مهم و دخیل در ترشحات غدد برون‌ریز دستگاه گوارش محسوب می‌شود. این هسته دارای گیرنده‌های زیادی است که گیرنده‌های نوع دوپامینی در آن به وفور مشاهده می‌شوند.

SCH23390 دارویی است که توسط آیوریو و همکارانش (۱۹۸۳) به‌عنوان آنتاگونیست اختصاصی گیرنده D1 دوپامینی معرفی شد (Feldman et al., 1997). این ماده جزء معروفترین بنزودیازپین‌ها بوده است و از لحاظ شیمیایی نام آن ۳-متیل-۱-فنیل-۱،۲،۳،۴-تترا هیدرو-۷-کلرو-۸-هیدروکسی- (1H) ۳ بنزایین می‌باشد. در شرایط In vivo این دارو اثر مهارتی قوی روی رفتارهای مختلف ایجاد شده به‌وسیله آپومرفین و یا آمفتامین دارد و این نشان می‌دهد که گیرنده D1 نیز در آنها دخالت دارد (Cocchi et al., 1987). هدف از این مطالعه بررسی نقش گیرنده‌های دوپامینرژیک در تنظیم غدد برون‌ریز و یافتن پاسخ به این سوال می‌باشد که آیا ترشح بزاق تحت کنترل سیستم عصبی مرکزی است یا فقط در اثر تغییرات سطح گرسنگی، تشنگی و هضم مواد غذایی در دهان می‌باشد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

در این مطالعه تعداد ۹۰ سر موش صحرایی بالغ نراز

نژاد آلبینوس با وزنی در حدود 30 ± 20 گرم (از موسسه رازی حصارک شهر کرج) مورد استفاده قرار گرفت. حیوانات جهت تطابق با محیط یک هفته در چرخه ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در این مطالعه با این فرض که موش یک پستاندار می‌باشد و ممکن است اکثر ترشحات بزاق دهان حاصل غدد تحت فکی باشد، بزاق این غده جمع‌آوری شد و از لحاظ حجمی مورد بررسی و ثبت قرار گرفت.

گروه بندی

در این مطالعه موش‌ها به نه گروه ده تایی تقسیم شدند.

گروه یک یا گروه کنترل که غذا دریافت نموده‌اند. و کانول گذاری بزاق دارند.

گروه دو یا گروه کنترل ناشتا می‌باشند که غذا دریافت نکرده و کانول گذاری بزاق دارند.

گروه سه یا گروه شم که بعد از بیهوشی و سوراخ نمودن جمجمه، سوزن سرنگ هامیلتون به داخل هسته وارد می‌شد و اثر آن روی میزان ترشح بزاق بررسی شد. در واقع حیوانات این گروه فقط عمل جراحی را انجام داده و هیچ حلال یا دارویی دریافت نمی‌کنند.

گروه چهار یا گروه شم که حیوانات این گروه بعد از عمل جراحی حلال دارویی (نرمال سالین با دوز ۰/۵ میکرولیتر بر حسب حجم) دریافت کردند.

گروه پنج تجربی که دوز ۷/۵ میکروگرم از داروی SCH23390 (شرکت سیگما، آمریکا) بعد از عمل جراحی با تزریق در هسته شکمی میانی دریافت کردند.

گروه شش تجربی دوز ۲۵ میکروگرم بروموکریپتین (شرکت سیگما، آمریکا) بعد از عمل جراحی با تزریق در هسته شکمی میانی دریافت کردند.

گروه هفت تجربی دوز ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم پیلوکارپین (به عنوان محرک ترشح بزاق) بعد از عمل

حجم بزاق ترشح شده در گروه کنترل، ابتدا حیوانات را بیهوش کرده جمجمه حیوان باز می‌شد. بعد از کانول گذاری در سوراخ غدد تحت فکی چپ و راست و گذشت ۳ ساعت، جمع‌آوری بزاق در داخل لوله صورت می‌گرفت (با حاصلضرب طول در قطر لوله می‌توان مقدار حجم بزاق جمع‌شده در لوله را برحسب میلی‌لیتر به‌دست آورد). گروه شم دارای دو زیر گروه می‌باشد. گروه شم a بعد از باز کردن جمجمه تحت استرئوتاکسی قرار می‌گرفت آنگاه حیوان از دستگاه جدا می‌شد و بعد از کانول گذاری و گذشت ۳ ساعت جمع‌آوری بزاق صورت می‌گرفت. در گروه شم b پس از باز شدن جمجمه میزان ۰/۵ میکرولیتر نرمال سالین (حلال دارو) به داخل هسته VMN با استفاده از سرنگ هامیلتون تزریق می‌گردید و سپس بقیه مراحل با همان روش ذکر شده در گروه شم a جمع‌آوری بزاق صورت می‌گرفت.

در گروه‌های تجربی شبیه گروه شم به جای نرمال سالین، داروی SCH23390 با دوز ۷/۵ میکروگرم (گروه SCH23390)، داروی بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه بروموکریپتین)، داروی پیلوکارپین با دوز ۰/۴ میلی‌گرم، داروهای SCH23390 با دوز ۷/۵ میکروگرم همراه با بروموکریپتین با دوز ۲۵ میکروگرم (گروه مختلط) به داخل هسته فوق تزریق می‌شدند و جمع‌آوری بزاق با روش مشابه با گروه شم جمع‌آوری می‌گردید.

آنالیز آماری

داده‌ها جمع‌آوری و توسط برنامه نرم‌افزار SPSS (SPSS 18 Inc., Chicago, IL, USA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. متغیرها از نوع کمی و به‌صورت میانگین \pm انحراف معیار نشان داده شدند. برای مقایسه میانگین گروه‌ها، از تست Anova و در صورت معنی‌دار بودن آن از تست Post Hoc (tuky) استفاده شد سطح اختلاف معنی‌دار این مطالعه در محدوده $p \leq 0.05$ مورد بررسی قرار گرفت.

جراحی با تزریق در هسته شکمی میانی دریافت کردند.

گروه هشت و مختلط که ۷/۵ میکروگرم از داروی SCH23390 و ۲۵ میکروگرم از بروموکریپتین دریافت می‌کردند.

گروه نه و مختلط که ۰/۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم پیلوکارپین و ۲۵ میکروگرم از بروموکریپتین دریافت می‌کردند.

آماده سازی

حیوانات قبل از عمل جراحی ناشتا بودند و فقط آب در اختیار آنها بود. بعد از بیهوشی کامل توسط داروی اورتان (یک میلی‌گرم/ کیلوگرم وزن موش) با تزریق داخل صفاقی، حیوانات در زیر دستگاه استرئوتاکس (شرکت، ایران) قرار می‌گرفتند و به‌صورت یکطرفه دارو (در هر نوبت آزمایش فقط یکبار) به داخل هسته VMN تزریق می‌گردید. پیدا کردن محل دقیق تزریق دارو با استفاده از اطلس Paxinos et al. (2004) انجام شد. جزئیات جمع‌آوری بزاق بعد از تزریق داروها به داخل هسته مزبور و کانول گذاری مطابق با روش جمع‌آوری بزاق و کانول گذاری توسط فلدمن، باپتیستا و شهبازی می‌باشد (Feldman et al., 1997; Baptista et al., 1998; Shahbazi, 2017).

پیدا کردن مختصات محل سوراخ روی جمجمه برای تزریق دارو مطابق با اطلس پاکسینوس بود (Paxinos et al., 2004). روش جراحی و دسترسی به هسته شکمی میانی هیپوتالاموس جهت تزریق دارو طبق روش ارائه‌شده توسط Prada et al. (1990) صورت پذیرفت.

مغز اولین حیوانی که تحت جراحی قرار می‌گرفت با احتیاط و سالم خارج می‌شد، با کریستال ارغوانی فیکس می‌گردید و محل تزریق دارو با استفاده از دستگاه برش‌دهی مخصوص مورد مطالعه قرار می‌گرفت (Abbasnejad et al., 2001; Toushah et al., 2015). به منظور جمع‌آوری و اندازه گیری

نتایج

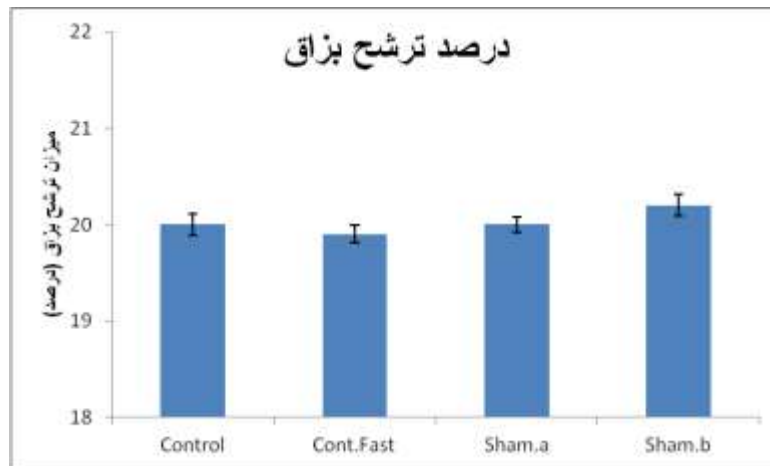
این گروه بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم) توانست به‌طور معنی‌داری ($P < 0/01$) ترشح بزاق را کاهش دهد (شکل ۲).

گروه SCH23390 (۷/۵ میکروگرم) اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل، دو زیر گروه شم و گروه بروموکریپتین در ترشح بزاق نشان داد ($P < 0/01$). همچنین گروه مختلط یعنی SCH23390 ۷/۵ میکروگرم همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم قادر بودند به‌طور معنی‌داری ($P < 0/01$) ترشح بزاق را افزایش دهند (شکل ۳).

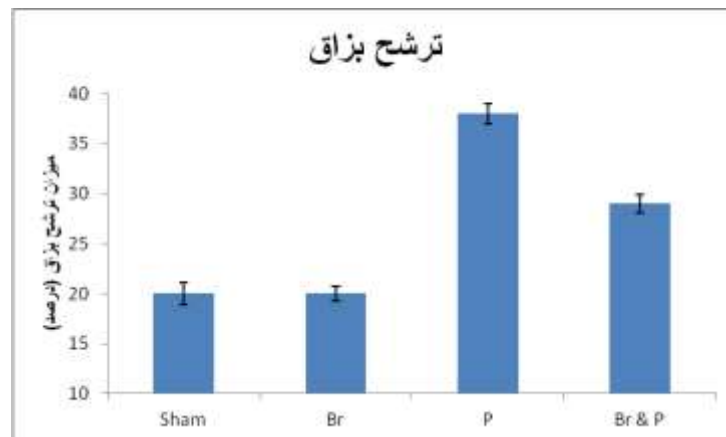
میزان ترشح بزاق در دو زیر گروه کنترل (گروه ناشتا و گروهی که غذا دریافت کرده بودند) با دو زیر گروه شم اختلاف معنی‌داری را نشان ندادند (شکل ۱).

بروموکریپتین پس از تزریق به‌داخل هسته VMN اثر خاصی بر روی ترشح بزاق نداشت و اختلاف ترشح بزاق بین گروه شم و گروه بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم معنی‌دار نبود (شکل ۲).

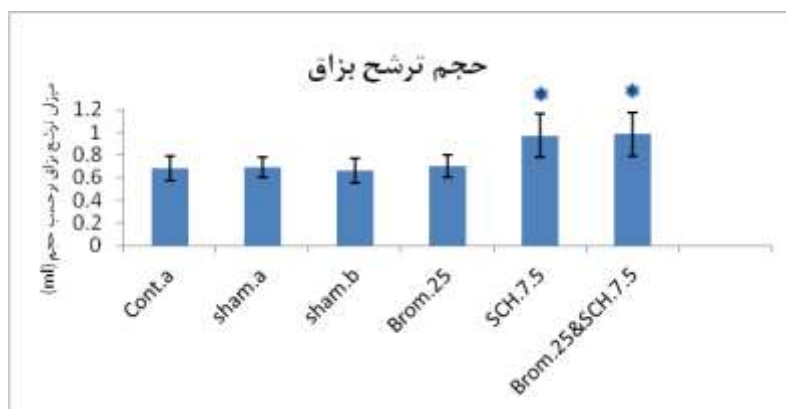
داروی پیلوکارپین (۰/۴ میلی گرم بر کیلوگرم) بعد از تزریق صفاقی میزان ترشح بزاق را افزایش داد و در



شکل ۱. میزان درصد ترشح بزاق برحسب حجم نشان داده شده است. با توجه به نمودار، اختلاف معنی‌داری در ترشح بزاق در گروه‌های کنترل، کنترل ناشتا، شم (a و b) وجود ندارد. در این مطالعه متغیرها کمی هستند و با $Mean \pm SD$ نشان داده شده‌اند.



شکل ۲. میزان ترشح بزاق برحسب درصد ترشح نشان داده شده است. اثر ترکیبی پیلوکارپین (P) و بروموکریپتین (Br) بر میزان ترشح بزاق را نشان می‌دهد. گروه‌ها نسبت به گروه شم (Sham) مقایسه شده‌اند. در این مطالعه متغیرها کمی هستند و با $Mean \pm SD$ نشان داده شده‌اند. سطح اختلاف معنی‌دار این مطالعه در محدوده $P < 0/01$ به‌صورت ** نمایش داده شده است.



شکل ۳. میزان ترشح بزاق برحسب حجم نشان داده شده است. با توجه به نمودار، اختلاف معنی‌داری در ترشح بزاق در گروه‌های کنترل، شم (a و b) و بروموکریپتین (۲۵ میکروگرم، BR) وجود ندارد. اما گروه SCH23390 (۷/۵ میکروگرم) و گروه مختلط (SCH ۷/۵ میکروگرم همراه با بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم) میزان ترشح بزاق را به‌طور معنی‌داری افزایش دادند. در این مطالعه متغیرها کمی هستند و با $Mean \pm SD$ نشان داده شده‌اند.

D1 می‌باشد (Parada *et al.*, 1988)، در برخی کارهای پژوهشی بروموکریپتین را به‌عنوان آگونیست دوپامینی D2 معرفی کرده‌اند اما در مطالعه حاضر هدف ما بررسی هر دو گیرنده بود. با تزریق این آگونیست دوپامینی (برموکریپتین) به داخل هسته مزبور اثری بر روی میزان ترشح بزاق دیده نشد. اگرچه بروموکریپتین توانست سطح پایه ترشح غدد برون ریز دستگاه گوارش (بزاق) را تغییر دهد اما با حضور پیلوکارپین (محرک ترشح بزاق) به‌صورت تزریق داخل صفاقی، بروموکریپتین توانست ترشحات را کاهش دهد.

با تزریق آنتاگونیست اختصاصی گیرنده دوپامینی D1 (SCH 23390) در زمان تزریق به‌داخل هسته VMN به‌طور قابل توجهی میزان ترشحات بزاق افزایش یافت و این نتیجه در راستا با مطالعه قبلی بود که آنتاگونیست گیرنده دوپامینی D2 (سولپیراید) میزان ترشحات بزاق را افزایش داد (Shahbazi, 2017). با توجه به اینکه دوپامین عضو خانواده کاتکول آمین‌ها است و نقش مهمی در تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای به‌ویژه در تنظیم مرکزی دریافت غذا، جستجوی غذا، رفتارهای تغذیه‌ای مثل لیسیدن، مکیدن، جویدن، بلع و ترشح غدد برون ریز دستگاه گوارشی دارد (Wang *et al.*, 2002). از طرفی

بحث و نتیجه‌گیری

در بررسی نقش گیرنده‌های دوپامینرژیک در تنظیم غدد برون ریز و پاسخ به این سؤال که آیا ترشح بزاق تحت کنترل سیستم عصبی مرکزی است یا فقط در اثر تغییرات سطح گرسنگی، تشنگی و هضم مواد غذایی در دهان می‌باشد و با توجه به نتایج مطالعات قبلی در بررسی مکانیسم گیرنده‌های دوپامینی، که با تزریق سولپیراید (آنتاگونیست اختصاصی گیرنده دوپامینی D2) به‌داخل هسته VMN موجب افزایش ترشح شیره معده و ترشح بزاق شده است (Toushah *et al.*, 2015; Shahbazi, 2017). علت آن احتمال تأثیر مستقیم دارو بر گیرنده‌های دوپامینی D2 پیش سیناپسی باشد که باعث مهار اثر VMN بر LH شده است و یا ممکن است با تأثیر غیرمستقیم مهار گیرنده D2 باعث تغییر در بازده ترشحاتی هورمون‌های هیپوفیزی از جمله پرولاکتین و گنادوتروپین‌ها گردد. چون هورمون‌های جنسی و پرولاکتین از عوامل تنظیم کننده تغذیه و متابولیسم می‌باشند و بخشی از عمل خود را از طریق VMN انجام می‌دهند بنابراین میتوان گفت شاید این عوامل در ترشح غدد برون ریز دستگاه گوارش نقش بسزایی داشته باشند.

از آنجایی که بروموکریپتین آگونیست بسیار مؤثر گیرنده دوپامینی D2 و با اثر اندک بر گیرنده دوپامینی

دنبال تزریق داروی SCH23390 به داخل مغز، میزان ترشح اسید معده افزایش پیدا کرده است (Toushah et al., 2015). همچنین شواهد نشان داده است که تزریق آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های D_1 و D_2 دوپامینی به داخل بطن مغز روی رفتارهای جنسی، اشتها و دریافت غذا تأثیر می‌گذارد به طوری که تحریک گیرنده‌های D_1 دوپامینی رفتارهای غریزی جنسی را افزایش می‌داد و سبب حرکات لیسیدن و جویدن می‌گردید، از طرف دیگر، تحریک گیرنده‌های D_2 دوپامینی رفتارهای غریزی جنسی را کاهش می‌داد. در مطالعه مزبور آشکار شد که اکثر رفتارهای غریزی اعم از شهوت جنسی، اشتها به غذا و رفتارهای تغذیه‌ای تحت کنترل گیرنده‌های دوپامینرژیک است (Kleitz et al., 2010; Waraczynski et al., 2015; Xiaojiao et al., 2014).

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه SCH23390 آنتاگونیست رسپتورهای D_1 دوپامینی می‌باشد و همراه با بروموکریپتین آگونیست گیرنده‌های دوپامینی D_1 و D_2 اختلاف معنی‌داری در ترشح بزاق از خود نشان می‌دهند، به نظر می‌رسد که مهار گیرنده‌های دوپامینی سبب افزایش ترشح بزاق می‌گردد.

Prada et al. (1990) گزارش کرده است که تزریق محیطی بروموکریپتین (آگونیست گیرنده‌های دوپامینی) سبب بی‌اشتهایی (Anorexia) و کاهش دریافت آب، غذا و کاهش وزن می‌شود و آنتاگونیست‌های گیرنده دوپامینی اثرات متضادی نسبت به بروموکریپتین برای دریافت آب، غذا و تنظیم وزن از خود نشان می‌دهد. Rasheed et al. (2012) مسلم دانسته است که گیرنده‌های D_2 دوپامینی واقع در VMN نقش اساسی در کاهش اثرات بروموکریپتین روی رفتارهای تغذیه‌ای دارد.

Baptista et al. (2004) نیز با مطالعه بر روی اثر داروهای آنتی سایکوز روی هسته شکمی میانی هیپوتالاموس نشان دادند که هالوپریدول و رسپیریدون (داروهای آنتی‌سایکوتیک) به طور معنی‌داری وزن موش‌های صحرایی را افزایش می‌دهند و میزان دریافت غذای آنها را بالا می‌برند، بنابراین چون داروهای بلوک‌کننده دوپامینی با اثر روی مراکز سیستم عصبی قادر هستند میزان اشتها را افزایش دهند شاید در همین راستا آنتاگونیست گیرنده D_1 دوپامینی (SCH23390) نیز بتواند با افزایش ترشح بزاق دهان، هضم و گوارش اولیه مواد غذایی را تسهیل کند. در یک مطالعه دیگر، با توجه به تحقیقاتی که انجام شده به این نتیجه رسیده‌اند که به

REFERENCES

- Abbasnejad, M.; Karimian, S.M.; Zarrindast, M.R.; Faghihi, M.; Bahram, P.; (2001). The effects of bromocriptine injection in ventromedial nucleus of hypothalamus on food and water intake as well as gain in adult male rats. *Cell J (Yakhteh)*; 3(2): 97-102.
- Ahima, R.S.; Osei, S.Y.; (2001). Molecular regulation of eating behavior: new insights and prospects for therapeutic strategies. *Trends Mol Med*; 7(5): 205-208.
- Akubuiro, A.; Bridget Zimmerman, M.; Boles Ponto, LL.; Walsh, SA.; Sunderland, J.; McCormick, L.; Singh, M.; (2013). Hyperactive hypothalamus, motivated and non-distractible chronic overeating in ADAR2 transgenic mice. *Genes Brain Behav*; 12(3): 311-322.
- Amerongen, A.V.; Veerman, E.C.; (2002). Saliva: the defender of the oral cavity. *Oral Dis*; 8: 12-22.
- Baptista, T.; Contreras, Q.; Teneud, L.; Albornoz, M.A.; Acioista, A.; (1998). Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; 22(1): 187-198.
- Baptista, T.; de. Baptista, E.A.; Lalonde,

- J.; Plamondon, J.; Kin, N.M.; Beaulieu, S.; (2004). Comparative effects of the antipsychotics sulpiride and risperidone in female rats on energy balance, body composition, fat morphology and macronutrient selection. *Prog Neuropsychopharmacology Biol Psychiatry*; 28(8): 1305-1311.
- Baptista, T.; Molina, MG.; Martinez, J.L.; de Quijada, M.; Calanche de Cuesta, I.; Acosta, A.; (1997). Effects of the antipsychotic drug sulpiride on reproductive hormones in healthy premenopausal women: relationship with body weight regulation. *Pharmacopsychiatry*; 30(6): 256-262.
- Bern, R.M.; Levy, M.N.; (2012). *Medical Physiology*. (4th edition): USA-Mosby year book; 586- 908.
- Beverly, J.L.; Beverly, MF.; Meguid, MM.; (1995). Alteration in extracellular GABA in the ventral hypothalamus of rats in response to glucoprivation. *Am J Physiol*; 269: 1174-1178.
- Borella, T.L.; De Luca, LA Jr.; Colombari, DSA.; Menani, JV.; (2008). Central muscarinic receptor subtypes involved in pilocarpine-induced salivation, hypertension and water intake. *British Journal of Pharmacology*; 155: 1256-1263.
- Brown, J.H.; Taylor, P.; Hardman, J.G.; Limbird, L.E.; (1996). *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. McGraw-Hill; 9th edition: 141-160.
- Carla dos Santos E, Fosquiera EC, Batista Rodrigues Johann AC, Rinaldi M, Vida Cassi Bettega P, Trindade Gregio AM (2017). Psychotropic Drugs: Side Effects on Mouth. *Journal of Pharmacological and Clinical Research*; 3(4):001-002. JPCR.MS.ID.555620.
- Carruba, M.O.; Riccardi, S.; Spano, P.; Mantegazza, P.; (1985). Dopaminergic and serotonergic anorectics differentially antagonize insulin- and 2-DG- induced hyperphagia. *Life Sci*; 36(18): 1739-1749.
- Caine, S.B.; Heinrichs, S.C.; Coffin, V.L.; Koob, G.F.; (1995). Effects of the dopamine D1 antagonist SCH23390 microinjected into the accumbens, amygdala or striatum on cocaine self-administration in the rat. *Brain Res*; 692(1-2): 47-56.
- Cone, R.D.; (1999). The central melanocortin system and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab*; 10(6): 211-216.
- Cocchi, D.; Ingrassia, S.; Rusconi, L.; Villa, I.; (1987). Absence of D1 receptors that stimulate prolactin release in the rat pituitary. *Eur J of Pharmacol*; 142: 425-429.
- Edgar, M.; Dawes, C.; O'Mullane, D.; (2004). *Saliva and oral health*. 3rd ed. London: BDJ Books
- Ferraris, M.E.G.; Munõz, A.C.; (2006). *Histologia e embriologia bucodental*. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan.
- Fábián, T.K.; Hermann, P.; Beck, A.; Frejérdy, P.; Fábián, G.; (2012). Salivary defense proteins: their network and role in innate and acquired oral immunity. *Int J Mol Sci*; 13: 4295-4320.
- Feldman, R.S.; Meyer, J.S.; Qenzer, L.F.; (1997). *Principles of Neuropsychopharmacology*. United State of America. Sinauer; 239-307.
- Fernandez-Solari, J.P.; Prestifilippo, P.; Vissio, M.; Ehrhart-Bornstein, S.R.; Bornstein, V.; Rettori, J.C.; Elverdin.; (2009). Anandamide injected into the lateral ventricle of the brain inhibits submandibular salivary secretion by attenuating parasympathetic neurotransmission. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*; 42: 537-544.
- Fetissov, S.O.; Meguid, M.M.; Sato, T.; Zhang, L.H.; (2002). Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*; 283(4): 905-910.
- Gallacher, D.V.; Petersen O.H.; (1983). Stimulus- secretion coupling in mamalian salivary glands in

- gastrointestinal physiology. Baltimor; 28(chpt.1): 1-51.
- Gillard, E.R.; Dang, D.Q.; Stanley, B.G.; (1993) Evidence that neuropeptid Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. *Brain Res*; 628(1-2): 128-136.
- Humphrey SP, Williamson RT. (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent*; 85: 162-169.
- Kleitz-Nelson, H.K.; Cornil, C.A.; Balthazart, J.; Ball, G.F.; (2010). Differential effects of central injections of D1 and D2 receptor agonists and antagonists on male sexual behavior in Japanese quail. *Eur J Neurosci*; 32(1): 118-129.
- Lung MA.; (2003). Autonomic nervous control of myoepithelial cells and secretion in submandibular gland of anesthetized dogs. *J Physiol*; 546: 837-850.
- Murthykumar, K.; (2014). Saliva Composition and Function: A review. *International Journal of Pharmaceutical Science and Health Care*; 3(4).
- Parada, M.A.; Hernandez, L; Hoebel, B.G.; (1988). Sulpiride injection in the lateral hypothalamus induced feeding and drinking rats. *Pharmacol Biochem Behav*; 30(4): 917-923.
- Parada, M.A.; Hernandez, L.; Puig de parade, M.; Paez, X.; Hobel, B.G.; (1990). Dopamin in the lateral hypothalamus may be involved in the inhibition of locomotion related to food and water seeking. *Brain Res Bull*; 25(6): 961-968.
- Paxinos, G.; Keith, B.; (2004). *Franklin J. The Mouse Brain in Stereotaxic Coordinates*: Gulf Professional Publishing.
- Rasheed, M.; Al Ghasham, A.; (2012). Central dopaminergic system and its implications in stress-mediated neurological disorders and gastric ulcers: Short Review. *Adv in Pharma Sci*; 1-10.
- Shahbazi, F.; (2017). The effect of sulpiride and bromocriptine injection into ventromedial nucleus of hypothalamus on the saliva secretion in the rat. *Experimental Animal Biology Journal*; 21(1): 25-33.
- Takakura, A.C.; Moreira, T.S.; Laitano, S.C.; de Luca, Junior L.A.; Renzi, A.; Menani, J.V.; (2003). Central muscarinic receptors signal pilocarpine-induced salivation. *J Dent Res*; 82: 993-997.
- Tandler, B.; Phillips, C.J.; (1998). Microstructure of mammalian salivary glands and its relationship to diet. *Oral frontiers on biology*; 10: 21-35.
- Toushah, T.; Shahbazi, F.; Ghajarzadeh, M.; Vahedi Mazdabadi, N.; (2015). The effect of SCH23390 and bromocriptine injection into hypothalamus on the volume and acidity of gastric acid secretion in the rat. *Experimental Animal Biology Journal*; 14(2): 7-15.
- Turner, M.D.; Ship, J.A.; (2007). Dry mouth and its effects on the oral health of elderly people. *J Am Dent Assoc*; 138: 15-20.
- Wang, G.J.; Volkow, N.D.; Fowler, J.S.; (2002). The role of dopamine in motivation for food in humans: implications for obesity. *Expert Opin Ther Targets*; 6(5): 601-609.
- Waraczynski, M.; Kuehn, L.; Schmid, E.; Stoehr, M.; Zwifelhofer, W.; (2014). Comparison of the effects on brain stimulation reward of D1 blockade or D2 stimulation combined with AMPA blockade in the extended amygdala and nucleus accumbens. *Behav Brain Res*; 278: 337-341.
- Xiaojiao, G.; Zongyuan, M.; Kang, L.; (2015). Two dopamine receptors play different roles in phase change of the migratory locust. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*; 80(9): 1-13.
- Yoshida, K.; Yoshida, T.; Wakabayashi, Y.; Nishioka, H.; Kondo, M.; (1989). Effects of exercise training on brown adipose tissue thermogenesis in ovariectomized obese rats. *Endocrinol Jpn*; 36(3): 403-408.