


## کاهش فعالیت پایه‌ی ترشحی اسید معده به دنبال مهار گیرنده‌های دوپامینی D2 هسته‌ی و نترومدیال

## هیپوتالاموس در Rat

مأنده قاسمی<sup>۱</sup>، نسرين مهران فرد<sup>۲</sup>، افسانه الیاسی<sup>۳</sup>، حجت‌اله علائی<sup>۴</sup> 

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** دوپامین در سیستم اعصاب مرکزی نقش مهمی در تنظیم ترشح اسید معده دارد. از طرفی، به نظر می‌رسد گیرنده‌های دوپامینی D2 در هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس به طور چشم‌گیری در تعدیل دریافت غذا درگیر می‌شوند. از این رو، ممکن است گیرنده‌های دوپامینی D2 در هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس، نقش بالقوه‌ای در تعدیل ترشح اسید معده ایفا کنند. بنابراین، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی اثر مهار گیرنده‌های D2 هسته‌ی و نترومدیال بر ترشح پایه‌ی اسید معده بود.

**روش‌ها:** کانول‌گذاری در هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس در موش‌های صحرایی نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۲۲۰ گرم انجام شد. پس از ۵ روز دوره‌ی بهبودی، سالین (۰/۵ میکرولیتر) و آنتاگونیست گیرنده‌های D2 سولپیراید (۰/۰۰۵، ۰/۰۵۰، ۰/۵۰۰ و ۱ میکروگرم) به داخل هسته‌ی و نترومدیال تزریق شدند. سپس، میزان ترشح اسید معده با روش پیلوریک لیگیشن (Pylorus ligation) و تیتراسیون با سود ۰/۰۱ نرمال اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** سولپیراید به طور وابسته به دز و زمان، باعث کاهش معنی‌دار ترشح پایه‌ی اسید معده در دزهای ۰/۰۵۰ (P < ۰/۰۱۰)، ۰/۵۰۰ (P < ۰/۰۰۱) و ۱ (P < ۰/۰۰۱) میکروگرم گردید.

**نتیجه‌گیری:** سولپیراید ۰/۵ میکروگرم بیشترین اثر مهاری را بر فعالیت ترشحی معده داشت. از این رو، مهار گیرنده‌های D2 دوپامینی هسته‌ی و نترومدیال در Rat فعالیت ترشحی اسید معده را کاهش داد.

**واژگان کلیدی:** هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس، گیرنده‌ی D2 دوپامینی، اسید معده

**ارجاع:** قاسمی مؤنده، مهران فرد نسرين، الیاسی افسانه، علائی حجت‌اله. کاهش فعالیت پایه‌ی ترشحی اسید معده به دنبال مهار گیرنده‌های دوپامینی

D2 هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس در Rat. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۸۴): ۶۹۲-۶۸۷

معده بسیار کمتر می‌شود (۳). همچنین، بسیاری گزارش‌ها پیشنهاد می‌کنند تجویز دوپامین یا عوامل مرتبط دارای نقش حفاظتی در معده می‌باشد و اثر ضد ترشحی بر اسید معده دارد؛ در حالی که اثرات مخالف با داروهای دوپامینولیتیک دیده شده است (۴-۵).

دوپامین، نقش فیزیولوژیکی خود را از طریق گیرنده‌های دوپامینی D1 و D2 اعمال می‌کند. مطالعات نشان می‌دهند که تحریک گیرنده‌های D1 و D2 اثرات متفاوتی بر روی ترشح اسید معده دارد. برای مثال، آگونیست انتخابی مرکزی و محیطی گیرنده‌ی D1 باعث کاهش قابل توجه ترشح پایه‌ی اسید معده و نیز زخم معده‌ی ناشی از

## مقدمه

بخش سفالیک کنترل فعالیت ترشحی دستگاه گوارش، یک پاسخ ترشحی هماهنگ شده تولید می‌کند که به دستگاه گوارش در هضم وعده‌های غذایی کمک می‌کند. مهم‌ترین جزء پاسخ بخش سفالیک، ترشح اسید معده است. مشخص شده است که دوپامین، نقش مهمی در کنترل رفتار تغذیه نظیر ترشح اسید معده ایفا می‌کند (۱-۵). برای مثال، بیماران دچار پارکینسون (که دچار کمبود دوپامین می‌باشند)، سطح بالای از زخم معده را نشان می‌دهند (۲)؛ بر عکس، در بیماران اسکیزوفرنی که سطح دوپامین به طور معمول بالا می‌رود، میزان زخم

۱- دکترای تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه، ارومیه، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

میلی متر بالاتر از هسته‌ی VMH حیوان به صورت یک‌طرفه کاشته شد. ۳-۵ روز پس از جراحی داروها یا سالیین (۰/۵ میکرولیتر) درون هسته‌ی VMH توسط سرنگ Hamilton طی ۳۰ ثانیه تزریق شدند.

گروه‌های تحت آزمایش به ترتیب دزهای ۰/۰۵، ۰/۰۵۰، ۰/۵۰۰ و ۱ میکروگرم سولپیراید در ۰/۵ میکرولیتر سالیین و یا ۰/۵ میکرولیتر سالیین دریافت کردند. انتخاب دزها بر اساس دز مؤثر به دست آمده در مطالعه‌ی بخشی صورت گرفت (۱۴). جهت انجام آزمایش، حیوانات به مدت ۲۴-۲۰ ساعت قبل از تزریق دارو از غذا محروم شدند، اما به آب دسترسی داشتند. در روز آزمایش، یک ساعت حیوانات در آزمایشگاه قرار داده شدند و سپس، با تزریق داخل صفاقی کلرات هیدرات بیهوش گردیدند. میزان ترشح اسید معده با استفاده از روش پیلوریک لیگیشن اندازه‌گیری شد (۱۵). با برش پوست و عضلات ناحیه‌ی اپی‌گاستر، شکم حیوان باز شد و با در دسترس قرار گرفتن معده، یک کانول پلی‌اتیلنی به منظور شستشو و جمع‌آوری شیریه‌ی معده از طریق دئودنوم وارد معده گردید و در محل به دقت بخیه زده شد. قبل از شروع آزمایش، چندین مرتبه معده توسط نرمال‌سالیین (در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و pH معادل ۷) شستشو داده شد تا به طور کامل محلول خروجی از معده شفاف گردد.

قبل از تزریق داروها به داخل هسته‌ی VMH، جهت به دست آوردن سطح پایه‌ی ترشح اسید معده در ۳-۲ مرحله به فاصله‌ی زمانی ۱۰ دقیقه اسید معده جمع‌آوری گردید و زمانی که شیریه‌ی ترش‌حی معده اسیدیته‌ی یکسانی را نشان می‌داد، داروها و یا سالیین به داخل VMH تزریق می‌شد. جهت جمع‌آوری شیریه‌ی معده، لومن معده با نرمال‌سالیین (۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد) با سرعت ۱ میلی‌لیتر/دقیقه پرفیوژن و محتوی لومن هر ۲۰ دقیقه به مدت ۶۰ دقیقه در لوله‌ی آزمایش جمع‌آوری شد. جهت تعیین میزان اسید، نمونه‌های جمع‌آوری شده با NaOH (۰/۰۱ مول/لیتر) تا رسیدن به pH معادل ۷ تیترو گردیدند. با استفاده از حجم هیدروکسید سدیم مصرف شده و حجم شیریه‌ی خروجی معده، مقدار اسید نمونه‌ها بر حسب میکروواکی‌والان در ۲۰ دقیقه به دست آمد.

**واکاوی آماری:** تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS (version 20, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام شد. داده‌ها به صورت میانگین و انحراف معیار نشان داده شد و در همه‌ی آزمون‌ها،  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. جهت واکاوی اطلاعات مربوط به اثر دزهای مختلف، داروی سولپیراید در ۲۰ دقیقه‌ی اول (منحنی دز- پاسخ) از آزمون One-way ANOVA و در صورت معنی‌دار بودن از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. جهت بررسی سیر زمانی دزهای مختلف دارو در طی یک ساعت، از آزمون Repeated measures ANOVA استفاده شد.

استرس شدید و اتانول می‌شود. این در حالی است که تجویز داخل بطنی آنتاگونیست گیرنده‌ی D2 (دومپیریدون و سولپیراید) تشکیل زخم معده در موش‌های صحرایی را کاهش می‌دهد. با این حال، در برخی مطالعات مشاهده شده است که فعال‌سازی مرکزی یا محیطی گیرنده‌ی D2، اثر کاهشی بر ترشح اسید پایه و تحریک شده نداشته است (۸-۶). طبق گزارش‌های پیش‌گفته و نیز با بررسی اثرات آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های D1 در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک، نشان داده شده است که گیرنده‌ی D1 اثر غالب‌تری نسبت به گیرنده‌ی D2 دارد. در واقع، این نتایج به طور قوی تأکید می‌کند که دوپامین از طریق گیرنده‌های D1 مرکزی (مزولیمبیک) و محیطی، به عنوان یک سیستم حفاظت گوارشی (Gastro protective) اندوژن در مقابل آسیب‌های مخاطی گاستروئودنال (Gastroduodenal) عمل می‌کند (۹) و احتمال می‌رود اثرات متناقض گیرنده‌ی D2 ناشی از نحوه‌ی استفاده، محل تزریق و دز داروی مصرفی باشد. هسته‌ی ونترومدیال هیپوتالاموس (ventromedial hypothalamus یا VMH)، از جمله مراکز مهم در کنترل ترشح اسید معده است (۱۰) که به ویژه دارای گیرنده‌ی D2 دوپامینی است. با توجه به مطالعه‌ی قبلی (۱۱-۱۲، ۱) و اهمیت فعالیت گیرنده‌های D2 هسته‌ی VMH بر رفتار تغذیه‌ای و کنترل ترشح هورمون گرلین معدی، هدف از انجام این مطالعه، بررسی نقش گیرنده‌ی D2 هسته‌ی ونترومدیال هیپوتالاموس بر تنظیم میزان پایه‌ی ترشح اسید معده بود.

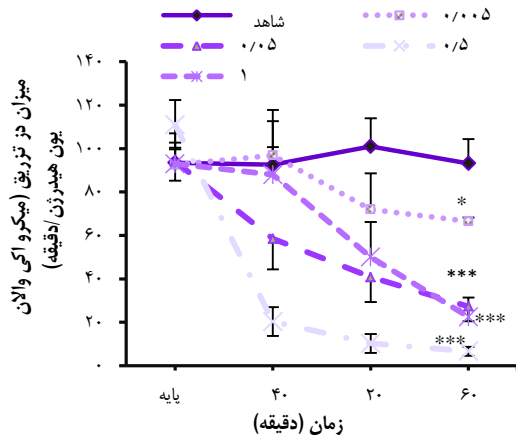
## روش‌ها

**ملاحظات اخلاقی:** تمام آزمایش‌ها مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاه موسسه‌ی ملی بهداشت آمریکا (۱۳) انجام شد.

**حیوانات:** موش‌های نر نژاد Wistar (مؤسسه‌ی پاستور، ایران) با وزن بین ۲۰۰-۱۸۰ گرم در معرض یک دوره‌ی روشنایی/تاریکی ۱۲ ساعته، دمای ۲۴-۲۲ درجه‌ی سانتی‌گراد و دسترسی آزاد به آب و غذا قرار داشتند. نمونه‌های حیوانی به طور تصادفی انتخاب و در گروه‌های مورد و شاهد قرار گرفتند. تعداد تکرار هر آزمایش (n) برابر با ۶ بود. زمان انجام آزمایش‌ها بین ۹ صبح تا ۱۲ ظهر بود. در این مطالعه، از داروهای کلرات هیدرات و آنتاگونیست گیرنده‌ی D2 دوپامینی، سولپیراید استفاده شد.

**تزریق داروها:** تزریق داروها به داخل هسته‌ی VMH، با استفاده از روش استریوتاکسی کانول‌گذاری صورت گرفت. حیوان با تزریق داخل صفاقی کلرات هیدرات (۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش و در دستگاه استریوتاکسی ثابت گردید. طبق اطلس Paxinos (۷/۰: L، DV: ۹/۵ و AP: ۲/۴ میلی‌متر)، کانول (سر سوزن شماره‌ی ۲۳) در یک

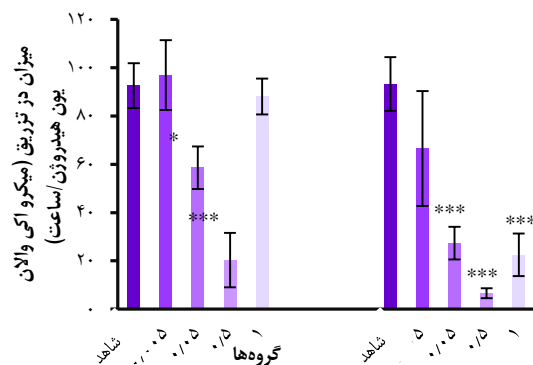
۰/۰۵۰ و ۰/۵۰۰ میکروگرم از زمان ۲۰ دقیقه بروز کرد. چنانچه در شکل ۲ مشاهده می‌شود، در گروه شاهد تزریق سالیین تأثیری بر روند ترشحاتی اسید معده در مدت زمان یک ساعت نداشته است.



شکل ۲. سیر زمانی اثر تزریق سالیین و دزهای مختلف سولپیراید در داخل هسته‌ی و ترومیدیال هیپوتالاموس بر روی ترشح پایه‌ی اسید معده را نشان می‌دهد. \*\*\*\* $P < 0/001$  و \* $P < 0/05$

### یافته‌ها

شکل ۱، اثرات دزهای مختلف (۰/۰۰۵، ۰/۰۵۰، ۰/۵۰۰ و ۱ میکروگرم) سولپیراید (آنتاگونیست دوپامین) بر ترشح پایه‌ی اسید معده را نشان می‌دهد. همان‌طور که ملاحظه می‌شود، سولپیراید در دزهای ۰/۰۵۰ و ۰/۵۰۰ میکروگرم سبب کاهش خروجی معنی‌دار اسید پایه در ۲۰ دقیقه‌ی اول بعد از تزریق دارو نسبت به گروه شاهد شد که این تأثیر در دز ۰/۵۰۰ قابل توجه بود ( $P < 0/001$ )؛ در حالی که دز ۰/۰۰۵ میکروگرم اختلاف معنی‌داری را با گروه سالیین نشان نداد. روند مهار وابسته به دز سولپیراید بعد از یک ساعت برای تمام دزها در ترشح پایه‌ی اسید معده مشاهده شد.



شکل ۱. اثرات دزهای مختلف (۰/۰۰۵، ۰/۰۵۰، ۰/۵۰۰ و ۱ میکروگرم) سولپیراید (آنتاگونیست دوپامین) بر ترشح پایه‌ی اسید معده را در زمان‌های ۲۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق دارو به دورن هسته‌ی و ترومیدیال هیپوتالاموس نشان می‌دهد. هر ستون، نمایانگر میانگین  $\pm$  انحراف معیار برای ۶ موش می‌باشد. \*\*\*\* $P < 0/001$  و \* $P < 0/05$

### بحث

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تزریق سولپیراید -آنتاگونیست گیرنده‌های D2- به داخل هسته‌ی VMH هیپوتالاموس سبب کاهش وابسته به دز و زمان در ترشح پایه‌ی اسید معده می‌گردد. شواهد رو به رشدی از نقش دوپامین به عنوان یک تنظیم‌کننده‌ی مهم مرکزی و محیطی در فعالیت‌های گوارشی حکایت دارند. آگونیست‌های دوپامین باعث کاهش ترشح پایه‌ی اسید معده و آنتاگونیست‌های دوپامین باعث تقویت ترشح اسید معده در موش‌ها می‌شوند. دوپامین زخم‌های معدی ناشی از استرس را کاهش می‌دهد و تزریق آنتاگونیست‌های دوپامین عمل حفاظتی دوپامین را از بین می‌برند (۵). طبق گزارش‌های موجود، فعالیت گیرنده‌ی D1 مزولیمبیک اثر مهاری غالب‌تری نسبت به گیرنده‌ی D2 بر ترشح اسید معده دارد (۴). در واقع، دوپامین مزولیمبیک از طریق گیرنده‌های D1، به عنوان یک سیستم حفاظت گوارشی اندوژن در مقابل آسیب‌های مخاطی گاستروئودنال مرتبط با استرس است. در مقابل، آنتاگونیست گیرنده‌ی D2 موجب کاهش معنی‌دار ترشح اسید، شیره‌ی معدی و کاهش زخم معده در موش‌های آزمایشگاهی می‌شود (۱۶). مقایسه‌ی این نتایج نشان می‌دهد که گیرنده‌های D1 و D2 دارای اثرات مخالف بر ترشح اسید معده و نیز زخم معده و دژدونوم هستند. در هیپوتالاموس، هسته‌ی VMH (مرکز سیری) و لترال هیپوتالاموس (مرکز گرسنگی) مهم‌ترین هسته‌های درگیر در تنظیم

به نظر می‌رسد پاسخ ترشحاتی اسید معده به تزریق مرکزی آنتاگونیست دوپامین یک پاسخ U شکل باشد؛ به طوری که بیشترین اثر مهاری در دز ۰/۵۰۰ صورت گرفت و در دز بالاتر یعنی دز ۱ میکروگرم، این اثر کاهش یافت (شکل ۱). اگر چه بیشترین دز هم نسبت به گروه شاهد و هم نسبت به سطح پایه‌ی همان دز در زمان ۶۰ دقیقه، کاهش چشم‌گیری در ترشح اسید معده داشته است ( $P < 0/001$ ). این یافته‌ها نشان داد که مهار گیرنده‌ی D2 دوپامین سبب کاهش ترشح پایه‌ی اسید معده می‌گردد.

شکل ۲، سیر زمانی اثر تزریق سالیین و دزهای مختلف سولپیراید در داخل هسته‌ی VMH بر روی ترشح پایه‌ی اسید معده را نشان می‌دهد. در تمامی گروه‌های دارویی، روند مهاری ترشح اسید پایه‌ی معده از زمان ۶۰ دقیقه نسبت به سطح پایه‌ی همان دز و گروه شاهد به طور معنی‌داری مشهود بود. اگر چه این اختلاف معنی‌دار در دزهای

گیرنده‌های دوپامینی مشخص نیست، چندین مکانیسم در این زمینه پیشنهاد می‌شوند. یک مکانیسم احتمالی، وجود یک برهم‌کنش بین گیرنده‌های دوپامینی و گیرنده‌های لپتین است. این نظریه، از آن جایی منشأ می‌گیرد که لپتین با فعال کردن گیرنده‌ی خود، سبب کاهش مصرف غذا و تأخیر در تخلیه‌ی معده می‌گردد (۲۱) و از طرف دیگر، گیرنده‌های دوپامین همراه گیرنده‌های لپتین، لوکالیزه می‌شوند و دوپامین، مهار کننده‌ی سیگنالینگ لپتین در هیپوتالاموس است (۲۳-۲۲). به علاوه، موش‌های فاقد گیرنده‌ی D2 یک افزایش حساسیت هیپوتالاموسی به لپتین را نشان می‌دهند (۲۴). بنابراین، مهار گیرنده‌ی دوپامینی D2، خروجی فعال شدن گیرنده‌های لپتین را بر عملکرد سیستم گوارشی دارد.

مکانیسم احتمالی دیگر، نقش VMH و لترال هیپوتالاموس به ترتیب مراکز ایتگره کننده‌ی سیستم سمپاتیک و پاراسمپاتیک می‌باشند. مدار واگ در کمپلکس هسته‌ی پشتی واگ با دریافت ورودی از ناحیه‌ی پاراونتریکولار، VMH و هسته‌ی قوسی هیپوتالاموس می‌تواند به عنوان واسطه‌ی اثر مراکز بالاتر بر عملکرد دستگاه گوارش عمل کند (۲۶-۲۵). در این زمینه، در مطالعه‌ی دیگری، این احتمال می‌رفت که پروجکشنهای دوپامین به کمپلکس واگ پشتی می‌تواند در تنظیم ترشح گرلین به عنوان بخشی از فعالیت گوارشی نقش داشته باشند (۲۷). بر این اساس، مهار گیرنده‌ی D2، می‌تواند موجب کاهش وابسته به کولینرژیک واگ در میزان ترشح اسید معده شود و فعالیت ترشحي معده را به طور قابل توجهی سرکوب کند.

به طور خلاصه، مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تزریق سولپیراید، ترشح اسید معده را کاهش می‌دهد. این اثر کاهشی، به احتمال زیاد از طریق مهار پیش و یا پس سیناپسی گیرنده‌های دوپامین در هسته‌ی VMH می‌باشد.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، بخشی از طرح مصوب دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد. نویسندگان این مقاله، مراتب سپاس خود را از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان اعلام می‌دارند.

مرکزی ترشح اسید معده هستند. تحریک الکتریکی VMH، ترشح اسید معده را مهار می‌کند؛ در حالی که تخریب آن ترشح اسید معده را افزایش می‌دهد (۱۷). برخی مطالعات، حضور گیرنده‌های دوپامین را در VMH نشان می‌دهند و نقش این گیرنده‌ها را در مکانیسم کنترل تغذیه بررسی کرده‌اند. در یک مطالعه، تحریک گیرنده‌های دوپامینی هسته‌ی و نترومدیال سبب افزایش میزان مصرف غذا به صورت وابسته به زمان و وابسته به دز گردید (۱۴). در مطالعه‌ی دیگر، مهار گیرنده‌های D2 هسته‌ی پاراونتریکولار دریافت غذا را کاهش داد (۱۸). با توجه به این که ترشح اسید معده قسمتی از پدیده‌ی تغذیه است، گیرنده‌های دوپامینی هسته‌های هیپوتالاموسی، می‌توانند در جزء دوپامینرژیک محور مغز- گوارش سهم به‌سزایی در تنظیم ترشح اسید معده داشته باشند. مطالعه‌ی قاسمی، نشان داد که فعالیت گیرنده‌های D1 هسته‌ی VMH در تنظیم ترشح تحریک شده‌ی اسید معده ناشی از هیستامین، دارای اثر کاهندگی بر ترشح اسید معده است و در یک مدار مهارتی عمل می‌کند (۱۹). توشیح و همکاران، در مطالعه‌ی گیرنده‌های D2 هسته‌ی و نترومدیال بر حجم شیره‌ی معده و pH آن، به نتایج مشابه گیرنده‌های D1 رسیدند. آن‌ها با اعمال سولپیراید، افزایش حجم و اسیدیته‌ی شیره‌ی معده را مشاهده کردند (۲۰). به دلیل این که دزهای تزریقی، ۴ و ۸ برابر بیشینه‌ی دز مطالعه‌ی حاضر (۱ میکروگرم) می‌باشد، درگیری گیرنده‌های D1 در دزهای بالاتر و یا درگیری گیرنده‌های دوپامین هسته‌های مجاور، دور از انتظار نیست. چنانچه این پژوهشگران، در مطالعه‌ی دیگری به چنین نتایج مشابهی در خصوص گیرنده‌ی D1 و اثر SCH23390 دست یافتند. در حالی که نتایج تحقیق حاضر، با اثرات پیش‌گفته از گیرنده‌ی D2 مزولیمبیک بر ترشح اسید معده و اثرات گیرنده‌ی D2 هسته‌ی و نترومدیال هیپوتالاموس بر مصرف غذا هم‌راستا و با اثرات گیرنده‌ی دوپامینی نوع D1 مخالف می‌باشد؛ به نحوی که مهار گیرنده‌ی D2 هسته‌ی و نترومدیال، سبب کاهش میزان ترشح پایه‌ی اسید معده شد. با افزایش دز سولپیراید از ۰/۰۵ به ۱ میکروگرم، کاهش چشم‌گیری در ترشح پایه‌ی اسید معده صورت گرفت که بیشترین کاهش در دز ۰/۵ میکروگرم (دز مؤثر) مشاهده شد. اگر چه مکانیسم کنترل هیپوتالاموسی ترشح اسید معده توسط

### References

1. Volkow ND, Wang GJ, Baler RD. Reward, dopamine and the control of food intake: implications for obesity. *Trends Cogn Sci* 2011; 15(1): 37-46.
2. Strang RR. The association of gastro-duodenal ulceration and Parkinson's disease. *Med J Aust* 1965; 1(23): 842-3.
3. Ozdemir V, Jamal MM, Osapay K, Jadus MR, Sandor Z, Hashemzadeh M, et al. Cosegregation of gastrointestinal ulcers and schizophrenia in a large national inpatient discharge database: revisiting the "brain-gut axis" hypothesis in ulcer pathogenesis. *J Investig Med* 2007; 55(6): 315-20.
4. Rasheed N, Ahmad A, Pandey CP, Chaturvedi RK, Lohani M, Palit G. Differential response of central

- dopaminergic system in acute and chronic unpredictable stress models in rats. *Neurochem Res* 2010; 35(1): 22-32.
5. Rasheed N, Alghasham A. Central dopaminergic system and its implications in stress-mediated neurological disorders and gastric ulcers: short review. *Adv Pharmacol Sci* 2012; 2012: 182671.
  6. Glavin GB. Activity of selective dopamine DA1 and DA2 agonists and antagonists on experimental gastric lesions and gastric acid secretion. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 251(2): 726-30.
  7. Glavin GB. Dopamine and gastroprotection. The brain-gut axis. *Dig Dis Sci* 1991; 36(12): 1670-2.
  8. Glavin GB, Dugani AM. Effects of dopamine agonists and antagonists on gastric acid secretion and stress responses in rats. *Life Sci* 1987; 41(11): 1397-408.
  9. Henke PG. Limbic lesions and the energizing, aversive, and inhibitory effects of non-reward in rats. *Can J Psychol* 1979; 33(3): 133-40.
  10. Ishikawa T, Nagata M, Osumi Y. Dual effects of electrical stimulation of ventromedial hypothalamic neurons on gastric acid secretion in rats. *Am J Physiol* 1983; 245(2): G265-G269.
  11. Fetissov SO, Meguid MM, Sato T, Zhang LH. Expression of dopaminergic receptors in the hypothalamus of lean and obese Zucker rats and food intake. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283(4): R905-R910.
  12. Bina KG, Cincotta AH. Dopaminergic agonists normalize elevated hypothalamic neuropeptide Y and corticotropin-releasing hormone, body weight gain, and hyperglycemia in ob/ob mice. *Neuroendocrinology* 2000; 71(1): 68-78.
  13. Clark JD, Gebhart GF, Gonder JC, Keeling ME, Kohn DF. The 1996 Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *ILAR J* 1997; 38(1): 41-8.
  14. Bakshi S. Considering the effect of D1- and D2- like dopaminergic receptors on food behavior in 24 hours food deprived rat [Thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2009. [In Persian].
  15. Eliassi A, Nazari M, Naghdi N. Role of the ventromedial hypothalamic orexin-1 receptors in regulation of gastric Acid secretion in conscious rats. *J Neuroendocrinol* 2009; 21(3): 177-82.
  16. Desai JK, Goyal RK, Parmar NS. Characterization of dopamine receptor subtypes involved in experimentally induced gastric and duodenal ulcers in rats. *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(2): 187-92.
  17. Misher A, Brooks FP. Electrical stimulation of hypothalamus and gastric secretion in the albino rat. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1966; 211(2): 403-6.
  18. Salimi M, Eliassi A, Haghparast A. Intra-paraventricular nucleus microinjection of D2 receptors antagonist, sulpiride, reduces food intake in 24 hours food-deprived rats. *Ir J Physiol Pharmacol* 2017; 1(3): 200-193.
  19. Ghasemi T. Role of peripheral and VMH dopamine D1-like receptors on Histamin -Stimulated gastric acid secretion [Thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2004. [In Persian].
  20. Toushieh M, Shahbazi F, Ghajarzadeh M, Vahedi Mazdabadi N. The Effect of Sulpiride and Bromocriptine Injection into Ventromedial Nucleus of Hypothalamus on the Volume and Acidity of Gastric Acid Secretion in the Rat. *Experimental Animal Biology* 2014; 3(2): 75-82. [In Persian].
  21. Yarandi SS, Hebbar G, Sauer CG, Cole CR, Ziegler TR. Diverse roles of leptin in the gastrointestinal tract: modulation of motility, absorption, growth, and inflammation. *Nutrition* 2011; 27(3): 269-75.
  22. Nogueiras R, Seeley RJ. Our evolving understanding of the interaction between leptin and dopamine system to regulate ingestive behaviors. *Mol Metab* 2012; 1(1-2): 8-9.
  23. Billes SK, Simonds SE, Cowley MA. Leptin reduces food intake via a dopamine D2 receptor-dependent mechanism. *Mol Metab* 2012; 1(1-2): 86-93.
  24. Kim KS, Yoon YR, Lee HJ, Yoon S, Kim SY, Shin SW, et al. Enhanced hypothalamic leptin signaling in mice lacking dopamine D2 receptors. *J Biol Chem* 2010; 285(12): 8905-17.
  25. Ter Horst GJ, Luiten PG, Kuipers F. Descending pathways from hypothalamus to dorsal motor vagus and ambiguus nuclei in the rat. *J Auton Nerv Syst* 1984; 11(1): 59-75.
  26. Wu X, Gao J, Yan J, Owyang C, Li Y. Hypothalamus-brain stem circuitry responsible for vagal efferent signaling to the pancreas evoked by hypoglycemia in rat. *J Neurophysiol* 2004; 91(4): 1734-47.
  27. Ghasemi M, Mehranfard N, Eliassi A, Alaei HA. Modulation of the Plasma Ghrelin Level by Intra-ventromedial Hypothalamic Microinjection of D2 Receptors Agonist and Antagonist. *Neuropsychiatry (London)* 2018; 8(1): 89-95.

## Attenuation of Basal Gastric Acid Secretion Following the Blockade of Hypothalamic Ventromedial D2 Receptors in Rats

Maedeh Ghasemi<sup>1</sup>, Nasrin Mehranfard<sup>2</sup>, Afsaneh Eliassi<sup>3</sup>, Hojjatallah Alaei<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Dopamine plays an important role in regulating gastric acid secretion in the central nervous system. Dopamine D2 receptors of hypothalamic ventromedial nucleus (VMH) are involved in modulation of food intake, suggesting a potential role of the VMH D2 receptor in modulating gastric acid secretion. Hence in this study, we investigated the effect of the VMH D2 receptor blockade on basal gastric acid secretion.

**Methods:** A guide cannula was stereotaxically implanted in VMH of male Wistar rats weighing 220-250 g. The D2 receptors antagonist sulpiride (0.005, 0.050, 0.500, and 1.000 µg/0.5 µl) or saline (0.5 µl) were injected into VMH after a 5-day recovery period. Gastric acid secretion was measured using the pylorus-ligation method and titration with NaOH 0.01 N.

**Findings:** Sulpiride at the doses of 0.050 (P < 0.010), 0.500 (P < 0.001), and 1.000 (P < 0.001) µg/0.5 µl significantly decreased basal gastric acid secretion in a dose- and time-dependent manner.

**Conclusion:** Sulpiride at the dose of 0.500 µg/0.5 µl had maximum effect on the secretion activity of stomach. Blocking VMH D2 receptors decreases the secretion activity of stomach in rats.

**Keywords:** Ventromedial hypothalamic nucleus, Dopamine D2 receptors, Gastric acid

**Citation:** Ghasemi M, Mehranfard N, Eliassi A, Alaei H. Attenuation of Basal Gastric Acid Secretion Following the Blockade of Hypothalamic Ventromedial D2 Receptors in Rats. J Isfahan Med Sch 2018; 36(484): 687-92.

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

2- Assistant Professor, Neurophysiology Research Center, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

3- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

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

**Corresponding Author:** Hojjatallah Alaei, Email: alaei@med.mui.ac.ir