

## نقش پپتیدهای اپیوئیدی در میانجی گری اثرگرلین بر هورمون‌های تیروئیدیموش صحرائی

زهرا حسین علی<sup>۱</sup>، همایون خزعلی<sup>۲</sup>

۱- کارشناس ارشد مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. hosinali.z@yahoo.com  
۲- استادیار گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید بهشتی.  
تاریخ دریافت: ۸۷/۴/۳ تاریخ پذیرش: ۸۷/۶/۸

### چکیده

گرلین نقش مهمی در کنترل فرآیندهای متابولیکی، به خصوص تنظیم ترشح هورمون‌های تیروئیدی دارد و موجب کاهش سطح هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد. بررسی‌ها نشان داده است که اپیوئیدها اثر مشابهی بر روی هورمون‌های  $T_4$  و  $T_3$  دارند. هدف از این تحقیق تعیین نقش تداخلی اپیوئیدها در میانجی گری گرلین بر ترشحات هورمون‌های تیروئیدی است. در این آزمایش از رت‌های نر نژاد ویستار استفاده شد. موش‌ها در ۴ گروه ۷ تایی قرار داده شدند که گروه کنترل سالیین و ۳ گروه تجربی به ترتیب گرلین، نالوکسان و ترکیب گرلین-نالوکسان را به صورت داخل بطن جانبی مغز به مدت ۳ روز دریافت می‌کردند. نمونه‌های خون ۳۰ دقیقه قبل و دو ساعت بعد از تزریق جمع‌آوری و میانگین غلظت  $T_4$  و  $T_3$  در پلاسما با استفاده از روش رادیو ایمنونواسی اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد که تزریق داخل بطنی گرلین منجر به کاهش غلظت  $T_3$  گردیده ولی تغییر معنی‌داری در غلظت  $T_4$  ایجاد نکرده است. سطح پلاسمایی  $T_3$  و  $T_4$  تغییر معنی‌داری بعد از تزریق نالوکسان نشان نداد، در حالی که تزریق نالوکسان به همراه گرلین اثر کاهشی گرلین بر روی این دو هورمون را محدودتر کرد. نتایج حاصل از این آزمایش این فرضیه که اپیوئیدها بخشی از اثر گرلین بر هورمون‌های تیروئیدی را میانجی گری می‌کنند، را قوت می‌بخشد.

کلید واژه: اپیوئید، نالوکسان، گرلین،  $T_3$ ،  $T_4$ .

### مقدمه

تعدیل شود (۳ و ۲). طبق بررسی‌های انجام شده، عامل موثر دیگری که روی میزان هورمون‌های تیروئیدی و تعادل انرژی دخالت دارد، گرلین است که با عمل در سطح هیپوتالاموس باعث تحریک خوردن می‌گردد (۵ و ۴). گرلین یک پپتید ۲۸ اسید آمینه‌ای است که از معده ترشح شده و به عنوان قوی‌ترین عامل پیش برنده دریافت غذا و افزایش وزن معرفی می‌شود. تغییرات بلند مدت در گرلین در رابطه با بالانس انرژی نشان دهنده آن است که گرلین قسمتی از سیستم فیدبکی است که به

متابولیسم تحت کنترل هورمون‌های تیروئیدی بوده و ترشح این هورمون‌ها نیز خود تحت تاثیر شرایط خاص محیطی، هورمون‌ها و نوروترنسمیترها می‌باشد (۱). برای مثال شرایط گرسنگی با کاهش فعالیت در محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تیروئید همراه است، بنابر این میزان هورمون‌های تیروئیدی در طی گرسنگی در انسان و جوندگان کاهش می‌یابد. کاهش هورمون‌های تیروئیدی در حین گرسنگی یک فرآیند سازشی بوده تا سوخت و ساز بدن در هنگام پایین بودن سطح انرژی،

همراه لپتین در تنظیم وزن بدن موثر می‌باشد (۶). افزایش گرلین موجب کاهش در میزان هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد به طوری که طی دوره گرسنگی که با کاهش لپتین و افزایش گرلین همراه است، فعالیت محور هیپوتالاموس، هیوفیز، تیروئید کاهش می‌یابد (۸ و ۷). پپتیدهای اپیوئیدی نیز از جمله عواملی هستند که به طور قابل توجهی بر روی هورمون‌های تیروئیدی موثر می‌باشند. کاربرد اپیوئیدها به صورت محیطی و مرکزی در موش صحرائی و انسان منجر به کاهش هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد. بررسی‌ها نشان می‌دهد که شرایط استرس زا مانند افزایش و کاهش دما و کمبود اکسیژن موجب کاهش غلظت پلاسمایی هورمون  $T_3$  و  $T_4$  با دخالت اپیوئیدها می‌شود (۹ و ۱۰)، در مقابل نالوکسان که آنتاگونیست اپیوئیدها است کاهش TSH ناشی از استرس را بلوکه می‌نماید. نتایج حاکی از اثر مستقیم یا غیر مستقیم پپتیدهای اپیوئیدی درون‌زاد بر روی هورمون‌های تیروئیدی در سطح هیپوتالاموس و یا در سطح غده تیروئید است (۱۱). مطالعات نشان می‌دهد که گرلین و اپیوئیدها روی هورمون‌های تیروئیدی دارای اثر کاهشی می‌باشند. از طرفی با توجه به اثر میانجی‌گری پپتیدهای اپیوئیدی بر روی اثر گرلین بر اشتها و درد (۱۴)، (۱۲ و ۱۳)، این امر محتمل می‌باشد که در زمینه کاهش هورمون‌های تیروئیدی بین گرلین و اپیوئیدها در سطح هیپوتالاموسی نوعی همکاری وجود داشته باشد به طوری که قسمتی از اثر گرلین روی هورمون‌های تیروئیدی توسط اپیوئیدها میانجی‌گری شود که تاکنون مطالعه‌ای در این زمینه انجام نشده است. هدف از این تحقیق بررسی امکان اثر گرلین بر کاهش میزان هورمون‌های تیروئیدی از طریق اپیوئیدها می‌باشد.

### مواد و روش‌ها

در این بررسی از موش‌های صحرائی نر نژاد ویستار، با وزن  $25 \pm 25$  گرم استفاده شد. در طی آزمایش،

موش‌ها در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای کنترل شده ۲۱ تا ۲۳ درجه سانتی‌گراد در قفس‌های مخصوص با برنامه غذایی عادی نگهداری شدند. در این بررسی ۴ گروه آزمایشی در نظر گرفته شد که در هر گروه تعداد ۷ حیوان قرار داشت. در گروه کنترل ماده تزریقی سالین خالص به حجم ۴ میکرولیتر به داخل بطن جانبی راست مغز تزریق شد. در گروه دیگر گرلین با غلظت ۱۲ میکرومول بر کیلوگرم و در گروه بعد میزان  $1/3$  میکرومول بر کیلوگرم نالوکسان تزریق شد (۷ و ۱۱) در نهایت در آخرین گروه ابتدا نالوکسان و ۵ دقیقه بعد گرلین با همان غلظت‌ها تزریق گردید. به منظور کانول گذاری با استفاده از روش استریوتاکس، یک کانول با شماره ۲۲ در ناحیه بطن جانبی راست به طور ثابت قرار داده شد. ۷ روز پس از دوره بهبودی عمل تزریق و نمونه‌گیری خون به مدت سه روز انجام گردید. عمل تزریق در ساعت ۹ صبح انجام گرفت و همه ترکیبات تزریقی در سالین حل شدند. در همه گروه‌ها ۳۰ دقیقه قبل از تزریق و دو ساعت بعد از تزریق خون‌گیری صورت گرفت. پلاسمای نمونه‌های خونی دریافت شده بعد از سانتریفوژ و جداسدن، به ویال‌های درب دار منتقل و تا زمان سنجش هورمونی در دمای  $-20$  درجه سانتی‌گراد در داخل فریزر نگهداری شد. پس از پایان دوره تزریق و نمونه‌گیری مغز حیوان خارج و صحت کانول گذاری در آن تایید گردید. به منظور سنجش غلظت پلاسمایی هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  از کیت‌های هورمونی و روش رادیوایمونو اسی استفاده گردید.

### تحلیل آماری

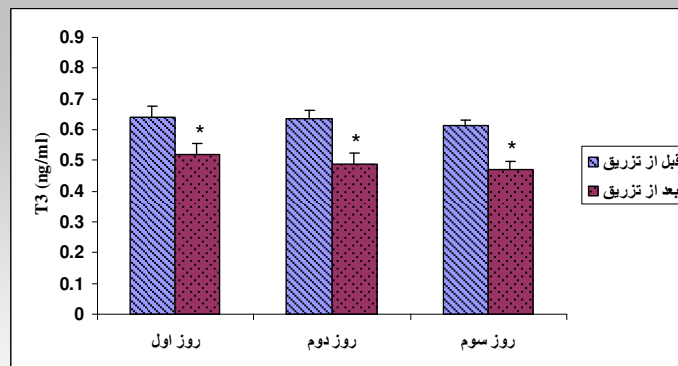
آزمون آماری مورد استفاده در این بررسی برای مقایسه میزان غلظت پلاسمایی هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$ ، در قبل و بعد از تزریق، روش تی تست جفت شده است. از سوی دیگر برای تعیین اثر تزریق ماده

بر اساس نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل آماری، تزریق داخل بطنی در گروه کنترل (سالین ۴ میکرولیتر) فاقد اثر معنی‌دار بر غلظت پلاسمایی دو هورمون  $T_3$  و  $T_4$  بود. تزریق داخل بطنی گرلین به میزان ۱۲ نانومول بر کیلوگرم منجر به کاهش معنی‌داری در غلظت پلاسمایی هورمون  $T_3$  گردید، در صورتی که تزریق روزانه گرلین به طور متوالی در طی سه روز کاهش معنی‌داری را در میانگین غلظت پلاسمایی این هورمون نشان نداد (نمودار ۱).

تزریقی در طی سه روز متوالی از روش آماری ANOVA (repeated measure) استفاده شد. عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 11 انجام و مورد تحلیل قرار گرفت. در این بررسی حداقل سطح تفاوت معنی‌دار که از لحاظ آماری قابل قبول باشد  $P < 0/05$  در نظر گرفته شد.

## نتایج

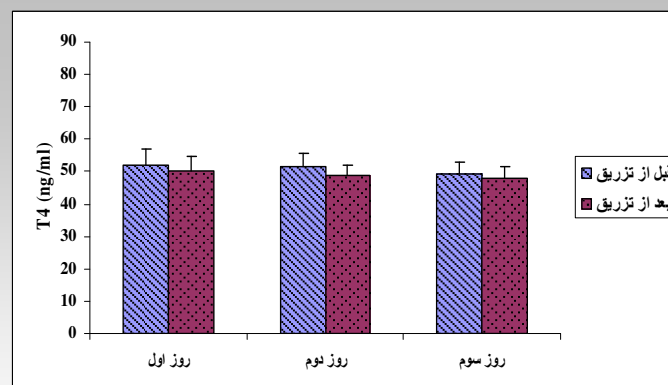
### اثر تزریق گرلین بر غلظت پلاسمایی هورمون‌های $T_3$ و $T_4$



نمودار ۱- اثر تزریق داخل بطنی گرلین ۱۲ نانومول بر کیلوگرم بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون  $T_3$  در طی سه روز متوالی.

هم چنین میانگین غلظت هورمون  $T_3$  بین روزهای اول، دوم و سوم تغییر معنی‌داری را نشان نداد ( $P < 0/05$ ) (نمودار ۲).

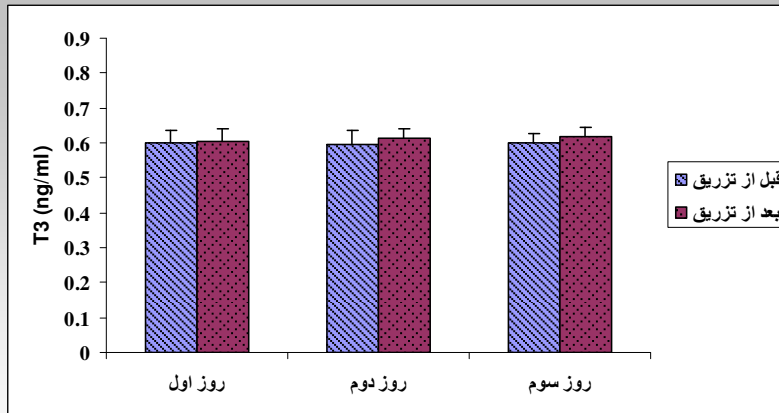
از طرفی تزریق داخل بطنی گرلین منجر به کاهش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون  $T_4$  شد، ولی این کاهش از نظر آماری معنی‌دار نبود.



نمودار ۲- اثر تزریق داخل بطنی گرلین ۱۲ نانومول بر کیلوگرم بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون  $T_4$  در طی سه روز متوالی.

طرفی تزریق نالوکسان در طی سه روز متوالی یک افزایش جزئی در غلظت این دو هورمون ایجاد می‌کند، که این افزایش از نظر آماری فاقد معنی می‌باشد (نمودارهای ۳ و ۴).

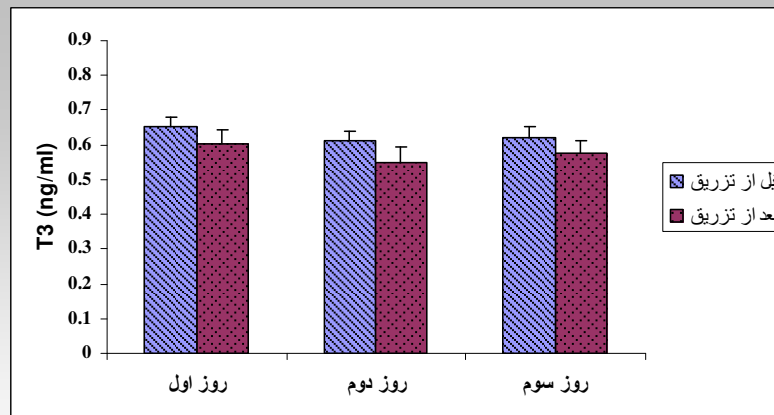
**اثر تزریق نالوکسان بر غلظت پلاسمایی هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$**   
تزریق داخل بطنی نالوکسان اثر معنی داری بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون  $T_3$  و  $T_4$  ندارد. از



نمودار ۳- اثر تزریق داخل بطنی نالوکسان ۱/۳ میکرومول بر کیلوگرم بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون  $T_3$  در طی سه روز متوالی.

تزریق نالوکسان به همراه گرلین در طی سه روز متوالی موجب تضعیف بیش‌تر اثر کاهشی گرلین بر میانگین غلظت هورمون  $T_3$ ، در روز سوم گردید (نمودار ۴).

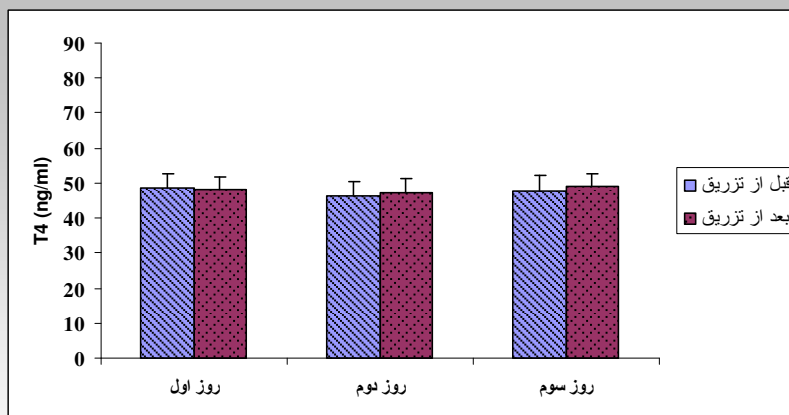
**اثر تزریق نالوکسان و گرلین بر غلظت پلاسمایی هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$**   
تزریق نالوکسان به همراه گرلین منجر به تضعیف اثر مهارگری گرلین بر این دو هورمون می‌گردد. به علاوه



نمودار ۴- اثر تزریق داخل بطنی نالوکسان ۱/۳ میکرومول بر کیلوگرم و گرلین ۱۲ نانومول بر کیلوگرم بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون  $T_3$  در طی سه روز متوالی.

آماري انجام شده بين ۴ گروه آزمایشی، اختلاف معنی‌داری بین اثر گرلین بر غلظت پلاسمایی هورمون  $T_3$  با اثر سایر گروه‌ها مشاهده می‌شود.

هم‌چنین تزریق این دو ماده در طی سه روز متوالی علاوه بر مهار اثر کاهشی گرلین بر هورمون  $T_3$ ، افزایش جزئی از روز دوم و سوم را نشان داد که البته این افزایش از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۵). بر اساس مقایسه



نمودار ۵- اثر تزریق داخل بطنی نالوکسان ۱/۳ میکرومول بر کیلوگرم و گرلین ۱۲ نانومول بر کیلوگرم بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمون  $T_4$  در طی سه روز متوالی.

## بحث

### اثر تزریق گرلین بر غلظت پلاسمایی هورمون های $T_3$ و $T_4$

بر اساس بررسی های انجام شده در مواقعی هم چون گرسنگی، با بالا رفتن سطح گرلین در بدن، میزان هورمون های تیروئیدی و مصرف انرژی در بدن کاهش می یابد تا از اتلاف انرژی در شرایط کمبود، جلوگیری شود. بنابراین باید سازش هایی در جهت تنظیم و کنترل مصرف ذخیره اندک انرژی وجود داشته باشد. به نظر می رسد طی دوره محدودیت غذایی، گرلین با کاهش میزان غلظت هورمون  $T_3$  فعال از مصرف سریع انرژی جلوگیری می کند. یکی از دلایل اثر کاهشی گرلین بر غلظت هورمون  $T_3$ ، فعال بودن  $T_3$  نسبت به  $T_4$  است، که سطح آن برای تنظیم سوخت و ساز بدن مهم می باشد. بنابراین هنگام گرسنگی، سطح گرلین افزایش می یابد و علاوه بر کاهش میزان غلظت هورمون فعال تیروئید یعنی  $T_3$ ، موجب تحریک اشتها و راه اندازی فرآیند دریافت غذا می گردد. در حالی که گرلین بر روی شکل غیر فعال هورمون تیروئید یعنی  $T_4$  اثر کاهشی معنی داری ندارد. با توجه به بررسی های انجام شده، این اثر می تواند با تحریک ترشح  $AgRP$  و نوروپپتید  $Y$  و مهار ترشح  $MSH \alpha$  از سیستم

پروپوملانو کورتین (POMC) صورت بگیرد (۸ و ۱۵). بنابراین، سلول های تولید کننده  $TRH$  تحت تنظیم  $NPY$ ،  $AgRP$  و  $MSH \alpha$  بوده و در نتیجه افزایش  $NPY$  و  $AgRP$ ، ناشی از سطح بالای گرلین، بیان  $mRNA$   $proTRH$  در بخش میانی هسته ی پاراونتری کولار را کاهش می دهد. علاوه بر ارتباط مستقیم نورون های  $NPY$  با نورون های  $TRH$ ، این نوروپپتید قادر است میزان فعالیت نورون های ترشح کننده دوپامین را در ناحیه توبراینفاندیولار افزایش دهد. به این ترتیب سطح بالای دوپامین علاوه بر این که منجر به کاهش رهاسازی  $TRH$  از ناحیه برجستگی میانی می گردد، آزاد سازی  $TSH$  از هیپوفیز قدامی را نیز کاهش می دهد و در نهایت موجب کاهش فعالیت محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، تیروئید می شود (۱۶).

### اثر تزریق نالوکسان بر غلظت پلاسمایی هورمون های $T_3$ و $T_4$

کاربرد نالوکسان در این بررسی به منظور از بین بردن اثر احتمالی پپتیدهای اپیوئیدی درون زاد در میانجی گری اثر گرلین بر هورمون های تیروئیدی انجام شد، تا بدین وسیله امکان اثر گرلین بر هورمون های تیروئید بدون اعمال اثر پپتیدهای اپیوئیدی مشخص گردد. نتایج حاصل از تحلیل آماری در زمینه اثر تزریق

داخل بطنی نالوکسان نشان می‌دهد که این ماده اثر معنی‌داری بر میزان غلظت پلاسمایی هورمون‌های  $T_3$  و  $T_4$  ندارد. در حالی که سایر بررسی‌ها نشان می‌دهند که نالوکسان قادر است اثر کاهشی اپیوئیدها را در شرایط استرس‌زا مهار کند. بدین معنی که پپتیدهای اپیوئیدی در شرایط پایه به اندازه‌ای که منجر به کاهش سطح این هورمون‌ها گردد، ترشح نمی‌شود، بلکه ترشح این پپتیدها در شرایط استرس‌زا منجر به کاهش ترشح هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد (۱۷). افزایش در میزان پپتیدهای اپیوئیدی که می‌تواند ناشی از شرایط استرس‌زا باشد، منجر به افزایش فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک می‌گردد. در واقع مقادیر بالای دوپامین در ناحیه برجستگی میانی (Median eminence) بر رهاسازی TRH از نورون‌های سازنده آن اثر مهاری دارد و این اثر متعاقباً منجر به کاهش آزادسازی TSH از سلول‌های تیروتروپ که در هیوفیز قدامی قرار دارند، می‌گردد. علاوه بر این بررسی‌ها نشان می‌دهد که اپیوئیدهای درون زاد و مورفین دارای اثر مستقیم بر فعالیت نورون‌های ناحیه پاراونتریکولار داشته و منجر به کاهش فعالیت نورون‌های این ناحیه می‌گردند (۱۸). کاربرد نالوکسان به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی به خصوص گیرنده‌های نوع میو، منجر به مهار اثر اپیوئیدها می‌گردد. مهار گیرنده‌های اپیوئیدی موجود در نورون‌های دوپامینرژیک توسط نالوکسان، موجب کاهش ترشح دوپامین شده و به این ترتیب اثر کاهشی اپیوئیدها بر غلظت هورمون‌های تیروئید مهار می‌شود.

#### اثر تزریق نالوکسان و گرلین بر غلظت پلاسمایی هورمون‌های $T_3$ و $T_4$

همان‌طور که اشاره شد، یکی از راه‌های اثر NPY بر مهار ترشح TRH، از طریق افزایش میزان دوپامین در هیپوتالاموس می‌باشد، به علاوه سطح بالای دوپامین در

هیوفیز نیز دارای اثر مهاری بر رهاسازی TSH است. از سوی دیگر، پپتیدهای اپیوئیدی از طریق افزایش در میزان دوپامین می‌توانند بر روی فعالیت نورون‌های TRH اثر مهاری داشته باشند. بنابر این دوپامین به عنوان یک عامل مشترک در راه اندازی اثر کاهشی گرلین و پپتیدهای اپیوئیدی بر کنترل ترشح هورمون‌های تیروئیدی می‌باشد. این احتمال وجود دارد که اثر NPY بر افزایش دوپامین توسط اپیوئیدها میانجی‌گری شود. از سوی دیگر آزمایش‌ها نشان می‌دهد که تاثیرات متابولیکی NPY در ناحیه پاراونتریکولار که عامل واسطه در اعمال اثر گرلین است، وابسته به حضور اپیوئیدها بوده و در صورت مهار عمل اپیوئیدها توسط نالوکسان، این اثرات مهار می‌شود. به عنوان مثال بررسی‌ها نشان داده است که توانایی NPY در کنترل میزان دریافت غذا وابسته به عمل گیرنده‌های اپیوئیدی نوع میو و کاپا می‌باشد (۱۲). به نظر می‌رسد نورون‌های NPY دارای گیرنده‌های اپیوئیدی باشند و اپیوئیدها در تنظیم ترشح این نوروپپتید اثر افزایشی داشته باشند، بنابراین اپیوئیدها می‌توانند به عنوان یک عامل واسطه نسبتاً مهمی در اعمال اثر گرلین بر کنترل ترشح هورمون‌های تیروئیدی به شمار آیند. این احتمال نیز وجود دارد که فعالیت نورون‌های ترشح کننده‌ی گرلین وابسته به سیگنال‌های اپیوئیدی باشد، از این رو کاربرد آنتاگونیست اپیوئیدی یعنی نالوکسان و مهار عمل اپیوئیدها، موجب تغییر اثر گرلین بر میزان هورمون‌های تیروئیدی می‌گردد.

#### تشکر و قدردانی

این تحقیق در مرکز تحقیقات علوم اعصاب دانشکده پزشکی شهید بهشتی انجام شد که بر خود لازم می‌دانم از استاد و ریاست محترم این مرکز سرکار خانم دکتر فرشته معتمدی نهایت سپاسگزاری را داشته باشم.

## منابع

1. Silva JE. (1995) Thyroid hormone control of thermogenesis and energy balance. *Thyroid*. 5(6):481-492.
2. Blake NG, Eckland DJ, Foster OJ, Lightman SL. (1991) Inhibition of hypothalamic thyrotropin-releasing hormone messenger ribonucleic acid during food deprivation. *Endocrinology*. 129:2714-2718.
3. Spencer CA, Lum SM, Wilber JF, Kaptein EM, Nicoloff JT. (1983) Dynamics of serum thyrotropin and thyroid hormone changes in fasting. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 56:883-888.
4. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S and et al. (2000) The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology*. 141(11):4325.
5. Kojima M, Kangawa K. (2005) Ghrelin: structure and function. *Physiological Reviews*. 85: 495-522.
6. Small CJ, Stanley SA, Bloom SR. (2004) Neuropeptide regulation of appetite and reproduction. *Reproduktionsmed. Endokrinol*. 1(1): 9-13.
7. Alison MW, Caroline JS, Caroline RA, Waljit S D, Leighton JS, Mark A Cn and et al. (2001) Ghrelin causes hyperphagia and obesity in Rats. *Diabetes*. 50:2540-2547.
8. Kim MS, Small CJ, Morgan DGA, Seal LJ, Kong WM, Edward CMB and et al. (2000) The central melanocortin system affects the hypothalamo-pituitary thyroid axis and may mediate the effect of leptin. *J Clin Invest*. 105: 1005-1011.
9. Rampinini A, Iannotta F, Rizzuto G, Colombo F, Giuliani F, parabiaqhi R. (1989) Effect of naloxone on TRH-induced PRL and TSH response in normal man. *Minerva Endocrinol*. 14(2):125-128.
10. Tian H, Ji-zeng D. (2002) Beta-endorphin suppresses of thyrotropin-releasing hormone in rat hypothalamus during acut hypoxia exposure. *Acta Pharmacol*. 23(10):878-881.
11. Jadd AM, Hedqe GA. (1982) The role of opioid peptides in controlling thyroid stimulating hormone release. *Life Sci*. 31(22):2529-2536.
12. Kotz CM, Glass MJ, Levine AS, Billington CJ. (2000) Regional effect of naltrexon in the nucleus of the solitary tract in blockade of NPY-induced feeding. *Am J Physiol Regul Integr Comp physiol*. 278: 499-503.
13. Naleid AM, Grace MK, Cummings DE, Levine AS. (2005) Ghrelin induces feeding in the mesolimbic reward pathway between the ventral tegmental area and the nuleus accumbens. *Peptides*. 26: 2274-2279.
14. Sibilial V, Lattuada N, Rapetti D, Pagani F, Vincenza D, Bulgarelli I. (2006) Ghrelin inhibits inflammatory pain in rats: Involvement of the opioid system. *J. Euroendocrinology*. 51(3): 497-505.
15. Fekete C, Kelly J, Mihaly E, Sarkar S, Rand M, Emerson CH and et al. (2001) Neuropeptide Y has a central inhibitory action on the hypothalamic-pituitary-thyroid axis. *J Endocrinology*. 142 (6):7213-7227.
16. Judd AM, Hedg GA. (1982) The role of opioid peptides in controlling thyroid stimulating hormone relese. *J Life Sci*. 31:2529-2536.
17. Pittman Q J, Hatton J D, Bloom F E. (1980) Morphine and opioid peptides reduce paraventricular neuronal activity: studies on the rat hypothalamic slice preparation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 77(9): 5527-5531.
18. Andersson K, Eneroth P. (1987) Thyroidectomy and central catecholamine neurons of the male rat. Evidence for the existence of an inhibitory dopaminergic mechanism in the external layer of the median eminence and for a facilitatory noradrenergic mechanism in the paraventricular hypothalamic nucleus regulating TSH secretion. *Neuroendocrinology*. 45:14-27.

## Abstract

Recent studies suggested that Ghrelin have important role on various metabolic functions, particularly regulation of thyroid hormones secretion and it results in reduction of thyroid hormones level. Other studies revealed that endogenous opioids have similar effect on T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> secretions. This study was undertaken to determine the mediating effect of endogenous opioids on ghrelin metabolic pathway and thyroid secretions. For this purpose, male Wistar rats divided into four groups: Normal Saline (control group), Ghrelin (12nmol/kg, ICV), Naloxone and finally Naloxone + Ghrelin. I.C.V injection of drugs was taken for three days and blood samples were collected 30 minutes before and 2 hours after injection. The average contents of T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> in plasma were measured using the radioimmunoassay methods. Results showed that I.C.V injection of Ghrelin reduce T<sub>3</sub>, but have no significant effect on T<sub>4</sub> level in plasma. T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> level in plasma were not significantly altered after I.C.V administration of Naloxone. Pretreatment with both Naloxone and Ghrelin can not affected T<sub>3</sub> and T<sub>4</sub> concentration in plasma. This data provide evidence that opioids have a role in mediating Ghrelin effect on thyroid hormones secretion.

**Keywords:** opioid, naloxone, ghrelin, T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>.