

# اثرات مورفین، هروئین و لوزارتان و تأثیر متقابل هر یک از آنها با لوزارتان در مکانیسم‌های هومئوستاز آب به وسیله کلیه‌ها در خرگوش‌های نر بالغ

فاطمه فروهی<sup>۱\*</sup>، هادی زمانی<sup>۱</sup>، راضیه پویانفر<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup>گروه میکروبیولوژی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، تهران، ایران، <sup>۲</sup>گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد ارسنجان، ارسنجان، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۰/۱۹

تاریخ وصول: ۱۳۹۲/۱۰/۲۲

## چکیده

**مقدمه و هدف:** آنژیوتانسین II دارای نقش کلیدی و تحریکی در تنظیم هوموستازی مایعات بدن می‌باشد. هدف از این مطالعه واکنش بین تزریق درون بطنی مورفین، هروئین، لوزارتان و واکنش متقابل سیستم آنژیوتانسینریژیک با اوپیوئیدریژیک بر اخذ آب در خرگوش‌های نر بالغ بود.

**روش بررسی:** در این مطالعه تجربی ۶۵ سر خرگوش نر بالغ به ۸ تقسیم شدند که شامل: کنترل بدون جراحی، کنترل که جراحی و کانول گذاری شدند، شاهد که جراحی و کانول گذاری شده با دریافت سرم فیزیولوژی، مورفین (۵ و ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش)، گروه هروئین (۲/۵، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش)، گروه لوزارتان (۴۵، ۹۰ و ۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش)، لوزارتان (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش) همراه با مورفین (۱۰/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش)، لوزارتان (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) همراه با هروئین (۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش) دریافت نمودند. برای تیمار درون بطنی یک کانول راهنما در بطن جانبی سمت راست خرگوش‌ها قرار گرفت. پس از دوره نقاهت حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از آب محروم شدند. سپس داروهای مختلف تزریق شده و میزان نوشیدن آب به مدت یک ساعت اندازه‌گیری شد. داده‌ها با آزمون آماری آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون توکی تجزیه و تحلیل شدند.

**یافته‌ها:** مورفین با مقدار (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) و هروئین با مقدار (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، آگونسیت‌های گیرنده اوپیوئیدی موجب کاهش اخذ آب (کاهش تشنگی) شد. لوزارتان آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II با مقدار (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) باعث کاهش اخذ آب و کاهش میزان آب مصرفی می‌شود.

**بحث:** سیستم اوپیوئیدی از طریق اثر بر گیرنده‌های محیطی و مرکزی در تنظیم تعادل آب و الکترولیت‌ها مؤثر است و نقش اوپیوئیدها در تنظیم مکانیسم نوشیدن با آزادسازی هورمون آنتی‌دیورتیک در ارتباط است. در نتیجه استنباط می‌شود ارتباط متقابلی بین سیستم‌های آنژیوتانسینریژیک با سیستم اوپیوئیدریژیک و مواد مورفینی (مخدر) بر اخذ آب وجود دارد.

**واژه‌های کلیدی:** مورفین، هروئین، لوزارتان، تنظیم هومئوستازی، اوپیوئید، آنژیوتانسین II

\*نویسنده مسئول: فاطمه فروهی، تهران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس، گروه میکروبیولوژی

Email: F\_foroohi@ymail.com



## مقدمه

آب مهم‌ترین ماده تشکیل دهنده پیکر تمام موجودات زنده است که این نسبت در حدود ۶۰ درصد وزن بدن آنها است. در انسان بالغ ۷۰ کیلوگرمی، کل آب بدن حدود ۴۲ لیتر است. کلیه‌ها برای نگهداری و باز جذب آب فعالیت می‌کنند(۱). حجم مایعات بدن ممکن است در طی تطابق با تغییرات عوامل محیطی و یا در جریان بیماری‌ها تغییر کند. سیستم‌های پیچیده، نظیر بدن انسان برای ادامه حیات نیازمند ثبات خاص و هوموستازی درونی هستند. از جمله موارد اصلی هوموستازی در پستانداران، تنظیم مایعات بدن و مواد معدنی است که تنظیم اسمزی نام دارد و به وسیله کلیه‌ها انجام می‌شود، در واقع مهم‌ترین راه ایجاد تعادل میان دریافت و دفع آب و الکترولیت‌ها در بدن، کنترل میزان دفع این مواد از کلیه‌ها است. نقش اولیه کلیه تثبیت ترکیب مایعات خارج سلولی و داخل سلولی است و این تثبیت به طور غیرمستقیم با تنظیم ترکیب پلاسما در طی عبور خون از کلیه‌ها امکان‌پذیر است(۲ و ۱). اخذ آب به وسیله مکانیسم‌های مختلفی کنترل می‌شود که آنژیوتانسین II دارای نقش کلیدی و تحریکی در تنظیم هوموستازی مایعات بدن می‌باشد. اساسی‌ترین محرک برای آغاز نوشیدن افزایش اسمولاریته پلاسما و دهیدراتاسیون است که این تغییر به وسیله گیرنده‌های اسموزی در ناحیه قدامی شکمی هیپوتالاموس دریافت می‌شود. ناحیه قدامی شکمی بطن سوم<sup>(۱)</sup> و تیغه انتهایی<sup>(۲)</sup> در کنترل مایعات بدن نقش اساسی دارند. اندام سباب فورنیکال موجود در بطن سوم و اندام

عروقی لامینای انتهایی فاقد سد مغزی-خونی بوده و تغییرات در فشار اسمزی پلاسما را شناسایی می‌کنند. سپس این اطلاعات در تیغه انتهایی جمع‌آوری شده و خروجی نورونی از تیغه انتهایی به جایگاه‌های عمل‌کننده نظیر هسته‌های پاراوانتریکولار<sup>(۳)</sup> و سوپرااپتیک<sup>(۴)</sup> می‌روند. نورون‌های ماگنوسلولار که در این دو هسته قرار دارند، مسئول سنتترهورمون وازوپرسین می‌باشند. این نورون‌ها به وسیله افزایش و یا کاهش اسمولاریته خارج سلولی دپلاریزه و هیپرپلاریزه می‌شوند. تغییرات در اسمولاریته پلاسما سریعاً نسخه‌برداری از هورمون آرژنین وازوپرسین<sup>(۵)</sup> را تحریک کرده و این هورمون به گردش خون رها می‌شود و باعث افزایش نفوذپذیری آب در قسمت‌های خاصی از نفرون شده که در نتیجه افزایش باز جذب آب و کاهش میزان ادرار را به دنبال دارد. بنابراین آب در بدن حفظ می‌شود، ولی دفع سدیم ادامه دارد. این مسئله باعث رقیق شدن مواد محلول در مایع خارج سلولی شده و در نتیجه غلظت مایع خارج سلولی که در آغاز افزایش یافته بود به میزان طبیعی برمی‌گردد.

مصرف مورفین بر عملکرد قلبی-عروقی نیز مؤثر است و باعث انقباض عروقی شده و فشارخون را کاهش می‌دهد، در نتیجه رفلکس گیرنده‌های فشاری مهار شده و جذب آب کاهش می‌یابد. وقتی مورفین به گیرنده متصل می‌شود، نفوذپذیری غشاء سلول نسبت

1- Antero Ventral of the Third Ventricle(AV3V)

2-Lamina Terminalis(L.T)

3-Para Ventricular Neuclei(PVN)

4-Supra Optic Neuclei(SON)

5-Arginin Vasopressin(AVP)

به سدیم تغییر می‌کند و باعث رهاسازی نوروترانسمیترهای مختلف از سایت‌های متفاوت می‌شود. معروف‌ترین ماده مشتق شده از مورفین، هروئین می‌باشد. این ماده به آسانی در خون حل شده و می‌تواند در حدود ۱۰۰ برابر سریع‌تر از مورفین از سد خونی - مغزی عبور کند. لوزارتان نیز پیشرفت بیماری‌های کلیوی را به تأخیر می‌اندازد و در بیماران با دیابت نوع دوم، پیشرفت بیماری‌های کلیوی را کاهش می‌دهد.

سیستم آدنوزینی نیز اثرات فارماکولوژیکی بسیاری دارد و عملکردهای مختلف این سیستم مربوط به مولکول آدنوزین و آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های آن است (۳ و ۴)، لذا موادی مانند مورفین و هروئین در تنظیم هوموستازی مایعات بدن و اخذ آب در حیوانات آزمایشگاهی می‌تواند تأثیر داشته باشد (۵ و ۶). مطالعه‌ها نشان می‌دهد سیستم اوپیوئیدی نیز در رفتار مربوط به اخذ آب و غذا نقش بسیار مهمی دارد (۷ و ۸).

هدف از این مطالعه واکنش بین تزریق درون بطنی مورفین، هروئین، لوزارتان و واکنش متقابل سیستم آنژیوتانسینرژیک با اوپیوئیدرژیک بر اخذ آب در خرگوش‌های نر بالغ بود.

#### روش بررسی

در این مطالعه تجربی، از خرگوش‌های نر بالغ و با محدوده وزنی ۴۵۰ - ۴۰۰ گرم استفاده شد. این

خرگوش‌ها از انسیتیتو پاستور خریداری و در اتاق حیوانات با حرارت کنترل شده  $24 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و دوره نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند. غذای مناسب و آب به میزان کافی در دسترس آنها بود.

آزمایش‌ها مطابق با راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی و پروتکل کمیته اخلاق دانشگاه شهر قدس و دانشکده داروسازی دانشگاه تهران انجام شد.

برای تیمار درون بطنی، یک کانول راهنما در بطن جانبی سمت راست خرگوش‌های نر بالغ قرار گرفت. حیوانات قبل از تزریق به مدت ۲۴ ساعت از آب محروم شده بودند. در حالی که به غذا دسترسی داشتند. گروه‌های تجربی مورد مطالعه شامل؛ گروه دست نخورده که جراحی نشده‌اند (تعداد=۴)، گروه کنترل (حالت پایه) که جراحی و کانول‌گذاری شده‌اند، ولی هیچ تزریقی دریافت نمی‌کنند (تعداد=۴)، گروه شاهد (شم) که جراحی و کانول‌گذاری شده و دو بار هر بار به میزان ۲ میکرولیتر سرم فیزیولوژی را به عنوان حلال داروها دریافت کردند (تعداد=۴)، گروه دریافت کننده مورفین با مقدارهای (۵، ۱۰ و ۲۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش (تعداد=۱۲)، گروه دریافت کننده هروئین با مقدارهای (۵، ۲، ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) (تعداد=۱۲)، گروه دریافت کننده لوزارتان با مقدارهای (۴۵، ۹۰ و ۱۸۰) میلی‌گرم بر کیلوگرم (تعداد=۱۲)، گروه دریافت کننده لوزارتان با مقدار ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش و دریافت کننده مورفین

کاهش نوشیدن آب در خرگوش‌ها را نشان داد. حداکثر این کاهش در دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش به دست می‌آید.

دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش با  $p < 0/001$  و دوزهای ۵ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش با  $p < 0/05$  اختلاف معنی‌داری با گروه sham نشان داد (نمودار ۱).

حیوانات آزمایشگاهی دوزهای (۵، ۲، ۵ و ۱۰ میلی بر کیلوگرم) از هروئین را به روش درون بطنی دریافت نمودند و میزان نوشیدن آب در آنها به مدت یک ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شده است. نتایج حاصل از استفاده دوزهای مختلف هروئین باعث کاهش نوشیدن آب در خرگوش می‌شود که حداکثر این کاهش در دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش بود.

دوز ۲/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش با  $p < 0/01$ ، دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش با  $p < 0/001$  و دوز ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش با  $p < 0/05$ ، اختلاف معنی‌داری با گروه sham نشان داد (نمودار ۲).

حیوانات آزمایشگاهی دوزهای (۴۵، ۹۰ و ۱۸۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش)، از لوزارتان را به روش درون بطنی دریافت نمودند و میزان نوشیدن آب در آنها به مدت یک ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شده است. نتایج حاصل از استفاده دوزهای مختلف لوزارتان کاهش نوشیدن آب در خرگوش‌ها را نشان داد. لوزارتان به عنوان آنتاگونیست گیرنده

با مقادارهای ۵، ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش (تعداد=۸) و گروه دریافت کننده لوزارتان با مقدار ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش و دریافت کننده هروئین با مقادارهای ۲/۵، ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش (تعداد=۸).

بعد از تزریق داروها، تعیین حجم آب اخذ شده و اثر افزایشی یا کاهش‌ی داروها مورد مطالعه قرار گرفت. برای این منظور از بورت‌هایی استفاده شد که لوله‌های استیل مخصوص آب خوری خرگوش‌ها به وسیله رابط به آن وصل شده است. این بورت‌ها طوری تعبیه شده اند که به راحتی در دسترس باشند، اما قبل از تزریق داروها و سنجش میزان مصرف آب، حیوانات به مدت ۲۴ ساعت از آب محروم بوده اند. پس از تزریق دوم، خرگوش‌ها به طور جداگانه در قفس مخصوص که بورت مدرج بر روی آن تعبیه شده قرار می‌گیرد و پس از یک ساعت حجم آب مصرفی اندازه‌گیری و یادداشت شد.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و نیومن کولز تجزیه و تحلیل شدند.

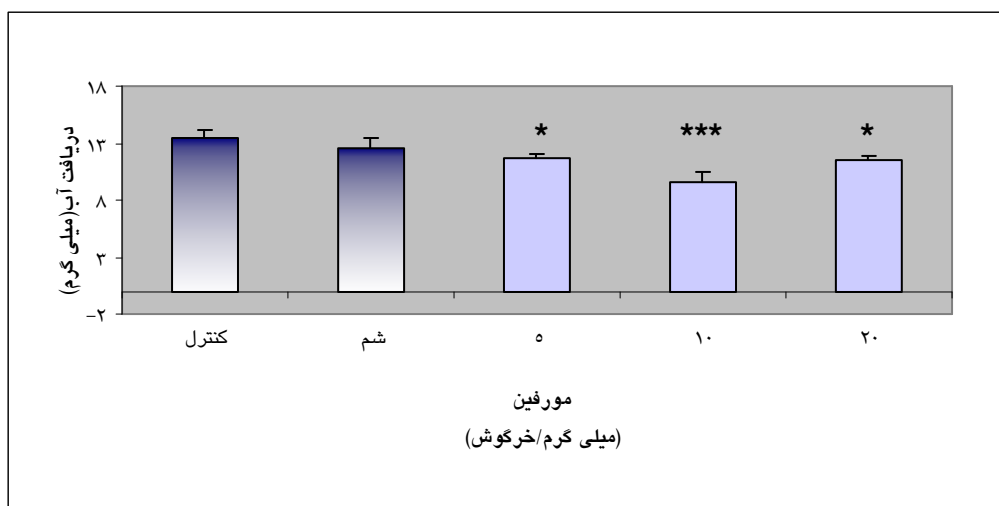
## یافته‌ها

حیوانات آزمایشگاهی دوزهای (۵، ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) از مورفین را به روش درون بطنی دریافت نمودند و میزان نوشیدن آب در آنها به مدت یک ساعت پس از تزریق اندازه‌گیری شده است. نتایج حاصل از استفاده دوزهای مختلف مورفین

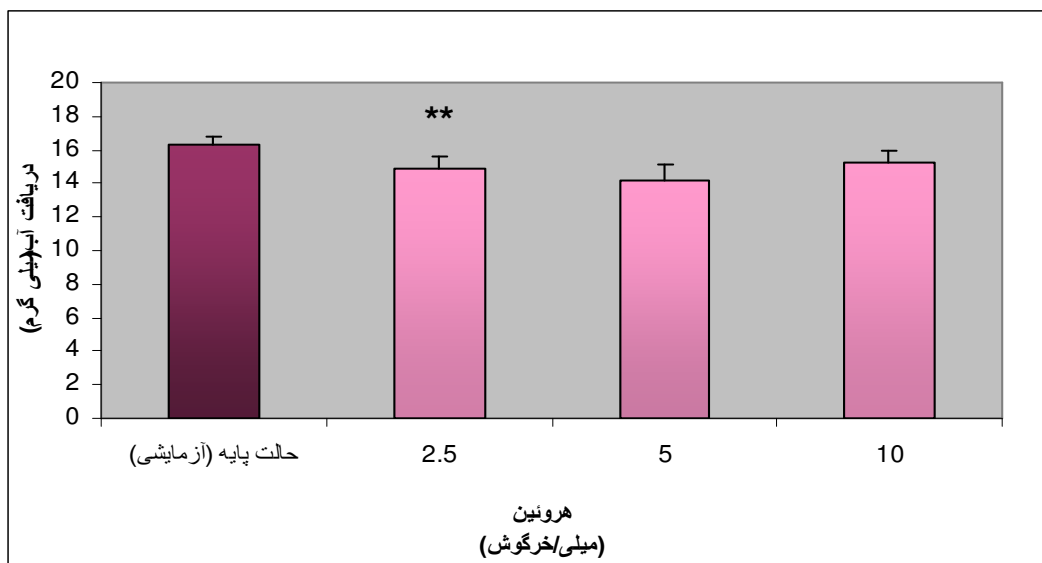
در خرگوش‌هایی که از لوزارتان را با دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش و هم‌چنین تزریقی از هروئین در دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش را به روش درون بطنی دریافت نمودند، میزان اخذ آب به مدت یک ساعت بعد نشان داد. که هروئین و لوزارتان در میزان اخذ آب تداخل اثر دارند. بررسی‌های آماری بیشتر نشان می‌دهد که لوزارتان اثر مهاری هروئین را نیز کاهش می‌دهد. هم‌چنین نتایج دیگر حاکی از آن است که مقدار (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش) از لوزارتان و نیز مقدار (۲/۵ و ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش) از هروئین اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل دارند و هم‌چنین پیش‌تیمار لوزارتان اثر مهاری هروئین در جذب آب را کاهش می‌دهد (نمودار ۵).

آنژیوتانسین II در دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش حداکثر کاهش مصرف آب را نشان داد. دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش با  $p < 0.001$ ، دوز ۴۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش با  $p < 0.05$ ، اختلاف معنی‌داری با گروه sham نشان می‌دهد (نمودار ۳).

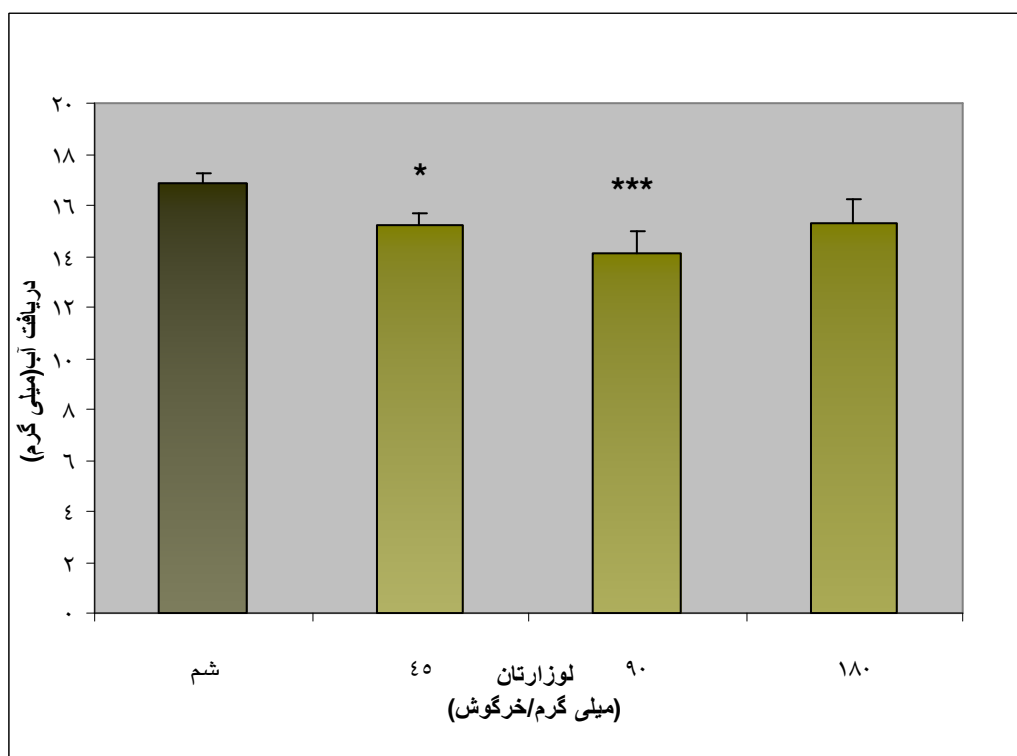
خرگوش‌هایی که لوزارتان با دوز ۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش و هم‌چنین تزریقی از مورفین در دوزهای ۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش به روش درون بطنی دریافت نمودند، نشان داد مورفین و لوزارتان در میزان اخذ آب تداخل اثر دارند. هم‌چنین مقدار (۹۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش) از لوزارتان و نیز مقدار (۵ و ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم خرگوش) از مورفین اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نشان داد و هم‌چنین پیش‌تیمار لوزارتان اثر مهاری مورفین در جذب آب را کاهش می‌دهد (نمودار ۴).



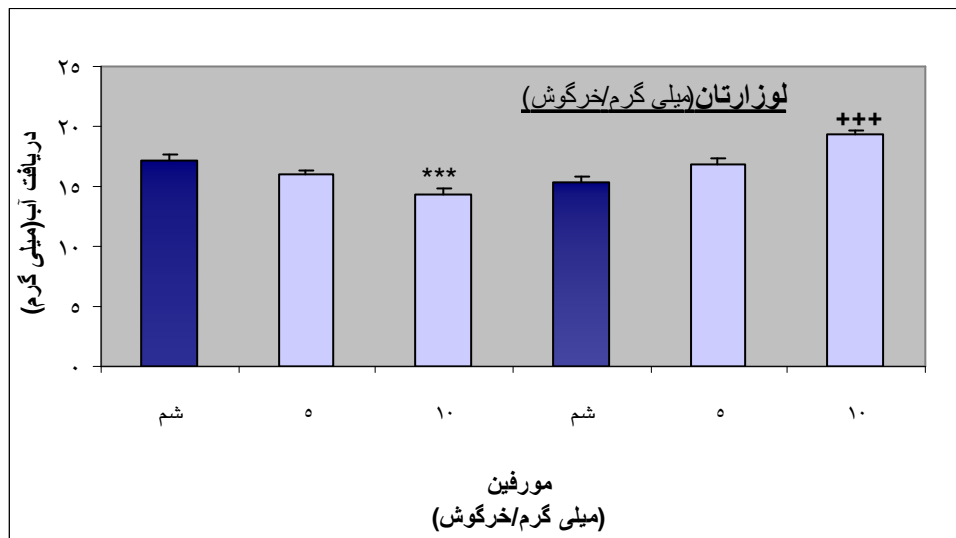
نمودار ۱: تأثیر تزریق درون بطنی مورفین بر میزان اخذ آب در خرگوش‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت از آب محروم بوده‌اند



نمودار ۲: تأثیر تزریق درون بطنی هروئین بر میزان اخذ آب در خرگوش‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت از آب محروم بوده‌اند.

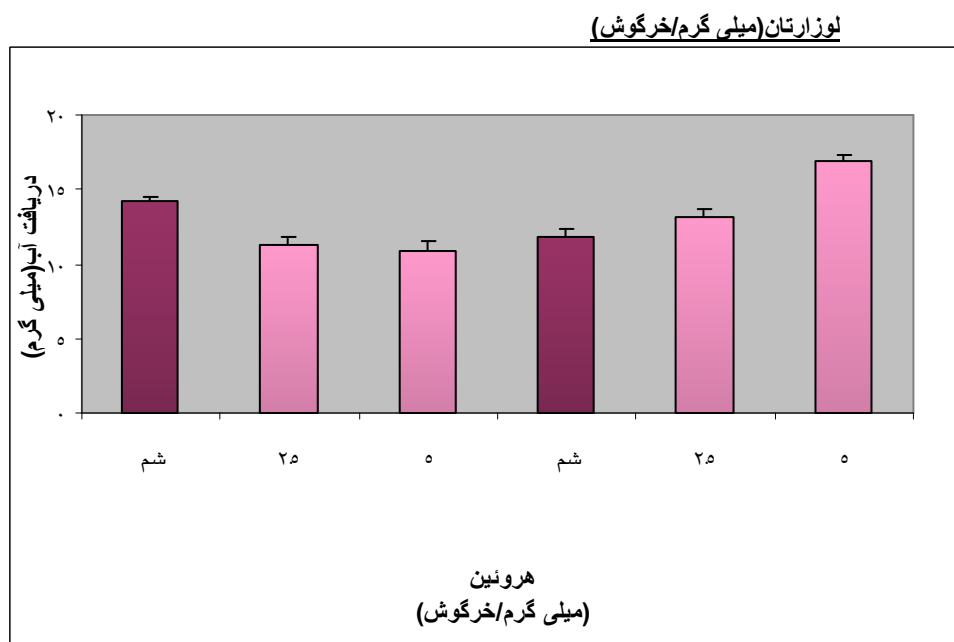


نمودار ۳: تأثیر تزریق درون بطنی لوزارتان بر میزان اخذ آب در خرگوش‌هایی که به مدت ۲۴ ساعت از آب محروم بوده‌اند.



نمودار ۴: اثرات تزریق درون بطنی مقدارهای مختلف مورفین (۵ و ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم خرگوش) در حضور **شم** و لوزارتان (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم خرگوش) بر میزان اخذ آب در خرگوش هایی محروم از آب به مدت ۲۴ ساعت

اختلاف گروه ها را با گروه حالت شم مشخص می کند و  $p < 0.001$  اختلاف گروه ها با گروه لوزارتان را نشان می دهد.



نمودار ۵: اثرات تزریق درون بطنی مقدارهای مختلف هروئین (۲/۵ و ۵ میلی گرم بر کیلوگرم خرگوش) در حضور شم و لوزارتان (۹۰ میلی گرم بر کیلوگرم خرگوش) بر میزان اخذ آب در خرگوش هایی که به مدت ۲۴ ساعت از آب محروم بوده اند

اختلاف گروه ها را با گروه sham مشخص می کند و  $p < 0.001$  اختلاف گروه ها با گروه لوزارتان را نشان

می دهد.



## بحث

در این مطالعه واکنش بین تزریق درون بطنی مورفین، هروئین، لوزارتان و واکنش متقابل سیستم آنژیوتانسینرژیک با اپیوئیدرژیک بر اخذ آب در خرگوش‌های نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت، همانطور که مطالعات دیگر محققین نیز این مسئله را نشان می‌دهد.

مکانیسم‌های مختلفی در میزان اخذ آب دخالت دارند. یکی از سیستم‌های مؤثر در کنترل اخذ آب و هوموستازی مایعات بدن سیستم آنژیوتانسینرژیک می‌باشد که از طریق آنژیوتانسین II اثرات خود را اعمال می‌کند. در کلیه‌ها، باعث انقباض آرتریول‌های و ابران و افزایش مقاومت عروقی می‌شود و با کاهش جریان خون کلیوی، رفتارهای مربوط به نوشیدن تحریک شده و جذب آب و الکترولیت‌ها انجام می‌گردد. آنژیوتانسین II بر کورتکس آدرنال نیز اثر گذاشته و باعث ترشح آلدسترون می‌شود (۹ و ۷). آلدسترون نیز سیستم عصبی مرکزی را تحریک کرده و باعث افزایش جذب آب و نمک می‌شود و در نتیجه باعث القاء تشنگی شده و پروسه نوشیدن آغاز می‌شود (۱۰ و ۱). در زمان کاهش حجم خون، آنژیوتانسین II به گیرنده‌های اختصاصی خود در اندام ساب‌فورنیکال باند می‌شود و باعث فعالیت ورودی‌های آنژیوتانسینرژیک می‌شود که اثرات

تحریکی بر ترشح آرژنین‌وازوپرسین دارند. آرژنین‌وازوپرسین با اثرات آنتی‌دیورتیک خود باز جذب آب را افزایش داده و هم‌زمان آنژیوتانسین II نیز با تحریک مکانیسم تشنگی و افزایش نوشیدن آب باعث متعادل نمودن حجم خون می‌شود (۳).

یکی از فاکتورهای مهم در هوموستازی آب پپتیدناتریورتیک دهلیزی می‌باشد که اثرات مهاری بر ترشح رنین دارد و باعث اتساع عروق می‌شود. تزریق این ماده به بطن سوم خرگوش‌های محروم از آب باعث مهار جذب آب و نمک می‌شود (۱). ترکیب و هماهنگی بین هسته‌های مختلف هیپوتالاموسی که دارای سلول‌های حساس به پپتیدناتریورتیک دهلیزی هستند باعث میانجی‌گری اثرات تحریکی ایجاد شده به وسیله آنژیوتانسین II می‌باشند (۱۱). بافت‌های احاطه کننده بطن سوم، اندام ساب‌فورنیکال، ناحیه سپتال، هسته پره‌اپتیک و پاراوانتریکولار نقش مهمی در هوموستازی مایعات بدن دارد. هسته پاراوانتریکولار نیز یک مرکز مهم در ترکیب سیگنال‌های نوروئی مؤثر در فشار سرخرگی و مکانیسم نوشیدن می‌باشد. در این هسته تراکم زیادی از گیرنده‌های  $AT_1$  به چشم می‌خورد (۱۲ و ۹). بعد از تزریق لوزارتان (آنتاگونیست گیرنده  $AT_1$ ) به هسته مجاور بطنی، اثرات آنژیوتانسین II تزریق شده به ناحیه سپتال و مکانیسم تشنگی مهار شد (۱۳). بنابراین می‌توان چنین نتیجه گرفت که

آنژیوتانسین II روی اندام‌های مختلف دور بطنی مانند یک هورمون اثر کرده و مسیره‌های آنژیوتانسینی را فعال می‌کند. نتایج بررسی حاضر نیز نشان داد که تزریق درون بطنی (i.c.v) لوزارتان، آنتاگونیست گیرنده AT<sub>1</sub> آنژیوتانسین II میزان اخذ آب را در خرگوش‌ها به صورت معنی‌داری کاهش داد (۱۵ و ۱۴) پپتیدهای اوپیوئیدی اثرات مهاری و تحریکی بر جذب آب و نمک دارند و رهاسازی بسیاری از هورمون‌ها را از محور هیپوتالاموس-هیپوفیز تسهیل می‌کنند. اثرات پیچیده اوپیوئیدها بر رفتارهای نوشیدن بستگی به موقعیت آناتومیکی، مقدار مصرفی آنها و نوع گیرنده‌ای که تحت تأثیر قرار می‌گیرد، دارد (۱۳ و ۷)

نتایج پژوهش حاضر نیز بر این دلالت دارد که تزریق درون بطنی (i.c.v) مورفین آگونیست گیرنده  $\mu$  و هروئین آگونیست گیرنده  $\mu$  نوشیدن آب در خرگوش‌ها را کاهش می‌دهد. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که آگونیست‌های گیرنده‌های اوپیوئیدی  $\mu$  بیشتر از بقیه گیرنده‌های اوپیوئیدی رفتارهای مربوط به نوشیدن را مهار می‌کنند (۱۶). سیستم اوپیوئیدی بیشتر با اثر بر روی گیرنده‌های اوپیوئیدی مرکزی نسبت به گیرنده‌های محیطی نقش خود را ایفا می‌کند (۱۵). مورفین، اثر دوفازی بر فعالیت حرکتی دارد و در مقدار کم فعالیت حرکتی را افزایش و در مقدارهای بالاتر باعث کاهش فعالیت حرکتی می‌شود.

مطالعه‌ها حاکی از آن است که اوپیوئیدها با سیستم ایمنی نیز برهم کنش داشته و باعث تعدیل عملکرد آنها می‌شوند (۱۶ و ۱۳).

### نتیجه‌گیری

لوزارتان آنتاگونیست گیرنده آنژیوتانسین II با پاسخ‌های القاء شده به وسیله مورفین و هروئین تداخل اثر دارد.

با توجه به نتایج به دست آمده و مطالعه سایر محققان، تداخل عمل سیستم‌های آنژیوتانسینریژیک با اوپیوئیدریژیک و مواد مورفینی، نقش مهمی در کنترل مکانیسم اخذ آب و تعادل مایعات بدن دارد. مهار آنژیوتانسین II به وسیله لوزارتان اثر مهاری مورفین و هروئین بر اخذ آب را کاهش داده است. سیستم رنین- آنژیوتانسین از طریق آنژیوتانسین II و اثر بر کلیه‌ها (با انقباض عروق) و همچنین کورتکس آدرنال (با ترشح آلدسترون) و تأثیر بر رهاسازی هورمون آرژنین وازوپرسین در مکانیسم‌های نوشیدن دخالت دارد. تمام اثرات فوق الذکر به وسیله لوزارتان آنتاگونیست گیرنده (AT<sub>1</sub>) مهار می‌شود. سیستم اوپیوئیدی نیز از طریق اثر بر گیرنده‌های محیطی و مرکزی در تنظیم تعادل آب و الکترولیت‌ها مؤثر است و نقش اوپیوئیدها در تنظیم مکانیسم نوشیدن با آزادسازی هورمون آنتی‌دیورتیک در ارتباط است.

نتیجه کلی دلالت بر آن دارد که ارتباط متقابلی بین سیستم‌های آنژیوتانسینرژیک با سیستم اوپیوئیدرژیک و مواد مورفینی بر اخذ آب وجود دارد.

#### تقدیر و تشکر

این مطالعه حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس بود که با حمایت مالی آن واحد انجام شد.

**REFERENCES:**

1. Gyton A, Hall JE. Text book of medical physiology . 10<sup>th</sup> edition 2011.p 263-264, 276.
2. Carcoana OV, Hines RL. Is renal dose dopamine protective or therapeutic?. *Crit Care Clin* 1996; 12: 677–85.
3. Hideo K, Toshihiro I, Junji N, Katsuya H. Cellular mechanism of vasoconstriction induced by angiotensin II. *Circulation Research* 2003; 93: 1015.
4. Leung PS, Chan WP, Wong TP, Sernia C. Expression and localization of the renin-angiotensin system in the rat pancreas. *J Endocrinol* 1999; 160:13-9.
5. Habashi JP, Murphy NP, Lam HA, Chen Z, Pintar JE, Maidment NT. Heroin-induced locomotion and mesolimbic dopamine release is unchanged in mice lacking the ORL1 receptor gene. *Brain Res* 2002; 953(1-2): 276-80.
6. Gutkowska J, Strick DM, Pan L, McCann SM. Effect of morphine on urine output: possible role of atrial natriuretic factor. *Eur J Pharmacol* 1993; 242: 7–13.
7. Asternak GW. Insights into mu opioid pharmacology: The role of mu-opioid receptor subtype. *Life Sci* 2001; 68: 2213-9.
8. Leonard BL, Navakatikyan MA, Malpas S. Differential regulation of the oscillations in sympathetic nerve activity and renal blood flow following volume expansion. *Auton Neurosci* 2000; 83: 19–28.
10. John H, Bland LL, Die F. Thirst Physiological Aspects. London: Springer-Verlag; 2009; 149.
11. Linden J, Luz A, Miranda N, Pereira V. Inhibition of Water intake by central administration of IL-1 $\beta$  in rats: Role of the central Opioid system. *Neuropeptides* 2006; 40: 85-94.
12. Yamaguchi K, Watanabe K, Yamaya K. Evaluation for roles of nitric oxide generated in the anteroventral third ventricular region in controlling vasopressin secretion and cardiovascular system of conscious rats. *J Endocrinol* 2010; 143: 523–33 .
13. Wang D, Xiodochun S, Bohn L, Sadee W. Opioid receptor homo and hetrodimerization in living cell by quantitative bioluminescence resonance energy transfer. *Mol Pharmacol* 2010; 67: 2173-84.
14. Iovino M, Jasuinder C, Amer S. Neurologic effect of Losartan. *Journal E medicine* 2006; 319(3): 1027-36.
15. James G, Warner JR. Christopher metzger, losartan improves exercise tolerance in patients with diastolic dysfunction and a hypertensive response to exercise. *Journal of the American College of Cardiology* 1999; 33(6): 1677-84.
16. Zhang J, Snyder SH. Nitric oxide in the nervous system. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2000; 36: 213–33.

## Determining the Effects of Morphine, Heroin, and Losartan and the Interaction of each on Losartan in Water Homeostasis Mechanisms by the Kidney in Adult Male Rabbits

Foroohi F<sup>1</sup>, Zamani H<sup>1</sup>, Pooyanfar R<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Microbiology, Islamic Azad university, Shahre Qods Barnch, Tehran, Iran, <sup>2</sup> Department of Biology, Islamic Azad University, Arsanjan Branch, Arsanjan Iran

Received: 12 Jan 2013

Accepted: 9 Jan 2015

### Abstract:

**Background & aim:** Angiotensin II plays a key role in body fluid homeostasis. In the present study, the interaction of i.c.v. injection of morphine, heroin and losartan's material, opioidergic and angiotensinergic systems on water intake in male rabbits were investigated.

**Methods:** In the present experimental study, sixty-five male rabbits were divided into eight groups as follows: a control group without operation, control with surgical accompanying with cannula, the control surgery and cannulated with a saline injection, morphine (at doses of 5, 10 and 20 mg rabbit kg), heroin group (2.5, 5 and 10 mg/kg rabbit), losartan group (45, 90 and 180 mg kg rabbit), losartan (90 mg/kg rabbit) with morphine (5/10 kg rabbit), losartan (90 mg kg) and heroin (2.5 and 5 mg kg rabbits) were received. A cannula was used to ICV treatment in the right lateral ventricle of rabbits. After recovering the animals were deprived of water for 24 hours. The different drugs injected and the amount of drinking water was measured for one hour was measured. The gathered data were analyzed using one-way ANOVA and Tukey test.

**Result:** The results showed that Morphine (agonist of opioid's receptor, 10 µg/rabbit), Heroin (agonist of opioid's receptor, 5 µg/rabbit), Losartan (antagonist of Angiotensin II receptor, 90 µg/rabbit) decreased water intake. Blockade of Angiotensin II with losartan, attenuate the inhibitory effect of Morphin and Heroin. Renin- Angiotensin System can regulate water intake via its effect on vasoconstriction and secretion of AVP and Aldestrone. All of these effects will be blocked with Angiotensin II antagonist (losartan).

**Conclusion:** The Opioidergic system was influential in the adjustment of water and electrolyte balance through affecting peripheral and central receptors. The role of the Opioidergic system in regulation of drinking mechanisms was related to the secretion of Antiduretic hormone. According to the obtained results, a marked correlation was seen between angiogenesis systems, Opioidergic system and morphine (opioid) on water intake.

**Key words:** Morphine, heroin, losartan, Homeostasis Regulation, Opioid, Angiotensin II

---

\*Corresponding Author: Foroohi F, Department of Microbiology, University of Shahre Qods, Tehran, Iran

Email: F\_foroohi@ymail.com

Please cite this article as follows:

Foroohi F, Zamani H, Pooyanfar R. Determining the Effects of Morphine, Heroin, and Losartan and the Interaction of each on Losartan in Water Homeostasis Mechanisms by the Kidney in Adult Male Rabbits. *Armaghane-danesh* 2015; 20 (1): 66-77.