

## مقاله موروری

## نقش اکسید نیتریک و سیگنال دهی آن در تنظیم مصرف غذا: مطالعه‌ای مقایسه‌ای بین مدل‌های پرنده و پستاندار

کیمیا مهدوی<sup>۱</sup>، مرتضی زنده‌دل<sup>۱\*</sup>، حامد زارعی<sup>۲</sup>

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

۲. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

پذیرش: ۳ بهمن ۱۴۰۳

دریافت: ۱۰ آذر ۱۴۰۳

## چکیده

تنظیم اخذ غذا، فرآیند پیچیده‌ای است که تحت تأثیر سیگنال‌های عصبی-شیمیایی مختلف از جمله هورمون‌ها و میانجی‌های عصبی قرار می‌گیرد. مطالعه موروری حاضر، نقش حیاتی سیستم عصبی مرکزی را در تنظیم اخذ غذا، با تمرکز بر اثرات اکسید نیتریک و برهمنکنش‌های آن با میانجی‌های عصبی و هورمون‌ها بررسی می‌کند. اکسید نیتریک، به عنوان یک مولکول پیام‌رسان گازی-شکل، از طریق تعاملات خود با میانجی‌های عصبی همچون نوروپیتید Y، سروتونین و دوپامین و هورمون‌هایی مانند لپتین و گرلین، نقش مهمی در تعدیل اشتها ایفا می‌کند. درک این فل و افعالات می‌تواند بیش نوبنی در خصوص رویکردهای درمانی بالقوه برای اختلالات مرتبط با اشتها همچون چاقی و بی‌اشتهايی عصبی ارائه دهد. همچنین این بررسی، دانش فعلی را در مورد مکانیسم‌های متنوع اثرگذاری اکسید نیتریک بر تنظیم اشتها بر جسته ساخته و پنجره جدیدی به روی مسیرهای تحقیقاتی آینده می‌گشاید.

**واژه‌های کلیدی:** اخذ غذا، اشتها، اکسید نیتریک، میانجی عصبی، هورمون

## مقدمه

تنظیمی می‌تواند منجر به مصرف بیش از حد یا ناکافی مواد غذایی شود که منجر به طیف وسیعی از مشکلات سلامتی می‌گردد. هیپوتالاموس، به عنوان یک منطقه کلیدی مغز، در تنظیم اشتها نقش دارد و هسته‌های واقع در آن، سیگنال‌های مربوط به وضعیت انرژی را یکپارچه می‌سازند [۵]. به عنوان مثال، هسته کمانی (ARC)<sup>۳</sup> هیپوتالاموس حاوی نورون‌های است که نوروپیتید Y (NPY)<sup>۴</sup> و پپتید مرتبط با آگوتی (AgRP)<sup>۵</sup> را تولید می‌کند که هر دو سبب تحریک اشتها می‌شوند [۶]. در مقابل، گروهی از نورون‌های هیپوتالاموس به سیگنال‌های سیری ارسالی از لپتین و انسولین پاسخ می‌دهند که منجر به مهار رفتار تغذیه می‌گردد [۷]. این تعادل ظریف میان سیگنال‌های محرك گرسنگی و سیری برای حفظ هومنوستاز انرژی بسیار حائز اهمیت است.

تنظیم اخذ غذا، یک فرآیند فیزیولوژیکی اساسی است که تعادل انرژی و سلامت عمومی موجودات زنده را تضمین می‌کند. سیستم عصبی مرکزی (CNS)<sup>۱</sup> با ادغام تعداد کثیری سیگنال دریافتی از منابع محیطی و مرکزی، نقشی اساسی در تعدیل اشتها و رفتار اخذ غذا ایفا می‌کند [۲، ۱]. درک مکانیسم‌های زیربنایی این تعاملات پیچیده می‌تواند در مسیر شناسایی رهیافت‌های درمانی برای اختلالات متابولیک مختلف، از جمله چاقی، بی‌اشتهايی عصبی<sup>۲</sup> و سایر بیماری‌های مرتبط با تنذیه راهگشا باشد [۳].

با نگاهی دقیق‌تر، CNS از طریق شبکه‌ای از مدارهای عصبی و در پاسخ به سیگنال‌های هورمونی، در دسترس بودن مواد مغذی و نشانه‌های محیطی، میزان خوراک دریافتی را تنظیم می‌کند [۴]. هرگونه اختلال در این مکانیسم‌های

<sup>3</sup> Arcuate nucleus

<sup>4</sup> Neuropeptide Y

<sup>5</sup> Agouti-related peptide

<sup>1</sup> Central nervous system (CNS)

<sup>2</sup> Anorexia nervosa

شناسایی مسیرهای اثرگذاری آن تأکید می‌ورزند. علاوه بر NO، تا به حال بیش از ۵۰ میانجی عصبی و هورمونی دخیل در تنظیم اشتها در پرندگان و پستانداران شناسایی شده‌اند [۱۹]. این عوامل با اتصال به گیرندهای خاصی در CNS اثرات محرك یا مهارکننده خود را بر فرآیند اخذ غذا اعمال می‌کند. بررسی فعل و انفعالات میان NO و این گروه از میانجی‌ها، بخش مهمی از تحقیقات مرتبط با درک مکانیسم‌های دخیل در تنظیم اخذ غذا را به خود اختصاص داده است. هدف مطالعه مروری حاضر، بررسی دانش فعلی در خصوص نقش CNS در تنظیم اخذ غذا با تمرکز ویژه بر اثرات اکسید نیتریک و تعاملات آن با میانجی‌های عصبی و هورمون‌ها است. با ادغام و مقایسه مستندات موجود در این زمینه، امید است بیش جدیدی در خصوص استراتژی‌های پرورشی در زمینه اصلاح نژاد و افزایش بازده تولیدات دامی ارائه گردد. علاوه بر این، درک این مکانیسم‌ها می‌تواند راه را برای تحقیقات آینده با هدف توسعه درمان‌های هدفمند برای برخی اختلالات متابولیک همچون چاقی و عوارض ناشی از آن، هموار کند.

### سیستم عصبی مرکزی و تنظیم اخذ غذا

همانطور که پیش تر نیز اشاره شد، CNS نقش مهمی در تنظیم اخذ غذا می‌کند و به عنوان پردازش‌گر اولیه سیگنال‌های مختلف، بدن را از نیازهای انرژی و وضعیت تغذیه‌ای مطلع می‌سازد. نواحی کلیدی مغز که در تنظیم اشتها نقش دارند عبارتند از هیپوتalamوس، ساقه مغز و سیستم لیمبیک [۲۰]. هر یک از این مناطق از مدارهای عصبی پیچیده‌ای تشکیل شده‌اند که رفتار تغذیه را کنترل می‌کنند. در میان این مناطق، هیپوتalamوس از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. هسته‌های تشکیل‌دهنده هیپوتalamوس به سیگنال‌های پیتیدی و هورمونی مربوط به تعادل انرژی پاسخ می‌دهند. به عنوان مثال، ARC سلول‌های عصبی را در خود جای داده است که گروهی از آن‌ها NPY و AgRP (محرك‌های اشتها) و گروهی دیگر پرواپیوملانوکورتین (POMC)<sup>۱۳</sup> و رونوشت تنظیم شده با کوکائین و آمفتامین (CART)<sup>۱۴</sup> (مهارکننده‌های اشتها) را تولید می‌کنند [۷]. علاوه بر ARC، هسته مجاور بطنی

<sup>13</sup> Pro-opiomelanocortin

<sup>14</sup> Cocaine-and amphetamine-regulated transcript

در میان مولکول‌های پیام‌رسان دخیل در تنظیم اشتها، اکسید نیتریک (NO)<sup>۶</sup> به دلیل خواص منحصر به فرد خود به عنوان یک انتقال دهنده عصبی گازی-شکل، نقش یک بازی‌گردان حیاتی را در این فرآیند ایفا می‌کند [۸]. NO از بیش‌سازی به نام ال-آرژینین و توسط NO سنتراز تولید می‌شود که تا به امروز سه ایزوفرم آن شناسایی شده‌اند: نورونی (nNOS)<sup>۷</sup>، القایی (iNOS)<sup>۸</sup> و اندوتیالی (eNOS)<sup>۹</sup>. پس از انتشار آزادانه در غشای سلولی، بدون نیاز به انتقال سیناپسی کلاسیک بر روی نورون‌های مجاور عمل کند [۱۰]. این توانایی، NO را قادر می‌سازد تا فعالیت‌های عصبی را به سرعت و به طور مؤثر تعدیل کند. این فرآیندها از طریق مسیرهای رایج که شامل فعال‌سازی گوanیلات سیکلаз محلول (cGMP)<sup>۱۱</sup> و تولید گوانوزین مونوفسفات حلقوی (sGC)<sup>۱۰</sup> می‌باشند و همچنین مسیرهای غیررایج مانند S-نیتروزیل‌سیون پروتئین‌های هدف صورت می‌گیرد [۱۱-۱۳]. تحقیقات پیشین نشان داده است که در هیپوتalamوس، nNOS عمده‌تاً در تنظیم ترشح هورمون‌ها نقش دارد و بر آزادسازی واژوپرسین و اکسی‌توسین از نورون‌های ماگنوس‌سلولار تأثیر می‌گذارد [۱۴، ۱۵]. همچنین nNOS با جمعیت‌های مختلف نورونی که هورمون آزادکننده گادوتروپین (GnRH)<sup>۱۶</sup> را آزاد می‌کنند، نیز تعامل دارد [۱۶]. مهم است که توجه داشته باشیم فعالیت nNOS وابسته به کلسیم است و عموماً منجر به تولید سطوح پایین NO می‌شود که به عنوان مولکول‌های سیگنال‌دهنده عمل می‌کنند، در حالی که iNOS می‌تواند مقادیر بالایی از NO را تحت شرایط التهابی تولید کند [۱۷]. مطالعات انجام شده با هدف بررسی اثرات فیزیولوژیک NO، یافته‌هایی در ارتباط با نقش این مولکول در تنظیم رفتار اخذ غذا گزارش نمودند [۸]. به عنوان مثال، مشخص شده است که افزایش سطوح NO با کاهش مصرف غذا در برخی شرایط فیزیولوژیک خاص مرتبط می‌باشد، درحالیکه، در شرایط دیگر، سبب تحریک رفتار تغذیه می‌گردد [۱۸]. این یافته‌ها نقش دوگانه NO را در تنظیم اشتها برجسته نموده و بر اهمیت

<sup>6</sup> Nitric oxide

<sup>7</sup> Neuronal nitric oxide synthase

<sup>8</sup> Inducible nitric oxide synthase

<sup>9</sup> Endothelial nitric oxide synthase

<sup>10</sup> Soluble guanylyl cyclase

<sup>11</sup> Cyclic guanosine monophosphate

<sup>12</sup> Gonadotropin-releasing hormone

مسیرهای مرتبط با تنظیم اخذ غذای پستانداران ارائه شده است. در حالی که مطالعات انجام شده بر روی مدل‌های حیوانی پستاندار غالباً حاکی از اثرات محرک اشتهاي NO بوده است، استفاده از مهارکننده‌های NO سنتاز مانند ان جی-مونومتیل-ال-آرژینین (<sup>18</sup>L-NMMA) و ان جی-نیترو-ال-آرژینین متیل استر (L-NAME) <sup>19</sup> تأثیر قابل توجهی بر مصرف کالری یا احساس گرسنگی و سیری در مردان جوان سالم نداشتند. این موضوع نشان می‌دهد که، بر خلاف مدل‌های حیوانی، NO بر تنظیم اشتهاي کوتاه‌مدت در انسان‌ها تأثیر قابل توجهی بر جای نمی‌گذارد [۲۵]. تحقیقات صورت گرفته پیرامون بررسی اثرگذاری NO بر اخذ غذای سویه‌های مختلف پرندگان، منجر به نتایج متناقضی شده است. مطالعه‌ای بر روی جوجه‌های تخم‌گذار، نشان داده است که تزریق داخل بطن مغزی (ICV) <sup>20</sup> آرژینین در دوزهای ۴۰۰ و ۸۰۰ نانومول سبب تضعیف معنادار اخذ غذا می‌گردد؛ درحالیکه، با دوز کمتر از ۲۰۰ نانومول تغییر قابل توجهی در مصرف غذای تجمعی ایجاد نمی‌کند [۲۶]. علاوه بر این، تزریق L-NAME در دوزهای خاص منجر به افزایش مصرف غذا در جوجه‌های تخم‌گذار گردید [۲۶]. این در حالیست که تجویز L-NAME به صورت داخل صفاقی (IP) <sup>21</sup> مصرف خوراک در این سویه از جوجه‌ها را کاهش داد [۲۷]. در مقابل مطالعات انجام شده بر روی جوجه‌های گوشتی یافته‌های متفاوتی را در پی داشته است. تزریق ICV و IP ال-ان جی-نیترو-آرژینین (L-NNA<sup>22</sup>) مهارکننده NO سنتاز، به طور معنی داری اخذ غذا در جوجه‌های گوشتی را کاهش داد و این اثر با تزریق ال-آرژینین تضعیف گشت [۲۸]. با این حال در مطالعه‌ای دیگر اگرچه تزریق L-NAME IP سبب کاهش اخذ غذا شد، اما تزریق ICV آن اثر معنی داری بر غذای دریافتی جوجه‌های گوشتی بر جای نگذاشت [۲۷]. به طور کلی، تفاوت مشاهده شده میان نتایج تزریق در سویه‌های همسان می‌تواند تا حدودی مربوط به شرایط آزمایش (اعم از نوع و دوز تجویزی دارو، شرایط محیط آزمایش و ...) باشد، درحالیکه اختلافات ثبت شده میان سویه‌های مختلف احتمالاً متأثر از تفاوت‌های ژنتیکی میان

<sup>15</sup>(PVN)، هسته شکمی-میانی (VMN) و هیپوalamوس جانبی (LH) <sup>16</sup> نیز از دیگر هسته‌های هیپوalamوسی دخیل در تنظیم اشتها می‌باشند [۷]. همچنین ساقه مغز نیز نقش مهمی در پردازش سیگنال‌های احشایی ارسالی از مجرای گوارش دارد. هسته دسته‌جات منزوی (NTS) <sup>17</sup> یک ناحیه کلیدی در ساقه مغز است که ورودی‌های آوران واگ مرتبط با دسترسی به مواد مغذی و سیگنال‌های سیری دریافت می‌کند [۲۱]. این اطلاعات به مراکز بالاتر مغزی از جمله هیپوalamوس منتقل می‌شود تا رفتار تغذیه را بر اساس آن تعديل کند [۲۱]. علاوه بر این مناطق، سیستم لیمبیک که در پردازش هیجانی و مسیرهای پاداش درگیر است، بر ترجیحات غذایی بر اساس تجربیات و حالات عاطفی گذشته تأثیرگذار است. این ناحیه به ادغام ورودی‌های حسی مرتبط با غذا مانند طعم و بو کمک می‌کند و رفتار تغذیه را شکل می‌دهد [۲۲].

### نقش اکسید نیتریک در تنظیم اخذ غذا

بر اساس مستندات موجود، NO نقش مهمی در تنظیم اشتها و دریافت غذای پرندگان و پستانداران ایفا می‌کند و به عنوان یک مولکول پیام‌رسان رفتار تغذیه را از طریق مکانیسم‌های مختلف مرکزی و محیطی تحت تأثیر قرار می‌دهد. به دنبال انجام آزمایشات متعدد، مشخص شده است که NO سبب تحریک اشتها در پستانداران می‌شود. بر اساس نتایج این مطالعات، تزریق مرکزی پیش‌ساز NO منجر به افزایش مصرف غذا در جوندگان می‌شود [۸]. در مقابل، جلوگیری از تولید NO از طریق تجویز مهارکننده‌های NO سنتاز سبب مهار اخذ غذا می‌گردد [۲۳، ۸]. از سوی دیگر، مشخص شده است در صورتی که موش‌ها به شدت برای مصرف غذا تحریک شوند—چه به دلیل گرسنگی و چه به دلیل وجود غذای جذاب—اثرات NO می‌تواند متغیر باشد؛ به طوری که ممکن است مقدار مصرف خوراک را کاهش دهد. بنابراین، NO تأثیراتی پیچیده و وابسته به وضعیت بر رفتار تغذیه‌ای دارد که بازتاب‌دهنده مکانیسم‌ها و جایگاه‌های عملکردی مختلف در سیستم عصبی می‌باشد [۲۴]. در شکل ۱، برهمکنش میان مسیرهای سیگنال‌دهی NO مشتق از مغز با

<sup>18</sup> NG-monomethyl-L-arginine

<sup>19</sup> NG-nitro-L-arginine methyl ester

<sup>20</sup> Intracerebroventricular

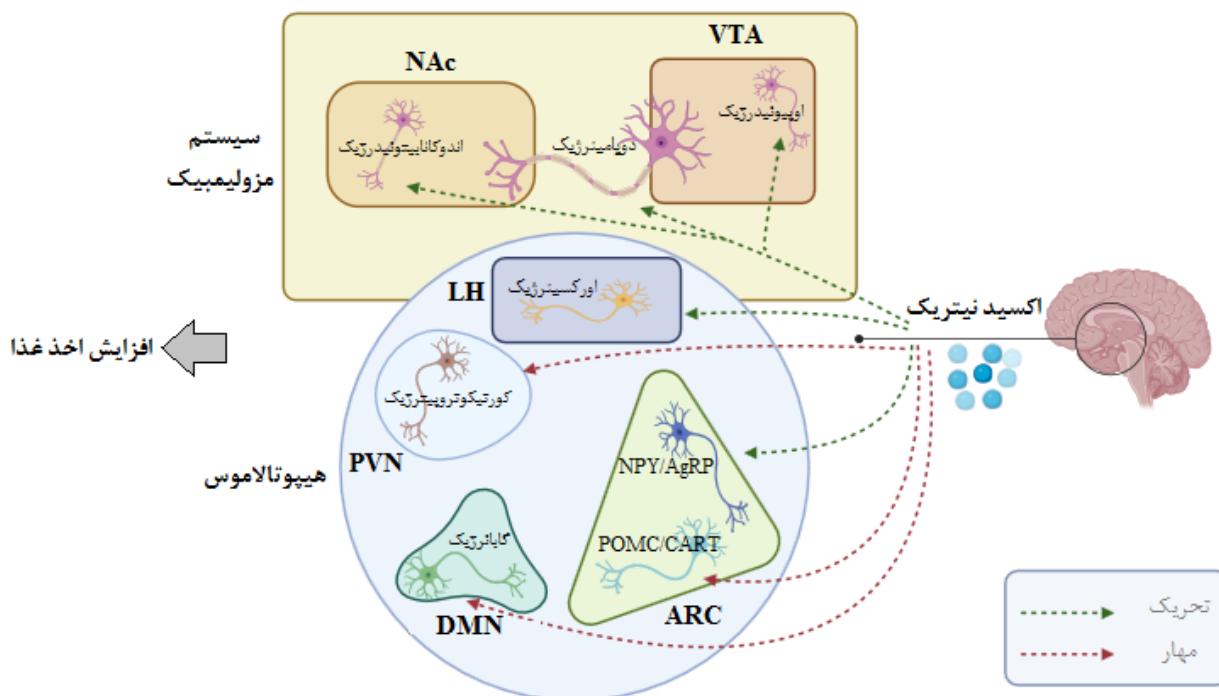
<sup>21</sup> Intrapерitoneal

<sup>22</sup> NG-nitro-L-arginine

<sup>15</sup> Paraventricular nucleus

<sup>16</sup> Ventromedial nucleus

<sup>17</sup> Lateral hypothalamus



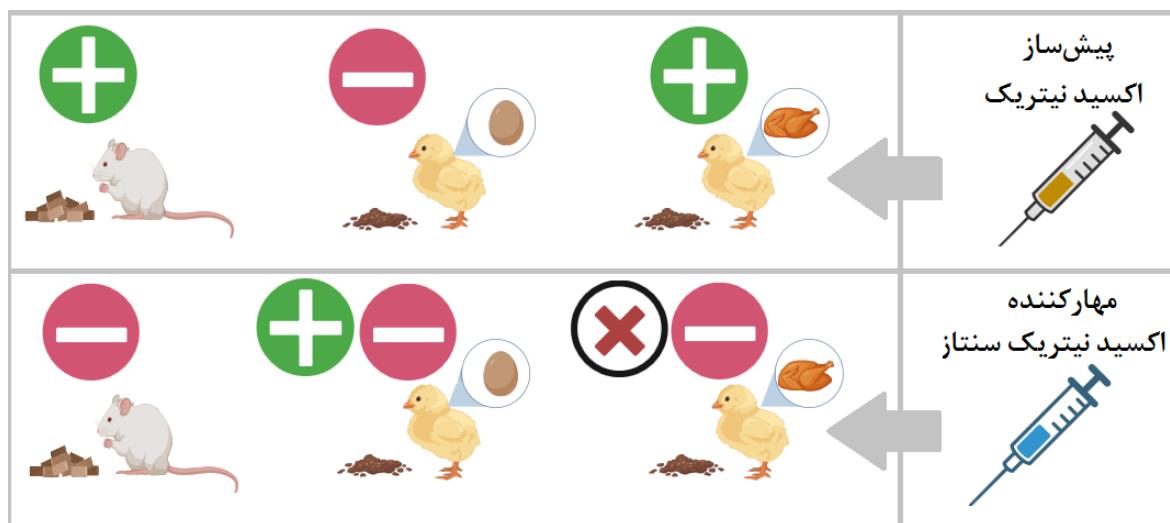
شکل ۱- برهمکنش میان مسیرهای سیگنالدهی NO مشتق از مغز با مسیرهای مرتبط با تنظیم اخذ غذای پستانداران (ARC: هسته قوسی، DMN: هسته قوسی، PVN: هسته مجاور بطنی، LH: هیپوталاموس جانبی، NAc: ناحیه تگمنتال شکمی، VTA: هسته آکومبنس، NPY/AgRP: نوروپپتید Y/پپتید مرطبه با آگوتی، POMC/CART: پروابیومالونوکورتین/رونوشت تنظیم شده با کوکائین و آمفاتامین).

نظر می‌رسد برخلاف پستانداران، NO در بروز اثرات هایپرفازیک NPY در پرندگان نقشی نداشته باشد.  
- NO و کانابینوئیدها: بر اساس نتایج مطالعه حسن‌بور و L-NAME (۲۰۱۵)، تجویز ICV همزمان همکاران (۱۰۰ نانومول) و آگونیست گیرنده CB1 اثرات هایپرفازیک ناشی از آگونیست را در جوجه‌های تخم‌گذار پنج روزه تقویت نمود و از سوی دیگر، کاهش اخذ غذای ناشی از تجویز ال- آرژینین (۲۰۰ نانومول) نیز با تزریق همزمان آگونیست گیرنده CB1 افزایش یافت [۳۲]. مکانیسم مولکولی دقیق اثربخش کانابینوئیدها بر تنظیم سنتز NO به طور کامل مشخص نیست. در پستانداران، دپولاربرازیسیون پس سیناپسی باعث افزایش سنتز اندوکانابینوئیدها می‌شود که به گیرنده‌های CB1 در غشاء پیش‌سیناپسی متصل می‌شوند و ورود کلسیم را مهار می‌کنند [۳۳]. از سوی دیگر، کلسیم برای فعال‌سازی nNOS ضروری است و ورود آن پس از فعال‌سازی گیرنده‌های NMDA تولید NO را در نورون پس‌سیناپسی تحریک می‌کند [۳۴].

آن‌ها است که در طول سالیان متمادی با هدف افزایش اخذ غذا و مصرف انرژی به منظور تولید پروتئین بیشتر به نفع سویه‌های گوشتشی صورت پذیرفته است (شکل ۲).

## تعاملات میان اکسید نیتریک و میانجی‌های عصبی در تنظیم اخذ غذا

- NO و NPY: در مطالعه‌ای بر روی موش‌های سوری مشخص شد که تجویز NPY ICV (۰/۰۵ میکروگرم) سبب افزایش ۱۴۷ درصدی سطح NO سنتاز در هیپوталاموس می‌گردد [۲۹]. هم‌راستا با این یافته، در مطالعه‌ای دیگر تزریق NPY به موش‌های سوری فاقد زن NO سنتاز اثر معنی‌داری بر اخذ غذا تا دو ساعت پس از تزریق بر جای نگذاشت [۳۰]. از سوی دیگر، در مطالعه‌ای بر روی جوجه‌های گوشتشی دو روزه، تزریق ICV همزمان (۴۰۰ نانومول) با NPY (۲۱ پیکومول) نتوانست تغییر معنی‌داری در افزایش اخذ غذا ناشی از NPY ایجاد نماید [۳۱]. بر اساس این نتایج به



شکل ۲- اثرات تجویز پیش‌ساز اکسید نیتریک و مهارکننده اکسید نیتریک سنتاز بر اخذ غذای مدل‌های پستاندار و پرندۀ.

گزارش نمودند که تزریق ICV همزمان L-NAME (۴۰۰ نانومول) و ال-آرژینین (۸۰۰ نانومول) با آگونیست گیرنده‌های مو-اوپیوئیدی، ۱۲۵ پیکومول) به ترتیب سبب تضعیف و تقویت هیپوفازی ناشی از آگونیست در جوجه‌های تخم‌گذار پنج روزه می‌گردد، در حالیکه تغییر معنی داری در هایپوفازی ناشی از DPDE (آگونیست گیرنده‌های دلتا-اوپیوئیدی، ۴۰ نانومول) و U-50488H (آگونیست گیرنده‌های کاپا-اوپیوئیدی، ۳۰ نانومول) ایجاد نمی‌کند [۲۶]. اگرچه مکانیسم‌های دقیق تداخل اثر میان اوپیوئیدها و NO به طور کامل مشخص نشده است؛ با این حال، برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اوپیوئیدها دارای هر دو اثر محرک و مهاری بر انتقال عصبی هستند که از این طریق می‌توانند بر آزادسازی سایر میانجی‌ها اثر بگذارند [۳۹].

- NO و متیل آمین: مطالعه‌ای بر روی جوجه‌های تخم‌گذار پنج روزه با محرومیت غذایی ۲۴ ساعته مشخص نمود که تزریق ICV و IP متیل آمین (۷۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) سبب کاهش اخذ غذا می‌گردد و تزریق همزمان L-NAME (۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) با متیل آمین در هر دو روش تزریق، هیپوفازی ناشی از آن را تا دو ساعت پس از تزریق تضعیف می‌نماید [۴۰]. علیرغم اینکه اطلاعات چندانی در ارتباط با مکانیسم‌های مولکولی دخیل در این تعاملات در دست نیست، اما به نظر می‌رسد متیل آمین با تأثیر بر کانال‌های پتانسیمی وابسته به ولتاژ، باعث تغییر در فعالیت نورون‌ها و در نتیجه آزادسازی برخی از نوروترانسمیترها می‌شود [۴۱].

- NO و گلوتامات: در طی آزمایشات انجام شده بر روی جوجه‌های تخم‌گذار پنج روزه مشخص شده است که سیستم گلوتاماترژیک از طریق گیرنده‌های NMDA اثرات هیپوفازیک القا شده توسط اکسید نیتریک را میانجیگری می‌کنند. علاوه بر این، به نظر می‌رسد اثرات هم‌افزایی میان ال-آرژینین (۲۰۰ نانومول) و گلوتامات (۷۵ نانومول) در تنظیم اخذ غذا وجود داشته باشد [۳۵]. مطالعات پیشین نشان داده است که NO قادر است فعالیت گیرنده‌های NMDA و AMPA را از طریق S-نیتروزیل‌اسیون پروتئین‌ها علاوه بر آبشار سیگنانلینگ وابسته به cGMP تحت تأثیر قرار دهد [۳۶].

- NO و لیپوپلی‌ساکارید (LPS)<sup>۲۳</sup>: بر اساس آزمایشات صورت گرفته بر روی موش‌های صحرایی نژاد ویستار تجویز مهارکننده NO سنتاز (۱۰ میکروگرم بر کیلوگرم) سبب تضعیف معنادار هیپوفازی ناشی از LPS تا ۲۳ ساعت پس از تزریق می‌شود [۳۷]. به نظر می‌رسد NO با تحریک سنتز iNOS در پاسخ به LPS تولید می‌شود. این مولکول با تتعديل پاسخ التهابی و تأثیر بر مسیرهای سیگنال‌دهی مانند NF-κB و MAPK نقش کلیدی در افزایش جذب LPS و فعال‌سازی سیستم ایمنی نیز ایفا می‌کند [۳۸].

- NO و اوپیوئیدها: در خصوص تداخل اثر میان سیستم اوپیوئیدرژیک و نیتررژیک، علی‌محمدی و همکاران (۲۰۱۵)،

<sup>۲۳</sup> Lipopolysaccharide

ال-آرژینین (۴۰۰ نانومول) و L-NAME (۲۰۰ نانومول) هر یک به همراه N/OFQ (۱۶ نانومول) به ترتیب سبب تضعیف و تقویت اثرات هایپرفافازیک ناشی از N/OFQ در جوجه‌های گوشته می‌شود [۴۸]. گزارش شده است N/OFQ سبب فعال سازی nNOS از طریق گیرنده‌های NMDA می‌شود. همچنین محققان نشان دادند بین افزایش غلظت کلسیم درون سلولی و تشکیل NO ناشی از NMDA در مخچه، فاصله زمانی یک الی دو دقیقه نیاز است [۴۹]. در حالیکه فعال شدن nNOS توسط N/OFQ در نخاع در حدود ۵ دقیقه به طول می‌انجامد [۵۰].

- NO و ویسفاتین: اگرچه تحقیقات چندانی در ارتباط با بررسی برهمکنش‌های میان این دو میانجی صورت نگرفته است، با این حال نتایج مطالعه‌ای بر روی جوجه‌های گوشته L-NAME (۱۰۰ نانومول) به همراه ویسفاتین (۴ میکروگرم) سبب تقویت اثرات هایپرفافازیک ویسفاتین تا دو ساعت پس از تزریق می‌گردد [۵۱]. احتمالاً NO از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف، از جمله فعال‌سازی گوانیلات سیکلаз و تولید cGMP، به کنترل پاسخ‌های غذایی ناشی از ویسفاتین کمک می‌کند [۱۳].

- NO و اورکسین A: نتایج آزمایشات انجام شده بر روی موش‌های سوری هشت هفتاهی نشان داد تزریق همزمان L-NAME با اورکسین A به طور معنی‌داری افزایش اخذ غذا ناشی از اورکسین A را به مدت ۶۰ دقیقه سرکوب نمود [۵۲]. همچنین سطح NO سنتاز، متعاقب تجویز اورکسین A (۲۵ نانوگرم) افزایش معناداری را نشان داد [۵۲]. به نظر می‌رسد NO به طور قابل توجهی بر آزادسازی اورکسین از طریق مکانیسم‌های مولکولی متعدد از جمله فعال شدن نورون‌های نیتررژیک، تعدیل S-نیتروزیلاسیون پروتئین دی سولفید ایزومراز و تنظیم سطح کلسیم داخل سلولی تأثیر می‌گذارد [۱۳].

در جدول ۱، اثرات مهمترین میانجی‌های عصبی بر اخذ غذای پرندگان و پستانداران و نقش میانجیگری سیستم نیتررژیک در بروز این اثرات به صورت طبقه‌بندی شده، ارائه شده است.

- NO و اسپکسین: نتایج آزمایشات فرزین و همکاران (۲۰۲۴) نشان داد که تزریق ICV L-آرژینین (۲۰۰ نانومول) + اسپکسین (۱۰ نانومول)، هیپوفازی ناشی از اسپکسین را در جوجه‌های گوشته تقویت می‌کند، اما تزریق L-NAME (۱۰۰ نانومول) + اسپکسین (۱۰ نانومول) سبب تضعیف این اثر مهاری می‌گردد [۴۲]. این احتمال وجود دارد که NO و با فعال‌سازی گوانیلات سیکلаз، سطح GMP را افزایش داده و سیگنال‌های ناشی از اسپکسین را تقویت کند [۱۳].

- NO و سروتونین: بر اساس مطالعه Squadrito و همکاران (۱۹۹۴)، سیستم سروتونرژیک مرکزی هیپوفازی ناشی از مهارکننده‌های NO سنتاز را در موش‌های صحرایی نر ۱۴ هفتاهی میانجیگری می‌کند [۴۳]. همچنین مشخص شده است که تجویز ICV پیش‌ساز NO (۲۰ میکروگرم) سبب سرکوب آزادسازی سروتونین هیپوتالاموسی و هیپوفازی ناشی از ایترلوکین- بتا در موش‌های صحرایی می‌گردد [۴۴]. گزارش شده است که NO از طریق فعال‌سازی nNOS در نورون‌های سروتونرژیک، تولید می‌شود و می‌تواند با تحریک گیرنده‌های گوانیلات سیکلаз، تأثیرات مهاری یا تحریکی بر فعالیت این نورون‌ها داشته باشد [۴۵].

- NO و دوبامین: زنده‌دل و همکاران (۲۰۱۷) در مطالعه‌ای بر روی جوجه‌های تخم‌گذار پنج روزه، به بررسی برهمکنش میان این دو سیستم پرداختند. بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، اگرچه تزریق همزمان L-NAME (۱۰۰ نانومول) و L-آرژینین (۲۰۰ نانومول) با دوبامین به صورت ICV نتوانست تغییر معنی‌داری در هیپوفازی ناشی از دوبامین ایجاد کند، اما با این حال، تزریق همزمان هر یک از این دو ترکیب با آمفاتامین (آگونیست غیرمستقیم گیرنده‌های دوبامینرژیک)، به ترتیب سبب تضعیف و تقویت هیپوفازی ناشی از آمفاتامین گشت [۴۶]. تحقیقات پیشین مشخص نمودند که اثرات میانجی‌گری شده دوبامین توسط NO مستقل از فعال‌سازی sGC و کانال‌های پتاسیمی بوده‌اند. علاوه بر این، گزارش شده است که تنظیم وابسته به فرکانس آزادسازی دوبامین توسط NO می‌تواند توسط استیل کولین تعديل شود [۴۷].

- NO و نوکسی‌سپتین / اورفانین اف کیو (N/OFQ)<sup>۲۴</sup>: در ارتباط با تداخل اثر میان NO و N/OFQ و ابوالقاسم‌پور و همکاران (۲۰۲۱) گزارش نمودند که تجویز ICV همزمان

<sup>24</sup> Nociceptin/Orphanin FQ

جدول ۱- نقش میانجیگری NO در تنظیم اخذ غذای ناشی از میانجی‌های عصبی

میانجی عصبی	مدل حیوانی	سن	نوع تزریق	اثر بر اخذ غذا	تداخل با	پیامد	منبع
نوروبیتید Y	جوچه گوشتی	دو روزه	درون بطن مغزی	هاپرفازی	L-NAME	فاقد اثر	[۳۱]
آرآکیدونویل گلیسیرین (CB1) (اگونیست گیرنده)	جوچه تخم‌گذار	پنج روزه	درون بطن مغزی	هاپرفازی	L-NAME	تقویت هایپرفازی	[۳۲]
گلوتامات (دوز تحت اثر)	جوچه تخم‌گذار	پنج روزه	درون بطن مغزی	فاقد اثر	ال-آرژینین	هاپرفازی	[۳۵]
لیپوپلی‌ساکارید	موس صحرابی	نامشخص	زیرجلدی	هیپوفازی	(iNOS)	تضعیف هایپوفازی	[۳۷]
DAMGO (اگونیست گیرنده مو-اوپیوئیدی)	جوچه تخم‌گذار	پنج روزه	درون بطن مغزی	هیپوفازی	L-NAME	تضعیف هایپوفازی	[۲۶]
متیل آمین	جوچه تخم‌گذار	پنج روزه	درون صفاقی / درون بطن مغزی	هیپوفازی	L-NAME	تضعیف هایپوفازی	[۴۰]
اسپکسین	جوچه گوشتی	پنج روزه	درون بطن مغزی	هیپوفازی	L-NAME	تقویت هایپوفازی	[۴۲]
اینترلوکین-β	موس صحرابی	چهار الی پنج ماهه	درون بطن مغزی	هیپوفازی	ال-آرژینین	تضعیف هایپوفازی	[۴۴]
آمفاتامین (آگونیست غیرمستقیم گیرنده‌های دوپامینرژیک)	جوچه تخم‌گذار	پنج روزه	درون بطن مغزی	هیپوفازی	ال-آرژینین	تقویت هایپوفازی	[۴۶]
دوپامین	جوچه تخم‌گذار	پنج روزه	درون بطن مغزی	هیپوفازی	ال-آرژینین	فاقد اثر	[۴۶]
نوسی‌سپتین / اورفانین اف کیو	جوچه گوشتی	پنج روزه	درون بطن مغزی	هاپرفازی	ال-آرژینین	تضعیف هایپرفازی	[۴۸]
ویسفاتین	جوچه گوشتی	پنج روزه	درون بطن مغزی	هاپرفازی	L-NAME	تقویت هایپرفازی	[۵۱]
اورکسین A	موس سوری	هشت هفته‌ای	درون بطن مغزی	هاپرفازی	L-NAME	تضعیف هایپرفازی	[۵۲]

جدول ۲- نقش میانجیگری NO در تنظیم اخذ غذای ناشی از هورمون‌ها

هرمون	مدل حیوانی	سن	نوع تزریق	اثر بر اخذ غذا	تداخل با منبع	پیامد
لپتین	جوچه گوشتی و لگهورن	چهار و هفت هفته‌ای	درون بطن مغزی	ال-آرژینین هیپوفازی	اهیپوفازی	[۵۳]
گرلین	موس سوری	هشت هفته‌ای	زیرجلدی	L-NAME هایپرفازی	اهیپرفازی	[۵۵]
کلونیدین (آگونیست گیرنده آلفا-۲-ادرنرژیک)	جوچه گوشتی	۲۸ روزه	درون بطن مغزی	L-NNA هایپوفازی	اهیپوفازی	[۵۷]
اکسی توسین	جوچه تخم‌گذار	پنج روزه	درون بطن مغزی	L-NAME هیپوفازی	اهیپوفازی	[۵۹]
کوله سیستوکینین	موس صحرایی	نامشخص	درون هسته هیپوتalamوسی پشتی-میانی	L-NAME هیپوفازی	اهیپوفازی	[۶۱]
پیتید روده‌ای وازواکتیو	موس صحرایی	نامشخص	درون صفاقی / درون بطن مغزی	ال-آرژینین هیپوفازی	اهیپوفازی	[۶۳]
هورمون آزادکننده کورتیکوتروپین	جوچه گوشتی	دو روزه	درون بطن مغزی	L-NAME هیپوفازی	اهیپوفازی	[۳۱]

تحت اثر L-NAME (۱۲.۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به صورت SC هایپرفازی ناشی از گرلین را به طور معنی داری در مoshهای سوری هشت هفته‌ای سرکوب می‌کند. علاوه بر این، تجویز گرلین سبب افزایش سطح NO سنتاز در هیپوتalamوس این گروه از جوندگان می‌شود [۵۵]. اگرچه در خصوص مکانیسم‌های مولکولی دخیل در تعاملات میان گرلین و اطلاعات چندانی در دست نیست، اما نشان داده شده است که گرلین با فعال‌سازی eNOS و افزایش فسفوریلاسیون آن، تولید NO را در سلول‌های اندوتیالی تحریک می‌کند [۵۶].

- NO و آدرنالین: در مطالعه‌ای بر روی جوچه‌های گوشتی ۲۸ روزه، متعاقب تجویز ICV همزمان کلونیدین (آگونیست گیرنده‌های آلفا-۲-ادرنرژیک، ۳۷/۵ نانومول) به همراه L-NNA (۵/۹ میکرومول)، هایپرفازی ناشی از کلونیدین به طور معنی داری کاهش یافت که نشان از تعاملات میان این دو سیستم در فرآیند تنظیم اخذ غذا دارد [۵۷]. اگرچه در ارتباط با تداخل اثر میان NO و گیرنده‌های بتا-ادرنرژیک در تنظیم اخذ غذا مطالعه مستقلی صورت نگرفته است، با این حال به نظر می‌رسد NO با افزایش جریان خون و تحریک گیرنده‌های بتا-ادرنرژیک، منجر به افزایش ترشح آدرنالین می‌شود [۵۸].

## تعاملات میان اکسید نیتریک و هورمون‌ها در تنظیم اخذ غذا

- NO و لپتین: مشخص شده است که تزریق ICV - آرژینین به همراه لپتین سبب تضعیف اثرات هیپوفازیک لپتین در جوچه‌های گوشتی و لگهورن چهار و هفت هفته‌ای می‌شود [۵۳]. علاوه بر این، تزریق ۵ میکرولیتر از لپتین به جوچه‌های گوشتی و لگهورن چهار روزه، سطح NO را به همچنین در مطالعه‌ای دیگر نیز تجویز زیر جلدی (SC) لپتین با دوز روزانه ۶ میکروگرم به مدت سه روز سبب کاهش درصدی سطح NO سنتاز در هیپوتalamوس مoshهای سوری گردید [۲۹]، که این نتایج از نقش احتمالی سیستم نیتررژیک در اخذ غذا ناشی از لپتین حمایت می‌کند. همچنین تحقیقات پیشین نشان داده اند که لپتین با فعال‌سازی NO سنتاز و فسفوریلاسیون آن، تولید NO را افزایش می‌دهد [۵۴].

- NO و گرلین: در ارتباط با برهمکنش میان NO و گرلین در تنظیم اخذ غذا، نتایج یک مطالعه نشان داد که تزریق دوز

<sup>۲۵</sup> Subcutaneous

همزمان L-NOME (۴۰۰ نانومول) + CRH (۲۱ پیکومول) اثرات کاهنده اخذ غذای القا شده تو سط CRH را به طور معنی داری سرکوب می کند که نشان از نقش میانجیگری سیستم نیتررژیک در بروز اثرات هیپوفازیک CRH دارد [۳۱]. در پستانداران، نشان داده شده است که NO در تحریک محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرال (HPA)<sup>۳۰</sup> نقش دارد [۶۵]. به عنوان مثال، مهار NO ستاز باعث سرکوب ترشح هورمون آدرنوكورتیکوتروپیک و کورتیکوسترون ناشی از آگونیست های آدرنرژیک و هیستامینرژیک می شود [۶۶]. با توجه به این موضوع، این امکان وجود دارد که NO با محور HPA در جوجه ها نیز مرتبط باشد. در جدول ۲، اثرات مهمترین هورمون ها بر اخذ غذای پرندگان و پستانداران و نقش میانجیگری سیستم نیتررژیک در بروز این اثرات به صورت طبقه بندی شده، ارائه شده است.

### کاربردهای بالینی در پزشکی و دامپزشکی

کاربردهای بالینی شناخت نقش NO در تنظیم مصرف خوارک چند وجهی است و در شاخه پزشکی می تواند در زمینه مدیریت چاقی، درمان اختلالات متابولیک و مداخلات دارویی مشمر ثمر واقع گردد [۶۷، ۶۸]. با هدف قرار دادن مسیرهای اثرگذاری NO، می توان درمان های نوینی با کمترین عوارض جانبی، به منظور برقراری تعادل در مصرف انرژی و بهبود سلامت متابولیک در بیماران مبتلا به چاقی، بی اشتہایی عصی، دیابت و سایر اختلالات مرتبط با تغذیه ارائه نمود [۶۹]. مکمل هایی مانند ال-آرژینین و سیتروولین که پیش سازهای NO هستند، می توانند منجر به افزایش تولید NO در بدن شوند. این مکمل ها علاوه بر اثرگذاری بر اخذ غذا، به کاهش فشار خون، بهبود عملکرد ورزشی و کاهش دردهای عضلانی کمک می کنند [۷۰، ۷۱]. در دامپزشکی، پیامد اجرای تحقیقات با تمرکز بر اثرات تغذیه ای NO، به افزایش تولید دام از طریق بهبود اصلاح نژاد و بهینه سازی کارایی خوارک منجر می گردد. در حقیقت می توان از نقش تنظیمی NO در اخذ غذا به منظور توسعه استراتژی های تغذیه ای که نرخ رشد و ضریب تبدیل خوارک در دامها را ارتقا می دهند، استفاده نمود [۷۲، ۷۳]. همچنین NO می تواند به کاهش استرس متابولیک در دامها کمک کند، که این امر منجر به کاهش مشکلات سلامتی

<sup>۳۰</sup> Hypothalamic-pituitary-adrenal

- NO و اکسی تو سین: در ارتباط با برهمنکن شهای میان سیستم اکسی تو سینرژیک و نیتررژیک در تنظیم اخذ غذا، آزمایشات صورت گرفته بر روی جوجه های تخم گذار پنج روزه نشان دادند که تزریق ICV همزمان اکسی تو سین (۱۰ میکرو گرم) (L-NOME + H<sub>2</sub>O) به طور معنی داری اثرات هیپوفازیک القایی تو سط اکسی تو سین را کاهش می دهد [۵۹]. به نظر می رسد که افزایش کلسیم داخل سلولی و تشکیل کمپاکس کلسیم + کالmodولین، مکانیسمی است که سبب فعل شدن نورون های اکسی تو سینی در هیپوتالاموس و متعاقباً تحریک سیستم نیتررژیک می گردد [۶۰].

- NO و کوله سیستوکینین (CCK<sup>۲۶</sup>) و Rust (CCK<sup>۲۷</sup>) با تزریق CCK<sub>8S</sub> در هسته هیپوتالاموسی پشتی میانی (DMH)<sup>۲۸</sup> موش های صحرایی جوان، اثرات هیپوفازیک آن را گزارش نمودند [۶۱]. همچنین تزریق همزمان L-NOME به همراه CCK در موش های با محرومیت غذایی ۲۴ ساعته، سبب سرکوب اثرات هیپوفازیک شد و احتمال مشارکت سیستم نیتررژیک در کاهش اخذ غذای ناشی از CCK را قوت بخشید [۶۱]. در حقیقت هنگامی که CCK تجویز می شود، ضمن افزایش آزادسازی NO در DMH متعاقباً با تحریک نورون های گابائیترژیک، مهار نورون های اور کسیوژنیک (محرك اشتها) را افزایش می دهد [۶۲].

- NO و پیتید روده ای و ازو اکتیو (VIP)<sup>۲۹</sup> در مطالعه ای بر روی موش های صحرایی، تزریق VIP با دوز ها ۴۰ و ۸۰ نانو گرم بر گرم وزن بدن سبب کاهش اخذ غذا در آن ها شد. علاوه بر این، تزریق همزمان ال-آرژینین با VIP، این اثرات هیپوفازیک را تضعیف نمود و سطح نیترات PNV نیز پس از تزریق VIP کاهش یافت [۶۳]. تحقیقات نشان می دهند که تزریق VIP می تواند تولید NO را با افزایش فعالیت nNOS تحریک کند [۶۴]. این تعامل بیانگر نوعی رابطه هم افزایی است که در آن VIP نه تنها اثرات خود را ترویج می کند؛ بلکه آنها بی را که با واسطه NO ایجاد می شود، نیز تقویت می کند.

- NO و هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH)<sup>۳۰</sup>: در مطالعه انجام شده تو سط Khan و همکاران (۲۰۰۸) بر روی جوجه های گوشته دو روزه، مشخص شد که تجویز ICV

<sup>۲۶</sup> Cholecystokinin

<sup>۲۷</sup> Dorsomedial hypothalamic nucleus

<sup>۲۸</sup> Vasoactive intestinal peptide

<sup>۲۹</sup> Corticotropin releasing hormone

است، اما مسیر استفاده از این یافته‌ها در کاربردهای بالینی مانند اصلاح نزاد دامها و درمان‌های مؤثر برای اختلالات مرتبط با اشتها در انسان همچنان به صورت یک چالش باقی مانده است. از این رو، تحقیقات آتی باید با هدف شناسایی اهداف درمانی بالقوه در سیستم نیتررژیک و بررسی چگونگی دستکاری این اهداف به طور مؤثر برای دستیابی به نتایج مطلوب در تنظیم اشتها طراحی و اجرا گردند.

### نتیجه‌گیری

این مرور روابطی نقش اساسی NO در تنظیم مصرف غذای پرندگان و پستانداران را برجسته ساخته و ضمن مقایسه شباختها و تفاوت‌های مشاهده شده در نوع اثرگذاری، بر تعاملات NO با سایر انتقال‌دهنده‌های عصبی کلیدی و هورمون‌ها تأکید می‌کند. یافته‌های ارائه شده در مطالعه حاضر نشان می‌دهد که چگونه NO به عنوان یک واسطه مهم در تعديل اشتها عمل می‌کند و مسیرهای سایر عوامل دخیل در تعديل اخذ غذا را متاثر می‌سازد. با بررسی هر چه دقیق‌تر این مکانیسم‌های پیچیده، پنجرهای جدیدی به روی استراتژی‌های درمانی بالقوه برای رسیدگی به اختلالات مرتبط با اشتها گشوده می‌شود. همچنین، با دستکاری مسیرهای اثرگذاری و سطوح NO با استفاده از علم اصلاح نژاد، امکان بهبود بهرهوری دام‌های پرورشی با ارتقای نرخ رشد و سلامت عمومی فراهم می‌گردد.

### ملاحظات مالی

این پژوهش بدون دریافت حمایت مالی انجام شد.

### تعارض در منافع

نویسنده‌گان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

### نقش نویسنده‌گان

ک.م: نگارش، انجام مطالعه و طراحی شکل؛ م.ز: ایده، طراحی و نظارت بر نگارش؛ ح.ز: نگارش و انجام مطالعه.

مربط با تغذیه نامناسب یا شرایط محیطی سخت خواهد شد [۷۴]. از سوی دیگر، دستکاری اجزای غذایی برای تأثیرگذاری بر سطوح NO نیز می‌تواند سلامت عمومی و بهرهوری حیوانات را بهبود بخشد [۷۵]. این دانش در نهایت می‌تواند با به حداکثر رساندن بازده و در عین حال به حداقل رساندن استفاده از منابع به دستیابی به رویکردهای پرورشی پایدارتر کمک نماید.

### شکاف‌های تحقیقاتی

علی‌غم افزایش حجم مطالعات با محوریت بررسی نقش NO در تنظیم اشتها، همچنان برخی زوایای ناشناخته در این حوزه باقی مانده است که انجام تحقیقات بیشتر را ایجاب می‌کند. نخست، در حالیکه مطالعات اثرات NO را بر مصرف غذای پرندگان و پستانداران ثابت کرده‌اند، نیاز به آزمایشات مقایسه‌ای جامع‌تری وجود دارد که به طور مستقیم تفاوت‌ها و شباختها را در مکانیسم‌های عمل NO در بین گونه‌ها بررسی نماید. درک این تفاوت‌ها می‌تواند اطلاعات ارزشمندی را در مورد مسیرهای عصبی-شیمیایی درگیر در تنظیم اشتها ارائه دهد. همچنین، در حالیکه مطالعات موجود تعامل بین NO و نوروپیتیدها و انتقال‌دهنده‌های عصبی مختلف را مورد بررسی قرار داده‌اند، مکانیسم‌های مولکولی دقیق زیربنای این فعل و انفعالات هنوز به خوبی شناخته نشده است. از سوی دیگر، فقدان مطالعات بلند مدت که اثرات مزمن دستکاری سطوح NO بر رفتار تغذیه و سلامت متابولیک را بررسی کنند، قویاً حس می‌شود. غالب تحقیقات فعلی بر اثرات حاد مشاهده شده در مدت کوتاهی پس از تجویز محرک‌ها یا مهارکننده‌های NO تمرکز دارند. اجرای مطالعات طولانی مدت می‌تواند اطلاعات ارزشمندی در خصوص چگونگی اثرگذاری تغییرات مزمن در سیگنال دهی NO بر تنظیم اشتها ارائه دهد و به درمان شرایطی همچون چاقی یا بسی اشتها عصبی کمک نماید. در نهایت، نیاز به تحقیقات بیشتر تمرکز بر پیامدهای بالینی دستکاری مسیرهای NO برای اهداف درمانی وجود دارد. اگرچه نتایج مطالعات پیش بالینی نویدبخش استفاده از محرک‌ها یا بازدارنده‌های NO با هدف تعديل رفتار تغذیه

## فهرست منابع

- [1] Campos A, Port JD, Acosta A, Integrative hedonic and homeostatic food intake regulation by the central nervous system: insights from neuroimaging. *Brain Sci* 12 (2022) 431.
- [2] Dicken SJ, Batterham RL, The role of diet quality in mediating the association between ultra-processed food intake, obesity and health-related outcomes: a review of prospective cohort studies. *Nutrients* 14 (2021) 23.
- [3] Fukuda M, The role of GIP receptor in the CNS for the pathogenesis of obesity. *Diabetes* 70 (2021) 1929-1973.
- [4] Lu S, Zhao Q, Guan Y, Sun Z, Li W, Guo S, Zhang A, The communication mechanism of the gut-brain axis and its effect on central nervous system diseases: A systematic review. *Biomed Pharmacother* 178 (2024) 117207.
- [5] Roger C, Lasbleiz A, Guye M, Dutour A, Gaborit B, Ranjeva J-P, The role of the human hypothalamus in food intake networks: An MRI perspective. *Front Nutr* 8 (2022) 760914.
- [6] Rafiei N, Mitchell CS, Tedesco CR, Chen J, Choi EA, Roughley S, Jean-Richard-dit-Bressel P, Kumar NN, McNally GP, Herzog H, Begg DP, Chemogenetic activation of arcuate nucleus NPY and NPY/AgRP neurons increases feeding behaviour in mice. *Neuropeptides* 107 (2024) 102454.
- [7] Simpson KA, Martin NM, Bloom S, Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53 (2009) 120-128.
- [8] Morley JE, Flood JF, Evidence that nitric oxide modulates food intake in mice. *Life Sci* 49 (1991) 707-711.
- [9] Serreli G, Deiana M, Role of dietary polyphenols in the activity and expression of nitric oxide synthases: A review. *Antioxidants* 12 (2023) 147.
- [10] Lundberg JO, Weitzberg E, Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell* 185 (2022) 2853-2878.
- [11] Beuve A, Wu C, Cui C, Liu T, Jain MR, Huang C, Yan L, Kholodovych V, Li H, Identification of novel S-nitrosation sites in soluble guanylyl cyclase, the nitric oxide receptor. *J Proteom* 138 (2016) 40-47.
- [12] Gambaryan S, The role of NO/sGC/cGMP/PKG signaling pathway in regulation of platelet function. *Cells* 11 (2022) 3704.
- [13] Chachlaki K, Prevot V, Nitric oxide signalling in the brain and its control of bodily functions. *Br J Pharmacol* 177 (2020) 5437-5458.
- [14] Zagrean A-M, Georgescu I-A, Iesanu MI, Ionescu R-B, Haret RM, Panaitescu AM, Zagrean L, Oxytocin and vasopressin in the hippocampus. In: Vitamins and Hormones. Elsevier (2022) 83-127
- [15] Matsuura T, Kawasaki M, Suzuki H, Fujitani T, Baba K, Nishimura H, Ikeda N, Yamanaka Y, Tsukamoto M, Yoshimi Y, Nitric oxide synthase contributes to the maintenance of LTP in the oxytocin-mRFP1 neuron of the rat hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 35 (2023) e13340
- [16] Prashar V, Arora T, Singh R, Sharma A, Parkash J, Interplay of KNDy and nNOS neurons: A new possible mechanism of GnRH secretion in the adult brain. *Reprod Biol* 21 (2021) 100558.
- [17] Man M-Q, Wakefield JS, Mauro TM, Elias PM, Regulatory role of nitric oxide in cutaneous inflammation. *Inflammation* 45 (2022) 949-964.
- [18] 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.
- [19] Mahdavi K, Zendehdel M, Zarei H, Central regulation of appetite in birds: Recent advances and future perspective. *J Poult Sci Avian Dis* 1 (2023) 42-50.
- [20] Schwartz MW, Central nervous system regulation of food intake. *Obesity* 14 (2006) 1S.
- [21] Chen J, Cheng M, Wang L, Zhang L, Xu D, Cao P, Wang F, Herzog H, Song S, Zhan C, A vagal-NTS neural pathway that stimulates feeding. *Curr Biol* 30 (2020) 3986-3998.
- [22] Berthoud H-R, Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav* 91 (2007) 486-498.
- [23] Squadrito F, Calapai G, Cucinotta D, Altavilla D, Zingarelli B, Ioculano M, Urna G, Sardella A, Campo GM, Caputi AP, Anorectic activity of NG-nitro-L-arginine, an inhibitor of brain nitric oxide synthase, in obese Zucker rats. *Eur J Pharmacol* 230 (1993) 125-128.
- [24] Hazut N, Rapps K, Weller A, Susswein AJ, Nitric oxide and l-arginine have mixed effects on mammalian feeding in condition of a high motivation to feed. *Appetite* 158 (2021) 105011.
- [25] Vozzo R, Wittert GA, Horowitz M, Morley JE, Chapman IM, Effect of nitric oxide synthase inhibitors on short-term appetite and food intake in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 276 (1999) R1562-R1568.
- [26] Alimohammadi S, Zendehdel M, Babapour V, Modulation of opioid-induced feeding behavior by endogenous nitric oxide in neonatal layer-type chicks. *Vet Res Commun* 39 (2015) 105-113.
- [27] Khan MSI, Tachibana T, Hasebe Y, Masuda N, Ueda H, Peripheral or central administration of nitric oxide synthase inhibitor affects feeding behavior in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 148 (2007) 458-462.
- [28] Choi Y-H, Furuse M, Okumura J-i, Denbow DM, Nitric oxide controls feeding behavior in the chicken. *Brain Res* 654 (1994) 163-166.
- [29] Morley JE, Alshaher MM, Farr SA, Flood JF, Kumar VB, Leptin and neuropeptide Y (NPY) modulate nitric oxide synthase: further evidence for a role of nitric oxide in feeding. *Peptides* 20 (1999) 595-600.
- [30] Morley JE, Farr SA, Sell RL, Hileman SM, Banks WA, Nitric oxide is a central component in neuropeptide regulation of appetite. *Peptides* 32 (2011) 776-780.
- [31] Khan MSI, Nakano Y, Tachibana T, Ueda H, Nitric oxide synthase inhibitor attenuates the anorexigenic effect of corticotropin-releasing hormone in neonatal chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 149 (2008) 325-329.
- [32] Hassanpour S, Zendehdel M, Babapour V, Charkhkar S, Endocannabinoid and nitric oxide interaction mediates food intake in neonatal chicken. *Br Poult Sci* 56 (2015) 443-451.
- [33] Kano M, Ohno-Shosaku T, Hashimoto-dani Y, Uchigashima M, Watanabe M, Endocannabinoid-

- mediated control of synaptic transmission. *Physiol Rev* 89 (2009) 309-380.
- [34] Mariyam S, Bhardwaj R, Khan NA, Sahi SV, Seth CS, Review on nitric oxide at the forefront of rapid systemic signaling in mitigation of salinity stress in plants: crosstalk with calcium and hydrogen peroxide. *Plant Sci* (2023) 111835.
- [35] Pourrahimi M, Panahi N, Babapour V, Asghari A, Intracerebroventricular injection of NMDA receptor antagonist affects l-arginine induced food intake in neonatal layer chicks. *Int J Pept Res Ther* 25 (2019) 739-748.
- [36] Selvakumar B, Jenkins MA, Hussain NK, Huganir RL, Traynelis SF, Snyder SH, S-nitrosylation of AMPA receptor GluA1 regulates phosphorylation, single-channel conductance, and endocytosis. *Proc Natl Acad Sci* 110 (2013) 1077-1082.
- [37] Riediger T, Cordani C, Potes CS, Lutz TA, Involvement of nitric oxide in lipopolysaccharide induced anorexia. *Pharmacol Biochem Behav* 97 (2010) 112-120.
- [38] Choi WS, Seo YB, Shin P-G, Kim W-Y, Lee SY, Choi Y-J, Kim G-D, Veratric acid inhibits iNOS expression through the regulation of PI3K activation and histone acetylation in LPS-stimulated RAW264. 7 cells. *Int J Mol Med* 35 (2015) 202-210.
- [39] Mahdavi K, Zendehdel M, Baghbanzadeh A, Central effects of opioidergic system on food intake in birds and mammals: a review. *Vet Res Commun* 47 (2023) 1103-1114.
- [40] Zendehdel M, Hassanpour S, Movahedi N, Central and peripheral methylamine-induced hypophagia is mediated via nitric oxide and TAAR1 in neonatal layer-type chicken. *Neurosci Lett* 739 (2020) 135408.
- [41] Cieślik P, Siekierzycka A, Radulska A, Płoska A, Burnat G, Brański P, Kalinowski L, Wierońska JM, Nitric oxide-dependent mechanisms underlying MK-801-or scopolamine-induced memory dysfunction in animals: mechanistic studies. *Int J Mol Scie* 22 (2021) 12282.
- [42] Farzin M, Hassanpour S, Zendehdel M, Asghari A, The effect of spexin injection and its interaction with nitric oxide, serotonin, and corticotropin receptors on the central regulation of food intake in broilers. *IBRO Neurosci Rep* 16 (2024) 542-549.
- [43] Squadrito F, Calapai G, Altavilla D, Cucinotta D, Zingarelli B, Arcoraci V, Campo GM, Caputi AP, Central serotonergic system involvement in the anorexia induced by NG-nitro-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase. *Eur J Pharmacol* 255 (1994) 51-55.
- [44] Iuras A, Telles MM, Bertoncini CRA, Ko GM, de Andrade IS, Silveira VLF, Ribeiro EB, Central administration of a nitric oxide precursor abolishes both the hypothalamic serotonin release and the hypophagia induced by interleukin-1 $\beta$  in obese Zucker rats. *Regul Pept* 124 (2005) 145-150.
- [45] Gartside SE, Yurttaser AE, Burns AL, Jovanović N, Smith KJ, Amegashiti NS, Olthof BM, A role for nitric oxide in serotonin neurons of the midbrain raphe nuclei. *Eur J Neurosci* 51 (2020) 1881-1889.
- [46] Zendehdel M, Moosadoost Y, Masoumi R, Rostami B, Shahir MH, Hassanpour S, Endogenous nitric oxide and dopamine regulate feeding behavior in neonatal layer-type chickens. *Ann Anim Sci* 17 (2017) 1029-1042.
- [47] Motahari AA, Sahraei H, Meftahi GH, Role of nitric oxide on dopamine release and morphine-dependency. *Basic Clin Neurosci* 7 (2016) 283.
- [48] Abolghasempour S, Panahi N, Gilanpour H, Zendedel M, Jahandideh A, Role of nitrenergic systems in feed intake induced by nociceptin/orphanin FQ in neonatal meat-type chickens. *Iran J Physiol Pharmacol* 5 (2021) 127-134.
- [49] Al Yacoub ON, Tarantini S, Zhang Y, Csiszar A, Standifer KM, The Nociceptin/Orphanin FQ peptide receptor antagonist, SB-612111, improves cerebral blood flow in a rat model of traumatic brain injury. *Front Pharmacol* 14 (2023) 1272969.
- [50] Xu L, Okuda-Ashitaka E, Matsumura S, Mabuchi T, Okamoto S, Sakimura K, Mishina M, Ito S, Signal pathways coupled to activation of neuronal nitric oxide synthase in the spinal cord by nociceptin/orphanin FQ. *Neuropharmacol* 52 (2007) 1318-1325.
- [51] Hesari M, Hassanpour S, Zendehdel M, Role of the intracerebroventricular injection of the visfatin and its interaction with neuropeptide Y and nitric systems on food intake in neonatal chicken. *Neurosci Lett* 825 (2024) 137707.
- [52] Farr SA, Banks WA, Kumar VB, Morley JE, Orexin-A-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides* 26 (2005) 759-765.
- [53] Yang S, Denbow D, Interaction of leptin and nitric oxide on food intake in broilers and Leghorns. *Physiol Behav* 92 (2007) 651-657.
- [54] Yiğittürk G, Önal MÖ, Subaşı E, Doğan B, Türkmenoğlu M, Kaplan M, Yaşar V, Elbe H, Öztürk F, Leptin Accelerates Endothelial Wound Healing: Role of Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression. *Anatol J Cardiol* 26 (2022) 750.
- [55] Gaskin FS, Farr SA, Banks WA, Kumar VB, Morley JE, Ghrelin-induced feeding is dependent on nitric oxide. *Peptides* 24 (2003) 913-918.
- [56] El-Shaer N, El Gazzar W, Allam M, Anwer H, Ghrelin ameliorated inflammation and oxidative stress in isoproterenol induced myocardial infarction through the endothelial nitric oxide synthase (eNOS)/nuclear factor erythroid 2-related factor-2 (NRF2)/heme oxygenase-1 (HO-1) signaling pathway. *J Physiol Pharmacol* 72 (2021) 10.26402.
- [57] Choi Y-H, Furuse M, Okumura J-i, Denbow DM, The interaction of clonidine and nitric oxide on feeding behavior in the chicken. *Brain Res* 699 (1995) 161-164.
- [58] Wu S, Ootawa T, Sekio R, Smith H, Islam MZ, Uno Y, Shiraishi M, Miyamoto A, Involvement of beta3-adrenergic receptors in relaxation mediated by nitric oxide in chicken basilar artery. *Poul Sci* 102 (2023) 102633.
- [59] Zendehdel M, Khodadadi M, Zandiyyeh H, Mokhtarpourian K, Rahmani B, Baghbanzadeh A, A newly discovered interference of the central nitrenergic system on oxytocin-induced hypophagia in layer-type chickens. *Iran J Vet Scie Tech* 13 (2021) 22-33.
- [60] Pinto MCX, Kihara AH, Goulart VA, Tonelli FM, Gomes KN, Ulrich H, Resende RR, Calcium signaling and cell proliferation. *Cell Signal* 27 (2015) 2139-2149.

- [61] Rust VA, Crosby KM, Cholecystokinin acts in the dorsomedial hypothalamus of young male rats to suppress appetite in a nitric oxide-dependent manner. *Neurosci Lett* 764 (2021) 136295.
- [62] Chen J, Scott KA, Zhao Z, Moran TH, Bi S, Characterization of the feeding inhibition and neural activation produced by dorsomedial hypothalamic cholecystokinin administration. *Neurosci* 152 (2008) 178-188.
- [63] Zaia CTBV, Uchôa ET, Dos Santos AAT, de Andrade Ribeiro RC, Batista ACS, Crespígio J, Utida L, Moura GB, Brownlow ML, Garnica-Siqueira MC, Vasoactive intestinal peptide promotes hypophagia and metabolic changes: Role of paraventricular hypothalamic nucleus and nitric oxide. *Brain Res Bull* 189 (2022) 102-110.
- [64] Shen G-M, Zhou M-Q, Xu G-S, Xu Y, Yin G, Role of vasoactive intestinal peptide and nitric oxide in the modulation of electroacupuncture on gastric motility in stressed rats. *World J Gastroenterol* 12 (2006) 6156-6160.
- [65] Hage Konya MY, Kumar P, Lal B, Nitric oxide as a modulator of stress and reproductive axis: a review. *J Bioresour* 9 (2022) 07-13.
- [66] Tsuchiya T, Kishimoto J, Koyama J, Ozawa T, Modulatory effect of L-NAME, a specific nitric oxide synthase (NOS) inhibitor, on stress-induced changes in plasma adrenocorticotropic hormone (ACTH) and corticosterone levels in rats: physiological significance of stress-induced NOS activation in hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Brain Res* 776 (1997) 68-74.
- [67] Sansbury BE, Hill BG, Regulation of obesity and insulin resistance by nitric oxide. *Free Radic Biol Med* 73 (2014) 383-399.
- [68] Rajapakse NW, Head GA, Kaye DM, Say NO to obesity-related hypertension: Role of the l-arginine-nitric oxide pathway. *Hypertension* 67 (2016) 813-819.
- [69] Ghasemi A, Jeddi S, Anti-obesity and anti-diabetic effects of nitrate and nitrite. *Nitric oxide* 70 (2017) 9-24.
- [70] Gonzalez AM, Trexler ET, Effects of citrulline supplementation on exercise performance in humans: A review of the current literature. *J Strength Cond Res* 34 (2020) 1480-1495.
- [71] Nyawose S, Naidoo R, Naumovski N, McKune AJ, The effects of consuming amino acids L-arginine, L-Citrulline (and their combination) as a beverage or powder, on athletic and physical performance: a systematic review. *Beverages* 8 (2022) 48.
- [72] Dos Santos Baião D, Vieira Teixeira da Silva D, Margaret Flosi Paschoalin V, A narrative review on dietary strategies to provide nitric oxide as a non-drug cardiovascular disease therapy: Beetroot formulations—A smart nutritional intervention. *Foods* 10 (2021) 859.
- [73] Khajali F, Tahmasebi M, Hassanpour H, Akbari M, Qujeq D, Wideman R, Effects of supplementation of canola meal-based diets with arginine on performance, plasma nitric oxide, and carcass characteristics of broiler chickens grown at high altitude. *Poult Sci* 90 (2011) 2287-2294.
- [74] Papi S, Ahmadizar F, Hasanvand A, The role of nitric oxide in inflammation and oxidative stress. *Immunopathol Persa* 5 (2019) e08-e08.
- [75] Dawood MA, Koshio S, Esteban MÁ, Beneficial roles of feed additives as immunostimulants in aquaculture: a review. *Rev in Aquac* 10 (2018) 950-974.

**Review paper**

## Nitric oxide and its signaling in the central regulation of food intake: a comparative study between avian and mammalian models

Kimia Mahdavi<sup>1</sup>, Morteza Zendehdel<sup>1\*</sup>, Hamed Zarei<sup>2</sup>

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

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

Received: 30 November 2024

Accepted: 22 January 2025

### Abstract

The regulation of food intake is a complex process influenced by various neurochemical signals, including hormones and neurotransmitters. This review discusses the critical role of the central nervous system in regulating food intake, focusing on the effects of nitric oxide and its interactions with neurotransmitters and hormones. Nitric oxide, as a gaseous messenger molecule, plays an important role in regulating appetite through its interactions with neurotransmitters such as neuropeptide Y, dopamine and serotonin, as well as with hormones such as leptin and ghrelin. Understanding these interactions could provide novel insights into potential therapeutic approaches for appetite-related disorders such as obesity and anorexia nervosa. Furthermore, this review highlights the current knowledge regarding the diverse mechanisms of nitric oxide effects on appetite regulation and opens new avenues for future research pathways.

**Keywords:** Food intake, Appetite, Nitric oxide, Neurotransmitters, Hormones

Please cite this article as follows:

Mahdavi K, Zendehdel M, The central nervous system's role in avian feed intake regulation: with a focus on nitric oxide's effects. *Iran J Physiol Pharmacol* 8 (2025) 169-182.

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