

مقاله پژوهشی

نقش سیستم هیستامینرژیک مرکزی در کم‌خوری 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

پذیرش: ۵ آبان ۱۴۰۳

دریافت: ۱۴ مهر ۱۴۰۳

چکیده

زمینه و هدف: علیرغم اثبات نقش کوله‌سیستوکینین (CCK) و سیستم هیستامینرژیک مرکزی در تنظیم اخذ غذای پرندگان و پستانداران، تاکنون یافته‌ای با مضمون 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_{8S} 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_{8S} در دوزهای ۰/۲۵، ۰/۵ و ۱ نانومول و در آزمایش دوم محلول کنترل، CCK_{8S} (۱ نانومول)، α -FMH (مهارکننده سنتز هیستامین) و CCK_{8S} + α -FMH تجویز شد. آزمایش‌های ۳-۵ مشابه آزمایش دوم بودند با این تفاوت که به جای α -FMH، کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H₁)، فاموتیدین (آنتاگونیست گیرنده H₂) و تیوپرامید (آنتاگونیست گیرنده H₃) تزریق شدند. سپس مصرف جمعی غذا در فواصل ۳۰، ۶۰، ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: با توجه به نتایج بدست‌آمده، تزریق CCK_{8S} 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 کلرفنیرامین با CCK_{8S} به‌طور معنی‌داری کاهش اخذ غذای ناشی از CCK_{8S} را تضعیف نمود ($p \leq 0/05$).

نتیجه‌گیری: این یافته‌ها نشان می‌دهد که احتمالاً اثرات هیپوفازیک CCK_{8S} توسط گیرنده‌های H₁ در جوجه‌های گوشتی میانجی‌گری می‌شود.

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

مقدمه

تنظیم اخذ غذا فرآیندی چندوجهی است که تحت تأثیر ترکیبی از عوامل همچون سیگنال‌های هورمون‌ستاتیک، 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، 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 هورمون درگیر در تنظیم اشتها همچون سروتونین، دوپامین، لپتین، گالانین و گرلین شناسایی شده‌اند و هر روزه با انجام مطالعات بیشتر بر اسامی حاضر در این لیست افزوده می‌گردد [۳].

تنظیم اخذ غذا فرآیندی چندوجهی است که تحت تأثیر ترکیبی از عوامل همچون سیگنال‌های هورمون‌ستاتیک، 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، 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 هورمون درگیر در تنظیم اشتها همچون سروتونین، دوپامین، لپتین، گالانین و گرلین شناسایی شده‌اند و هر روزه با انجام مطالعات بیشتر بر اسامی حاضر در این لیست افزوده می‌گردد [۳].

بیشترین نقش را در مسیرهای دخیل در تنظیم اخذ غذا سیستم هیستامینرژیک ایفا کنند [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 می‌رسد، احساس درد ناشی از تجویز درون نخاعی CCK₈ توسط آزادسازی هیستامین میانجیگری شود، به طوری که حذف ژن هیستیدین دکربوکسیلاز علائم دردناک ناشی از CCK₈ را از بین می‌برد [۱۱]. علاوه بر 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 غذایی ناشی از CCK_{8S} در جوجه‌های گوشتی پرداخته است.

مواد و روش‌ها

حیوانات و شرایط آزمایشگاهی

به منظور انجام مطالعه حاضر مجموعاً ۲۲۰ قطعه جوجه گوشتی یک روزه نژاد 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 (30 ± 2 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 آمریکا) 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 عمدتاً توسط سلول‌های انترواندوکرین دوازدهه، آزاد می‌شود [۴]. این هورمون با تحریک ترشح آنزیم‌های گوارشی از پانکراس و صفرا از کیسه صفرا، نقش مهمی در تحریک هضم چرب‌ها و پروتئین‌ها ایفا می‌کند. کوله‌سیستوکینین از یک پروتئین پیش ساز بزرگتر به نام پره-پروکوله‌سیستوکینین^۲ مشتق شده است. ایزوفرم‌های فعال CCK بر اساس توالی آمینواسیدی شامل CCK₅₈، CCK₃₃، CCK₂₂، CCK₈ و CCK_{8S} می‌شود [۵]. به طور کلی اثرات خود را از طریق اتصال به دو گیرنده اعمال می‌کند: گیرنده (CCK-1 یا CCK-A) که این گیرنده عمدتاً در مجرای گوارشی قرار دارد و واسطه انقباض کیسه صفرا و ترشح آنزیم پانکراس است و گیرنده (CCK-2 یا CCK-B) که عمدتاً 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 آل-هیستیدین^۳ 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 همچون نارکولپسی، اسکیزوفرنی، بیماری پارکینسون و سندرم تورت مرتبط است. اثرات هیستامین از طریق اتصال به چهار گیرنده شناخته شده (H1-H4)، که همگی متعلق به خانواده گیرنده‌های متصل به پروتئین G (GPCR)^۴ هستند، انجام 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	
CCK _{8S} (۱ نانومول)	CCK _{8S} (۰/۵ نانومول)	CCK _{8S} (۰/۲۵ نانومول)	۱ محلول کنترل*
CCK _{8S} + α-FMH	α-FMH (۲۵۰ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	۲ محلول کنترل
CCK _{8S} + کلرفنیرامین	کلرفنیرامین (۳۰۰ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	۳ محلول کنترل
CCK _{8S} + فاموتیدین	فاموتیدین (۸۲ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	۴ محلول کنترل
CCK _{8S} + تیوپرامید	تیوپرامید (۳۰۰ نانومول)	CCK _{8S} (۱ نانومول)	۵ محلول کنترل

* سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱ درصد

اجرای آزمایش

سرانجام در پنج روزگی جوجه‌ها، تزریق درون بطن مغزی (ICV)^۵ داروها و اندازه‌گیری اخذ غذای تجمعی صورت پذیرفت. به این منظور جوجه‌ها به صورت تصادفی در بیست گروه آزمایشی برای انجام پنج آزمایش تقسیم شدند، بطوریکه 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}، آلفا-فلورومتیل هیستیدین (α-FMH)^۶ (مهارکننده سنتز هیستامین)، کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H1)، فاموتیدین (آنتاگونیست گیرنده 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. به‌منظور 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، میکروسرنج همیلتون

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

اندازه‌گیری اخذ غذای تجمعی

جوجه‌ها 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 جیره مصرفی جوجه‌ها اندازه‌گیری شد و به‌عنوان درصدی از وزن بدن محاسبه گشت تا تأثیر وزن بر مصرف غذا به حداقل میزان ممکن برسد.

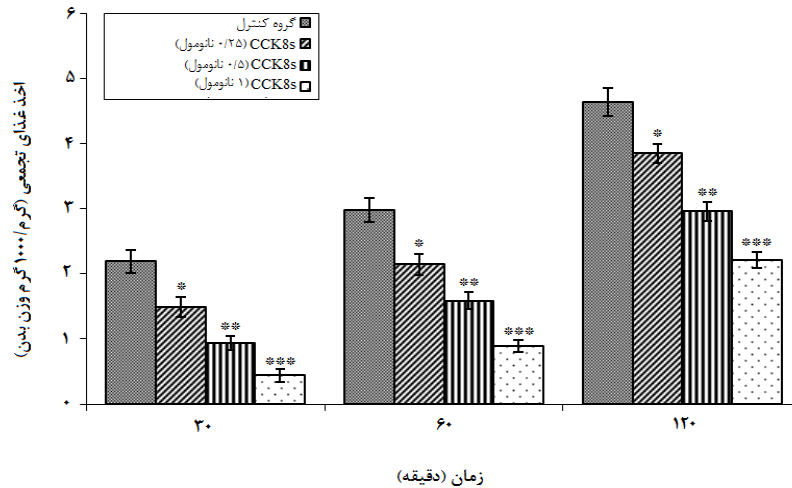
یافته‌ها

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 (۰/۰۵ ≤ p). بر اساس مقایسه بین زمان‌های آزمایش، این کاهش در ۳۰ دقیقه ابتدایی مطالعه محسوس‌تر بوده و با گذشت زمان به‌تدریج اثر هیپوفازیک CCK_{8S} تضعیف شد.

⁵ Intracerebroventricular

⁶ α-Fluoromethylhistidine



نمودار ۱- اثر تزریق CCK8s (۰/۲۵، ۰/۵، ۱ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. * تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p \leq 0/05$; ** تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p \leq 0/01$; *** تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p \leq 0/001$.

محیطی تنظیم می‌گردد. درک این برهمکنش‌ها برای توسعه مداخلات مؤثر با هدف بهبود عادت‌های تغذیه‌ای و رسیدگی به عوارض مربوط به اضافه‌وزن و عوارض ناشی از آن ضروری است. علاوه‌براین، 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 به‌دست‌آمده از آزمایش اول، تزریق مرکزی CCK_{8s} به‌صورت وابسته 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 CCK-B در موش‌های وحشی موجب کاهش اشتها می‌گردد، درحالی‌که در موش‌های صحرایی و موش‌های سوری چاق اشتها را افزایش می‌دهد. همچنین در مطالعه‌ای بر روی پرندگان مشخص شده است که در سوبه‌های با سرعت رشد پائین مقادیر بیان ژن CCK محدود است، درحالی‌که در نژادهایی با سرعت رشد بالا CCK به‌میزان فراوان‌تری بیان می‌گردد [۱۶]. در یک پژوهش تاجیبانا^۷ و همکاران (۲۰۱۲) اثرات تزریق ICV و درون صفاقی (IP)^۸ انواع CCK را بر تنظیم اشتها و 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 معنی‌داری در اخذ غذای جوجه‌ها ایجاد نمود اما تزریق همزمان آن با CCK_{8s} سبب سرکوب معنی‌دار هیپوفازی ناشی از CCK_{8s} شد که این اثر مهاری در ۳۰ دقیقه ابتدایی مطالعه قوی‌تر 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 به‌عنوان آنتاگونیست گیرنده H1 بر اخذ غذای جوجه‌ها بی‌اثر بود، در حالیکه تجویز توامان کلرفنیرامین + CCK_{8s} هیپوفازی القایی توسط CCK_{8s} را به‌طور معنی‌داری مهار نمود ($p \leq 0/05$). سرکوب اثر هیپوفازی CCK_{8s} توسط کلرفنیرامین در زمان‌های مطالعه به‌تدریج تضعیف شد به‌طوری‌که 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 معنی‌داری بر جای نگذاشته و تزریق توامان هر یک همراه با CCK_{8s} نیز نتوانست تغییر معنی‌داری در کاهش اخذ غذای ناشی از CCK_{8s} ایجاد نماید ($p > 0/05$) (نمودارهای ۴ و ۵).

بحث

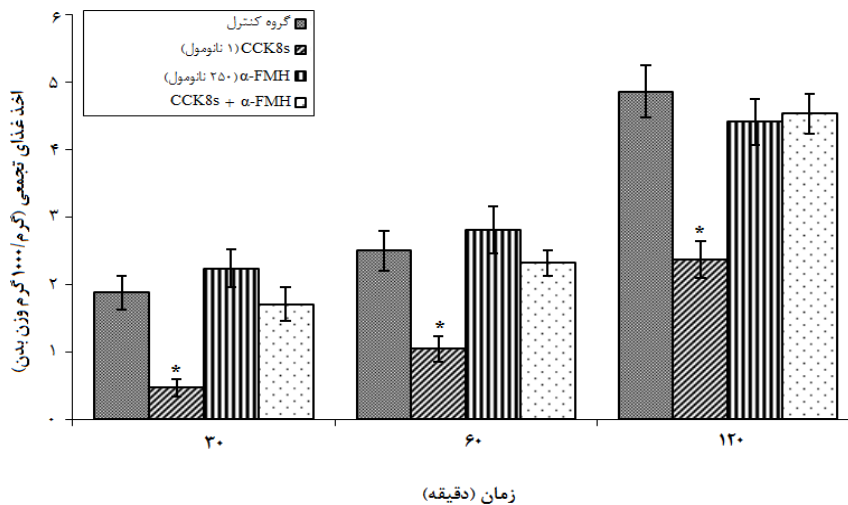
میزان مصرف غذا توسط عوامل مختلفی از جمله سیگنال‌های هورمونی یا عصبی، حالات روانی و پارامترهای

⁷ Tachibana

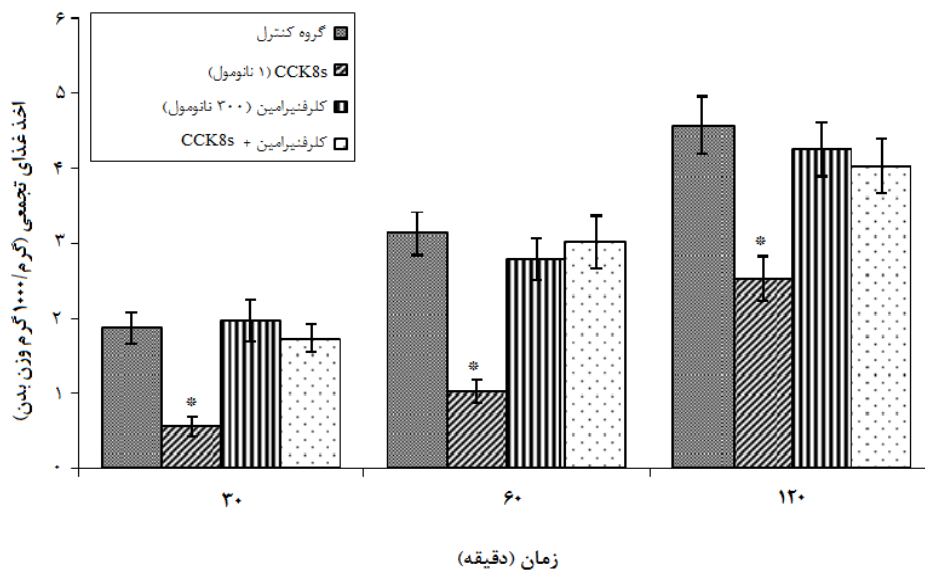
⁸ Intraperitoneal

باتوجه به اینکه در مطالعه حاضر تجویز مهارکننده سنتز هیستامین و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های مختلف آن با دوزهای تحت اثر صورت گرفت، تغییر معنی‌داری در اخذ غذای جوجه‌ها 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 خوراک را در موش‌های صحرایی سرکوب

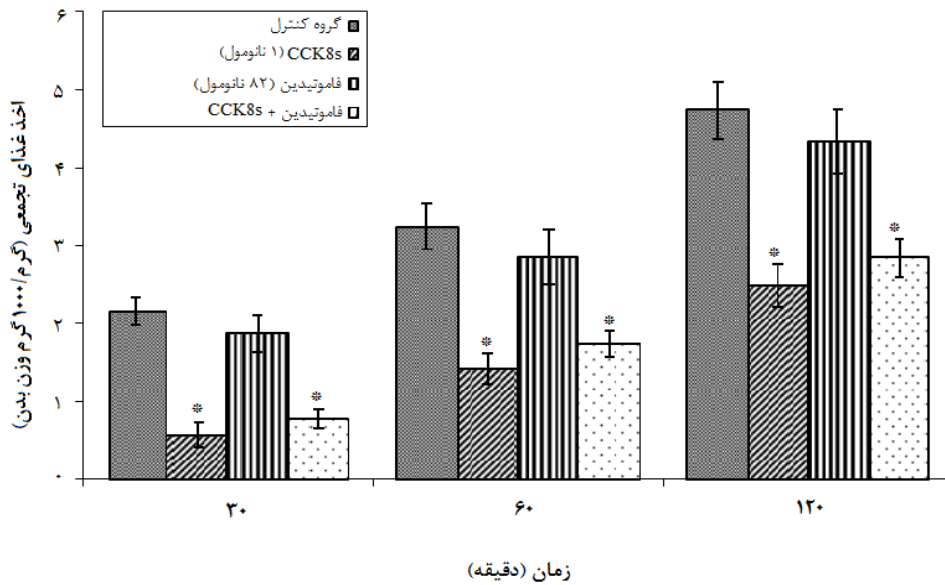
نموده و گزارش کردند که تزریق IP CCK_{8s} و CCK_8 با دوزهای ۶۰ و ۳۰۰ نانومول موجب کاهش اشتها شد اما تجویز CCK_4 تأثیر معنی‌داری بر اشتهاها جوجه‌ها نداشت [۱۷]. همچنین تزریق مرکزی CCK_{8s} نیز کاهش اخذ غذای معنی‌داری را در این پرندگان به همراه داشت [۱۷]. مستندات ارائه شده در مطالعات پیشین با یافته‌های مطالعه حاضر هم‌خوانی داشته و حاکی از اثرات کاهنده اخذ غذای CCK بوده است.



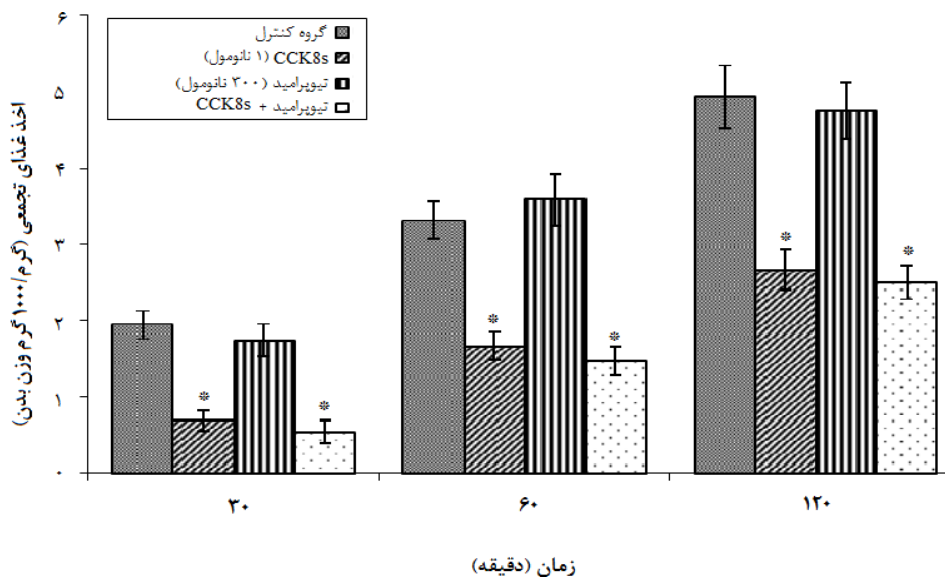
نمودار ۲- اثر تزریق CCK_{8s} (۱ نانومول)، α -FMH (مهارکننده سنتز هیستامین، ۲۵۰ نانومول) و تزریق توامان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. *: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با $p \leq 0.05$.



نمودار ۳- اثر تزریق CCK_{8s} (۱ نانومول)، کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H_1 ، ۳۰۰ نانومول) و تزریق توامان این دو بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های گوشتی. *: 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 گوشتی. *: 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 گوشتی. *: تفاوت معنی دار با گروه کنترل با $p \leq 0.05$.

مطالعات نشان داده‌اند که تجویز مرکزی آگونیست‌های 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 هایپرفازای و تغییر الگوی تغذیه روزانه مشخص می‌شود [۲۰]. ازسوی دیگر، نقش سیستم

کند [۱۸]. ازسوی دیگر، تزریق مرکزی و محیطی α -FMH، مصرف خوراک و تغذیه مرتبط 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 بی‌اشتهایی همراه است.

(ECL)⁹ (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-B آزادسازی هیستامین را افزایش دهند. به‌عنوان مثال، محققان گزارش نمودند که تجویز مستقل و توأمان گاسترین ((G-(1-17)) و CCK ((CCK-(1-33)) به‌صورت وابسته به دوز سبب ترشح هیستامین می‌شود. در این راستا، ریوبن¹⁰ و همکاران (۱۹۹۴) با استفاده از سلول‌های مخاطی کشت شده نشان دادند که CCK و گاسترین اساساً قدرت یکسانی در تحریک ترشح اسید از سلول‌های جداری معده و آزادسازی هیستامین از سلول‌های مخاطی دارند [۲۵]. علاوه بر این، مشاهده شده است که تزریق CCK₈ در موش‌های صحرایی سبب تحریک سنتز هیستامین می‌گردد و احساس درد ناشی از تجویز درون نخاعی CCK₈ توسط آزادسازی نخاعی هیستامین میانجیگری می‌شود، به طوری که حذف ژن آنزیم هیستیدین دکربوکسیلاز¹¹ (آنزیم سنتزکننده هیستامین) علائم 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 توسط CCK_{8S} را به همراه نداشت، اما تزریق توأمان CCK_{8S} + α -FMH (آنتاگونیست گیرنده H1 هیستامینرژیک) سبب تضعیف معنی‌دار هیپوفازی ناشی از CCK_{8S} شد. در خصوص عدم اثرگذاری تیوپرامید، 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 پیش‌سیناپسی هستند و آزادسازی انتقال دهنده‌های عصبی از جمله خود هیستامین را تعدیل می‌کنند. اگرچه این گیرنده‌ها قادرند به طور غیرمستقیم بر رفتار تغذیه 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

هیستامینرژیک در مسیر سیگنال‌دهی لپتین در هیپوتالاموس 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 هیپوتالاموس و قشر مغز نشان داده‌اند. بر اساس گزارشات ارائه شده، اتصال هیستامین به گیرنده H2 در هیپوتالاموس ممکن است مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با سیری را افزایش دهد [۲۱]. همچنین از آنجایی که نقش گیرنده‌های H2 در تحریک ترشح اسید معده به خوبی شناخته شده است، این عملکرد نیز به‌طور غیرمستقیم بر اشتها تأثیر می‌گذارد. علاوه بر این، فعال‌سازی این گروه از گیرنده‌ها می‌تواند در تعدیل عملکرد سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی دخیل در اخذ غذا مؤثر باشد [۲۲]. اما در ارتباط با گیرنده‌های H3 ماجرا کمی متفاوت است. گیرنده‌های H3 عمدتاً به‌صورت پیش‌سیناپسی بر روی نورون‌های هیستامینرژیک قرار دارند. این بدان معنی است که آن‌ها ترشح و سنتز هیستامین را از طریق مهار فیدبکی تنظیم می‌کنند. در واقع، هنگامی که این گیرنده‌ها فعال می‌شوند، آزادسازی هیستامین را کاهش می‌دهند و از انتشار سایر انتقال‌دهنده‌های 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 انتقال‌دهنده‌های 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 تیوپرامید به‌عنوان 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 انتقال‌دهنده‌های 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.

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

⁹ Enterochromaffin like cells

¹⁰ Reuben

¹¹ Histidine decarboxylase

سپاسگزاری

نویسندگان 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 پایان‌نامه 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

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

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

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, Zende del 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.

دادن این گیرنده‌های هیستامینی به تنهایی برای تغییر اثرات قوی سرکوب کننده اشتها CCK کافی نباشد [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 هیستامینرژیک 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.

- [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, Zende del 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, Zende del 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 Zendehtdel^{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 administered. 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, Zendehtdel 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)