

## مقاله پژوهشی

## اثرات سینرژیستی نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین بر اخذ غذا در جوجه های ۵ روزه

کوروش غلامی احمدآبادی<sup>۱</sup>، مرتضی زندهدل<sup>۲\*</sup>، بیتا وزیر<sup>۱</sup>، وهاب باباپور<sup>۲</sup>، احمد اصغری<sup>۳</sup>

۱. گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

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

۳. گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

پذیرش: ۱۳ آذر ۱۴۰۱

دریافت: ۲۰ آبان ۱۴۰۱

## چکیده

**زمینه و هدف:** دوپامین و نورآدرنالین نقش مهمی در کنترل اخذ غذا دارند. از طرفی نورومدین S اخذ غذا را کاهش می‌دهد. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات سینرژیستی دوپامین و نورآدرنالین با نورومدین S بر اخذ غذا در جوجه های پنج روزه صورت گرفت.

**روش کار:** تعداد ۱۳۲ جوجه ۵ روزه بطور تصادفی در سه گروه آزمایشی تقسیم شدند. هر آزمایش شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار بود (۱۱ جوجه در هر گروه). پرندها پس از ۳ ساعت محرومیت از غذا با تزریق داخل مغزی محلول کنترل و محلول دارویی را دریافت کردند. در آزمایش اول، محلول کنترل، نورومدین S (۰/۲۵ نانومول، ال-دوپا (۱۲۵ نانومول) و نورومدین S + ال-دوپا تزریق شد. در آزمایش دوم محلول کنترل، نورومدین S (۰/۲۵ نانومول)، دوپامین (۱۰ نانومول) و نورومدین S + دوپامین تزریق شد. در آزمایش سوم محلول کنترل، نورومدین S (۰/۲۵ نانومول)، نورآدرنالین (۳۷/۵ نانومول) و نورومدین S + نورآدرنالین تزریق شد.

**یافته‌ها:** با وجود اینکه تزریق نورومدین S با دوز ۰/۲۵ (دوز تحت اثر)، ال دوپا با دوز ۱۲۵ (دوز تحت اثر)، دوپامین با دوز ۱۰ (دوز تحت اثر) و نورآدرنالین با دوز ۳۷/۵ (دوز تحت اثر) به صورت مجزا تاثیری بر اخذ غذا نداشت ( $p > 0.05$ )، تزریق نورومدین S همراه با ال دوپا و یا دوپامین و یا نورآدرنالین موجب کاهش اخذ غذا شد ( $p < 0.05$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به نتایج، احتمالاً یک اثر سینرژیستی بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین در کنترل اخذ غذا وجود دارد.

**واژه‌های کلیدی:** اخذ غذا، جوجه، دوپامین، نورآدرنالین، نورومدین S

## مقدمه

مکانیسم‌های کنترل کننده اخذ غذا بین پستانداران و پرندگان تفاوت‌های زیادی نیز وجود دارد حتی در بین جوجه‌ها بین نژاد گوشتی و تخمگذار تفاوت‌هایی وجود دارد. بنابراین شناخت مکانیسم‌های کنترل کننده اخذ غذا در پرندگان نه تنها از نقطه نظر فیزیولوژی مقایسه‌ای بین پستانداران و پرندگان حائز اهمیت است بلکه شناخت این مکانیسم‌ها حتی بین سوبه‌های مختلف از یک گونه نیز دارای اهمیت است.

نورومدین S (NMS)<sup>۱</sup> برای اولین بار در سال ۲۰۰۵ از مغز رت جدا شد و در سال ۲۰۰۸ در پستانداران بعنوان یک پپتید

کنترل اشتها در سیستم اعصاب مرکزی توسط میانجی‌ها و مدارهای عصبی انجام می‌گیرد. در مغز پرندگان و پستانداران نوروپپتیدهای متنوعی در تنظیم اخذ غذا و کنترل وزن بدن موثر هستند که این نوروپپتیدها در نواحی مختلفی از مغز حضور داشته و با اتصال به گیرنده‌های اختصاصی خود و یا با اثر بر آزادسازی سایر میانجی‌های عصبی در کنترل اشتها نقش دارند [۱، ۲]. بنابراین تعامل بین میانجی‌های عصبی برای درک مکانیسم‌های اساسی تنظیم مصرف خوراک در پرندگان، یک فرآیند برجسته باید در نظر گرفته شود [۳]. حجم تحقیقاتی که روی موش صحرائی انجام شده و می‌شود قابل مقایسه با پرندگان نیست. از طرفی علیرغم شباهت‌های موجود در

<sup>1</sup> Neuromedin S (NMS)

را بر اخذ غذا در جوجه‌ها اعمال می‌کند. این در حالیست که به نظر می‌رسد سایر گیرنده‌های دوپامینرژیک در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌ها نقشی نداشته باشند [۷].

در ارتباط با نقش نورآدرنالین در تنظیم اشتها، دستکاری‌های فارماکولوژیک که منجر به افزایش نورآدرنالین در سیستم عصبی می‌شود می‌تواند سبب افزایش یا کاهش دریافت غذا شود که بستگی به منطقه‌ای از مغز دارد که نورآدرنالین در آن افزایش می‌یابد [۸، ۹]. در یک بررسی مشخص شد که تحریک گیرنده‌های آلفا-۱ در هسته مجاور بطنی در موش‌ها سبب کاهش اشتها و دریافت غذا می‌شود در حالی که تحریک گیرنده آلفا-۲ سبب تحریک دریافت غذا می‌شود [۹]. بر اساس مطالعات قبلی مشخص شده است که نورآدرنالین از طریق تحریک گیرنده آلفا-۲ در جوجه‌های تخم‌گذار سبب افزایش اشتها و دریافت غذا می‌شود [۶]. همچنین دارای اثرات ضد اشتها در گوستی از طریق گیرنده بتا-۲ می‌باشد [۱۰، ۱۱].

تمام مطالب فوق نشان‌دهنده تأثیر نورومدین S، دوپامین و نورآدرنالین بر اخذ غذا می‌باشد اما در خصوص اثرات سینرژستی احتمالی بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین بر کنترل اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد تا به حال مطالعه‌ای انجام نشده است. لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی و آشکارسازی اثرات سینرژستی دوپامین و نورآدرنالین با نورومدین S در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد انجام گرفته است.

## مواد و روش‌ها

### نگهداری جوجه‌ها

این مطالعه در ۳ مرحله آزمایش و هر مرحله بر روی ۴۴ قطعه جوجه ماده سویه تخمگذار Hyline-360 ۵ روزه خریداری شده از شرکت مرغک (ایران) انجام شد (هر مرحله آزمایش شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار با ۱۲ قطعه جوجه در هر گروه بود). جوجه‌ها در دمای  $1 \pm 30$  (گرمای الکتریکی) و رطوبت  $5 \pm 50\%$  درصد و نور ۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی با دسترسی آزاد به آب و غذا (جیره‌ی استارتر استاندارد ۲۱٪ پروتئین خام و ۲۸۵۰ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم انرژی قابل متابولیسم، شرکت چینه تهران، ایران) نگهداری شدند. کلیه‌ی مراحل نگهداری، جابجایی، تزریق، انجام آزمایش روی جوجه‌ها و جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات

آنورکسیک شناخته شد. براساس مطالعات انجام شده بر روی اثرات مرکزی این پپتید بر روی اخذ غذا در پستانداران مشخص شد نورومدین S تمایل بسیاری برای اتصال به گیرنده (FM4/TGR-1)  $2^{-}$  NMU receptor دارد و بدنال تزریق داخل بطن مغزی هر دو این مواد با اتصال به این گیرنده اثرات هیپوفازیک و مهارکننده اخذ غذا در رت مشاهده می‌شود [۴] بطوریکه با حذف این گیرنده در مغز رت اثرات مهارکننده اخذ غذا بدنال تزریق داخل بطن مغزی نورومدین S ناپدید می‌گردد. براساس مطالعه انجام شده بر روی پرندگان توسط تاجیانا<sup>۲</sup> و همکاران در سال ۲۰۱۰، نشان داده شد که تزریق داخل بطن مغزی نورومدین S با دوز (۱-۰/۰۱ نانومول) در جوجه‌های تخمگذار محروم از غذا و همچنین در پرندگان با دسترسی آزاد به آب و غذا نیز همانند پستانداران سبب بروز اثرات هیپوفازیک می‌گردد و اخذ غذا را مهار می‌کند. در مطالعه انجام شده همچنین ارتباط بین میزان گلوکز و متابولیسم چربی با نورومدین S نیز در جوجه‌های تخمگذار به اثبات رسید [۵]. همچنین نتایج حاصل از مطالعه حاکی از آن است که تزریق نورومدین S در جوجه‌ها سبب افزایش فعالیت جوجه‌ها می‌گردد ولی موجب افزایش رفتار اخذ غذا نمی‌شود. اگرچه وجود گیرنده  $2^{-}$  NMU receptor در پرندگان به اثبات رسیده است اما به منظور فهم مکانیسم مولکولی اثربخشی نورومدین S بواسطه این گیرنده مطالعات بیشتری نیاز است. هرچند اثرات هیپوفازیک نورومدین S بواسطه این گیرنده در پرندگان تخمگذار به اثبات رسیده است.

دوپامین<sup>۵</sup> نوروترانسمیتری است که از آل دوپا ساخته می‌شود. دوپامین در مغز در رفتارهای انگیزشی، کنترل حرکتی و آزادسازی سایر نوروترانسمیترها نقش دارد. ۵ نوع گیرنده دوپامینی وجود دارد که شامل D1-D5 می‌باشد. این گیرنده‌ها به دو دسته تقسیم می‌شوند. دسته اول شامل D1 و D5 است و دسته دوم نیز شامل D2/D3/D4 می‌باشد [۶]. مطالعاتی که بر روی مدل جوندگان و پرندگان انجام شده حاکی از آن است که که اشتها توسط سیستم دوپامینی مغزی تنظیم می‌شود. بر اساس یافته‌های زنده‌دل و همکاران سیستم دوپامینرژیک مغزی از طریق گیرنده های D1 و D2 اثرات هیپوفازیک خود

<sup>2</sup> Neuromedin U (NMU)

<sup>3</sup> Tachibana

<sup>4</sup> Food intake

<sup>5</sup> Dopamine

دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. همچنین اخذ غذا بعنوان درصدی از وزن بدن بیان گردید تا تأثیر تفاوت وزن بین جوجه‌ها بر میزان اخذ غذا به حداقل برسد. در پایان هر مرحله از آزمایش، جوجه‌ها با روش پيچاندن سریع گردن یوتانایز شده و محل تزریق مورد بررسی قرار گرفت. تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ در بطن جانبی دیده شد مورد آنالیز قرار گرفت. زیرا رنگ اوانس بلو ۰/۱ درصد فسفات بافر سالیین، بعنوان شاهد در گروه کنترل استفاده شد و دیگر داروهای مد نظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق شدند.

### طراحی آزمون و اندازه‌گیری اخذ غذای تجمعی

آزمایش اول شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل مغزی بطنی فسفات بافر سالیین، گروه (ب) تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S با دوز تحت اثر ۰/۲۵ نانومول، گروه (ج) تزریق داخل مغزی بطنی ال-دوپا با دوز تحت اثر ۱۲۵ نانومول و گروه (د) تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S به همراه ال-دوپا بود. آزمایش دوم شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل مغزی بطنی فسفات بافر سالیین، گروه (ب) تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S با دوز تحت اثر ۰/۲۵ نانومول، گروه (ج) تزریق داخل مغزی بطنی دوپامین با دوز تحت اثر ۱۰ نانومول و گروه (د) تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S به همراه دوپامین بود. آزمایش سوم شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل مغزی بطنی فسفات بافر سالیین، گروه (ب) تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S با دوز تحت اثر ۰/۲۵ نانومول، گروه (ج) تزریق داخل مغزی بطنی نورآدرنالین با دوز تحت اثر ۳۷/۵ نانومول و گروه (د) تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S به همراه نورآدرنالین بود.

### روش ارزیابی آماری

تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده از آزمایشات، در تمامی گروه‌ها و در هر مرحله زمانی با استفاده از نرم افزار SPSS16 (نسخه ۱۶/۰۰) انجام شد. به منظور تعیین وجود اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های آزمایشی از روش تحلیل واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. در تمام مقایسه‌ها  $p < 0.05$  به عنوان معیار اختلاف معنی‌دار مدنظر بود. نمودارها در نرم‌افزار سیگما پلات (نسخه ۱۴/۰۰) رسم شد.

با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (موسسه ملی سلامت ایالات متحده آمریکا) و همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم تحقیقات تهران (با شناسه اخلاق IAUSRB:2019.04.12) انجام گرفته است. در هر مرحله از آزمایش ابتدا جوجه‌های یکروزه به مدت ۳ روز به صورت گروهی و سپس به مدت ۲ روز در قفس‌های انفرادی که دارای دانخوری و آبخوری مجزا بودند، نگهداری شدند. برای انجام آزمایشات جوجه‌ها همواره تا ۳ ساعت قبل از انجام تزریقات دسترسی آزاد به آب و غذا داشتند و اما ۳ ساعت قبل از انجام اولین تزریق از اخذ غذا محروم شدند [۱۳، ۱۲، ۵، ۲، ۱] و در تمام طول آزمایش به آب تازه دسترسی داشتند.

### داروهای مصرفی

داروهای مصرفی شامل نورومدین S و ال-دوپا (پیش‌ساز دوپامین)، دوپامین و نورآدرنالین بود. این داروها در فسفات بافر سالیین (Phosphate-Buffered Saline, PBS) که حاوی اوانس بلو بود حل شدند. در تمامی گروه‌های آزمایشی از PBS در تزریق داخل مغزی بطنی به عنوان گروه کنترل استفاده شد. تمام داروهای مصرفی از شرکت سیگما آمریکا تهیه شده است. همچنین، تمام دوزهای داروها بر اساس مطالعات قبلی تعیین شده است [۱۲، ۱۱، ۷].

### روش تزریق داخل مغزی بطنی

جهت تزریق داخل مغزی بطنی در جوجه‌ها، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله آکرلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد نگه داشته می‌شود و سطح مجسمه موازی با سطح میز کار است [۱۳]. یک سوراخ در کلیشه تعبیه شده و کلیشه بلافاصله بر روی مجسمه در ناحیه بطن راست قرار می‌گیرد. بعداً با استفاده از سرنگ هاملتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن مورد نظر تزریق می‌گردد [۱۴]. سر سوزن تنها به اندازه ۴ میلی‌متر در پوست و مجسمه فرو می‌رود. این پروسه در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد [۱۵]. حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر می‌باشد. بلافاصله بعد از تزریق جوجه‌ها به قفس برگردانده شده و به صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. سپس میزان اخذ غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰

## یافته‌ها

بررسی اثرات سینرژیستی دوپامین و نورآدرنالین با نورومدین S بر اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد صورت گرفت و نتایج در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ قابل مشاهده است. با توجه به نمودار ۱ (آزمایش یک) تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S با دوز تحت اثر ۰/۲۵ نانومول و ال-دوپا با دوز تحت اثر ۱۲۵ نانومول به تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییر دهد اما تزریق هم‌زمان نورومدین S و ال-دوپا بطور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد (اثر زمان:  $[F(2, 80) = 476/06, p < 0/05]$ ؛ اثر تیمار:  $[F(3, 80) = 346/83, p < 0/05]$ ؛ اثر متقابل تیمار  $\times$  زمان:  $[F(6, 80) = 11/26, p < 0/05]$ ، در نمودار ۲ (آزمایش دوم) تزریق نورومدین S با دوز تحت اثر ۰/۲۵ نانومول و دوپامین با دوز تحت اثر ۱۰ نانومول به تنهایی تأثیری در اخذ غذا نسبت به گروه کنترل نداشت. درحالی‌که تزریق هم‌زمان نورومدین S و دوپامین بطور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق موجب کاهش اخذ غذا نسبت به گروه کنترل در جوجه‌های نوزاد شد (اثر زمان:  $[F(2, 80) = 346/18, p < 0/01]$ ؛ اثر تیمار:  $[F(3, 80) = 418/17, p < 0/01]$ ؛ اثر متقابل تیمار  $\times$  زمان:  $[F(6, 80) = 13/09, p < 0/01]$ ، با توجه به نمودار ۳ (نتایج آزمایش سوم) تزریق نورومدین S با دوز تحت اثر ۰/۲۵ نانومول و نورآدرنالین با دوز تحت اثر ۳۷/۵ نانومول به تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییر دهد. در حالی‌که تزریق هم‌زمان نورومدین S و نورآدرنالین نتوانست اخذ غذا را بطور معنی‌داری در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نسبت به گروه کنترل کاهش دهد (اثر زمان:  $[F(2, 80) = 347/94, p < 0/01]$ ؛ اثر تیمار:  $[F(3, 80) = 361/59, p < 0/01]$ ؛ اثر متقابل تیمار  $\times$  زمان:  $[F(6, 80) = 17/35, p < 0/05]$ ).

## بحث

با توجه به اطلاعات موجود، در خصوص اثرات سینرژیستی بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده است.

اثرات فیزیولوژیک و رفتاری نورومدین S در مطالعات مختلفی به اثبات رسیده است. به نظر می‌رسد این پپتید متعلق به خانواده تاکیکینین<sup>۶</sup> بسته به محل اثر و اتصال به انواع زیرگروه‌های مختلف گیرنده‌های<sup>۷</sup> از جمله گیرنده‌های شبیه کاسینین (K)، شبیه بومبیزین (B) و شبیه نوروتنسنین (N) عملکردهای مختلف فیزیولوژیک را میانجی‌گری کند [۱۶]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۵ بر روی رت انجام گرفت بیان بالای این پپتید در هسته فوق کیاسمایی<sup>۸</sup> و مجاور بطنی<sup>۹</sup> و هسته کمانی<sup>۱۰</sup> هیپوتالاموس به اثبات رسید. همچنین به نظر می‌رسد عمدتاً رفتارهای تنظیمی محور هیپوفیز (استرس) و اخذ غذا متأثر از گیرنده‌های موجود در هسته مجاور بطنی و کمانی هیپوتالاموس و تنظیم رفتارهای خواب/بیداری و ریتم سیرکاردین، تنظیم دما و حرکت متأثر از فعال شدن گیرنده‌های موجود در هسته فوق کیاسمایی باشد و اما در خارج از هیپوتالاموس پپتید نورومدین S به فراوانی در آمیگدال، هیپوکمپ و تالاموس و مخچه نیز یافت می‌شود که نشان‌دهنده عملکرد فیزیولوژیک این پپتید در تنظیم رفتارهای مغزی و همچنین حرکت و احساسات می‌باشد [۱۷]. سیستم دوپامینی در بسیاری از عملکردهای فیزیولوژیک از جمله رفتار حرکتی، هیجان، شناخت و تنظیم آندوکرینی نقش دارد. عصب‌رسانی نورون‌های تگمنتوم شکمی بطور عمده دوپامینی است و به هر دو بخش هسته آکومینس<sup>۱۱</sup> و کورتکس پره‌فرونتال<sup>۱۲</sup> میانی می‌رود. دوپامین اثرات مهمی بر تضعیف اخذ غذا دارد اما دوپامین مسیر مزولیمبیک که از ناحیه تگمنتوم شکمی<sup>۱۳</sup> و ماده سیاه<sup>۱۴</sup> سرچشمه می‌گیرد، به سمت هسته آکومینس، استریاتوم<sup>۱۵</sup> و قشر مغز هدایت شده و به نظر می‌رسد در لذت‌جویی و غذا خوردن نقش داشته باشد. همچنین نورون‌های دوپامینرژیک در هسته قوسی سبب مهار اخذ غذا می‌گردند. بنابراین اثرات دوپامین بر روی اخذ غذا بستگی به نواحی مختلف مغزی دارد.

<sup>6</sup> Tachykinin family

<sup>7</sup> subclasses of receptors

<sup>8</sup> Suprachiasmatic nucleus of the hypothalamus

<sup>9</sup> Paraventricular

<sup>10</sup> Arcuate nucleus

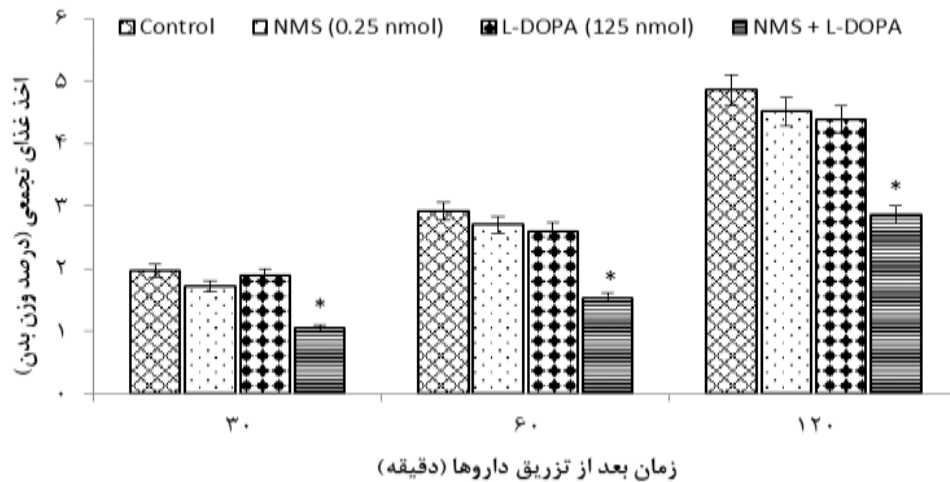
<sup>11</sup> Nucleus accumbens (NAC)

<sup>12</sup> Prefrontal cortex

<sup>13</sup> Ventral tegmentum

<sup>14</sup> Substantia nigra

<sup>15</sup> Striatum



**نمودار ۱-** اثر تزریق درون بطن مغزی نورومدین S (۰/۲۵ نانومول) و ال-دوپا (پیش ساز دوپامین، ۱۲۵ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی بر اساس درصد وزن بدن در جوجه‌های نژاد تخمگذار. داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه‌ها ۱۱ قطعه در هر گروه). \*: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با  $p < 0.05$ . کنترل: فسفات بافر سالین، NMS: نورومدین S، L-DOPA: پیش ساز دوپامین.

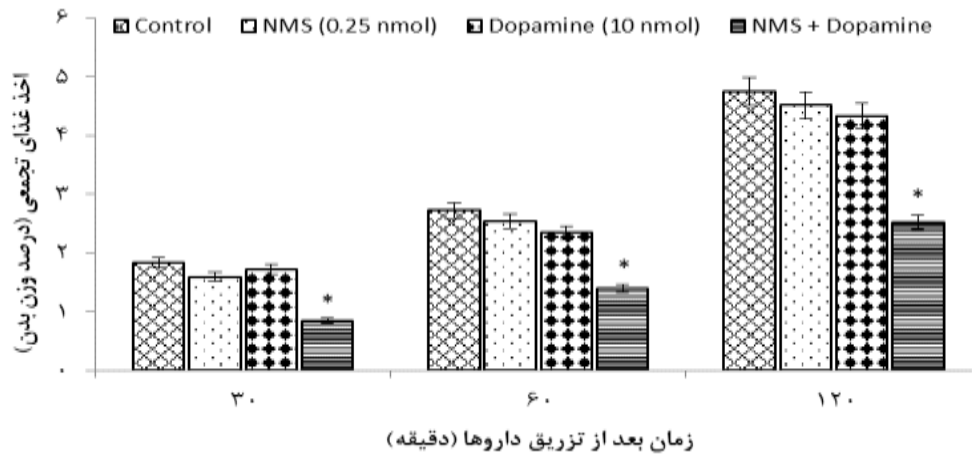
و نورآدرنالین، همچنین ارتباط بین دوپامین و نورآدرنالین با نورومدین S مطالعاتی نیز انجام شده است. در این رابطه، شواهد نشان می‌دهند که بدنبال استفاده از آنتاگونیست گیرنده‌های  $\alpha 2$  آدرنرژیک (یوهمبین و ایدازوکسان) بصورت سیستمیک، فعالیت نورون‌های دوپامینرژیک در ناحیه جسم سیاه سرکوب می‌شود [۲۱]. بعلاوه محققین نشان دادند که بدنبال تزریق آنتاگونیست گیرنده  $D_2$  دوپامینرژیک (هالوپریدول) فعالیت نورون‌های آدرنرژیک در ناحیه لوكوس سرولوتوس به شدت کاهش یافته است [۱۶]. در بررسی تداخل موجود بین دو سیستم دوپامینرژیک و نورآدرنرژیک توجه به این نکته بسیار حائز اهمیت است که گیرنده‌های موجود برای دو سیستم به لحاظ مورفولوژیک و فارماکولوژیک شباهت‌های بسیاری با یکدیگر دارند که این شباهت‌ها تا حد زیادی به شباهت بیوشیمیایی دو نوروترانسمیتر دوپامین و نورآدرنالین مربوط می‌باشد. همچنین در مطالعه‌ای که توسط جازبرنی<sup>۱۶</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۷ انجام شد میانجیگری دوپامین در تنظیم رفتارهای القایی توسط نورومدین S در مسیر مزولیمبیک و نیگرواستریاتال بررسی شد. در این مطالعه بدنبال تزریق داخل بطنی مغزی هالوپریدول بعنوان آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های دوپامینرژیک<sup>۱۷</sup> رفتارهای القایی توسط نورومدین S

همچنین کاهش دوپامین در هسته قوسی موجب افزایش دریافت غذا می‌شود [۱۸]. تحقیقات قبلی نشان می‌دهد که گیرنده‌های دوپامینی موجب کاهش اخذ غذا می‌شوند. بطوریکه مشخص شده است تزریق آگونیست گیرنده‌های SKF D1 (38393) و D2 (apomorphine) دوپامینی موجب کاهش مصرف غذا در موش می‌شود [۱۹]. طبق مطالعه قبلی ما مشخص شد که تزریق داخل بطنی مغزی دوپامین موجب کاهش مصرف غذا در جوجه‌های گوشتی محروم از غذا شد [۷]. تحریک گیرنده‌های دوپامینی به وسیله آگونیست‌های D1 و D2 هرکدام به تنهایی باعث کاهش اخذ غذا و به صورت ترکیبی باعث کاهش بیشتر اخذ غذا در رت می‌شوند. آگونیست D1 باعث کاهش توالی غذا خوردن ولی D2 باعث کاهش میزان اخذ غذا می‌شود [۶]. در پرندگان تزریق داخل هسته‌ای نورآدرنالین در هسته‌های هیپوتالاموس باعث افزایش و کاهش اخذ غذا می‌شود [۲۰]. باغبان‌زاده و همکاران در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که پروپرانولول (آنتاگونیست غیرانتخابی بتاآدرنرژیک) به طور معنی‌داری دریافت آب و غذا را افزایش می‌دهد. براساس همین گزارش پیش درمانی با پروپرانولول اثرات مهارى ایزوپروتونول بر دریافت آب و غذا را تضعیف می‌کند [۱۶].

مطالب فوق نشان‌دهنده تأثیر نورومدین S، دوپامین و نورآدرنالین بر اخذ غذا می‌باشد. درخصوص ارتباط بین دوپامین

<sup>16</sup> Jaszberenyi

<sup>17</sup>Nonselective dopamine receptor antagonist haloperidol



**نمودار ۲-** اثر تزریق درون بطن مغزی نورومدین S (۰/۲۵ نانومول) و دوپامین (۱۰ نانومول) بر اخذ غذایی تجمعی بر اساس درصد وزن بدن در جوجه‌های نژاد تخمگذار. داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه‌ها ۱۱ قطعه در هر گروه). \*: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با  $p < 0.05$ . کنترل: فسفات بافر سالین، NMS: نورومدین، Dopamine: دوپامین

آنتاگونیست گیرنده‌های  $\beta_1$  و  $\beta_2$  آدرنژیک تغییر معنی‌داری در افزایش دمای القایی توسط نورومدین S نداشت. هرچند در مطالعات پیش‌تر اثرات تزریق نورومدین S بر سیستم سمپاتیک و به شکل افزایش ضربان قلب و فشار خون بواسطه فعالیت سایر گیرنده‌های آدرنژیک در رت نشان داده شده بود [۲۴]. باتوجه به تداخلات عنوان شده بین نورومدین S و سیستم آدرنژیک و همچنین دوپامین به نظر می‌رسد در پرندگان نیز تداخل تنظیمی توسط گیرنده‌های نورآدرنژیک و دوپامینژیک بر اخذ غذایی ناشی از نورومدین S بواسطه گیرنده NMUR2 وجود داشته باشد. اگرچه نورومدین S بخشی از اثرات مرکزی خود را بواسطه گیرنده NMUR1 میانجیگری می‌کند اما با توجه به مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۷ توسط ژنگ<sup>۲۰</sup> و همکارانش در مورد بیان گیرنده‌های نورومدین S در مغز پرندگان انجام گرفت نشان داده شد که گیرنده‌های NMUR2 مسئول عملکرد این پپتید در محل هیپوتالاموس در مغز از جمله اثرات هیپوفازیک آن می‌باشند [۲۵].

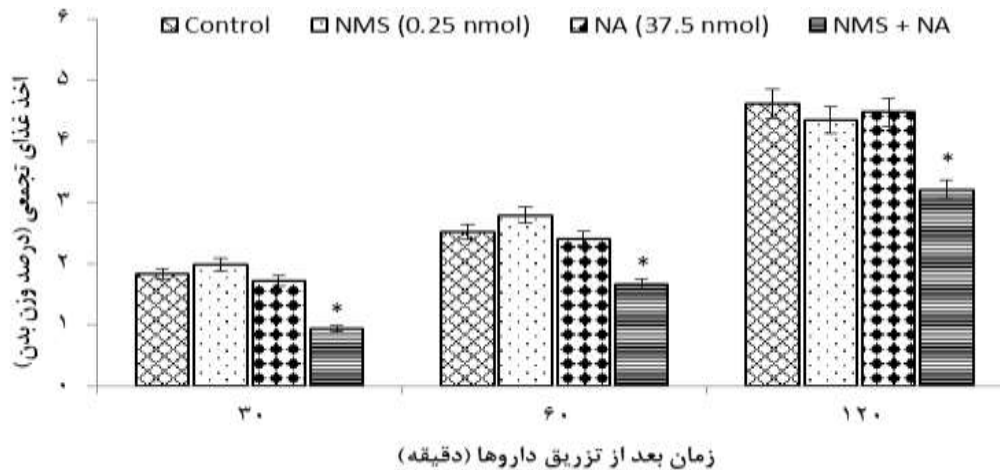
در رابطه با ارتباط بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین در اخذ غذا نیز مطالعه‌ای صورت گرفته است. در این مطالعه نشان داده شد که نورومدین S با دوز موثر توانست مصرف غذا را در جوجه‌های نوزاد کاهش دهد و این کاهش مصرف غذایی ناشی از نورومدین S توسط آنتاگونیست گیرنده‌های D2/D1 دوپامینی و آنتاگونیست گیرنده نورآدرنالین (بتاآدرنژیک

مهار شد و نقش میانجیگری دوپامین در تنظیم مرکزی نورومدین S در مسیر مزولیمبیک در مغز رت به اثبات رسید. در این مطالعه بخوبی نشان داده شده است که تزریق داخل بطنی مغزی نورومدین S سبب افزایش معنی‌دار آزادسازی دوپامین از نورون‌های موجود در مسیر مزولیمبیک علی‌الخصوص در ناحیه آمیگدال می‌گردد هرچند اثر قابل توجهی بر افزایش آزادسازی دوپامین از نورون‌های دوپامینژیک موجود در مسیر استریاتال نمی‌گردد [۲۲]. علاوه بر این، در مطالعه‌ای که توسط تلدی<sup>۱۸</sup> و همکارانش در سال ۲۰۱۴ به چاپ رسید اینگونه آمده است که متعاقب تزریق داخل بطنی مغزی داروهای هالوپریدول (آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های D2، D3، و D4 دوپامینژیک)، پروپرانولول (آنتاگونیست انتخابی گیرنده  $\beta$  آدرنژیک) و فنوکسی بنزامین (آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده‌های نورآدرنژیک) رفتارهای ناشی از تزریق تزریق داخل بطنی مغزی نورومدین S در رت کاهش یافت یا مهار شد [۲۳]. اما میانجیگری گیرنده  $\beta_3$  آدرنژیک در تنظیم دمای بدن توسط نورومدین S نیز در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۱۶ انجام گرفت بخوبی نشان داده شده است. بطوریکه بدنبال تزریق داخل بطنی مغزی آنتاگونیست انتخابی گیرنده  $\beta_3$  آدرنژیک SR59230A در رت سبب مهار افزایش دما بواسطه تزریق داخل بطن مغزی نورومدین S شد [۲۱]. در همین مطالعه اما بدنبال تزریق تزریق داخل بطنی مغزی تیمولول<sup>۱۹</sup>

<sup>18</sup> Telegdy

<sup>19</sup> Timolol

<sup>20</sup> Zhang



**نمودار ۳-** اثر تزریق درون بطن مغزی نورومدین S (۰/۲۵ نانومول) و نورآدرنالین (۳۷/۵ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی بر اساس درصد وزن بدن در جوجه‌های نژاد تخمگذار. داده‌ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه‌ها ۱۱ قطعه در هر گروه). \*: تفاوت معنی‌دار با گروه کنترل با  $p < 0.05$ . کنترل: فسفات بافر سالین، NMS: نورومدین S، NA: نورآدرنالین.

### نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج بدست آمده از این تحقیق احتمالاً یک اثر سینرژیستی بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین در کنترل اخذ غذای جوجه‌های نوزاد وجود دارد.

### سپاسگزاری

بدین وسیله نویسندگان از همکاری آزمایشگاه مرکزی دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران در به ثمر رسیدن این تحقیق تشکر و قدردانی می‌کنند.

### ملاحظات مالی

این طرح پژوهشی بخشی از پایان‌نامه دانشجویی (کوروش غلامی احمدآبادی) و با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران (۹۸/۱۲۴) و دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران به انجام رسیده است.

### تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

### نقش نویسندگان

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

تضعیف شد [۱۲]. بنابراین این نتایج ارتباط بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین را نشان داد به طوری که می‌توان گفت کاهش اخذ غذای ناشی از نورومدین S احتمالاً از طریق گیرنده‌های دوپامینی و نورآدرنرژیک میانجی‌گری می‌شود. اما درخصوص ارتباط بین دوپامین و نورآدرنالین با دوز تحت اثر نورومدین S در کنترل اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد تا به حال مطالعاتی انجام نشده است. در مطالعه حاضر ارتباط بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین بررسی شد با این تفاوت که از دوز تحت اثر نورومدین S استفاده شد که با توجه به نتایج بدست آمده، تزریق داخل مغزی بطنی نورومدین S با دوز تحت اثر ۰/۲۵ نانومول، ال-دوپا (دوز تحت اثر)، دوپامین (دوز تحت اثر) و نورآدرنالین (دوز تحت اثر) به تنهایی نتوانست اخذ غذا را نسبت به گروه کنترل تغییر دهد اما تزریق هم‌زمان نورومدین S + دوپامین و نورومدین S + ال-دوپا بطور معنی‌داری موجب کاهش اخذ غذا نسبت به گروه کنترل شد. همچنین، تزریق هم‌زمان نورومدین S + نورآدرنالین بطور معنی‌داری موجب کاهش اخذ غذا نسبت به گروه کنترل شد. بنابراین مطالعه حاضر نشان می‌دهد یک اثر سینرژیستی و هم‌افزایی بین نورومدین S با دوپامین و نورآدرنالین در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد وجود دارد که می‌تواند پایه‌ای برای مطالعات بعدی در زمینه تنظیم مرکزی اشتها در جوجه‌ها باشد هر چند تحقیقات بیشتری برای مشخص شدن مسیر(های) مولکولی این تعامل مورد نیاز است.

## فهرست منابع

- [1] Zendehtdel M, Ghashghayi E, Hassanpour S, Baghbanzadeh A, Jonaidi H, Interaction between opioidergic and dopaminergic systems on food intake in neonatal layer type chicken. *Int J Pept Res Ther* 2 (2016)83-92
- [2] Zendehtdel M, Sardari F, Hassanpour S, Rahnema M, Adeli A, Ghashghayi E, Serotonin-induced hypophagia is mediated via  $\alpha 2$  and  $\beta 2$  adrenergic receptors in neonatal layer-type chickens. *Br Poult Sci* 58 (2017) 298-304.
- [3] Rahmani B, Ghashghayi E, Zendehtdel M, Khodadadi M, Hamidi B, The crosstalk between brain mediators regulating food intake behavior in birds: A review. *Int J Pept Res Ther* 27 (2021) 2349-2370.
- [4] Peier A, Kosinski J, Cox-York K, Qian Y, Desai K, Feng Y, Trivedi P, Hastings N, Marsh DJ, The antiobesity effects of centrally administered neuromedin U and neuromedin S are mediated predominantly by the neuromedin U receptor 2 (NMUR2). *Endocrinology* 150 (2009) 3101-3109.
- [5] Tachibana T, Matsuda K, Khan MSI, Ueda H, Cline MA, Feeding and drinking response following central administration of neuromedin S in chicks. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 157 (2010) 63-67.
- [6] Bungo T, Yanagita K, Shiraishi J, Feed intake after infusion of Noradrenalin, Dopamine or its. *J Anim Vet Adv* 9 (2010) 760-763.
- [7] Zendehtdel M, Hasani K, Babapour V, Mortezaei SS, Khoshbakht Y, Hassanpour S, Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. *Vet Res Commun* 38 (2014) 11-19.
- [8] Kuenzel WJ, Masson M, A stereotaxic atlas of the brain of the chick (*Gallus domesticus*). *Comp Neurol* 181 (1978) 567-99.
- [9] Wellman PJ, Norepinephrine and the control of food intake. *Nutrition* 16 (2000) 837-842.
- [10] Zendehtdel M, Hassanpour S, Ghrelin-induced hypophagia is mediated by the  $\beta 2$  adrenergic receptor in chicken. *J Physiol Sci* 64 (2014) 383-391.
- [11] Zanganeh F, Panahi N, Zendehtdel M, The effect of intracerebroventricular injection of L-DOPA and 6-hydroxy-dopamine on noradrenaline-induced food intake in layer chickens. *J Comp Pathobiol* 18 (2021) 3641-3648
- [12] Ahmadabadi KG, Zendehtdel M, Vazir B, Asghari A, Babapour V, Possible effects of the central adrenergic and dopaminergic receptors on hypophagia induced by neuromedin S in neonatal layer-type chicks. *Gen Comp Endocrinol* 321 (2022) 114032.
- [13] Alimohammadi S, Zendehtdel 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.
- [14] van Tienhoven AT, Juhasz L, The chicken telencephalon, diencephalon and mesencephalon in stereotaxic coordinates. *J Comp Neurol* 118 (1962) 185-197.
- [15] Saito ES, Kaiya H, Tachibana T, Tomonaga S, Denbow DM, Kangawa K, Furuse M, Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. *Regul Pept* 125 (2005) 201-208.
- [16] Mori K, Miyazato M, Ida T, Murakami N, Serino R, Ueta Y, Kojima M, Kangawa K, Identification of neuromedin S and its possible role in the mammalian circadian oscillator system. *EMBO J* 24 (2005) 325-335.
- [17] Raddatz R, Wilson AE, Artymyshyn R, Bonini JA, Borowsky B, Boteju LW, Zhou S, Kouranova EV, Nagorny R, Guevarra MS, Identification and characterization of two neuromedin U receptors differentially expressed in peripheral tissues and the central nervous system. *J Biol Chem* 275 (2000) 32452-32459.
- [18] Wynne K, Stanley S, McGowan B, Bloom S, Appetite control. *J Endocrinol* 184 (2005) 291-318.
- [19] Kuo DY, Co-administration of dopamine D1 and D2 agonists additively decreases daily food intake, body weight and hypothalamic neuropeptide Y level in rats. *J Biomed Sci* 9 (2002) 126-132.
- [20] Denbow DM, Food intake regulation in birds. *J Exp Zool* 283 (1999) 333-338.
- [21] Nakahara K, Akagi A, Shimizu S, Tateno S, Qattali AW, Mori K, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N, Involvement of endogenous neuromedin U and neuromedin S in thermoregulation. *Biochem Biophys Res Commun* 470 (2016) 930-935.
- [22] Jászberényi M, Bagosi Z, Thurzó B, Földesi I, Telegdy G, Endocrine and behavioral effects of neuromedin S. *Horm Behav* 52 (2007) 631-639.
- [23] Telegdy G, Bagosi Z, Jászberényi M, Transmitter-mediated action of neuromedin S on Passive avoidance learning in rats. *J NeuroBehav Sci* 1(2014) 41-46.
- [24] Chu C, Jin Q, Kunitake T, Kato K, Nabekura T, Nakazato M, Kangawa K, Kannan H, Cardiovascular actions of central neuromedin U in conscious rats. *Regul Pept* 105 (2002) 29-34.
- [25] Wan Y, Zhang J, Fang C, Chen J, Li J, Li J, Wu C, Wang Y, Characterization of neuromedin U (NMU), neuromedin S (NMS) and their receptors (NMUR1, NMUR2) in chickens. *Peptides* 101 (2018) 69-81.

## Research paper

## Synergistic effects of neuromedin S with dopamine and noradrenaline on food intake in 5-day-old chickens

Kourosh Gholami Ahmadabadi<sup>1</sup>, Morteza Zende del<sup>2\*</sup>, Bit a Vazir<sup>1</sup>, Vahab Babapour<sup>2</sup>, Ahmad Asghari<sup>3</sup>*1. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran**2. Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran**3. Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

Received: 11 November 2022

Accepted: 4 December 2022

## Abstract

**Background and aims:** Dopamine and noradrenaline play an important role in food intake control. On the other hand, neuromedin S (NMS) decreases food intake. This study aimed to investigate the synergistic effects of dopamine and noradrenaline with a sub-effective dose of NMS on food intake in neonatal chickens.

**Methods:** A total of 132 five-old-day chicks were randomly divided into three experimental groups. Each experiment had a control group and three treatment groups (n = 11 in each group). Three-hour food-deprived birds received intracerebroventricular injections of either control diluent or drug solution. In the first experiment, control solution, NMS (0.25 nmol), L-DOPA (dopamine precursor; 125 nmol), and NMS + L-DOPA were injected. In the second experiment, control solution, NMS (0.25 nmol), dopamine (10 nmol), and NMS + dopamine were injected. In the third experiment, control solution, NMS (0.25 nmol), noradrenaline (37.5 nmol), and , NMS + noradrenaline were injected.

**Results:** Although the injection of NMS with a dose of 0.25 (sub-effective dose), L-dopa with a dose of 125 (sub-effective dose), dopamine with a dose of 10 (sub-effective dose), and noradrenaline with a dose of 37.5 (sub-effective dose) had no effect on food intake ( $p < 0.05$ ), the co-injection of Neuromedin S with L-dopa or dopamine or noradrenaline decreased food intake ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results of the present study, there is probably a synergistic effect between NMS with dopamine and noradrenaline on food intake control of neonatal chicks.

**Keywords:** Food Intake, Chicken, Dopamine, Noradrenaline, NMS

Please cite this article as follows:

Gholami Ahmadabadi K, Zende del M, Vazir B, Babapour V, Asghari A, Synergistic effects of neuromedin S with dopamine and noradrenaline on food intake in 5-day-old chickens. *Iran J Physiol Pharmacol* 6 (2022) 220-228.

\*Corresponding authors: zendedel@ut.ac.ir (ORCID ID 000-0001-8252-9423)