

مقاله پژوهشی

نقش سیستم هیستامینرژیک مرکزی در کم خوری القایی توسط کوله سیستوکینین در جوجه‌های گوشتی

وحید حامدیان اصل^۱، مرتضی زنده‌دل^{۲*}، کیوان حسنی^۱، حامد زارعی^۳، کیمیا مهدوی^۲

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد گرمسار، دانشگاه آزاد اسلامی، گرمسار، ایران

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

۳. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، ایران

پذیرش: ۱۴۰۳ آبان ۵

دریافت: ۱۴۰۳ مهر ۱۴

چکیده

زمینه و هدف: علیرغم اثبات نقش کوله‌سیستوکینین (CCK) و سیستم هیستامینرژیک مرکزی در تنظیم اخذ غذای پرندگان و پستانداران، تاکنون یافته‌های باضمون تداخل اثر میان این دو سیستم ارائه نشده است. از این رو، مطالعه حاضر با هدف بررسی نقش گیرنده‌های هیستامینرژیک مرکزی در تغییرات اخذ غذای ناشی از تجویز CCK_{SS} در جوجه‌های گوشتی طراحی و اجرا گشت.

روش‌ها: به‌این‌منظور جوجه‌ها در سن پنج روزگی به صورت داخل بطن مغزی (ICV) تزریق شدند. در آزمایش اول محلول کنترل و CCK_{SS} در دوزهای ۰/۰۵ و ۱ نانومول و در آزمایش دوم محلول کنترل، CCK_{SS} (۱ نانومول)، α -FMH (۰/۰۵ نانومول)، α -FMH + CCK_{SS} و α -FMH + CCK_{SS} تجویز شد. آزمایش‌های ۳-۵ مشابه آزمایش دوم بودند با این تفاوت که به جای α -FMH، کلرفیرامین (آنتاگونیست گیرنده H₁، فاموتیدین (آنتاگونیست گیرنده H₂) و تیوپرامید (آنتاگونیست گیرنده H₃) تزریق شدند. سپس مصرف تجمیعی غذا در فواصل ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: با توجه به نتایج بدست‌آمده، تزریق CCK_{SS} بطور وابسته به دوز موجب کاهش مصرف غذا در جوجه‌ها شد ($p \leq 0/05$). همچنین علیرغم عدم اثرگذاری تزریق مستقل دوزهای تحت اثر آنتاگونیست‌های گیرنده‌های هیستامینی، تزریق توامان α -FMH و کلرفیرامین با CCK_{SS} به‌طور معنی‌داری کاهش اخذ غذای ناشی از CCK_{SS} را تضعیف نمود ($p \leq 0/05$).

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد که احتمالاً اثرات هیپوفازیک CCK_{SS} توسط گیرنده‌های H₁ در جوجه‌های گوشتی میانجیگری می‌شود.

واژه‌های کلیدی: اخذ غذا، جوجه گوشتی، سیستم هیستامینرژیک، کوله سیستوکینین

مقدمه

ضروری است. مطالعات پیشین نشان داده‌اند که هیپوتالاموس با دریافت و پردازش سیگنال‌های ارسالی توسط هورمون‌ها و انتقال‌دهنده‌های عصبی، نقش مهمی در این فرآیند ایفا می‌کند [۲]. در واقع، این سیگنال‌ها مغز را از وضعیت گرسنگی و سیری آگاه می‌کنند و سبب هدایت رفتار تغذیه می‌گردند. تا کنون، بیش از ده‌ها میانجی عصبی و هومورن درگیر در تنظیم اشتها همچون سروتونین، دوبامین، لپتین، گالانین و گرلین شناسایی شده‌اند و هر روزه با انجام مطالعات بیشتر بر اساسی حاضر در این لیست افزوده می‌گردد [۳].

تنظیم اخذ غذا فرآیندی چندوجهی است که تحت تأثیر ترکیبی از عوامل همچون سیگنال‌های هومئوستاتیک، عوامل روان‌شناختی و نشانه‌های محیطی قرار می‌گیرد [۱]. شناخت دقیق مسیرهای درگیر در این فرآیند برای آگاهی یافتن از مسائل بهداشت عمومی مرتبط با رژیم غذایی و تغذیه، درک بهتر مفاهیمی همچون تعادل انرژی، اصلاح نژاد و پرورش کارآمد دام‌ها، توسعه استراتژی‌های مؤثر رژیم غذایی و طراحی تحقیقات نوآورانه‌ای که می‌توانند به گزینه‌های درمانی جدید برای اختلالات تغذیه‌ای همچون چاقی و دیابت منجر شوند،

بیشترین نقش را در مسیرهای دخیل در تنظیم اخذ غذا سیستم هیستامینرژیک ایفا کند [۹].

تا به امروز شواهد متعددی مبنی بر برهمکنش‌های میان سیستم هیستامینرژیک و CCK در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف ارائه شده است. محققان نشان داده‌اند که تزریق CCK₈ در موش‌های صحرایی باعث تحریک سنتز هیستامین می‌گردد [۱۰]. همچنین بر اساس نتایج یک مطالعه به نظر CCK₈ می‌رسد، احساس درد ناشی از تجویز درون نخاعی از گردد [۱۱]. علاوه‌بر این، با توجه به تأیید حضور گیرنده‌های CCK و هیستامین در نواحی مغزی دخیل در تنظیم اشتها احتمال تداخل اثر آن‌ها در سایر عملکردهای فیزیولوژیک همچون تنظیم اشتها نیز وجود دارد [۱۲]. با توجه به مستندات ارائه شده مبنی بر نقش سیستم هیستامینرژیک و CCK در تنظیم اخذ غذا و امکان وجود تداخل اثر میان آن‌ها، مطالعه کنونی برای نخستین بار، به بررسی نقش میانجیگری گیرنده‌های هیستامینرژیک در تغییرات اخذ غذای ناشی از CCK_{8S} در جوچه‌های گوشته پرداخته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

به منظور انجام مطالعه حاضر مجموعاً ۲۲۰ قطعه جوجه گوشته یک روزه تزاد راس-۳۰۸ از شرکت ماهان (تهران، ایران) خریداری شد. پیش از انجام تزریقات، جوجه‌ها در ابتدا به مدت دو روز در قفس‌های عمومی و سپس تا پنج روزگی در قفس‌های انفرادی نگهداری شدند. در طول انجام پروژه شرایط محیط نگهداری جوجه‌ها از نظر دما (2 ± 30 درجه سانتیگراد)، رطوبت (۴۰-۵۰ درصد) و چرخه نوری (۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی) تحت کنترل قرار داشت. در تمامی مراحل نیز دسترسی آزادانه به غذا و آب برای جوجه‌ها فراهم بود. شایان ذکر است در تمامی مدت آزمایش با حیوانات مطابق با اصول مندرج در راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (مؤسسه ملی سلامت ایالات متحده امریکا) و همچنین قوانین مصوب کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه تهران رفتار شد (IR.UT.VET.REC.1403.087).

کوله‌سیستوکینین (CCK)^۱ یکی از هورمون‌هایی است که پیش از این مشارکت آن در تنظیم فرآیند اخذ غذا به اثبات رسیده است. در حقیقت CCK یک هورمون پپتیدی است که در فرآیند هضم نقش دارد و عمدهاً توسط سلول‌های انترواندکرین دوازده، آزاد می‌شود [۴]. این هورمون با تحریک ترشح آنزیم‌های گوارشی از پانکراس و صفراء از کیسه صفراء، نقش مهمی در تحریک هضم چرب‌ها و پروتئین‌ها ایفا می‌کند. کوله سیستوکینین از یک پروتئین پیش ساز بزرگتر به نام پره-پروکوله‌سیستوکینین^۲ مشتق شده است. ایزوفرم‌های فعال CCK بر اساس توالی آمینواسیدی شامل CCK₅₈^۳، CCK₂₂، CCK₃₃، CCK₈ و CCK_{8S} می‌شود [۵]. به طور کلی CCK اثرات خود را از طریق اتصال به دو گیرنده اعمال می‌کند: گیرنده CCK1 (یا CCK-A) که این گیرنده عمدهاً در مجرای گوارشی قرار دارد و واسطه انتباخت کیسه صفراء و ترشح آنزیم پانکراس است و گیرنده CCK2 (یا CCK-B) که عمدهاً در مغز و معده یافت می‌شود و به CCK و گاسترین متصل گشته و بر ترشح اسید معده و رشد مخاط معده تأثیر می‌گذارد. تحقیقات پیشین نقش سرکوب‌کننده اشتها CCK را گزارش نمودند و این هورمون برای کاربردهای درمانی بالقوه آن، به ویژه در مدیریت وزن مورد مطالعه قرار گرفته است [۶].

سیستم هیستامینرژیک نیز یکی از سیستم‌های مهم دخیل در تنظیم اشتها می‌باشد. این سیستم شبکه‌ای پیچیده در مغز و سایر نواحی بدن تشکیل داده و با آزادسازی هیستامین به عنوان انتقال دهنده عصبی طیف وسیعی از اثرات را اعمال می‌کند. هیستامین، یک آمین سنتز شده از اسید آمینه ال-هیستیدین^۴ است که نقش مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی مختلف از جمله بیداری، تنظیم اشتها، شناخت و پاسخ‌های ایمنی دارد [۷]. اختلال در تنظیم سیستم هیستامینرژیک با عوارضی هچون نارکولپسی، اسکیزوفرنی، بیماری پارکینسون و سندروم تورت مرتبط است. اثرات هیستامین از طریق اتصال به چهار گیرنده شناخته شده (H1-H4)، که همگی متعلق به خانواده GPCR^۵ هستند، انجام گیرنده‌های متصل به پروتئین G می‌پذیرد [۸]. بر اساس مطالعات انجام شده، هیستامین میل به غذا را در پرندگان کاهش می‌دهد و اثری تنظیمی بر اخذ غذا دارد. همچنین به نظر می‌رسد گیرنده‌های H1، H2 و H3

¹ Cholecystokinin

² G protein-coupled receptor

³ Preprocholecystokinin

⁴ L-Histidine

جدول ۱- ترتیب انجام تزریقات در گروههای آزمایشی

گروههای آزمایشی					شماره آزمایش
چهارم	سوم	دوم	اول		
CCK _{8S} (۱ نانومول)	CCK _{8S} (۰/۵ نانومول)	CCK _{8S} (۰/۲۵ نانومول)	محلول کنترل*	۱	
CCK _{8S} + α-FMH	α-FMH (۲۵۰ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	محلول کنترل	۲	
کلرفنیرامین + CCK _{8S}	کلرفنیرامین (۳۰۰ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	محلول کنترل	۳	
CCK _{8S} + فاموتیدین	فاموتیدین (۸۲ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	محلول کنترل	۴	
CCK _{8S} + تیوپرامید	تیوپرامید (۳۰۰ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	محلول کنترل	۵	

* سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱ درصد

(سوئیس) تنها ۴ میلی‌متر در بطن جانبی راست جوجه‌ها وارد شده و داروها در یک نوبت تزریق شدند. با استن توجه داشت که این روش تزریق هیچ گونه استرس فیزیولوژیکی را در جوجه‌ها ایجاد نمی‌کند [۱۵].

اندازه‌گیری اخذ غذای تجمعی

جوچه‌ها پس از دریافت تزریق سریعاً به قفس‌های انفرادی خود منتقل شدند و مجدداً امکان دسترسی آزادانه به آب و غذا برای آن‌ها فراهم گشت. سپس میزان اخذ غذای تجمعی در بازه‌های زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق با توزین مقدار جبره مصرفی جوجه‌ها اندازگیری شد و به عنوان درصدی از وزن بدن محاسبه گشت تا تأثیر وزن بر مصرف غذا به حداقل میزان ممکن بررسد.

یافته‌ها

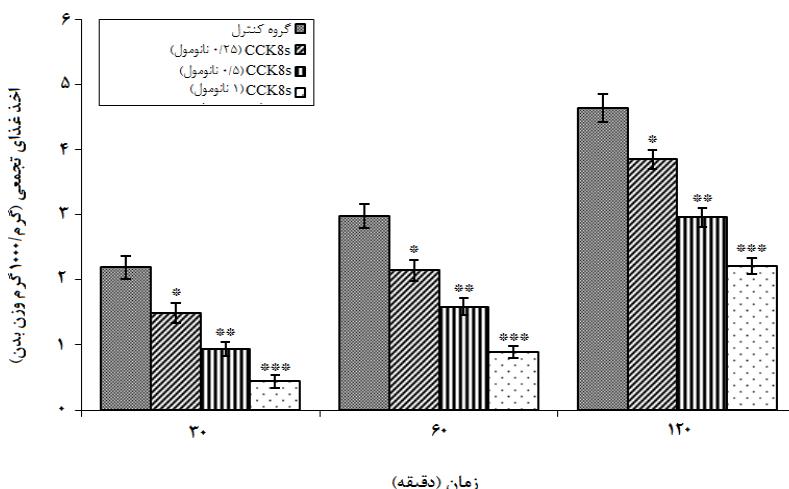
اثرگذاری CCK بر اخذ غذای جوجه‌های گوشتی

باتوجه به یافته‌های ارائه شده در نمودار ۱، تزریق CCK_{8S} (۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ نانومول) به صورت وابسته به دوز مصرف غذا را در جوجه‌های گوشتی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق به طور معنی‌داری کاهش داد ($p \leq 0/05$). بر اساس مقایسه بین زمان‌های آزمایش، این کاهش در ۳۰ دقیقه ابتدایی مطالعه محسوس‌تر بوده و با گذشت زمان به تدریج اثر هیپوفازیک CCK_{8S} تضعیف شد.

اجرای آزمایش

سراجام در پنج روزگی جوجه‌ها، تزریق درون بطن مغزی (ICV)^۵ داروها و اندازگیری اخذ غذای تجمعی صورت پذیرفت. به این منظور جوجه‌ها به صورت تصادفی در بیست گروه آزمایشی برای انجام پنج آزمایش تقسیم شدند، بطوريکه هر گروه آزمایشی ۱۱ قطعه جوجه را در بر داشت. ترتیب گروههای آزمایشی و داروهای تجویزی در جدول ۱ ارائه شده است. داروهای مورد استفاده در این مطالعه شامل CCK_{8S}، α-FMH^۶ (alfa-فلورومتیل هیستیدین)، فاموتیدین (H1)، کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H1)، آنتاگونیست گیرنده H2 (H2) و تیوپرامید (آنتاگونیست گیرنده H3) بودند که تماماً از شرکت سیگما (آمریکا) خریداری شدند. حجم داروهای تزریقی در همه گروه‌ها برابر با ۱۰ میکرو لیتر بود و دوز داروها بر مبنای مطالعات پیشین تعیین شد [۱۳، ۱۴]. در تمامی آزمایشات، سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱ درصد در گروههای کنترل تجویز و یا سایر داروها با آن رقیق شدند. لازم به ذکر است پیش از انجام تزریق سه ساعت محرومیت غذایی برای تمامی جوجه‌ها اعمال شد. به منظور انجام تزریق ICV، ابتدا سر هر یک از جوجه‌ها با استفاده از دستگاه اکریلیک ثابت می‌شد تا امکان تزریق دقیق به صورت دستی فراهم گردد. در این روش، میکروسرنگ همیلتون

⁵ Intracerebroventricular⁶ α-Fluoromethylhistidine



نمودار ۱ - اثر تزریق CCK8s (۰/۲۵، ۰/۵، ۰/۱ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. *: تفاوت معنی دار با گروه کنترل با $p \leq 0.05$; **: تفاوت معنی دار با گروه کنترل با $p \leq 0.01$; ***: تفاوت معنی دار با گروه کنترل با $p \leq 0.001$.

محیطی تنظیم می‌گردد. در ک این برهمنکنش‌ها برای توسعه مداخلات مؤثر با هدف بهبود عادت‌های تغذیه‌ای و رسیدگی به عوارض مربوط به اضافه‌وزن و عوارض ناشی از آن ضروری است. علاوه‌بر این، شناسایی این مسیرها امکان ایجاد اصلاحات ژنتیکی کارآمد با هدف ارتقای تولیدات دامی را امکان‌پذیر می‌سازد. در مسیر شناسایی عوامل دخیل در تنظیم اخذ غذا، در مطالعه حاضر به بررسی تداخل اثر میان CCK و سیستم هیستامینرژیک در جوجه‌های گوشتی پرداختیم. براساس نتایج به دست آمده از آزمایش اول، تزریق مرکزی CCK8s به صورت واپسنه به دوز سبب کاهش اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی شد ($p \leq 0.05$). تاکنون مطالعات متعددی با هدف بررسی نقش CCK در تنظیم اخذ غذای پستانداران و پرندگان طراحی و اجرا گشته است. براساس نتایج یک آزمایش، تزریق ICV آنتاگونیست گیرنده B CCK-B در موش‌های وحشی موجب کاهش اشتها می‌گردد، در حالی که در موش‌های صحرایی و موش‌های سوری چاق اشتها را افزایش می‌دهد. همچنین در مطالعه‌ای بر روی پرندگان مشخص شده است که در سویه‌های با سرعت رشد پائین مقادیر بیان ژن CCK محدود است، در حالی که در نژادهایی با سرعت رشد بالا CCK به میزان فراوان‌تری بیان می‌گردد [۱۶]. در یک پژوهش تاچیبانا^۷ و همکاران (۲۰۱۲) اثرات تزریق ICV و درون صفاقی (IP)^۸ انواع CCK را بر تنظیم اشتها جوجه‌های تخمگذار بررسی

نقش میانجیگری گیرنده‌های هیستامینرژیک در بروز اثر CCK بر اخذ غذای جوجه‌های گوشتی

مطابق با نمودار ۲، اگرچه تجویز دوز تحت اثر α-FMH تغییر معنی داری در اخذ غذای جوجه‌ها ایجاد ننمود اما تزریق همزمان آن با CCK8s سبب سرکوب معنی دار هیپوفازی ناشی از CCK8s شد که این اثر مهاری در ۳۰ دقیقه ابتدایی مطالعه قوی تر بوده و به مرور در طول مطالعه کاهش یافت ($p \leq 0.05$). از سوی دیگر، در آزمایش سوم تجویز مستقل دوز تحت اثر کلرفنیرامین به عنوان آنتاگونوئیست گیرنده H1 بر اخذ غذای جوجه‌ها بی‌اثر بود، در حالیکه تجویز توامان کلرفنیرامین CCK8s هیپوفازی القایی توسط CCK8s + معنی داری مهار نمود ($p \leq 0.05$). سرکوب اثر هیپوفازیک CCK8s توسط کلرفنیرامین در زمان‌های مطالعه به تدریج تضعیف شد به طوریکه در ۳۰ دقیقه پس از تزریق قوی‌ترین اثر مهاری مشاهده گشت (نمودار ۳). بر اساس شواهد حاصل از آزمایش‌های چهارم و پنجم نیز، تزریق جداگانه دوزهای تحت اثر آنتاگونیست‌های گیرنده H2 (فاموتیدین) و H3 (تیوپرامید) اثر معنی داری بر جای نگذاشته و تزریق توامان هر یک همراه با CCK8s نیز نتوانست تغییر معنی داری در کاهش اخذ غذای ناشی از CCK8s ایجاد نماید ($p > 0.05$) (نمودارهای ۴ و ۵).

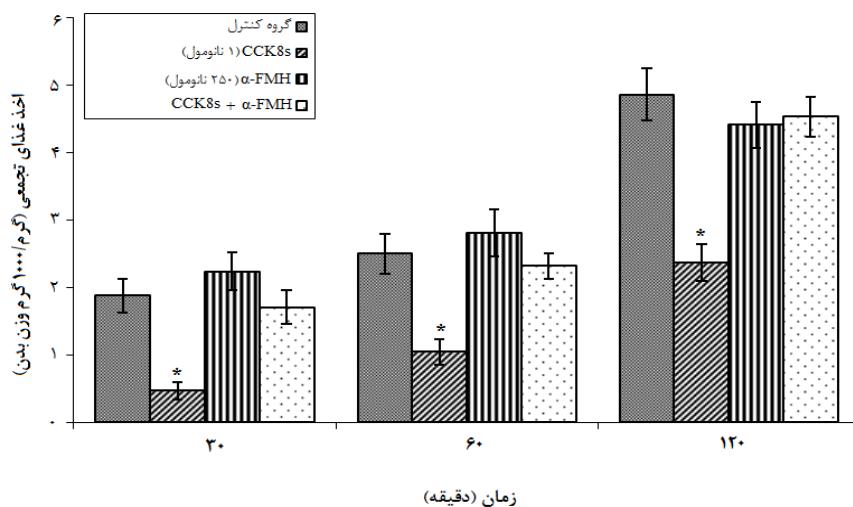
بحث

میزان مصرف غذا توسط عوامل مختلفی از جمله سیگنال‌های هورمونی یا عصبی، حالات روانی و پارامترهای

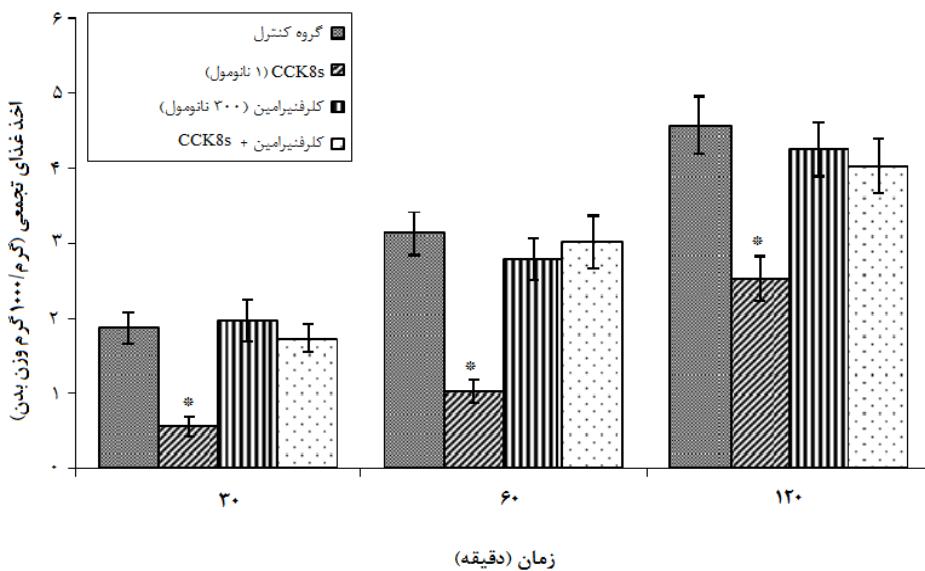
⁷ Tachibana
⁸ Intraperitoneal

باتوجه به اینکه در مطالعه حاضر تجویز مهارکننده سنتز هیستامین و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های مختلف آن با دوزهای تحت اثر صورت گرفت، تعییر معنی‌داری در اخذ غذای جوچه‌ها متعاقب این تزریقات مشاهده نشد ($p > 0.05$). با این حال، نقش سیستم هیستامینرژیک و گیرنده‌های آن در تنظیم اخذ غذا به کرات در تحقیقات پیشین گزارش شده است. براساس یافته‌های محققان به نظر می‌رسد تزریق مزمن هیستامین به هسته فوق‌بصری، مصرف خوارک را در موش‌های صحرایی سرکوب

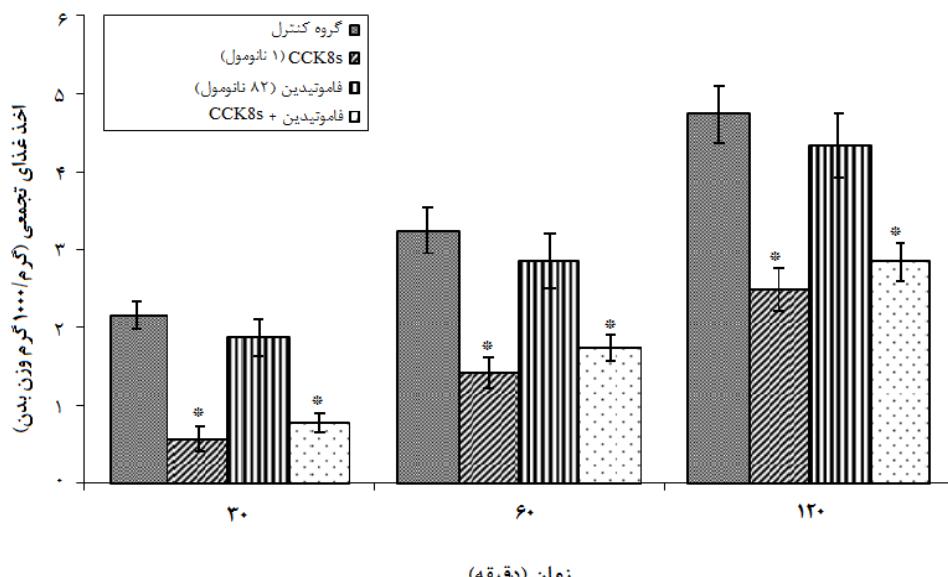
نموده و گزارش کردند که تزریق CCK_{8s} IP و CCK_{8s} با دوزهای ۶۰ و ۳۰۰ نانومول موجب کاهش اشتها شد اما تجویز CCK₄ تأثیر معنی‌داری بر اشتها جوچه‌ها نداشت [۱۷]. همچنین تزریق مرکزی CCK_{8s} نیز کاهش اخذ غذای معنی‌داری را در این پرندگان به همراه داشت [۱۷]. مستندات ارائه شده در مطالعات پیشین با یافته‌های مطالعه حاضر هم‌خوانی داشته و حاکی از اثرات کاهنده اخذ غذای CCK بوده است.



نمودار ۲- اثر تزریق CCK8s (۱ نانومول)، α -FMH (مهارکننده سنتز هیستامین، ۲۵۰ نانومول) و تزریق توامان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوچه‌های گوشتشی. *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p \leq 0.05$.

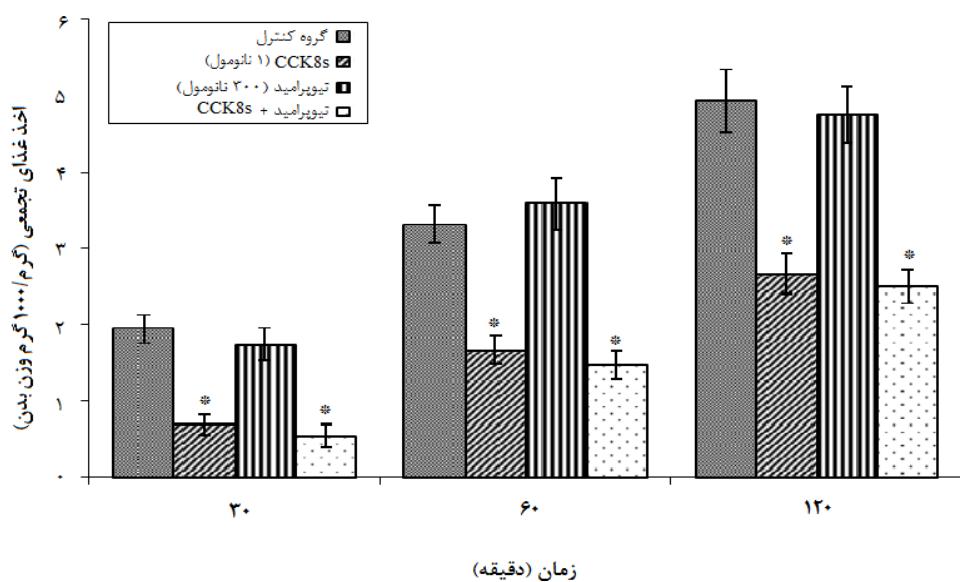


نمودار ۳- اثر تزریق CCK8s (۱ نانومول)، کلورفیرامین (آنتاگونیست گیرنده H1، ۳۰۰ نانومول) و تزریق توامان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوچه‌های گوشتشی. *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p \leq 0.05$.



نمودار ۴- اثر تزریق CCK8s (۱ نانومول)، فاموتیدین (انتاگونیست گیرنده H₂ ۸۲ نانومول) و تزریق توامان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتشی.

*: تفاوت معنی دار با گروه کنترل با $p \leq 0.05$.



نمودار ۵- اثر تزریق CCK8s (۱ نانومول)، تیوپرامید (انتاگونیست گیرنده H₃ ۳۰۰ نانومول) و تزریق توامان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتشی.

*: تفاوت معنی دار با گروه کنترل با $p \leq 0.05$.

مطالعات نشان داده‌اند که تجویز مرکزی اگونیست‌های گیرنده H₁ منجر به کاهش مصرف غذا و وزن بدن می‌شود. همچنین محققان گزارش نمودند که موش‌های فاقد گیرنده H₁ دچار اضافه‌وزن می‌شوند که با هایپرفافزی و تغییر الگوی تقدیه روزانه مشخص می‌شود [۲۰]. ازسوی دیگر، نقش سیستم

کند [۱۸]. ازسوی دیگر، تزریق مرکزی و محیطی H₃-FMH مصرف خوراک و تقدیه مربوط با فعالیت حرکتی را افزایش می‌دهد [۱۹]. در ارتباط با نقش گیرنده‌های مختلف سیستم هیستامینرژیک در تنظیم اخذ غذا مشخص شده است که تحریک گیرنده‌های H₁ با اثرات بی‌اشتهاای همراه است.

^۹(ECL) (که به عنوان گیرنده گاسترین نیز شناخته می‌شود) سبب آزادسازی هیستامین و متعاقباً ترشح اسید معده می‌شود [۲۴]. به طور کلی، مطالعات نشان داده‌اند که گاسترین و CCK هر دو به طور مستقل می‌توانند با اثرگذاری بر گیرنده CCK آزادسازی هیستامین را افزایش دهند. به عنوان مثال، محققان گزارش نمودند که تجویز مستقل و توانی گاسترین ((G-1-17) و CCK-(1-33) (CCK-G)) به صورت وابسته به دوز سبب ترشح هیستامین می‌شود. در این راستا، ریوبن^{۱۰} و همکاران (۱۹۹۴) با استفاده از سلول‌های مخاطی کشت‌شده نشان دادند که CCK و گاسترین اساساً قدرت یکسانی در تحریک ترشح اسید از سلول‌های مخاطی جداری معده و آزادسازی هیستامین از سلول‌های مخاطی دارند [۲۵]. علاوه بر این، مشاهده شده است که تزریق CCK₈ در مosh‌های صحراوی سبب تحریک سنتر هیستامین می‌گردد و احساس درد ناشی از تجویز درون نخاعی CCK₈ توسط آزادسازی نخاعی هیستامین میانجیگری می‌شود، به طوریکه حذف ژن آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز^{۱۱} (آنزیم سنتز کننده هیستامین) عالائم دردناک ناشی از CCK₈ را از بین می‌برد [۱۱]. همراستا با این یافته‌ها، در مطالعه حاضر نیز اگرچه تزریق همزمان آنتاگونیست‌های گیرنده‌های H2 و H3 تغییر معنی‌داری در هیپوفازی القایی CCK_{8S} را به همراه نداشت، اما تزریق توامان CCK_{8S} + α-FMH (آنتاگونیست گیرنده H1 هیستامینزیریک) سبب تضعیف معنی‌دار هیپوفازی ناشی از CCK_{8S} شد. در خصوص عدم اثرگذاری تیوبرامید، مطالعات نشان داده‌اند که اگرچه گیرنده‌های H2 در ترشح اسید معده نقش دارند، اما الزاماً بر مسیرهای مرکزی دخیل در تنظیم اخذ غذا اثرگذار نیستند [۲۲]. از سمتی دیگر، همانطور که پیش‌تر ذکر شد، گیرنده‌های H3 پیش سیناپسی هستند و آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی از جمله خود هیستامین را تعدیل می‌کنند. اگرچه این گیرنده‌ها قادرند به طور غیرمستقیم بر رفتار تعذیه تأثیر بگذارند، اما به نظر می‌رسد نقشی در مهار اثرات CCK بر مصرف غذا نداشته باشند [۲۳]. علاوه بر این موارد، ممکن است تعامل پیچیده میان مسیرهای سیگنال‌دهی CCK و سایر سیستم‌های انتقال دهنده عصبی مانند گلوتامات، بر اثرات واسطه‌ای گیرنده‌های H2 و H3 غالب بوده و به این ترتیب هدف قرار

هیستامینزیریک در مسیر سیگنال‌دهی لپتین در هیپوتalamوس نیز به اثبات رسیده است و به نظر می‌رسد اثرات لپتین بر اخذ غذا از طریق گیرنده‌های H1 میانجیگری شوند. مطالعات پیشین بر روی گیرنده‌های H2، حضور آن‌ها را در چندین ناحیه مغزی مرتبط با کنترل اشتها، مانند هیپوتalamوس و قشر مغز نشان داده‌اند. بر اساس گزارشات ارائه شده، اتصال هیستامین به گیرنده H2 در هیپوتalamوس ممکن است مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با سیری را افزایش دهد [۲۱]. همچنین از آن جایی که نقش گیرنده‌های H2 در تحریک ترشح اسید معده به خوبی شناخته شده است، این عملکرد نیز به طور غیرمستقیم بر اشتها تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، فعال‌سازی این گروه از گیرنده‌ها می‌تواند در تعديل عملکرد سایر انتقال دهنده‌های عصبی دخیل در اخذ غذا مؤثر باشد [۲۲]. اما در ارتباط با گیرنده‌های H3 ماجرا کمی متفاوت است. گیرنده‌های H3 عمدها به صورت پیش‌سیناپسی بر روی نورون‌های هیستامینزیریک قرار دارند. این بدان معنی است که آن‌ها ترشح و سنتز هیستامین را از طریق مهار فیدبکی تنظیم می‌کنند. درواقع، هنگامی که این گیرنده‌ها فعال می‌شوند، آزادسازی هیستامین را کاهش می‌دهند و از انتشار سایر انتقال دهنده‌های عصبی از جمله دوپامین، سروتونین و نوراپی‌نفرین نیز جلوگیری می‌کنند [۲۳]. تحقیقات مشخص نمودند که فعال شدن گیرنده‌های H3 با افزایش اشتها همراه است و هنگامی که آنتاگونیست‌های این گیرنده تجویز می‌شوند، اغلب مصرف غذا به دلیل افزایش ترشح هیستامین و سایر انتقال دهنده‌های عصبی دخیل، کاهش می‌یابد. در جوجه‌ها نیز همانند پستانداران، هیستامین مانع از اخذ غذا می‌شود، به طوری که تجویز ICV هیستامین یا افزایش هیستامین درون‌زا با تزریق تیوبرامید به عنوان آنتاگونیست گیرنده H3، مصرف خوراک را در جوجه‌ها مهار می‌کند [۹]. با توجه به مطالب ذکر شده و نقش پر رنگ گیرنده‌های H1، H2 و H3 در تنظیم اشتها و مسیرهای سیگنالدهی سایر انتقال دهنده‌های عصبی درگیر در اخذ غذا، در مطالعه کنونی، از طریق تجویز آنتاگونیست‌های گیرنده‌های مذکور به مطالعه نقش میانجیگری آن‌ها در هیپوفازی ناشی از CCK_{8S} پرداختیم.

در خصوص تداخل اثر میان CCK و سیستم هیستامینزیریک، ثابت شده است که گاسترین با اتصال به گیرنده‌های CCK-B واقع در سلول‌های شبه-انتروکرومافین

^۹ Enterochromaffin like cells

^{۱۰} Reuben

^{۱۱} Histidine decarboxylase

سپاسگزاری

نویسنده‌گان از همکاری آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در به انجام رساندن این پژوهش تشکر و قدردانی می‌کنند. لازم به ذکر است که این مطالعه بخشی از پایان نامه آقای وحید حامدیان اصل در مقطع دکتری عمومی با شماره ثبت ۴۵۳۰ می‌باشد.

ملاحظات مالی

این پژوهش با حمایت مالی دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد گرمسار انجام شد.

تعارض در منافع

نویسنده‌گان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسنده‌گان

و.ج.ا.: انجام مطالعه؛ م.ز.: ایده، طراحی، آنالیز داده‌ها و نگارش؛ ک.ج.: نظارت بر حسن اجرای مطالعه؛ ح.ز.: نگارش مقاله؛ ک.م.: نگارش مقاله.

دادن این گیرنده‌های هیستامینی به تنها برای تغییر اثرات قوی سرکوب کننده اشتها CCK کافی نباید [۱۴]. با توجه به محدودیت مطالعات انجام شده در زمینه نقش این دو گیرنده در تنظیم اخذ غذای ناشی از CCK اظهار نظر قطعی در خصوص عدم اثرگذاری آن‌ها امکان‌پذیر نمی‌باشد و طراحی مطالعاتی با شرایط آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی متفاوت می‌تواند به درک بهتر این تعاملات کمک کند.

نتیجه‌گیری

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که کاهش اخذ غذای ناشی از CCK_{8s} در جوجه‌های گوشتی احتمالاً از طریق گیرنده‌های H1 هیستامینزیک میانجیگری می‌شود و به نظر می‌رسد گیرنده‌های H2 و H3 مشارکتی در بروز این اثر نداشته باشند. لازم به ذکر است که انجام تحقیقات آتی به‌ویژه با رویکرد شناسایی مسیرهای سلولی - مولکولی می‌تواند به درک بهتر این تعاملات منجر گردد.

فهرست منابع

- [1] Woods SC, Schwartz MW, Baskin DG, Seeley RJ, Food intake and the regulation of body weight. *Annu Rev Psychol* 51 (2000) 255-277.
- [2] Mitchell CS, Begg DP, The regulation of food intake by insulin in the central nervous system. *J Neuroendocrinol* 33 (2021) 12952.
- [3] Mahdavi K, Zendehdel M, Zarei H, The role of central neurotransmitters in appetite regulation of broilers and layers: similarities and differences. *Vet Res Commun* (2024) 1-16.
- [4] Cawthon CR, De La Serre CB, The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. *Peptides* 138 (2021) 170492.
- [5] Rehfeld JF, Cholecystokinin and the hormone concept. *Endocr Connect* 10 (2021) 139-150.
- [6] Murray HB, Becker KR, Harshman S, Breithaupt L, Kuhnle M, Dreier MJ, Hauser K, Freizinger M, Eddy KT, Misra M, Elevated fasting satiety-promoting cholecystokinin (CCK) in avoidant/restrictive food intake disorder compared to healthy controls. *J Clin Psychiatry* 83 (2022) 21m14111.
- [7] Lieberman P, The basics of histamine biology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 106 (2011) 2-5.

- [8] Huang J-F, Thurmond RL, The new biology of histamine receptors. *Curr Allergy Asthma Rep* 8 (2008) 21-27.
- [9] 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. *Iran J Vet Res* 10 (2009) 54-60.
- [10] Sachs G, Zeng N, Prinz C, Physiology of isolated gastric endocrine cells. *Annu Rev Physiol* 59 (1997) 243-256.
- [11] Hayashi T, Watanabe C, Katsuyama S, Agatsuma Y, Scuteri D, Bagetta G, Sakurada T, Sakurada S, Contribution of histamine to nociceptive behaviors induced by intrathecally administered cholecystokinin-8. *Front Pharmacol* 11 (2020) 590918.
- [12] Raybould HE, Mechanisms of CCK signaling from gut to brain. *Curr Opin Pharmacol* 7 (2007) 570-574.
- [13] Vazir B, Zendehdel M, Asghari A, Interaction of central glutamatergic and histaminergic systems on food intake regulation in layer chickens. *Arch Razi Inst* 76 (2021) 537.
- [14] Jelokhani M, Vazir B, Zendehdel M, Jahandideh A, Interactions of cholecystokinin and glutamatergic systems in feeding behavior of neonatal chickens. *Arch Razi Inst* 77 (2022) 681.
- [15] Davis JL, Masuoka DT, Gerbrandt LK, Cherkin A, Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. *Physiol Behav* 22 (1979) 693-695.

- [16] Jiao Y, Wilson PW, Reid AM, Dunn IC, The expression of the gastrin/cholecystokinin (GAST/CCK) family and their receptors (CCKAR/CCKBR) in the chicken changes in response to quantitative restriction and reveals a functional role of CCK in the crop. *Gen Comp Endocrinol* 321 (2022) 114024.
- [17] Tachibana T, Matsuda K, Kawamura M, Ueda H, Khan MSI, Cline MA, Feeding-suppressive mechanism of sulfated cholecystokinin (26–33) in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 161 (2012) 372-378.
- [18] Ookuma K, Sakata T, Fukagawa K, Yoshimatsu H, Kurokawa M, Machidori H, Fujimoto K, Neuronal histamine in the hypothalamus suppresses food intake in rats. *Brain Res* 628 (1993) 235-242.
- [19] Chen Z, Sugimoto Y, Kamei C, Effects of intracerebroventricular injection of α -fluoromethylhistidine on radial maze performance in rats. *Pharmacol Biochem Behav* 64 (1999) 513-518.
- [20] Masaki T, Chiba S, Yasuda T, Noguchi H, Kakuma T, Watanabe T, Sakata T, Yoshimatsu H, Involvement of hypothalamic histamine H1 receptor in the regulation of feeding rhythm and obesity. *Diabetes* 53 (2004) 2250-2260.
- [21] Meng R, Chen LR, Zhang ML, Cai WK, Yin SJ, Fan YX, Zhou T, Huang YH, He GH, Effectiveness and Safety of histamine H2 receptor antagonists: an umbrella review of meta-analyses. *J Clin Pharmacol* 63 (2023) 7-20.
- [22] Panula P, Histamine receptors, agonists, and antagonists in health and disease. *Handb Clin Neurol* 180 (2021) 377-387.
- [23] Abdulrazzaq YM, Bastaki SM, Adeghate E, Histamine H3 receptor antagonists—Roles in neurological and endocrine diseases and diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother* 150 (2022) 112947.
- [24] Rehfeld JF, Cholecystokinin—from local gut hormone to ubiquitous messenger. *Front Endocrinol* 8 (2017) 47.
- [25] Reuben M, Rising L, Prinz C, Hersey S, Sachs G, Cloning and expression of the rabbit gastric CCK-A receptor. *Biochim Biophys Acta Gene Struct Expression* 1219 (1994) 321-327.

Research paper

The role of central histaminergic system in cholecystokinin-induced hypophagia in broilers

Vahid Hamedian Asl¹, Morteza Zendehdel^{2*}, Keyvan Hasani¹, Hamed Zarei³, Kimia Mahdavi²

1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine,
Garmsar Branch, Islamic Azad University, Garmsar, Iran

2. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

3. Department of Biology, Faculty of Basic Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: 26 October 2024

Accepted: 5 October 2024

Abstract

Background and Aim: Despite proving the role of cholecystokinin (CCK) and the central histaminergic system in the regulation of food intake in birds and mammals, no findings have been presented regarding the interaction between these two systems. Therefore, the present study was designed and implemented with the aim of investigating the role of central histaminergic receptors in changes in food intake caused by CCK8S administration in broiler chickens.

Methods: For this purpose, chicks were injected intracerebroventricularly (ICV) at the age of five days. In the first experiment, control solution and CCK8S in doses of 0.25, 0.5, and 1 nmol were administered, and in the second experiment, control solution, CCK8S (1 nmol), α -FMH (histamine synthesis inhibitor) and CCK8S + α -FMH were administrated. Experiments 3-5 were similar to the second experiment except that instead of α -FMH, chlorpheniramine (H1 receptor antagonist), famotidine (H2 receptor antagonist) and thiopramide (H3 receptor antagonist) were injected. Then, cumulative food consumption was measured at 30, 60, and 120 minutes after injection.

Results: According to the obtained results, CCK8S injection decreased food consumption in chickens in a dose-dependent manner ($p \leq 0.05$). Also, despite the ineffectiveness of separate injection of sub-effective doses of histamine receptor antagonists, the combined injection of α -FMH and chlorpheniramine with CCK8S significantly weakened the reduction of food intake induced by CCK ($p \leq 0.05$).

Conclusion: These findings indicate that the hypophagic effects of CCK8S may be mediated via H1 receptors in broilers.

Keywords: Food intake, Broiler, Histaminergic system, Cholecystokinin

Please cite this article as follows:

Hamedian Asl V, Zendehdel M, Hasani K, Zarei H, Mahdavi K, The role of central histaminergic system in cholecystokinin-induced hypophagia in broilers. *Iran J Physiol Pharmacol* 8 (2024) 105-114.

*Corresponding authors: zendedel@ut.ac.ir (ORCID ID 0000-0001-8252-9423)