مجله پلاسما و نشانگرهای زیستی
شماره پیاپی ۶۶، دوره ۱۷، شماره ۲،بهار ۱۴۰۳، صفحه ۱۵ تا ۲۶
Qjaphd.sinaweb.net **ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵**

اثرات هم افزایی مرکزی هیستامین و آدرنالین بر اخذ غذا و کورتیزول پلاسما در جوجه های گوشتی

مصطفی دانشور[۱]، **مرتضی زنده دل**[۲]، بیتا وزیر[۳]، احمد اصغری[۴]

۱-گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲-استاد گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران. نویسنده مسئول zendedel@ut.ac.ir
۳-استادیار گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۴-دانشیار گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت:۱۴۰۲/۱۲/۱۶ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۷**

چکیده

زمینه و هدف: سال‌ها پژوهش پیرامون مسیرهای فیزیولوژیک تنظیم‌کننده اشتها، منجر به شناسایی ده‌ها میانجی عصبی دخیل در این فرآیند شده است. بر پایه این مطالعات، نقش سیستم‌های هیستامینرژیک و آدرنرژیک در تنظیم اخذ غذا نیز به اثبات رسیده است. هدف از مطالعه کنونی، بررسی اثرات هم افزایی مرکزی هیستامین و آدرنالین بر اخذ غذا و کورتیزول پلاسما در جوجه‌های گوشتی می‌باشد.

مواد و روش‌ها: به منظور دستیابی به این هدف، سه آزمایش هر یک شامل یک گروه کنترل و سه گروه تیمار روی ۱۴۴ قطعه جوجه گوشتی انجام شد. در آزمون اول محلول کنترل و هیستامین با دوزهای ۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ تجویز شد. در آزمون دوم محلول کنترل و آدرنالین با دوزهای ۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ نانومول تزریق گشت و در آزمون سوم علاوه بر محلول کنترل، هیستامین (۷۵ نانومول)، آدرنالین (۷۵ نانومول) و هیستامین + آدرنالین تزریق شد. سپس، جوجه‌ها به قفس‌هایشان بازگردانده شدند و میزان اخذ غذای آن‌ها به عنوان درصدی از وزن بدن ثبت گشت. پس از پایان آزمایشات، از طریق بریدن سر، خونگیری انجام و سطح کورتیزول پلاسما در تمامی گروه‌ها ارزیابی شد.

نتایج: بر اساس یافته‌ها، تجویز همزمان دوزهای تحت اثر هیستامین و آدرنالین سبب کاهش معنی دار اخذ غذا ($P\leq 0.05$) و افزایش معنی دار سطح کورتیزول پلاسما گشت ($P\leq 0.01$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج، به نظر می‌رسد یک اثر هم‌افزایی میان هیستامین و آدرنالین در کنترل اخذ غذا و سطح کورتیزول پلاسما وجود دارد.

کلمات کلیدی: اخذ غذا، آدرنالین، هیستامین، کورتیزول، جوجه‌های گوشتی

مقدمه

در طول چند دهه گذشته، دانش ما در خصوص سیستم‌های تنظیم‌کننده‌ی اخذ غذا به طور چشمگیری افزایش یافته و پیشرفت‌های مهمی در زمینه شناسایی شبکه‌های عصبی و میانجی‌های نوروپپتیدی دخیل در این فرآیند، حاصل شده است (۱). به نظر می‌رسد تنظیم مرکزی اشتها توسط انتقال‌دهنده‌های عصبی مختلف در هسته دسته‌جات منزوی، آمیگدال و به طور ویژه در هسته‌های هیپوتالاموسی صورت گیرد (۲). علاوه بر هیپوتالاموس، محور هیپوتالاموس_هیپوفیز_آدرنال (HPA) در پرندگان و پستانداران بر تنظیم هومئوستاتیک فرآیندها از طریق اثر بر گلوکوکورتیکوئیدها، اثرگذار است. مطالعات ثابت کرده‌اند گلوکوکورتیکوئیدها، به ویژه کورتیکوسترون و کورتیزول، در کنترل اشتهای طیور نقش مهمی ایفا می‌کنند (۳-۵). بنابراین اثرگذاری میانجی‌های عصبی بر آزادسازی گلوکوکورتیکوئیدها نیز می‌تواند میزان اخذ غذا را تغییر دهد.

آدرنالین و نورآدرنالین جزو مهمترین میانجی‌های سیستم عصبی مرکزی (CNS)، هستند. این میانجی‌های کاتکول‌آمینی دارای دو گروه گیرنده اصلی با نام‌های گیرنده‌های α-آدرنرژیک (شامل α1 و α2) و گیرنده‌های β-آدرنرژیک (شامل β1، β2 و β3) می‌باشند. بر اساس مستندات، تزریق مرکزی نورآدرنالین یا کلونیدین (آگونیست گیرنده α2) مصرف غذا را افزایش می‌دهد، درحالیکه تجویز یوهیمبین (آنتاگونیست گیرنده α2) سبب مهار آن می‌گردد (۶, ۷). همچنین تزریق درون بطن مغزی (ICV) کلونیدین مصرف غذای جوجه‌های گوشتی را نیز تقویت نموده است (۷). از سوی دیگر، نتایج یک مطالعه نشان داد که تزریق ICV سالبوتامول (آگونیست گیرنده β2) اخذ غذای تجمعی موش‌های صحرایی را کاهش می‌دهد (۸). در پژوهش دیگری نیز، تجویز مرکزی ایزوپروترنول (آگونیست گیرنده‌های β1 و β2) موجب کاهش مصرف غذا و آب در جوجه‌ها شد (۹).

همانطور که پیش‌تر ذکر شد، رفتار تغذیه تنها توسط یک نوروپپتید منفرد تنظیم نمی‌شود و انتقال دهنده های عصبی متعددی با هدف تنظیم مصرف غذا در پرندگان و پستانداران با یکدیگر تعامل دارند (۱۰). نورون‌های هیستامینرژیک یکی از تأثیرگذارترین نورون‌های مغز هستند و به نظر می‌رسد که نقشی حیاتی در کنترل مصرف غذا دارند. غالب نورون‌های هیستامینرژیک مرکزی در هسته تکمه‌ای‌پستانکی (tuberomammillary nucleus) با انشعابات آکسونی به نواحی مختلف مغز یافت شدند (۱۱). تا به امروز ۴ زیرگروه از گیرنده‌های هیستامینرژیک (H1-H4) شناسایی شده است که در بخش‌های مختلف سیستم عصبی انتشار یافته‌اند (۱۲). مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تجویز مرکزی هیستامین، سبب کاهش مصرف غذا می‌گردد، در حالیکه اخذ غذا تحت تأثیر کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H1) و α-FMH (مهارکننده انتخابی آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز سنتز کننده هیستامین) افزایش می‌یابد (۱۳).

پیش از این، گزارشاتی مبنی بر تعامل میان نورون های مرکزی هیستامینرژیک و آدرنرژیک در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف ارائه شده است. اکثر داروهای ضد افسردگی آنتاگونیست گیرنده H1 به طور قابل توجهی چرخه خواب و بیداری را از طریق گیرنده های آدرنرژیک تغییر دادند. علاوه بر این، گیرنده‌های H2 و α2 مرکزی در اثر ضد دردی ناشی از کروستین (Crocetin) نقش دارند (۱۴). بررسی‌ها نشان داده‌اند که اثر ضددردی تزریق داخل صفاقی زایلازین (آگونیست گیرنده‌های α2) توسط یوهیمبین (آنتاگونیست گیرنده‌های α2) مهار می‌شود اما نالوکسان (آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی) اثری بر آن ندارد. همچنین تزریق رانیتیدین (مسدودکننده گیرنده H2)

از اثرات ضد درد ناشی از هیستامین در درد دهانی- صورتی ناشی از فرمالین جلوگیری کرد (۱۵). همچنین گیرنده‌های H1 مدولای آدرنال باعث ترشح آدرنالین و نورآدرنالین می شود و هیستامین می‌تواند فسفوریلاسیون آنزیم تیروزین هیدروکسیلاز را با آزادسازی کلسیم درون سلولی از سلول‌های کرومافین غده فوق کلیوی تحریک کند (۱۶).

علاوه بر این، به نظر می‌رسد سیستم‌های آدرنرژیک و هیستامینرژیک دارای تعاملاتی در کنترل مصرف غذای پرندگان و پستانداران باشند. در این راستا، میرنقی زاده و همکاران (۲۰۱۷) گزارش کردند که هیپوفاژی ناشی از اکسی توسین احتمالاً در جوجه های گوشتی از طریق گیرنده های H1، H3 و β2 میانجیگری می‌شود (۱۷). با توجه به مطالب قید شده در خصوص نقش‌آفرینی سیستم‌های هیستامینرژیک و آدرنرژیک در تنظیم اخذ غذا و با توجه به این امر که تاکنون مطالعه‌ای در ارتباط با اثرات هم‌افزایی این سیستم‌ها در رفتار اخذ غذای پرندگان صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات هم افزایی مرکزی هیستامین و آدرنالین بر اخذ غذا و کورتیزول پلاسما در جوجه‌های گوشتی انجام شد.

مواد و روش‌ها

شرایط نگهداری جوجه‌ها

مطالعه کنونی در سه آزمایش بر روی جوجه‌های گوشتی خریداری شده از شرکت ماهان (ایران) انجام شد. هر آزمایش متشکل از یک گروه کنترل و سه گروه تیمار بود و تعداد ۱۲ قطعه جوجه در هر گروه آزمایشی قرار داشت. جوجه‌های یک روزه ابتدا به مدت سه روز در قفس‌های عمومی جای گرفتند و سپس به قفس‌های انفرادی انتقال یافته و تا روز تزریق در این قفس‌ها نگهداری شدند. در تمامی مراحل آزمایش، دسترسی آزادانه به آب آشامیدنی و غذا (جیره استارتر استاندارد حاوی ۲۱٪ پروتئین خام و ۲۸۵۰ کیلوکالری انرژی قابل متابولیسم، شرکت چینه، تهران، ایران) برای جوجه‌ها فراهم بود. همچنین محیط نگهداری جوجه‌ها، در شرایط دمایی۱ ±۳۰ سانتیگراد، رطوبت حدود ۵۰٪ و ۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی قرار داشت. لازم به ذکر است تمامی مراحل انجام مطالعه مطابق با اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده امریکا) و همچنین با رعایت قوانین مصوب کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی صورت گرفته است.

طراحی آزمون

در جدول ۱، اطلاعات مربوط به گروه‌های آزمایشی و داروهای تجویز شده ارائه شده است. تمامی داروهای مورد استفاده در این مطالعه از شرکت سیگما آمریکا خریداری شدند. در تمامی آزمایشات، از سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ به عنوان گروه کنترل استفاده شد. همچنین سایر داروها نیز با سالین ۰/۸۵٪ حاوی اوانس بلو ۰/۱٪ رقیق شدند و حجم داروهای تزریقی در تمامی گروه‌ها برابر با ۱۰ میکرو لیتر بود. لازم به ذکر است که تعیین دوزهای تجویزی بر پایه یافته‌های مطالعات پیشین صورت گرفت (۱۸).

روش تزریق

سرانجام تزریق **ICV** در پنج روزگی جوجه‌های گوشتی انجام شد. جوجه‌ها پیش از انجام تزریق به مدت سه ساعت محرومیت غذایی را تجربه کردند اما همچنان به آب آشامیدنی دسترسی داشتند. به منظور انجام تزریق، سر جوجه توسط یک وسیله آکریلیک با زاویه نوک ۴۵ درجه، ثابت نگه داشته شد بطوریکه سر جوجه موازی با میز کار قرار داشت. سپس منفذی روی یک کلیشه تعبیه شده و کلیشه روی سر جوجه در ناحیه مورد نظر قرار گرفت. آن‌گاه با استفاده از سرنگ همیلتون و از طریق منفذ موجود در کلیشه دارو در بطن مغزی جوجه تزریق شد (۱۹). بایستی توجه داشت که این روش هیچ‌گونه استرس فیزیولوژیکی در

جوجه ایجاد ننموده و سر سوزن تنها به میزان ۴ میلی متر وارد پوست و جمجمه می‌شود (۲۰).

جدول ۱- اطلاعات مربوط به گروه‌های آزمایشی و داروهای تجویز شده

گروه‌ها	کنترل	الف	ب	ج
آزمایش اول	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	هیستامین (۷۵ نانومول)	هیستامین (۱۵۰ نانومول)	هیستامین (۳۰۰ نانومول)
آزمایش دوم	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	آدرنالین (۷۵ نانومول)	آدرنالین (۱۵۰ نانومول)	آدرنالین (۳۰۰ نانومول)
آزمایش سوم	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	هیستامین (۷۵ نانومول)	آدرنالین (۷۵ نانومول)	هیستامین (۷۵ نانومول) + آدرنالین (۷۵ نانومول)

سنجش اخذ غذای تجمعی و سطح کورتیزول پلاسما

پس از تزریق جوجه‌ها بلافاصله به قفس‌های انفرادی خود بازگردانده شدند و دسترسی آزاد به آب و غذا برای آن‌ها فراهم شد. سپس در طول بازه‌های زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیق پس از تزریق میزان اخذ غذای تجمعی جوجه‌ها اندازگیری و به عنوان درصدی از وزن بدن ثبت گشت تا تأثیر وزن بر میزان مصرف خوراک به حداقل میزان ممکن برسد. در پایان آزمایشات، با بریدن سر جوجه‌ها خونگیری انجام شد. همچنین مغز جوجه‌ها به منظور تأئید صحت تزریق و مشاهده رنگ شاهد اوانس بلو در محل تزریق، مورد بررسی قرار گرفتند. خون جمع آوری شده، در تیوپ‌های مخصوص انتقال یافتند. سپس نمونه‌ها با ۳۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شده و در دمای ۲۰- سانتیگراد نگهداری شدند. سنجش سطح کورتیزول پلاسما با استفاده از دستورالعمل کالیچاران و هال (۱۹۸۱) به روش رادیوایمونواسی (**Radioimmunoassay**) و بر اساس پروتکل سازنده کیت سنجش کورتیزول (**New England Nuclear**، آمریکا) صورت گرفت (۲۱).

ارزیابی آماری

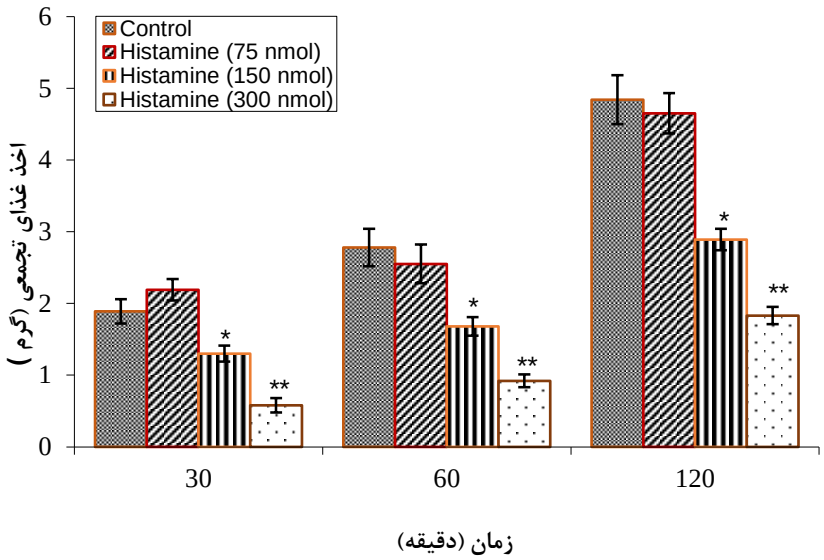
تجزیه و تحلیل یافته‌های بدست آمده، با استفاده از نرم افزار (نسخه ۱۶/۰۰) برای تمامی گروه‌ها و در تمامی بازه‌های زمانی صورت گرفت. همچنین روش تحلیل واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی به منظور سنجش اختلاف معنادار بین گروه‌های آزمایشی به کار برده شد. در نهایت، نمودارها با استفاده از نرم‌افزار سیگما (نسخه ۱۴/۰۰) پلات ترسیم شدند. لازم به ذکر است، $P\leq 0.05$ به عنوان سطح معنی داری تغییرات مد نظر قرار گرفت.

نتایج

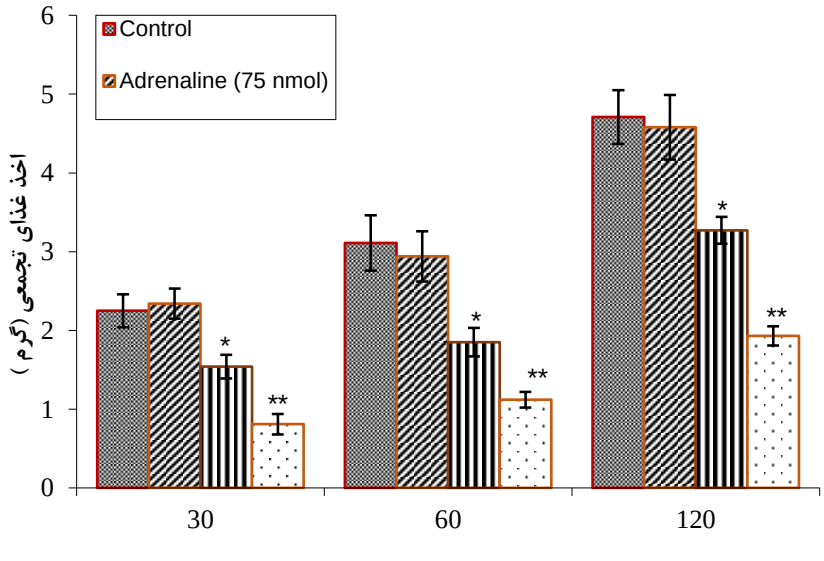
اخذ غذا

اثرات مرکزی هیستامین و آدرنالین بر میزان اخذ غذا و نیز ارتباط هم‌افزایی میان آن‌ها در جوجه‌های گوشتی پنج روزه مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل از آن در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ نمایش داده شد. در آزمایش اول، تزریق هیستامین با دوز ۷۵ نانومول اثر معنی داری بر اخذ غذا بر جای نگذاشت ($P> 0.05$)، درحالیکه تجویز آن با دوزهای ۱۵۰ نانومول ($P\leq 0.05$) و ۳۰۰ نانومول ($P\leq 0.01$) سبب تضعیف معنادار اشتهای جوجه‌ها در تمامی بازه‌های زمانی آزمایش شد. در آزمایش دوم نیز تجویز آدرنالین با دوز ۷۵ نانومول تغییر معنی داری در میزان اخذ غذای تجمعی جوجه‌ها ایجاد ننمود ($P> 0.05$)،

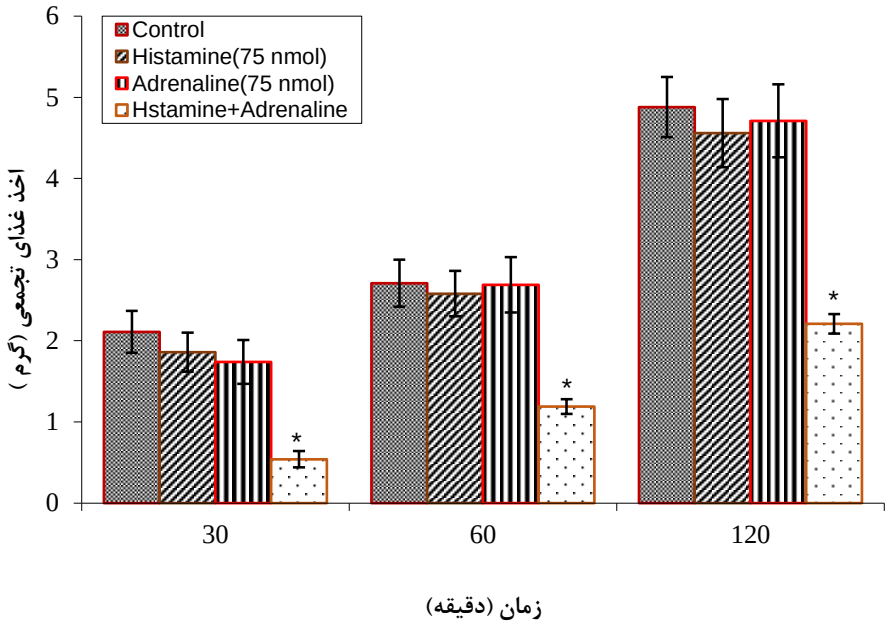
اما با دوزهای ۱۵۰ ($P\leq 0.05$) و ۳۰۰ نانومول ($P\leq 0.01$) موجب کاهش معنی دار اخذ غذای جوجه‌ها شد. پس از تعیین دوز ۷۵ نانومول به عنوان دوز تحت اثر هیستامین و آدرنالین، در آزمایش سوم در کنار تزریق مستقل این دوزها، تجویز همزمان هیستامین (۷۵ نانومول) + آدرنالین (۷۵ نانومول) صورت گرفت که سبب کاهش معنی دار اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی شد ($P\leq 0.05$).



نمودار۱- اثر تزریق داخل بطنی مغزی دوزهای مختلف هیستامین (۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ نانومول) بر اخذ غذای جوجه‌های گوشتی. مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. * بیانگر اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل ($P\leq 0.05$)، ** بیانگر اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل ($P\leq 0.01$)



نمودار۲- اثر تزریق داخل بطنی مغزی دوزهای مختلف آدرنالین (۷۵، ۱۵۰ و ۳۰۰ نانومول) بر اخذ غذای جوجه‌های گوشتی. مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است.* بیانگر اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل ($P\leq 0.05$)، ** بیانگر اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل ($P\leq 0.01$)



نمودار۳- اثر تزریق داخل بطنی مغزی دوزهای تحت اثر هیستامین (۷۵ نانومول) و آدرنالین (۷۵نانومول) بر اخذ غذای جوجه‌های گوشتی. مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است. * بیانگر اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل ($P\leq 0.05$)

سطح کورتیزول پلاسما

در جدول ۲، نتایج حاصل از تزریق مرکزی هیستامین و آدرنالین با دوزهای متفاوت و نیز تزریق همزمان دوزهای تحت اثر آن‌ها بر سطح کورتیزول پلاسما ارائه شده است. بر اساس یافته‌ها، تزریق هیستامین با دوزهای ۱۵۰ نانومول (**$P\leq 0.05$**) و ۳۰۰ نانومول (**$P\leq 0.01$**) سبب افزایش معنی دار سطح کورتیزول پلاسما شد درحالیکه تجویز ۷۵ نانومول از آن اثر معنی داری به همراه نداشت (**$P> 0.05$**). همچنین تزریق مرکزی آدرنالین با دوزهای ۱۵۰ نانومول (**$P\leq 0.05$**) و ۳۰۰ نانومول (**$P\leq 0.01$**) سطح کورتیزول پلاسما را به طور معنی‌داری افزایش داد اما دوز ۷۵ نانومول آن تغییر معناداری را موجب نشد (**$P> 0.05$**). در نهایت تزریق دوزهای تحت اثر هیستامین و آدرنالین به طور مجزا تغییری در میزان اخذ غذای تجمعی ایجاد ننمودند اما تجویز همزمان آن‌ها سبب کاهش معنی‌دار اخذ غذای جوجه‌های گوشتی شد (**$P\leq 0.01$**).

بحث

بر اساس جستجوی نویسندگان، مطالعه حاضر نخستین گزارش در مورد ارتباط هم‌افزایی میان هیستامین و آدرنالین در تنظیم مصرف غذا و سطح کورتیزول پلاسما در جوجه‌های گوشتی می‌باشد. در مطالعه کنونی، تزریق **ICV** هیستامین با دوزهای ۱۵۰ و۳۰۰ نانومول کاهش اخذ غذا را در پی داشت. بر پایه تحقیقات صورت گرفته بر روی سیستم هیستامینرژیک، گیرنده های **H1** به عنوان گیرنده‌های هیپوفاژیک در جوجه‌های گوشتی و موش‌های صحرایی در نظر گرفته می‌شوند (۲۲). در جوجه‌های گوشتی، اثرات کاهنده اشتها برای گیرنده‌های **H2** نیز ذکر شده است (۲۲). اگرچه نقش میانجیگری گیرنده‌های **H1** در تنظیم اشتها به خوبی مورد بررسی قرار گرفته است، با این‌حال نتایج بحث‌انگیزی در خصوص نقش گیرنده‌های **H3** گزارش شده است. نتایج یک مطالعه نشان داد که تزریق **ICV** تیوپرامید (۳۰۰ و ۶۰۰ نانومول) باعث کاهش مصرف

خوراک در جوجه‌های گوشتی با محرومیت غذایی می‌گردد (۲۲). از سوی دیگر، تجویز مرکزی تیوپرامید تأثیر معنی‌داری بر رفتار تغذیه موش‌های محروم یا غیرمحروم از غذا در دوره روشنایی نمی‌گذارد، با این حال، اشتهای آن‌ها را در دوره تاریکی که در آن سطوح مرکزی هیستامین پایین بوده است، تضعیف می‌کند (۲۳). همچنین در یک مطالعه، مسدود نمودن گیرنده‌های **H3** باعث کاهش مصرف غذا در موش‌های صحرایی شد، در حالیکه تزریق آنتاگونیست گیرنده **H1** این اثرات آنتاگونیست **H3** را در موش‌های صحرایی کاهش داد (۲۳). بطور کلی، یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر هم‌راستا با تحقیقات پیشین و بیانگر اثرات هیپوفاژیک هیستامین بر اخذ غذای جوجه‌های گوشتی بوده است.

جدول ۲- سطح کورتیزول پلاسما (ng/ml) در گروه‌های آزمایشی مختلف

گروه‌های آزمایشی		سطح کورتیزول پلاسما (ng/ml)
آزمایش اول	کنترل	۰/۵ ± ۰/۲
	هیستامین (۷۵ نانومول)	۰/۵ ± ۰/۲
	هیستامین (۱۵۰ نانومول)	۰/۸ ± ۰/۳*
	هیستامین (۳۰۰ نانومول)	۲/۸ ± ۰/۴**
آزمایش دوم	کنترل	۰/۵ ± ۰/۲
	آدرنالین(۷۵ نانومول)	۰/۶ ± ۰/۲
	آدرنالین (۱۵۰ نانومول)	۰/۹ ± ۰/۳*
	آدرنالین (۳۰۰ نانومول)	۳/۱ ± ۰/۶**
آزمایش سوم	کنترل	۰/۵ ± ۰/۲
	هیستامین (۷۵ نانومول)	۰/۵ ± ۰/۲
	آدرنالین (۷۵ نانومول)	۰/۶ ± ۰/۲
	هیستامین (۷۵ نانومول) + آدرنالین (۷۵ نانومول)	۲/۴ ± ۰/۴**

مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است.

*** بیانگر اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل** ($P\leq 0.05$)

**** بیانگر اختلاف معنی‌دار از گروه کنترل** ($P\leq 0.01$)

در خصوص نقش آدرنالین در تنظیم اخذ غذا، یافته‌های حاصل از آزمایشات نشان داد که تزریق دوزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ نانومول از آدرنالین باعث کاهش دریافت غذا در جوجه‌های گوشتی می‌گردد. در مطالعات پیشین افزایش اخذ غذا متعاقب تجویز مرکزی نورآدرنالین در مرغ‌های خانگی گزارش شد (۲۴)، در حالیکه تزریق **ICV** آن بر رفتار تغذیه‌ای جوجه‌های تخمگذار اثر معنی‌داری به دنبال نداشت (۲۵). در ارتباط با نقش گیرنده‌های **β**-آدرنرژیک، باغبان زاده و همکاران (۲۰۱۵) گزارش کردند که تزریق **ICV** آنتاگونیست‌های گیرنده **β**-آدرنرژیک باعث کاهش مصرف غذا و آب در جوجه های گوشتی می‌گردد (۹). اما در مطالعه‌ای دیگر، تزریق **ICI 118551** (آنتاگونیست گیرنده **β2**) یا **SR 59230R** (آنتاگونیست گیرنده **β3**) مصرف غذای تجمعی جوجه‌های گوشتی را تقویت نمود (۶).

همچنین، تزریق ایزوپروترنول (آگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های **β**) اشتهای موش‌های صحرایی مهار نمود (۹). در خصوص گیرنده‌های **α**-آدرنرژیک، تزریق **ICV** کلونیدین (آگونیست گیرنده **α2**) یا نورآدرنالین به افزایش اخذ غذا منجر شد، که توسط یوهیمبین (آنتاگونیست گیرنده **α2**) و نه توسط پرازوسین (آنتاگونیست گیرنده **α1**) مهار گشت (۷). با توجه به تفاوت‌های مشاهده شده در نتایج مطالعات پیشین به نظر می‌رسد سیستم آدرنرژیک بسته به نوع گیرنده، مدل حیوانی و شرایط آزمایش می‌تواند اثرات متفاوتی بر اخذ غذا بر جای گذارد.

بر اساس یافته‌های مطالعه حاضر، تزریق همزمان دوزهای تحت اثر هیستامین (۷۵ نانومول) و آدرنالین (۷۵ نانومول) سبب بروز کاهش معنی داری در میزان اخذ غذای تجمعی جوجه‌های گوشتی شد. مطالعات پیشین نشان دادند که گیرنده‌های **H1** از نظر ساختاری شباهت فراوانی با گیرنده‌های **β1** و **β2** و همچنین گیرنده‌های دوپامینی **D3** دارند (۲۶). گزارش شده است که تحریک نورون‌های هیستامینرژیک و آدرنرژیک مرکزی باعث ترشح نوروهورمون‌های هیپوفیزی از جمله اکسی توسین و آرژنین وازوپرسین می‌شوند که در پاسخ‌های هورمونی به محرک‌های فیزیولوژیکی از جمله شیردهی و کم آبی بدن نقش دارند (۲۷). همچنین فعال شدن گیرنده **H1** سبب ایجاد تحریک در اکثر نقاط مغزی (شامل هیپوتالاموس، ساقه مغز، تالاموس، جسم مخطط، قشر و آمیگدال) از طریق پروتئین **Gq** و مسدود کردن مستقیم کانال نشتی پتاسیم، تری فسفات اینوزیتول (**IP3**) و دی اسیل گلیسرول می‌شود (۲۷). نورون های هیستامینرژیک واقع در هسته تکمه‌ای‌پستانی علاوه بر هسته فوق بصری و مجاوربطنی به سایر نواحی مغزی نیز انشعاب می‌یابند. علاوه بر این، نورون‌های نورآدرنرژیکی که از ساقه مغز منشا می‌گیرند نیز در هسته فوق بصری و مجاوربطنی منتشر می‌شوند. به نظر می‌رسد فیبرهای عصبی هیستامینرژیک، آدرنرژیک و نورآدرنرژیک با نورون های اکسی توسینرژیک واقع در هسته‌های هیپوتالاموسی نیز اتصالاتی برقرار می‌کنند (۱۷). همچنین در مطالعات پیشین مشخص شد که ارتباط بین سیستم‌های آدرنرژیک و هیستامینرژیک که احتمالاً توسط گیرنده‌های **H1** و **H3** هیستامینرژیک و **β2** آدرنرژیک میانجیگری می‌شود، بر تنظیم مصرف غذا در جوجه‌های گوشتی اثرگذار است (۱۸). بر این اساس، یافته‌های حاصل از مطالعه کنونی مبنی بر وجود اثرات هم‌افزایی میان هیستامین و آدرنالین توسط نتایج تحقیقات پیشین که حاکی از تعاملات میان این دو سیستم است، حمایت می‌گردد.

بر اساس یافته‌های این مطالعه، افزایش معنی داری در سطح کورتیزول پلاسما متعاقب تجویز دوزهای ۱۵۰ و ۳۰۰ نانومول از هیستامین و آدرنالین مشاهده شد. علاوه بر این، تجویز همزمان دوزهای تحت اثر این دو میانجی عصبی نیز منجر به افزایش سطح کورتیزول پلاسما گشت. به نظر می رسد، محور **HPA** تعاملات گسترده‌ای با مسیرهای عصبی و هورمونی تنظیم‌کننده اخذ غذا دارد (۲۸). نورون‌های حاوی هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (**CRH**)، که جزء اولیه محور **HPA** را تشکیل می‌دهند، در هسته مجاوربطنی هیپوتالاموس، به عنوان یک مرکز اصلی در کنترل رفتار تغذیه، شناسایی شده‌اند (۲۹) و پراکنش سیستم هیستامینرژیک و آدرنرژیک در این ناحیه، احتمال تعاملات متقابل میان این سیستم‌ها قوت می‌بخشد (۱۷). از سوی دیگر، در مطالعه‌ای روی موش‌های صحرایی مشخص شد که تزریق مرکزی هیستامین باعث افزایش تقریباً همزمان غلظت پلاسمایی هورمون آدرنوکورتیکوتروپیک (**ACTH**) و کورتیکوسترون می‌گردد (۳۰). در آزمایشی روی سگ‌ها نیز نتیجه‌ای مشابه گزارش شد با این تفاوت که، افزایش غلظت کورتیکوسترون پلاسما سریع‌تر و

قابل‌توجه‌تر از **ACTH** بود (۳۱). همچنین در مطالعه‌ی دیگری روی موش‌های صحرایی، تجویز **ICV** و درون صفاقی آدرنالین، نورآدرنالین و ایزوپروترنول به صورت وابسته به دوز باعث افزایش کورتیکوسترون پلاسما شد (۳۲). بنابراین، یافته‌های حاضر با نتایج مطالعات پیشین مبنی بر اثرات هیستامین و آدرنالین بر افزایش سطح کورتیزول پلاسما هم‌خوانی دارند.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های بدست آمده، یک اثر هم‌افزایی میان هیستامین و آدرنالین در تنظیم مرکزی اخذ غذا و سطح کورتیزول پلاسما در جوجه‌های گوشتی وجود دارد که میتواند گام نخست برای انجام تحقیقات آتی در زمینه کنترل مرکزی اشتها باشد. بدون شک انجام مطالعات بیشتر حول بررسی اثرات این هم‌افزایی بر سایر فرآیندهای فیزیولوژیک و نیز شناسایی مسیرهای سلولی- مولکولی این تعامل، مثمر ثمر خواهد بود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان، از همکاری آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در به انجام رساندن این پژوهش تشکر و فدردانی می‌کنند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تعارضی در منافع ندارند.

فهرست منابع

1. FURUSE M. Central regulation of food intake in the neonatal chick. Animal Science Journal. 2002;73(2):83-94.

2. Adeli A, Zendehdel M, Babapour V, Panahi N. Interaction between leptin and glutamatergic system on food intake regulation in neonatal chicken: role of NMDA and AMPA receptors. International Journal of Neuroscience. 2020;130(7):713-21.

3. Yuan L, Lin H, Jiang K, Jiao H, Song Z. Corticosterone administration and high-energy feed results in enhanced fat accumulation and insulin resistance in broiler chickens. British poultry science. 2008;49(4):487-95.

4. Eikenaar C, Bairlein F, Stöwe M, Jenni-Eiermann S. Corticosterone, food intake and refueling in a long-distance migrant. Hormones and behavior. 2014;65(5):480-7.

5. Landys MM, Ramenofsky M, Guglielmo CG, Wingfield JC. The low-affinity glucocorticoid receptor regulates feeding and lipid breakdown in the migratory Gambel's white-crowned sparrow Zonotrichia leucophrys gambelii. Journal of Experimental Biology. 2004;207(1):143-54.

6. Zendehdel M, Hassanpour S. Ghrelin-induced hypophagia is mediated by the β 2 adrenergic receptor in chicken. The Journal of Physiological Sciences. 2014;64:383-91.

7. Bungo T, Shimojo M, Masuda Y, Choi Y-H, Denbow DM, Furuse M. Induction of food intake by a noradrenergic system using clonidine and fusaric acid in the neonatal chick. Brain Research. 1999;826(2):313-6.

8. Kanzler S, Januario A, Paschoalini M. Involvement of β3-adrenergic receptors in the control of food intake in rats. Brazilian Journal of Medical and Biological Research. 2011;44:1141-7.

9. Baghbanzadeh A, Hamidiya Z, Geranmayeh M. Involvement of central β-adrenergic circuitry in food and water intake in chickens. Neurophysiology. 2015;47:128-32.

10. Zendehdel M, Lankarani Mohajer L, Hassanpour S. Central muscarinic receptor subtypes (M1 and M3) involved in carbacol-induced hypophagia in neonatal broiler chicken. International Journal of Neuroscience. 2020;130(2):204-11.

11. Rafiei M, Taati M, Alavi S, Nayebzadeh H, Zendehdel M. Effects of intracerebroventricular injection of histamine and H1, H2 receptor antagonists on electrocardiographic parameters in broiler chickens. 2011.

12. Jutel M, Akdis M, Akdis C. Histamine, histamine receptors and their role in immune pathology. Clinical & Experimental Allergy. 2009;39(12):1786-800.

13. Rozov SV, Zant JC, Karlstedt K, Porkka-Heiskanen T, Panula P. Periodic properties of the histaminergic system of the mouse brain. European Journal of Neuroscience. 2014;39(2):218-28.

14. Erfanparast A, Tamaddonfard E, Henareh-Chareh F, editors. Central H2 histaminergic and alpha-2 adrenergic receptors involvement in crocetin-induced antinociception in orofacial formalin pain in rats. Veterinary Research Forum; 2020: Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran.

15. Tamaddonfard E, Erfanparast A, Farshid AA, Khalilzadeh E. Interaction between histamine and morphine at the level of the hippocampus in the formalin-induced orofacial pain in rats. Pharmacological Reports. 2011;63(2):423-32.

16. Shahid M, Tripathi T, Sobia F, Moin S, Siddiqui M, Khan RA. Histamine, histamine receptors, and their role in immunomodulation: an updated systematic review. The Open Immunology Journal. 2009;2(1).

17. 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;41:57-66.

18. Daneshvar M, Zendehdel M, Vazir B, Asghari A. Correlation of Histamine Receptors and Adrenergic Receptor in Broilers Appetite. Archives of Razi Institute. 2022;77(1):141.

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

20. Davis JL, Masuoka DT, Gerbrandt LK, Cherkin A. Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. Physiology & Behavior. 1979;22(4):693-5.

21. Kalliecharan R. The influence of exogenous ACTH on the levels of corticosterone and cortisol in the plasma of young chicks (Gallus domesticus). General and Comparative Endocrinology. 1981;44(2):249-51.

22. Taati M, Nayebzadeh H, KHOSRAVINIA H, Cheraghi J. The role of the histaminergic system on the inhibitory

effect of ghrelin on feed intake in broiler chickens. 2010.

23. Passani MB, Blandina P, Torrealba F. The histamine H3 receptor and eating behavior. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. 2011;336(1):24-9.

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

25. Denbow D, Sheppard B. Food and water intake responses of the domestic fowl to norepinephrine infusion at circumscribed neural sites. Brain research bulletin. 1993;31(1-2):121-8.

26. Tiligada E, Ennis M. Histamine pharmacology: from Sir Henry Dale to the 21st century. British Journal of Pharmacology. 2020;177(3):469-89.

27. Knigge U, Willems E, Kjær A, Jørgensen H, Warberg J. Histaminergic and catecholaminergic interactions in the central regulation of vasopressin and oxytocin secretion. Endocrinology. 1999;140(8):3713-9.

28. Berthoud H-R. Mind versus metabolism in the control of food intake and energy balance. Physiology & behavior. 2004;81(5):781-93.

29. Richardson RD, Omachi K, Kermani R, Woods SC. Intraventricular insulin potentiates the anorexic effect of corticotropin releasing hormone in rats. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 2002;283(6):R1321-R6.

30. Tsujimoto S, Okumura Y, Kamei C, Tasaka K. Effects of intracerebroventricular injection of histamine and related compounds on corticosterone release in rats. British journal of pharmacology. 1993;109(3):807-13.

31. Tsujimoto S, Kamei C, Yoshida T, Tasaka K. Changes in plasma adrenocorticotropic hormone and cortisol levels induced by intracerebroventricular injection of histamine and its related compounds in dogs. Pharmacology. 1993;47(2):73-83.

32. Bugajski J, Turon M, Gadek-Michalska A, Borycz J. Catecholaminergic regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical activity. Journal of Physiology and Pharmacology. 1991;42(1).

.

Journal of Plasma & Biomarkers
Volume17 , Issue 2, Number 66, Pages 15-26
Qjaphd.sinaweb.net **ISSN: 9880-1735**

Central synergistic effects of histamine and adrenaline on food intake and plasma cortisol in broilers

Mostafa Daneshvar[1], **Morteza Zendehdel**[2], Bita Vazir[3], Ahmad Asghari[4]

1-Phd, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
2-Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran. Corresponding author: zendedel@ut.ac.ir
3-Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4-Associate Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received:2024.03.06 **Accepted: 2024.05.16**

Abstract

Background & Aim: Years of research on the physiological pathways that regulate appetite have led to the identification of dozens of neural mediators involved in this process. Based on these studies, the role of histaminergic and adrenergic systems in regulating food intake has been proven. The aim of the current study is to investigate the central synergistic effects of histamine and adrenaline on food intake and plasma cortisol in broiler chickens.

Materials & Methods: In order to achieve this goal, three experiments each including one control group and three treatment groups were conducted on 144 broiler chickens. In the first test, control solution and histamine were prescribed with doses of 75, 150, and 300. In the second test, the control solution and adrenaline were injected with doses of 75, 150, and 300 nmol, and in the third test, in addition to the control solution, histamine (75 nmol), adrenaline (75 nmol) and histamine + adrenaline were injected. Then, chickens were returned to their cages and their food intake was recorded as a percentage of body weight. After the end of the experiments, by cutting the head, blood was taken and the plasma cortisol level was evaluated in all groups.

Results: Based on the findings, simultaneous administration of sub effective doses of histamine and adrenaline caused a significant decrease in food intake ($P \leq 0.05$) and a significant increase in plasma cortisol levels ($P \leq 0.01$).

Conclusion: According to the results, it seems that there is a synergistic effect between histamine and adrenaline in controlling food intake and plasma cortisol levels.

Key words: Food intake, Adrenaline, Histamine, Cortisol, Broilers