DOI: 10.22092/VJ.2023.363240.2080
شماره ۱۴۲ بهار ۱۴۰۳
تحقیقات دامپزشکی و فرآورده‌های بیولوژیک

مقاله کامل

اثرات هم‌افزایی ایزوفرم‌های کوله‌سیستوکینین (CCK۴ و CCK۸s) با گلوتامات بر اخذ غذا در جوجه‌های تخمگذار

• **محمد جلوخانی**
گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
• **مرتضی زنده‌دل(نویسنده مسئول)**
گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
• **بیتا وزیر**
گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
• **علیرضا جهاندیده**
گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۰۱-۰۶-۱۴۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۷-۰۶-۱۴۰۲
تاریخ بازنگری : ۱۷-۰۶-۱۴۰۲ تاریخ انتشار: ۱۹-۰۱-۱۴۰۳
Email: zendedel@ut.ac.ir

چکیده

در مطالعات پیشین نقش کوله‌سیستوکینین (CCK) و گلوتامات به طور مستقل در کنترل مرکزی مصرف غذا در پرندگان به اثبات رسیده است. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات هم‌افزایی CCK و گلوتامات بر رفتار تغذیه‌ای در جوجه‌های تخمگذار انجام شد. به این منظور چهار آزمایش طراحی گشت. در آزمایش اول به ترتیب محلول کنترل، CCK۴ (۱ نانومول)، گلوتامات (۷۵ نانومول) و CCK۴ + گلوتامات به صورت داخل بطن مغزی (ICV) تزریق شد. آزمایش دوم مطابق با آزمایش اول انجام گرفت، با این تفاوت که گلوتامات با دوز مؤثر (۳۰۰ نانومول) تزریق گشت. در آزمایش سوم محلول کنترل، CCK۸s (۰/۱۲۵ نانومول)، گلوتامات (۷۵ نانومول) و CCK۸s + گلوتامات تجویز شدند. آزمایش چهارم نیز مطابق با آزمایش سوم بوده و تنها دوزهای CCK۸s (۱ نانومول) و گلوتامات (۳۰۰ نانومول) تغییر پیدا کردند. بر اساس نتایج بدست آمده تجویز دوزهای تحت اثر CCK۴ و گلوتامات به طور جداگانه یا همزمان اثر معناداری بر اخذ غذای جوجه‌ها نداشت (p>۰/۰۵). تزریق دوز مؤثر گلوتامات منجر به کاهش معنی دار مصرف خوراک شد و تجویز همزمان CCK۴ با گلوتامات تغییری در این اثر هیپوفاژیک ایجاد ننمود (p> ۰/۰۵). تزریق دوزهای تحت اثر CCK۸s و گلوتامات اثر معنی‌داری بر اخذ غذا نداشت (p>۰/۰۵)، با این حال تجویز همزمان آن‌ها دریافت غذا را تضعیف کرد (P<۰/۰۵). همچنین مشاهده شد که تزریق دوزهای مؤثر CCK۸s و گلوتامات به طور جداگانه دریافت غذا در جوجه‌ها را کاهش داده و تجویز توأمان آن‌ها موجب تقویت این اثر هیپوفاژیک شد (P<۰/۰۵). در نهایت، به نظر می‌رسد احتمالاً یک اثر هم‌افزایی میان CCK۸s و گلوتامات در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های تخمگذار وجود داشته باشد.

کلمات کلیدی: کوله‌سیستوکینین، گلوتامات، اخذ غذا، جوجه تخمگذار

Veterinary Research & Biological Products No 1402 pp: 42-49

Synergistic effects of cholecystokinin isoforms (CCK4 and CCK8s) with glutamate on food intake in laying chickens

By: Jelokhani M., Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. Zendehdel, M., (Corresponding author) Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran. Vazir, B., Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran. and Jahandideh J., Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: 2023-08-23 **Accepted: 2023-09-08**
Revised: 2023-09-08 **Published: 2024-04-07**

Email: zendedel@ut.ac.ir

In previous studies, the role of cholecystokinin (CCK) and glutamate has been proven independently in the central control of food intake in birds. The present study was conducted with the aim of investigating the synergistic effects of CCK and glutamate on feeding behavior in layers. For this purpose, four experiments were designed. In the first experiment, the control solution, CCK4 (1 nmol), glutamate (75 nmol), and CCK4 + glutamate were injected intracerebroventricularly (ICV). The second experiment was performed according to the first experiment, with the difference that glutamate was injected with an effective dose (300 nmol). In the third experiment, the control solution, CCK8s (0.125 nmol), glutamate (75 nmol), and CCK8s + glutamate were administered. The fourth experiment was also the same as the third experiment and only the doses of CCK8s (1 nmol) and glutamate (300 nmol) were changed. According to the obtained results, the administration of sub-effective doses of CCK4 and glutamate separately or simultaneously did not have a significant effect on the food intake of chickens ($p<0.05$). Injection of an effective dose of glutamate led to a significant decrease in feed intake, and simultaneous administration of CCK4 with glutamate did not change this hypophagic effect ($p<0.05$). Injection of sub-effective doses of CCK8s and glutamate had no significant effect on food intake ($p<0.05$), however, their simultaneous administration weakened food intake ($p<0.05$). It was also observed that the injection of effective doses of CCK8s and glutamate separately caused a significant decrease in food intake in chickens, and the administration of both of them strengthened this hypophagic effect ($p<0.05$). Finally, it seems that there is a synergistic effect between CCK8s and glutamate in the regulation of food intake in laying chickens.

Keywords: Cholecystokinin, Glutamate, Food intake, Layers

مقدمه

تنظیم اشتها و مصرف غذا یک فرآیند پیچیده است که توسط تعامل پویا بین مسیرهای هومئوستاتیک و پاداش صورت می‌پذیرد. امروزه، با استفاده از روش‌های تصویربرداری عصبی می‌توان نواحی مختلف سیستم عصبی مرکزی (CNS) را در طول وقوع فرآیندهای تنظیم اشتها بررسی نمود (۴). این گروه از مطالعات در کنار تحقیقات تجربی پیشین، بیانگر نقش کلیدی مناطقی همچون هیپوتالاموس، ساقه مغز و مراکز پاداش در تنظیم مرکزی اشتها، بوده‌اند (۲۷). هسته کمانی (ARC)، یکی از هسته‌های کلیدی هیپوتالاموس، حاوی نورون‌هایی است که پرواپیوملانوکورتین (POMC)، نوروپپتید وای (NPY) و پپتید مرتبط با آگوتی (AgRP) را بیان می‌کنند، که POMC دریافت غذا را سرکوب کرده، در حالی‌که دو عامل بعدی سبب تحریک اشتها می‌گردند (۱۶). با انجام مطالعات متنوع، پیوسته فاکتورهای جدیدی در ارتباط با تنظیم اشتها شناسایی می‌شوند و تعیین دقیق تعاملات میان این عوامل عصبی، می‌تواند درک ما را از اختلالات تغذیه‌ای مانند چاقی و نیز بهره‌وری تولیدات دامی ارتقا بخشد.

کوله‌سیستوکینین (CCK) که اغلب به عنوان یک هورمون گوارشی شناخته می‌شود، در CNS پرندگان و پستانداران نیز شناسایی شده است (۳۰). بر اساس مطالعات گذشته، گیرنده‌های CCK در مناطق مختلفی از مغز مانند هیپوکمپ، قشر مخ و جسم مخطط بیان می‌گردند (۳۲). CCK از طریق اتصال به دو گیرنده متصل به پروتئین G (GPCR)، گیرنده ۱-CCK (CCK-A) و ۲-CCK (CCK-B)، عمل می‌کند (۲۴). به طور خاص، به نظر می‌رسد اثرات CCK بر تنظیم مصرف غذا با فعال شدن گیرنده ۱-CCK انجام شود. CCK در اشکال زیستی متعددی از جمله

CCK۳۳، CCK (۲۶-۳۳) (CCK۸ سولفاته، CCK۸S) و CCK (۳۰-۳۳) (CCK۴) شناسایی شده است (۱۳). در میان ایزوفرم‌های قید شده، شناخته شده‌ترین شکل CCK۸S می‌باشد. به نظر می‌رسد اختلاف در توالی آمینواسیدی CCK۴ (Trp-Met-Asp-Phe-NH۲) و CCK۸(-Asp-Tyr-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH۲)، سبب بروز تفاوت در برخی اثرات فیزیولوژیکی آن‌ها شده است. بر اساس نتایج یک مطالعه CCK۸ توانایی بیشتری در آزادسازی گلوکاگون و انسولین در مقایسه با CCK۴ دارد (۱۱). در لوله گوارش، CCK بر انقباض کیسه صفرا، حرکات روده، سرعت تخلیه معده، ترشح اسید معده و آنزیم‌های پانکراس اثر می‌گذارد (۲۳). با این حال، اعتقاد بر این است که نقش فیزیولوژیکی کلیدی CCK حول تنظیم کوتاه مدت دریافت انرژی همراه با پیامدهای درمانی آشکار برای عوارضی همچون چاقی و دیابت است. در این راستا، یک مهار وابسته به دوز دریافت غذا توسط CCK در جوندگان برای اولین بار در سال ۱۹۷۳ توسط گیبس و همکارانش مشاهده گشت (۱۰). متعاقباً اثرات سرکوب کننده مشابهی در خوک‌ها، میمون‌های رزوس و همچنین در انسان نشان داده شد (۳، ۹، ۱۹). در یک مطالعه، رفتار تغذیه در جوندگان پس از تزریق محیطی CCK کاهش یافت (۱۴). در آزمایشی روی جوجه‌ها نیز مصرف غذا به دنبال تزریق داخل صفاقی IP(CCK۸S) تضعیف شد، در حالیکه CCK۴ نتوانست بر دریافت غذا تأثیر بگذارد (۳۰). علاوه بر این، اثرات هیپوفاژیک در جوجه‌ها به دنبال تجویز داخل بطنی مغزی ICV (CCK۸S) نیز مشاهده شد (۳۰).

گلوتامات نیز به عنوان یک انتقال‌دهنده عصبی تحریکی حائز اهمیت در CNS شناخته می‌شود. گلوتامات در چندین فرآیند مانند توسعه، تنظیم و انتقال عصبی نقش دارد (۷، ۲۰). با این حال، فعال شدن بیش از حد گیرنده‌های گلوتامات می‌تواند منجر به تخریب عصبی شود و در بسیاری از بیماری‌های عصبی دژنراتیو نیز نقش دارد (۶). گیرنده‌های گلوتامات به دو دسته تقسیم می‌شوند: گیرنده‌های یونوتروپیک (NMDA، AMPA و گیرنده کاینات) و گیرنده‌های متابوتروپیک (mGluRs) (۳۳). به طور کلی، مطالعات نشان می‌دهند که گلوتامات می‌تواند اثرات قابل توجهی بر مصرف خوراک و عملکرد رشد در پرندگان و پستانداران داشته باشد (۱۵). با این حال، این اثرات خاص ممکن است به عواملی مانند دوز و زمان مصرف مکمل گلوتامات و همچنین سن و نژاد مدل‌های حیوانی بستگی داشته باشند. باغبان زاده و باباپور (۲۰۰۷) گزارش کردند که تزریق ICV گلوتامات یا آگونیست‌های گلوتامات به هیپوتالاموس جانبی (LH) باعث کاهش اشتها در جوجه‌های گوشتی می‌شود (۲). همچنین به خوبی مستند شده است که آنتاگونیست‌های گیرنده NMDA مصرف غذا را در را در جوجه‌ها افزایش می‌دهند (۲۹).

با توجه به مطالب ذکر شده در خصوص نقش‌آفرینی CCK و گلوتامات در تنظیم اخذ غذا و با علم به این امر که تا به امروز پژوهشی در ارتباط با اثرات هم‌افزایی میان این دو ترکیب در رفتار تغذیه‌ای جوجه‌ها صورت نگرفته است، لذا مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات هم‌افزایی ایزوفرم‌های CCK و گلوتامات در تنظیم اخذ غذا در جوجه‌های تخمگذار انجام شد.

مواد و روش‌ها

حیوانات

به منظور انجام این بررسی، چهار آزمایش هر یک شامل چهار گروه آزمونی (یک گروه کنترل و سه گروه دارویی) طراحی گشت. برای انجام آزمایشات، در مجموع تعداد ۱۹۲ قطعه جوجه یک‌روزه تخمگذار خریداری شد (تعداد جوجه در هر گروه آزمایشی= ۱۲ قطعه). جوجه‌ها در تمامی مراحل مطالعه دسترسی دائم به آب و جیره استارتر (حاوی ۲۱٪ پروتئین خام و ۲۸۵۰ کیلوکالری به ازای هر کیلوگرم انرژی قابل متابولیزه) داشتند و در محیطی با دمای ۱±۳۰، رطوبت ۵±۴۵٪ درصد و ۲۳ ساعت روشنایی و ۱ ساعت تاریکی نگهداری شدند. در آغاز، جوجه‌ها به مدت سه روز در قفس گروهی و پس از آن تا پنج روزگی در قفس‌های انفرادی قرار گرفتند. سه ساعت پیش از انجام اولین تزریق جوجه‌ها از اخذ غذا محروم شدند اما در تمامی مراحل آب تازه برای آن‌ها فراهم بود. لازم به ذکر است کلیه‌ی جنبه‌های اخلاقی آزمایش روی حیوانات و مراحل نگهداری، جابه‌جایی و تزریق جوجه‌ها 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 و با کد اخلاق (IAUSRB:۲۰۲۱،۰۳،۱۹)، صورت پذیرفت.

داروهای مورد نیاز

داروهای مورد نیاز شامل CCK۴، CCK۸s و گلوتامات بود. تمامی داروها در دی متیل سولفوکساید (DMSO) حل شده و سپس با نرمال سالین ۰/۸۵ ٪، حاوی اوانس بلو ۰/۱٪ به نسبت ۲۵/۱ رقیق شدند. DMSO با غلظت استفاده شده در این آزمایشات اثر سمیت سلولی در پی ندارد (۲۱). در تمامی آزمایشات از سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ به عنوان گروه کنترل استفاده شد. به منظور تعیین دوز داروهای مصرفی از نتایج مطالعات قبلی استفاده گشت (۱۲، ۱۸).

روش تزریق

در مطالعه حاضر، هر جوجه یک بار مورد آزمایش قرار گرفت و تزریق ICV در پنج روزگی جوجه‌ها انجام شد. به منظور تزریق داروها با روش ICV در جوجه‌های تخمگذار، سر جوجه‌ها با استفاده از یک وسیله آکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه بود، ثابت ماند (۲۲). یک منفذ در کلیشه ایجاد شد و بلافاصله روی جمجه در ناحیه بطن راست قرار گرفت. آن‌گاه با استفاده از سرنگ هامیلتون در شرایطی که سر سوزن تنها ۴ میلی‌متر در پوست و جمجه وارد می‌شد، تزریق داروها صورت گرفت (۳۱). باید توجه داشت که این فرآیند در پرندگان استرس ایجاد نمی‌کند (۲۵). حجم تزریق تمامی داروها ۱۰ میکرولیتر در نظر گرفته شد. پس از تجویز، پرندگان در قفس‌های انفرادی قرار گرفتند و جیره غذایی و آب آشامیدنی در اختیار آن‌ها قرار گرفت. میزان اخذ غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق ثبت گشت. به این منظور در هر مرحله جیره غذایی قرار گرفته در قفس انفرادی جوجه‌ها وزن‌گیری شد. همچنین برای به حداقل رساندن تأثیر تفاوت وزن جوجه‌ها بر میزان دریافت خوراک، مصرف غذا به‌عنوان درصدی از وزن بدن بیان گردید. در پایان آزمایشات، جوجه‌ها با روش پیچاندن گردن یوتانایز شده و محل

تزریق به منظور تعیین صحت تزریق (مشاهده رنگ آبی ناشی از اوانس بلو ۰/۱٪ در نرمال سالین ۰/۸۵ ٪) مورد بررسی قرار گرفت.

طراحی آزمون‌های اخذ غذا

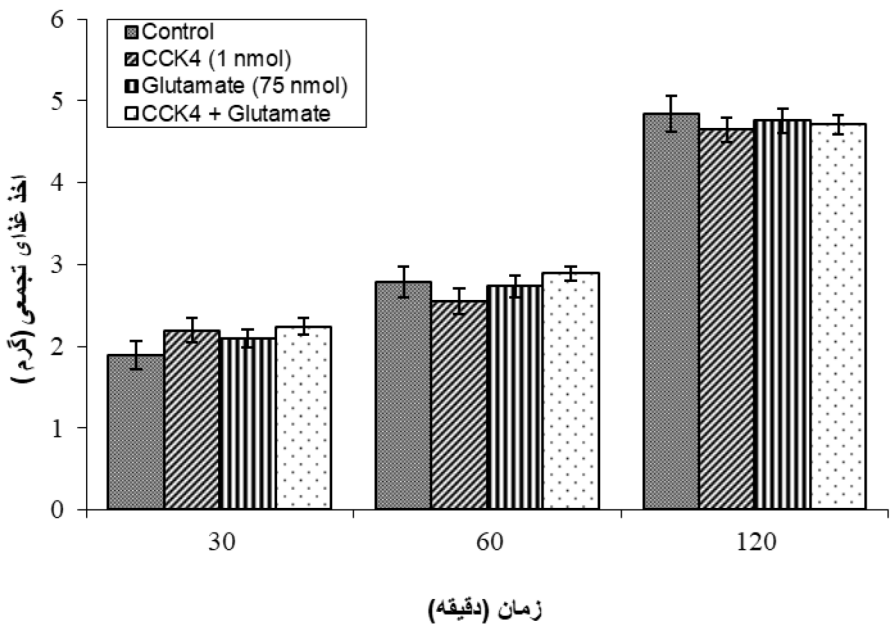
در این پژوهش، آزمایش اول شامل تزریق ICV سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه (الف، کنترل)، CCK۴ (۱ نانومول) در گروه (ب)، گلوتامات (۷۵ نانومول) در گروه (ج) و CCK۴ + گلوتامات در گروه (د) بود. در آزمایش دوم، سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه (الف، کنترل)، CCK۴ (۱ نانومول) در گروه (ب)، گلوتامات (۳۰۰ نانومول) در گروه (ج) و CCK۴ + گلوتامات در گروه (د) تزریق شد. آزمایش سوم نیز شامل تزریق ICV سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه (الف، کنترل) ، CCK۸s (۰/۱۲۵ نانومول) در گروه (ب)، گلوتامات (۷۵ نانومول) در گروه (ج) و CCK۸s + گلوتامات در گروه (د) بود. در آزمایش چهارم نیز سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱٪ در گروه (الف، کنترل)، CCK۸s (۱ نانومول) در گروه (ب)، گلوتامات (۳۰۰ نانومول) در گروه (ج) و CCK۸s + گلوتامات در گروه (د) تجویز شد.

ارزیابی آماری

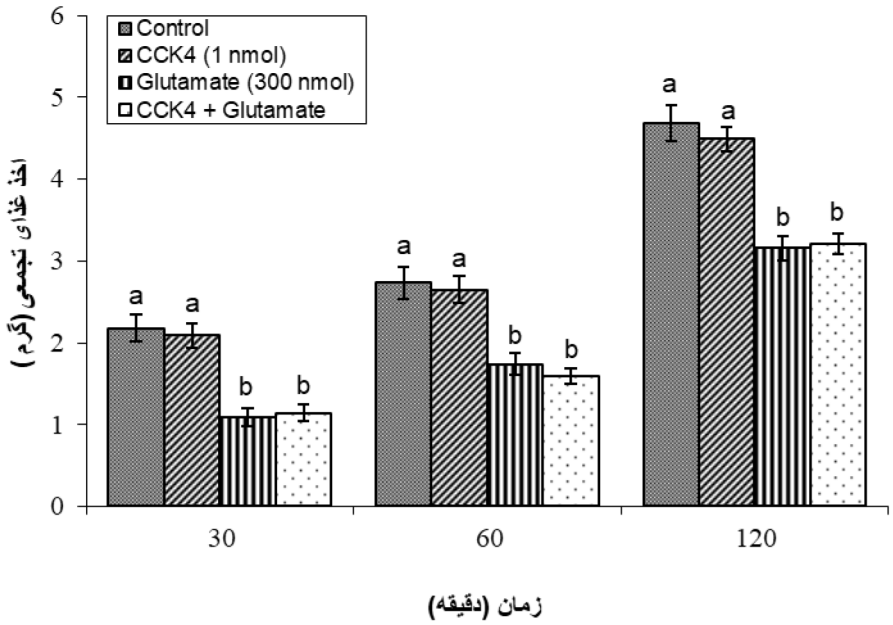
به منظور تجزیه و تحلیل نتایج به دست آمده از آزمایشات از نرم‌افزار SPSS۱۶ (نسخه ۱۶/۰۰) استفاده شد. اختلاف معنی‌دار میان گروه‌های آزمایشی با روش تحلیل واریانس دوطرفه و تست تعقیبی توکی تعیین گشت. همچنین در تمامی آزمایشات $p<0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری اختلاف در نظر گرفته شد. لازم به ذکر است نمودارهای این مطالعه در نرم‌افزار سیگما پلات (نسخه ۱۴/۰۰) ترسیم شدند.

نتایج

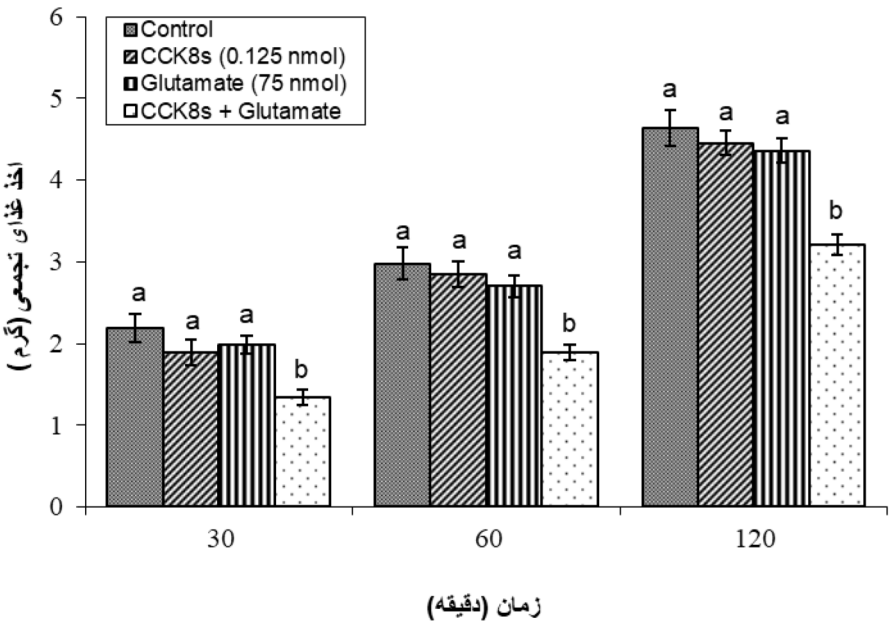
در مطالعه حاضر، اثرات مرکزی CCK۴، CCK۸s و گلوتامات بر اخذ غذای تجمعی و اثرات هم‌افزایی میان آن‌ها در جوجه‌های تخمگذار مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از آزمایشات در نمودارهای ۱-۴ ارائه شده است. در آزمایش اول تزریق دوزهای تحت اثر CCK۴ (۱ نانومول) و گلوتامات (۷۵ نانومول) به تنهایی و به طور همزمان در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه پس از تزریق تغییر معناداری در اخذ غذا را در مقایسه با گروه کنترل ایجاد ننمود ($P<0/05$، نمودار-۱). در آزمایش دوم، با توجه به عدم تعیین دوز مؤثر CCK۴ در مطالعات قبلی، مجدد دوز تحت اثر این ترکیب تزریق شد که همانند آزمایش اول اثر معناداری در پی نداشت ($P<0/05$)، با این حال تجویز گلوتامات با دوز مؤثر (۳۰۰ نانومول) سبب کاهش اخذ غذای معنادار در تمامی زمان‌های آزمایش شد ($P<0/05$) و تزریق همزمان CCK۴ و گلوتامات تغییر معنی‌داری در هیپوفاژی ناشی از گلوتامات ایجاد ننمود ($P<0/05$، نمودار-۲). در آزمایش سوم نیز تزریق جداگانه دوزهای تحت اثر CCK۸s (۰/۱۲۵ نانومول) و گلوتامات (۷۵ نانومول) اثر معناداری بر دریافت خوراک جوجه‌های تخمگذار بر جای نگذاشت ($P<0/05$)، در حالی‌که تزریق همزمان آن‌ها منجر به کاهش اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل و در همه زمان‌های آزمایش گشت ($P<0/05$، نمودار-۳). در آزمایش چهارم، تزریق دوزهای مؤثر CCK۸s



نمودار ۱- اثر تزریق درون بطن مغزی CCK۴ (۱ نانومول) و گلوتامات (۷۵ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های پنج روزه تخمگذار. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه‌ها ۱۲ قطعه در هر گروه).



نمودار ۲- اثر تزریق درون بطن مغزی CCK۴(۱ نانومول) و گلوتامات (۳۰۰ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های پنج روزه تخمگذار. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه‌ها ۱۲ قطعه در هر گروه). حروف نامشابه (a و b) نشان دهنده تفاوت معنی دار در هر زمان می‌باشد (p<۰/۰۵).



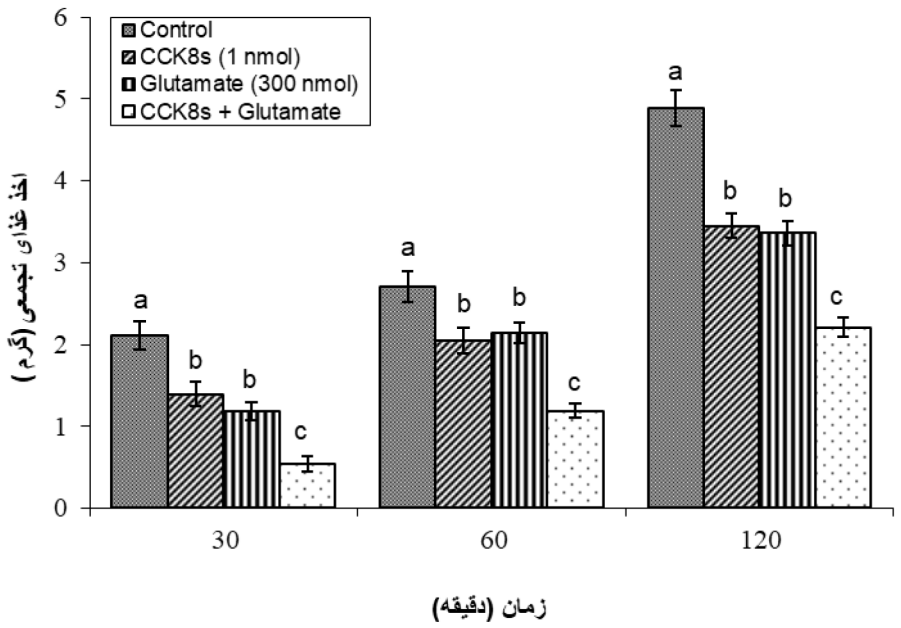
نمودار ۳- اثر تزریق درون بطن مغزی CCK۸s(۰/۱۲۵ نانومول) و گلوتامات (۷۵ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های پنج روزه تخمگذار. داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه‌ها ۱۲ قطعه در هر گروه). حروف نامشابه (a و b) نشان دهنده تفاوت معنی دار در هر زمان می‌باشد (p<۰/۰۵).

(۱ نانومول) و گلوتامات (۳۰۰ نانومول) هر یک به طور جداگانه منجر به بروز هیپوفاژی در جوجه‌ها شد (P<۰/۰۵) و تجویز همزمان این دو ترکیب به طور معنی‌داری این اثر را تقویت نمود (P<۰/۰۵، نمودار-۴).

بحث

تعداد دفعات و میزان مصرف وعده‌های غذایی از طریق مکانیسم‌های فیزیولوژیکی مختلفی تنظیم می‌شوند (۲۶). در طول سالیان اخیر مطالعات متنوعی به منظور شناسایی فاکتورهای موثر و مسیرهای تنظیم‌کننده اخذ خوراک انجام شده که در کنار معرفی و شناخت نوع اثرگذاری این عوامل، بررسی تعاملات آن‌ها را نیز مورد توجه قرار داده است. با این حال طبق جستجوی نویسندگان، مطالعه کنونی برای نخستین بار اثرات هم‌افزایی احتمالی گلوتامات و CCK بر مصرف غذا در جوجه‌های تخمگذار را مورد بررسی قرار داده است. بر اساس یافته‌های حاصل از مطالعه کنونی اثر هم‌افزایی میان CCK۴ و گلوتامات بر میزان اخذ غذای جوجه‌ها مشاهده نشد (p>۰/۰۵)، با این حال تجویز همزمان CCK۸s و گلوتامات با دوزهای تحت اثر سبب بروز هیپوفاژی گشت (P<۰/۰۵). همچنین تزریق توأمان دوزهای مؤثر CCK۸s و گلوتامات نیز اثرات هیپوفاژیک ناشی از آن‌ها را تقویت نمود (P<۰/۰۵).

مطالعات پیشین نشان داده‌است که CCK اگزوژن باعث بروز الگوی کامل رفتار سیری در جوندگان، پستانداران و انسان می‌شود. در این راستا، اثرات مهاری وابسته به دوز دریافت غذا در جوندگان، خوک‌ها، میمون‌های رزوس و همچنین در انسان مشاهده شده است (۳، ۹، ۱۹). در ارتباط با پرندگان نیز اگرچه تجویز CCK۴ اثر معنی‌داری بر اخذ غذا به همراه نداشت، با این‌حال تجویز IP و ICV ایزوفرم CCK۸s سبب بروز هیپوفاژی در جوجه‌ها شد (۳۰). بنابراین، نتیجه حاصل از مطالعه کنونی نیز هم‌راستا با گزارشات پیشین بوده است. بر پایه تحقیقات گذشته به نظر می‌رسد خواص بی‌اشتهایی ناشی از CCK با وضعیت متابولیک و وجود یا عدم وجود سایر عوامل دخیل در مصرف غذا مرتبط است (۵). CCK حساسیت نورون‌های آوران واگ را به سیگنال‌های سیری و گرسنگی را تنظیم می‌نماید (۳۴). در این راستا، دانش فعلی ما نشان می‌دهد که CCK گیرنده‌های CCK-۱ را در گروهی از اعصاب آوران احشایی که سیگنال‌های سیری را به هیپوتالاموس می‌فرستند، تحریک می‌کند. این تحریک نورون‌های آوران ناشی از CCK را می‌توان توسط POMC، NPY، لپتین و گلوتامات تنظیم نمود (۲۷)، که این امر می‌تواند بیانگر احتمال تعامل میان CCK و این سیستم‌ها بالاخص گلوتامات باشد. در خصوص گلوتامات، یک انتقال‌دهنده عصبی تحریکی، دریافت شده است که گیرنده‌های این سیستم به طور گسترده‌ای در CNS پرندگان توزیع شده‌اند (۱). محققان نقش گلوتامات در تنظیم فرآیندهای یادگیری، حافظه و همچنین در مکانیسم کنترل عصبی غدد درون‌ریز در پرندگان را مورد مطالعه قرار داده‌اند (۲۰). گزارش شده است که تزریق ICV گلوتامات در کبوترهای دارای محرومیت غذایی یک روزه، مصرف غذا و مدت زمان تغذیه را به صورت وابسته به دوز کاهش داد، در حالیکه در



نمودار ۴- اثر تزریق درون بطن مغزی CCK۸s (۱ نانومول) و گلوتامات (۳۰۰ نانومول) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه‌های پنج روزه تخمگذار.
داده‌ها بصورت میانگین ± انحراف معیار میانگین ارائه شده است (تعداد جوجه‌ها ۱۲ قطعه در هر گروه). حروف نامشابه (a ، b و c) نشان دهنده تفاوت معنی دار در هر زمان می‌باشد (p<۰/۰۵).

پرندگان فاقد محرومیت غذایی اثر معنی‌داری به همراه نداشت (۳۵). کاهش اخذ غذا متعاقب تزریق ICV گلوتامات یا آگونیست‌های آن در جوجه‌های گوشتی گزارش شده است (۲). بر اساس مطالعه مبرهن فرد و همکاران (۲۰۲۱) گلوتامات توانایی کاهش مصرف غذا در جوجه‌های تخمگذار را دارد و این نتیجه نه تنها توسط گیرنده‌های یونوتروپیک بلکه گیرنده‌های متابوتروپیک نیز میانجی‌گری می‌شود (۱۸). مطابق با مشاهدات پیشین، در مطالعه کنونی نیز تجویز ICV دوز موثر گلوتامات (۳۰۰ نانومول) مصرف خوراک در جوجه‌های تخمگذار را تضعیف نمود. در ارتباط با تداخل اثر میان سیستم گلوتاماترژیک و CCK مطالعات معدودی در دست است. بر اساس مطالعه جلوخانی و همکاران (۲۰۲۲)، هیپوفاژی ناشی از CCK۸s با تزریق همزمان CCK۸s و MK-۸۰۱(آنتاگونیست گیرنده‌های NMDA) کاهش یافت (۱۱). این یافته‌ها بیانگر نقش میانجی‌گری گیرنده‌های گلوتاماتی NMDA در بروز اثرات هیپوفاژیک ناشی از CCK۸s بر مصرف غذا در جوجه‌های تخمگذار بوده است. در مطالعه حاضر نیز اثرات هم‌افزایی CCK۸s و گلوتامات در هر دو حالت تجویز دوز مؤثر و تحت اثر مشاهده شد، که احتمال همپوشانی اثرات گلوتامات و CCK را قوت می‌بخشد. بر اساس مستندات، فسفوریلاسیون ERK۱/۲ ناشی از CCK در نورون‌های هسته دستجات منزوی (NTS) و فیبرهای آوران واگ به طور قابل توجهی توسط آنتاگونیست گیرنده CCK یا گیرنده NMDA کاهش می‌یابد (۸). مشاهده شده است که تزریق مرکزی CCK می‌تواند سطح گلوتامات را در نورون‌های هیپوکمپ افزایش دهد (۸). بر اساس گزارشات، CCK از طریق گیرنده‌های NMDA بر نورون‌های آوران واگ در موش‌های صحرایی نر اثر می‌گذارد (۱۷). نتایج مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داد که اثرات CCK بر آزادسازی گلوتامات می‌تواند با مهار یک کانال حساس به پتاسیم، تعدیل گردد (۸). تمامی مشاهدات ذکر شده، تائیدی بر وجود تعامل میان اثرات سیستم گلوتاماترژیک و CCK بوده و بر این اساس اثر هم‌افزایی مشاهده شده در مطالعه حاضر را نیز حمایت می‌کنند.

نتیجه‌گیری کلی

به طور کلی، یافته‌های حاصل از مطالعه کنونی بیانگر اثر هم‌افزایی میان CCK۸s و گلوتامات بر اخذ غذای جوجه‌های تخمگذار بوده است. با این وجود، انجام تحقیقات سلولی- مولکولی روی مسیرهای پیام رسانی میان این ترکیبات و بررسی تداخل اثر آن‌ها با سایر سیستم‌ها می‌تواند به درک بهتر نقش آن‌ها در تنظیم اخذ غذا کمک کند.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله 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 پایان نامه دانشجویی و با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران و دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران به انجام رسیده است.

تعارض منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

منابع مورد استفاده

1. Atoji, Y., and M. R. Islam. 2009. Distribution of glutamate transporter 1 mRNA in the central nervous system of the pigeon (Columba livia). J Chem Neuroanat, 37(4), 234-244.

2. Baghbanzadeh, A., and V. Babapour. 2007. Glutamate ionotropic and metabotropic receptors affect feed intake in broiler cockerels. Iran J Vet Med, 1(1), 125-129.

3. Baldwin, B. A., T. R. Cooper, and R. F. Parrot. 1982. Effect of cholecystokinin octapeptide on food intake in pigs, Proc Nutr Soc, 41, 119.

4. Campos, A., I. D. Port, and A. Acosta. 2022. Integrative Hedonic and Homeostatic Food Intake Regulation by the Central Nervous System: Insights from Neuroimaging. Brain Sci, 12(4), 431.

5. Cawthon, C. R., and B. Claire. 2021. The critical role of CCK in the regulation of food intake and diet-induced obesity. Peptides, 138, 170492.

6. Coyle, J. T., and P. Puttfarcken. 1993. Oxidative stress, glutamate, and neurodegenerative disorders. Science (New York, N.Y.), 262(5134), 689–695.

7. Danbolt, N. C. 2001. Glutamate uptake. Progress in neurobiology, 65(1), 1–105.

8. Deng, P. Y., Z. Xiao, A. Jha, D. Ramonet, T. Matsui, M. Leitges, H. S. Shin, J. E. Porter, J. D. Geiger, and S. Lei. 2010. Cholecystokinin facilitates glutamate release by increasing the number of readily releasable vesicles and releasing probability. J Neurosci, 30(15), 5136-48.

9. Drewe, J., A. Gadient, L.C. Rovati, and C. Beglinger. 1992. Role of circulating cholecystokinin in control of fat-induced inhibition of food intake in humans, Gastroenterology, 102(5), 1654–1659.

10. Gibbs, J., R. C. Young, and G. P. Smith. 1973. Cholecystokinin decreases food intake in rats, J Comp Physiol Psychol, 84(3), 488–495.

11. Hermansen K. (1984). Effects of cholecystokinin (CCK)-4, nonsulfated CCK-8, and sulfated CCK-8 on pancreatic somatostatin, insulin, and glucagon secretion in the dog: studies in vitro. Endocrinology, 114(5), 1770–1775.

12. Jelokhani, M., B. Vazir, M. Zendehdel, and A. Jahandideh. 2022. Interactions of Cholecystokinin and Glutamatergic Systems in Feeding Behavior of Neonatal Chickens. Arch Razi Inst, 77(2), 681-688.

13. Kitagawa, K., H. Adachi, Y. Sekigawa, T. Yagami, S. Futaki, Y. J. Gu, and K. Inoue. 2004. Total chemical synthesis of large

CCK isoforms using a thioester segment condensation approach. Tetrahedron, 60(4), 907-918.
14. Maniscalco, J. W., C. M. Edwards, and L. Rinaman. 2020. Ghrelin signaling contributes to fasting-induced attenuation of hindbrain neural activation and hypophagic responses to systemic cholecystokinin in rats. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 318(5), R1014-23.
15. Maslami, V., Y. S. Nur, and Y. Marlida. 2019. Effect of glutamate supplementation as a feed additive on performance of broiler chickens. J World's Poult Res, 9(3), 154-159.
16. Miller, G. D. 2017. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. Am J Lifestyle Med, 13(6), 586-601.
17. Minaya, D. M., R. W. Larson, P. Podlasz, and K. Czaja. 2018. Glutamate-dependent regulation of food intake is altered with age through changes in NMDA receptor phenotypes on vagal afferent neurons. Physiol Behav, 189, 26-31.
18. Mobarhan Fard, M., B. Vazir, M. Zendehdel, and A. Asghari. 2021. Interaction of Central Glutamatergic and Histaminergic Systems on Food Intake Regulation in Layer Chickens. Arch Razi Inst, 76(3), 537–551.
19. Moran, T. H., P. J. Ameglio, H. J. Peyton, G. J. Schwartz, and P. R. McHugh. 1993. Blockade of type A, but not type B, CCK receptors postpones satiety in rhesus monkeys, Am J Physiol, 265(3), R620–R624.
20. Mutluay, S. U., and H. Karataş. 2022. A Review of Glutamate and Its Receptors: Their Roles in Brain Physiology and Pathology. Acta Medica, 53(2), 99-109.
21. Qi, W., D. Ding, and R. J. Salvi. 2008. Cytotoxic effects of dimethyl sulphoxide (DMSO) on cochlear organotypic cultures. Hear res, 236(1-2), 52–60.
22. Rahmani, B., K. Mahdavi, M. Zendedel kheybari, M. Khodadadi, M. Keshavarz, M. Shahabi, and A. Baghbanzadeh. 2022. Role of central opioid receptors on serotonin-Induced hypophagia in the neonatal broilers. Iran J Vet Sci Tech, 14(1), 9-19.
23. Rehfeld, J. F. 2020. Measurement of cholecystokinin in plasma with reference to nutrition related obesity studies. Nutr Res, 76, 1-8.
24. Rotzinger, S., and F. J. Vaccarino. 2003. Cholecystokinin receptor subtypes: role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal models: 2001 CCNP Heinz Lehmann Award Paper. J Psychiatry Neurosci, 28(3), 171-181.
25. Saito, E. S., H. Kaiya, T. Tachibana, S. Tomonaga, D. M. Denbow, K. Kangawa, and M. Furuse. 2005. Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. Regul pept, 125, 201-208.
26. Schwartz, M. W., S. C. Woods, D. Porte Jr, R. J. Seeley, and D. G. Baskin. 2000. Central nervous system control of food intake. Nature, 404(6778), 661-671.
27. Şener, K., E. N. Alver, and S. C. Cevher. 2022. An Overview of Appetite Regulation Mechanisms. Kocaeli j sci eng, 5(2), 178-193.
28. Sutton, G. M., L. M. Patterson, and H. R. Berthoud. 2004. Extracellular signal-regulated kinase 1/2 signaling pathway in solitary nucleus mediates cholecystokinin-induced suppression of food intake in rats. J Neurosci, 24(45), 10240-7.
29. Taati, M., H. Nayebzadeh, and M. Zendehdel. 2011. The effects of DL-AP5 and glutamate on ghrelin-induced feeding behavior in 3-h food-deprived broiler cockerels. J Physiol Biochem, 67, 217-223.
30. Tachibana, T., K. Matsuda, M. Kawamura, H. Ueda, M. S. Khan, and M. A. Cline. 2012. Feeding-suppressive mechanism of sulfated cholecystokinin (26–33) in chicks. Comp Biochem Physiol Mol Integr Physiol, 161(4), 372-8.
31. Van Tienhoven, A. T., and L. Juhasz. 1962. The chicken telencephalon, diencephalon and mesencephalon in stereotaxic coordinates. J Comp Neurol, 118, 185-197.
32. Wank, S. A. 1998. I. CCK receptors: an exemplary family. Am J Physiol - Gastrointest. Liver Physiol, 274(4), G607-G613.
33. Willard, S. S., and S. Koochekpour. 2013. Glutamate, glutamate receptors, and downstream signaling pathways. Int J Biol Sci, 9(9), 948.
34. Wu, X., J. Y. Li, A. Lee, Y. X. Lu, S. Y. Zhou, and C. Owyang. 2020. Satiety induced by bile acids is mediated via vagal afferent pathways. JCI Insight, 5(14).
35. Zeni, L. A., H. B. Seidler, N. A. De Carvalho, C. G. Freitas, J. Marino-Neto, and M. A. Paschoalini. 2000. Glutamatergic control of food intake in pigeons: effects of central injections of glutamate, NMDA, and AMPA receptor agonists and antagonists. Pharmacol Biochem Behav, 65(1), 67-74.