

نقش گیرنده اپیوئیدی بر هایپوفازی ناشی از تزریق درون بطن مغزی (ICV) هیستامین در جوجه‌های گوشتی

• مهدی جعفری-اناری

گروه علوم پایه، دانشکده علوم دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد

علوم تحقیقات، تهران، ایران

• مرتضی زنده‌دل (نویسنده مسئول)

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

• حسن گیلان پور

گروه علوم پایه، دانشکده علوم دامپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد

علوم تحقیقات، تهران، ایران

• احمد اصغری

گروه علوم درمانگاهی، دانشکده علوم دامپزشکی، دانشگاه آزاد

اسلامی واحد علوم تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

• وهاب باباپور

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸-۰۹-۲۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸-۱۱-۱۵

Email: zendedel@ut.ac.ir



چکیده

هدف از این مطالعه، بررسی نقش گیرنده‌های اپیوئیدرژیک در بروز اثر هیستامین بر تنظیم مرکزی مصرف خوراک جوجه‌های گوشتی بود. در این مطالعه، با انجام سه آزمایش مجزا، نقش گیرنده‌های مو، کاپا و دلتای اپیوئیدی بر هایپوفازی ناشی از تزریق ICV (IntraCerebroVentricular) هیستامین مورد مطالعه قرار گرفت. در هر آزمایش، تعداد ۴۸ قطعه جوجه گوشتی ۵ روزه نژاد راس ۳۰۸ به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم و پس از ۳ ساعت محرومیت از خوراک، یکی از چهار تیمارهای آزمایشی به‌صورت ICV دریافت کردند. گروه‌های آزمایشی شامل ۱) تزریق سرم فیزیولوژی (شاهد)، ۲) تزریق ۳۰۰ نانومول هیستامین (۳) تزریق ۵ میکروگرم آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی (آنتاگونیست گیرنده مو در آزمایش اول، کاپا در آزمایش دوم و دلتا در آزمایش سوم) و ۴) تزریق همزمان هیستامین (۳۰۰ نانومول) و آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی (۵ میکروگرم) بود. مصرف تجمعی خوراک طی زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد. نتایج نشان داد تزریق هیستامین موجب کاهش مصرف خوراک نسبت به گروه شاهد در هر سه آزمایش شد ($P < 0/05$). تزریق همزمان آنتاگونیست گیرنده مو اپیوئیدی و هیستامین اثر هایپوفازی ناشی از تزریق هیستامین را کاهش و مصرف خوراک را افزایش داد ($P < 0/05$). با این وجود، تزریق همزمان هیستامین همراه با آنتاگونیست گیرنده کاپا و یا دلتا نتوانست کاهش مصرف خوراک ناشی از تزریق هیستامین را افزایش دهد ($P < 0/05$). در کل، یافته‌های این پژوهش نشان می‌دهد که حداقل بخشی از اثرات هایپوفازی ناشی از اثر هیستامین در جوجه‌های گوشتی توسط گیرنده‌ی مو اپیوئیدی میانجی‌گری می‌شود.

کلمات کلیدی: تنظیم مرکزی، جوجه گوشتی، گیرنده اپیوئیدی، مصرف خوراک، هیستامین

● Veterinary Researches & Biological Products No 130 pp: 94-101

The function of opioid receptors on hypophagia induced by ICV injection of Histamine in broiler chickens

By: Jafari-Anari, M., Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Zendehtdel, M., (Corresponding Author) Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran. Gilanpour, H., Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Asghari, A., Department of Clinical Science, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. and Babapour, V., Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran.

Received: 2019-12-12 Accepted: 2020-02-04

Email: s.tabatabaei58@yahoo.com

This study was aimed to investigate the function of opioidergic receptors on mediating the role histamine on central control of broiler feed intake. In this research, the role of mu, kappa and delta receptors of opioids on hypophagia induced by ICV injection of histamine was investigated in three separate experiments. In each experiment, 48 Ross 308 5-day broilers were randomly divided into 4 groups (12 birds per group) and the birds were given one of the four experimental treatments by ICV injection after 3 hours of feed deprivation. Experimental groups included of 1) normal saline (control), 2) 300 nmol histamine 3) 5 µg opioid receptor antagonist (mu receptor antagonist in the first experiment, kappa in the second experiment and delta in the third experiment) and 4) co-injection of histamine (300 nmol) and opioid receptor antagonist (5 µg). The cumulative intake of feed was measured after injection at 30, 60, and 120 minutes. Results showed that histamine injection in all three experiments reduced feed intake. Co-administration of the mu opioid receptor antagonist and histamine reduced the hypophagic effects of histamine and increased feed intake. However, histamine and kappa or delta receptor antagonists co-administered did not increase the intake of histamine-induced feed. Overall, the results of this study show that the mu opioid receptor mediates at least part of the histamine-induced hypophagic effect in broilers, while kappa and delta opioid receptors have no significant effect.

Key words: Broiler, Central regulation, Feed intake, Histamine, Opioid receptor

ناشی می‌شود (۲۴). در مرغ‌های مادر، مصرف بیش از حد خوراک و افزایش بیش از حد وزن بدن سبب کاهش تولید تخم‌های قابل لقاح و کاهش عملکرد تولیدمثلی گله می‌گردد (۲۱). بنابراین، درک سازوکارهای تنظیم دریافت غذا از نظر بهبود روش‌های افزایش اشتها در جوجه‌های گوشتی و بوقلمون از یک سو، و توسعه‌ی روش‌های عملی اعمال محدودیت در مصرف خوراک مرغان مادر از سوی دیگر، اهمیت زیادی دارند.

از سال ۱۱۷۳ میلادی تا کنون تحقیقات فراوانی در جهت شناسایی نواحی ویژه و هم چنین میانجی‌های عصبی درگیر در تنظیم دریافت غذا در مغز پرندگان صورت گرفته است. افزایش اطلاعات و دانش در این زمینه، امکان دستکاری سیستم‌های تنظیم مصرف خوراک را بیشتر فراهم می‌آورد.

سیستم هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک از سیستم‌های مهم و موثر بر تنظیم اشتها در گونه‌های مختلف هستند. هیستامین مولکول کوچکی است که

مقدمه

مصرف غذا مجموعه‌ای از سازوکارهای فیزیولوژیک است که توسط نواحی مختلفی از دستگاه عصبی مرکزی و هم چنین در سطح بدن تنظیم می‌شود. عوامل گوناگونی مانند پپتیدها، هورمون‌ها، میانجی‌ها و تعدیل کننده‌های عصبی، عملکرد دستگاه عصبی خودمختار و نیازهای متابولیکی در این پدیده نقش دارند. این پیچیدگی‌ها باعث شده است سازوکار دقیق تنظیم مصرف غذا به‌طور کامل مشخص نباشد و فرضیه‌های مختلفی برای تبیین سازوکارهای تنظیم اشتها مورد آزمایش قرار گیرند. علیرغم تحقیقات بسیار گسترده‌ای که در چند دهه‌ی اخیر در این زمینه صورت گرفته است، هنوز ناشناخته‌های فراوانی پیرامون چگونگی دریافت اختیاری غذا وجود دارد (۹).

در طیور، به ویژه در جوجه‌های گوشتی، به واسطه ارتباط نزدیک بین عملکرد رشد و سطح مصرف خوراک، تنظیم اشتها اهمیت ویژه‌ای دارد. بهبود رشد در جوجه‌های گوشتی به‌طور عمده از افزایش دریافت غذا

پرندگان که بر اساس جداول احتیاجات غذایی NRC تنظیم شد، حاوی ۲۱ درصد پروتئین و ۲۸۵۰ کیلو کالری انرژی قابل متابولیسم بود. طی مدت آزمایش پرندگان در دمای ۳۱-۳۲ درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند و در معرض نور مداوم قرار داشتند (۱۸).

تیمارهای آزمایشی

در سن ۵ روزگی، جوجه‌های اختصاص داده شده به هر یک از سه آزمایش، به‌طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم (۱۲ پرنده در هر گروه) و پس از ۳ ساعت محرومیت از خوراک، یکی از چهار تیمارهای آزمایشی را به‌صورت ICV دریافت کردند. گروه‌های آزمایشی شامل ۱) تزریق سرم فیزیولوژی (شاهد)، ۲) تزریق ۳۰۰ نانومول هیستامین ۳) تزریق ۵ میکروگرم آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی (آنتاگونیست گیرنده مو در آزمایش اول، کاپا در آزمایش دوم و دلتا در آزمایش سوم) و ۴) تزریق همزمان هیستامین (۳۰۰ نانومول) و آنتاگونیست گیرنده اپیوئیدی (۵ میکروگرم) بود. مصرف جمعی خوراک طی زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد. در این آزمایش از β -FNA⁺ nor- و BNI و NTI به‌ترتیب به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های مو، کاپا و دلتای اپیوئیدی استفاده شد. تمامی داروها از شرکت سیگما (آمریکا) خریداری و سطوح تزریقی بر پایه تحقیقات قبلی و مطالعه آزمایشی (pilot study) انتخاب شد.

تزریق ترکیبات آزمایشی در بطن جانبی مغز



شکل ۱- نحوه قرار گرفتن سر در دستگاه جهت تزریق ICV با استفاده از سرنگ همپلتون استرنوتاکس.

از دکربوکسیلاسیون اسید آمینه هیستیدین مشتق می‌شود و در سیستم عصبی به‌عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند. در جوجه‌های گوشتی، هیستامین موجب بی‌اشتهایی می‌شود (۲۲). از طرفی، اپیوئیدها به‌عنوان نوروترانسمیترهای مهاری شناخته شده‌اند. پپتیدهای اپیوئیدرژیک درون‌زادی به مقدار فراوان در دستگاه اعصاب مرکزی حضور دارند و در تنظیم بسیاری از فرایندها مانند درد، تنفس و ایمنی و تنظیم مرکزی اخذ غذا نقش دارند (۲). سیستم اپیوئیدرژیک درون‌زادی در پرستانداران از طریق تحریک عوامل ارکسیژنیک در تنظیم مرکزی اخذ غذا نقش دارد. نتایج پژوهش‌های گذشته نشان می‌دهد که گیرنده‌های مختلف اپیوئیدی می‌توانند نقش متفاوتی در تنظیم اشتها داشته باشند. برای نمونه، تزریق $[D-Ala^2, NMe-Phe^4, Gly^5, D-Met^7, Arg^8, Leu^9, Ileu^{10}]$ -enkephalin (DAMGO) و b-casomorphin (آگونیست گیرنده مو اپیوئیدی) موجب کاهش مصرف خوراک و تزریق $[D-Pen^2, Gly^3, Phe^4, Arg^5, Tyr^6, Gly^7, Ileu^8, Val^9, Met^{10}]$ -enkephalin (آگونیست گیرنده دلتا اپیوئیدی) و $50.4 \mu\text{M}$ U (آگونیست گیرنده کاپا اپیوئیدی) سبب افزایش اخذ غذا در پرندگان می‌شود (۳). افزون بر این، سیستم اپیوئیدرژیک با اثرگذاری بر سایر سیستم‌های مرکزی تنظیم اشتها مانند سیستم هیستامینرژیک و دوپامینرژیک مغزی نیز در تنظیم اخذ غذا ایفای نقش می‌کند. در ارتباط با تنظیم اخذ غذا توسط گیرنده‌های اپیوئیدی در پرندگان و پرستانداران، زنده‌دل و همکاران (۲۵) نشان دادند که اثر گیرنده‌های مو اپیوئیدی در جوجه‌های تخمگذار کاملاً با پرستانداران متفاوت است. همچنین، مطالعات گذشته در طیور اهلی نشان داده است که متعاقب تزریق DAMGO اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی و تخمگذار مهار می‌شود، در حالی‌که تزریق داخل بطن مغزی ماده DPDPE (آگونیست گیرنده دلتا)، $50.4 \mu\text{M}$ U (آگونیست گیرنده کاپا) سبب افزایش اخذ غذا در نژاد تخمگذار شده است و تزریق داخل بطنی مغزی ماده DPDPE در طیور گوشتی سبب افزایش اخذ غذا شده است (۴). با توجه به شواهد بیان شده، به نظر می‌رسد گیرنده‌های دلتا و کاپا اپیوئیدی هم در پرستانداران و هم در پرندگان اهلی دارای نقش ارکسیژنیک باشند و احتمالاً گیرنده‌های اپیوئیدی با سایر سیستم‌های موثر در تنظیم مرکزی اخذ غذا نیز در ارتباط باشند. پژوهش‌های پیشین اثر سیستم‌های اپیوئیدرژیک و هیستامینرژیک بر رفتار تغذیه‌ای جوجه‌ها را به‌صورت مجزا مورد بررسی قرار داده‌اند (۱، ۱۹)، اما اطلاعات دقیقی در خصوص برهمکنش این سیستم‌ها بر رفتار تغذیه‌ای جوجه‌های گوشتی در دسترس نیست. لذا هدف از این مطالعه، بررسی نقش احتمالی گیرنده‌های مختلف اپیوئیدی در بروز اثر هایپوفازی هیستامین در جوجه‌های گوشتی بود.

مواد و روش‌ها

پرندگان و شرایط آزمایش

تعداد ۱۴۴ قطعه جوجه گوشتی یک روزه‌ی نژاد راس ۳۰۸ پس از ۲ روز نگهداری به صورت گروهی، به سه گروه ۴۸ قطعه‌ای تقسیم شدند و هر گروه به یکی از سه آزمایش طراحی شده در این مطالعه اختصاص داده شدند. سپس برای انجام آزمایش‌های اصلی، پرندگان به قفس‌های انفرادی مجهز به دان‌خوری ویژه منتقل شدند. طی مدت عادت‌پذیری، آب و خوراک به‌طور آزاد در اختیار پرندگان قرار گرفت. جیره‌ی خوراکی

آنالیز آماری داده‌ها

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج حاصل از هر یک از سه آزمایش و در مقاطع زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق، با روش آنالیز واریانس بر پایه اندازه‌گیری‌های تکرار شده در زمان با نرم‌افزار SAS ۹٫۴ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نتایج به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین بیان شده است و اختلاف‌های معنی‌دار در سطح $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

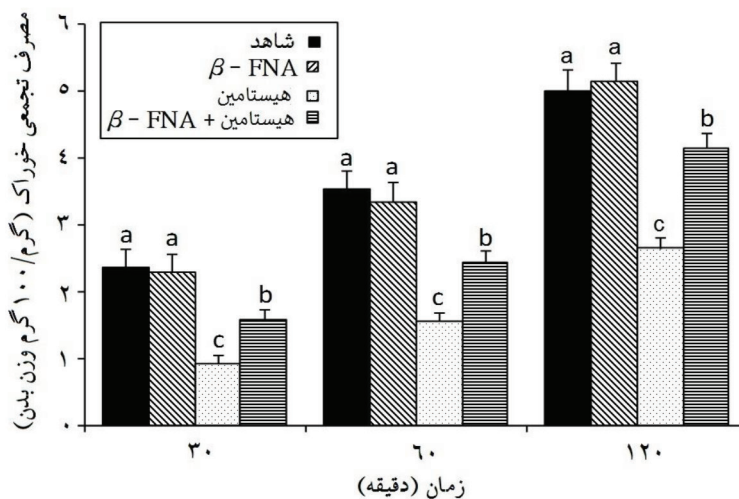
نتایج

تأثیر تزریق ICV آنتاگونیست گیرنده‌ی مو اپیوئیدی، هیستامین و تزریق همزمان این دو ترکیب در شکل (۲) نشان داده شده است. بر اساس نتایج، تزریق آنتاگونیست گیرنده مو به تنهایی اثری بر مصرف خوراک جوجه‌های گوشتی نسبت به گروه شاهد در هیچ یک از زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نداشت ($P > 0/05$). با این وجود، تزریق هیستامین به‌طور معنی‌داری موجب کاهش مصرف خوراک در هر سه زمان اندازه‌گیری شد ($P < 0/05$). تزریق همزمان هیستامین و آنتاگونیست گیرنده‌ی مو اپیوئیدی اگرچه نسبت به گروه شاهد مصرف خوراک کمتری را در پی داشت، اما بخشی از اثرات هایپوفاژی ناشی از تزریق هیستامین را جبران کرد و موجب شد در هر سه زمان ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از

برای انجام تزریق داخل بطن مغزی، سر جوجه‌ی هوشیار توسط یک وسیله اکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد نگه داشته شد به‌طوری که سطح مجسمه موازی با سطح میز کار قرار گیرد (شکل ۱). کلیشه دارای یک سوراخ بود که بلافاصله بر روی مجسمه در ناحیه بطن راست قرار می‌گیرد. ترکیبات مورد آزمایش در حجم ۱۰ میکرولیتر با استفاده از سرنگ هامیلتون و از راه سوراخ ایجاد شده در عمق ۴ میلی‌متری پوست و مجسمه در بطن چپ مغز تزریق شد (۵). برای تأیید درستی تزریقات، به همراه ترکیبات مورد آزمایش، رنگ اوانس بلو ۰/۱ درصد حل شده در نرمال سالین ۰/۸۵ درصد نیز تزریق شد. پس از انجام تزریقات، جوجه‌ها به قفس انتقال داده شدند و دسترسی آزاد به آب و خوراک داشتند. در پایان آزمایش جوجه‌ها به روش اخلاقی و با اتر کشته و محل تزریق مورد بررسی قرار گرفت و تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ اوانس بلو در بطن جانبی قابل مشاهده بود، مورد آنالیز قرار گرفتند.

اندازه‌گیری مصرف تجمعی خوراک

مقدار غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق ترکیبات تیماری اندازه‌گیری شد. همچنین، برای کمینه‌سازی اثر اختلاف وزن بدن جوجه‌ها بر میزان اخذ غذا، نتایج مربوط به میزان مصرف خوراک به‌صورت درصدی از وزن بدن بیان شد.



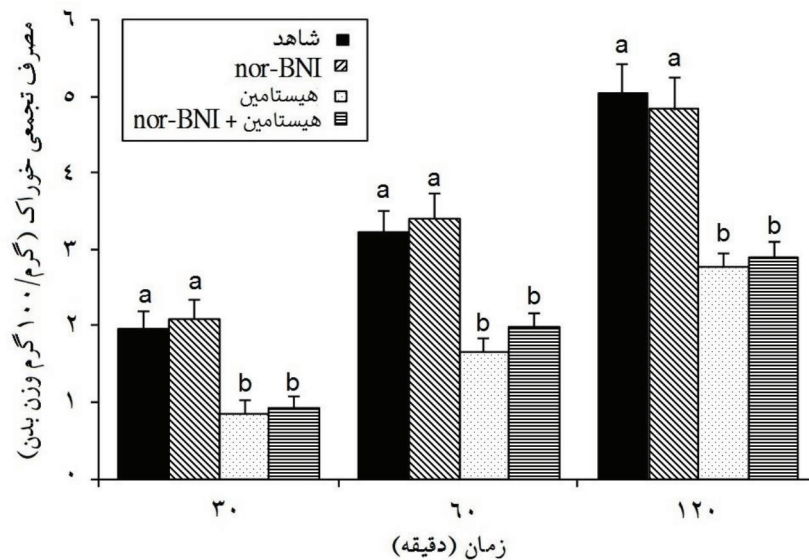
شکل ۲- تأثیر تزریق ICV هیستامین (۳۰۰ نانومول)، آنتاگونیست گیرنده‌ی مو اپیوئیدی (β -FBA؛ ۵ میکروگرم) و تزریق همزمان آن‌ها بر مصرف تجمعی خوراک جوجه‌های گوشتی ۵ روزه در پی سه ساعت محرومیت از خوراک.
توجه: نتایج به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین گزارش شده است. در هر بازه زمانی، میانگین‌های با بندواژه‌های انگلیسی متفاوت (a-c) دارای اختلاف معنی‌دار هستند ($P < 0/05$).

همراه با آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی مو، کاپا و دلتا، نقش این گیرنده‌ها در بروز اثر هایپوفازای هیستامین مورد آزمون قرار گرفت. به‌طور کلی، نتایج این مطالعه نشان داد که هیستامین اثر هایپوفازای در جوجه‌های گوشتی داشت و در صورتی که گیرنده‌های مو اپیوئیدی با تزریق همزمان آنتاگونیست این گیرنده مهار شود، اثر هایپوفازای هیستامین کاهش می‌یابد. این امر نشان می‌دهد که حداقل بخشی از اثرات کاهندگی اشتها که توسط هیستامین اعمال می‌شود، از راه تداخل با گیرنده‌های اپیوئیدی بروز می‌کند. در ارتباط با برهمکنش بین سیستم‌های مختلف عصبی بر تنظیم اشتها، جعفری و همکاران (۱۰) در جوجه‌های نژاد گوشتی نشان دادند که تزریق داخل بطن مغزی DAMGO (آگونیست گیرنده مو اپیوئیدی) موجب کاهش مصرف غذا شد در حالی که DPDPE (آگونیست گیرنده دلتا اپیوئیدی) و ۵۰۴۸۸H-U (آگونیست گیرنده دلتا اپیوئیدی) در مقایسه با گروه شاهد موجب افزایش مصرف خوراک شد. مشخص شده است که تزریق داخل بطن مغزی DAMGO موجب مهار اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی می‌شود (۱۰). همچنین، مصرف خوراک جوجه‌های تخم‌گذار از طریق تزریق داخل بطن مغزی DAMGO کاهش می‌یابد، در حالی که مصرف غذا از طریق گیرنده‌های دلتا و کاپا افزایش می‌یابد که نشان می‌دهد گیرنده مو بیشتر نقش مهاری در مصرف خوراک دارد، در حالی که گیرنده‌های کاپا و دلتا اثر محرک دارند (۱). با وجود

شروع آزمایش نسبت به جوجه‌هایی که تنها هیستامین دریافت کردند، مصرف خوراک افزایش یابد ($P < 0/05$). نتایج مربوط به تزریق هیستامین، آنتاگونیست گیرنده‌های دلتا و کاپا اپیوئید و تزریق همزمان آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی و هیستامین به ترتیب در شکل‌های ۳ و ۴ گزارش شده است. همانند آزمایش نخست، تزریق آنتاگونیست گیرنده‌های اپیوئیدی دلتا و کاپا نیز به‌تنهایی بر مصرف خوراک تاثیر نگذاشت ($P > 0/05$)، اما تزریق هیستامین موجب کاهش معنی‌دار مصرف خوراک نسبت به گروه شاهد شد ($P < 0/05$). با این وجود، بر خلاف نتایج آزمایش نخست، تزریق همزمان هیستامین با آنتاگونیست گیرنده‌های دلتا و کاپا موجب کاهش اثر هایپوفازای ناشی از تزریق هیستامین نشد ($P > 0/05$).

بحث

کنترل مصرف خوراک سازوکار پیچیده‌ای است که مراکز مختلف عصبی نقش مهمی در تنظیم آن دارند. سیستم‌های هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک از جمله سیستم‌های شناخته‌شده‌ی موثر بر تنظیم مرکزی اشتها در گونه‌های مختلف هستند. با این حال، اطلاعات کمی در خصوص برهمکنش این دو سیستم بر اخذ خوراک، به‌ویژه در جوجه‌های گوشتی در دسترس است. در این مطالعه، با تزریق مجزا و همزمان هیستامین

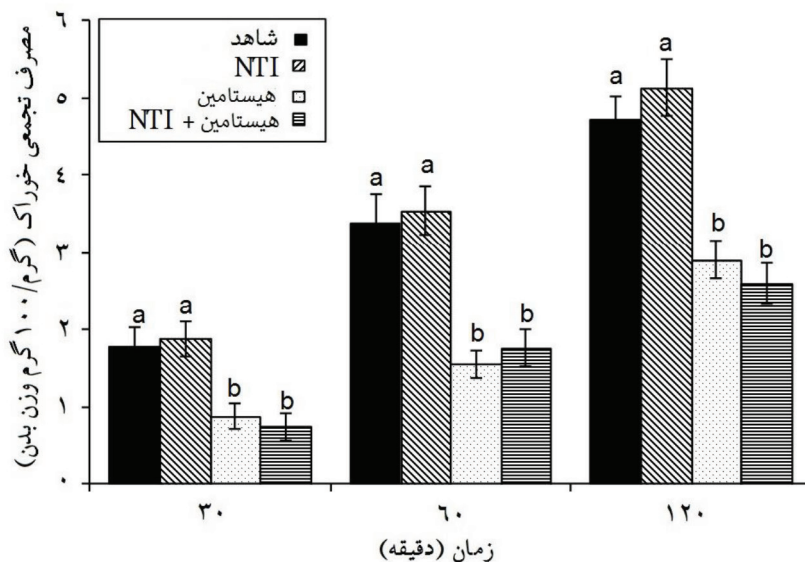


شکل ۳- تاثیر تزریق ICV هیستامین (۳۰۰ نانومول)، آنتاگونیست گیرنده‌ی کاپا اپیوئیدی (nor-BNI; ۵ میکروگرم) و تزریق همزمان آن‌ها بر مصرف تجمعی خوراک جوجه‌های گوشتی ۵ روزه در پی سه ساعت محرومیت از خوراک. توجه: نتایج به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین گزارش شده است. در هر بازه زمانی، میانگین‌های با بن‌دوازده‌های انگلیسی متفاوت (a و b) دارای اختلاف معنی‌دار هستند ($P < 0/05$).

گیرنده دلتا باعث فعال شدن ۲-COX، که خود منجر به تولید PGD₂ شده و در نتیجه تحریک NPY به عنوان یک پپتید ارکسیژن می‌شود (۱۱). نخستین بار در سال ۱۹۷۳ نشان داده شد که تزریق داخل بطن مغزی هیستامین نقش مهاری در رفتار تغذیه‌ای گربه دارد. پس از آن نیز نتیجه‌ی پژوهش‌های مختلف نشان داده است که تزریق هیستامین به درون بطن جانبی موجب کاهش اخذ غذا در گربه، خرگوش، موش صحرایی، موش سوری، بز و جوجه‌های گوشتی و تخمگذار می‌شود (۲۲). تزریق آگونیست‌های H₁ هیستامین به درون بطن جانبی، اخذ غذا را در موش صحرایی کاهش داده است و برعکس نشان داده شده که تزریق آنتاگونیست‌های H₁ به درون بطن مغز یا هسته‌های بطنی میانی و دور بطنی موش صحرایی و طیور گوشتی و تخم‌گذار اخذ غذا را افزایش می‌دهند. در حالی که تزریق به درون هیپوتالاموس جانبی یا هسته‌های هیپوتالاموسی موجب اخذ غذا در موش صحرایی نشده است. بنابراین، هسته بطنی میانی و دوربطنی، مهم‌ترین مکان برای عمل هیستامین در ارتباط با اخذ غذا می‌باشند (۲۲).

تداخل بین دو سیستم هیستامینرژیک و اپیوئیدرژیک در تنظیم بسیاری از فعالیت‌های مغزی پیشتر به اثبات رسیده است؛ برای نمونه، در مطالعه‌ای نشان داده که استفاده از ال-هیستیدین بعنوان پیش‌ساز هیستامین سبب تقویت، در حالی که زولانتیدین (آنتاگونیست مرکزی گیرنده H₂) سبب تضعیف اثرات ناشی از مورفین در مغز می‌شود (۷). علاوه بر این،

اینکه نتایج این پژوهش نیز نشان داد مهار گیرنده‌ی مو اپیوئیدی موجب کاهش اثر هایپوفازی هیستامین در جوجه‌های گوشتی می‌شود، اما مهار گیرنده‌های دلتا و کاپا چنین اثری را بر جای نگذاشت که نشان می‌دهد گیرنده‌های کاپا و دلتا بیشتر میانجی افزایش مصرف خوراک هستند. سیستم اپیوئیدی اثرات خود را از طریق هسته آکومبسن و هسته دستجات منزوی در جوندگان اعمال می‌کند (۱۵). بیان گیرنده‌های مو اپیوئیدی بوسیله تزریق DAMGO یا مورفین در هیپوتالاموس موش افزایش می‌یابد (۲۶). گیرنده‌های مو اثرات متفاوتی در پرندگان در مقایسه با جوندگان دارند که به لحاظ فیزیولوژی مقایسه‌ای دارای اهمیت ویژه‌ای است. هسته قوسی هیپوتالاموس اثرات خود را بر اخذ غذا از طریق برهمکنش نوروترانسمیترهای گوناگون انجام می‌دهد (۲۰). گزارش شده است که گیرنده‌های مو اثرات خود را از طریق NPY (NeuropeptideY) و AgRP (Agouti related peptide) در هسته قوسی اعمال می‌کند (۱۲). عنوان شده است که گیرنده‌های مو اپیوئیدی در تاثیر ارکسیژنیک (orexigenic) افزایشده (اشتها) NPY می‌تواند نقش ایفا (۶). همچنین، نشان داده شده است که مصرف غذا از طریق گیرنده‌های دلتا در جوجه‌های گوشتی (۱۳) و موش (۱۷) افزایش می‌یابد. سازوکار دقیق اثر گیرنده‌های دلتا و کاپا اپیوئیدی در اخذ غذا به‌طور کامل مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد این گیرنده‌ها اثرات خود را از طریق پرواوپیوملانوکورتین در هسته قوسی اعمال می‌کنند (۱۶). با این حال بیان شده است که آگونیست



شکل ۴- تاثیر تزریق ICV هیستامین (۳۰۰ نانومول)، آنتاگونیست گیرنده‌ی دلتای اپیوئیدی (NTI؛ ۵ میکروگرم) و تزریق همزمان آن‌ها بر مصرف تجمعی خوراک جوجه‌های گوشتی ۵ روزه در پی سه ساعت محرومیت از خوراک. توجه: نتایج به صورت میانگین و خطای استاندارد میانگین گزارش شده است. در هر بازه زمانی، میانگین‌های با بندها (a و b) دارای اختلاف معنی‌دار هستند ($P < 0.05$).

2005. Effects of various μ - and δ -opioid ligands on food intake in the meat-type chick. *Physiology & behavior* 85: 519-523.
- 4- Bungo, T., K. Kawamura, T. Izumi, K.-I. Dodo and H. Ueda. 2004. Feeding responses to μ -, δ - and κ -opioid receptor agonists in the meat-type chick. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 78: 707-710.
- 5- Davis, J. L., D. T. Masuoka, L. K. Gerbrandt and A. Cherkin. 1979. Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. *Physiology & Behavior* 22: 693-695.
- 6- Dodo, K.-I., T. Izumi, H. Ueda and T. Bungo. 2005. Response of neuropeptide Y-induced feeding to μ -, δ - and κ -opioid receptor antagonists in the neonatal chick. *Neuroscience letters* 373: 85-88.
- 7- Eidi, M., S. Oryan, A. Eidi and L. Sepehrara. 2003. Effect of morphine, naloxone and histamine system on water intake in adult male rats. *European journal of pharmacology* 478: 105-110.
- 8- Gądek-Michalska, A. and J. Bugajski. 1988. Naloxone antagonizes a central histaminergic stimulation of corticosterone secretion in rats. *Agents and actions* 23: 254-256.
- 9- Ganci, F., A. Sacconi, V. Manciooco, I. Sperduti, P. Battaglia, R. Covelto, P. Muti, S. Strano, G. Spriano and G. Fontemaggi. 2016. MicroRNA expression as predictor of local recurrence risk in oral squamous cell carcinoma. *Head & neck* 38.
- 10- Jaefari-Anari, M., M. Zende del, H. Gilanpour, A. Asghari and V. Babapour. 2018. Central Opioidergic System Interplay with Histamine on Food Intake in Neonatal Chicks: Role of μ -Opioid and H1/H3 Receptors. *Brazilian Journal of Poultry Science* 20: 595-604.
- 11- Kaneko, K., M. Yoshikawa and K. Ohinata. 2012. Novel orexigenic pathway prostaglandin D2-NPY system-Involvement in orally active orexigenic δ opioid peptide. *Neuropeptides* 46: 353-357.
- 12- Khalilzadeh, E., F. Azarpey and R. Hazrati. 2017. The effect of histamine h1 receptor antagonists on the morphine-induced antinociception in the acute trigeminal model of nociception in rats. *Asian J Pharm Clin Res* 10: 1-5.
- 13- Khan, M. S. I., T. Ohkubo, N. Masuda, T. Tachibana and H. Ueda. 2009. Central administration of metastin increases food intake through opioid neurons in chicks. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A: Molecular & Integrative Physiology* 153: 209-212.
- 14- Mlynarska, M. 1990. Antagonistic effect of naloxone on the hypertensive response of intraventricularly administered histamine. *Agents and actions* 30: 226-230.
- 15- Mobarakeh, J. I., K. Takahashi, S. Sakurada, A. Kuramasu and K. Yanai. 2006. Enhanced antinociceptive effects of morphine in

پیرلامین اثرات مهاري مورفين بر نوشیدن آب را در رت تقویت می کند (۷). همچنین به دنبال تزریق سیپروهپتادین (آنتاگونیست گیرنده H1) و رانیتیدین (آنتاگونیست گیرنده H2) اثرات ناشی از تزریق مورفین تضعیف می شود (۲۱). در مجموع، مشاهدات بیوشیمیایی، فارماکولوژیک و رفتاری مختلف حاکی از آن هستند که سیستم اپیوئیدرژیک به طور ویژه با میانجی‌گری گیرنده مو اپیوئیدی بر آزادسازی و اعمال هیستامین در مغز اثرگذار است (۲۳). درارتباط با سیگنالینگ این تداخل به نظر می‌رسد در هسته برجستگی پستانی (tubermammillary nucleus) ناحیه‌ای که جسم سلولی نورون‌های هیستامینرژیک متمرکز شده‌اند، مورفین سبب دیپولاریزاسیون و افزایش تخلیه نورون‌های هیستامینرژیک می‌شود (۲۵) که به دنبال آن آزادسازی هیستامین افزایش می‌یابد.

بر اساس یافته‌های این پژوهش، ظاهراً تداخل بین دو سیستم اپیوئیدرژیک و هیستامینرژیک بیشتر از طریق گیرنده مو و نه گیرنده‌های کاپا و دلتا در قسمت‌های مختلف مغز میانجی‌گری می‌شود. در این رابطه محققین در مطالعه‌ای نشان دادند که نالوکسان آنتاگونیست هر سه گیرنده اپیوئیدی (که البته تمایل بیشتری به گیرنده مو اپیوئیدی دارد) همانند میپیرامین و سایمتیدین، اثرات هیستامین و دیماپریت (آگونیست گیرنده H2 هیستامینرژیک) را در ترشح کورتیکواسترون آنتاگونیست می‌کند (۸). همچنین، در مطالعه دیگری تزریق ICV نالوکسان اثرات افزایش فشار خون ناشی از هیستامین را مهار می‌کند (۱۴). نشان داده شده است که افزون بر نقش میانجی‌گری گیرنده‌های اپیوئیدی در بروز اثرات هیستامین، تداخل بین این دو سیستم در سطح هیپوکمپ از طریق گیرنده‌های H1 و H2 هیستامینرژیک نیز میانجی‌گری می‌شود. با توجه به این نکته که ناحیه هیپوکمپ در مغز علاوه بر تنظیم حافظه، یادگیری، استرس، ایمنی‌زایی در تنظیم دریافت انرژی و تنظیم وزن بدن نیز نقش آفرینی می‌کند، احتمالاً این دو سیستم مغزی در تنظیم اخذ غذا نیز دارای تداخل باشند.

نتیجه‌گیری کلی

در کل، نتایج این پژوهش نشان دهنده‌ی برهمکنش بین سیستم‌های اپیوئیدرژیک و هیستامینرژیک مغزی توسط گیرنده‌های μ اپیوئیدی بر هایپوفازی القا شده‌ی ناشی از هیستامین در جوجه‌های گوشتی داشت. با این حال، برای مشخص شدن تقابل سلولی و مولکولی مسیرهای پیام‌رسانی بین سیستم هیستامینی و گیرنده‌های اپیوئیدرژیک در تنظیم اشتها مطالعات بیشتری لازم است.

منابع مورد استفاده

- 1- Alimohammadi, S., M. Zende del and V. Babapour. 2015. Modulation of opioid-induced feeding behavior by endogenous nitric oxide in neonatal layer-type chicks. *Veterinary research communications* 39: 105-113.
- 2- Bodnar, R. J. 2016. Endogenous opiates and behavior: 2014. *Peptides* 75: 18-70.
- 3- Bungo, T., K.-I. Dodo, K. Kawamura, T. Izumi and H. Ueda.

- histamine H2 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology* 51: 612-622.
- 16- Mobarakeh, J. I., K. Takahashi and K. Yanai. 2009. Enhanced morphine-induced antinociception in histamine H3 receptor gene knockout mice. *Neuropharmacology* 57: 409-414.
- 17- Ohinata, K., K. Takagi, K. Biyajima, Y. Fujiwara, S. Fukumoto, N. Eguchi, Y. Urade, A. Asakawa, M. Fujimiya and A. Inui. 2008. Central prostaglandin D 2 stimulates food intake via the neuropeptide Y system in mice. *FEBS letters* 582: 679-684.
- 18- Olanrewaju, H., J. Thaxton, W. Dozier, J. Purswell, W. Roush and S. Branton. 2006. A review of lighting programs for broiler production. *International journal of poultry science* 5: 301-308.
- 19- Samarghandian, S., H. Ohata, N. Yamauchi and T. Shibasaki. 2003. Corticotropin-releasing factor as well as opioid and dopamine are involved in tail-pinch-induced food intake of rats. *Neuroscience* 116: 519-524.
- 20- Shiraishi, J.-i., K. Yanagita, M. Fujita and T. Bungo. 2008. μ -Opioid receptor agonist diminishes POMC gene expression and anorexia by central insulin in neonatal chicks. *Neuroscience letters* 439: 227-229.
- 21- Suzuki, T., K. Takamori, Y. Takahashi, M. Narita, M. Misawa and K. Onodera. 1994. The differential effects of histamine receptor antagonists on morphine-and U-50,488 H-induced antinociception in the mouse. *Life sciences* 54: 203-211.
- 22- Taati, M., V. Babapour, A. Kheradmand and M. Tarrahi. 2009. The role of central endogenous histamine and H1, H2 and H3 receptors on food intake in broiler chickens. *Iranian Journal of Veterinary Research* 10: 54-60.
- 23- Trescot, A. M., S. Datta, M. Lee and H. Hansen. 2008. Opioid pharmacology. *Pain physician* 11: S133-153.
- 24- Turner, T. T. and J. J. Lysiak. 2008. Oxidative stress: a common factor in testicular dysfunction. *Journal of andrology* 29: 488-498.
- 25- Zendejdel, M., S. Hassanpour, V. Babapour, S. Charkhkar and M. Mahdavi. 2015. Interaction between endocannabinoid and opioidergic systems regulates food intake in neonatal chicken. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics* 21: 289-297.
- 26- Zheng, H., L. M. Patterson and H.-R. Berthoud. 2007. Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens. *The Journal of Neuroscience* 27: 11075-11082.

