

## اثر تزریق بطنی مغزی متیل آمین بر اخذ غذا و تداخل آن با سروتونین در جوجه خروس گوشتی

منصور محزونی<sup>۱\*</sup>، وهاب باباپور<sup>۲</sup>، مرتضی زنده‌دل<sup>۳</sup> و سعید چرخکار<sup>۳</sup>

<sup>۱</sup> دانش آموخته دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه آزاد تهران، واحد علوم تحقیقات، ایران

<sup>۲</sup> استاد، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، ایران

<sup>۳</sup> استاد، گروه علوم درمانگاهی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه آزاد تهران، واحد علوم تحقیقات، ایران

پذیرش: ۱۳۹۹/۵/۱۱

دریافت: ۱۳۹۹/۲/۱۵

### چکیده

متیل آمین به عنوان یک آمین آندوژن در مغز پرندگان و پستانداران وجود داشته و از طرفی این آمین به عنوان یک نورومدولاتور در آزادسازی برخی از نوروترانسمیترها شبیه سروتونین نقش دارد. اثرات متیل آمین به خوبی در موش مشخص شده اما تا کنون هیچ‌گونه مطالعه‌ای مبنی بر نقش متیل آمین در کنترل مرکزی اخذ غذا در پرندگان انجام نشده است. مطالعه‌ای حاضر به گونه‌ای طراحی شد تا اثر متیل آمین بر روی اخذ غذا و همچنین نقش سیستم سروتونرژیک را بر رفتار تغذیه‌ای القا شده توسط متیل آمین در جوجه‌های محروم از غذا به مدت ۳ ساعت مورد بررسی قرار دهد. در آزمایش اول برای یافتن دوز مؤثر متیل آمین، تزریق درون بطن مغزی متیل آمین با دوزهای ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۷۵ میکروگرم انجام شد. در آزمایش دوم، چهار گروه قرار داشتند که گروه اول (گروه کنترل) سرم فیزیولوژی به همراه اوانس بلو ۰/۱ درصد، گروه دوم متیل آمین (۷۵ میکروگرم)، گروه سوم PCPA (مهارکننده سنتز سروتونین مغزی، ۱/۵ میکروگرم) و گروه چهارم ترکیب PCPA + متیل آمین را به صورت تزریق درون بطن مغزی دریافت کردند. در آزمایش سوم جوجه‌ها تزریقات مشابه آزمایش دوم را داشتند فقط به جای تزریق PCPA از SB242084 (آنتاگونیست گیرنده‌ی HT2C، ۱/۵ میکروگرم) استفاده شد. میزان اخذ غذای جمعی در دقایق ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر بود. نتایج این مطالعه نشان داد که با افزایش دوز متیل آمین میزان اخذ غذا در جوجه خروس‌های گوشتی به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرد. بنابراین دوز مؤثر متیل آمین برای ادامه آزمایش ۷۵ میکروگرم در نظر گرفته شد. همچنین مشخص گردید که اثر هیپوفازیک متیل آمین توسط PCPA (مهارکننده سنتز سروتونین مغزی، ۱/۵ میکروگرم) و SB242084 (آنتاگونیست گیرنده‌ی 5-HT2C، ۱/۵ میکروگرم) به طور معنی‌داری تضعیف گشت. این نتایج پیشنهاد می‌کند متیل آمین اثر هیپوفازیک بر روی مصرف غذا در جوجه خروس‌های گوشتی داشته و این کاهش اخذ غذای ناشی از متیل آمین از طریق سروتونین (گیرنده 5-HT2C) میانجی‌گری می‌شود.

**کلمات کلیدی:** متیل آمین، سروتونین، اخذ غذا، جوجه خروس گوشتی

### مقدمه

تنظیم اشتها و میزان مصرف غذا به صورت مکانیسم‌های هورمون‌ستاتیک پیچیده و در سطوح کنترلی مختلف اجرا می‌شود و در این راستا نوروترانسمیترها و نوع ماده‌ی غذایی که در سنتز این میانجی‌های عصبی در مغز موثرند،

\* نویسنده مسئول: منصور محزونی، دانش آموخته دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه آزاد تهران، واحد علوم تحقیقات، ایران

E-mail: mansourmahzouni@gmail.com



© 2020 BY the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

اثرات عمده‌ای را در رفتارهای تغذیه‌ای اعمال می‌کنند (Parker et al. 2014, Boswell 2005). هر چند مطالعات بسیاری نشان داده‌اند که تنظیم اشتها در پرندگان مشابه پستانداران است، اما در آزادسازی نوروترانسمیترهای این دو گونه رفتارهای متفاوتی دیده شده است (Zendehdel and hassanpour 2014b, Zendehdel et al. 2015). برای تعادل انرژی در بدن سیستم‌های فیزیولوژیک قوی و پیچیده‌ای شامل پیام‌های آوران و وایران وجود دارد که توسط اعصاب محیطی و مراکز مغزی مانند هیپوتالاموس و تنه مغز، تلفیق می‌شوند و نهایتاً موجب تنظیم نوروپپتیدهای مرکزی شده که این نوروپپتیدهای مرکزی، تعادل مصرف غذا و مصرف انرژی را برقرار می‌نمایند. ایجاد این تعادل معمولاً موجب تنظیم دقیق وزن بدن می‌شود (Wynne et al, 2005). متیل آمین بعد از آمونیاک، ساده‌ترین آمین شناخته شده در بدن است که سه منشا آندوژن، آگزوژن و غذایی دارد. آنزیم بنزیل آمین اکسیداز (Bz-SSAO) که متعلق به گروه اکسیداز آمین‌های حساس به شبکه کاربازیدها (SSAO) می‌باشد، طی فرایند اکسیداتیو - دامینه، متیل آمین را فعال می‌کند (Zeisel and Da Costa 2004, Buffoni 1995, Pirisino et al. 1986). اطلاعات کمی درباره سطح متیل آمین بافتی و پلاسمایی و نقش آن در انسان و جوندگان وجود دارد. مطالعات اخیر نشان داده است که تزریق ICV (داخل بطنی مغزی) متیل آمین اثر دوفازی بر اخذ غذا در رت دارد. به طوری که دوزهای پایین متیل آمین (۵ تا ۱۵ میکروگرم) منجر به تحریک اشتها در رت گردید و در دوزهای بالاتر (۶۰ تا ۸۰ میکروگرم) بی‌اشتهایی دیده شد (Raimondi et al. 2007). نتایج مشاهده شده در رت کاملاً با داده‌های حاصل از تزریق ICV متیل آمین در موش‌های سوری و هیپوفازی وابسته به دوز در آن‌ها متفاوت بود (Pirisino et al. 2001, Pirisino et al. 2004).

کاهش اشتها در اثر سیستم سروتونینی و اسید آمینه تریپتوفان که پیش‌ساز آن می‌باشد در موجودات مختلف بررسی شده است. بخش‌هایی از مغز که نقش این سیستم

در تنظیم رفتار تغذیه‌ای در آن‌ها بررسی شده است شامل هیپوتالاموس جانبی، ناحیه‌ی شکمی میانی هیپوتالاموس، جسم مخطط، هسته دم‌دار، هسته‌ی قوسی و هسته‌ی مجاور بطنی است. در تحقیقات مختلف، گیرنده‌های سروتونینی که فعالیت آن‌ها در کنترل رفتار تغذیه‌ای بررسی شده شامل 5-HT<sub>1A</sub> و 5-HT<sub>2A</sub> و 5-HT<sub>1B</sub> و 5-HT<sub>2C</sub> می‌باشند که نقش گیرنده‌های 5-HT<sub>1B</sub> و 5-HT<sub>2C</sub> اثبات شده است. نتایج برخی تحقیقات نشان می‌دهد که در پرندگان سیستم سروتونریک مرکزی اثری کاهنده بر اخذ غذا و آب داشته است. به عنوان مثال در جوجه‌های گوشتی یک و دوازده، 5HT تأثیری بر اخذ غذا ندارد ولی از پنج روزگی به بعد اثرات کاهشی بر اخذ غذا داشته است (Gobert et al. 2000). همچنین آگونیست 5HT<sub>2C</sub> موجب کاهش اخذ غذا در بلدرچین می‌شود و آنتاگونیست آن یعنی LY53857 سبب بلاک هیپوفازی می‌گردد (Denbow, 1989). آگونیست 5-HT<sub>1A</sub> در جوجه خروس‌های شانزده هفته، پانزده دقیقه قبل از غذا دهی سبب کاهش اخذ غذا شده ولی بر اخذ آب اثری نداشته است اما تزریق این دارو یک ساعت بعد از غذا دهی سبب افزایش اخذ غذا شده و همچنان بر اخذ آب بی‌اثر بود (Di matteo et al. 2000). البته نتایج متفاوتی درباره اثر سیستم سروتونینی بر اخذ آب هم گزارش شده است (Aznar et al. 2003). بر اساس مطالعه‌ی Raimondi و همکاران در سال ۲۰۰۷ ارتباط بین متیل آمین، نیتریک اکساید و دوپامین مشخص شد. به طوری که اثر هیپرفازیک متیل آمین توسط مهار کننده‌ی سنتز نیتریک اکساید (L-NAME) مهار شد، همچنین اثرات هیپوفازیک متیل آمین توسط مهار کننده‌ی سنتز دوپامین تضعیف گشت که این امر نشان می‌دهد متیل آمین اثرات خود را بر اخذ غذا توسط نیتریک اکساید و دوپامین اعمال می‌کند. هر چند که این محققین گزارش کردند که در این اثرات متیل آمین، سروتونین نقشی ندارد و حتی متعاقب تزریق متیل آمین در مغز رت‌ها، میزان سروتونین مغز تغییری نکرد (Raimondi et al. 2007). از آن جا که هیچ گزارشی مبنی بر تداخل اثر متیل آمین با سیستم

مدت ۲ روز به طور گروهی نگهداری و پس از آن به قفس‌های انفرادی که دارای دان خوری ویژه و مجزا بودند منتقل شدند (Figure 1) و آب و غذا به طور آزاد در اختیار پرندگان قرار گرفت (مرکز تحقیقات علوم دامی، تهران- ایران). غذای مصرفی آنها شامل پیش دان حاوی ۲۱ درصد پروتئین و ۲۸۵۰ کیلو کالری انرژی قابل متابولیسم بود (Table 1). پرندگان در معرض نور مداوم و درجه دمایی ۳۱-۳۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۴۰-۵۰ درصد قرار داشتند (Olanrewaju et al. 2006). جوجه‌ها پس از پنج روز به مدت سه ساعت از غذا محروم شدند (FD3) در حالی که دسترسی آزاد به آب داشتند.

سروتونرژیک بر روی اخذ غذای جوجه‌های گوشتی وجود ندارد، هدف از انجام این مطالعه بررسی اثر تزریق داخل بطن مغزی متیل آمین و آنتاگونیست گیرنده سروتونینی در جوجه خروس‌های گوشتی که به مدت ۳ ساعت از غذا محروم بودند، می‌باشد.

### مواد و روش کار

این طرح در ۳ مرحله و بر روی ۱۶۸ قطعه جوجه خروس یک روزه نژاد گوشتی انجام شد. در هر مرحله جوجه‌ها تحت شرایط محیطی استاندارد (نور- دما - رطوبت) و جیره‌ی مناسب پرورش یافتند. جوجه‌ها به

Best time to consume	Feed shape	Maximum salt	Maximum humidity	Minimum Lysine	Methionine + cysteine maximum	Maximum Methionine	Minimum phosphorus	Maximum calcium	Maximum Lipid	Maximum fiber	Minimum protein	Metabolic energy	
1-24 days	pellet	0/35	10	1/2	1/09	0/46	0/7	1/03	7	0/3±4	21	2850	(Starter)



Figure. 1: Individual cages for keeping birds with special feeder

بیهوشی استفاده شد ( Davis et al. 1979, Furuse et al. 1997). به این منظور، سر جوجه هوشیار توسط یک وسیله اکریلیک که زاویه نوک آن ۴۵ درجه می‌باشد نگه داشته و سطح جمجمه موازی با سطح میز کار بوده و یک سوراخ در کلیشه تعبیه و کلیشه بلافاصله بر روی جمجمه در ناحیه‌ی بطن راست قرار گرفت ( Van Tienhoven and Juhaz 1962). سپس با استفاده از سرنگ هامیلتون از طریق سوراخ ایجاد شده در بطن مواد مورد نظر تزریق شد. سر سوزن تنها باید به اندازه‌ی ۴ میلی‌متر در پوست و جمجمه فرو رود (Jonaidi and Noori 2012). این پروسه در جوجه‌ها استرس‌زا نمی‌باشد (Saito et al. 2005). حجم تزریقات در هر گروه ۱۰ میکرولیتر بود (Furuse et al. 1999).

داروهای مورد استفاده در این آزمایش شامل متیل آمین، SB242084 (آنتاگونیست گیرنده 5-HT<sub>2C</sub>) و PCPA (مهار کننده سنتز سروتونین مغزی) و اوانس بلو خریداری شده از شرکت سیگما بود (Sigma, USA). اوانس بلو ۰/۱ درصد در نرمال سالین ۰/۸۵ درصد به عنوان شاهد در گروه کنترل استفاده و دیگر داروهای مد نظر در آن رقیق شدند. ابتدا وزن هر جوجه ثبت و سپس جوجه‌ها به مدت سه ساعت از غذا محروم شدند. به منظور درک تداخل اثر متیل آمین با سیستم سروتونرژیک دو آزمایش طراحی شد که در هر آزمایش چهار گروه و در هر گروه ۱۲ راس جوجه قرار داشتند. تزریق داخل بطنی مغزی در ۵ روزگی جوجه انجام گردید. جهت تزریق بطنی مغزی در جوجه‌ها از سرنگ هامیلتون (Hamilton, Switzerland) و بدون



Figure 2. Hamilton Syringe



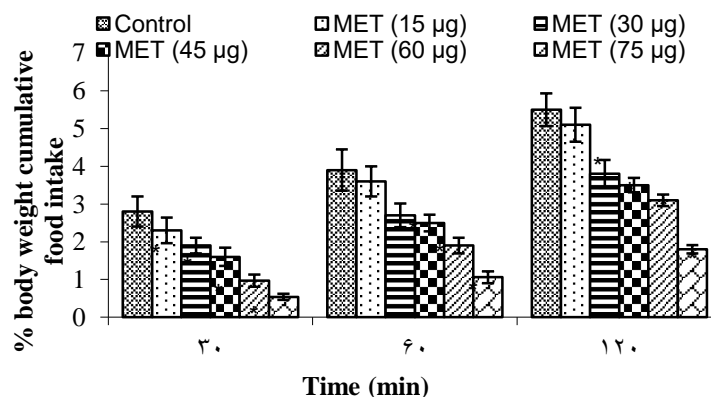
Figure 3. How the chicken head is placed in the binding acrylic device

به منظور تجزیه و تحلیل داده‌ها، نتایج حاصل از هر مرحله و برای هر دوره‌ی زمانی توسط آنالیز واریانس دو طرفه (Two way ANOVA) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته و برای بررسی سطح معنی‌داری ( $P < 0.001$ ) از تست یونفرونی استفاده گردید.

### نتایج

شواهد تحقیقاتی ما نشان داد که دریافت غذای پرندگان در مرحله‌ی اول به وسیله‌ی تزریق دوزهای مختلف متیل آمین تحت تأثیر قرار گرفت. به طوری که با افزایش دوز متیل آمین از ۳۰ میکروگرم به ۷۵ میکروگرم اخذ غذا در جوجه‌ها کاهش پیدا کرد (Figure 4). هر چند غذای دریافت شده توسط جوجه‌ها در دوز ۱۵ میکروگرم تفاوت معنی‌داری نداشت، اما اختلاف معنی‌دار در دوزهای بالاتر مشاهده گردید. همچنین این روند کاهشی در هر سه بازه‌ی زمانی ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه در مقایسه با گروه کنترل دیده شد ( $P < 0.001$ ). ضمناً اثر متیل آمین بر اخذ غذا در جوجه‌ها وابسته به دوز بود. به همین منظور برای انجام آزمایشات مراحل دو و سه از دوز ۷۵ میکروگرم متیل آمین به عنوان دوز مؤثر استفاده گردید.

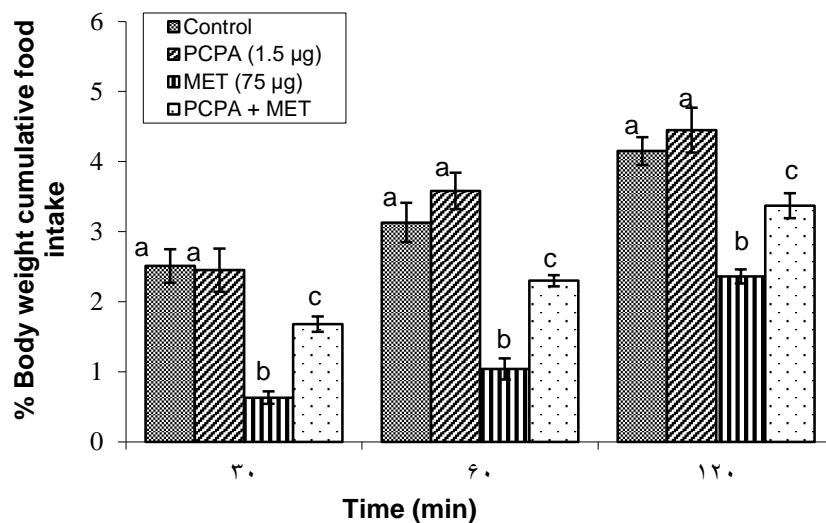
به منظور به دست آوردن دوز مؤثر متیل آمین، تزریق ICV دوزهای ۱۵، ۳۰، ۴۵، ۶۰ و ۷۵ میکروگرم متیل آمین در آزمایش اول انجام و سپس جوجه‌ها به مدت سه ساعت از خوردن غذا محروم شدند. در مرحله‌ی بعد تزریق دوز مؤثر متیل آمین (۷۵ میکروگرم)، PCPA (مهاری کننده سنتز سروتونین مغزی ۱/۵ میکروگرم) و SB242084 (آنتاگونیست گیرنده HT2C، ۱/۵ میکروگرم) و تزریق همزمان متیل آمین با دو ماده ذکر شده در گروه‌ها به صورت جداگانه انجام شد. بعد از تزریق جوجه‌ها به قفس برگردانده شده و به صورت آزاد به آب و غذا دسترسی داشتند. سپس مقدار غذای تجمعی در زمان‌های ۳۰، ۶۰ و ۱۲۰ دقیقه بعد از تزریق اندازه‌گیری شد. همچنین اخذ غذا به عنوان درصدی از وزن بدن بیان گردید تا تأثیر تفاوت وزن بین جوجه‌ها بر میزان اخذ غذا به حداقل برسد. در پایان آزمایش جوجه‌ها با اتر کشته شده و محل تزریق مورد بررسی و تنها داده‌های جوجه‌هایی که رنگ اوانس بلو در بطن جانبی بود مورد آنالیز قرار گرفت. در هر آزمایش، به گروه کنترل ( $n=12$ ) نیز ۱۰ میکرولیتر نرمال سالین حاوی اوانس بلو تزریق گردید (Furuse et al. 1999). ضمناً انتخاب دوز داروها بر اساس مطالعات مقدماتی و قبلی می‌باشد (Medeiros et al. 2005, Raimondi et al. 2007, Zendehdel et al. 2014a).



**Figure. 4** Effect of intracerebroventricular injection of methylamine (MET) at different doses on cumulative food intake (% BW) in cockerels. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. \* indicate significant differences between treatments ( $P < 0.001$ )

کنترل، دریافت غذا را به طور معنی داری در جوجه‌ها کاهش داد ( $P < 0.001$ ). قابل ذکر است که تزریق توام متیل آمین (۷۵ میکروگرم) و PCPA (۱/۵ میکروگرم) توانست هیپوفازی ناشی از تزریق متیل آمین را تضعیف کند ( $P < 0.001$ ).

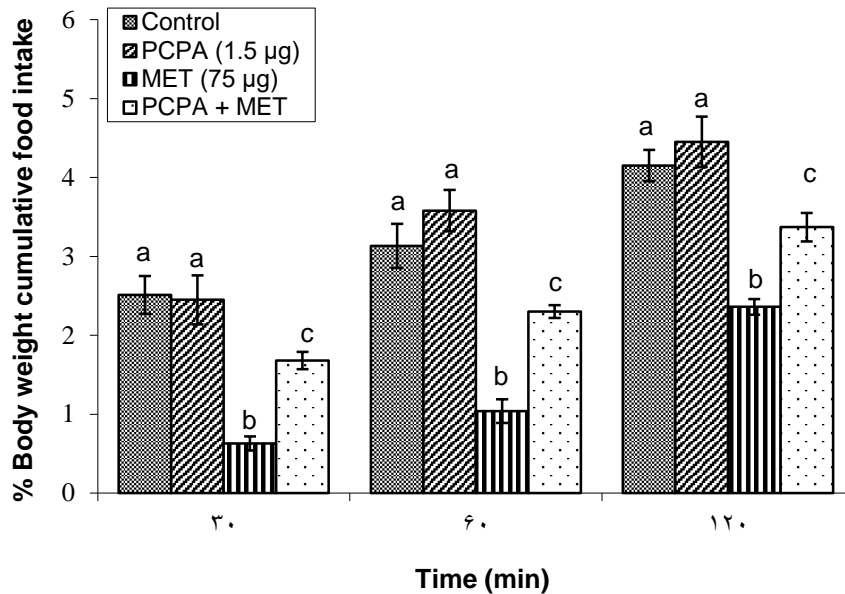
بر طبق نتایج به دست آمده از آزمایش مرحله دوم (Figure 5)، تزریق داخل بطنی مغزی PCPA (مهار کننده سنتز سروتونین مغزی، ۱/۵ میکروگرم) اثری بر اخذ غذا در پرندگان نداشت ( $P \geq 0.05$ ). در صورتی که تزریق داخل بطن مغزی متیل آمین (۷۵ میکروگرم) در مقایسه با گروه



**Figure. 5** Effects of intracerebroventricular injection of control solution, PCPA (serotonin synthesis inhibitor), methylamine (MET) and a combination of PCPA plus MET on cumulative food intake (%BW) in cockerels. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Different letters (a, b and c) indicate significant differences between treatments ( $P < 0.001$ )

گوشتی شد ( $P < 0.001$ ). تزریق توام متیل آمین (۷۵ میکروگرم) و SB242084 (۱/۵ میکروگرم) توانست به طور معنی داری اثر هیپوفازیک ناشی از تزریق متیل آمین (۷۵ میکروگرم) را در جوجه خروس‌های گوشتی تضعیف کند ( $P < 0.001$ ) (Figure 6).

در مرحله‌ی سوم و طی تزریق داخل بطنی مغزی SB242084 (آنتاگونیست گیرنده HT2C، ۱/۵ میکروگرم) نشان داده شد که این ماده اثری بر اخذ غذا در پرندگان نداشت ( $P \geq 0.05$ ). همچنین در مقایسه با گروه کنترل، تزریق داخل بطن مغزی متیل آمین (۷۵ میکروگرم) به طور معنی دار منجر به کاهش اخذ غذا در جوجه خروس‌های



**Figure. 6** Effects of intracerebroventricular injection of control solution, SB242084 (antagonist of HT<sub>2</sub>C receptor), methylamine (MET) and a combination of SB242084 plus MET on cumulative food intake (%BW) in cockerels. Data are expressed as mean  $\pm$  SEM. Different letters (a, b and c) indicate significant differences between treatments ( $P < 0.001$ )

## بحث

را به صورت وابسته به دوز در موش‌های سوری کاهش می‌دهد. این یافته‌ها گویای آن است که متیل آمین احتمالاً یک مدیاتور بی‌اشتهایی در مغز موش‌های سوری می‌باشد (Pirisino et al. 2001). هر چند این نتایج با آنچه Raimondi و همکارانش (۲۰۰۷) در رت به دست آوردند کاملاً متفاوت است. آن‌ها دریافتند که تزریق ICV متیل آمین اثر دوفازی بر روی اخذ غذا در رت‌ها دارد. به طوری که دوزهای پایین متیل آمین (۵ تا ۱۵ میکروگرم) مصرف غذا را در رت‌های گرسنه افزایش داد اما در دوز ۶۰ و ۸۰ میکروگرم هیپوفازی مشاهده گشت.

اثر سیستم سروتونینی بر کاهش و یا افزایش اشتها در موجودات مختلف بررسی گردیده است. گیرنده‌هایی از سروتونین که در تحقیقات مختلف فعالیت آن‌ها در کنترل رفتار تغذیه‌ای بررسی شده‌اند شامل: 5-HT<sub>1</sub>B، 5-HT<sub>2</sub>C و 5-HT<sub>2</sub>A و 5-HT<sub>1</sub>A می‌باشند که گیرنده‌های 5-HT<sub>2</sub>C و 5-HT<sub>1</sub>B در اکثر تحقیقات مشترک بوده و نقش آن‌ها اثبات شده است. تحریک بعضی از این گیرنده‌ها موجب کاهش مصرف غذا و بعضی دیگر موجب افزایش اخذ غذا می‌شود

مطالعه‌ی اخیر به منظور ارزیابی اثر تزریق داخل بطن مغزی (ICV) متیل آمین بر روی اخذ غذا و تداخل آن با سیستم سروتونرژیک، بر رفتار تغذیه‌ای جوجه‌های گوشتی انجام گردید. مشخص شده است که متیل آمین به عنوان یک میانجی عصبی رفتار کرده و بسیاری از اعمال فیزیولوژیک را تنظیم می‌کند (Raimondi et al, 2007). مطالعات پیش از این نشان داده‌اند که تزریق مرکزی و محیطی متیل آمین (به عنوان یک آمین اندوژن) منجر به کاهش اخذ غذا در موش‌های گرسنه‌ی نرمال، چاق و دیابتی (نوع ۲) شده است (Pirisino et al. 2004, Cioni et al. 2006). بر اساس نتایج به دست آمده از آزمایش ۱، تزریق بطن مغزی متیل آمین (۳۰ میکروگرم تا ۷۰ میکروگرم) اخذ غذای تجمعی را به طور معنی‌دار و به صورت الگوی وابسته به دوز در جوجه‌های گوشتی کاهش داد (Figure 4). این نتایج بیان‌گر آن است که متیل آمین احتمالاً به عنوان یک واسطه بی‌اشتهایی در مغز جوجه‌های گوشتی عمل می‌کند. بر اساس گزارش Pirisino و همکارانش در سال ۲۰۰۱ تزریق ICV متیل آمین اخذ غذا

از متیل آمین به واسطه‌ی رسپتور  $HT_2C$  انجام می‌شود (Figure 6). سروتونین (5-HT) از نورون‌هایی که از هسته‌های رافه پشتی مغز میانی مشتق شده و به هسته‌های مجاور بطنی و سپس به هسته‌های میانی شکمی هیپوتالاموس می‌رود و از این طریق در کنترل اخذ غذا مؤثر است (Parada et al. 1988, Inui 2000, Frantz et al. 2002). در این نواحی آمفتامین‌ها و به معنای دقیق‌تر، آنالوگ‌های 5-HT، منجر به بی‌اشتهایی و افزایش سطح خارج سلولی 5-HT می‌شوند (Leibowitz et al. 1989, Simansky 1996). بر طبق نتایج ما این احتمال وجود دارد که متیل آمین با دوز ۷۵ میکروگرم منجر به افزایش سطح خارج سلولی 5-HT گشته است. هرچند در مطالعه‌ی Raimondi و همکاران در سال ۲۰۰۷ مشخص گردید که تزریق متیل آمین با دوز ۶۰ تا ۸۰ میکروگرم در رت نتوانست سطح خارج سلولی 5-HT را افزایش دهد که این علت اختلاف را می‌توان به دلیل اختلاف در نوع حیوانات مورد آزمایش مربوط دانست (Raimondi et al. 2007). شواهدی وجود دارد که سازوکار سیستم اعصاب مرکزی برای تنظیم دریافت مواد غذایی بین پستانداران و پرندگان متفاوت است (Zendehdel and Hassanpour 2014b). به عنوان مثال، اثرات انتقال دهنده‌های عصبی مانند گرلین، لپتین و آدیپونکتین بر تنظیم رفتار تغذیه‌ای تا حدودی بین پستانداران و پرندگان متفاوت است (Zendehdel et al. 2015). با توجه به فاصله‌ی تکاملی ۳۰۰ ساله بین پستانداران و پرندگان، جای تعجب نیست که تفاوت‌های مهمی در مکانیسم سیستم اعصاب مرکزی جهت اخذ غذا یافت شده است (Novoseletsky et al. 2011). اکثر تحقیقات در مورد مکانیسم‌های تنظیم رفتار تغذیه‌ای در مدل‌های موش بوده، در حالی که تحقیقات کمی بر روی پرندگان انجام شده است. در واقع، هیچ تحقیق مشابهی برای مقایسه نتایج ما در مورد نقش واسطه‌ای متیل آمین در انتشار سروتونین در مدل پرندگان وجود ندارد. احتمالاً مکانیسم‌های تنظیم اشتها در حیوانات تا حدی متفاوت

(Fernstorm 1981). Weiss و همکاران در سال ۱۹۸۶ با تزریق سروتونین به درون هسته‌ی مجاور بطنی هیپوتالاموس، کاهش اخذ غذا در رت‌های گرسنه و کاهش زیاد اخذ غذا در رت‌های سیر مشاهده کردند (Weiss et al. 1986). Gardier و همکاران در سال ۱۹۸۹ نواحی درگیر در اخذ غذا در رت را هسته مجاور بطنی، ناحیه‌ی شکمی میانی هیپوتالاموس و ناحیه‌ی هیپوتالاموس جانبی ذکر می‌کنند (Gardier et al. 1989).

Denbow در سال ۱۹۸۳ اثر سروتونین را بر اخذ غذا در جوجه‌های لگهورن بررسی کرده و تأیید می‌کند که سروتونین اخذ غذا را در هر دو گروه جوجه‌های سیر و گرسنه به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد (Denbow et al. 1983). همین دانشمند در سال ۱۹۸۵ مراکز درگیر در کنترل مرکزی اخذ غذا را هسته‌های مغزی شامل ناحیه‌ی هیپوتالاموس جانبی، ناحیه‌ی شکمی میانی هیپوتالاموس، جسم مخطط و لوب بویایی ذکر می‌کند (Denbow et al. 1985).

Steffnes و همکاران در سال ۱۹۹۷ نشان دادند که تزریق درون بطن مغزی سروتونین در کبوترهای محروم از غذا به مدت ۲۴ ساعت موجب کاهش زیاد اخذ غذا می‌شود (Steffnes et al. 1997). در تحقیق دیگری مشاهده شد که در جوجه‌های لگهورن محروم از غذا به مدت ۲۴ ساعت تزریق درون بطن مغزی سروتونین باعث کاهش معنی‌داری در اخذ غذا می‌شود (Zendehdel et al. 2012). تفاوت به دست آمده در نتایج حاصل از تحقیق ما با دیگر تحقیقات، ممکن است به دلیل تزریق دوز پائین PCPA و SB242084 باشد. از سوی دیگر در مطالعه‌ی اخیر، ما از آنتاگونیست رسپتور سروتونینی  $HT_2C$  استفاده کرده تا متوجه شویم که آیا سیستم سروتونرژیک با متیل آمین در اخذ غذای جوجه‌های گوشتی تداخل اثر دارد یا خیر. تزریق هم زمان مهار کننده‌ی سنتز سروتونین (PCPA) با متیل آمین موجب تضعیف اثر هیپوفاژی ناشی از تزریق متیل آمین گشت (Figure 5). این مطالعه برای اولین بار در جوجه خروس‌های گوشتی نشان داد که هیپوفاژی ناشی



روشن شدن فیزیولوژی تنظیم دریافت مواد غذایی لازم است که انجام شود. بنابراین، ما معتقدیم به منظور ارزیابی تفاوت‌های احتمالی بین پرندگان و پستانداران، لازم است تحقیقات بیشتری جهت بررسی مسیرهای سیگنال دهی سلولی و مولکولی متیل آمین بر روی سیستم سروتونرژیک انجام شود.

است. این داده‌های بحث برانگیز ممکن است نتیجه روش‌های تزریق و اختلاف گونه‌ها باشد. علاوه بر این، به نظر می‌رسد انتخاب ژنتیکی برای تولید گوشت یا تخم مرغ مسیرهای عصبی مغز پرندگان را که با تنظیم اشتها مرتبط است تغییر داده است. همچنین، به نظر می‌رسد تحقیقات بیشتری در مورد سایر سیستم‌های فیزیولوژیکی برای

### تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشکده دامپزشکی تهران به دلیل در اختیار قرار دادن آزمایشگاهی جهت انجام مراحل عملی تحقیق تشکر را دارند.

### تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی ندارند.

### منابع مالی

هزینه‌های مالی این تحقیق توسط آقای دکتر منصور محزونی تأمین شده است.

### منابع

- Aznar S., Qian Z., Shah R., Rahbek B., Knudsen GM (2003). The 5-HT<sub>1A</sub> Serotonin receptor is located on calbindin- and parvalbumin containing neurons in the rat brain. *Brain Research*. Jan 3; 959(1):58-67
- Boswell T (2005) Regulation of energy balance in birds by the neuroendocrine hypothalamus. *J Poultry Science* 42(3):161-181.
- Buffoni F (1995) Semicarbazide-sensitive amine oxidases: some biochemical properties and general considerations. *Prog. Brain Reserch* 106:323-331
- Cioni L, De Siena G, Ghelardini C, Sernissi O, Alfarano C, Pirisino R, et al. (2006) Activity and expression of semicarbazide-sensitive benzylamine oxidase in a rodent model of diabetes: Interactive effects with methylamine and alpha-aminoguanidine. *European Journal of Pharmacology* 529:179-187
- Davis JL, Masuoka DT, Gerbrandt LK, Cherkin A (1979) Autoradiographic distribution of L-proline in chicks after intracerebral injection. *physiology and behavior journal* 22:693-695
- Denbow D.M, Van Krey HP, Lacy MP and Dietrick TJ (1983). Feeding, Drinking and temperature of leghorn chicks: Effects of ICV injections of biogenic amine. *physiology & behavior journal*.31(1):85-90.
- Denbow D.M (1985) Food intake in birds. *Neuroscience and Biobehavioral Journal*.9:223-232
- Denbow D.M (1989) centrally and peripherally administered bombesin decreases food intake in turkeys..*Peptides*. Mar-Apr; 10(2):275-9.
- Di Matteo V., Di Giovanni G., Ennio E. (2000). SB 242084: A selective 5-HT<sub>2C</sub> receptor antagonist. *CNS Drug Reviews* 6(3):195-205
- Fernstrom J.D. (1981). Effects of the diet on brain function. *Acta Astronaut*.8 (9-10):1035-42.
- Frantz KJ, Hansson KJ, Stouffer DG, Parsons LH (2002). 5-HT<sub>6</sub> receptor antagonism potentiates the behavioral and neurochemical effects of amphetamine but not cocaine. *Neuropharmacology*. 42: 170-180.
- Furuse M, Matsumoto M, Saito N, Sugahara K, Hasegawa S (1997) The central corticotropin-releasing factor and glucagon-like peptide-1 in food intake of the neonatal chick. *European Journal of Pharmacology*. 339:211-214.

- Furuse M, Ando R, Bungo T, Ao R, ShimoJO M, Masuda Y (1999) Intracerebroventricular injection of orexins does not stimulate food intake in neonatal chicks. *British Poultry Science*. 40:698-700
- Gardier AM, Trouvin JH, Orosco M, Nicolaidis S, Jacquot C. (1989). Effects of food intake and body weight on a serotonergic turnover index in rat hypothalamus. *Brain Research Bulletin*. 22(3):531-535.
- Gobert A., Rivet JM., LeJeune F., Newman-Tancredi A., Adhumeau- Auclair A., Nicolas JP., Cistarelli L., Melon C., Millan MJ. (2000). Serotonin receptors tonically suppress the activity of mesocortical DA ergic and adrenergic, but not serotonergic, pathways: A combined dialysis and electrophysiological analysis in the rat. *Synapse*. 36(3):205-21.
- Inui A (2000). Transgenic approach to the study of body weight regulation. *Pharmacological Reviews*. 52: 35-61.
- Jonaidi H, Noori Z (2012) Neuropeptide Y-induced feeding is dependent on GABAA receptors in neonatal chicks. *Journal of Comparative Physiology A*. 198: 827-832
- Leibowitz SF, Weiss GF, Walsh UA, Viswanath D (1989) Medial hypothalamic serotonin: role in circadian patterns of feeding and macronutrient selection. *Brain Research*. 503: 132-140.
- Medeiros MA, Costa-e-Sousa RH, Olivares EL, Cortes WS, Reis LC (2005) A reassessment of the role of serotonergic system in the control of feeding behavior. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. 77(1):103-105
- Novoseletsky N, Nussinovitch A, Friedman-Einat M (2011) Attenuation of food intake in chicks by an inverse agonist of cannabinoid receptor 1 administered by either injection or ingestion in hydrocolloid carriers. *General and Comparative Endocrinology*. 170: 522-527
- Olanrewaju HA, Thaxton JP, Dozier WA, Purswell J, Roush WB, Branton SL (2006) A review of lighting programs for broiler production. *International Journal of poultry Science*. 5(4):301-308
- Parada M, Hernandez L, Schwartz D, Hoebel BG (1988) Hypothalamic infusion of amphetamine increases serotonin, dopamine and norepinephrine. *Physiology and Behavior journal*. 44: 607-610
- Parker KE, Johns HW, Floros TG, Will MJ (2014) Central amygdala opioid transmission is necessary for increased high-fat intake following 24h food deprivation, but not following intra-accumbens opioid administration. *Behavior of Brain Research*. 260:131-138.
- Pirino R, Ghelardini C, Banchelli G, Galeotti N, Raimondi L (2001) Methylamine and benzylamine induced hypophagia in mice: modulation by semicarbazide-sensitive benzylamine oxidase inhibitors and aODN towards Kv1.1 channels. *British Journal of Pharmacology*. 134:880-886
- Pirino R, Ghelardini C, Pacini A, Galeotti N, Raimondi L (2004) Methylamine, but not ammonia, is hypophagic in mouse by interaction with brain Kv1.6 channel subtype. *British Journal of Pharmacology*. 142:381-389
- Raimondi L, Alfarano C, Pacini A, Livi S, Ghelardini C, DeSiena G and Pirino R (2007) Methylamine- dependent release of nitric oxide and dopamine in the CNS modulates food intake in fasting rats. *Brit. J. pharmacol*. 150: 1003-1110
- Saito ES, Kaiya H, Tachibana T, Tomonaga S, Denbow DM, Kangawa K, Furuse M (2005) Inhibitory effect of ghrelin on food intake is mediated by the corticotropin-releasing factor system in neonatal chicks. *Regulatory Peptides*. 125:201-208
- Simansky KJ (1996). Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behavior of Brain Research*. 73: 37-42.
- Steffens SM, Casas DC, Milanez BC, Freitas CG, Paschoalini MA, Marino-Neto J (1997). Hypophagic and dipsogenic effects of central 5-HT injections in pigeons. *Brain Research Bulletin*. 44(6):681-688
- Van Tienhoven A, Juhaz LP (1962) The chicken telencephalon, diencephalons and mesencephalon in stereotaxic coordinates. *Journal of Comparative Neurology*. 118:185-197
- Weiss S., Sebben M., Kemp DE. and Bockaert J (1986). Serotonin 5-HT1 receptors mediate inhibition of cyclic AMP production in neurons. *European Journal of Pharmacology*. 120: 227-230.
- Wynne, K., Stanley, S., McGowan, B. and Bloom, S. (2005). Appetite Control. *Journal of Endocrinology*. 184(2), 291-318.
- Zeisel SH, da Costa K (1986) Increase in human exposure to methylamine precursors of N-nitrosamines after eating fish. *Cancer Research*. 46:6136-6138
- Zendehdel M, Hamidi F, Babapour V, Mokhtarpouriani K, Mazaheri Nezhad Fard R (2012) The effect of melanocortin (Mc3 and Mc4) antagonists on serotonin-induced food and water intake of broiler cockerels. *Journal of Veterinary Science*. 13(3): 229-234.

Zendehdel M, Hasani K, Babapour V, SeyedaliMortezaei S, Khosbakht Y, Hassanpour S (2014a) Dopamine-induced hypophagia is mediated by D1 and 5HT-2c receptors in chicken. *Veterinary Research Communications*. 38:11-19.

Zendehdel M, Hassanpour S (2014b) Central regulation of food intake in mammals and birds: a review. *Neurotransmitter*. 1:1-7.

Zendehdel M, Ghashghayi E, Hassanpour S, Baghbanzadeh A, Jonaidi H (2015) Interaction Between Opioidergic and Dopaminergic Systems on Food Intake in Neonatal Layer Type Chicken. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*. doi:10.1007/s10989-015-9486-4.

Received: 04.05.2020

Accepted: 01.08.2020

## The effect of intracerebroventricular injection of methylamine on food intake and its interaction with serotonin in neonatal meat chicks

Mansour Mahzouni<sup>1\*</sup>, Vahab Babapour<sup>2</sup>, Morteza Zendehei<sup>2</sup> and Saeid Charkhkar<sup>3</sup>

<sup>1</sup> PhD Graduated of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Professor, Department of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, University of Tehran, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Professor, Department of Clinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Received: 04.05.2020

Accepted: 01.08.2020

### Abstract

Methylamine exists as an endogenous amine in the brains of birds and mammals, and on the other hand, it acts as a neuromodulator in the release of some neurotransmitters such as serotonin. The effects of methylamine have been well established in mice, but there is no evidence about the effect of methylamine on feeding behavior in poultry. So, the present study was designed to evaluate the effect of intracerebroventricular (ICV) injection of methylamine and involvement of central methylamine/serotonergic systems on feeding behavior in FD3 neonatal meat type chicks. In experiment 1, chicks were ICV injected with different doses of methylamine (15, 30, 45, 60 and 75 µg). In experiment 2, chicks received a dose of either the control solution, 75 µg methylamine, 1/5 µg PCPA (serotonin synthesis inhibitor) or a combination of methylamine plus PCPA. Experiment 3 was similar to experiment 2 except that 1/5 µg SB242084 (antagonist of HT<sub>2</sub>C receptor) was used instead of 1/5 µg PCPA, respectively. Cumulative food intake was determined until 30, 60, 120 minutes post-injection. The volume of injections in each group was 10 µl. According to the results, methylamine significantly decreased food intake in a dose dependent manner. Therefore, the effective dose of methylamine was considered to be a continuation of the 75 µg test. It was also found that the hypophagic effect of methylamine by PCPA (inhibitor of serotonin synthesis, 1.5 µg) and SB242084 (antagonist of 5-HT<sub>2</sub>C receptor, 1.5 µg) was significantly attenuated. These results suggest that methylamine has a hypophagic effect on food intake in broiler chickens, and that this reduction in methylamine-induced food intake is mediated by serotonin (a 5-HT<sub>2</sub>C receptor).

**Key words:** Methylamine, Serotonin, Food intake, Chick

---

\* **Corresponding Author:** Mansour Mahzouni, PhD Graduated of Physiology, Faculty of Veterinary Medicine, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran  
E-mail: mansourmahzouni@gmail.com



© 2020 by the authors. Licensee SCU, Ahvaz, Iran. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0 license) (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).