فصلنامه علمی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۵۹، دوره ۱۵، شماره ۳، تابستان۱۴۰۱، صفحه ۲۷ تا ۳۶
Qjaphd.sinaweb.net ISSN: ۱۷۳۵-۹۸۸۰

اثرات هم‌افزایی نورآدرنالین، سروتونین و اکسی‌توسین با نسفاتین در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی

تکرخ اشتری تواندشتی[۱]، **مرتضی زنده‌دل**[۲]، مهدی رهنما[۳]، شاهین حسن‌پور[۴]، معصومه اصل روستا[۵]

۱- دانشجوی دکتری گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.
۲- استاد بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران. نویسنده مسئول: zendedel@ut.ac.ir
۳- دانشیار گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.
۴- استادیار بخش فیزیولوژی، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران، تهران، ایران
۵- استادیار گروه فیزیولوژی، واحد زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، زنجان، ایران.

تاریخ دریافت:۱۴۰۱/۰۲/۱۴ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۵/۲۴**

چکیده

زمینه و هدف: تعدیل اشتها مجموعه‌ای از مکانیسم‌های پیچیده فیزیولوژیک است که نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی را تحت‌تأثیر قرارمی‌دهد. نورآدرنالین، سروتونین و اکسی‌توسین نقش مهمی در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان دارند. از طرفی نسفاتین اخذ غذا در پرندگان را کاهش‌می‌دهد. مطالعه حاضر به‌منظور بررسی اثرات سینرژیست نورآدرنالین، سروتونین و اکسی-توسین با نسفاتین بر رفتار تغذیه‌ای در جوجه‌های گوشتی 5 روزه صورت‌گرفته‌است.

مواد و روش ها: تعداد ۱۴۴ جوجه به‌طور تصادفی در سه گروه آزمایشی تقسیم‌شدند. هر آزمایش شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار بود. در همه آزمایش‌ها، پرندگان پس از ۳ ساعت محرومیت غذایی تزریق داخل بطنی مغزی محلول رقیق‌کننده یا محلول دارویی را دریافت‌کردند. مصرف غذا بر اساس درصد وزن بدن اندازه‌گیری‌شد. در آزمایش اول: سرم فیزیولوژی، نورآدرنالین، نسفاتین و نورآدرنالین به همراه نسفاتین تزریق‌شد. در آزمایش دوم: سرم فیزیولوژی، سروتونین، نسفاتین و سروتونین همراه با نسفاتین تزریق‌شد. در آزمایش سوم: سرم فیزیولوژی، اکسی‌توسین، نسفاتین و اکسی‌توسین به‌همراه نسفاتین تزریق‌شد.

نتایج: نتایج نشان‌داد که تزریق همزمان نورآدرنالین و نسفاتین، سروتونین و نسفاتین و همچنین اکسی‌توسین و نسفاتین به کاهش معنی‌دار اخذ غذا منجرشد ($P < ۰/۰۵$)

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، احتمالاً یک اثر سینرژیستی بین نورآدرنالین، سروتونین و اکسی‌توسین با نسفاتین در کنترل اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی وجوددارد.

واژگان کلیدی: اخذ غذا، نورآدرنالین، سروتونین، اکسی‌توسین، نسفاتین، جوجه.

مقدمه

تعدیل اشتها یک پدیده فیزیولوژیک پیچیده است که از ادغام سیگنال‌های مختلف مرکزی و محیطی در سیستم اعصاب مرکزی ساخته‌شده‌است.

بخش‌های مختلف سیستم اعصاب مرکزی مانند هیپوتالاموس، هسته اکومبنس و هسته منزوی بر تعدیل اشتها تأثیردارند (۱). مکانیسم‌های مغزی توسط میانجی‌های عصبی، مصرف غذا در هیپوتالاموس را کنترل‌می‌کنند (۲). نشان‌داده‌شده‌است که میانجی‌ها در سیستم اعصاب مرکزی، نقش‌های مختلف تحریکی، مهاری و تعدیلی به‌منظور تنظیم رفتارهای مختلف فیزیولوژیک از جمله ادراک، لذت، هیجان، حافظه و یادگیری را دارند. قابل‌ذکر است که اشتها توسط یک شبکه نورونی وسیع از طریق میانجی‌های عصبی تنظیم‌می‌شود. برخی از میانجی‌های عصبی مصرف غذا را در پرندگان کاهش‌می‌دهند، در حالی که برخی دیگر آن را افزایش‌می‌دهند (۳). با توجه به اهمیت مصرف مواد غذایی در چندین فرآیند فیزیولوژیکی مانند رشد، ایمنی، و تولید مثل، درک اثر میانجی‌های عصبی بر مصرف غذا یکی از زمینه‌های جالب مطالعه در دهه‌های گذشته‌بوده‌است. همچنین، تعامل بین این میانجی‌ها یک زمینه تحقیقاتی قابل‌توجه در حوزه تنظیم اخذ غذا است. نسفاتین-۱ نوعی پپتید وابسته به اشتهاست که در نواحی مختلفی از هیپوتالاموس (که مراکز کنترل رفتار تغذیه ای هستند) قراردارد و رهایش نسفاتین-۱ در آن‌ها می‌تواند اشتها را تحت‌تأثیر قراردهد. افزایش ترشح نسفاتین-۱ در نواحی مذکور در هیپوتالاموس موجب کاهش اشتها می‌شود (۲). در ارتباط با نقش نورآدرنالین در تنظیم اشتها، دستکاری‌های فارماکولوژیک که منجر به افزایش نورآدرنالین در سیستم عصبی می‌شود می‌تواند سبب افزایش یا کاهش دریافت غذا شود که بستگی به منطقه‌ای از مغز دارد که نورآدرنالین در آن افزایش می‌یابد (۵-۳). در یک بررسی مشخص‌شد که تحریک گیرنده‌های آلفا-۱ در هسته مجاور بطنی در موش‌ها سبب کاهش اشتها و دریافت غذا می‌شود در حالی که تحریک گیرنده آلفا-۲ سبب تحریک دریافت غذا می‌شود (۵). بر اساس مطالعات قبلی مشخص‌شده‌است که نورآدرنالین از طریق تحریک گیرنده آلفا-۲ در جوجه‌های تخم‌گذار سبب افزایش اشتها و دریافت غذا می‌شود (۴). همچنین از طریق گیرنده بتا-۲ اثرات ضد اشتها را در جوجه‌های گوشتی اعمال‌می‌کند (۵-۷). سروتونین یک میانجی عصبی مونو آمینی است که ۹۰ درصد میزان آن در بدن در سلول انتروکرومافین روده یافت‌می‌شود و در تنظیم حرکات روده‌ها اهمیت دارد اما حدود ۲۰ درصد آن نیز در نورون‌های سروتونرژیک موجود در دستگاه اعصاب مرکزی ساخته‌شده و در تنظیم اعمال مختلفی از جمله خلق‌وخوی، اخذ غذا، اشتها، خواب، انقباض عضلانی و برخی از عملکردهای شناختی مثل حافظه و یادگیری دخالت‌دارد. گیرنده‌های سروتونرژیک که در تحقیقات مختلف فعالیت آن‌ها در کنترل رفتار تغذیه‌ای بررسی‌شده، شامل $5HT_{2C}$ ،$5HT_{1B}$ ،$5HT_{2A}$ و $5HT_{1A}$ می‌باشند. در مطالعه‌ای نشان‌داده‌شده‌است که تزریق داخل بطن مغزی سروتونین سبب کاهش اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی می‌گردد (۸). اکسی‌توسین یک پپتید متشکل از ۹ اسید امینه است و در هیپوتالاموس ساخته‌می‌شود سپس از طریق بخش خلفی غده هیپوفیز به جریان خون آزاد می‌شود. اکسی‌توسین به‌عنوان یک هورمون دارای اعمال محیطی می‌باشد و به‌عنوان یک نوروترانسمیتر در سیستم اعصاب مرکزی نیز نقش دارد. بر اساس مطالعات انجام‌شده، تزریق داخل بطنی مغزی اکسی‌توسین در پستانداران و پرندگان سبب مهار دریافت غذا می‌شود (۹،۱۰). در یک تحقیق اکسی‌توسین به‌صورت داخل بطنی مغزی در

پرندگان تزریق‌شد و رفتارهای تغذیه‌ای و حرکتی آن‌ها بررسی‌شد. مشاهده‌شد که این پپتید سبب کاهش اخذ غذا و زمان صرف‌شده برای دریافت غذا به‌صورت وابسته به دوز می‌شود. تمام مطالب فوق نشان‌دهنده تأثیر نورآدرنالین، سروتونین، اکسی‌توسین و نسفاتین بر اخذ غذا می‌باشد اما درخصوص ارتباط بین آن‌ها بر کنترل اخذ غذا در جوجه‌ها و اثرات سینرژیستی احتمالی آن‌ها تا به حال مطالعه‌ای انجام‌نشده‌است. لذا مطالعه حاضر به‌منظور ارزیابی و آشکارسازی اثرات سینرژیستی نورآدرنالین، سروتونین و اکسی‌توسین با نسفاتین در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد انجام‌گرفته‌است.

مواد و روش ها

نگهداری جوجه‌ها

این مطالعه در ۳ مرحله آزمایش بر روی ۱۴۴ قطعه جوجه گوشتی ۵ روزه خریداری‌شده از شرکت ماهان (ایران) انجام‌شد (هر مرحله آزمایش شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار با ۱۲ قطعه جوجه در هر گروه بود). جوجه‌ها در دمای ۱±۳۰ (گرمای الکتریکی) و رطوبت ۵±۵۰٪ درصد و نور ۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا (جیرهٔ استارتر استاندارد ۲۱٪ پروتئین خام و ۲۸۵۰ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم انرژی قابل متابولیزه، شرکت چینه تهران، ایران) نگهداری‌شدند. کلیهٔ مراحل نگهداری، جابه‌جایی، تزریق، انجام آزمایش روی جوجه‌ها و جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا) و همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان انجام‌گرفته‌است. در هر مرحله از آزمایش ابتدا جوجه‌های یکروزه به مدت ۳ روز به‌صورت گروهی و سپس به مدت ۲ روز در قفس‌های انفرادی که دارای دانخوری و آبخوری مجزا بودند، نگهداری‌شدند. برای انجام آزمایش‌ها، جوجه‌ها همواره تا ۳ ساعت قبل از انجام تزریقات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و اما ۳ ساعت قبل از انجام اولین تزریق از اخذ غذا محروم‌شدند و در تمام طول آزمایش به آب تازه دسترسی داشتند.

داروهای مصرفی

داروهای مصرفی شامل نورآدرنالین، سروتونین، اکسی‌توسین و نسفاتین بود. این داروها در دی‌متیل سولفوکساید حل‌شده و سپس با سالین ۰/۸۵ ٪ حاوی اوانس بلو ۰/۱٪ به نسبت ۱:۲۵۰ رقیق‌شدند. دی متیل سولفوکساید با غلظت استفاده‌شده در این مطالعه دارای اثر سمیت سلولی نمی‌باشد (۱۱). در تمامی گروه‌های آزمایشی از سرم فیزیولوژی به‌همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در تزریق داخل بطنی مغزی به‌عنوان گروه کنترل استفاده‌شد. تمام داروهای مصرفی از شرکت سیگما آمریکا تهیه‌شد. همچنین، تمام دوزهای دارو ها بر اساس مطالعات قبلی تعیین‌شده‌است.(۸-۱۴)

روش تزریق داخل بطنی مغزی

جهت تزریق داخل بطن مغزی در جوجه‌ها، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله آکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه است، نگه‌داشته‌می‌شود و سطح جمجمه موازی با سطح میز کار است (۱۵). یک سوراخ در کلیشه تعبیه‌شده و کلیشه بلافاصله بر روی جمجمه در ناحیه بطن راست قرارمی‌گیرد. سپس مواد مورد نظر با استفاده از سرنگ هامیلتون از طریق سوراخ ایجادشده در بطن تزریق‌می‌شوند (۱۶). سر سوزن تنها به اندازه ۴ میلی‌متر در پوست و جمجمه فرومی‌رود. این پروسه در جوجه‌ها استرس‌زا نیست (۱۷). حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر می‌باشد. بلافاصله بعد از تزریق جوجه‌ها به قفس برگردانده‌می‌شوند و آزادانه به آب و

غذا دسترسی دارند. سپس میزان اخذ غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری می‌شود. همچنین اخذ غذا به‌عنوان درصدی از وزن بدن بیان‌می‌گردد تا تأثیر تفاوت وزن بین جوجه‌ها بر میزان اخذ غذا به حداقل برسد. در پایان هر مرحله از آزمایش، جوجه‌ها با روش پیچاندن سریع گردن یوتانایز می‌شوند و محل تزریق بررسی‌می‌شود. تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ در بطن جانبی دیده‌می‌شود آنالیزمی‌شود. زیرا رنگ اوانس بلو ۰/۱ درصد در نرمال سالین ۰/۸۵ ٪، به‌عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده‌می‌شود و دیگر داروهای مد نظر یا در آن حل‌می‌شوند و یا در آن رقیق می‌شوند.

طراحی آزمون و اندازه‌گیری اخذ غذای تجمعی

آزمایش اول شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل بطنی مغزی سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی نورآدرنالین با دوز ۳۷/۵ نانومول، گروه (ج) تزریق داخل بطنی مغزی نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی نورآدرنالین به همراه نسفاتین بود. آزمایش دوم شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل بطنی مغزی سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی سروتونین به میزان ۲/۵ میکروگرم، گروه (ج) تزریق داخل بطنی مغزی نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی سروتونین به همراه نسفاتین بود. آزمایش سوم شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل بطنی مغزی سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی اکسی‌توسین به میزان ۲/۵ میکروگرم، گروه (ج) تزریق داخل بطنی مغزی نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی اکسی‌توسین به همراه نسفاتین بود. (جدول ۱).

جدول ۱- گروه‌های آزمایشی

گروه	الف	ب	ج	د
آزمایش اول	گروه کنترل	نورآدرنالین ۳۷/۵ نانومول	نسفاتین ۱۰ نانوگرم	**نورآدرنالین به همراه نسفاتین**
آزمایش دوم	گروه کنترل	سروتونین ۲/۵ میکروگرم	نسفاتین ۱۰ نانوگرم	**سروتونین به همراه نسفاتین**
آزمایش سوم	گروه کنترل	اکسی‌توسین ۲/۵ میکروگرم	نسفاتین ۱۰ نانوگرم	**اکسی‌توسین به همراه نسفاتین**

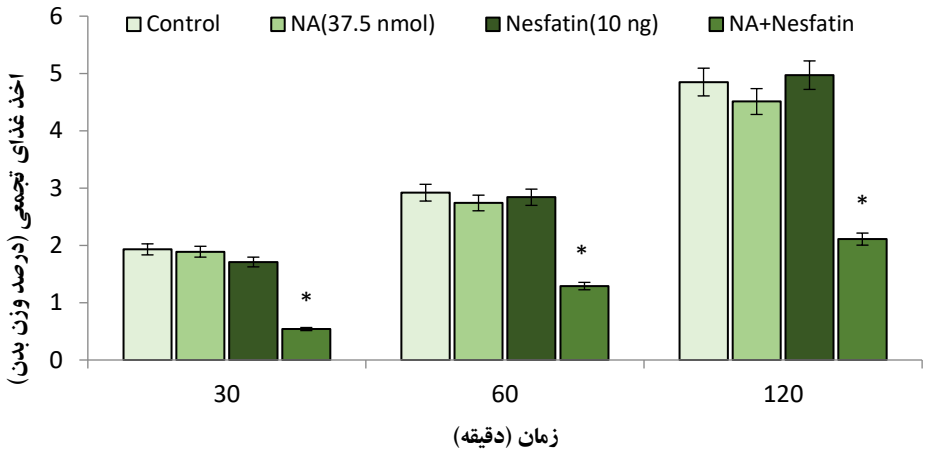
روش ارزیابی آماری

تجزیه و تحلیل نتایج به‌دست‌آمده از آزمایش‌ها، در تمامی گروه‌ها و در هر مرحله زمانی با استفاده از نرم‌افزار SPSS16 (نسخه ۱۶/۰۰) انجام‌شد. به‌منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های آزمایشی از روش تحلیل واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی استفاده‌شد. در تمام مقایسه‌ها $p<0/05$ به‌عنوان معیار اختلاف معنی‌دار مدنظر بود. نمودارها در نرم‌افزار سیگما پلات (نسخه ۱۴/۰۰) رسم شد.

نتایج

اثرات مرکزی نورآدرنالین، سروتونین، اکسی‌توسین و نسفاتین بر اخذ غذای تجمعی و ارتباط سینرژیستی بین آن‌ها در جوجه‌های نوزاد بررسی‌شد و نتایج در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ قابل‌مشاهده است. در آزمایش یک

تزریق داخل بطنی مغزی نورآدرنالین با دوز ۳۷/۵ نانومول و نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم به‌تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییردهد (p>۰/۰۵) اما تزریق هم‌زمان دوزهای تحت اثر نورآدرنالین و نسفاتین به‌طور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد (p< ۰/۰۵، نمودار۱). در آزمایش دوم نتایج حاصل نشان‌داد که تزریق دوزهای تحت اثر سروتونین با دوز ۲/۵ میکروگرم و نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم به‌تنهایی تأثیری در اخذ غذا نسبت به گروه کنترل نداشت (p>۰/۰۵) در حالی‌که تزریق هم‌زمان سروتونین و نسفاتین به‌طور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا نسبت به گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد (p< ۰/۰۵، نمودار ۲). در آزمایش سوم نیز تزریق دوزهای تحت اثر اکسی‌توسین با دوز ۲/۵ میکروگرم و نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم به‌تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییردهد (p>۰/۰۵) اما تزریق هم‌زمان اکسی توسین و نسفاتین به‌طور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد شد (p< ۰/۰۵، نمودار ۳).

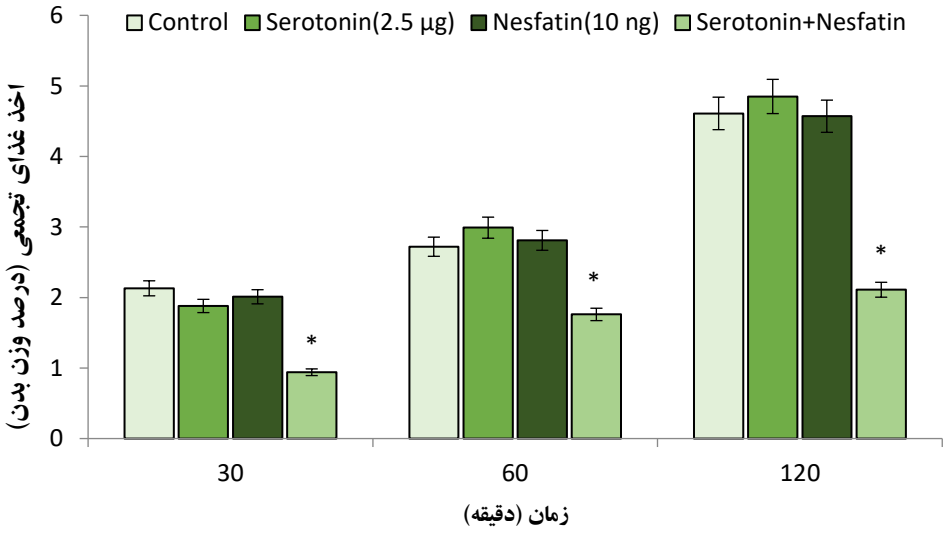


نمودار ۱- اثر تزریق درون بطن مغزی نورآدرنالین (۳۷/۵ نانومول) و نسفاتین (۱۰ نانوگرم) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های نوزاد گوشتی. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه‌شده‌است (تعداد جوجه‌ها ۱۲ قطعه در هر گروه). NA: نورآدرنالین. * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است ($p<۰/۰۵$).

بحث

در مطالعات انجام‌شده آمده‌است که تزریق داخل بطنی مغزی نسفاتین-۱ موجب کاهش اشتها می‌شود (۱۸-۲۰). این نتایج بیان‌کننده این است که نسفاتین به‌عنوان یک نوروترانسمیتر هیپوفاژیک ایفای نقش می‌کند (۲۰). نسفاتین-۱ که قادر است از سد خونی مغزی عبورکند اثرات نوروآندوکرینولوژی در رفتار تغذیه‌ای دارد (۲۱). در پرندگان تزریق داخل هسته‌ای نورآدرنالین در هسته‌های هیپوتالاموس باعث افزایش و کاهش اخذ غذا می‌شود (۲۲). همچنین گیرنده‌های نورآدرنالین (بتا آدرنرژیک) باعث مهار دریافت غذا در جوجه‌ها می‌شوند (۲۳). باغبان‌زاده و همکاران (۲۰۱۰) نشان‌دادند که پروپرانولول (آنتاگونیست غیرانتخابی بتاآدرنرژیک) به‌طورمعنی‌داری دریافت آب و غذا را افزایش‌می‌دهد.

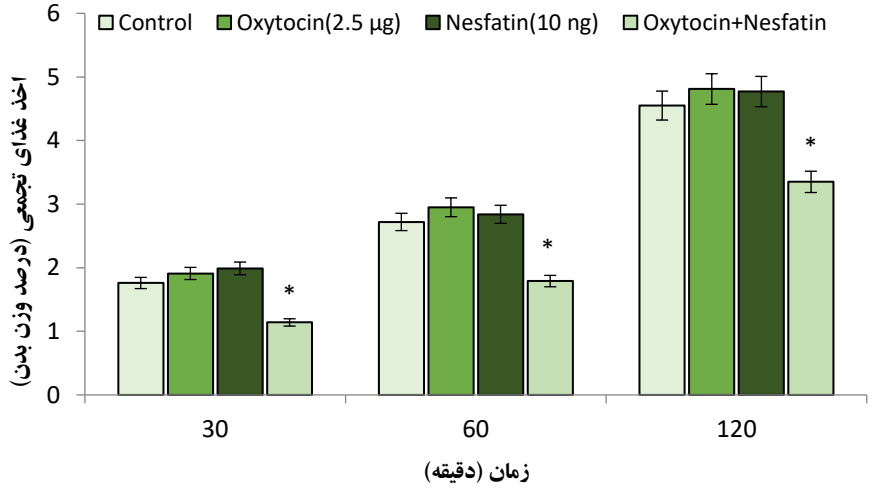
براساس همین گزارش پیش‌درمانی با پروپرانولول اثرات مهاری ایزوپروترنول بر دریافت آب و غذا را تضعیف می‌کند (۲۴). همچنین زنده‌دل و همکاران (2012) نشان‌دادند که تزریق داخل بطنی مغزی سروتونین با دوز مؤثر سبب کاهش اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی می‌شود (۸) و در مطالعات جنیدی و همکاران، همچنین آرلتی و همکاران نشان‌داده‌شد که تزریق داخل بطنی مغزی اکسی‌توسین با دوز مؤثر در پستانداران و پرندگان سبب مهار دریافت غذا می‌شود (۹،۱۰). نتایج مطالعات نشان‌دهنده تأثیر نورآدرنالین، سروتونین، اکسی‌توسین و نسفاتین بر اخذ غذا می‌باشد. هرچند در مطالعه حاضر استفاده از دوز تحت اثر نورآدرنالین، سروتونین، اکسی‌توسین و نسفاتین به‌تنهایی اثری بر اخذ غذا نداشت (به دلیل آنکه آنتاگونیست دوز تحت اثرگیرنده را مهارمی‌کند ولی تأثیری بر اخذ غذا ندارد)



نمودار ۲- اثر تزریق درون بطن مغزی سروتونین (۲/۵ میکروگرم) و نسفاتین (۱۰ نانوگرم) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های نوزاد گوشتی. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه‌شده‌است (تعداد جوجه‌ها ۱۲ قطعه در هر گروه). * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است ($p<۰/۰۵$).

درخصوص ارتباط بین نورآدرنالین، سروتونین، اکسی‌توسین با نسفاتین مطالعاتی انجام‌شده‌است. در این باره، مطالعه‌ای که توسط یوشیدا و همکاران بر روی رت انجام‌گرفته، نشان‌داده‌است که متعاقب تزریق داخل بطن مغزی نسفاتین میزان نورآدرنالین در مغز در ناحیه لوکوس سرولوئوس افزایش‌یافته‌است و احتمالاً اثرات تغذیه‌ای نسفاتین از طریق این نوروترانسمیتر مغزی میانجیگری می‌شود (۲۵). در همین مطالعه نشان‌داده‌شده‌است که تزریق داخل بطن مغزی نسفاتین-۱ سبب فعال‌شدن نورون‌های نورآدرنرژیک می‌گردد. مطالعات دیگری نیز مبنی بر پیام‌رسانی نورون‌های نورآدرنرژیک به نواحی پاراونتریکولار هیپوتالاموس وجوددارد. در این نواحی نورون‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین حضوردارند که در نهایت فعال‌شدن این دو سیستم موجب فعال‌شدن محور هیپوتالاموس می‌گردد و به‌نظرمی‌رسد این مسیر مکانیسم اصلی فعالیت نسفاتین-۱ در مغز باشد (۲۵). در مطالعه نونوگاکی و همکاران(۲۰۰۸) بر روی موش سوری، نشان‌داده‌شد که متعاقب تزریق محیطی آگونیست گیرنده سروتونین (5-HT_{2C}) میزان بیان ژن پیش‌ساز نسفاتین-۱ در ناحیه

هیپوتالاموس در مغز افزایش‌یافته‌است (۲۶). همچنین در مطالعه‌ای اثرات دوطرفه تحریکی سیستم سروتونرژیک و نسفاتین-۱ در مغز پستانداران به‌خوبی اثبات‌شده‌است (۲۵). در مطالعهٔ سال ۲۰۱۸ ژانگ و همکاران نشان‌داده‌شده که تزریق داخل بطنی مغزی نسفاتین-۱ در مغز سبب افزایش میزان ساخت سروتونین شده‌است. همچنین متعاقب تزریق آنتی‌نسفاتین-۱ میزان بیان تریپتوفان هیدروکسیلاز (آنزیم مورد نیاز جهت ساخت سروتونین) و همچنین میزان سروتونین در مغز در هسته رافه پشتی کاهش‌یافته‌است. به‌نظرمی‌رسد مکانیسم اصلی دخیل در این تداخل فعال‌شدن نورون های سروتونرژیک توسط نسفاتین-۱ باشد (۲۷).



نمودار ۳- اثر تزریق درون بطن مغزی اکسی‌توسین (۲/۵ میکروگرم) و نسفاتین (۱۰ نانوگرم) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های نوزاد گوشتی. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه‌شده‌است (تعداد جوجه‌ها ۱۲ قطعه در هر گروه). * نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل است ($p<0/05$).

لازم به ذکر است که بر اساس مطالعه‌ای (۲۰۱۳) نشان-داده‌شد که نسفاتین-۱ اثرات تغذیه‌ای خود در را در هسته پاراونتریکولار از طریق اکسی‌توسین اعمال‌می‌کند (۲۸). در مطالعه حاضر همچنین ارتباط بین نورآدرنالین، سروتونین و اکسی‌توسین با نسفاتین نشان‌داده‌شد. در این رابطه، با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، تزریق نورآدرنالین با دوز ۳۷/۵ نانومول و نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم به‌تنهایی نتوانست اخذ غذا را تغییردهد اما تزریق هم‌زمان نورآدرنالین و نسفاتین بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد شد. همچنین، تزریق سروتونین با دوز ۲/۵ میکروگرم و نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم به نهایی تأثیری در اخذ غذا نداشت در حالی که تزریق هم‌زمان سروتونین و نسفاتین به‌طور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا شد. تزریق اکسی‌توسین با دوز ۲/۵ میکروگرم و نسفاتین با دوز ۱۰ نانوگرم به‌تنهایی نتوانست اخذ غذا را تغییردهد اما تزریق هم‌زمان اکسی‌توسین و نسفاتین به‌طور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد شد. بنابراین احتمالاً یک اثر سینرژیستی و هم‌افزایی بین نورآدرنالین، سروتونین و اکسی‌توسین با نسفاتین در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی وجود دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج این تحقیق، احتمالاً یک اثر سینرژیستی و هم‌افزایی بین نورآدرنالین، سروتونین و اکسی‌توسین با نسفاتین در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی وجوددارد که می‌تواند پایه‌ای برای مطالعات بعدی در زمینه تنظیم مرکزی اشتها در جوجه‌های گوشتی باشد هرچند تحقیقات بیشتری برای مشخص‌شدن مسیر (های) مولکولی این تعامل مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از همکاری آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در به‌ثمررسیدن این تحقیق تشکر و قدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

فهرست منابع

1. Barnes MJ, Holmes G, Primeaux SD, York DA, Bray GA. Increased expression of mu opioid receptors in animals susceptible to diet-induced obesity. Peptides. 2006 Dec 1;27(12):3292-8.

2. Guo FF, Xu L, Gao SL, Sun XR, Li ZL, Gong YL. The effects of nesfatin-1 in the paraventricular nucleus on gastric motility and its potential regulation by the lateral hypothalamic area in rats. Journal of neurochemistry. 2015 Feb;132(3):266-75.

3. Kuenzel WJ, Masson M. A Stereotaxic Atlas of the Brain of the Chick 1998;(Gallus domesticus).

4. Bungo T, Yanagita K, Shiraishi JI. Feed intake after infusion of Noradrenalin, Dopamine or its. J Anim Vet Adv. 2010;9:760-3.

5. Wellman PJ. Norepinephrine and the control of food intake. Nutrition. 2000 Oct 1;16(10):837-42.

6. Baghbanzadeh A, Hajinezhad MR, Shohreh B, Maleklou R. Intralateral hypothalamic area injection of isoproterenol and propranolol affects food and water intake in broilers. Journal of Comparative Physiology A. 2010 Mar;196(3):221-6.

7. Zendehdel M, Hassanpour S. Ghrelin-induced hypophagia is mediated by the β2 adrenergic receptor in chicken. The Journal of Physiological Sciences. 2014 Sep;64(5):383-91.

8. Zendehdel M, Hamidi F, Babapour V, Mokhtarpouriani K, Fard RM. The effect of melanocortin (Mc3 and Mc4) antagonists on serotonin-induced food and water intake of broiler cockerels. Journal of veterinary science. 2012 Sep 1;13(3):229-34

9. Jonaidi H, Oloumi MM, Denbow DM. Behavioral effects of intracerebroventricular injection of oxytocin in birds. Physiology & behavior. 2003 Sep 1;79(4-5):725-9.

10. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. Physiology & behavior. 1990 Dec 1;48(6):825-30..

11. Qi W, Ding D, Salvi RJ. Cytotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on cochlear organotypic cultures. Hearing research. 2008 Feb 1;236(1-2):52-60.

12. Heidarzadeh H, Zendehdel M, Babapour V, Gilanpour H. The effect of Nesfatin-1 on food intake in neonatal chicks: role of CRF1/CRF2 and H1/H3 receptors. Veterinary research communications. 2018 Mar;42(1):39-47.

13. Zanganeh F, Panahi N, Zendehdel M, Asghari A. Interconnection between Adrenergic and Dopaminergic Systems in Feeding Behavior in Neonatal Chicks. Archives of Razi Institute. 2021;76(2):345.

14. Mirnaghizadeh SV, Zendehdel M, Babapour V. Involvement of histaminergic and noradrenergic receptors in the oxytocin-induced food intake in neonatal meat-type chicks. Veterinary research communications. 2017 Mar;41(1):57-66.

15. Alimohammadi S, Zendehdel M, Babapour V. Modulation of opioid-induced feeding behavior by endogenous nitric oxide in neonatal layer-type chicks. Veterinary research communications. 2015 Jun;39(2):105-13.

16. van Tienhoven AT, Juhasz LP. The chicken telencephalon, diencephalon and mesencephalon in stereotaxic coordinates. Journal of Comparative Neurology. 1962 Apr;118(2):185-97.

17. Saito ES, Kaiya H, Tachibana T, Tomonaga S, Denbow DM, Kangawa K, Furuse M. Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal

chicks. Regulatory peptides. 2005 Feb 15;125(1-3):201-8.

18. Heidarzadeh H, Zendehdel M, Babapour V, Gilanpour H. The effect of Nesfatin-1 on food intake in neonatal chicks: role of CRF1/CRF2 and H1/H3 receptors. Veterinary research communications. 2018 Mar;42(1):39-47.

19. van Koppen CJ, Kaiser B. Regulation of muscarinic acetylcholine receptor signaling. Pharmacology & therapeutics. 2003 May 1;98(2):197-220.

20. Finelli C, Martelli G, Rossano R, Padula MC, La Sala N, Sommella L, Tarantino G. Nesfatin-1: role as possible new anti-obesity treatment. Excli Journal. 2014;13:586.

21. Abbasnejad M, Jonaidi H, Denbow DM, Rahimi AP. Feeding and locomotion responses to centrally injected nociceptin/orphanin FQ in chicks. Physiology & behavior. 2005 Jul 21;85(4):383-6.

22. Denbow DM. Food intake regulation in birds. Journal of Experimental Zoology Part A: Ecological Genetics and Physiology. 1999 Mar 1;283(4-5):333-8.

23. Tachibana T, Takagi T, Saito ES, Tomonaga S, Zhang R, Koga Y, Kido Y, Denbow DM, Furuse M. Beta 3-adrenergic receptor is involved in feeding regulation in chicks. Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology. 2003 Jul 1;135(3):403-9.

24. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Aging (Albany NY). 2010 Nov;2(11):775.

25. Yoshida N, Maejima Y, Sedbazar U, Ando A, Kurita H, Damdindorj B, Takano E, Gantulga D, Iwasaki Y, Kurashina T, Onaka T. Stressor-responsive central nesfatin-1 activates corticotropin-releasing hormone, noradrenaline and serotonin neurons and evokes hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Aging (Albany NY). 2010 Nov;2(11):775.

26. Nonogaki K, Ohba Y, Sumii M, Oka Y. Serotonin systems upregulate the expression of hypothalamic NUCB2 via 5-HT2C receptors and induce anorexia via a leptin-independent pathway in mice. Biochemical and biophysical research communications. 2008 Jul 18;372(1):186-90.

27. Zhang HA, Sang N, Ge X, Huang Q, Li XL, Sha J. Nesfatin-1 in the dorsal raphe nucleus influences visceral sensitivity via 5-HT neurons in male maternally separated rats. Scientific Reports. 2018 Jun 19;8(1):1-9.

28. Bonnet MS, Djelloul M, Tillement V, Tardivel C, Mounien L, Trouslard J, Troadec JD, Dallaporta M. Central NUCB 2/Nesfatin-1-Expressing Neurones Belong to the Hypothalamic-Brainstem Circuitry Activated by Hypoglycaemia. Journal of neuroendocrinology. 2013 Jan;25(1):1-3.

Journal of Animal Physiology and Development
Volume 15, Issue 3, Number 59, Pages 27-36
Qjaphd.sinaweb.net **ISSN: 9880-1735**

Synergistic Effects of Noradrenalin, Serotonin, and Oxytocin with Nesfatin on Central Control of Food Intake in Broiler Chickens

Takrokh Ashtari-Tavandashti [1], **Morteza Zendehdel** [2], Mehdi Rahnema [3], Shahin Hasanpour [4], Masoumeh Asle-Rousta [5]

1-PhD.student, Department of Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.
2- Professor, Department of Physiology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran. Corresponding Author : zendedel@ut.ac.ir
3- Associated Professor, Department of Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.
4- Associated Professor, Department of Physiology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
5-Assistant Professor, Department of Physiology, Zanjan Branch, Islamic Azad University, Zanjan, Iran.
.

Received:2022.06.04 **Accepted: 2022.08.15**

Abstract

Introduction & Objective: Appetite modulation is a set of physiological mechanisms that influence the various areas of the central nervous system. Noradrenaline, serotonin, and oxytocin have an important role in the central control of food intake in birds. On the other hand, nesfatin decreases food intake in birds. Therefore, the aim of this study was to explain the synergistic effects of noradrenalin, serotonin, and oxytocin with nesfatin on food intake in neonatal broiler chickens.

Materials and Methods: A total of one hundred and forty-four neonatal chicks were randomly divided into three experimental groups. Each experiment had a control group and three treatment groups (n=12 in each group). In all experiments, 3-hour food-deprived birds received intracerebroventricular injections of either control diluent or drug solution. Then, the birds had *ad libitum* access to the food and fresh water, and then cumulative food intake (gr) was measured based on the percentage of the body. In the first experiment, normal saline, noradrenalin, nesfatin, and noradrenalin plus nesfatin were injected. In the second experiment, normal saline, serotonin, nesfatin, and serotonin + nesfatin were injected. In the third experiment, normal saline, oxytocin, nesfatin, and oxytocin plus nesfatin were injected.

Results: The results of the present study showed that co-injection of noradrenalin and nesfatin, serotonin plus nesfatin, and oxytocin plus nesfatin significantly reduced food intake in broiler chickens ($P<0.05$).

Conclusion: According to the results of the present study, there is probably a synergistic effect between noradrenalin, serotonin, and oxytocin with nesfatin on food intake control of neonatal broiler chicks.

Keywords: Food Intake, Noradrenalin, Serotonin, Oxytocin, Nesfatin, Chicken.