فصلنامه علمی فیزیولوژی و تکوین جانوری
شماره پیاپی ۶۱، دوره ۱۶، شماره ۱، زمستان۱۴۰۱، صفحه ۴۸ تا ۵۸
Qjaphd.sinaweb.net ISSN: ۹۸۸۰-۱۷۳۵

اثرات هم افزایی لپتین با هیستامین، ملانوکورتین و کورتیکوتروپین بر اخذ غذا در جوجه های گوشتی

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

۱-دانشجوی دکتری، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- استاد بخش فیزیولوژی، 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:۱۴۰۱/۰۷/۲۰ **تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۹/۲۷**

چکیده

زمینه و هدف: تعدیل اشتها مجموعه‌ای از مکانیسم های پیچیده فیزیولوژیک است که نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی و هیستامینرژیک نقش مهمی در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان ایفا می‌کنند. از سوی دیگر، لپتین اخذ غذا در پرندگان را کاهش می‌دهد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات سینرژیستی سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی و هیستامینرژیک با لپتین بر رفتار تغذیه‌ای در جوجه های گوشتی ۵ روزه صورت گرفته است.

مواد و روش ها: تعداد ۱۳۲ جوجه بطور تصادفی در سه گروه آزمونی تقسیم شدند. هر آزمون شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار بود. در تمام آزمایشات، پرندگان پس از ۳ ساعت محرومیت غذایی تزریق داخل بطنی مغزی، محلول رقیق کننده یا محلول دارویی را دریافت کردند. در آزمون اول: سرم فیزیولوژی، لپتین(۲/۵ میکروگرم)، هیستامین(۷۵ نانومول) و لپتین به همراه هیستامین تزریق شد. آزمون‌های بعدی مطابق با آزمون اول انجام شدند، با این تفاوت که در آزمون دوم، به جای هیستامین، MTII (آگونیست گیرنده‌های MC_3/MC_4 ملانوکورتینی) (۲/۴۵ پیکومول) و در آزمایش سوم، Urocortin (آگونیست گیرنده‌های CRF_1/CRF_2 کورتیکوتروپینی) (۰/۱میکروگرم) به تنهایی و همراه با لپتین تزریق شدند. سپس پرندگان بدون محدودیت به آب و غذا دسترسی داشتند و مصرف غذا (گرم) بر اساس درصد وزن بدن اندازه گیری شد.

نتایج: نتایج نشان داد که تزریق همزمان لپتین و هیستامین، لپتین و MTII و همچنین لپتین و Urocortin به کاهش معنی‌دار اخذ غذا منجر شد ($p<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: بر اساس یافته‌ها، به نظر می‌رسد احتمالا یک اثر سینرژیستی میان سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی و هیستامینرژیک با لپتین در کنترل اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی وجود دارد.

کلمات کلیدی: اخذ غذا، ملانوکورتین، کورتیکوتروپین، هیستامین، لپتین، جوجه

مقدمه

دریافت غذا مجموعه‌ای ازسازوکارهای فیزیولوژیک با سطوح مختلف تنظیم کننده را شامل می‌شود که نواحی مختلفی از دستگاه عصبی مرکزی و هم چنین محل‌هایی در خارج این دستگاه را درگیر می‌نماید. عوامل گوناگونی مانند پپتیدها، هورمون‌ها، میانجی‌های عصبی، شبکه‌ها، مسیرها، هسته‌ها و مراکز مغزی، دستگاه عصبی خودمختار و نیازهای متابولیکی در این پدیده نقش دارند و تاکنون ده‌ها فرضیه برای تبیین سازوکارهای تنظیم اشتها ارائه شده است. با این همه و علی رغم تحقیقات بسیارگسترده‌ای که در چند دهه‌ی اخیر در این زمینه صورت گرفته است، هنوز ناشناخته‌های فراوانی پیرامون چگونگی دریافت اختیاری غذا وجود دارد. بیشتر اطلاعات موجود راجع به تنظیم عصبی اشتها در پستانداران از نتایج تحقیقاتی که روی موش صحرایی صورت گرفته، حاصل شده 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 با این وجود، تعداد تحقیقاتی که روی موش صحرایی انجام می‌شود قابل مقایسه با پرندگان نیست (۱). میزان دریافت غذا در پرندگان به دقت تنظیم می‌گردد، شاید بهترین شاهد بر این مدعا پاسخ موقتی به عدم تعادل اسیدهای آمینه‌ی جیره‌ی غذایی باشد. در این رابطه نشان داده شده است، چنانچه غذای حاوی مقادیر کم لیزین، متیونین، تریپتوفان در اختیار جوجه‌های گوشتی از تخم در آمده قرار گیرد، آن‌ها در طی ۲۴ ساعت پس از تولد میزان مصرف غذای خود را کاهش می‌دهند. در واقع ترجیح غذا در طی ۷ ساعت پس از در آمدن از تخم مشاهده گردیده است. اما پرسش اصلی این است که هدف از تنظیم اشتها چیست؟ دراین ارتباط چنانچه به پرندگان مدتی گرسنگی داده شود و سپس غذا در اختیارشان قرار گیرد، مشاهده می‌شود که آن‌ها میزان دریافت غذای خود را جهت جبران کاهش وزن اولیه افزایش می‌دهند. اگرچه این جبران کامل نخواهد بود (۲). زمانی که به دو نژاد سنگین وزن و سبک وزن مرغ اهلی در ضمن دسترسی آزادانه به غذا، محلول‌های گلوکز عرضه شد، درطول زمان، مقدار مصرف غذا در جهت کاهش دریافت کالری تقلیل یافت (۳). این نتایج نشان می‌دهد که نه تنها هدف تنظیم دریافت غذا در پرندگان، تنظیم وزن بدن و متعادل کردن میزان دریافت انرژی است، بلکه نشانگر تأثیر انتخاب و اصلاح ژنتیکی بر سازوکارهای تنظیم اشتها نیز است. راجع به اهمیت بررسی تنظیم دریافت غذا در پرندگان پرورشی، مک کارتی و سیجل گزارش کردند که افزایش میزان رشد در جوجه‌های گوشتی به طور عمده، ناشی از افزایش دریافت غذا است و کیفیت غذا در این رابطه حداقل نقش را دارد (۴). بنابراین فهمیدن سازوکارهای تنظیم دریافت غذا هم از نظر بهبود روش‌های افزایش اشتها در جوجه‌های گوشتی و بوقلمون اهمیت دارد و هم از طرف دیگر از جنبه توسعه روش‌های عملی محدودیت در مصرف غذاها در مرغان مادر حائز اهمیت است، زیرا از آنجا که افزایش بیش از حد وزن بدن سبب کاهش تولید تخم های قابل لقاح می‌گردد، لذا به تنظیم وزن بدن و چاقی در این گروه از مرغان بایستی توجه نمود (۵). تحقیقات فراوانی از سال ۱۹۸۰ میلادی تا کنون در جهت شناسایی نواحی ویژه و هم چنین میانجی‌های عصبی درگیر تنظیم دریافت غذا در مغز پرندگان است صورت گرفته و هر چه اطلاعات بیشتری در این زمینه کسب گردد امکان دستکاری سیستم‌های فوق بیشتر می‌شود. با توجه به اینکه در

مطالعات پیشین اثرات لپتین، سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی و هیستامینرژیک هر یک به صورت جداگانه بر رفتار تغذیه‌ای جوجه‌ها مشخص شده است بطوریکه تزریق داخل بطنی مغزی لپتین، آکونیست گیرنده های MC3/MC4 ملانوکورتینی و همچنین آگونیست گیرنده های CRF1/CRF2 کورتیکوتروپینی موجب کاهش اخذ غذا در جوجه ها می شود (۶-۹)، اما هیچ گونه مطالعه‌ای در ارتباط با اثرات سینرژیستی این سیستم‌ها در رفتار تغذیه‌ای جوجه‌ها صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی و آشکار سازی اثرات سینرژیستی سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی و هیستامینرژیک با لپتین در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد انجام گرفته است.

مواد و روش‌ها

نگهداری جوجه‌ها

این مطالعه در ۳ آزمون و هر آزمون بر روی ۴ گروه آزمایشی (شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار) انجام گرفت. در هر گروه آزمایشی نیز از ۱۱ قطعه جوجه یک‌روزه نژاد گوشتی استفاده شد. در هر مرحله، نخست جوجه‌های یک روزه به طور گروهی نگهداری شدند (به مدت ۳ روز)، سپس به قفس‌های انفرادی که دارای دان‌خوری ویژه و مجزا بودند، انتقال یافتند و آب و غذا به طور آزادانه در اختیار پرندگان قرار گرفت (به مدت ۲ روز). غذای 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. شایان 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 واحد علوم و تحقیقات تهران(با کد اخلاق IAUSRB:2019.06.17) انجام گرفته است.

داروهای مصرفی

داروهای مصرفی شامل لپتین، هیستامین، MTII (آگونیست گیرنده های MC_3/MC_4 ملانوکورتینی) و Urocortin (آگونیست گیرنده های CRF_1/CRF_2 کورتیکوتروپینی) 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 دارای اثر سمیت سلولی نمی باشد (۱۰). 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، تمام دوزهای دارو ها بر اساس مطالعات قبلی تعیین شده است (۶-۹).

روش تزریق داخل بطنی مغزی

تزریق ICV در ۵ روزگی جوجه‌ها انجام شد. جهت تزریق در جوجه‌ها، 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. سپس با استفاده از سرنگ هامیلتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن

مواد مورد نظر تزریق گردید. در این روش، سر سوزن تنها به اندازه ۴ میلی متر در پوست و جمجمه فرو می‌رود (۱۱). حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر بوده و پروسه تزریق در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد (۱۲). سپس مقدار غذای تجمعی در زمان های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. همچنین اخذ غذا بعنوان 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

در کلیه آزمون‌ها، تزریق ICV سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه کنترل (الف) انجام شد. در آزمون اول، لپتین (۲/۵ میکروگرم) (ب)، هیستامین (۷۵ نانومول) (ج) و لپتین بهمراه هیستامین (د) به صورت ICV تزریق گردید. در آزمون‌های دوم و سوم به ترتیب MTII (۲/۴۵ پیکومول) و Urocortin (۰/۱ میکروگرم) جایگزین هیستامین شدند. (جدول-۱).

جدول ۱- گروه‌های آزمایشی

گروه آزمایشی	الف	ب	ج	د
آزمون اول	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	لپتین (۲/۵ میکروگرم)	هیستامین (۷۵ نانومول)	لپتین به همراه هیستامین
آزمون دوم	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	لپتین (۲/۵ میکروگرم)	MTII (۲/۴۵ پیکومول)	لپتین به همراه MTII
آزمون سوم	سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪	لپتین (۲/۵ میکروگرم)	Urocortin (۰/۱ میکروگرم)	لپتین به همراه Urocortin

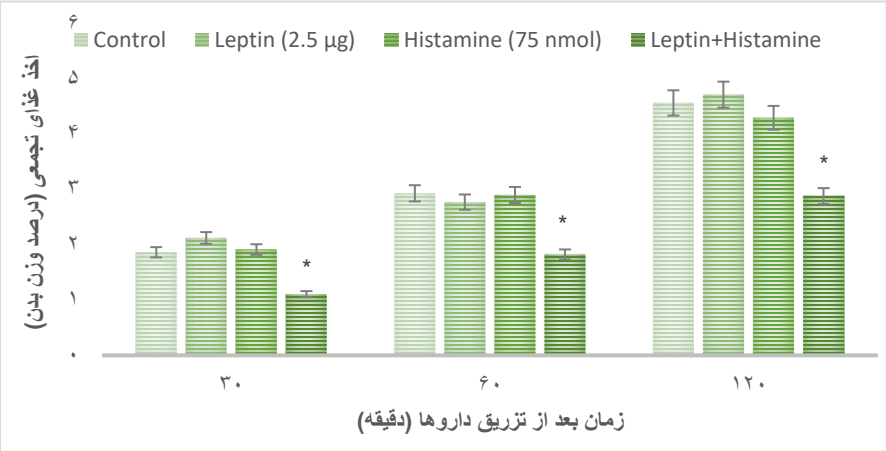
روش ارزیابی آماری

تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده از آزمایشات، در تمامی گروه‌ها و در هر مرحله زمانی با استفاده از نرم افزار SPSS16 (نسخه ۱۶/۰۰) انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی-دار میان گروه‌های آزمایشی از روش تحلیل واریانس دوطرفه تکراری و تست تعقیبی توکی استفاده شد. در تمام مقایسه‌ها $p<۰/۰۵$ به عنوان معیار اختلاف معنی‌دار مدنظر بود. نمودارها در نرم افزار سیگما پلات (نسخه ۱۴/۰۰) رسم شد.

نتایج

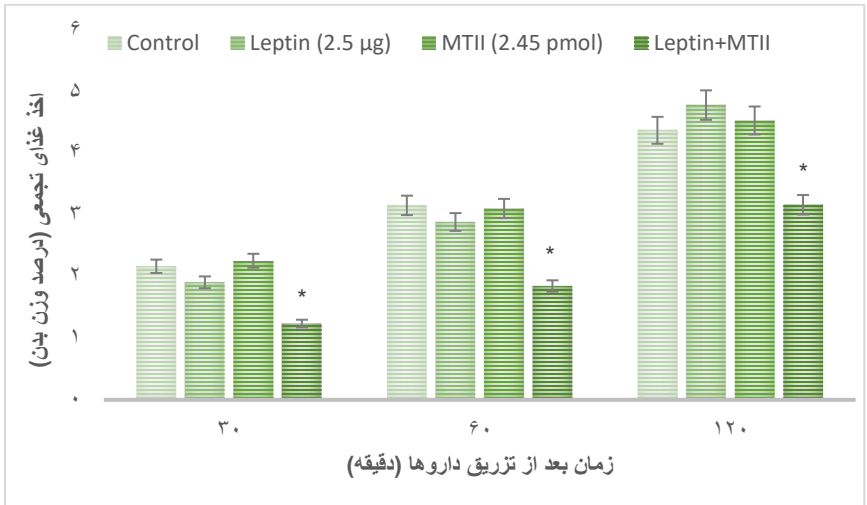
اثرات مرکزی سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی، هیستامینرژیک و لپتین بر اخذ غذای تجمعی و ارتباط سینرژیستی بین آن‌ها در جوجه‌های نوزاد مورد بررسی قرار گرفت و نتایج در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ قابل مشاهده است. در آزمون اول، تزریق ICV لپتین با دوز ۲/۵ میکروگرم و هیستامین با دوز ۷۵ نانومول به تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییر دهد ($p>۰/۰۵$) اما تزریق همزمان

دوزهای تحت اثر لپتین و هیستامین بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد ($p<۰/۰۰۱$، نمودار-۱).



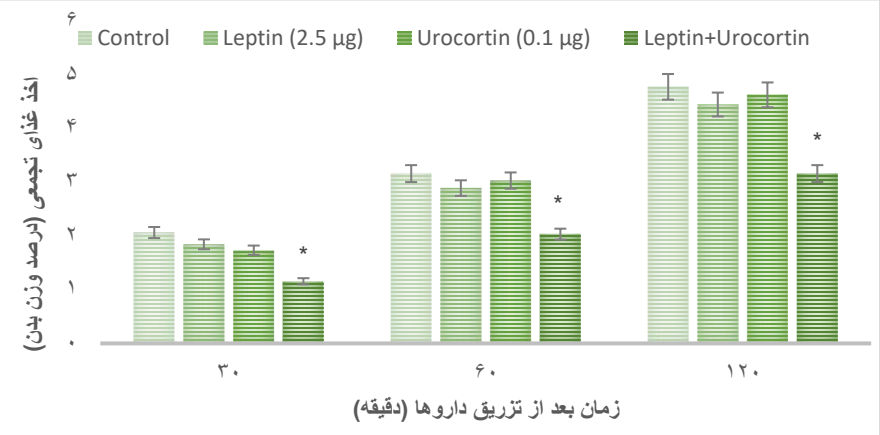
نمودار ۱- اثر تزریق درون بطن مغزی لپتین (۲/۵ میکروگرم) و هیستامین (۷۵ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های نوزاد گوشتی. داده ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه ها ۱۱ قطعه در هر گروه). * نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است($p<۰/۰۵$).

در آزمون دوم، نتایج حاصل نشان داد که تزریق دوزهای تحت اثر لپتین با دوز ۲/۵ میکروگرم و MTII با دوز ۲/۴۵ پیکومول به تنهایی تاثیری در اخذ غذا نسبت به گروه کنترل نداشت ($p>۰/۰۵$) در حالیکه تزریق هم‌زمان لپتین و MTII بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا نسبت به گروه کنترل در جوجه های نوزاد شد ($p<۰/۰۰۱$، نمودار-۲).



نمودار ۲- اثر تزریق درون بطن مغزی لپتین(۲/۵ میکروگرم) و MTII (۲/۴۵ پیکومول، آگونیست گیرنده‌های MC_3/MC_4 ملانوکورتینی) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نوزاد گوشتی. داده ها 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($p<۰/۰۵$).

در آزمون سوم نیز تزریق دوزهای تحت اثر لپتین با دوز ۲/۵ میکروگرم و Urocortin با دوز ۰/۱ میکروگرم به تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییر دهد ($p>۰/۰۵$) اما تزریق همزمان لپتین و Urocortin بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در جوجه های نوزاد شد ($p<۰/۰۰۱$، نمودار-۳).



نمودار ۳- اثر تزریق درون بطن مغزی لپتین (۲/۵ میکروگرم) و Urocortin (۰/۱ میکروگرم، آگونیست گیرنده‌های CRF_1/CRF_2 کورتیکوتروپینی) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نوزاد گوشتی. داده ها 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($p<۰/۰۵$).

بحث

امروزه اهمیت نقش سیستم‌های دخیل در فرآیند اخذ غذا بیش از پیش آشکار شده و همین امر زمینه‌ساز طراحی مطالعات جدیدی در راستای شناسایی اثرات و برهمکنش‌های میان این عوامل گردیده است. بر اساس مطالعات پیشین، نقش لپتین به عنوان یک هورمون با اثرات هیپوفاژیک اثبات شده است (۱۳،۱۴). هیپوتالاموس شکمی و بخصوص هسته قوسی مقادیر فراوانی از گیرنده‌های لپتین را بیان می‌کنند (۱۵)، که این امر نشان دهنده نقش اساسی آن در تنظیم اخذ غذا است. (۱۶). بر پایه مطالعات صورت گرفته روی پرندگان و پستانداران، تزریق ICV لپتین منجر به کاهش مصرف خوراک گردید و به نظر می‌رسد این هورمون اثرات خود بر اخذ غذا را از طریق تغییر در بیان نوروپپتید Y (NPY) اعمال کند (۱۷). یافته‌ها حاکی از آن است که هیستامین نیز سبب کاهش دریافت غذا در پستانداران و پرندگان می‌گردد. در مطالعه‌ای که توسط دکتر طاعتی و همکاران روی جوجه های گوشتی صورت گرفت، مشخص شد که هیستامین از طریق تحریک گیرنده H_1 سبب ایجاد بی‌اشتهایی در جوجه‌ها گردید ولی گیرنده H_2 هیچ تغییری در اشتها اعمال نکرد. این در حالیست که تزریق آنتاگونیست گیرنده H_3 هیستامینرژیک از طریق افزایش ساخت و آزادسازی هیستامین موجب بروز هیپوفاژی در جوجه‌ها گشت (۱۷). ملانوکورتین‌ها نیز به عنوان هورمون‌های پپتیدی مشتق شده از پرواپیوملانوکورتین (POMC)، بر اخذ غذا اثرگذار می‌باشند. مشخص شده است که میزان mRNA پرواپیوملانوکورتین به‌طور قابل‌توجهی در حیوانات گرسنه کاهش و شش ساعت پس از تغذیه بازیابی می‌گردد (۱۸).

نورون‌های POMC، با فعالسازی نورون‌های دارای گیرنده‌ی ۴ ملانوکورتینی (MC_4R)، اخذ غذا را کاهش و مصرف انرژی را افزایش می دهد (۱۹). همچنین ثابت شده است که تزریق ICV آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های MC_4R به‌ترتیب سبب کاهش و افزایش دریافت غذا می گردد (۲۰). در خصوص اثر خانواده پروتئین‌های کورتیکوتروپینی بر تغذیه، مصرف خوراک در پستانداران و جوجه ها از طریق تزریق ICV این ترکیبات کاهش می‌یابد (۹،۲۱،۲۲). بر اساس نتایج یک مطالعه، تزریق ICV استرسکوپین، همولوگ فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF)، موجب کاهش مصرف آب و غذا در جوجه‌های گوشتی و لگهورن گشت (۲۳).

نتایج مطالعات فوق نشان دهنده اثرات سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی، هیستامینرژیک و لپتین بر اخذ غذا می‌باشند. اگرچه در مطالعه حاضر استفاده از دوز تحت اثر لپتین، هیستامین، آگونیست گیرنده‌های MC_3/MC_4 ملانوکورتینی و آگونیست گیرنده‌های CRF_1/CRF_2 کورتیکوتروپینی به تنهایی اثری بر اخذ غذا نداشت، که این نتایج با توجه به دوزهای انتخابی (تحت اثر) دور از انتظار نبوده است.

در خصوص ارتباط میان سیستم‌های ملانوکورتینی، کورتیکوتروپینی و هیستامینرژیک با لپتین نیز مطالعاتی انجام شده است. در این رابطه، ثابت شده است که فعالیت نورون‌های ملانوکورتینی با سیگنال‌های محیطی از جمله هورمون‌های مانند لپتین، انسولین، گرلین، گلوکوکورتیکوییدها و هورمون های تیروئیدی تنظیم می‌شود (۱۹). در مطالعات پیشین روی موش و رت، اثرات سیستم‌های ملانوکورتینی و هیستامینرژیک بر کاهش غذای مصرفی ناشی از لپتین به اثبات رسیده است. در مطالعه‌ای موریموتو و همکارانش دریافتند که لپتین رفتارهای تغذیه‌ای در موش را به واسطه فعال سازی سیستم هیستامینرژیک مرکزی و از طریق گیرنده‌های H_1 هیستامینی تحت تاثیر قرار می‌دهد (۲۴). در آزمایشات تافته گارد و همکارانش مشارکت هیستامین در مهار غذای دریافتی ناشی از لپتین به اثبات رسید و هیستامین به عنوان یک میانجی در نظر گرفته شد (۲۵). در مطالعه‌ی دیگری از موریموتو روی رت، مشاهده شد که ترشح هیستامین به طور قابل توجهی به وسیله‌ی تزریق لپتین افزایش یافت و تا ۴ ساعت پس از تزریق در سطح بالایی نگه داشته شد. دوز مشابهی از لپتین در گروه دیگری از رت‌ها به طور قابل توجهی خوراک دریافتی را کاهش داد. یافته‌ها نشان داده است که لپتین سیستم هیستامینرژیک را در هیپوتالاموس فعال می کند (۲۶). در تحقیقات یوشیماتسو و همکاران بخش اعظمی از نتایج به نقش اساسی نورون‌های هیستامینرژیک هیپوتالاموسی در تنظیم مرکزی رفتارهای تغذیه‌ای که بوسیله‌ی لپتین کنترل می‌شوند، اشاره دارد (۲۷). در مطالعات رندی نشان داده شد که عملکرد لپتین در سیستم عصبی مرکزی موجب کاهش خوراک مصرفی و وزن بدن می‌شود. سیستم ملانوکورتینی در مغز نیز در هومئوستازی انرژی نقش دارد و آگونیست‌های گیرنده MC_4، خوراک مصرفی را کاهش می‌دهند. در نتیجه به نظر می‌رسد سیگنال‌های گیرنده MC_4 یک واسطه مهم اثرات لپتین بر خوراک مصرفی و وزن بدن در رت باشند که این امر بیانگر رابطه بین این دو سیستم است (۲۸). آزمایشات آنتس کاسکا و همکارانش نتایج یافته‌های قبلی را تایید کرد که لپتین دریافت خوراک را مهار کرده و وزن بدن را از طریق سیستم ملانوکورتینی کاهش می‌دهد و این احتمال را بیان می کند که لپتین اثرات خود را از طریق سیگنالینگ در گیرنده‌های MC4 اعمال می‌دارد (۲۹). چونگ و همکارانش بر اساس مشاهدات خود دریافتند که نورون‌های POMC و تولیدات ژن

POMC ممکن است بخشی از مسیر سیگنالینگی که فعالیت‌های لپتین را بر تغذیه و شاید عملکردهای فیزیولوژیک دیگر میانجی‌گری می‌کند، باشند (۳۰). بر اساس مطالعات شوارتز و همکاران روی موش پیشنهاد شد که لپتین بیان ژن POMC در هسته کمانی را از طریق مسیر گیرنده‌های لپتینی تحریک می‌کند. این یافته‌ها این فرضیه که سیگنالینگ لپتین در مغز دربرگیرنده فعالیت سیستم ملانوکورتین هیپوتالاموسی است را تایید می‌کند (۳۱). نتایج حاصل از یک مطالعه، توانایی لپتین را به منظور تعدیل فعالیت سیستم کورتیکوتروپینی در پاسخ به محرومیت غذایی نشان داد. لپتین از القای سنتز و فعال شدن نورون‌های CRF در هسته‌های مجاور بطنی موش‌های محروم از غذا جلوگیری کرد. نتایج این مطالعه همچنین شواهد خوبی در خصوص تغییرات سطوح پلاسمایی کورتیکوسترون توسط لپتین ارائه داد. همچنین مشخص شد در موش های چاق، لپتین افزایش مرتبط با چاقی در سطوح پلاسمایی کورتیکوسترون را کاهش می‌دهد (۳۲). در مطالعه دیگری مشاهده شد که هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین (CRH) واسطه سیگنال دهی پپتید شبه گلوکاگون-۱ (GLP-1) به هیستامین است و این پیوند عملکردی از GLP-1 به هیستامین از طریق CRH، مسیر سیگنال دهی لپتین که رفتار تغذیه را تنظیم می‌کند، تشکیل می‌دهد (۳۳). در مطالعه حاضر نیز ارتباط بین سیستم‌های هیستامینرژیک، ملانوکورتینی و کورتیکوتروپینی با لپتین نشان داده شد. بطوریکه تزریق همزمان لپتین با هیستامین، لپتین با MTII و لپتین با Urocortin بطور معنی داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در جوجه های گوشتی شد.

نتیجه‌گیری

با توجه به نتایج مطالعه حاضر، به نظر می‌رسد احتمالا یک اثر سینرژیستی و هم افزایی بین سیستم‌های هیستامینرژیک، ملانوکورتینی و کورتیکوتروپینی با لپتین در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی وجود دارد که می‌تواند پایه‌ای برای مطالعات آتی در زمینه تنظیم مرکزی اشتها در جوجه‌های گوشتی باشد، هر چند تحقیقات بیشتری برای مشخص شدن مسیر (های) 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. Mourad FH, Saadé NE. Neural regulation of intestinal nutrient absorption. Prog Neurobiol. 2011 Oct;95(2):149-62.

2. Nicholl CG, Polak JM, Bloom SR. The hormonal regulation of food intake, digestion, and absorption. Annu Rev Nutr. 1985;5:213-39.

3. Denbow DM, McCormack JF. Central versus peripheral opioid regulation of ingestive behavior in the domestic fowl. Comp Biochem Physiol C Comp Pharmacol Toxicol. 1990;96(1):211-6.

4. McCarthy JC, Siegel PB. A review of genetic and physiological Effects of selection in meat-type poultry. Anim. Breed. 1983; 51, 87-94.

5. Denbow DM. Peripheral and central control of food intake. Poult Sci. 1989 Jul;68(7):938-47.

6. Mobarhan Fard M, Vazir B, Zendehdel M, Asghari A. Interaction of Central Glutamatergic and Histaminergic Systems on Food Intake Regulation in Layer Chickens. Arch Razi Inst. 2021 Sep 1;76(3):537-551.

7. Zendehdel M, Khodadadi M, Vosoughi A, Mokhtarpouriani K, Baghbanzadeh A. β2 adrenergic receptors and leptin interplay to decrease food intake in chicken. Br Poult Sci. 2020 Apr;61(2):156-163.

8. Ahmadi F, Zendehdel M, Babapour V, Panahi N. Evaluating the Role of Corticotropin Receptors on Feed Intake Using Melanocortin Receptor Agonists in Neonatal Broilers. Rap. 2020;11(30), 66-73.

9. Zhang R, Nakanishi T, Ohgushi A, Ando R, Yoshimatsu T, Denbow DM, Furuse M. Suppression of food intake induced by corticotropin-releasing factor family in neonatal chicks. Eur J Pharmacol. 2001 Sep 7;427(1):37-41.

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

11. 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.

12. Davis JL, Masuoka DT, Gerbrandt LK, Cherkin A. Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. Physiol Behav. 1979 Apr;22(4):693-5.

13. Denbow DM, Meade S, Robertson A, McMurtry JP, Richards M, Ashwell C. Leptin-induced decrease in food intake in chickens. Physiol Behav. 2000 May;69(3):359-62.

14. Taouis M, Dridi S, Cassy S, Benomar Y, Raver N, Rideau N, Picard M, Williams J, Gertler A. Chicken leptin: properties and actions. Domest Anim Endocrinol. 2001 Nov;21(4):319-27.

15. Zhang F, Wang S, Signore AP, Chen J. Neuroprotective effects of leptin against ischemic injury induced by oxygen-glucose deprivation and transient cerebral ischemia. Stroke. 2007 Aug;38(8):2329-36.

16. Steppan CM, Swick AG. A role for leptin in brain development. Biochem Biophys Res Commun. 1999 Mar 24;256(3):600-2.

17. Taati M, Babapour V, Kheradmand A, Tarrahi MJ. The role of central endogenous histamine and H1, H2 and H3 receptors on food intake in broiler chickens. Iranian Journal of Veterinary Research. 2009;10(1): 54-60. doi: 10.22099/ijvr.2009.1090

18. Greenman Y, Kuperman Y, Drori Y, Asa SL, Navon I, Forkosh O, Gil S, Stern N, Chen A. Postnatal ablation of POMC neurons induces an obese phenotype characterized by decreased food intake and enhanced anxiety-like behavior. Mol Endocrinol. 2013 Jul;27(7):1091-102.

19. Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. J Endocrinol. 2014 Jan 8;220(2):T25-46.

20. Strader AD, Schiöth HB, Buntin JD. The role of the melanocortin system and the melanocortin-4 receptor in ring dove (Streptopelia risoria) feeding behavior. Brain Res. 2003 Jan 17;960(1-2):112-21.

21. Furuse M, Matsumoto M, Saito N, Sugahara K, Hasegawa S. The central corticotropin-releasing factor and glucagon-like peptide-1 in food intake of the neonatal chick. Eur J Pharmacol. 1997 Nov 27;339(2-3):211-4.

22. Contarino A, Gold LH. Targeted mutations of the corticotropin-releasing factor system: effects on physiology and behavior. Neuropeptides. 2002 Apr-Jun;36(2-3):103-16.

23. Cline MA, Kuo AY, Smith ML, Nandar W, Prall BC, Siegel PB, Denbow DM. Differential feed intake responses to

central corticotrophin releasing factor in lines of chickens divergently selected for low or high body weight. Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol. 2009 Jan;152(1):130-4. doi: 10.1016/j.cbpa.2008.09.008.

24. Morimoto T, Yamamoto Y, Mobarakeh JI, Yanai K, Watanabe T, Watanabe T, Yamatodani A. Involvement of the histaminergic system in leptin-induced suppression of food intake. Physiol Behav. 1999 Nov;67(5):679-83. doi: 10.1016/s0031-9384(99)00123-7.

25. Toftegaard CL, Knigge U, Kjaer A, Warberg J. The role of hypothalamic histamine in leptin-induced suppression of short-term food intake in fasted rats. Regul Pept. 2003 Mar 28;111(1-3):83-90. doi: 10.1016/s0167-0115(02)00260-4.

26. Morimoto T, Yamamoto Y, Yamatodani A. Brain histamine and feeding behavior. Behav Brain Res. 2001 Oct 15;124(2):145-50.

27. Yoshimatsu H, Itateyama E, Kondou S, Tajima D, Himeno K, Hidaka S, Kurokawa M, Sakata T. Hypothalamic neuronal histamine as a target of leptin in feeding behavior. Diabetes. 1999 Dec;48(12):2286-91.

28. Randi G, Pelucchi C, Gallus S, Parpinel M, Dal Maso L, Talamini R, Augustin LS, Giacosa A, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Lipid, protein and carbohydrate intake in relation to body mass index: an Italian study. Public Health Nutr. 2007 Mar;10(3):306-10. doi: 10.1017/S1368980007226084.

29. Kask A, Rägo L, Wikberg JE, Schiöth HB. Evidence for involvement of the melanocortin MC4 receptor in the effects of leptin on food intake and body weight. Eur J Pharmacol. 1998 Oct 30;360(1):15-9. doi: 10.1016/s0014-2999(98)00699-2.

30. Cheung CC, Clifton DK, Steiner RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. Endocrinology. 1997 Oct;138(10):4489-92. doi: 10.1210/endo.138.10.5570.

31. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Leptin increases hypothalamic pro-opiomelanocortin mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. Diabetes. 1997 Dec;46(12):2119-23.

32. Huang Q, Rivest R, Richard D. Effects of leptin on corticotropin-releasing factor (CRF) synthesis and CRF neuron activation in the paraventricular hypothalamic nucleus of obese (ob/ob) mice. Endocrinology. 1998 Apr;139(4):1524-32.

33. Gotoh K, Fukagawa K, Fukagawa T, Noguchi H, Kakuma T, Sakata T, Yoshimatsu H. Glucagon-like peptide-1, corticotropin-releasing hormone, and hypothalamic neuronal histamine interact in the leptin-signaling pathway to regulate feeding behavior. FASEB J. 2005 Jul;19(9):1131-3.

Journal of Animal Physiology and Development
Volume 16, Issue 1, Number 61, Pages 48-58
Qjaphd.sinaweb.net **ISSN: 9880-1735**

Synergistic Effects of Leptin with Histamine, Melanocortin and Corticotropin on Control of Food Intake in Broiler Chickens

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

1- PhD. Student, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, 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- Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.
4- Associated Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received:2022.10. 12 **Accepted: 2022.12.18**

Abstract

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

Materials and Methods: A total of one hundred and thirty-two neonatal chicks were randomly divided into three experimental groups. Each experiment had a control group and three treatment groups (n=11 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, leptin (2.5 µg), histamine (75 nmol) and leptin plus histamine were injected. The other experiments were conducted as experiment 1, but in experiment 2, MTII (MC_3/MC_4 receptors agonist) (2.45 pmol) and in experiment 3, urocortin (CRF_1/CRF_2 receptors agonist) (0.1 µg) were injected instead of histamine, either alone or in combination with leptin.

Results: The results of the present study showed that co-injection of histamine and leptin, MTII plus leptin, and urocortin plus leptin significantly reduced food intake in broiler chickens (P<0.001).

Conclusion: According to the results of the present study, there is probably a synergistic effect between melanocortin, corticotropin and histaminergic systems with leptin on food intake control of neonatal broiler chicks.

Keywords: Food Intake, Melanocortin, Corticotropin, Histamine, Leptin, Chicken.