فصلنامه علمی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۶۲، دوره ۱۶، شماره ۲، بهار۱۴۰۲، صفحه ۴۰ تا ۳۶
Qjaphd.sinaweb.net ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵

اثر هم افزایی اکسی توسین با آگونیست گیرنده مو اپیوئیدی بر اخذ غذای مرکزی در جوجه های نوزاد

فرامرز راجی دهمرده[۱]، **مرتضی زنده دل**[۲]، بیتا وزیر[۳]، احمد اصغری[۴]، نگار پناهی[۳]

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:۱۴۰۱/۰۹/۲۰ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۲۹**

چکیده

زمینه و هدف: تعدیل اشتها شامل مجموعه‌ای از سازوکارهای پیچیده فیزیولوژیک است که نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. سیستم اپیوئیدرژیک و گیرنده‌های مختلف آن نقش مهمی در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان ایفا می‌کنند. از سوی دیگر، اثر کاهشی اکسی‌توسین نیز بر اخذ غذا پرندگان مشاهده شده است. مطالعه کنونی با هدف بررسی اثرات هم‌افزایی اکسی‌توسین با سیستم اپیوئیدرژیک بر رفتار تغذیه‌ای در جوجه‌های تخمگذار صورت گرفته است.

مواد و روش ها: این مطالعه در سه آزمایش انجام گرفت، به طوریکه هر آزمایش از یک گروه کنترل و سه گروه تیمار تشکیل شده بود. در تمامی گروه‌ها، پرندگان تزریق داخل بطنی مغزی محلول رقیق کننده یا محلول دارویی را پس از ۳ ساعت محرومیت غذایی دریافت کردند. در آزمایش اول: سرم فیزیولوژی، اکسی‌توسین(۰/۱۶ نانومول)، DAMGO (آگونیست گیرنده‌های مو اپیوئیدی، ۶۲/۵ پیکومول) و اکسی‌توسین به همراه DAMGO تزریق گشت. آزمایش‌های بعدی مطابق با آزمایش اول انجام شدند، با این تفاوت که DPDPE (آگونیست گیرنده‌های دلتا اپیوئیدی، ۲۰ نانومول) در آزمایش دوم و U-50488H(آگونیست گیرنده‌های کاپا اپیوئیدی، ۱۰ نانومول) در آزمایش سوم، جایگزین DAMGO شده و به تنهایی و همراه با اکسی‌توسین تزریق شدند. پس از تزریق، آب و غذا بدون محدودیت در دسترس پرندگان قرار گرفت و مصرف غذا (گرم) بر اساس درصد وزن بدن اندازه گیری شد.

نتایج: نتایج نشان داد که تزریق همزمان دوزهای تحت اثر اکسی‌توسین و DAMGO منجر به کاهش معنی‌دار اخذ غذا شد ($p<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌ها، به نظر می‌رسد احتمالا یک اثر هم‌افزایی بین اکسی‌توسین با آگونیست گیرنده مو اپیوئیدی در کنترل اخذ غذا در جوجه‌های تخمگذار وجود دارد.

کلمات کلیدی: اخذ غذا، اکسی‌توسین، گیرنده‌های اپیوئیدی، جوجه‌های تخمگذار

مقدمه

مجموعه‌ای از سازوکارهای پیچیده فرآیند اخذ غذا را تنظیم می‌کنند تا همواره انرژی کافی در دسترس باشد و وزن بدن ثابت بماند. به این منظور، مدارهای مرکزی در مغز به سیگنال‌های محیطی نشان‌دهنده سطح سیری و ذخایر انرژی و همچنین عوامل بالاتر قشری مانند مسیرهای حسی و پاداش متکی می‌باشند (۱). هیپوتالاموس با دریافت سیگنال‌های آوران روده و ساقه مغز و همچنین پردازش سیگنال‌های وابران که مصرف غذا و مصرف انرژی را تعدیل می‌کنند، نقش حیاتی در این رابطه ایفا می‌کند. هیپوتالاموس از هسته‌های به هم پیوسته‌ای تشکیل شده است که هسته کمانی (ARC)، هسته مجاوربطنی (PVN)، هسته شکمی میانی(VMN)، هسته پشتی میانی (DMN) و ناحیه جانبی هیپوتالاموس (LHA) را شامل می‌شوند. مسیرهای عصبی بین این هسته‌ها در یک شبکه پیچیده که در آن مدارهای اشتهازایی و بی‌اشتهایی بر مصرف غذا و انرژی تأثیر می‌گذارند، سازماندهی می‌گردند. در واقع می‌توان هیپوتالاموس را به عنوان "دروازه نگهدارنده" سیگنال‌های اشتها در نظر گرفت چراکه سیگنال‌های ورودی را از قشر، ساقه مغز و محیط اطراف دریافت می‌کند (۳،۲). بخش عظیمی از دانش کنونی ما در خصوص تنظیم عصبی اشتها در پستانداران، حاصل مطالعات انجام شده روی موش صحرایی (رت) است. به لحاظ آنکه مراکز تنظیم دریافت غذا در پستانداران در سطوح پایینی مغز قرارگرفته‌اند (بصل النخاع، پل مغزی، دیانسفال) و نیز به این خاطر که صرف غذا یکی از نیازهای اساسی جهت ادامه‌ی حیات تمام مهره داران است، لذا به نظر می‌رسد که اساس سازوکارهای تنظیم اشتها در پستانداران و پرندگان با یکدیگر مشابه باشد (۴). تحقیقات فراوانی از چهار دهه پیش تا کنون در جهت شناسایی مناطق ویژه و همچنین میانجی‌های عصبی درگیر در تنظیم دریافت غذا در مغز پرندگان صورت گرفته است. در مطالعات پیشین اثرات اکسی‌توسین و سیستم اپیوئیدرژیک هر یک به طور جداگانه بر رفتار تغذیه‌ای پرندگان مشخص گردیده است (۵،۶). اگرچه اکسی‌توسین بیشتر به دلیل اعمالش در طول زایمان و شیردهی شناخته می‌شود اما نقش آن در عملکردهای متنوعی همچون تخلیه معده، تحرک و هموستاز مایعات و الکترولیت‌ها به اثبات رسیده است (۷،۸). در خصوص اثرگذاری آن بر اخذ غذا نیز مشاهده شده است که تجویز مرکزی اکسی‌توسین، دریافت غذا را سرکوب می‌کند (۹). نقش سیستم اپیوئیدرژیک در تنظیم اخذ غذا نیز به طور گسترده مورد بررسی قرار گرفته است. اپیوئیدها میانجی‌های عصبی مهاری هستند و گیرنده‌های اپیوئیدی (مو، کاپا و دلتا) در اغلب مناطق اثرگذار بر اشتها در سیستم عصبی مرکزی (CNS) مانند هیپوتالاموس، هسته آکومبنس، آمیگدال، هسته دستجات منزوی(NTS) و تگمنتوم شکمی شناسایی شده‌اند (۱۰). اگرچه به نظر می‌رسد برخی از پپتیدهای اپیوئیدی در مغز پرندگان و پستانداران یکسان باشند (۱۱)؛ با این حال، مطالعات اخیر حاکی از تفاوت اثرات این گیرنده‌ها در پرندگان و پستانداران بوده است (۱۲). به عنوان مثال، در مطالعات پیشین افزایش اخذ غذا متعاقب تحریک گیرنده‌های مو و دلتا اپیوئیدی در مدل حیوانی پستاندار مشاهده شده است، در حالی که تجویز آگونیست گیرنده‌های کاپا اپیوئیدی اثری به همراه نداشت. از سوی دیگر، مصرف خوراک در مرغ‌های تخمگذار و گوشتی از طریق گیرنده‌های دلتا و کاپا اپیوئیدی افزایش یافت اما تحریک گیرنده‌های مو اپیوئیدی منجر به کاهش اخذ غذا گشت (۱۳-۱۵).

با توجه به مطالب ذکر شده در خصوص نقش‌آفرینی اکسی‌توسین و سیستم اپیوئیدرژیک در تنظیم اخذ غذا و با

علم به این امر که تا کنون هیچ مطالعه‌ای در ارتباط با اثرات هم‌افزایی این سیستم‌ها در رفتار تغذیه‌ای جوجه‌ها صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی و آشکار سازی اثرات هم‌افزایی اکسی‌توسین با سیستم اپیوئیدرژیک در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد انجام شد.

مواد و روش‌ها

نگهداری جوجه‌ها

این مطالعه در ۳ آزمایش و هر آزمایش بر روی ۴ گروه (شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار) صورت پذیرفت.لازم به ذکر است از ۱۱ قطعه جوجه یک‌روزه نژاد تخمگذار در هر گروه استفاده شد. در آغاز مطالعه، جوجه‌های یک روزه در قفس‌های گروهی نگهداری شدند (به مدت ۳ روز)، سپس به قفس‌های انفرادی که دارای دان-خوری‌های مجزا بودند، انتقال یافتند و دسترسی آزادانه به آب و غذا داشتند (به مدت ۲ روز). خوراک مصرفی آن‌ها شامل پیش دان حاوی ۲۱ درصد پروتئین و ۲۸۵۰ کیلو کالری انرژی قابل متابولیسم بود. پرندگان در معرض نور مداوم (۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی) قرار گرفته و درجه حرارت در دمای ۳۲-۳۱ درجه سانتی‌گراد تنظیم شده بود. در مراحل مختلف آزمایش جوجه‌ها به مدت ۳ ساعت پیش از آزمایش از غذا محروم شده و پس از تزریق، به قفس‌ها با دسترسی آزاد به آب و غذا بازگردانده شدند. لازم به ذکر است، کلیه‌ی مراحل آزمایش روی جوجه‌ها و جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (موسسه ملی سلامت ایالات متحده‌ی آمریکا) و همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی انجام گرفته است.

داروهای مصرفی

داروهای مصرفی شامل اکسی‌توسین، DAMGO(آگونیست گیرنده‌های مو اپیوئیدی)، DPDPE(آگونیست گیرنده‌های دلتا اپیوئیدی) و U-50488H (آگونیست گیرنده‌های کاپا اپیوئیدی) بود. این داروها در دی متیل سولفوکساید حل شده و سپس با سالین ۰/۸۵٪، حاوی اوانس بلو ۰/۱٪ به نسبت ۱:۲۵۰ رقیق شدند. دی متیل سولفوکساید با غلظت استفاده شده در این مطالعه اثر سمیت سلولی بر جای نمی‌گذارد (۱۶). در تمامی گروه‌های آزمایشی از سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در تزریق داخل بطنی مغزی (ICV) به عنوان گروه کنترل استفاده شد. همچنین، دوز تمام داروها بر اساس مطالعات پیشین تعیین شد (۵،۶).

روش تزریق داخل بطنی مغزی

ترزیق ICV در ۵ روزگی جوجه‌های تخمگذار انجام شد. به منظور تزریق، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله اکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد، به طور موازی با سطح میز کار ثابت شد. یک سوراخ در کلیشه تعبیه شده و کلیشه بلافاصله روی جمجه در ناحیه بطن راست قرار گرفت. آنگاه با استفاده از سرنگ هامیلتون از طریق منفذ ایجاد شده در بطن مواد مورد نظر تزریق گردید. در این روش، سر سوزن تنها به اندازه ۴ میلی متر در پوست و جمجمه وارد می‌گردد (۱۷). حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر بوده و پروسه تزریق در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد (۱۸). سپس مقدار غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد. همچنین اخذ غذا به عنوان درصدی از وزن بدن بیان گردید تا تاثیر تفاوت وزن بین جوجه‌ها بر میزان اخذ غذا به حداقل برسد. در پایان آزمایش جوجه‌ها با اتر کشته و محل تزریق مورد بررسی قرار گرفت و تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ در بطن جانبی آن‌ها مشاهده شد، مورد آنالیز قرار گرفت زیرا

رنگ اوانس بلو ۰/۱درصد در نرمال سالین ۰/۸۵٪ به عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده گردید و دیگر داروهای مد نظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق شدند.

طراحی آزمون و اندازه گیری اخذ غذای تجمعی

در تمامی آزمون‌ها، سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه کنترل و اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول) در گروه (الف)، به صورت ICV تجویز شد. در آزمایش اول، DAMGO (۶۲/۵ پیکومول) در گروه (ب) و اکسی‌توسین به همراه DAMGO در گروه (ج) تزریق گردید. در آزمایش‌های دوم و سوم به ترتیب DPDPE (۲۰ نانومول) و U-50488H (۱۰ نانومول) جایگزین DAMGO شدند. (جدول-۱)

جدول ۱- گروه‌های آزمایشی

گروه ها	کنترل	الف	ب	ج
آزمایش اول	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول)	DAMGO (۶۲/۵ پیکومول)	اکسی‌توسین به همراه DAMGO
آزمایش دوم	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول)	DPDPE (۲۰ نانومول)	اکسی‌توسین به همراه DPDPE
آزمایش سوم	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول)	U-50488H (۱۰ نانومول)	اکسی‌توسین به همراه U-50488H

روش ارزیابی آماری

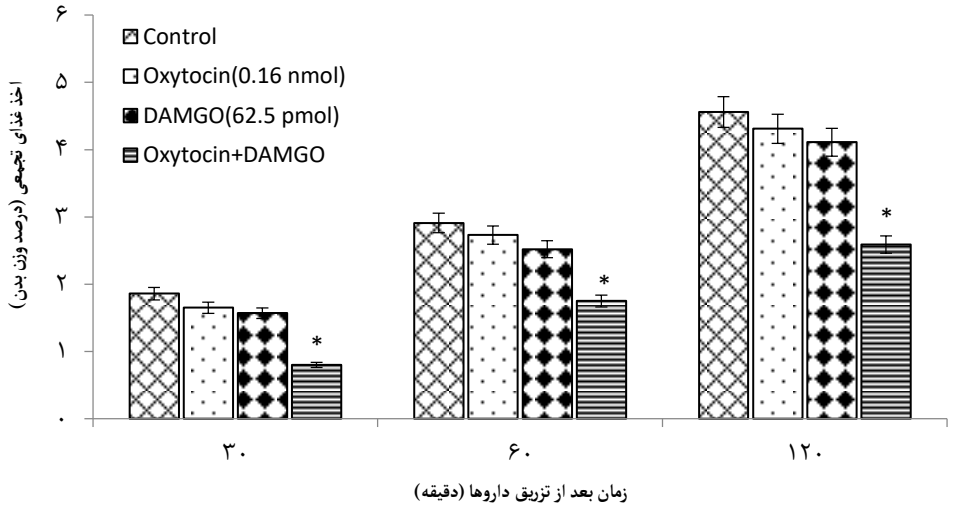
به منظور تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده از آزمایشات، از نرم افزار SPSS16 (نسخه ۱۶/۰۰) در تمامی مراحل استفاده شد. تعیین وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های آزمایشی نیز از طریق روش تحلیل واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی صورت پذیرفت. در تمام ارزیابی‌ها $p<۰/۰۵$ به عنوان معیار اختلاف معنی‌دار مدنظر بود. نمودارها نیز در نرم افزار سیگما پلات (نسخه ۱۴/۰۰) رسم شد.

نتایج

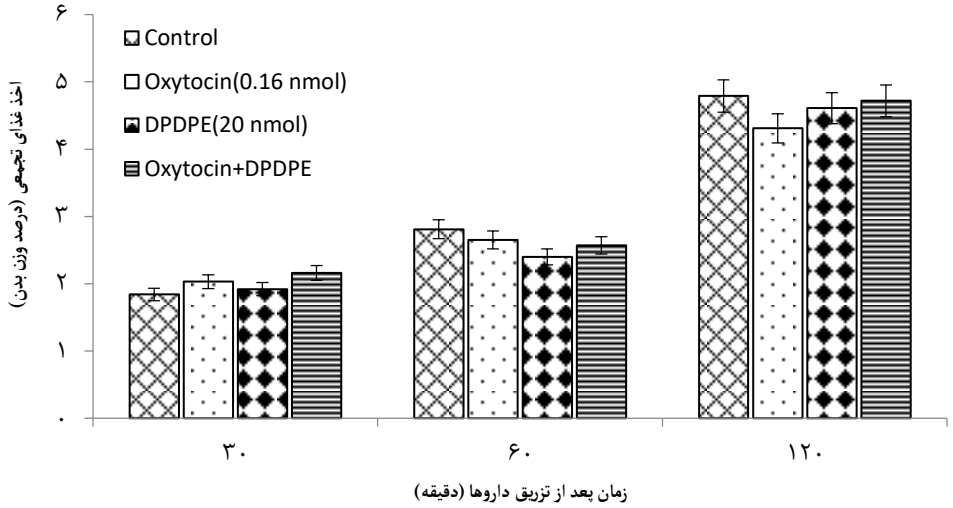
اثرات مرکزی اکسی‌توسین و آگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی بر اخذ غذای تجمعی و ارتباط هم‌افزایی میان آن‌ها در جوجه‌های نوزاد مورد بررسی قرار گرفت و نتایج آن در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ ارائه شده است. در آزمایش اول، تزریق ICV اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول) و DAMGO(۶۲/۵ پیکومول) به تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییر دهد ($p>۰/۰۵$) اما تزریق توامان دوزهای تحت اثر اکسی‌توسین و DAMGO بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد ($p<۰/۰۵$، نمودار-۱). در آزمایش دوم، مشاهدات نشان داد که نه تنها تزریق دوزهای تحت اثر اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول) و DPDPE (۲۰ نانومول)، به تنهایی تاثیری در اخذ غذا نسبت به گروه کنترل نداشتند ($p>۰/۰۵$)، بلکه تزریق همزمان آن‌ها نیز در همه‌ی زمان‌های آزمایش تغییری در دریافت خوراک جوجه‌های تخمگذار در مقایسه با گروه کنترل ایجاد ننمود ($p>۰/۰۵$ ، نمودار-۲). در آزمایش سوم نیز تزریق جداگانه و توامان دوزهای تحت اثر اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول) و U-

50488H(۱۰ نانومول) نتوانست مصرف غذا در زمان‌های تغییر دهد ($p>۰/۰۵$، نمودار-۳).

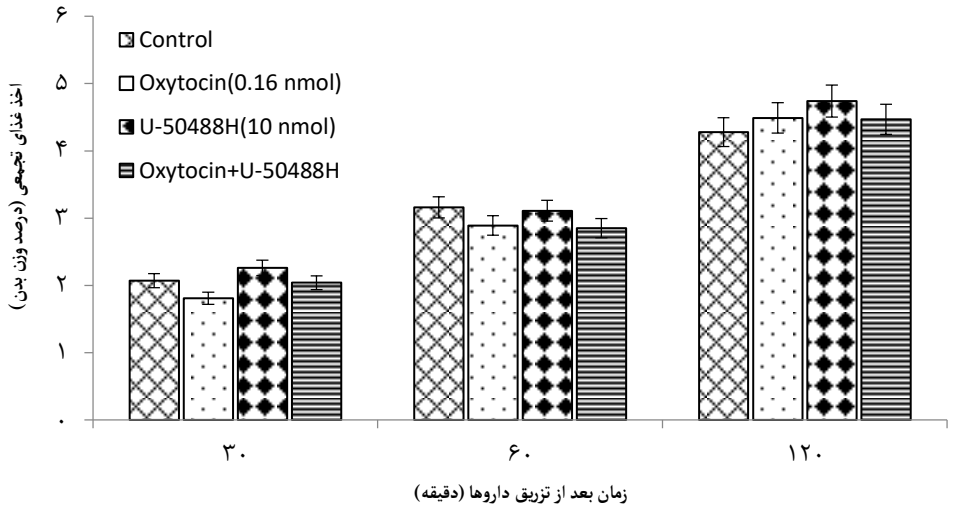
۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق را نسبت به گروه کنترل



نمودار ۱- اثر تزریق ICV اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول) و DAMGO (۶۲/۵ پیکومول، آگونیست گیرنده‌های مو اپیوئیدی) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نژاد تخمگذار. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه ها ۱۱ قطعه در هر گروه). * نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است($p<۰/۰۵$).



نمودار ۲- اثر تزریق ICV اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول) و DPDPE (۲۰ نانومول، آگونیست گیرنده‌های دلتا اپیوئیدی) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نژاد تخمگذار. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه ها ۱۱ قطعه در هر گروه).



نمودار ۳- اثر تزریق ICV اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول) و U-50488H (۱۰ نانومول، آگونیست گیرنده های کاپا اپیوئیدی) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نژاد تخمگذار. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه ها ۱۱ قطعه در هر گروه).

بحث

در طول چند دهه اخیر پیشرفت‌های بسیاری در خصوص شناسایی عوامل موثر بر تنظیم اخذ غذا صورت گرفته است و در کنار معرفی و شناخت عملکرد این فاکتورها، بررسی تداخلات و تعاملات آن‌ها نیز بیش از پیش اهمیت یافته است. بر اساس مطالعات پیشین، نقش اکسی‌توسین به عنوان یک هورمون و میانجی عصبی با اثرات هیپوفاژیک اثبات شده است (۱۹-۲۱). گیرنده‌های اکسی‌توسین علاوه بر غدد پستانی و رحم در مناطق مختلفی از مغز و نخاع شامل آمیگدال، هیپوتالاموس شکمی- میانی، هسته اکومبنس، هسته بطنی جانبی، قسمت پشتی هسته‌ی فوق بصری و ساقه مغز نیز بیان می‌شوند (۲۲). با توجه به نقش مناطق ذکر شده در تنظیم اشتها، این پراکنش آناتومیک می‌تواند دلیلی بر اثرگذاری اکسی‌توسین بر مصرف غذا باشد. بررسی‌ها نشان داده است که تزریق ICVو درون صفاقی (IP) اکسی‌توسین در موش سبب مهار دریافت غذا و آب به صورت وابسته به دوز می‌شود. این نتیجه در موش‌هایی با دسترسی آزاد به غذا و همچنین موش‌هایی که به مدت ۲۱ ساعت از غذا محروم بودند، مشاهده گشت. همچنین مشخص شده است که این پپتید علاوه بر بروز هیپوفاژی، طول مدت صرف غذا را کاهش می‌دهد و استفاده از آنتاگونیست آن منجر به افزایش دریافت خوراک و بازه زمانی مصرف غذا و آب می‌گردد (۲۳). در همین راستا در مطالعه‌ای دیگر، اکسی‌توسین به صورت ICV در پرندگان تزریق شد و رفتارهای تغذیه‌ای و حرکتی آن‌ها مورد بررسی قرار گرفت. در این آزمایش نیز مجدداً اثر کاهشی اکسی‌توسین بر اخذ غذا و زمان صرف شده برای دریافت خوراک به صورت وابسته به دوز مشاهده گردید (۲۴). همچنین یافته‌ها بیانگر این است که اثرات مرکزی اکسی‌توسین رفتار تغذیه را در پاسخ به اتساع بیش از حد معده و ورود سموم خاتمه می‌دهد (۲۵). در خصوص سیستم اپیوئیدرژیک، مشخص شده است که این سیستم اثرات خود را از طریق هسته آکومبنس و هسته دستجات منزوی در جوندگان اعمال می‌کند (۲۶). بیان گیرنده‌های مو اوپیوئیدی به وسیله تزریق DAMGO یا مورفین در هیپوتالاموس موش افزایش می‌یابد (۲۷). بر پایه

تحقیقات پیشین، تزریق ICV بتا-کازومورفین (آگونیست گیرنده مو اپیوئیدی) و DAMGO سبب بروز هیپوفاژی می گردد در حالی که تجویز DPDPE اثرات اشتهازایی در پستانداران بر جای می‌گذارد (۲۸). ثابت شده است که گیرنده‌های مو اپیوئیدی اثرات متضادی در پرندگان در مقایسه با جوندگان دارند که به لحاظ فیزیولوژی مقایسه‌ای دارای اهمیت ویژه‌ای می‌باشد. بر اساس یافته‌ها، تزریق داخل بطن مغزی DAMGO موجب مهار اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی می‌شود، این در حالیست که مصرف غذا از طریق گیرنده‌های دلتا و کاپا افزایش می‌یابد (۲۹). جالب توجه است که در مطالعه خان و همکاران روی جوجه‌های تخمگذار نتیجه متفاوتی مشاهده شد و تحریک گیرنده مو اپیوئیدی مصرف خوراک را افزایش داد (۳۰). این احتمال وجود دارد که انتخاب ژنتیکی به منظور افزایش بهره‌وری در جوجه‌های گوشتی (افزایش وزن) و جوجه‌های تخمگذار (تعدد تخمگذاری) منجر به تغییر برخی از مکانیسم‌های تنظیم‌کننده اشتها شده باشد (۳۱). به نظر می‌رسد گیرنده‌های مو اپیوئیدی اثرات خود را از طریق نوروپپتید Y (NPY) و پپتید مرتبط با آگوتی (AgRP) در هسته قوسی اعمال می‌کنند (۳۲). تزریق داخل بطن مغزی NPY موجب افزایش مصرف غذا در موش و پرندگان می‌شود. نتایج مطالعات پیشین بیانگر این است که اثرات اشتهازایی NPY از طریق گیرنده‌های مو اپیوئیدی در جوجه‌های گوشتی میانجی‌گری می‌شود (۳۳). گزارش شده است که مصرف غذا از طریق گیرنده‌های دلتا اپیوئیدی در جوجه‌های گوشتی و موش افزایش می‌یابد (۳۵،۳۴). مکانیسم دقیق اثر گیرنده‌های دلتا اپیوئیدی بر اخذ غذا بطور کامل مشخص نشده است. نقش گیرنده‌های کاپا اپیوئیدی در تنظیم فرآیند دریافت خوراک نیز مورد بررسی قرار گرفته است و به نظر می‌رسد این گیرنده‌ها اثرات خود را از طریق پرواوپیوملانوکورتین (POMC) در هسته قوسی اعمال می‌کنند (۳۶).

نتایج مطالعات فوق بیانگر نقش سیستم‌های اپیوئیدرژیک و اکسی‌توسینرژیک در فرآیند اخذ غذا می‌باشند. اگرچه در مطالعه حاضر استفاده از دوز تحت اثر اکسی‌توسین و آگونیست‌های گیرنده‌های اپیوئیدی به تنهایی اثری بر اخذ غذا نداشت، که این نتایج با توجه به دوزهای انتخابی (تحت اثر) قابل پیش‌بینی بوده است.

در خصوص ارتباط میان سیستم اپیوئیدرژیک با اکسی‌توسین نیز مطالعاتی انجام شده است. در این رابطه، بیان شده است که اکسی‌توسین و انکفالین‌ها در پایانه‌های عصبی مشترک بیان می‌شوند و اکسی‌توسین بر DynA1-13 و سایر اپیوئیدهای درون‌زا اثر می‌گذارد (۳۷). تزریق نالوکسان (آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های اپیوئیدی) موجب مهار اثرات اکسی‌توسین می‌شود (۳۸). همچنین β-FNA (آنتاگونیست گیرنده مو اپیوئیدی) و nor-BNI (آنتاگونیست گیرنده کاپا اپیوئیدی) نیز اثرات مهاری بر عملکرد اکسی‌توسین اعمال می‌کنند که نشان دهنده تداخل عملکرد میان گیرنده‌های مو و کاپا اوپیوئیدی با سیستم اکسی‌توسینرژیک می‌باشد. بر اساس نتایج حاصل از مطالعات پیشین به نظر می‌رسد گیرنده‌های دلتا اپیوئیدی در میانجی‌گری اثرات اکسی‌توسین نقشی ندارند (۳۹). به علاوه مشاهده شده است که تزریق ICV یا زیرجلدی (SC) نالوکسان و متیل نالوکسان در رت منجر به تغییر سطح اکسی‌توسین پلاسما می‌گردد (۴۰). اثرات ضد دردری تزریق ICV اکسی‌توسین نیز در گروهی از مطالعات مشاهده شده است (۴۱). این اثرات به واسطه تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های مو و کاپا اوپیوئیدی در هسته آکومبنس مهار می‌شوند (۴۲). مشاهده شده است که تزریق ICV اکسی‌توسین اثرات دردزا ناشی از تجویز IP

کاراگینان را از طریق سیستم اپیوئیدی کاهش می‌دهد (۴۱). همچنین به نظر می‌رسد اثرات ضد دردی اکسی‌توسین با ویژگی آرام‌بخشی و منقبض کنندگی عروق اپیوئیدها مرتبط باشد (۴۳). فرآیند خاتمه وعده غذایی که توسط اکسی‌توسین اعمال می‌شود به وسیله لیگاندهای گیرنده‌های اپیوئیدی کاهش می‌یابد و بدین ترتیب اپیوئیدها احتمال ادامه رفتار هضمی را تقویت می‌کنند (۴۴). مطالعات نشان داده است که رژیم‌های غذایی حاوی قند با فعالیت‌های پیچیده مجموعه‌ای از میانجی‌های عصبی مانند اکسی‌توسین و اپیوئیدها مرتبط می‌باشند (۴۵). همچنین گیرنده‌های اوپیوئیدی نقش مهمی در عملکرد اکسی‌توسین و وازوپرسین در هیپوفیز خلفی ایفا می‌کنند، به طوری که گیرنده‌های کاپا موجب مهار آزادسازی اکسی‌توسین می‌شوند. مشخص شده است که تقابل عمل این دو سیستم از طریق تغییر در مقادیر کلسیم داخل سلولی کانال‌های اپیوئیدی و کانال‌های پتاسیمی وابسته به اکسی‌توسین انجام می‌شود (۴۰).

در مطالعه حاضر نیز ارتباط بین اکسی‌توسین و سیستم اپیوئیدرژیک نشان داده شد. در این رابطه، با توجه به نتایج بدست آمده، تزریق دوزهای تحت اثر اکسی‌توسین (۰/۱۶ نانومول)، DAMGO (۶۲/۵ پیکومول)، DPDPE (۲۰ نانومول) و U-50488H (۱۰ نانومول) به تنهایی تغییری در میزان اخذ غذا اعمال نکردند. اما تزریق هم‌زمان اکسی‌توسین با DAMGO در آزمایش اول، بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در جوجه های نوزاد شد. این در حالیست که تزریق توامان اکسی‌توسین با DPDPE (آزمایش دوم) و U-50488H (آزمایش سوم) تغییر معناداری در دریافت جیره غذایی جوجه‌ها اعمال نکرد. بنابراین احتمالا یک اثر هم افزایی بین اکسی‌توسین و سیستم اپیوئیدرژیک از طریق گیرنده مو اپیوئیدی در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه های تخمگذار وجود دارد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد احتمالا یک اثر هم‌افزایی بین اکسی‌توسین و آگونیست گیرنده‌های مو اپیوئیدی در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های تخمگذار وجود دارد که می‌تواند پایه‌ای برای مطالعات آتی در زمینه تنظیم مرکزی اشتها در جوجه‌ها باشد. بدون شک تحقیقات بیشتری برای مشخص شدن مسیر(های) سلولی و مولکولی این تعامل مورد نیاز است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله نویسندگان از همکاری آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در به ثمر رسیدن این تحقیق تشکر و قدردانی می کنند.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تعارضی در منافع ندارند.

فهرست منابع

1.Simpson K. A. Martin N. M. & Bloom S. R. . Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia 2009 : 53(2), 120–128.

2. Ter Horst G. J. de Boer P. Luiten P. G. & van Willigen J. D . Ascending projections from the solitary tract nucleus to the hypothalamus. A Phaseolus vulgaris lectin tracing study in the rat. Neuroscience 1989 : 31(3), 785–797.

3. Ter Horst G. j . Luiten P. G. & Kuipers F. Descending pathways from hypothalamus to dorsal motor vagus and ambiguus nuclei in the rat. Journal of the autonomic nervous system 1984 : 11(1), 59–75.

4. McCarthy J.C. Siegel P.B. A review of genetic and physiological Effects of selection in meat-type poultry. Anim. Breed 1983: 51, 87-94.

5. McConn B. R . Koskinen A . Denbow D. M . Gilbert E. R . Siegel P. B . & Cline M. A . Central injection of oxytocin reduces food intake and affects hypothalamic and adipose tissue gene expression in chickens. Domestic animal endocrinology 2019 : 67, 11–20.

6. Arva S . Zendehdel M . Nezhad Y.E. Ghalehkandi J. G. & Sharyar H. A . Role of Opioid Receptors on Food Choice and Macronutrient Selection in Meat-Type Chick. Int J Pept Res Ther 2016 : **22** . 219–228.

7. Verbalis J. G . Mangione M. P . & Stricker E. M . Oxytocin produces natriuresis in rats at physiological plasma concentrations. Endocrinology 1991: 128(3), 1317–1322.

8. Rogers R. C . Hermann G. E. Oxytocin, oxytocin antagonist, TRH, and hypothalamic paraventricular nucleus stimulation effects on gastric motility. Peptides 1987 : 8(3), 505–513.

9. Olson B. R . Drutarosky M. D. Chow M. S . Hruby V. J. Stricker E. M . & Verbalis J. G. Oxytocin and an oxytocin agonist administered centrally decrease food intake in rats. Peptides 1991: 12(1), 113–118.

10. Filizola M . Devi L . A. Grand opening of structure-guided design for novel opioids.Trends in pharmacological sciences 2013: 34(1), 6–12.

11. Bungo T . Kawamura K . Izumi T . Dodo k. Ueda Hiroshi. Feeding responses to μ-, δ- and κ-opioid receptor agonists in the meat-type chick. Pharmacology Biochemistry and Behavior 2004 : 78, 707-710

12. Zendehdel M . Hassanpour S . Babapour V . Charkhkar S. Mahdavi M . Interaction between endocannabinoid and opioidergic systems regulates food intake in neonatal chicken. International Journal of Peptide Research and Therapeutics 2015 : 21, 289–297.

13. Baghaeikia, S. et al. Opioid receptor μ, not δ and κ, modulate food intake induced by ghrelin in laying chickens. Canadian journal of physiology and pharmacology 2022: 100(10), 983–992.

14. 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: 39(2), 105–113.

15. Rahmani B. et al. Role of central opioid receptors on serotonin-Induced hypophagia in the neonatal broilers. Iranian Journal of Veterinary Science and Technology 2022: 14(1), 9-19.

16. Qi W. Ding, D. Salvi R. J. Cytotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on cochlear organotypic cultures. Hearing research 2008: 236(1-2), 52–60.

17. Olanrewaju H. Thaxton J. Dozier W. Purswell J. Roush W. Branton S. A review of lighting programs for broiler production. International journal of poultry science 2006: 5(4), 301-8.

18. Davis J. L. Masuoka D. T. Gerbrandt L. K. Cherkin A. Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. Physiology & behavior 1979: 22(4), 693–695.

19. Olson B. R. Drutarosky M. D. Chow M. S. Hruby V. J. Stricker E. M. Verbalis J. G. Oxytocin and an oxytocin agonist administered centrally decrease food intake in rats. Peptides 1991: 12(1), 113–118.

20. Díaz-Cabiale Z. Narváez J. A. Petersson M. Uvnäs-Moberg K. Fuxe K. Oxytocin/alpha (2)-Adrenoceptor interactions in feeding responses. Neuroendocrinology 2000: 71(3), 209–218.

21. Lokrantz, C. M. Uvnäs-Moberg K. Kaplan J. M. Effects of central oxytocin administration on intraoral intake of glucose in deprived and nondeprived rats. Physiology & behavior 1997: 62(2), 347–352.

22. Gould B. R. & Zingg H. H. Mapping oxytocin receptor gene expression in the mouse brain and mammary gland using an oxytocin receptor-LacZ reporter mouse. Neuroscience 2003: 122(1), 155–167.

23. Arletti R. Benelli A. Bertolini A. Oxytocin inhibits food and fluid intake in rats. Physiology & behavior 1990: 48(6), 825–830.

24. Jonaidi H. Oloumi M. M. Denbow D. M. Behavioral effects of intracerebroventricular injection of oxytocin in birds. Physiology & behavior 2003: 79(4-5), 725–729.

25. Klockars A. Levine A. S. Olszewski P. K. Central oxytocin and food intake: focus on macronutrient-driven reward. Frontiers in endocrinology 2015: 6, 65.

26. Mobarakeh J. I. Takahashi K. Sakurada S. Kuramasu A. Yanai K. Enhanced antinociceptive effects of morphine in histamine H2 receptor gene knockout mice. Neuropharmacology 2006: 51(3), 612–622.

27. Stengel A. Taché Y. Role of brain NUCB2/nesfatin-1 in the regulation of food intake. Current pharmaceutical design 2013: 19(39), 6955–6959.

28. Kaneko K. Yoshikawa M. Ohinata K. Novel orexigenic pathway prostaglandin D2-NPY system--involvement in orally active orexigenic δ opioid peptide. Neuropeptides 2012: 46(6), 353–357.

29. Bungo T. Dodo K. Kawamura K. Izumi T. Ueda H. Effects of various mu- and delta-opioid ligands on food intake in the meat-type chick. Physiology & behavior 2005: 85(5), 519–523.

30. Khan M. S. Ohkubo T. Masuda N. Tachibana T. Ueda, H. Central administration of metastin increases food intake through opioid neurons in chicks. Comparative biochemistry and physiology. Part A, Molecular & integrative physiology, 2009: 153(2), 209–212.

31. Denbow D. M. Peripheral regulation of food intake in poultry. The Journal of nutrition 1994: 124(8 Suppl), 1349S–1354S.

32. Popiolek-Barczyk K. et al. Antinociceptive effects of novel histamine H_3 and H_4 receptor antagonists and their influence on morphine analgesia of neuropathic pain in the mouse. British journal of pharmacology 2018: 175(14), 2897–2910.

33. Dodo K. Izumi T. Ueda H. Bungo T. Response of neuropeptide Y-induced feeding to mu-, delta- and kappa-opioid receptor antagonists in the neonatal chick. Neuroscience letters 2005: 373(2), 85–88.

34. Vijayraghavan S. Wang M. Birnbaum S. G. Williams G. V. Arnsten A. F. Inverted-U dopamine D1 receptor actions on prefrontal neurons engaged in working memory. Nature neuroscience, 10(3) 2007: 376–384.

35. Carboni E. Tanda G. L. Frau R. Di Chiara G. Blockade of the noradrenaline carrier increases extracellular dopamine concentrations in the prefrontal cortex: evidence that dopamine is taken up in vivo by noradrenergic terminals. Journal of neurochemistry 1990: 55(3), 1067–1070.

36. Mobarakeh J. I. Takahashi K. Yanai K. Enhanced morphine-induced antinociception in histamine H3 receptor gene knockout mice. Neuropharmacology 2009: 57(4), 409–414.

37. Yang, J. et al. Oxytocin in the periaqueductal gray participates in pain modulation in the rat by influencing endogenous opiate peptides. Peptides 2011: 32(6), 1255–1261.

38. Gao L. Yu L. C. Involvement of opioid receptors in the oxytocin-induced antinociception in the central nervous system of rats. Regulatory peptides 2004: 120(1-3), 53–58.

39. Zubrzycka M. Fichna J. Janecka A. Inhibition of trigemino-hypoglossal reflex in rats by oxytocin is mediated by mu and kappa opioid receptors. Brain research 2005: 1035(1), 67–72.

40. Morris M. S. Domino E. F. Domino S. E. Opioid modulation of oxytocin release. Journal of clinical pharmacology 2010 50(10), 1112–1117.

41. Russo, R. et al. Central administration of oxytocin reduces hyperalgesia in mice: implication for cannabinoid and opioid systems. Peptides 2012: 38(1), 81–88.

42. Gu X. L. Yu L. C. Involvement of opioid receptors in oxytocin-induced antinociception in the nucleus accumbens of rats. The journal of pain 2007: 8(1), 85–90.

43. Xiao-Jun X. Wiesenfeld-Hallin Z. Is systemically administered oxytocin an analgesic in rats?. Pain 1994: 57(2), 193–196.

44. Klockars A. Levine A. S. Olszewski P. K. Central oxytocin and food intake: focus on macronutrient-driven reward. Frontiers in endocrinology 2015: 6, 65.

45. Olszewski, P. K. Complexity of neural mechanisms underlying overconsumption of sugar in scheduled feeding: involvement of opioids, orexin, oxytocin and NPY. Peptides 2009: 30(2), 226–233.

Journal of Animal Physiology and Development
Volume 16, Issue 2, Number 62, Pages 40-50
Qjaphd.sinaweb.net **ISSN: 9880-1735**

Synergistic Effect of Oxytocin with mu Opioid Receptor Agonist on Central Control of Food Intake in neonatal Chickens

Faramarz Raji-Dahmardeh [1], **Morteza Zendehdel** [2], Bita Vazir [3], Ahmad Asghari [4], Negar Panahi[3]

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: 2022.12.11 **Accepted: 2023.02.18**

Abstract

Background & Aim: Appetite modulation is a set of physiological mechanisms that influence the various areas of the central nervous system. The opioidergic system and its different receptors play an important role in the central control of food intake in birds. On the other hand, the decreasing effect of oxytocin on food intake of birds has been observed. The present study was conducted to investigate the synergistic effects of oxytocin with opioid receptors on food intake in neonatal layer chickens.

Materials and Methods: In this study, three experiments were designed, so that each experiment included one control group and three treatment groups. In all groups, birds received intracerebroventricular injection of diluent solution or drug solution after 3 hours of food deprivation. In the first experiment, normal saline, oxytocin(0.16 nmol), DAMGO(62.5 picomol) (agonist of mu-opioid receptors) and oxytocin plus DAMGO were injected. The other experiments were conducted as experiment 1, but instead of DAMGO, DPDPE (20 nmol)(agonist of delta opioid receptors) in the experiment 2 and U-50488H (10 nmol)(agonist of kappa opioid receptors) in experiment 3 were injected either alone or in combination with oxytocin. After the injection, water and food were freely available to the birds and then cumulative food intake (gr) was measured based on the percentage of the body weight.

Results: The results of the present study showed that sub effective dose injection of oxytocin plus DAMGO significantly reduced food intake in layer chickens ($P<0.05$).

Conclusion: According to the results of the present study, there is probably a synergistic effect between oxytocin with mu-opioid receptors agonist on food intake control of neonatal layer chicks.

Keywords: Food Intake, Oxytocin, Opioid receptors, Layer chickens