

# اثرات سینرژیستی سیستم‌های گلوتاماترژیک و هیستامینرژیک مرکزی بر اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد: نقش گیرنده‌های NMDA گلوتاماتی

مینا مبرهن<sup>۱</sup>، مرتضی زنده دل<sup>۲</sup>، بیتا وزیر\*<sup>۳</sup>، احمد اصغری<sup>۳</sup>

## چکیده

تعدیل اشتها مجموعه‌ای از مکانیسم‌های پیچیده فیزیولوژیک است که نواحی مختلف دستگاه عصبی مرکزی را تحت تاثیر قرار می‌دهد. گلوتامات و هیستامین نقش مهمی در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان دارند و اخذ غذا در پرندگان را کاهش می‌دهند. مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات سینرژیستی سیستم‌های گلوتاماترژیک و هیستامینرژیک مرکزی بر رفتار تغذیه‌ای در جوجه‌های نوزاد صورت گرفته است. تعداد 36 جوجه بطور تصادفی در سه گروه آزمایشی تقسیم شدند. هر آزمایش شامل یک گروه کنترل و ۳ گروه تیمار بود (۱۲ جوجه در هر گروه). در تمام آزمایشات، پرندگان پس از ۳ ساعت محرومیت از غذا با تزریق داخل مغزی-بطنی محلول رقیق کننده یا محلول دارویی را دریافت کردند. سپس به پرندگان اجازه دسترسی بدون محدودیت به غذا و آب داده شد. مصرف غذا (گرم) بر اساس درصد وزن بدن (%BW) اندازه گیری شد. در آزمایش اول، گلوتامات (۷۵ نانومول)، هیستامین (۷۵ نانومول) و هیستامین + گلوتامات تزریق شد. در آزمایش دوم، کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده H1، ۳۰۰ نانومول)، MK-801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامات، ۱۵ نانومول) و کلرفنیرامین + MK-801 تزریق شد. در آزمایش سوم، MK-801،  $\alpha$ -FMH (مهارکننده سنتز هیستامین، ۲۵۰ نانومول) و MK-801 +  $\alpha$ -FMH تزریق شد. نتایج نشان داد، تزریق هیستامین با دوز ۷۵ (دوز تحت اثر) و گلوتامات با دوز ۷۵ (دوز تحت اثر) اثری بر اخذ غذا نداشت ( $p > 0/05$ ). اما تزریق هم‌زمان گلوتامات و هیستامین موجب کاهش اخذ غذا شد ( $p < 0/05$ ). تزریق کلرفنیرامین با دوز ۳۰۰ و MK-801 با دوز ۱۵ اثری بر اخذ غذا نداشت ( $p > 0/05$ ). اما تزریق هم‌زمان کلرفنیرامین و MK-801 موجب افزایش اخذ غذا شد ( $p < 0/05$ ). تزریق  $\alpha$ -FMH با دوز ۲۵۰ و MK-801 با دوز ۱۵ اثری بر اخذ غذا نداشت ( $p > 0/05$ ). اما تزریق هم‌زمان  $\alpha$ -FMH و MK-801 موجب افزایش اخذ غذا شد ( $p < 0/05$ ). با توجه به نتایج، احتمالاً یک اثر سینرژیستی بین سیستم‌های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک در کنترل اخذ غذای جوجه‌های نوزاد وجود دارد.

واژگان کلیدی: اخذ غذا، هیستامین، گلوتامات، جوجه

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۷/۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۹/۱۷

## مقدمه

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 آزاد سازی 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 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 سویه‌های مختلف از یک گونه نیز دارای اهمیت است (۴).

با توجه به اهمیت مصرف مواد غذایی در چندین فرآیند فیزیولوژیکی مانند رشد، ایمنی، و تولید، درک اثر میانجی

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

bitavazir07@gmail.com

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

نداشت. همچنین تزریق آگونیست‌های گیرنده  $H_2$  و آنتاگونیست‌های آن به درون بطن مغز بر اخذ غذا تأثیری نداشته است. به علاوه آنتاگونیست گیرنده  $H_2$  اثر مهارى هیستامین بر اخذ غذا را کاهش نداده است. در ارتباط با گیرنده  $H_3$  هیستامینی نشان داده شده است تزریق داخل بطن مغزی تیوپراماید (آنتاگونیست گیرنده  $H_3$ ) از طریق افزایش ساخت و آزادسازی هیستامین سبب کاهش اشتها در جوجه‌ها می‌شود (۹). تزریق آگونیست‌های گیرنده  $H_1$  به درون بطن جانبی، اخذ غذا را در موش صحرایی کاهش داده است و برعکس نشان داده شده تزریق آنتاگونیست‌های گیرنده  $H_1$  به درون بطن مغزی یا هسته-های بطنی میانی و دور بطنی موش صحرایی و طیور گوشتی و تخمگذار اخذ غذا را افزایش می‌دهند. در حالی-که تزریق به درون هیپوتالاموس جانبی یا هسته‌های هیپوتالاموسی موجب اخذ غذا در موش صحرایی نشده است. بنابراین هسته بطنی میانی و دوربطنی مهمترین مکان برای عمل هیستامین در ارتباط با اخذ غذا می‌باشند (۹).

تمام مطالب فوق نشان دهنده تأثیر سیستم‌های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک بر اخذ غذا می‌باشد اما در خصوص اثرات سینرژیستی احتمالی آنها تا به حال مطالعه‌ای در جوجه‌های نوزاد انجام نشده است. لذا مطالعه حاضر به منظور ارزیابی و آشکار سازی اثرات سینرژیستی سیستم‌های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک مرکزی در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد انجام گرفته است.

#### مواد و روش کار

این مطالعه در ۳ مرحله آزمایش بر روی ۳۶ قطعه جوجه ماده نژاد تخمگذار (سویه هایلین) 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

های عصبی بر مصرف غذا یکی از زمینه‌های جالب مطالعه در دهه‌های گذشته بوده است. همچنین، تعامل بین این میانجی‌ها یک زمینه تحقیقاتی قابل توجه است که در آن تحقیقات مختلف اثر آن را روی تنظیم اخذ غذا نشان داده‌اند. گلوتامات آمینواسید تحریکی است که در سیستم عصبی مرکزی به صورت گسترده‌ای پراکنده است و در یادگیری، حافظه، پلاستیسیته عصبی، صرع، ایسکمی مغزی و غیره نقش دارد (۵). گلوتامات سه نوع اصلی رسپتور یونوتروپیک به نام‌های AMPA و NMDA و Kainate و سه گروه اصلی رسپتورهای متابوتروپیک به نام‌های  $mGLUR_1$ ،  $mGLUR_2$  و  $mGLUR_3$  را فعال می‌کند (۶). گلوتامات در کنترل نورونی اخذ غذا و کنترل وزن درگیر است (۷). تزریق درون بطن مغزی گلوتامات یا آگونیست-های آن به هیپوتالاموس جانبی اخذ غذا را در پستانداران افزایش می‌دهد (۷). مشخص شده است بر خلاف پستانداران تزریق درون بطن مغزی گلوتامات در جوجه-های محروم از غذا به مدت ۲۴ ساعت به صورت وابسته به دوز اخذ غذا را کاهش می‌دهد (۸). گلوتامات در مغز بعنوان یک نورومدولاتور فعالیت بسیاری از نورون‌ها را تعدیل کرده و موجب کنترل فعالیت نورواندوکرینی هیپوتالاموس نیز می‌گردد. هیستامین یک مولکول کوچکی است که از دکربوکسیلاسیون اسید آمینه هیستیدین مشتق می‌شود. هیستامین در سیستم عصبی به عنوان یک نوروترانسمیتر عمل می‌کند. نورون‌های هیستامینرژیک در بخش‌های کوچکی از هیپوتالاموس قرار دارند و به صورت گسترده‌ای اکسون‌هایی را به سرتاسر مغز ارسال می‌کنند. در تحقیق انجام شده در جوجه‌های گوشتی مشخص شد که هیستامین سبب ایجاد بی‌اشتهایی در آنها از طریق تحریک گیرنده  $H_1$  می‌شود ولی گیرنده  $H_2$  هیچ تأثیری در اشتها

آمریکا تهیه شده است. همچنین، تمام دوزهای دارو بر اساس مطالعات قبلی تعیین شده است (۱۱).

### روش تزریق داخل بطنی مغزی

جهت تزریق داخل بطن مغزی در جوجه‌ها، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله آکرلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد نگه داشته می‌شود و سطح جمجمه موازی با سطح میز کار است (۱۲). یک سوراخ در کلیشه تعبیه شده و کلیشه بلافاصله بر روی جمجمه در ناحیه بطن راست قرار می‌گیرد. بعداً با استفاده از سرنگ هامپلتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن مواد مورد نظر تزریق می‌گردد (۱۳). سر سوزن تنها به اندازه ۴ میلی‌متر در پوست و جمجمه فرو می‌رود. این پروسه در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد (۱۴). حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر می‌باشد. بلافاصله بعد از تزریق جوجه‌ها به قفس برگردانده شده و به‌صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. سپس میزان اخذ غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. همچنین اخذ غذا به‌عنوان 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 پیچاندن 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 در نرمال سالین ۰/۸۵٪، به‌عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده شد و دیگر داروهای مدنظر یا در آن حل شده و یا در آن رقیق شدند.

### طراحی آزمون و اندازه‌گیری اخذ غذای تجمعی

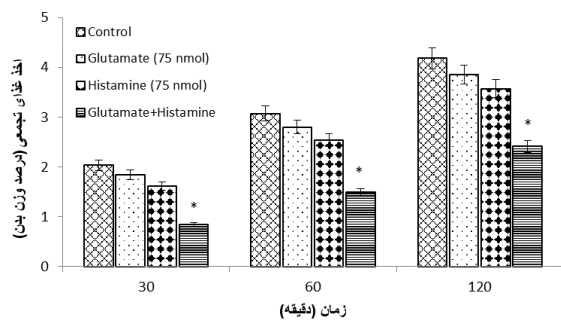
آزمایش اول شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل بطنی مغزی سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی گلوتامات به میزان ۷۵

گروه بود). جوجه‌ها در دمای  $30 \pm 1$  (گرمای الکتریکی) و رطوبت  $50 \pm 5$  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، جابه‌جایی، تزریق، انجام آزمایش روی جوجه‌ها و جنبه‌های اخلاقی کار با حیوانات با رعایت اصول راهنمای مراقبت و استفاده از حیوانات آزمایشگاهی (موسسه ملی سلامت ایالات متحده‌ی آمریکا) و همچنین مطابق با قوانین مصوب توسط کمیته اخلاق حیوانات آزمایشگاهی واحد علوم و تحقیقات دانشگاه آزاد اسلامی، 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 و در تمام طول آزمایش به آب تازه دسترسی داشتند.

### داروهای مصرفی

داروهای مصرفی شامل گلوتامات، هیستامین، کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده  $H_1$ )، MK-801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامات)،  $\alpha$ -FMH (مهارکننده سنتز هیستامین) بود. این داروها در دی متیل سولفوکساید حل شده و سپس با سالین ۰/۸۵٪، حاوی اوانس بلو ۰/۱٪ به نسبت ۱:۲۵۰ رقیق شدند. دی متیل سولفوکساید با غلظت استفاده شده در این مطالعه دارای اثر سمیت سلولی نمی‌باشد (۱۰). در تمامی گروه‌های آزمایشی از سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در تزریق داخل بطنی مغزی به‌عنوان گروه کنترل استفاده شد. تمام داروهای مصرفی از شرکت سیگما

و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نتوانست اخذ غذا را در مقایسه با گروه کنترل تغییر دهد ( $p > 0.05$ ) اما تزریق هم‌زمان درون بطن مغزی گلوتامات و هیستامین موجب کاهش اخذ غذا شد ( $p < 0.05$ )، نمودار ۱). در آزمایش دوم، همچنین تزریق کلرفنیرامین با دوز ۳۰۰ و MK-801 با دوز ۱۵ در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق نتوانست اخذ غذا را در مقایسه با گروه کنترل تغییر دهد ( $p > 0.05$ ) در حالی که تزریق هم‌زمان درون بطن مغزی کلرفنیرامین و MK-801 موجب افزایش اخذ غذا شد ( $p < 0.05$ )، نمودار ۲). در آزمایش سوم، تزریق  $\alpha$ -FMH با دوز ۲۵۰ و MK-801 با دوز ۱۵ در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق اثری بر اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل نداشت ( $p > 0.05$ ) اما تزریق هم‌زمان درون بطن مغزی  $\alpha$ -FMH و MK-801 موجب افزایش اخذ غذا شد ( $p < 0.05$ )، نمودار ۳).



نمودار ۱- اثر تزریق درون بطن مغزی گلوتامات (۷۵ نانومول) و هیستامین (۷۵ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نوزاد گوشتی. داده ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه در هر گروه). \* نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است ( $p < 0.05$ ).

نانومول، گروه (ج) تزریق داخل بطنی مغزی هیستامین با دوز ۷۵ نانومول و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی گلوتامات به همراه هیستامین بود. آزمایش دوم شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل بطنی مغزی سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی کلرفنیرامین به میزان ۳۰۰ نانومول، گروه (ج) تزریق داخل بطنی مغزی MK-801 با دوز ۱۵ نانومول و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی کلرفنیرامین به همراه MK-801 بود. آزمایش سوم شامل گروه (الف، کنترل) تزریق داخل بطنی مغزی سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪، گروه (ب) تزریق داخل بطنی مغزی MK-801 به میزان ۱۵ نانومول، گروه (ج) تزریق داخل بطنی مغزی  $\alpha$ -FMH با دوز ۲۵۰ نانومول و گروه (د) تزریق داخل بطنی مغزی MK-801 به همراه  $\alpha$ -FMH بود.

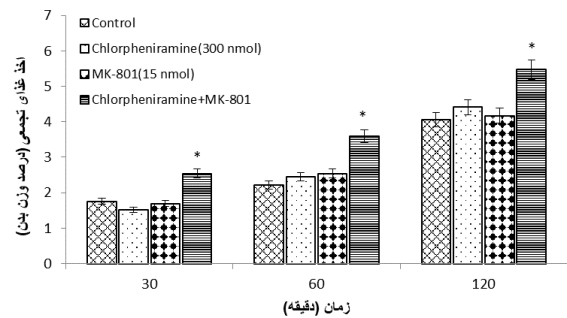
### روش ارزیابی آماری

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 معنی دار میان گروه‌های آزمایشی از روش تحلیل واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی استفاده شد. در تمام مقایسه‌ها  $p < 0.05$  به عنوان معیار اختلاف معنی دار مدنظر بود. نمودارها در نرم افزار سیگما پلات (نسخه ۱۴/۰۰) رسم شد.

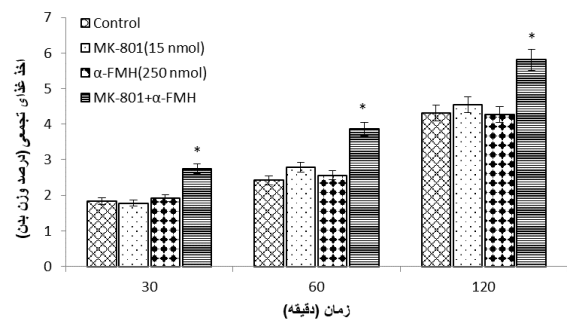
### نتایج

اثرات مرکزی هیستامین، گلوتامات، کلرفنیرامین، MK-801 و  $\alpha$ -FMH بر اخذ غذای تجمعی و ارتباط سینرژستی بین آنها در جوجه‌های نوزاد مورد بررسی قرار گرفت و نتایج در نمودارهای ۱، ۲ و ۳ قابل مشاهده است. در آزمایش اول، تزریق هیستامین با دوز ۷۵ (دوز تحت اثر) و گلوتامات با دوز ۷۵ (دوز تحت اثر) در زمان‌های ۳۰، ۶۰

گلوتامات اثری بر اخذ غذا نداشت در حالی که تزریق همزمان درون بطن مغزی گلوتامات و هیستامین موجب کاهش اخذ غذا شد. همچنین، تزریق کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده  $H_1$ ) و MK-801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامات) اثری بر اخذ غذا نداشت اما تزریق همزمان درون بطن مغزی کلرفنیرامین و MK-801 موجب افزایش اخذ غذا شد. تزریق  $\alpha$ -FMH (مهارکننده سنتز هیستامین) و MK-801 نتوانست اخذ غذا را تغییر دهد اما تزریق همزمان درون بطن مغزی  $\alpha$ -FMH و MK-801 موجب افزایش اخذ غذا شد. تحقیقات متعددی که در گذشته انجام شده است، نقش گلوتامات و هیستامین را در تنظیم دریافت غذا نشان داده‌اند. در این رابطه، تزریق منوسدیم گلوتامات (MSG) در سیستم مرکزی اعصاب موجب هیپرگلاسمی و در نتیجه کاهش اخذ غذا گردید (۱۵). در حالی که تزریق محیطی و تجویز خوراکی منوسدیم گلوتامات افزایش اشتها را بدنبال داشته است. تزریق زیر جلدی منوسدیم گلوتامات موجب هیپرفاژی و چاقی در رت و موش سوری گردید که این اثر از طریق تخریب سلول‌های موجود در هسته قوسی هیپوتالاموس به انجام می‌رسد (۱۶). باغبان‌زاده و باباپور (۲۰۰۱) گزارش کردند تزریق داخل بطنی MSPG (آنتاگونیست گیرنده mGLUR) افزایش قابل ملاحظه‌ای در اخذ غذا ایجاد می‌کند. احتمالاً افزایش اخذ غذا بدنبال تزریق MSPG در نتیجه اعمال اثر و مهار ترجیحی گیرنده‌های متابوتروپیک باشد که کاهش دهنده اخذ غذا می‌باشند (۱۷). تزریق داخل بطن مغزی هیستامین همچنین نشان داد این آمین مانند گلوتامات یک نقش مهاری در رفتار تغذیه‌ای دارد. تزریق هیستامین به درون بطن جانبی موجب کاهش اخذ غذا به ترتیب در گربه، خرگوش، موش صحرايي، موش سوری، بز



نمودار ۲- اثر تزریق درون بطن مغزی کلرفنیرامین (آنتاگونیست گیرنده  $H_1$ ، ۳۰۰ نانومول) و MK-801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامات، ۱۵ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نوزاد گوشتی. داده ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه در هر گروه). \* نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است ( $p < 0.05$ ).



نمودار ۳- اثر تزریق درون بطن مغزی MK-801 (آنتاگونیست گیرنده NMDA گلوتامات، ۱۵ نانومول) و  $\alpha$ -FMH (مهارکننده سنتز هیستامین، ۲۵۰ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نوزاد گوشتی. داده ها بصورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه ها ۱۲ قطعه در هر گروه). \* نشان دهنده تفاوت معنی دار با گروه کنترل است ( $p < 0.05$ ).

## بحث

با توجه به اطلاعات موجود، در خصوص اثرات سینرژیستی بین سیستم های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک مرکزی در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه های نوزاد تاکنون مطالعه‌ای انجام نشده است. با توجه به نتایج بدست آمده، تزریق دوزهای تحت اثر هیستامین و

دسته از گیرنده‌های گلوتاماترژیک سبب کاهش آزادسازی نوروترانسمیتر گلوتامات و متعاقب آن کاهش فعالیت نورون‌های هیستامینرژیک می‌گردد (۲۲). در یک مطالعه نقش تنظیمی گیرنده‌های متابوتروپیک گلوتامات بویژه گیرنده  $mGluR_2$  در تنظیم فعالیت نورون‌های هیستامینرژیک بخوبی نشان داده شده است (۲۳). همچنین نشان داده شد متعاقب تزریق سیستمیک آنتاگونیست گیرنده  $NMDA$  میزان آزادسازی هیستامین در محل قشر جلوی پیشانی، هیپوکمپ شکمی و هسته آکومبنس افزایش یافت. به علاوه، بدنال تزریق آگونیست گیرنده‌های  $mGluR_{2/3}$  (LY379268) و داروی  $CBiPES$  (تقویت کننده  $mGluR_2$ ) اثرات افزایشی در آزادسازی هیستامین تخفیف یافت که به نظر می‌رسد این رخداد بعلت مهار آزادسازی گلوتامات باشد (۲۲). براساس یک مطالعه انجام شده در زمینه بررسی تداخل موجود بین دو سیستم گلوتاماترژیک و هیستامینرژیک مغزی به نظر می‌رسد سیستم گلوتاماترژیک در مغز نقش تنظیمی خود را از دو طریق ۱- غیر مستقیم ۲- مستقیم، بر سیستم هیستامینرژیک مرکزی اعمال می‌کند. در تنظیم غیرمستقیم، نورون‌های گلوتاماترژیک به واسطه گیرنده  $NMDA$  از نوع  $SP1$  سبب تنظیم فعالیت نورون‌های هیستامینرژیک می‌گردند درحالی‌که در تنظیم مستقیم، گیرنده‌های  $NMDA$  از نوع  $SP2$  موجود در هسته توبرومیلاری دخیل می‌باشند. در مورد تداخل موجود بین این دو سیستم باید گفت که اثرات تنظیمی گیرنده‌های  $mGluR_{2/3}$  بر آزادسازی هیستامین بخوبی نشان داده شده است (۲۲). همچنین در یک مطالعه ارتباط بین سیستم‌های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک در رفتار اخذ غذا در جوجه بررسی شده است. در این مطالعه نشان داده شده است بین این دو سیستم در تنظیم اخذ غذا ارتباط وجود دارد و این

و جوجه‌های گوشتی و تخمگذار شده است (۹). همچنین متعاقب تجویز داخل بطنی- مغزی هیستامین اشتها کاهش یافته، در حالی که کلرفنیرامین دریافت غذا را در موش‌ها و مرغ افزایش داده است (۱۸-۲۰). در خصوص ارتباط بین سیستم‌های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک مطالعاتی انجام شده است. در این رابطه، تداخل بین دو سیستم هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک مرکزی در تنظیم رفتارهای مغزی از قبیل خواب و بیداری به خوبی نشان داده شده است (۲۱). مطالعات گذشته حاکی از آن است که در بسیاری از سیستم‌های نورونی موجود در مغز، فعالیت نورون‌های هیستامینرژیک توسط نورون‌های تحریکی گلوتامات و نورون‌های مهارتی گابا تنظیم می‌گردد. در توضیح چگونگی تنظیم سیستم‌های گاباژیک و گلوتاماترژیک بر روی نورون‌های هیستامینرژیک اینگونه آمده است که اثر مهارتی نورون‌های گاباژیک از طریق فعال شدن گیرنده‌های زیرمجموعه ۱ متعلق به خانواده  $NMDA$  ( $SP1$ ) صورت می‌گیرد. لازم به ذکر است که بدنال فعال شدن گیرنده‌های مزبور کاهش فعالیت نورون‌های هیستامینرژیک در مغز مشهود می‌باشد. درحالی‌که گیرنده‌های  $NMDA$  از نوع زیرمجموعه ۲ ( $SP2$ ) بصورت پس سیناپسی در ارتباط با نورون‌های گلوتاماترژیک بر روی نورون‌های هیستامینرژیک قرار گرفته‌اند. فعال شدن این گیرنده‌ها که معمولاً به همراه فعال شدن گیرنده‌های  $AMPA$  و  $Kainate$  می‌باشد، سبب افزایش فعالیت نورون‌های هیستامینرژیک می‌گردد. اما به نظر می‌رسد فعال شدن گیرنده‌های متابوتروپیک نوع ۲ ( $mGluR_2$ ) موجود بر روی نورون‌های گلوتاماترژیک بعنوان بخشی از سیستم فیدبک منفی از تحریک بیش از حد نورون‌های هیستامینرژیک جلوگیری می‌کند. درواقع فعال شدن این

- neonatal layer-type chickens. *British Poultry Science*. 2017;58(3):298-304.
- Rahmani B, Ghashghayi E, Zende del M, Khodadadi M, Hamidi B. The Crosstalk Between Brain Mediators Regulating Food Intake Behavior in Birds: A Review. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2021;27(4):2349-70.
  - Michaelis EK. Molecular biology of glutamate receptors in the central nervous system and their role in excitotoxicity, oxidative stress and aging. *Progress in neurobiology*. 1998;54(4):369-415.
  - Li P, Zhuo M. Silent glutamatergic synapses and nociception in mammalian spinal cord. *Nature*. 1998;393(6686):695.
  - Ciranna á. Serotonin as a modulator of glutamate-and GABA-mediated neurotransmission: implications in physiological functions and in pathology. *Current neuropharmacology*. 2006;4(2):101-14.
  - Mortezaei SS, Zende del M, Babapour V, Hasani K. The role of glutamatergic and GABAergic systems on serotonin-induced feeding behavior in chicken. *Veterinary research communications*. 2013;37(4):303-10.
  - Taati M, Babapour V, Kheradmand A, Tarrahi M. The role of central endogenous histamine and H1, H2 and H3 receptors on food intake in broiler chickens. *Iranian Journal of Veterinary Research*. 2009;10(1):54-60.
  - Qi W, Ding D, Salvi RJ. Cytotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on cochlear organotypic cultures. *Hearing research*. 2008;236(1-2):52-60.
  - Vazir B, Zende del M, Asghari A. Interaction of central glutamatergic and histaminergic systems on food intake regulation in layer chickens. *Archives of Razi Institute*. 2021;76(3):537.
  - Ghashghayi E, Zende del M, Khodadadi M, Rahmani B. Central dopaminergic, serotonergic, as well as GABAergic systems mediate NMU-induced hypophagia ارتباط توسط گیرنده های H1, H3, NMDA, Kainate و mGluR2 میانجی گری می شود (۱۱).
- در خصوص اثر سینرژستی سیستم های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک در کنترل اخذ غذا در جوجه های نوزاد تا به حال مطالعاتی انجام نشده است اما با توجه به نتایج بدست آمده از مطالعه حاضر احتمالاً یک اثر سینرژستی بین این دو سیستم در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه های نوزاد وجود دارد که می تواند پایه ای برای مطالعات بعدی در زمینه تنظیم مرکزی اشتهای باشد. هر چند تحقیقات بیشتری برای مشخص شدن مسیر (های) مولکولی این تعامل مورد نیاز است. با توجه به نتایج این تحقیق، احتمالاً یک اثر سینرژستی و هم افزایی بین سیستم های هیستامینرژیک و گلوتاماترژیک در کنترل مرکزی اخذ غذا در جوجه های نوزاد وجود دارد.
- ### تشکر و سپاسگزاری
- نویسندگان از همکاری دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران (آزمایشگاه مرکزی دکتر رستگار) و حمایت دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران در اجرای این تحقیق قدردانی می نمایند.
- ### فهرست منابع
- Zende del M, Ghashghayi E, Hassanpour S, Baghbanzadeh A, Jonaidi H. Interaction between opioidergic and dopaminergic systems on food intake in neonatal layer type chicken. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. 2016;22(1):83-92.
  - Zende del M, Sardari F, Hassanpour S, Rahnama M, Adeli A, Ghashghayi E. Serotonin-induced hypophagia is mediated via  $\alpha_2$  and  $\beta_2$  adrenergic receptors in

- in newborn chicken. *International Journal of Neuroscience*. 2022;1-11.
12. van Tienhoven At, Juhasz L. The chicken telencephalon, diencephalon and mesencephalon in stereotaxic coordinates. *Journal of Comparative Neurology*. 1962;118(2):185-97.
  13. Saito E-S, Kaiya H, Tachibana T, Tomonaga S, Denbow DM, Kangawa K, et al. Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. *Regulatory peptides*. 2005;125(1-3):201-8.
  14. Bradbury MJ, Campbell U, Giracello D, Chapman D, King C, Tehrani L, et al. Metabotropic glutamate receptor mGlu5 is a mediator of appetite and energy balance in rats and mice. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005;313(1):395-402.
  15. Barbato G. Genetic control of food intake in chickens. *The Journal of nutrition*. 1994;124(suppl\_8):1341S-8S.
  16. Baghbanzadeh A, Babapour V. CNS glutamatergic control of food intake in domestic fowl. *Appetite*. 2001;37:267.
  17. Rafiei M, Taati M, Alavi S, Nayebzadeh H, Zendehtdel M. Effects of intracerebroventricular injection of histamine and H1, H2 receptor antagonists on electrocardiographic parameters in broiler chickens. 2011.
  18. Morimoto T, Yamamoto Y, Yamatodani A. Brain histamine and feeding behavior. *Behavioural Brain Research*. 2001;124(2):145-50.
  19. Taati M, Babapour V, Kheradmand A, TARAHI M. The role of central endogenous histamine and H1, H2 and H3 receptors on food intake in broiler chickens. 2009.
  20. Panula P, Nuutinen S. The histaminergic network in the brain: basic organization and role in disease. *Nature Reviews Neuroscience*. 2013;14(7):472.
  21. Fell MJ, Flik G, Dijkman U, Folgering JH, Perry KW, Johnson BJ, et al. Glutamatergic regulation of brain histamine neurons: In vivo microdialysis and electrophysiology studies in the rat. *Neuropharmacology*. 2015;99:1-8.
  22. Schoepp DD. Unveiling the functions of presynaptic metabotropic glutamate receptors in the central nervous system. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2001;299(1):12-20.