

اثرات محافظتی فنونیکسین ۱۴ با دیدگاه آسیب‌شناسی، در زخم تجربی

دوازدهه ایجاد شده بوسیله ایندومتاسین در رت

یاسر زندرجمی^۱، نگار پناهی^{۱*}، سعید حصارکی^۲، سیدحامد شیرازی بهشتی^۳ها

چکیده

Phoenixin-14 (PNX-14) یک نوروپپتید تازه شناسایی شده با اثرات ضد التهابی بالقوه در دستگاه گوارش است. در این مطالعه، اثر محافظتی PNX-14 در برابر تشکیل زخم دوازدهه ناشی از ایندومتاسین تجربی (IND) ارزیابی شد. سی و دو موش صحرایی نر نژاد Sprague-Dawley به طور تصادفی به چهار گروه کنترل منفی، IND (۷،۵ میلی گرم بر کیلوگرم ایندومتاسین زیر جلدی)، FAM (۷/۵ میلی گرم / کیلوگرم ایندومتاسین زیر جلدی و به دنبال آن ۴۰ میلیگرم بر کیلوگرم فاموتیدین داخل صفاقی)، و PNX-14 (۵،۷ mg/kg زیر جلدی ایندومتاسین و به دنبال آن ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم PNX-14 داخل صفاقی) تقسیم شدند. معیارهای نتیجه شامل ارزیابی ماکروسکوپی ضایعه دوازدهه و پارامترهای هیستوپاتولوژی بود. قسمتهای مشخص دوازدهه برداشت و در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت و رنگ آمیزی هماتوکسیلین و انوزین تهیه شد. درجه ماکروسکوپی ضایعات دوازدهه در گروه PNX-14 به طور قابل توجهی کوچکتر از گروه IND بود ($P < 0.001$). مولفه های ضایعات آسیب شناسی بافت به طور قابل توجهی در گروه IND افزایش داشت. قطر و عمق زخم و شدت التهاب در گروه PNX-14 در مقایسه با گروه IND به طور قابل توجهی کوچکتر بود ($P > 0.001$). از نظر کاهش التهاب از گروه FAM برتر بود. PNX-14 اثرات محافظتی قابل توجهی در برابر تشکیل زخم دوازدهه ناشی از IND نشان داد. این نتایج یک پیامد درمانی امیدوارکننده را برای PNX-14 در درمان اختلالات التهابی دستگاه گوارش نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: نوروپپتید فنونیکسین ۱۴، دوازدهه، ایندومتاسین، زخم، التهاب

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۲/۸

مقدمه

نوروپپتید (PNX) Phoenixin در سال ۲۰۱۳ در محور روده-مغز با دو ایزوform فعال فنونیکسین ۱۴ و فنونیکسین ۲۰ کشف شد. فنونیکسین بین چندین گونه، از جمله انسان

جوندگان، در یک ساختار بسیار حفاظت شده مشترک است. اوایل فنونیکسین به عنوان یک پپتید تولید مثلی شناسایی شد، اما بعدها به عنوان یک پپتید پلیپتروپیک روده-مغز با چندین نقش فیزیولوژیکی مانند مهار درد احشایی، القای اضطراب، بهبود حافظه و آقای خارش شناخته شد (۱). مشخص شده که فنونیکسین توانایی دارد که بدن را در برابر التهاب ناشی از لیپولی ساکارید باکتری های گرم منفی حفاظت کند (۲). بیماری های التهابی روده (IBD) گروهی از اختلالات التهابی مزمن روده ای با سیر بالینی عودکننده و فروکش کننده هستند که دو زیر گروه اصلی شامل بیماری کرون (Crohn's disease) و کولیت اولسراتیو (Ulcerative Colitis) دارد. با وجود روش های درمانی جدید، هنوز زیرمجموعه ای از بیماران یا به درمان پاسخ نمی دهند یا به مرور زمان پاسخ خود را از دست می دهند. بنابراین، شناسایی گزینه های درمانی جدید از ارزش قابل توجهی برخوردار است (۳). اگرچه IBD هنوز به خوبی شناخته نشده است، اما به تعاملات میزبان-میکروبی در افراد دارای استعداد ژنتیکی نسبت داده شده است که باعث ایجاد یک پاسخ ایمنی ناهنجار به میکروبیوتای روده می شود. علاوه بر این، مشخص شده است که میکروبیوتا، سیستم عصبی و هورمون های روده با هم مرتبط هستند (۴). وانگ و همکاران گزارش دادند که آستروسیت های موش بوسیله فنونیکسین ۱۴ در برابر آسیب سلولی و التهاب ناشی از LPS محافظت می شوند (۵). از آنجایی که

*- گروه علوم پایه، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران-panahi@srbiau.ac.ir

۲- گروه پاتوبیولوژی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

۳- دانشکده دامپزشکی، واحد کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

دریافت کردند. گروه دوم IND بود که بمدت دو روز متوالی ایندومتاسین زیرجلدی با دوز ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم دریافت کردند. گروه سوم FAM یا کنترل بود که علاوه بر دو روز متوالی ایندومتاسین زیرجلدی با دوز ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، داروی فاموتیدین داخل صفاقی با دوز ۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم بمدت سه روز متوالی دریافت کردند. گروه چهارم PNX-14 که دو روز متوالی ایندومتاسین زیرجلدی با دوز ۷/۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم، و سپس داروی PNX-14 داخل صفاقی با دوز ۵۰ میکروگرم بر کیلوگرم بمدت سه روز متوالی دریافت کردند.

آسیب شناسی (پاتولوژی)

ضایعات آسیب شناسی بصورت مشاهدات و درجه بندی ظاهری (ماکروسکوپی) و میکروسکوپی بود. پس از تهیه عکس از ظاهر مخاط دوازدهه، قسمتهای مشخص آن برداشت و در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت و لام با رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین تهیه شد. درجه بندی ضایعات ماکروسکوپی دودنوم بصورت عدم مشاهده تغییرات سروزی و مخاطی (درجه صفر)، پرخونی و خونریزی پتشیال (درجه ۱)، اروزیون مخاطی کانونی به اضافه زخم (درجه ۲)، اروزیون مخاطی کانونی به اضافه زخم، و پرخونی (درجه ۳) و زخم‌های متعدد مخاطی کوچکتر از ۲ سانتی متر، به علاوه درگیری سروز (درجه ۴) و زخم‌های متعدد مخاطی بزرگتر از ۲ سانتی متر، به علاوه درگیری سروز (درجه ۵) طبقه بندی گردید (۱۰). همچنین درجه بندی میکروسکوپی نیز بر اساس معیارهای عنوان شده در جدول شماره ۱ انجام شد.

محاسبه داده‌ها با نرم افزار Graph pad Prism به روش آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون کروسکال-والیس انجام گردید.

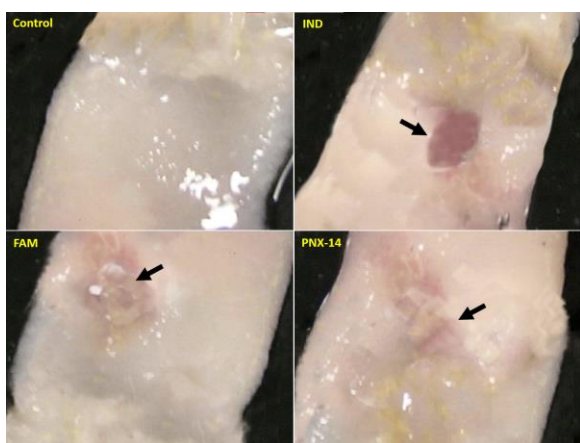
سطح فئونیکسین پلازما در چاقی افزایش می‌یابد، احتمالاً تولید موضعی آن در سلول‌های میوکارد مهار می‌شود. ناتوانی قلب در افزایش ترشح فئونیکسین که در ایسکمی دیده شده است، خطر آسیب قلبی را در افراد چاق افزایش خواهد داد (۶). یک مطالعه حیوانی اخیراً منتشر شده نشان داد که فئونیکسین قادر است کبد موش‌ها را در برابر ضایعات کبد چرب غیرالکلی ناشی از رژیم غذایی پرچرب محافظت کند. همچنین فئونیکسین توانست سطوح خونی آلانین، آسپاراتات آمینوترانسفرازها، کلسترول و تری گلیسیرید را در کبد چرب غیرالکلی کاهش دهد و همچنین رسوب چربی در کبد را نیز کم کند (۷). سطح فئونیکسین خون در بیماران بی‌اشتهایی دچار سوءتغذیه کاهش و در طول جبران گرسنگی بدن افزایش می‌یابد (۸). بطور کلی اثبات شده است که فئونیکسین نه تنها سیستم تولید مثل را تنظیم می‌کند، بلکه اثرات ضد اضطراب، ضد التهابی و محافظ سلولی نیز دارد. علاوه بر این، در رفتار، مصرف غذا، ادراک حسی، حافظه و متابولیسم انرژی نقش دارد. اثرات فئونیکسین بر روی قلب، تخمدان‌ها، بافت چربی و جزایر پانکراس نیز دیده شده است (۹). این بررسی در ادامه کار دیگران بر این است که اثرات حفاظتی فئونیکسین را بر زخم روده ناشی از ایندومتاسین نشان دهد.

مواد و روش کار

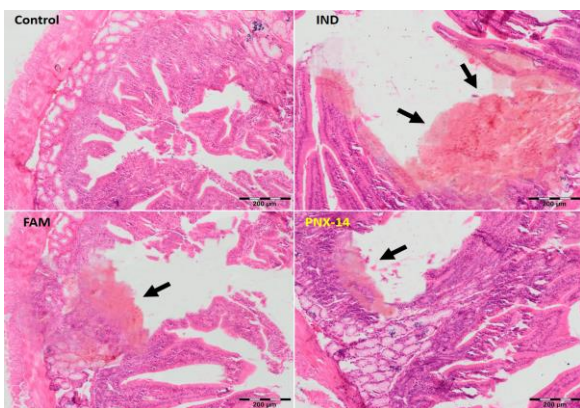
حیوانات و طراحی مطالعه

در مجموع ۳۲ موش صحرایی نر بالغ نژاد اسپراگ دالی با میانگین وزنی ۲۲۰ گرم از مرکز پاستور تهیه شد. به موش‌ها به مدت یک هفته رژیم غذایی استاندارد داده شد و در شرایط دمایی ۲۴ درجه با ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری شدند. موش‌ها با استفاده از روش تصادفی ساده در چهار گروه هشت سری قرار گرفتند. گروه اول یا گروه شاهد (مایع بی‌کربنات سدیم ۰/۱ میلی‌لیتر در ۱۰۰ گرم) را به مدت دو روز متوالی و با فاصله ۲۴ ساعت زیر جلدی

وسعت زیادتر از همه گروه‌های تیمار دیده شد. ادم، اکسودای شدید فیبرینی و ارتشاح انواع سلول‌های التهابی در لامینا پروپریا و زیر مخاط مشهود بود. در روده گروه PNX-14، علاوه بر کاهش ادم و خونریزی شاهد کاهش سطح زخم نیز بودیم. این بهبود در مقایسه با گروه FAM معنی دار نبود که نشانه خوب بدن روند بهبودی در هر دو گروه FAM و PNX-14 است (نگاره ۳ و ۲).



نگاره ۱- مخاط روده گروه‌های مختلف تحقیق. همانطور که مشاهده می‌شود دوازدهه گروه IND از بیشترین وسعت زخم با رنگ تیره رنج می‌برد. در حالیکه گروه درمان کمی زخم کوچکتر با بهبود بهتر از گروه FAM دارد.



نگاره ۲- برش بافتی زخم روده گروه‌های مختلف تحقیق. همانطور که مشاهده می‌شود دوازدهه گروه IND دارای بیشترین وسعت زخم با اکسودای فیبرینی سطحی است. در حالیکه گروه درمان بوضوح زخم کوچکتر با بهبود بهتر از گروه FAM دارد.

جدول ۱. درجه بندی ضایعات میکروسکوپی مخاط روده (۱۱)

درجه	ضایعه
۰	طبیعی
۱	نکروز کانونی نوک پرزها یا سلولهای پوششی سطحی بدون انفیلتراسیون سلولی التهابی
۲	نکروز نوک پرزها و/یا نکروز سطحی مخاط همراه با نفوذ سلول های التهابی
۳	نکروز ضخامت کامل مخاط با نفوذ سلول های التهابی
۴	نکروز ضخامت کامل مخاط و زیر مخاط با نفوذ سلول های التهابی
۵	نکروز ضخامت کامل مخاط، زیر مخاط و دیواره عضلانی همراه با نفوذ سلول های التهابی
۶	نکروز تمام ضخامت مخاط، زیر مخاط و دیواره عضلانی همراه با سوراخ شدن و خونریزی

نتایج

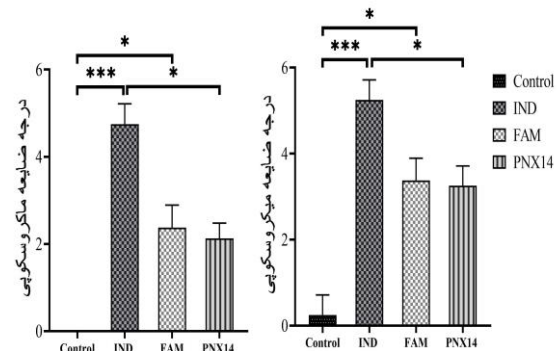
ارزیابی ماکروسکوپی دوازدهه

در دوازدهه گروه IND علاوه بر پرخونی، ضایعه زخمی واضحی به ابعاد میانگین 0.7×1.2 سانتی متر بوجود آمد (نگاره ۱). میزان متوسط زخم در هر دو گروه درمانی FAM و PNX-14 بطور معنی‌داری ($p < 0.001$) کمتر از گروه IND بود (نمودار ۱). با این حال، در دوازدهه گروه شاهد هیچ ضایعه‌ای مشاهده نشد. درجه زخم بین دو گروه درمانی FAM و PNX-14 تفاوت معنی‌داری نداشت ($p < 0.39$).

نتایج میکروسکوپی آسیب‌شناسی

در روده گروه شاهد، ساختمان طبیعی لامینا پروپریا و غدد لیبرکوهن و ویلی‌ها دست نخورده بودند و سلول‌های استوانه‌ای سطحی و نیز جامی شکل طبیعی داشتند. در روده گروه IND نکروز اپیتلیوم و ایجاد زخم و خونریزی با

PNX-14 سیستم تولید مثل ترشح LH را تقویت، چرخه فحلی را کنترل، بلوغ تخمک را تحریک و تعداد تخمک های تخمک گذاری شده را افزایش می‌دهد. علاوه بر اثرات PNX-14 بر روی سیستم عصبی مرکزی و تولید مثل، اثرات ضد اضطراب، ضد التهابی و محافظ سلولی آن نیز در چندین تحقیق نشان داده شده است (۹). با اینکه اثر محافظتی نوروپپتید PNX-14 با دیدگاه آسیب شناسی میکروسکوپی در مورد التهاب روده در تحقیقات قبلی دیده نشده است، ولی داده‌های تجربی از وجود یک ارتباط عصبی بین سیستم عصبی گوارشی و مرکزی و نقش واسطه‌ای نوروپپتیدی در این ارتباط دیده شده است (۱۴، ۱۵). در این رابطه، مطالعات متعددی نشان داده است که اختلالات روانی در بیماران IBD شیوع بیشتری دارد و استرس به تشدید علائم IBD نسبت داده می‌شود. این ارتباط دو جهته در محور روده تا حدی از طریق نوروپپتیدها دستکاری می‌شود (۱۶، ۱۷). تغییر فلور میکروبی یا میکروبیوتای (Microbiota) روده با چندین اختلال مانند IBD مرتبط است. در واقع ثابت شده است که نوروپپتیدها به عنوان واسطه در تنظیم محور میکروبیوتا- روده-مغز (۱۳، ۱۸) و تعدیل ایمنی شناخته می‌شوند (۱۹). مولکول نسفاتین-۱ (Nesfatin-1)، یک نوروپپتید تاثیرگذار در محور روده-مغز است که علاوه بر اثرات ضد التهابی، محافظت عصبی و ضد آپوپتوزی، دارای اثرات محافظت کننده در برابر القای کولیت در مدل تجربی نیز است (۲۰). پالاس و همکاران نشان دادند که بیان و تولید نوروپپتید PNX-14 در هیپوتالاموس موش به شدت با نسفاتین-۱ مرتبط است و یک رابطه عملکردی پایاپای بین این دو نوروپپتید دیده می‌شود (۲۱). مطالعه حاضر نشان می‌دهد که نوروپپتید PNX-14، مشابه نسفاتین-۱، دارای اثرات محافظتی با شواهد بافت شناختی در کاهش دادن آماس، آروزیون و زخم روده است که نشان دهنده ارتباط



نمودار ۱- نمودارهای مقایسه ای ماکروسکوپی و میکروسکوپی در زخم روده گروه های مختلف تحقیق. در هر دو حالت تفاوت معنی داری بین گروه های فونکسین و ایندومتاسین دیده می‌شود. (ns: Non significant; *: P<0.03; **: P<0.002; ***: P<0.0002; ****: P<0.0001).

بحث

در این مطالعه، ما اثر محافظتی PNX-14 را در برابر زخم اثنی عشر ناشی از ایندومتاسین در مدل آزمایشگاهی بررسی کردیم. با توجه به مشاهدات ماکروسکوپی، شدت زخم اثنی عشر در هنگام تجویز PNX-14 به طور قابل توجهی کاهش یافت. در یک مطالعه سطح سایتوکین های التهابی، از جمله IL-1 β ، TNF- α ، IL-6، و IL-12، در نمونه های سرمی موش های دریافت کننده PNX-14 به طور قابل توجهی کمتر از موش هایی بود که ایندومتاسین دریافت کردند. علاوه بر این، محتوای اکسیداتیو (فعالیت MDA و MPO) در گروه PNX-14 به طور قابل توجهی کمتر بود، در حالی که محتوای آنتی اکسیداتیو (SOD و فعالیت کاتالاز) به طور قابل توجهی بیشتر بود. در آن مطالعه مشاهده شد که مهار آزادسازی سایتوکاین های التهابی و افزایش فعالیت کاتالاز در گروه دریافت کننده فاموتیدین بطورمعنی داری کمتر از گروه دریافت کننده PNX-14 بود (۱۲). تا به امروز، چندین نقش بالقوه برای PNX-14 پیشنهاد شده است. سیستم عصبی مرکزی به بهبود تشخیص حافظه و کاهش اختلال حافظه نسبت داده شده است (۱۳).

امیدوارکننده‌ای را برای PNX-14 در سیستم گوارشی با پیامدهای درمانی اثربخش در اختلالات التهابی دستگاه گوارش مانند IBD نشان می‌دهد.

تشکر و قدردانی

این اثر توسط واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران حمایت شده است. از مهندس عابدی (کارشناس آزمایشگاه دانشکده دامپزشکی) برای تهیه برش‌ها و رنگ آمیزی بافتی قدردانی می‌شود.

فهرست منابع

1. Kalkan Ö F, Şahin Z, Öztürk H, Keser H, Aydın-Abidin S, Abidin İ. Phoenixin-14 reduces the frequency of interictal-like events in mice brain slices. *Exp Brain Res.* 2021;239(9):2841-9.
2. Wang J, Zheng B, Yang S, Tang X, Wang J, Wei D. The protective effects of phoenixin-14 against lipopolysaccharide-induced inflammation and inflammasome activation in astrocytes. *Inflamm Res.* 2020;69(8):779-87.
3. Hazel K, O'Connor A. Emerging treatments for inflammatory bowel disease. *Ther Adv Chronic Dis.* 2020;11:2040622319899297.
4. Singh A, Zapata RC, Pezeshki A, Reidelberger RD, Chelikani PK. Inulin fiber dose-dependently modulates energy balance, glucose tolerance, gut microbiota, hormones and diet preference in high-fat-fed male rats. *The Journal of nutritional biochemistry.* 2018;59:142-52.
5. Mai N, Prifti V, Kim M, Halterman MW. Characterization of neutrophil-neuronal co-cultures to investigate mechanisms of post-ischemic immune-mediated neurotoxicity. *Journal of neuroscience methods.* 2020;341:108782.
6. Rocca C, Scavello F, Granieri M, Pasqua T, Amodio N, Imbrogno S, et al. Phoenixin-14: detection and novel physiological implications in cardiac modulation and cardioprotection. *Cellular and molecular life sciences.* 2018;75(4):743-56.

عملکردی بین این دو پپتید است. اخیراً اثر ضد التهابی نوروپپتید PNX-14 در آستروسیت‌ها در مطالعه وانگ و همکاران نشان می‌دهد که پیش‌درمانی کشت آستروسیت‌های موش با نوروپپتید PNX-14 نه تنها می‌تواند منجر به کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی IL-1 β و IL-18 شود، بلکه همزمان توانست تولید گونه‌های اکسیژن فعال را نیز سرکوب کند. بر این اساس، محققان نقش تاثیرگذاری را برای نوروپپتید PNX-14 در درمان التهاب عصبی پیشنهاد کردند (۲). در مطالعه حاضر، مکمل حاوی نوروپپتید PNX-14 شدت ضایعات ماکروسکوپی و میکروسکوپی موجود در اثنی عشر ناشی از ایندومتاسین را کاهش داد. این مشاهدات نقش محافظتی را برای PNX-14 در برابر التهاب روده نشان می‌دهد که می‌تواند در مدیریت اختلالات التهابی دستگاه گوارش مانند IBD مفید باشد. با توجه به مطالعه حاضر، نوروپپتید PNX-14 توانست در ملایم‌تر کردن چندین شاخص ضایعات بافتی التهاب دوازدهه، از جمله سطح زخم، شدت ادم و پرخونی، میزان نکروز بافت پوششی و افتادن آنها و نیز عمق زخم تا لایه‌های زیرتر را نسبت به داروی فاموتیدین تنها بهتر بهبود بخشید. این مشاهدات بیانگر نقش محافظت‌کنندگی نوروپپتید PNX-14 به عنوان یک عامل مدیریت‌کننده شرایط التهابی دستگاه گوارش بویژه هنگام استفاده از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی است. مطالعات تکمیلی آینده برای روشن کردن اثر ضد التهابی PNX-14 های مختلف دیگر در سیستم گوارشی، چه در مدل‌های حیوانی و چه در انسان، مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

مکمل PNX-14 به طور قابل توجهی از تشکیل زخم اثنی عشر ناشی از ایندومتاسین جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، اثرات پیشگیرانه PNX-14 در دیدگاه آسیب‌شناسی نسبت به گروه FAM بهتر بود. این مشاهدات نقش ضد التهابی

7. Yang F, Huang P, Shi L, Liu F, Tang A, Xu S. Phoenixin 14 inhibits high-fat diet-induced non-alcoholic fatty liver disease in experimental mice. *Drug Design, Development and Therapy*. 2020;14:3865.
8. Pałasz A, Tyszkiewicz-Nwafor M, Suszka-Świtek A, Bacopoulou F, Dmitrzak-Węglarz M, Dutkiewicz A, et al. Longitudinal study on novel neuropeptides phoenixin, spexin and kisspeptin in adolescent inpatients with anorexia nervosa—association with psychiatric symptoms. *Nutritional neuroscience*. 2021;24(11):896-906.
9. Billert M, Rak A, Nowak KW, Skrzypski M. Phoenixin: More than Reproductive Peptide. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):8378.
10. Haber MM, Lopez I. Gastric histologic findings in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated gastric ulcer. *Mod Pathol*. 1999;12(6):592-8.
11. Rao SS, Joffe SN. Histological grading and sequential morphological changes during the production of acute duodenal ulcers. *Br J Exp Pathol*. 1979;60(4):411-6.
12. Zandeh-Rahimi Y, Panahi N, Hesaraki S, Shirazi-Beheshtiha SH. Protective Effects of Phoenixin-14 Peptide in the Indomethacin-Induced Duodenal Ulcer: An Experimental Study. *Int J Pept Res Ther*. 2022;28(1):43.
13. Schalla MA, Stengel A. Phoenixin-A Pleiotropic Gut-Brain Peptide. *Int J Mol Sci*. 2018;19.(7)
14. Sinagra E, Utzeri E, Morreale GC, Fabbri C, Pace F, Anderloni A. Microbiota-gut-brain axis and its affect inflammatory bowel disease: Pathophysiological concepts and insights for clinicians. *World J Clin Cases*. 2020;8(6):1013-25.
15. Houser MC, Tansey MG. The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis? *npj Parkinson's Disease*. 2017;3(1):3.
16. Maaser C, Langholz E, Gordon H, Burisch J, Ellul P, Ramirez VH, et al. European Crohn's and Colitis Organisation Topical Review on Environmental Factors in IBD. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2016;11(8):905-20.
17. Wei P, Keller C, Li L. Neuropeptides in gut-brain axis and their influence on host immunity and stress. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2020;18:843-51.
18. Hansen JJ, Sartor RB. Therapeutic Manipulation of the Microbiome in IBD: Current Results and Future Approaches. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2015;13(1):105-20.
19. Chen WC, Liu YB, Liu WF, Zhou YY, He HF, Lin S. Neuropeptide Y Is an Immunomodulatory Factor: Direct and Indirect. *Front Immunol*. 2020;11:580378.
20. Ozturk CC, Oktay S, Yuksel M, Akakin D, Yarat A, Kasimay Cakir O. Anti-inflammatory effects of nesfatin-1 in rats with acetic acid - induced colitis and underlying mechanisms. *J Physiol Pharmacol*. 2015;66(5):741-50.
21. Pałasz A, Rojczyk E, Bogus K, Worthington JJ, Wiaderkiewicz R. The novel neuropeptide phoenixin is highly co-expressed with nesfatin-1 in the rat hypothalamus, an immunohistochemical study. *Neuroscience Letters*. 2015;592:17-21.