

اثر مکانیسم اپیوئیدی در تنظیم مرکزی اخذ غذا در جوجه های نژاد تخم گذار

محمد شجاعی¹، مرتضی زنده دل²، وهاب باباپور³، سعید چرخکار⁴، سعید رسولی نژاد⁵

1- دانش آموخته دکتری تخصصی فیزیولوژی بخش فیزیولوژی گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، تهران. ایران. Shojaei.mohamaddr@yahoo.com

2- دانشیار بخش فیزیولوژی گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران

3- استاد بخش فیزیولوژی گروه علوم پایه دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، تهران، ایران.

4- استادیار بخش بهداشت و بیماری های طیور، گروه علوم درمانگاهی دانشکده دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

5- گروه زیست شناسی، واحد رودهن، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: 95/12/19 تاریخ پذیرش: 96/4/25

چکیده

زمینه و هدف: سیستم اپیوئیدرژیک نقش مهمی در تنظیم مرکزی اخذ غذا در پستانداران و پرندگان ایفا می کنند. این مطالعه جهت بررسی نقش سیستم اپیوئیدرژیک بر رفتار تغذیه ای القا شده با اپیوئیدها در جوجه های نوزاد نژاد تخم گذاری که 3 ساعت از غذا محروم شده اند، است.

روش کار: 144 جوجه در 3 آزمایش که هر کدام شامل 4 گروه بود، تقسیم شدند. در آزمایش اول پرنده ها با *D-Alfa-NME* آزمایش دوم جوجه ها با تزریق داخل بطن مغزی *Phe4-Gly15-Enkephalin* (DAMGO) آگونیست گیرنده μ اپیوئیدی (500، 250، 125 پیکومول) تزریق داخل بطن مغزی شدند. در آزمایش سوم جوجه ها با تزریق داخل بطن مغزی *D-Pen-D-Pen-Enkephalin* & *DPDPE* آگونیست گیرنده دلتا اپیوئید (20، 40، 80 پیکومول) مورد بررسی قرار گرفتند. در آزمایش سوم تاثیر تزریق داخل بطن مغزی *U-50488H* که آگونیست گیرنده کاپا اپیوئیدی می باشد با دوزهای 10، 20 و 30 نانومول در جوجه ها مورد ارزیابی قرار گرفتند. اخذ غذای حجمی 3 ساعت پس از تزریقات ثبت شد.

یافته ها: تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده μ اپیوئید به طور معنی داری باعث کاهش اخذ غذا شد ($P \leq 0/05$). هم چنین تزریق آگونیست گیرنده های دلتا و کاپا اپیوئید به صورت معناداری اخذ غذا را افزایش دادند ($P \leq 0/05$). نتیجه گیری: این نتایج پیشنهاد می کند که سیستم اپیوئیدرژیک مرکزی نقش مهمی بر رفتار تغذیه ای دارد.

واژه های کلیدی: اپیوئیدرژیک، اخذ غذا، جوجه های تخم گذار.

مقدمه

اپیوئیدورژیک مرکزی در عملکردهای متعددی از جمله ادراک درد، تنفس و سیستم ایمنی نقش ایفا می کند (25). اخیراً توجه شایانی به نقش سیستم اپیوئیدی مرکزی در تغذیه شده است (17). گزارش های متناقضی نقش پپتیدهای اپیوئیدی اندوژن را بر اخذ غذا در حیوانات بیان کرده اند. به طور مثال تزریق داخل بطن مغزی آگونیست های گیرنده های μ و دلتا اپیوئید اثر اشتهازایی در پستانداران داشته اند (26، 14). در مطالعه ای تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده μ اپیوئید باعث

میانجی های عصبی متعددی از طریق مسیرهای مختلف عصبی بر تنظیم اشتها در پرندگان نقش دارند (31). اپیوئیدها به عنوان میانجی های عصبی مهاری شناخته می شوند و سه گیرنده اصلی آن ها عبارتند از $(m\mu)\mu$ ، کاپ و دلتا از طریق پروتئین *G* فعالیت می کنند (18). گیرنده های اپیوئیدی در قسمت های مختلف سیستم اعصاب مرکزی از جمله هیپوتالاموس هسته آکومبوس، آمیگدال و هسته دستجات منزوی جهت تنظیم اخذ غذا پراکنده می باشند (2). سیستم

u50488H (آگونیست گیرنده کاپاپیوئید) از شرکت سیگما خریداری شد. همه داروها در نرمال سالین 0/85% آماده شده با اونس بلو 0/1% حل گردیدند. سالین حاوی اونس بلو نیز جهت گروه کنترل استفاده شد.

مراحل تزریق داخل بطن مغزی

برای بررسی سیستم اپیوئیدرژیک و اثر بر اخذ غذا در جوجه های نژاد تخم گذار، 3 آزمایش طراحی شد. هر کدام از آزمایش ها شامل 4 گروه 12 تایی بود ($n=48$) جوجه نوزاد در هر آزمایش و به طور کل 144 پرنده در این مطالعه). جهت تزریق داخل بطن مغزی از میکروسرننگ (همیلتون) و پروسه بدون بیهوشی و براساس روش دیویس و همکاران عنوان کرده اند، انجام شد (6). بدین صورت که سر پرنده در داخل یک کلیشه قرار گرفته و منقار پرنده در محفظه نگهدارنده با زاویه ی 45 درجه قرار می گرفت و سوراخی در سمت راست جمجمه در محل بطن راست مغز بالای سر پرنده قرار داشت و میکروسرننگ از طریق این سوراخ وارد بطن راست گردید. عنوان شده است که استرس فیزیولوژیکی ناشی از تزریق به جوجه وارد نمی شود (23). در این مطالعه پس از 3 ساعت ارزیابی اخذ غذا، جهت تأیید تزریق داخل بطن مغز، جوجه ها با دوز بالای اثر دچار مرگ سبز شده و مغز آن ها به وسیله حضور رنگ اونس بلو در داخل بطن مغز مورد بررسی قرار می گرفت و جوجه هایی وارد آنالیز می شدند که مغز آن ها به وسیله اونس بلو رنگ گرفته باشد.

تغذیه

3 آزمایش طراحی شده که هر کدام شامل 4 گروه بودند (گروه های A، B، C و D) که 12 جوجه در هر گروه قرار می گرفت. در آزمایش اول تزریق داخل بطن مغزی بدین صورت انجام شد: A: گروه کنترل (10 میکرولیتر) B: آگونیست گیرنده μ اپیوئید (DAMGO)

کاهش اخذ غذا شده در حالی که آگونیست گیرنده های دلتا و کاپا اپیوئیدی در جوجه های نوزاد نژاد گوشتی باعث افزایش اخذ غذا شده است (5). به علت تفاوت های بین گونه ای موجود عنوان شده است که اخذ غذا از طریق گیرنده μ اپیوئید در جوجه های گوشتی افزایش یافته است (24، 9). کنترل اخذ غذا و تعادل انرژی از طریق پروسه های پیچیده و مسیرهای گوناگونی صورت می پذیرد. اطلاعات جدیدی مبنی بر احتمال تداخل عمل بین اپیوئیدهای اندوژن و دیگر میانجی های عصبی وجود دارد (27، 12، 11). هسته کمانی (ARC) شامل سیستم نورپپتیدی فراوان و لیگاند های متنوعی برای گیرنده هایی که بر تعادل انرژی اثرگذار هستند، می باشد (24). گزارش شده که گیرنده μ اپیوئید رفتار جستجوی اخذ غذا را افزایش می دهد (12). هدف از این پژوهش بررسی اثر مکانیسم اپیوئیدی در تنظیم مرکزی اخذ غذا در جوجه های نژاد تخم گذار است.

مواد و روش ها

حیوانات

جوجه های یک روزه نژاد تخم گذار *Bovans* برای 2 روز در قفس نگهداری شدند (در آزمایشگاه مرکزی دکتر رستگار دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران) سپس به صورت تصادفی به قفس های انفرادی با دمای 30 ± 1 درجه سانتی گراد و رطوبت 50 ± 2 درصد انتقال یافتند (14). غذای تجاری از موسسه تحقیقات علوم دامی تهیه شد این غذا دارای 21 درصد پروتئین خام و 2850 کیلو کالری انرژی قابل متابولیسم بود. تمام جوجه ها بدون محدودیت به آب و غذا دسترسی داشتند و سه ساعت قبل از تزریقات حیوانات از غذا محروم می شدند اما به صورت آزاد به آب دسترسی داشتند. تزریق داخل بطن مغزی در 5 روزگی جوجه ها صورت می پذیرفت.

داروها

DAMGO (آگونیست گیرنده μ اپیوئید)، DPDPE (آگونیست گیرنده دلتا اپیوئید) و

گوشتی و پستانداران بر میزان اخذ غذا تاثیر گذار بود، سپس نیاز به مطالعات بیشتری مثلاً در جوجه هایی که به صورت آزاد دسترسی به غذا دارند، هم چنین برای بررسی تاثیر این مواد به صورت مکمل خوراکی در پرندۀ نیاز به یک کارآزمایی بالینی می باشد تاثير آگونیست گیرنده های μ ، دلتا و کاپا اپیوئیدی بر اخذ غذا در جوجه های نوزاد نژاد تخم گذار در نمودارهای 1، 2 و 3 نشان داده شده است. همان طور که در نمودار شماره 1 مشاهده می شود تزریق داخل بطن مغزی *DAMGO* (آگونیست گیرنده μ اپیوئیدی) با دوزهای 125، 250 و 500 پیکومول اخذ غذای تجمعی را در مقایسه با گروه کنترل در زمان های 30، 60، 120 و 180 دقیقه پس از تزریق، به صورت معناداری کاهش داده است ($P \leq 0/05$). براساس این نتایج احتمالاً اخذ غذا در جوجه های نوزاد نژاد تخم گذار که سه ساعت محروم از غذا بوده اند از طریق گیرنده μ اپیوئید کاهش می یابد. تاثیر تزریق داخل بطن مغزی *DPDPE* (آگونیست گیرنده دلتا اپیوئید) بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نوزاد نژاد تخم گذار که سه ساعت محروم از غذا بوده اند در نمودار 2 نشان داده شده است. براساس این نتایج تزریق داخل بطن مغزی 20 و 80 پیکومول *DPDPE* تاثیر معناداری بر اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل نداشته ($P \geq 0/05$) اما به طور قابل توجهی 40 پیکومول از *DPDPE* به صورت معناداری اخذ غذا را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داده است ($P \leq 0/05$). در آزمایش سوم اثر آگونیست گیرنده کاپا اپیوئیدی بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نوزاد نژاد تخم گذاری که سه ساعت از غذا محروم بودند بررسی گردید. همان طور که در نمودار سوم مشاهده می شود تزریق داخل بطن مغزی *u-50488H* (آگونیست گیرنده کاپا اپیوئید) در دوزهای 10 و 20 نانومول تاثیر معناداری بر اخذ غذا در مقایسه با گروه کنترل نداشته است ($P \leq 0/05$). در مقابل

(125 Pmol در $10 \mu L$)، *C: DAMGO* (250 Pmol در $10 \mu L$)، 10 میکرولیتر)، *D: DAMGO* (500 Pmol در $10 \mu L$). در آزمایش دوم پرندۀ به وسیله *A*: محلول کنترل ($10 \mu L$)، *B: DPDPE* (آگونیست گیرنده دلتا اپیوئید) (20 Pmol در $10 \mu L$)، *C: DPDPE* (40 Pmol در $10 \mu L$)، *DDPDPE* (80 Pmol در $10 \mu L$) مورد تزریق قرار گرفت.

در آزمایش سوم حیوانات *A*: محلول کنترل، *B: u-50488H* (آگونیست گیرنده کاپا اپیوئید) (10 nmol در $10 \mu L$)، *C: u-50488H* (20 nmol در $10 \mu L$)، *D: 50488H* (30 نانومول در $10 \mu L$) دریافت کردند (4). در همه آزمایش ها گروه کنترل به روش تزریق داخل بطن مغزی، 10 میکرولیتر سالین حاوی اونس بلو دریافت می کردند و هر جوجه یک بار در روز مورد تزریق قرار می گرفت. بلافاصله پس از تزریق پرندۀها به داخل قفس های انفرادی خود بازگردانده می شدند و آب و غذا به صورت نامحدود در اختیارشان قرار می گرفت سپس اخذ غذای تجمعی جهت بررسی تاثیر آگونیست گیرنده ها در طی زمان (کوتاه و بلند مدت) در زمان های 30، 60، 120 و 180 دقیقه پس از تزریق ثبت و مصرف غذا به صورت درصدی از وزن بدن عنوان گردید تا اختلاف وزن جوجه ها تأثیری بر داده ها نداشته باشد. دوز داروهای مورد استفاده براساس پژوهش های قبلی و مطالعه آزمایش تحقیق به دست آمد (33، 31، 15، 4).

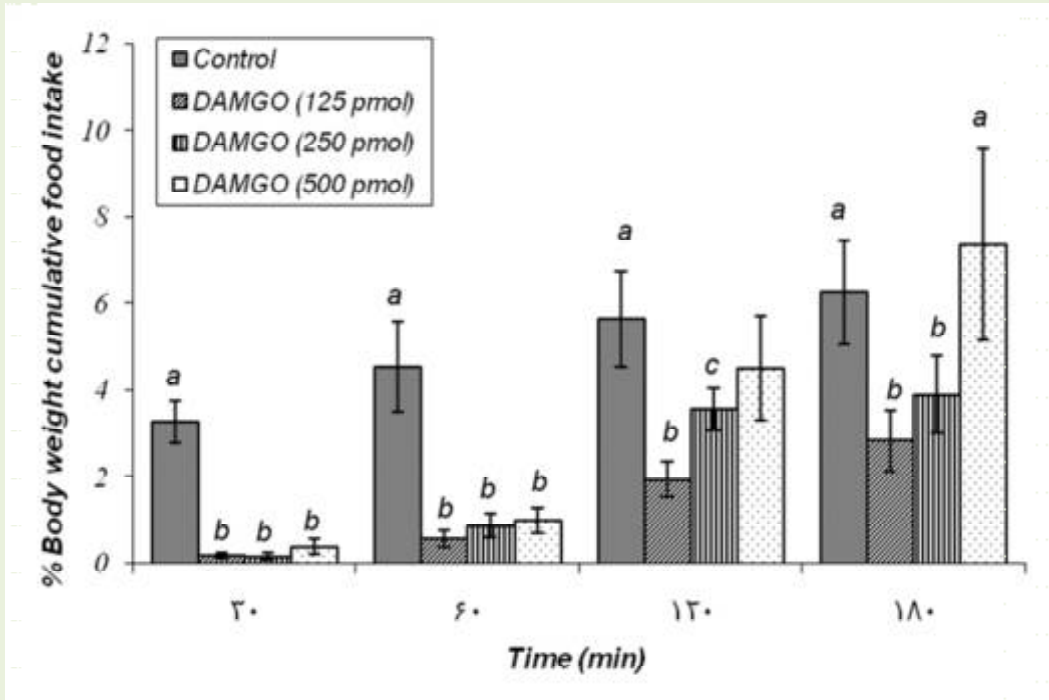
آنالیز آماری

اخذ غذای تجمعی به وسیله روش *ANOVA* با نرم افزاری *SPSS 16* آنالیز و جهت مقایسه معنادار بودن داده ها از تست دانکن استفاده شد ($P \leq 0/05$).

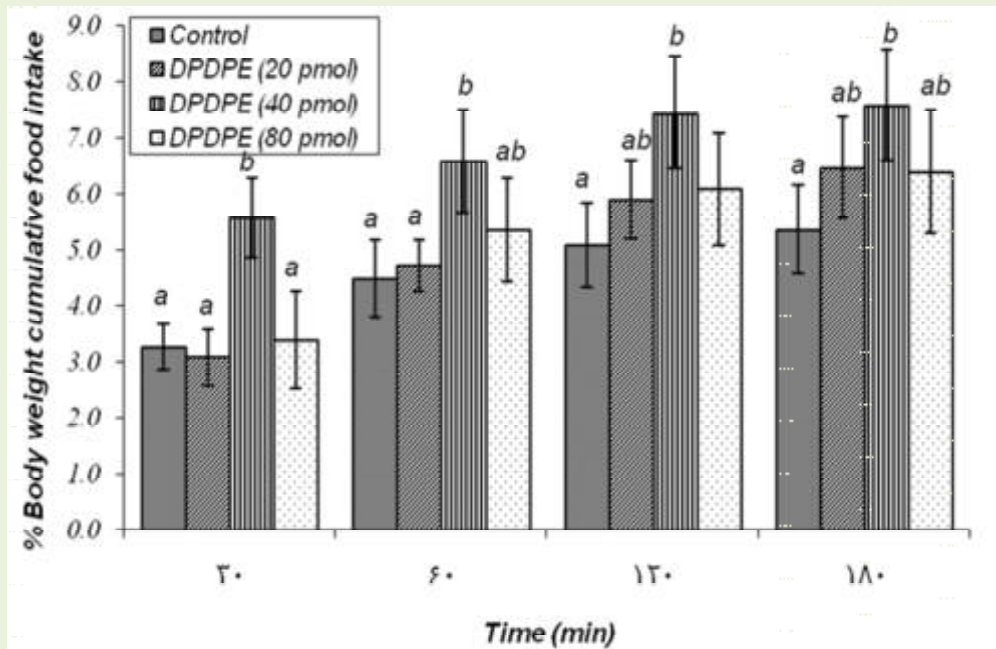
نتایج

در مرحله اول هدف از این پژوهش بررسی سیستم اپیوئیدی در پرندگان نژاد تخم گذار همانند نژادهای

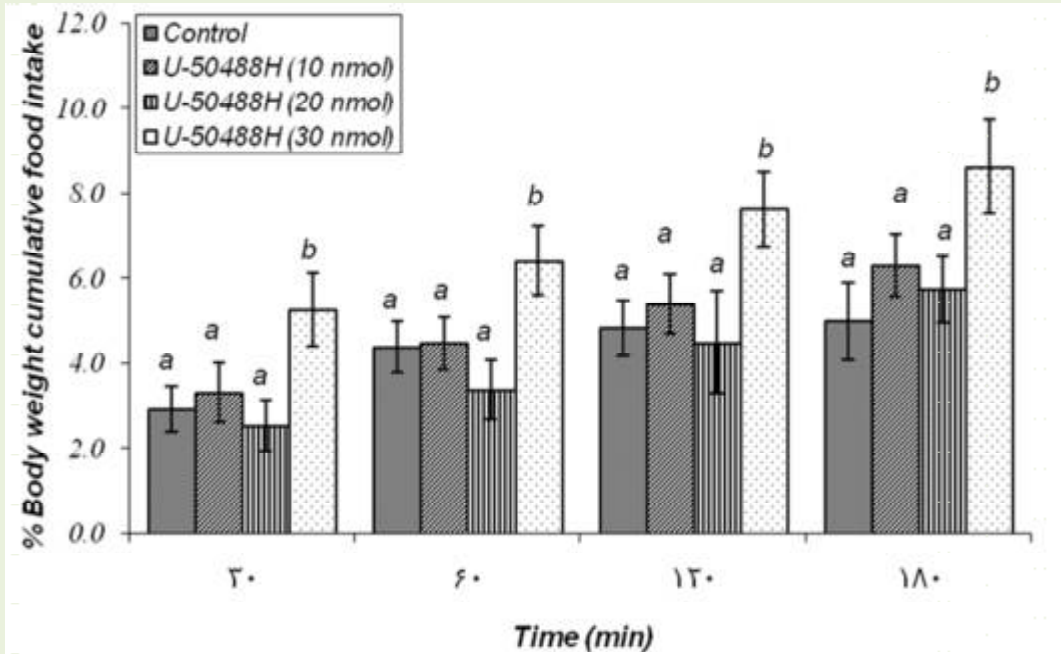
تزریق داخل بطن مغزی 30 نانومول *u-50488H* به افزایش می دهد ($P < 0/05$).
 صورت معناداری اخذ غذا را در مقایسه با گروه کنترل



نمودار 1- اثر تزریق آگونیست گیرنده μ اپیوئیدی بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های تخم گذار ماده



نمودار 2- اثر تزریق آگونیست گیرنده دلتا اپیوئیدی بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های تخم گذار ماده



نمودار 3- اثر تزریق آگونیست گیرنده کاپاپیوئیدی بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های تخم گذار ماده

بحث و نتیجه گیری

جوجه‌ها احتمالاً با پستانداران متفاوت است، مطالعات نشان می‌دهد که تجویز حاد اپیوئیدها اخذ غذای تجمعی را در رت افزایش می‌دهد (20). امروزه مطالعات کمی در زمینه بررسی اثر سیستم اپیوئیدرژیک در طیور وجود دارد. نتایج متناقضی نیز در رابطه با تأثیر گیرنده μ اپیوئید بر اخذ غذا در جوجه‌های نژاد گوشتی گزارش شده است (22، 15، 8، 4). در این مطالعه *DAMGO* تأثیر بیشتری در سطوح پایین (125 و 250 پیکومول) نسبت به دوز بالا داشته است (500 پیکومول) که موازی با مشاهدات گذشته در جوجه‌های نژاد گوشتی می‌باشد (4)، به علاوه تزریق عضلانی و داخل بطن مغزی نالوکسان (آنتاگونیست اپیوئید) اخذ غذا را در ماکیان کاهش می‌دهد (22، 8). هسته کمانی دارای میانجی عصبی متعدد با لیگاندهای پیچیده‌ای می‌باشد که تداخل آن‌ها با لانس انرژی و اشتها را تنظیم می‌کند (24) نروپتید *Y(NPY)*، پروتئین مرتبط با آگوتی (*AgRP*) و پرو اپیو ملانو کورتین (*POMC*)، تنظیم کننده کوکائین / آرمفتامین (*CART*) فاکتورهای اصلی جهت تنظیم اشتها در هسته کمانی می‌باشند (32). آکسون نرون‌ها در

مطالعه حاضر تحقیق جدیدی در بررسی اثر سیستم اپیوئیدرژیک بر اخذ غذا در جوجه‌های نوزاد نژاد تخم گذار که سه ساعت از غذا محروم شدند، می‌باشد. داده‌های به دست آمده در آزمایش اول نشان می‌دهد که تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده μ اپیوئید اخذ غذا را تا سه ساعت بعد از تزریق در جوجه‌ها کاهش می‌دهد. علاوه بر آن اثر مهار آگونیست گیرنده μ اپیوئید که با گذشت زمان تقلیل می‌یابد ممکن است در اثر کلیرانس لیگاند گیرنده μ اپیوئید باشد. مطالعاتی وجود دارد مبنی بر این که سیستم اپیوئیدرژیک اثر تحریکی بر رفتار تغذیه‌ای و اشتها از طریق گیرنده μ در هسته آلومبسن (*NAC*) و هسته دستجات منزوی در جوندگان دارد (11). بیان *mRNA* گیرنده μ اپیوئید بعد از تزریق داخل بطن مغزی مرفین یا *DAMGO* به داخل هیپوتالاموس در رت افزایش می‌یابد (35، 3). همان طور که مشاهده گردید، تأثیر گیرنده μ اپیوئید در پرندگان در قیاس با پستانداران کاملاً متفاوت می‌باشد. این یافته‌ها پیشنهاد می‌کند که مکانیسم تنظیم اشتها مرکزی در

هسته رافه تقریباً به تمام قسمت های سیستم اعصاب مرکزی که شامل هسته کمانی و هسته اکومبوس می شود می رسند (30). گیرنده μ اپیوئید در اشتهازایی *NPY* و *AgRP* در هسته کمانی بیان شده است (2). اثر تزریق داخل بطن مغزی اپیوئیدها با نروپتید γ اخذ غذا را در رت و جوجه افزایش می دهد، به ویژه اثر اشتهازایی *NPY* از طریق گیرنده μ اپیوئید در جوجه نژاد گوشتی میانجی گری می شود. اندورفین های اندوژن برای گیرنده μ اپیوئید لیگاند می باشند. در رت نورون های تولیدکننده *NPY* به صورت سیناپسی با نورونهای تولیدکننده بتا آندرون فین در هسته کمانی متصل می شوند. بنابراین به نظر می رسد بین سیستم اپیوئیدرژیک مرکزی و *NPY* در هسته کمانی تداخل عمل وجود داشت باشد، اگرچه ارتباط موروفولوژیکی بین *NPY* و سیستم اپیوئیدرژیک در هیپوتالاموس طیور مشاهده نشده است (9). در این مطالعه آگونیست گیرنده اپیوئیدی تأثیر متفاوتی بر اشتها در جوجه نژاد تخم گذار نشان داده است. در نژادهای تخم گذار اخذ غذا از طریق *AgRP* میانجی گری می شود اما در نژادهای گوشتی به این صورت نیست در حالی که *NPY* اخذ غذا را در هر دو نژاد افزایش می دهد. اختلاف بین نژاد تخم گذار و گوشتی ممکن است به انتخاب ژنتیکی نسبت داده شود. انتخاب ژنتیکی جهت رشد در نژاد گوشتی پاسخ آن ها را نسبت به مکانیسم های فیزیولوژیکی تنظیم اشتها تغییر داده است (7). با توجه به مطالعات ما، در گذشته تحقیقی در رابطه با نقش آگونیست گیرنده μ اپیوئیدی بر اشتها در جوجه نژاد تخم گذار صورت نگرفته است. مطالعات بیشتری جهت بررسی مسیرهای نورونی در پرندگان نیاز می باشد. نتایج ما نشان می دهند که گیرنده μ اپیوئیدی باعث هایپوفازای در جوجه های نژاد تخم گذار می شود که با جوجه های نژاد گوشتی متفاوت است. در آزمایش دوم تزریق داخل بطن مغزی آگونیست دلتا

اپیوئیدرژیک (*DPDPE*) اخذ غذای تجمعی را در جوجه های نژاد تخم گذار افزایش می دهد. گزارش شده است که تزریق داخل بطن مغزی آگونیست گیرنده دلتا اپیوئید اخذ غذا را در جوجه های نژاد گوشتی (29، 15، 4) و رت (30، 14) افزایش می دهد. با تزریق داخل بطن مغزی آنتاگونیست گیرنده دلتا اخذ غذا کاهش می یابد (14). در مطالعات گذشته مک کورمک و دنبو مشاهده کردند که تزریق داخل بطن مغزی مت انکفالین اخذ غذا را در ماکیان افزایش می دهد. مت انکفالین آگونیست اپیوئیدرژیک است که در بطن سوم ماکیان یافت می گردید (14). مک کورمک و دنبو نشان دادند که تزریق داخل بطن مغزی بتا اندورفین اخذ غذا را در جوجه های نژاد تخم گذار تحریک می کند. بتا اندورفین یک لیگاند اندوژن برای هر دو گیرنده μ و دلتا اپیوئید می باشد (9) و تحریک هر گیرنده باعث برانگیخته شدن تأثیر آن گیرنده بر اخذ غذا در *CMS* می شود (24). به نظر می رسد که بتا اندورفین تأثیر اشتهازایی خود را از طریق گیرنده دلتا اپیوئید در تخم گذارها انجام دهد (۹، ۲۸). اخیراً مکانیسم جدیدی برای نقش گیرنده دلتا اپیوئید مرکزی جهت تنظیم غذا عنوان شده است. در شرایط نرمال فیزیولوژیکی پروستالگاندین D_2 مرکزی (*PGD_2*) و سیستم *NPY* نقش انکارناپذیری در اشتها ایفا می کنند و تداخل عمل نورولوژیکی بین سیستم اپیوئیدرژیک و *NPY-PGD_2* می باشد. عنوان شده است که تزریق داخل بطن مغزی نالتریندول (آگونیست دلتا اپیوئید) سیکلوکسیژناز 2 (*COX-2*) را فعال می کند که منجر به تولید *PGD_2* می شود، سپس *PGD_2* بر گیرنده اختصاصی خود یعنی DP_1 اثر کرده و موجب تحریک *NPY* می شود. بنابراین به نظر می رسد که فعالیت اشتهازایی دلتا اپیوئید از طریق سیستم *NPY-PGD_2* میانجی گری می شود (14). در آزمایش سوم اثر گیرنده کاپا اپیوئید را بر اخذ غذای تجمعی در جوجه های نژاد تخم گذار

کنند (9). تداخل عمل بین *NPY* و اپیوئیدها قدری در پرندگان با پستانداران متفاوت است. تداخل عملی بین گیرنده‌های مختلف اپیوئیدرژیک وجود دارد که تزریق *ICV* آنتاگونیست μ و دلتا و نه کاپا هایپرفاژی القا شده با *DAMGO* را در رت کاهش می‌دهد. ممکن است گیرنده کاپا اپیوئید تأثیر خود را از طریق نورون‌های پرو اپیو ملانوکورین در رت انجام دهد (18). گزارش شده است که فعالیت گیرنده کاپا اپیوئید آزادسازی آدنیل سیکلاز و *CGRP* را مهار می‌کند (2). در پایان باید بیان نمود که سیستم تنظیم اخذ غذا در سیستم اعصاب مرکزی در انسان و حیوان پیچیده می‌باشد و مطالعه حاضر تحقیق جدیدی در پرندگان به ویژه جوجه‌های نژاد تخم‌گذار است. اگرچه این مطلب به مطالعات گسترده و شایسته‌ای جهت روشن شدن مسیرهای نورونی مختلف نیاز دارد.

1. Barnes, M.J., Holmes, G., Primeaux, S.D., York, D.A., Bray, G.A. (2006). Increased expression of mu opioid receptors in animals susceptible to diet-induced obesity. *Peptides*, 27; 3292-3298.
2. Bodnar, R.J. (2012). Endogenous opiates and behavior: 2011. *Peptides*, 38; 463-522.
3. Browning K.N., Zheng Z., Gettys T.W., Travagli, R.A. (2006). Vagal afferent control of opioidergic effects in rat brainstem circuits. *Journal of Physiology*, 575; 761-776.
4. Bungo, T., Kawamura, K., Izumi, T., Dodo, K., Ueda, H. (2004). Feeding responses to μ -, δ - and κ -opioid receptor agonists in the meat-type chick. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 78; 707-710.
5. Bungo, T., Kawamura, K., Izumi, T., Dodo, K., Ueda, H. (2005). Effects of various μ -, δ - and κ -opioid ligands on food intake in the meat-type chick. *Physiology & Behavior*, 85; 519-523.
6. Davis, J.L., Masuoka, D.T., Gerbrandt, L.K., Cherkin, A. (1979). Auto radiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. *Physiology & Behavior*, 22; 693-695.
7. Denbow, D.M. (1994). Peripheral regulation of food intake in poultry. *Journal of Nutrition*, 124; 1349S-1354S.
8. Denbow, D.M., McCormack, J. (1990). Central versus peripheral opioid regulation of

بررسی گردید. تزریق *ICV* آگونیست گیرنده کاپا اپیوئید اخذ غذا را در جوجه‌های تخم‌گذار افزایش می‌دهد. گزارش شده است که تزریق *ICV* آگونیست گیرنده کاپا اپیوئید (*u-50488H*) موجب هایپرفاژی در جوجه‌های گوشتی (4)، ورت (16) شده است. بر اساس نتایج مطالعات گذشته و تحقیق حاضر پیشنهاد می‌گردد که گیرنده کاپا اپیوئید اثر اشتهازایی در پستانداران و پرندگان دارد. به طور قابل توجهی *NPY* به وسیله آنتاگونیست گیرنده کاپا اپیوئید در رت تغییری نمی‌کند (13). در حالی که دی نورفین (لیگاند اندوژن کاپا اپیوئید) ممکن است در القا اشتها ناشی از *NPY* در رت و جوجه دخیل باشد. به نظر می‌رسد که آگونیست‌های مختلف گیرنده‌های کاپا اپیوئید از طریق دیگر گیرنده‌های اپیوئیدرژیک یا مسیرهای دیگر فعالیت

منابع

- ingestive behavior in the domestic fowl. Comparative Biochemistry and Physiology*, 96(1); 211-216.
9. Dodo, K., Izumi, T.H., Bungo, T. (2005). Response of neuropeptide Y-induced feeding to μ -, δ - Ueda and κ -opioid receptor antagonists in the neonatal chick. *Neuroscience Letters*, 373; 85-88.
 10. Echo, J.A., Lamonte, N., Ackerman, T.F., Bodnar, R.J. (2004). Alterations in food intake elicited by GABA and opioid agonists and antagonists administered into the ventral tegmental area region of rats. *Physiology & Behavior*, 76; 107-116.
 11. Fichna, J., Janecka, A., Costentin, J., Do Rego, J. (2007). The endomorphin system and its evolving neurophysiological role. *Pharmacological Reviews*, 59; 88-123.
 12. Guy, E.G., Choi, E., Pratt, W.E. (2011). Nucleus accumbens dopamine and mu-opioid receptors modulate the reinstatement of food-seeking behavior by food associated cues. *Behavioural Brain Research*, 219; 265-272.
 13. Jewett, D.C., Grace, M.K., Jones, R.M., Billington, C.J., Portoghesi, P.S., Levine, A.S. (2001). The kappa-opioid antagonist GNTI reduces U50,488-, DAMGO-, and deprivation-induced feeding, but not butorphanol- and neuropeptide Y-induced feeding in rats, *Brain Research*, 909; 75-80.

14. Kaneko, K., Yoshikawa, M., Ohinata, K. (2012). Novel orexigenic pathway prostaglandin D2-NPY system-Involvement in orally active orexigenic δ opioid peptide. *Neuropeptides*, 46; 353-357.
15. Khan, M.S.I., Ohkubo, T., Masuda, N., Tachibana, T., Ueda, H. (2009). Central administration of metastin increases food intake through opioid neurons in chicks. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*, 153; 209-212.
16. Koch, J.E., Pasternak, G.W., Arjune, D., Bodnar, R.J. (1992). Naloxone benzoyl hydrazone, a κ_3 opioid agonist, stimulates food intake in rats. *Brain Research*, 581; 311-314.
17. Kozlov, A.P., Nizhnikov, M., Kramskaya, T.A., Varlinskaya, E.I., Spear, N.E. (2013). Mu-opioid blockade reduces ethanol effects on intake and behavior of the infant rat during short-term but not long-term social isolation. *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, 103; 773-782.
18. Le Merrer, J., Becker, J.A.J., Befort, K., Kieffer, B.L. (2009). Reward processing by the opioid system in the brain. *Physiological Reviews*, 89; 1379-1412.
19. Levine, A.S. (2006). The animal model in food intake regulation: Examples from the opioid literature. *Physiology & Behavior*, 89; 92-96.
20. Li J., Koek W., Rice K.C., France C.P. (2011). Effects of direct- and indirect-acting serotonin receptor agonists on the antinociceptive and discriminative stimulus effects of morphine in rhesus monkeys. *Neuro Psycho Pharmacology*, 36; 940-949.
21. Maney D.L., Wingfield J.C. (1998): Central opioid control of feeding behavior in the white-crowned sparrow, *zonotrichia leucophrys gambelii*. *Hormone and Behavior*, 33; 16-22.
22. McCormack, J.F., Denbow, D.M. (1989). Ingestive responses to mu and delta opioid receptor agonists in the domestic fowl. *British Poultry Science*, 30; 327-340.
23. Saito, E.S., Kaiya, H., Tachibana, T., Tomonaga, S., Denbow, D.M., Kangawa, K. (2005). Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. *Regulatory Peptides*, 125; 201-208.
24. Shiraishi, J., Yanagita, K., Fujita, M., Bungo, T. (2008). μ -Opioid receptor agonist diminishes POMC gene expression and anorexia by central insulin in neonatal chicks. *Neuroscience Letters*, 439; 227-229.
25. Solati, J. (2011). Dorsal hippocampal N-methyl-D-aspartate glutamatergic and δ -opioidergic systems modulate anxiety behaviors in rats in a noninteractive manner. *Kaohsiung Journal of Medical Science*, 27; 485-493.
26. Taha, S.A. (2010). Preference or fat? Revisiting opioid effects on food intake. *Physiology & Behavior*, 100; 429-437.
27. Villa, S.P., Menani, J.V., De Arruda Camargo, G.M.P., De Arruda Camargo, L.A., Saad, W.A. (2008). Activation of the serotonergic 5-HT1A receptor in the paraventricular nucleus of the hypothalamus inhibits water intake and increases urinary excretion in water-deprived rats. *Regulatory Peptides*, 150; 14-20.
28. Webster, R.I., Newmyer, B.A., Furuse, M., Gilbert, E.R., Cline, M.A. (2013). The orexigenic effect of kyotorphin in chicks involves hypothalamus and brainstem activity and opioid receptors. *Neuropeptides*, 47; 193-198.
29. Yanagita, K., Shiraishi, J., Fujita, M., Bungo, T. (2008). Effects of N-terminal fragments of β -endorphin on feeding in chicks. *Neuroscience Letters*, 442; 140-142.
30. Zendehdel, M., Baghbanzadeh, A., Babapour, V., Cheraghi, J. (2009). The effects of bicuculline and muscimol on glutamate-induced feeding behavior in broiler cockerels. *Journal of Comparative Physiology part A*, 195; 715-720.
31. Zendehdel, M., Hasani, K., Babapour, V., Seyedali Mortezaei, S., Khoshtakht, Y., Hassanpour, S. (2014a). Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. *Veterinary Research Communications*, 38; 11-19.
32. Zendehdel, M., Hassanpour, S. (2014b). Ghrelin-induced hypophagia is mediated by the β_2 adrenergic receptor in chicken. *The Journal of Physiological Sciences*, 64; 383-391.
33. Zendehdel, M., Mokhtarpouriani, K., Babapour, V., Baghbanzadeh, A., Pourrahimi, M., Hassanpour, S. (2013a). The effect of serotonergic system on nociceptin/orphanin FQ induced food intake in chicken. *The Journal of Physiological Sciences*, 63; 271-277.
34. Zendehdel, M., Taati, M., Jonaidi, H., Amini, E. (2012b). The role of central 5-HT (2C) and NMDA receptors on LPS-induced feeding behavior in chickens. *The Journal of Physiological Sciences*, 62; 413-419.
35. Zheng, H., Patterson, L.M., Berthoud, H.R. (2007). Orexin signaling in the ventral tegmental area is required for high-fat appetite

induced by opioid stimulation of the nucleus accumbens. Journal of Neuroscience, 27; 11075-82.

Mechanism of Effect Opioid Central Food Intake Regulation in Ad Libitum Fed Neonatal Layer-Type Chicken

M.Shojaei¹, M.Zendehdel², V.Babapour², S.Charkhkar³, S.Rasoulinejad⁴

1. Section of Physiology, Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran. Iran. Shojaei.mohamaddr@yahoo.com.

2. Department of Physiology, 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.

4. Department of Biology, Roudehen Branch, Islamic Azad University, Tehran. Iran.

Received: 2017.10. 3

Accepted: 2017.16. 7

Abstract

Introduction & Objective: Opioidergic system has crucial role on central regulation of food intake in mammals and birds. This study was designed to investigate role of opioidergic system on opioid-induced feeding behavior in 3-h food-deprived (FD₃) neonatal layer-type chicks.

Material and Methods: 144 chickens allocated into 3 experiments, each with four treatment groups. In Experiment 1, birds were ICV injected with D-Ala²-NMe-Phe⁴-Glyol⁵-enkephalin (DAMGO, μ -opioid receptor agonist) (125, 250 and 500 pmol). In Experiment 2, chickens were ICV treated with D-Pen^{2,5}-Enkephalin, D-Pen², D-Pen⁵-Enkephalin (DPDPE, δ -opioid receptor agonist) (20, 40 and 80 pmol). In Experiment 3, the effect of ICV injection of U-50488H -, κ opioid receptor agonist (10, 20 and 30 nmol) was investigated in chicks. Cumulative food intake recorded until 3-h post injection.

Results: According to the results, ICV injection of μ -opioid receptor agonist significantly diminished food intake ($P \leq 0.05$). Also, injection of δ and κ -opioid receptors agonist significantly increased food intake ($P \leq 0.05$). ICV injection of DAMGO significantly decreased food intake whereas DPDPE and U-50488H increased food intake ($P \leq 0.05$).

Conclusion: These results suggest that central opioidergic system has important role on feeding behavior.

Keywords: Opioidergic, Food Intake, Layer-Type Chicks.