

اثر تزریق داخل پاراونتریکولاری هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین بر میزان دریافت غذا در موش‌های محروم از غذا

عاطفه رعیت‌پور^۱، مائده قاسمی^۲، مریم راداحمدی^۳، مینا سادات ایزدی^۱

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (Corticotropin releasing hormone یا CRH) در سیستم اعصاب مرکزی، نقش مهمی در تنظیم دریافت غذا دارد و گیرنده‌ی آن در سراسر هیپوتالاموس توزیع شده است. از طرفی، بر اساس مطالعات، تزریق حاد CRH داخل هسته‌ی پاراونتریکولار (Paraventricular nucleus یا PVN) هیپوتالاموس، باعث کاهش اشتها و مصرف غذا می‌شود. از این رو، با توجه به اهمیت PVN در تنظیم عملکرد تغذیه‌ای و وجود گیرنده‌های CRH در این هسته، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر تزریق مکرر CRH در هسته‌ی PVN بر میزان تغذیه در موش‌های صحرایی محروم از غذا بود.

روش‌ها: از ۱۸ موش صحرایی نر نژاد Wistar (۲۵۰-۲۰۰ گرم) در سه گروه کنترل، Sham و دریافت کننده‌ی CRH درون هسته‌ی پاراونتریکولار استفاده گردید. CRH به مدت ۷ روز با دز ۲ میکروگرم/کیلوگرم به داخل PVN تزریق شد. در پایان، میزان غذای مصرفی در سه ساعت متوالی پس از طی یک دوره‌ی محرومیت غذایی ۱۸-۱۶ ساعته اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: تزریق مکرر CRH در طی ساعات اول، دوم و سوم، سبب افزایش دریافت غذا در گروه دریافت کننده‌ی CRH نسبت به گروه کنترل شد که البته این افزایش، در ساعت دوم به طور معنی‌داری ($P < 0.01$) قابل مشاهده بود. همچنین، تزریق مکرر CRH در هسته‌ی پاراونتریکولار منجر به افزایش معنی‌دار ($P < 0.01$) مجموع غذای مصرفی سه ساعته نسبت به گروه کنترل گردید.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد تزریق مکرر CRH درون هسته‌ی پاراونتریکولار، بر خلاف تزریق حاد آن، مانند موقعیت استرس‌زا عمل کند و سبب فعال کردن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و در نتیجه، افزایش مصرف غذا شود.

واژگان کلیدی: هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین، هسته‌ی پاراونتریکولار، دریافت غذا، موش صحرایی

ارجاع: رعیت‌پور عاطفه، قاسمی مائده، راداحمدی مریم، ایزدی مینا سادات. اثر تزریق داخل پاراونتریکولاری هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین بر

میزان دریافت غذا در موش‌های محروم از غذا. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۶): ۷۷۵-۷۷۰

مقدمه

کنترل هومئوستازی تغذیه و مصرف انرژی، اغلب در مدارهای نرونی سیستم اعصاب مرکزی و در پاسخ به سیگنال‌های محیطی انجام می‌شود. هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (Corticotropin releasing hormone یا CRH) یکی از سیستم‌های درگیر در کنترل تغذیه است (۱). در واقع، CRH نوروپپتیدی است که در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal یا HPA) دخالت دارد (۲)

و نه تنها به عنوان یک نوروهورمون، بلکه به عنوان یک نوروترانسمیتر مغزی نیز شناخته شده است (۴-۲). CRH در بسیاری عملکردهای مغزی از جمله حافظه و یادگیری، انتقال سیناپسی، پاسخ اتونومیک و رفتاری، تنظیم اندوکراین و حتی اختلالات خلقی و بیماری آلزایمر نقش دارد (۷-۳). به نظر می‌رسد این اثرات، به طور کامل مستقل از اثرات CRH بر هیپوفیز می‌باشند (۶). CRH، علاوه بر هسته‌ی هیپوتالاموس، در مناطق مختلفی از مغز مانند پایانه‌های سیناپسی نرون‌های هیپوکامپ و لوکوس سرلئوس نیز وجود دارد. همچنین،

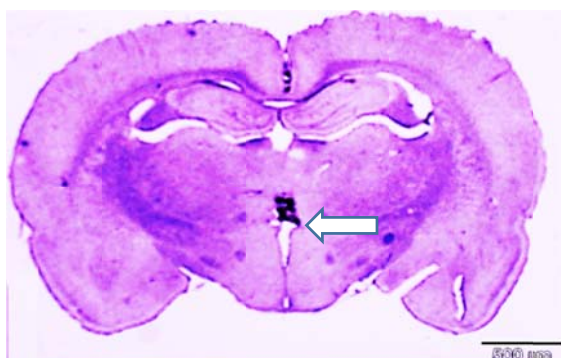
- ۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۲- دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- ۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مریم راداحمدی

Email: m_radahmadi@med.mui.ac.ir

انتخاب نمونه در هر گروه، به طور تصادفی انجام شد. سه گروه مورد مطالعه عبارت از گروه‌های کنترل، Sham و دریافت کننده‌ی CRH بودند. در گروه کنترل، هیچ مداخله‌ای بر روی حیوانات صورت نگرفت. در گروه Sham، اثر تزریق مکرر و روزانه‌ی سالیین درون هسته‌ی پاراونتریکولار بر میزان مصرف غذا ارزیابی و با سایر گروه‌ها مقایسه شد. در گروه دریافت کننده‌ی CRH، اثر تزریق مکرر و روزانه‌ی CRH درون هسته‌ی پاراونتریکولار بر میزان مصرف غذا بررسی گردید.

جهت تزریق CRH (شرکت سیگما، آمریکا)، ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی کلرال‌هیدرات با دز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش شدند (۲۱). کانول‌گذاری با استفاده از دستگاه استریوتاکس در داخل PVN هیپوتالاموس (جلویی - عقبی ۱/۹۲ - میلی‌متر، میانی - جانبی ۰/۴ میلی‌متر و خلفی - پستی ۸ - میلی‌متر) به صورت یک طرفه و به اندازه‌ی ۱ میلی‌متر بالاتر از محل تزریق صورت گرفت (۲۲). برای جلوگیری از انسداد کانول گاید، از یک سیم ضد زنگ داخل آن استفاده شد. برای ثابت نگه داشتن دمای بدن موش صحرایی در محدوده‌ی $0/5 \pm 36/5$ درجه‌ی سانتی‌گراد، از تشک گرم کننده استفاده شد. پس از جراحی، حیوانات ۵-۳ روز دوره‌ی ریکاوری را طی کردند. سپس، CRH حل شده در نرمال‌سالیین ۰/۹ درصد با دز ۲ میکروگرم/کیلوگرم به داخل PVN تزریق شد (۶). تزریق توسط پمپ تزریق با سرعت ۰/۵ میکرولیتر در ۳۰ ثانیه به مدت ۷ روز در ساعت معین بین ۸-۷ صبح صورت گرفت. نیدل تزریق، ۳۰ ثانیه بعد از هر بار تزریق، از داخل هسته‌ی پاراونتریکولار خارج می‌شد تا از خروج دارو جلوگیری شود. در گروه Sham نیز تزریق حجم یکسان سالیین در ساعت و مدت زمان یکسان انجام گرفت. در انتهای آزمایش‌ها، مغز موش‌های صحرایی از جمجمه خارج گردید و در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از تثبیت بافت، برش‌های ۶۰ میکرونی تهیه شد که جهت بررسی محل کانول مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).



شکل ۱. نمای هیستولوژیک از محل تزریق در هسته‌ی پاراونتریکولار

گیرنده‌ی آن در نرون‌های کلی‌نرژیک، دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک در مغز پیشین و هسته‌های ساقه‌ی مغز، پاراونتریکولار هیپوتالاموس و آمیگدال بیان می‌شود (۸-۱۰، ۳). طبق مطالعات انجام شده، تزریق داخل بطنی CRH در موش‌های صحرایی قادر است میزان مصرف غذا را تحت شرایط طبیعی مهار کند (۱۲-۱۱). همچنین، تزریق محیطی آن مصرف انرژی و اکسیداسیون چربی را افزایش می‌دهد (۱۳).

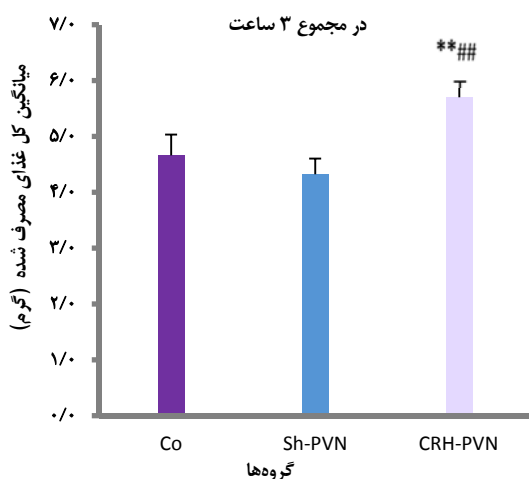
از طرفی، هیپوتالاموس و به ویژه هسته‌ی پاراونتریکولار آن (Paraventricular nucleus یا PVN)، به عنوان یکی از مراکز کنترل کننده‌ی اشتها و هومئوستاز انرژی است؛ به طوری که مطالعات مختلف عنوان می‌کنند تخریب هسته‌ی پاراونتریکولار، منجر به پرخوری و چاقی می‌شود (۱۵-۱۴). این هسته، منشأ بخش اعظم خروجی هیپوتالاموس در تنظیم تغذیه است. Sutton و همکاران، نشان دادند که هسته‌ی پاراونتریکولار از سایر قسمت‌های مختلف هیپوتالاموس که دارای گیرنده برای سیگنال‌های محیطی مؤثر در کنترل تغذیه (نظیر لپتین، انسولین و ...) می‌باشند، ورودی‌های متعددی دریافت می‌کند (۱۶). همچنین، Makino و همکاران، عنوان کردند که تزریق مرکزی CRH، باعث افزایش بیان گیرنده‌ی CRH در هسته‌ی پاراونتریکولار هیپوتالاموس می‌شود (۱۷) که خود حاوی نرون‌های ترشح کننده‌ی CRH در مسیر محور HPA نیز می‌باشد (۱۸). از این رو، CRH نه تنها در تنظیم محور HPA، بلکه در کنترل رفتارهای تغذیه‌ای نقش به سزایی دارد (۱۹)؛ به طوری که تزریق حاد CRH داخل هسته‌ی پاراونتریکولار، اثرات آنورکسیک دارد و منجر به کاهش مصرف غذا و از طرف دیگر، افزایش مصرف انرژی می‌شود (۲۰). از این رو، با توجه به اهمیت هسته‌ی پاراونتریکولار هیپوتالاموس در تنظیم عملکرد تغذیه‌ای و وجود گیرنده‌های CRH در PVN، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر تزریق مکرر CRH درون هسته‌ی پاراونتریکولار در طی ۷ روز و اثرات احتمالی آن بر تغذیه انجام شد.

روش‌ها

حیوانات آزمایشگاهی: در این مطالعه‌ی تجربی، از سه گروه (n = ۶) موش صحرایی نر نژاد Wistar با میانگین وزنی (۲۵۰-۲۰۰ گرم) خریداری شده از مؤسسه‌ی انسیتو پاستور تهران استفاده گردید. حیوانات، از یک هفته قبل از انجام مطالعه در لانه‌ی حیوانات گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و با درجه‌ی حرارت 23 ± 2 درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. آب و غذا به آزادی در محل نگهداری حیوانات در اختیار آن‌ها قرار گرفت. تمام شیوه‌نامه‌های آزمایشگاهی تحت مصوب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شد.

از طرفی، در تمامی گروه‌های مورد مطالعه، میزان مصرف غذا در طی سه ساعت متوالی یک روند کاهشی را نسبت به ساعت قبل نشان داد؛ به طوری که بیشترین مصرف غذا در ساعت اول پس از محرومیت از غذا بود (شکل ۲).

دیگر یافته‌ی این مطالعه، نشان داد که تزریق مکرر CRH سبب افزایش معنی‌داری ($P < 0/01$) در مجموع میانگین غذای مصرفی سه ساعته در مقایسه با گروه کنترل و Sham گردید (شکل ۳).



شکل ۳. مقایسه‌ی میانگین کل غذای مصرفی در مجموع سه ساعت اندازه‌گیری در گروه‌ها. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند. $P < 0/01$ در مقایسه با گروه کنترل، $P < 0/01$ در مقایسه با گروه Sham (Co: گروه کنترل، Sh-PVN: گروه Sham).

CRH-PVN: گروه دریافت کننده‌ی CRH

PVN: Paraventricular nucleus

CRH: Corticotropin releasing hormone

بحث

مطالعه‌ی حاضر، به بررسی اثر تزریق مکرر CRH درون هسته‌ی پاراونتریکولار بر میزان تغذیه‌ی کل و سه ساعته بود تا اثر فعالیت گیرنده‌های CRH در PVN بر میزان مصرف غذا مشخص گردد.

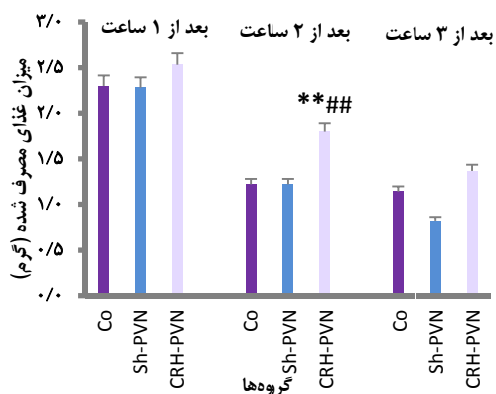
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که در تمامی گروه‌های مورد مطالعه، میزان مصرف غذا در طی سه ساعت متوالی یک روند کاهشی را نسبت به ساعت قبل نشان داد؛ به طوری که بیشترین مصرف غذا در ساعت اول پس از محرومیت از غذا بود. این در حالی است که میزان دریافت غذا بعد از تزریق مکرر CRH در ساعات اول، دوم و سوم در مقایسه با گروه کنترل و Sham افزایش داشت که البته، تنها میانگین مصرف در ساعت دوم افزایش چشم‌گیری نشان داد. از این رو، به نظر می‌رسد اوج مصرف غذا دو ساعت بعد از شرایط محرومیت از غذا در گروه دریافت کننده‌ی CRH بوده است. از این

بررسی میزان غذای مصرفی: پس از ۷ روز تزریق روزانه‌ی CRH، در روز هفتم حیوانات به مدت ۱۸-۱۶ ساعت در قفس‌های مجزای مخصوص قرار گرفتند. حیوانات در این مدت از غذا محروم بودند، اما به آب کافی دسترسی داشتند. قبل از اندازه‌گیری میزان مصرف غذا، تزریق دارو و سالیین در گروه‌های مربوط انجام و سپس، حیوان در قفس‌های آماده شده جهت سنجش میزان غذای مصرفی با حجم مشخص غذا قرار گرفتند. پس از طی یک ساعت، حیوان از این قفس به قفس مشابه دیگری منتقل می‌شد و میزان غذای باقی مانده در قفس توزین می‌گردید و سپس، میزان غذای مصرفی محاسبه می‌شد. این روند برای سه ساعت متوالی تکرار شد.

آنالیز آماری: نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) و روش آماری ANOVA همراه با آزمون تعقیبی Least significant difference ($P < 0/05$) به عنوان سطح معنی‌داری تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میزان دریافت غذا در ساعات اول، دوم و سوم بعد از تزریق مکرر CRH نسبت به گروه کنترل و Sham افزایش داشت که البته، تنها میانگین مصرف در ساعت دوم اختلاف معنی‌داری ($P < 0/01$) را نسبت به گروه کنترل نشان داد (شکل ۲) که به نظر می‌رسد اوج مصرف غذا، دو ساعت بعد از تزریق بوده است.



شکل ۲. مقایسه‌ی میانگین غذای مصرفی در گروه‌های مورد مطالعه در ساعات اول، دوم و سوم آزمایش. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده‌اند. $P < 0/01$ در مقایسه با گروه کنترل، $P < 0/01$ در مقایسه با گروه Sham (Co: گروه کنترل، Sh-PVN: گروه Sham).

CRH-PVN: گروه دریافت کننده‌ی CRH

PVN: Paraventricular nucleus

CRH: Corticotropin releasing hormone

با وجود مطالعات قبلی با تزریق حاد CRH داخل بطنی یا داخل هسته‌ی پاراونتریکولار و کاهش میزان مصرف غذا، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تزریق مکرر CRH در هسته‌ی پاراونتریکولار، احتمالاً با افزایش NPY در این هسته، اثرات ارکسیژنیک به همراه داشته است.

مکانیسم احتمالی دیگر، به نظر می‌رسد دخالت محور HPA در کنترل اشتها و پاسخ‌های تغذیه‌ای باشد (۲۸). از آن جایی که اغلب مدارهای نرونی تنظیم‌کننده‌ی انرژی در هسته‌ی پاراونتریکولار جامعیت می‌یابند، می‌توان گفت بین سیستم کنترل تغذیه و استرس، هم‌پوشانی آناتومیک وجود دارد (۲۹). به نظر می‌رسد تزریق مکرر CRH منجر به فعال شدن محور HPA می‌گردد که خود می‌تواند از طریق ترشح گلوکو کورتیکوئیدها، تحریک AgRP و مهار پروپومیلانوکورتین (Proopiomelanocortin یا POMC)، باعث کاهش ملانوکورتین هیپوتالاموسی شود و از این طریق، اثرات ارکسیژنیک اعمال کند (۹).

در نهایت، به نظر می‌رسد تفاوت مشاهده شده در میزان مصرف غذا به دنبال تزریق مکرر CRH در مطالعه‌ی حاضر و تزریق حاد در سایر مطالعات، علاوه بر هسته‌ی مغزی انتخابی و ارتباط آن با سایر مناطق کنترل تغذیه، مربوط به مدت زمان تزریق و یا سازگاری به اثرات آنورکسیک CRH ناشی از تغییر حساسیت و تعداد گیرنده‌ها در اثر تزریق مکرر باشد.

در مجموع، تزریق مکرر CRH درون هسته‌ی پاراونتریکولار، سبب افزایش مصرف غذای سه ساعته گردید. از این رو، به نظر می‌رسد تزریق مکرر CRH درون هسته‌ی پاراونتریکولار بر خلاف تزریق حاد آن، مانند موقعیت استرس‌زا عمل می‌کند و سبب فعال کردن محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال و افزایش میزان اشتها و مصرف غذا می‌شود. همچنین، این احتمال وجود دارد که تزریق مکرر CRH با افزایش نوروپپتید مؤثر بر اشتها (NPY) در هسته‌ی پاراونتریکولار، اثرات ارکسیژنیک ایجاد کرده باشد. از این رو، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی، میزان بیان گیرنده‌ی CRH در هسته‌ی پاراونتریکولار به عنوان هسته‌ی کلیدی در کنترل تغذیه، همراه با مدت زمان تزریق طولانی‌تر مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۵۳۵۸ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با حمایت‌های معاونت پژوهشی آن دانشگاه به انجام رسید. از این رو، مراتب تشکر از این معاونت محترم اعلام می‌گردد.

رو، احتمال می‌رود مسیرهای سیگنالینگ هورمون CRH جهت فعال‌سازی روند تغذیه پس از طی دو ساعت فعال می‌گردند. بنابراین، به نظر می‌رسد تزریق مکرر CRH در پاراونتریکولار در فرایند تغذیه وابسته به زمان است. از طرفی، به دلیل مصرف غذا و پر شدن معده در طی ساعت دوم و همچنین، اثر مهاری آن بر فرایند تغذیه، کاهش مصرف غذا در ساعت سوم رخ می‌دهد. اگر چه نتایج مطالعه‌ی حاضر بر خلاف مطالعات پیشین بود. برخی گزارش‌ها، عنوان نمودند که تزریق حاد CRH داخل بطنی و داخل هسته‌ی پاراونتریکولار، اثرات آنورکسیک داشته و اشتها را کاهش و مصرف انرژی را افزایش داده است (۲۳، ۱۱).

از آن جایی که هسته‌ی پاراونتریکولار با مرکزیت هماهنگ‌سازی سیگنال‌های متعدد محیطی و مرکزی، نقش مهمی را در تنظیم هومئوستاز انرژی ایفا می‌کند (۱۶)، به نظر می‌رسد ارتباط‌های گسترده‌ی نرونی دیگری با سایر مدارهای عصبی و محورهای نورواندوکرین در تعامل با هم در تنظیم اشتها و تغذیه وجود دارد. از طرفی، علت اختلافات مطالعه‌ی حاضر و مطالعات دیگران، می‌تواند مربوط به نوع تزریق، دفعات تزریق و مکان تزریق دارو باشد.

به نظر می‌رسد مکانیسم‌های متعددی به خصوص ارتباط هسته‌ی قوسی و پاراونتریکولار هیپوتالاموس، در نتایج حاصل از این تحقیق دخالت دارند. بر طبق مطالعات پیشین، هسته‌ی قوسی حاوی نرون‌های بیان‌کننده‌ی عامل ارکسیژنیک نوروپپتید Y (Neuropeptide یا NPY)، پروتئین وابسته به آگوتی (Agouti-related peptide یا AgRP) و گیرنده‌ی CRH می‌باشد (۲۵-۲۴، ۱۴). پایانه‌های این نرون‌ها، به قسمت‌های مختلف هیپوتالاموس و به مقدار زیاد به هسته‌ی پاراونتریکولار منشعب می‌شوند (۲۵، ۱۴).

از آن جایی که نرون‌های NPY در هسته‌ی قوسی در تماس نزدیک با نرون‌های CRH هسته‌ی پاراونتریکولار هستند، نرون‌های CRH در هسته‌ی پاراونتریکولار نیز حاوی گیرنده برای NPY می‌باشند (۲۴). از این رو، به نظر می‌رسد به طور طبیعی یک تنظیم بازخورد متقابل بین این دو هسته در روند کنترل تغذیه وجود دارد (۲۶، ۲۴)؛ به طوری که Morris و Pavia نشان دادند که تزریق حاد CRH در هسته‌ی پاراونتریکولار، باعث افزایش ۵-۲ برابری میزان NPY در این هسته می‌شود. اگر چه چنین اثری در تزریق داخل بطنی CRH دیده نشده است (۲۷). از این رو، به نظر می‌رسد PVN همانند هسته‌ی قوسی، حاوی نرون‌های بیان‌کننده‌ی توأم NPY و گیرنده‌ی CRH باشد. همچنین، تزریق مرکزی CRH می‌تواند به صورت اتوکرین و پاراکرین عمل نماید و باعث افزایش بیان CRH mRNA و گیرنده‌ی CRH در هسته‌ی پاراونتریکولار گردد (۱۷). به همین دلیل،

References

- Richard D, Huang Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 2): S36-S39.
- Aguilera G, Liu Y. The molecular physiology of CRH neurons. *Front Neuroendocrinol* 2012; 33(1): 67-84.
- Gallagher JP, Orozco-Cabal LF, Liu J, Shinnick-Gallagher P. Synaptic physiology of central CRH system. *Eur J Pharmacol* 2008; 583(2-3): 215-25.
- Owens MJ, Nemeroff CB. Physiology and pharmacology of corticotropin-releasing factor. *Pharmacol Rev* 1991; 43(4): 425-73.
- Barra dIT, Plamondon H. Alterations in the corticotropin-releasing hormone (CRH) neurocircuitry: Insights into post stroke functional impairments. *Front Neuroendocrinol* 2016; 42: 53-75.
- Glowa JR, Barrett JE, Russell J, Gold PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides* 1992; 13(3): 609-21.
- Smagin GN, Heinrichs SC, Dunn AJ. The role of CRH in behavioral responses to stress. *Peptides* 2001; 22(5): 713-24.
- Romanov RA, Alpar A, Hokfelt T, Harkany T. Molecular diversity of corticotropin-releasing hormone mRNA-containing neurons in the hypothalamus. *J Endocrinol* 2017; 232(3): R161-R172.
- Richard D, Baraboi D. Circuitries involved in the control of energy homeostasis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Treat Endocrinol* 2004; 3(5): 269-77.
- Drolet G, Rivest S. Corticotropin-releasing hormone and its receptors; an evaluation at the transcription level in vivo. *Peptides* 2001; 22(5): 761-7.
- Sobrino CC, Perianes CA, Puebla JL, Barrios V, Arilla FE. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 58.
- Richardson RD, Omachi K, Kermani R, Woods SC. Intraventricular insulin potentiates the anorexic effect of corticotropin releasing hormone in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(6): R1321-R1326.
- Smith SR, de Jonge L, Pellymounter M, Nguyen T, Harris R, York D, et al. Peripheral administration of human corticotropin-releasing hormone: A novel method to increase energy expenditure and fat oxidation in man. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1991-8.
- Timper K, Bruning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech* 2017; 10(6): 679-89.
- Stanley S, Wynne K, McGowan B, Bloom S. Hormonal regulation of food intake. *Physiol Rev* 2005; 85(4): 1131-58.
- Sutton AK, Myers MG, Jr., Olson DP. The role of PVH Circuits in leptin action and energy balance. *Annu Rev Physiol* 2016; 78: 207-21.
- Makino S, Tanaka Y, Nazarloo HP, Noguchi T, Nishimura K, Hashimoto K. Expression of type 1 corticotropin-releasing hormone (CRH) receptor mRNA in the hypothalamic paraventricular nucleus following restraint stress in CRH-deficient mice. *Brain Res* 2005; 1048(1-2): 131-7.
- Williams G, Bing C, Cai XJ, Harrold JA, King PJ, Liu XH. The hypothalamus and the control of energy homeostasis: different circuits, different purposes. *Physiol Behav* 2001; 74(4-5): 683-701.
- Bazhan N, Zelena D. Food-intake regulation during stress by the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Brain Res Bull* 2013; 95: 46-53.
- Parker JA, Bloom SR. Hypothalamic neuropeptides and the regulation of appetite. *Neuropharmacology* 2012; 63(1): 18-30.
- Hosseini N, Nasehi M, Radahmadi M, Zarrindast MR. Effects of CA1 glutamatergic systems upon memory impairments in cholestatic rats. *Behav Brain Res* 2013; 256: 636-45.
- Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2005.
- Krahn DD, Gosnell BA, Levine AS, Morley JE. Behavioral effects of corticotropin-releasing factor: localization and characterization of central effects. *Brain Res* 1988; 443(1-2): 63-9.
- Campbell RE, Grove KL, Smith MS. Distribution of corticotropin releasing hormone receptor immunoreactivity in the rat hypothalamus: coexpression in neuropeptide Y and dopamine neurons in the arcuate nucleus. *Brain Res* 2003; 973(2): 223-32.
- Li C, Chen P, Smith MS. Corticotropin releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus are direct targets for neuropeptide Y neurons in the arcuate nucleus: an anterograde tracing study. *Brain Res* 2000; 854(1-2): 122-9.
- Jobst EE, Enriori PJ, Cowley MA. The electrophysiology of feeding circuits. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15(10): 488-99.
- Morris MJ, Pavia JM. Stimulation of neuropeptide Y overflow in the rat paraventricular nucleus by corticotropin-releasing factor. *J Neurochem* 1998; 71(4): 1519-24.
- Dallman MF, la Fleur SE, Pecoraro NC, Gomez F, Houshyar H, Akana SF. Minireview: glucocorticoids-food intake, abdominal obesity, and wealthy nations in 2004. *Endocrinology* 2004; 145(6): 2633-8.
- Maniam J, Morris MJ. The link between stress and feeding behaviour. *Neuropharmacology* 2012; 63(1): 97-110.

Effect of Intraparaventricular Administration of Corticotropin Releasing Hormone on Food Intake in Food-Deprived Rats

Atefeh Rayatpour¹, Maedeh Ghasemi², Maryam Radahmadi³, Mina Sadat Izadi¹

Original Article

Abstract

Background: Corticotropin-releasing hormone (CRH) plays an important role on food intake regulation in the central nervous system. The CRH receptors are distributed within the hypothalamus. According to some studies, acute administration of CRH into the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN) reduces appetite and food intake. Therefore, according to the importance of the PVN on food intake regulation and existence of CRH receptors in PVN, this study was designed to find the effect of consecutive administration of CRH into the PVN on food intake in food-deprived rats.

Methods: Eighteen male Wistar rats (200-250 g) were selected in three experimental groups including control, sham and intraparaventricular-CRH-treated groups. The CRH (2 µg/kg) was administrated intraparaventricular for 7 days. At the end, food intake was measured for three continuous hours after 16-18 hour of food deprivation period.

Findings: Repeated administration of CRH at the first, second, and third hours increased food intake in the CRH-treated group compared to the control group. However, at the second hour, this enhancement was significant ($P < 0.01$). In addition, cumulative food intake (3-hour consumption) had a significant ($P < 0.01$) increase in the CRH-treated group when compared to control group.

Conclusion: It seems that in contrast to acute injection of CRH, repeated administration of CRH acts like stressful condition resulting in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and subsequently in increased food intake.

Keywords: Corticotropin-releasing hormone, Paraventricular nucleus, Food intake, Rat

Citation: Rayatpour A, Ghasemi M, Radahmadi M, Izadi MS. Effect of Intraparaventricular Administration of Corticotropin Releasing Hormone on Food Intake in Food-Deprived Rats. J Isfahan Med Sch 2017; 35(436): 770-5.

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- PhD of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Maryam Radahmadi, Email: m_radahmadi@med.mui.ac.ir