

## اثر تزریق مکرر هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (CRH) در هسته‌ی سنترال آمیگدال بر رفتار تغذیه‌ای در موش‌های صحرایی نر بالغ

مینا سادات ایزدی<sup>۱</sup>، مریم راداحمدی<sup>۲</sup>، مائده قاسمی<sup>۳</sup>، عاطفه رعیت‌پور<sup>۱</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (Corticotropin releasing hormone یا CRH) یک نوروپپتید مغزی مداخله‌گر در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamus-Hypophysis-Adrenal یا HPA) و یکی از عوامل مهم تنظیمی در هومئوستاز انرژی است. سنترال آمیگدال نیز از هسته‌های مؤثر در رفتارهای تغذیه‌ای است که دارای گیرنده‌ی CRH می‌باشد. از آن جایی که مطالعات پیشین، خاصیت آنوروکسیک دز منفرد CRH داخل بطنی را گزارش کردند، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر تزریق مکرر CRH در هسته‌ی سنترال آمیگدال بر رفتار تغذیه‌ای انجام شد.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی تجربی، از ۱۸ موش صحرایی نر نژاد Wistar در گروه‌های کنترل، Sham و دریافت کننده‌ی CRH استفاده گردید. تزریق CRH داخل هسته‌ی سنترال آمیگدال (Central amygdala یا CeA) به مدت ۷ روز با دز ۲ میکروگرم/کیلوگرم انجام شد. قبل از اندازه‌گیری میزان مصرف غذا، تزریق دارو و نرمال سالیین در گروه‌های مربوط انجام گرفت. در پایان، میزان غذای مصرفی در ۳ ساعت متوالی پس از طی یک دوره‌ی محرومیت غذایی ۱۸-۱۶ ساعته اندازه‌گیری گردید.

**یافته‌ها:** تزریق مکرر CRH در ساعت اول سبب افزایش معنی‌دار ( $P < 0.01$ ) میزان غذای مصرفی نسبت به گروه کنترل شد، در حالی که میزان مصرف غذا در طی ساعات دوم و سوم نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد؛ به طوری که این کاهش در ساعت سوم معنی‌دار ( $P < 0.05$ ) بود. همچنین، تزریق مکرر CRH در هسته‌ی سنترال آمیگدال منجر به افزایش کم و غیر معنی‌دار مجموع غذای مصرفی ۳ ساعته نسبت به گروه کنترل گردید.

**نتیجه‌گیری:** با توجه به روند کاهشی مصرف غذا در ساعات متوالی، به نظر می‌رسد این هسته در تغذیه، مستقل از مسیرهای عصبی سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال عمل می‌نماید.

**واژگان کلیدی:** سنترال آمیگدال، رفتار تغذیه‌ای، هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین، موش صحرایی

**ارجاع:** ایزدی مینا سادات، راداحمدی مریم، قاسمی مائده، رعیت‌پور عاطفه. اثر تزریق مکرر هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (CRH) در هسته‌ی

سنترال آمیگدال بر رفتار تغذیه‌ای در موش‌های نر بالغ. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۴): ۷۱۲-۷۰۷

### مقدمه

(Corticotropin releasing hormone یا CRH)، گرلین، لپتین، نوروپپتید Y (Neuropeptide Y یا NPY) و غیره صورت می‌گیرد (۳). بر اساس تحقیقات، غذا خوردن توسط مجموعه‌ای از مکانیسم‌های مختلف عصبی تنظیم می‌شود (۴). سنترال آمیگدال، یکی از هسته‌های مهم مغزی است که همراه با هسته‌های مرتبط با هومئوستاز انرژی نظیر هسته‌ی آکومبوس، پره‌فرون‌تال کورتکس و سیستم دوپامینرژیک مغز میانی (جزیی از سیستم پاداش) در تنظیم رفتارهای تغذیه‌ای و پاداش تأثیرگذار است (۵-۶). طی مطالعه‌ای

در سال‌های اخیر، چاقی و بیماری‌های مرتبط با آن مانند دیابت و بیماری‌های قلبی از عوامل تهدید کننده‌ی زندگی به حساب می‌آیند (۱). از این رو، در راستای یافتن اقدامات درمانی یا پیش‌گیری کننده برای حل این معضل جهانی، پژوهش‌های گسترده‌ای صورت گرفته است. مطالعات نشان داده‌اند که تنظیم وزن بدن و تغذیه توسط مدارهای متعدد نورونی در سیستم عصبی مرکزی (۲) و انواع مختلفی از پپتیدها و هورمون‌ها نظیر هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین

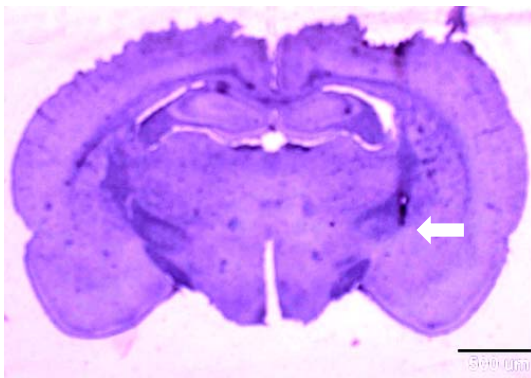
۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دکتری تخصصی فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: مریم راداحمدی

قرار گرفت. تمام شیوه‌نامه‌های آزمایشگاهی مصوب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در دستور کار قرار گرفت. انتخاب نمونه‌ها در هر گروه به طور تصادفی انجام شد. سه گروه در نظر گرفته شده برای بررسی میزان غذای مصرفی، عبارت از گروه کنترل (مداخله‌ای بر روی آن‌ها صورت نگرفت)، گروه Sham (تزریق مکرر و روزانه‌ی نرمال‌سالی‌ن درون سنترال آمیگدال) و گروه دریافت‌کننده‌ی CRH (تزریق مکرر و روزانه‌ی CRH درون سنترال آمیگدال) بودند. جهت تزریق CRH (شرکت سیگما، آمریکا) ابتدا حیوانات با تزریق داخل صفاقی کلرال‌هیدرات با دز ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم بیهوش شدند (۱۷). کانول با استفاده از دستگاه استریوتاکس در داخل هسته‌ی CeA (جلویی - عقبی ۱/۸-، میانی - جانبی ۳/۳ - خلفی - پشتی ۸/۲- میلی‌متر) به صورت یک طرفه و به اندازه‌ی ۱ میلی‌متر بالاتر از محل تزریق کاشته شد (۱۸) و موضع کانول با سیمان دندان‌پزشکی سفت گردید. برای جلوگیری از انسداد کانول از گاید یک سیم ضد زنگ داخل آن استفاده شد. برای ثابت نگه داشتن دمای بدن موش‌های صحرایی در محدوده‌ی  $36/5 \pm 0/5$  درجه‌ی سانتی‌گراد، از تشک گرم‌کننده استفاده گردید. پس از جراحی حیوانات، ۵-۳ روز دوره‌ی ریکاوری را طی کردند. سپس، تزریق CRH حل‌شده در نرمال‌سالی‌ن ۰/۹ درصد با دز ۲ میکروگرم/کیلوگرم به داخل هسته‌ی CeA انجام گرفت (۱۹). تزریق توسط پمپ تزریق با سرعت ۰/۵ میکرولیتر در ۳۰ ثانیه به مدت ۷ روز در ساعت معین بین ۸-۷ صبح صورت گرفت. نیدل تزریق ۳۰ ثانیه بعد از هر بار تزریق، از داخل هسته‌ی سنترال آمیگدال خارج می‌شد تا از بازگشت احتمالی دارو جلوگیری شود. در گروه Sham نیز تزریق حجم یکسان سالی‌ن در ساعت و مدت زمان یکسان انجام گرفت. در انتهای آزمایش‌ها، مغز موش‌های صحرایی از مجموعه خارج گردید و در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. پس از تثبیت بافت، برش‌های ۶۰ میکرونی تهیه شد که جهت بررسی محل کانول مورد استفاده قرار گرفت (شکل ۱).



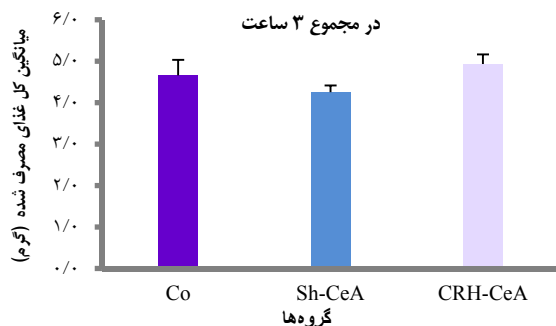
شکل ۱. نمای هیستولوژیک از محل قرارگیری کانول در بالای هسته‌ی سنترال آمیگدال

مشاهده شد که بعد از یک دوره ناشتا بودن، نورون‌های سروتونینی موجود در سنترال آمیگدال، بلافاصله بعد از این که حیوان در معرض غذا قرار گرفت، فعالیت خود را به طور سریع افزایش می‌دهند و بنابراین، میزان غذای مصرفی را به سرعت زیاد می‌کنند (۷). از طرفی، CRH به عنوان نوروترانسمیتر یا نورومدولاتور در قسمت‌های مختلف سیستم عصبی نظیر سنترال آمیگدال (Central amygdala یا CeA)، پره‌فونتال کورتکس، هیپوتالاموس جانبی و بسیاری از مناطق دیگر سیستم اعصاب مرکزی فعالیت می‌کند (۸) و گزارش شده است که این هورمون، نقش مهمی را در تنظیم تغذیه و هومئوستاز انرژی ایفا می‌کند (۹). برای مثال، رهایش CRH در هسته‌ی قوسی هیپوتالاموس، منجر به مهار نورون‌های ترشح‌کننده‌ی نوروپپتید Y در این هسته و در نتیجه، سرکوب مصرف غذا می‌شود (۱۰) و با تزریق داخل بطنی CRH، باعث کاهش مصرف غذا می‌گردد (۸). از طرفی، غذا خوردن، رهایش CRH در سنترال آمیگدال را افزایش می‌دهد (۱۱). همچنین، Jochman و همکاران عنوان کردند که تزریق تک دز CRH اگر روزی در بازولترال آمیگدال از طریق گیرنده‌ی CRH1، مصرف غذا را کاهش می‌دهد؛ در حالی که تزریق آن در سنترال آمیگدال، رفتار تغذیه‌ای را تغییر نمی‌دهد (۱۲). Fekete و همکاران نیز عنوان نمودند که افزایش بیان گیرنده‌ی CRH در آمیگدال، منجر به اثرات آنورکسی و در نهایت، کاهش مصرف غذا می‌شود (۱۳). از این رو، یکی از هسته‌های مرتبط با ترانسمیشن CRH، سنترال آمیگدال است (۱۴-۱۵). بنابراین، اگر چه مکانیسم دریافت غذا توسط گیرنده‌های CRH به خصوص در سنترال آمیگدال هنوز مشخص نیست، اما در مجموع، مطالعات نشان می‌دهند که سنترال آمیگدال با دریافت مدارهای مستقیم و غیر مستقیم از هیپوتالاموس در تنظیم فرایندهای تغذیه‌ای مؤثر است (۱۶). لذا با در نظر گرفتن اهمیت سنترال آمیگدال در تنظیم رفتارهای تغذیه، وجود گیرنده‌های فراوان CRH در این منطقه و ناشناخته بودن مکانیسم‌های عصبی مربوط به CRH، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات احتمالی تزریق مکرر CRH در سنترال آمیگدال بر تغییرات رفتار تغذیه‌ای انجام شد.

## روش‌ها

**حیوانات آزمایشگاهی:** در این مطالعه‌ی تجربی، سه گروه (n = ۶) موش صحرایی نر نژاد Wistar با میانگین وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم از مؤسسه‌ی انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. حیوانات از یک هفته قبل از انجام مطالعه، در لانه‌ی حیوانات گروه فیزیولوژی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان در شرایط نوری ۱۲ ساعت تاریکی، ۱۲ ساعت روشنایی و با درجه‌ی حرارت  $23 \pm 2$  درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند. آب و غذا به آزادی در محل نگهداری حیوانات در اختیار آن‌ها

همچنین، تزیق مکرر CRH در هسته‌ی سنترال آمیگدال، منجر به افزایش غیر معنی‌دار کل غذای مصرفی ۳ ساعته نسبت به گروه کنترل گردید (شکل ۳).



شکل ۳. میانگین کل غذای مصرف شده در مجموع ۳ ساعت اندازه‌گیری شده. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده‌اند. Co: گروه کنترل، Sh-CeA: گروه CRH-CeA. Sham: گروه دریافت کننده هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (CRH) داخل سنترال آمیگدال  
CeA: Central amygdal  
CRH: Corticotropin releasing hormone

### بحث

مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثر تزیق مکرر CRH داخل هسته‌ی سنترال آمیگدال بر میزان تغذیه‌ی ۳ ساعته به طور جداگانه و مجموع تغذیه‌ی ۳ ساعته انجام شد تا اثر تزیق مکرر CRH در هسته‌ی CeA بر میزان مصرف غذا مشخص گردد.

طبق نتایج تحقیق حاضر، میزان مصرف غذا در اثر تزیق مکرر CRH در ساعت اول افزایش و در طی ساعات دوم و به خصوص ساعت سوم پس از محرومیت از غذا، نسبت به گروه کنترل کاهش نشان داد. البته، نتایج نشان دادند که تزیق مکرر CRH در هسته‌ی سنترال آمیگدال، منجر به بروز روند کاهشی مصرف غذا در ساعات متوالی گردید، اما تزیق این هورمون، در نهایت سبب افزایش کم و غیر معنی‌داری در مجموع غذای مصرفی ۳ ساعته نسبت به گروه کنترل گردید و به نوعی، از افزایش کل میزان تغذیه مانع کرد. در این راستا، مکانیسم‌های مختلفی ممکن است در طی ساعات متفاوت مصرف غذا دخالت داشته باشند.

یافته‌های تحقیقات مختلف در این زمینه نیز متفاوتند. Zhang و همکاران نیز نشان دادند که غذا خوردن، رهایش CRH در سنترال آمیگدال را افزایش می‌دهد (۱۱). CRH در خارج هیپوتالاموس مانند هسته‌ی سنترال آمیگدال خود قادر است فعالیت سیستم سرتونرژیک و آدرنرژیک را فعال نماید و از این طریق بر محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (Hypothalamus-Hypophysis-Adrenal) یا HPA تأثیر بگذارد (۲۰). بنابراین، احتمال آن وجود دارد که در طی

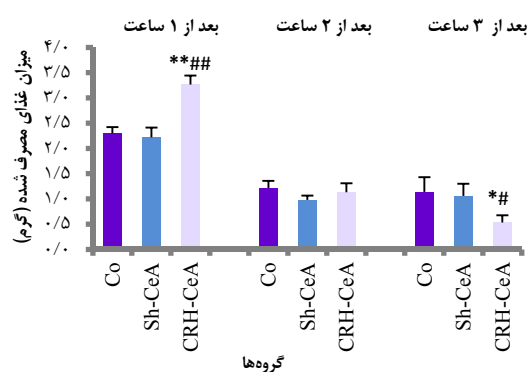
تعیین میزان غذای مصرفی: پس از ۷ روز تزیق روزانه‌ی CRH، در روز هفتم حیوانات به مدت ۱۸-۱۶ ساعت در قفس‌های مجزای مخصوص قرار گرفتند. حیوانات در این مدت از غذا محروم بودند، اما به آب کافی دسترسی داشتند.

قبل از اندازه‌گیری میزان مصرف غذا، تزیق دارو و نرمال سالیین در گروه‌های مربوط انجام گرفت. سپس، حیوانات در قفس‌های آماده شده دارای غذا با میزان معلوم قرار گرفتند. پس از طی هر یک ساعت، حیوان از هر قفس به قفس مشابه دیگری منتقل می‌گردید و میزان غذای باقی مانده در قفس اندازه‌گیری می‌شد. سپس، میزان غذای مصرفی محاسبه گردید. این روند برای ۳ ساعت متوالی تکرار شد.

آنالیز آماری: نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده‌اند. نتایج به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) و روش آماری ANOVA همراه با آزمون تعقیبی Least significant difference (LSD) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $P < 0/05$  به عنوان معنی‌دار بودن تفاوت‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

میزان دریافت غذا در ساعت اول بعد از تزیق CRH نسبت به گروه‌های کنترل و Sham، به طور معنی‌داری ( $P < 0/01$ ) افزایش یافت. در حالی که میزان مصرف غذا در طی ساعات دوم و سوم نسبت به گروه کنترل و Sham کاهش نشان داد؛ به گونه‌ای که این کاهش در ساعت سوم به صورت معنی‌داری قابل مشاهده بود ( $P < 0/05$ ) (شکل ۲).



شکل ۲. میانگین میزان غذای مصرف شده در ساعات اول، دوم و سوم پس از طی دوره‌ی آزمایش. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده‌اند.  $P < 0/01$  در مقایسه با گروه کنترل،  $###P < 0/01$  در مقایسه با گروه Sham،  $P < 0/05$  و  $*P < 0/05$  در مقایسه با گروه کنترل و Sham. Co: گروه کنترل، Sh-CeA: گروه Sham، CRH-CeA: گروه دریافت کننده‌ی هورمون آزاد کننده‌ی کورتیکوتروپین (CRH) داخل سنترال آمیگدال  
CeA: Central amygdal  
CRH: Corticotropin releasing hormone

به هسته‌های قوسی و هیپوتالاموس جانبی به عنوان هسته‌های مؤثر در تغذیه، منجر به اعمال اثرات آناروکتیک (۲۷) و سرکوب تغذیه (۴) می‌گردند. این احتمال وجود دارد که شاید با توجه به وجود گیرنده‌ی CRH در سنترال آمیگدال، تزریق مکرر CRH قادر به فعال کردن مدارهای نورونی پیش‌گفته بوده باشد و به احتمال زیاد، این مکانیسم‌ها توجیه‌کننده‌ی رفتار تغذیه‌ای دیده شده در ساعت دوم می‌باشند که نیاز به بررسی دارند.

پژوهشی دیگر نیز نشان داد که افزایش بیان گیرنده‌ی CRH در آمیگدال، منجر به اثرات آنورکسی و در نهایت کاهش مصرف غذا می‌شود (۱۳). از این رو، مکانیسم احتمالی دیگر جهت کاهش مصرف غذا پس از ساعت ابتدایی شاید مربوط به تغییرات تنظیمی گیرنده‌ی CRH در سنترال آمیگدال و یا وساطت مسیرهای نورونی با مدت زمان ماندگاری کم سیستم کاتکول آمینی آدرنژیک و دوپامینژیک باشد.

اگر چه دیگر نتایج نشان دادند که در گروه آزمایشی تزریق مکرر CRH در هسته‌ی سنترال آمیگدال منجر به افزایش کم و غیر معنی‌داری در مجموع غذای مصرفی ۳ ساعته نسبت به گروه کنترل گردید، اما با توجه به این که روند کاهشی مصرف غذا در ساعات متوالی به شدت مشاهده شد، به نظر می‌رسد این هسته در فرایند کل تغذیه، مستقل از مسیرهای عصبی سیستم محور HPA عمل نماید و ممکن است در صورت تکرار تزریق CRH در زمان طولانی‌تر، منجر به کاهش تغذیه نیز گردد.

در مجموع، از مطالعه‌ی حاضر می‌توان نتیجه گرفت که تزریق مکرر CRH در هسته‌ی سنترال آمیگدال، منجر به افزایش مصرف غذا در ساعت اول و کاهش مصرف در طی ساعت دوم و به خصوص ساعت سوم پس از محرومیت از غذا می‌گردد. همچنین، هر چند روند کاهشی مصرف غذا در ساعات متوالی مشاهده شد، اما به هر حال، تزریق مکرر CRH منجر به افزایش نامحسوس در کل غذای مصرفی سه ساعته نسبت به گروه کنترل گردید. از این رو، بر اساس نتایج به دست آمده در این پژوهش، پیشنهاد می‌شود در تحقیقات آتی، تزریق دزهای مختلف CRH با مدت زمان بیشتر در سنترال آمیگدال، به عنوان یکی از هسته‌های کلیدی در تغذیه و سیستم پاداش مورد بررسی قرار گیرد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۵۳۵۹ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با حمایت‌های معاونت پژوهشی این دانشگاه به انجام رسید. از این‌رو، مراتب تشکر از این دانشگاه اعلام می‌گردد.

ساعت اول سنجش، CRH تزریقی در سنترال آمیگدال سبب افزایش فعالیت نورون‌های سروتونینی و افزایش فعالیت تغذیه‌ای شده باشد. همچنین، طبق مطالعات، تزریق CRH می‌تواند تنظیم‌کننده‌ی رفتارهای مرتبط با ترشح دوپامین باشد (۲۱) که نقش به‌سزایی در فعالیت‌های مربوط به مصرف غذا دارند (۲۲).

سنترال آمیگدال، از طریق ارسال نورون‌های CRH، گلوتاماتی و دوپامینی با ناحیه‌ی تگماتوم شکمی (یکی از مراکز مؤثر در سیستم پاداش)، در ارتباط است (۲۳). یافته‌ها نشان می‌دهد فعالیت نورون‌های CRH، ترشح دوپامین در ناحیه‌ی تگماتوم شکمی را نیز افزایش می‌دهند (۲۴) و از این رو، سبب افزایش مصرف غذا می‌شوند. Iemolo و همکاران نیز عنوان نمودند که قطع غذای حیوان می‌تواند منجر به افزایش بیان CRH در سنترال آمیگدال شود (۱۴). از آن جایی که قطع طولانی‌مدت غذا باعث افزایش چشمگیر مصرف، طی ساعت اولیه‌ی مواجهه با غذا می‌شود، در طی ساعت اولیه، میزان بیان CRH در سنترال آمیگدال (۱۴) و سطح دوپامین مغزی به عنوان نوروترانسمیتر مؤثر در تغذیه و پاداش (۲۵)، به شدت افزایش می‌یابد که منجر به خوردن بیش از حد می‌شود، اما بعد از صرف غذا، سطح CRH به سطح کنترل باز می‌گردد (۱۴).

بنابراین، فعالیت CRH در سنترال آمیگدال به عنوان کلید تغییرات سطح دوپامین سیستم پاداش، می‌تواند میزان غذای مصرفی را در حیوانات، تحت کنترل قرار دهد و سبب افزایش میزان مصرف غذا گردد. بنابراین، می‌توان چنین استنباط کرد که دوره‌ی شبانه‌ی ناشتا و محرومیت از غذا، باعث پرخوری و افزایش مصرف غذا در اولین ساعت پس از طی دوره‌ی قطع غذا شده است. از طرفی، سنترال آمیگدال، یکی از اجزای مهم مدار پیچیده‌ی آمیگدال-هیپوتالاموس به ویژه مرتبط با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال به حساب می‌آید (۱۶). از آن جایی که تزریق مکرر CRH در داخل هسته‌ی پاراونتریکولار به منزله‌ی ایجاد شرایط استرس مداوم و افزایش فعالیت این محور عمل می‌نماید و سبب افزایش مصرف غذا در ساعت اول می‌گردد (۲۶)، این احتمال می‌رود که در طی ساعت اول، مکانیسمی مشابه در سنترال آمیگدال نیز رخ دهد.

دیگر یافته‌ی این تحقیق، کاهش مصرف غذا در طی ساعت دوم و به خصوص ساعت سوم بود که نشانگر احتمال کنترل سنترال آمیگدال با مکانیسم‌های متفاوت بر تغذیه می‌باشد. طبق مطالعات، نورون‌های هسته‌ی پارابراکیال با انتقال پیام به نورون‌های پروتئین کیناز سی‌دلتا (Protein kinase C delta یا PKC $\delta$ ) و فعال کردن این نورون‌ها در سنترال آمیگدال و به دنبال آن ارسال پیام‌های مهارتی

## References

- Chen Y. Regulation of food intake and the development of anti-obesity drugs. *Drug Discov Ther* 2016; 10(2): 62-73.
- Farr OM, Li CS, Mantzoros CS. Central nervous system regulation of eating: Insights from human brain imaging. *Metabolism* 2016; 65(5): 699-713.
- Sobrino CC, Perianes CA, Puebla JL, Barrios V, Arilla FE. Peptides and food intake. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 58.
- Cai H, Haubensak W, Anthony TE, Anderson DJ. Central amygdala PKC-delta(+) neurons mediate the influence of multiple anorexigenic signals. *Nat Neurosci* 2014; 17(9): 1240-8.
- Baxter MG, Murray EA. The amygdala and reward. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(7): 563-73.
- Lee HJ, Gallagher M, Holland PC. The central amygdala projection to the substantia nigra reflects prediction error information in appetitive conditioning. *Learn Mem* 2010; 17(10): 531-8.
- Douglass AM, Kucukdereli H, Ponserra M, Markovic M, Grundemann J, Strobel C, et al. Central amygdala circuits modulate food consumption through a positive valence mechanism. *bioRxiv* 2017: 145375.
- Kovacs KJ. CRH: The link between hormonal, metabolic- and behavioral responses to stress. *J Chem Neuroanat* 2013; 54: 25-33.
- Richard D, Huang Q, Timofeeva E. The corticotropin-releasing hormone system in the regulation of energy balance in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(Suppl 2): S36-S39.
- Sominsky L, Spencer SJ. Eating behavior and stress: a pathway to obesity. *Front Psychol* 2014; 5: 434.
- Zhang Q, Li H, Guo F. Amygdala, an important regulator for food intake. *Frontiers in Biology* 2011; 6(1): 82-5.
- Jochman KA, Newman SM, Kalin NH, Bakshi VP. Corticotropin-releasing factor-1 receptors in the basolateral amygdala mediate stress-induced anorexia. *Behav Neurosci* 2005; 119(6): 1448-58.
- Fekete EM, Inoue K, Zhao Y, Rivier JE, Vale WW, Szucs A, et al. Delayed satiety-like actions and altered feeding microstructure by a selective type 2 corticotropin-releasing factor agonist in rats: intra-hypothalamic urocortin 3 administration reduces food intake by prolonging the post-meal interval. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32(5): 1052-68.
- Iemolo A, Blasio A, St Cyr SA, Jiang F, Rice KC, Sabino V, et al. CRF-CRF1 receptor system in the central and basolateral nuclei of the amygdala differentially mediates excessive eating of palatable food. *Neuropsychopharmacology* 2013; 38(12): 2456-66.
- Gilpin NW. Corticotropin-releasing factor (CRF) and neuropeptide Y (NPY): Effects on inhibitory transmission in central amygdala, and anxiety- and alcohol-related behaviors. *Alcohol* 2012; 46(4): 329-37.
- Petrovich GD, Gallagher M. Amygdala subsystems and control of feeding behavior by learned cues. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 985: 251-62.
- Hosseini N, Nasehi M, Radahmadi M, Zarrindast MR. Effects of CA1 glutamatergic systems upon memory impairments in cholestatic rats. *Behav Brain Res* 2013; 256: 636-45.
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5<sup>th</sup> ed. Amsterdam; Boston: Elsevier Academic Press; 2005.
- Glowa JR, Barrett JE, Russell J, Gold PW. Effects of corticotropin releasing hormone on appetitive behaviors. *Peptides* 1992; 13(3): 609-21.
- Anthenelli RM. Focus on: Comorbid mental health disorders. *Alcohol Res Health* 2010; 33(1-2): 109-17.
- Djouma E, Card K, Lodge DJ, Lawrence AJ. The CRF1 receptor antagonist, antalarmin, reverses isolation-induced up-regulation of dopamine D2 receptors in the amygdala and nucleus accumbens of fawn-hooded rats. *Eur J Neurosci* 2006; 23(12): 3319-27.
- Anderberg RH, Anefors C, Bergquist F, Nissbrandt H, Skibicka KP. Dopamine signaling in the amygdala, increased by food ingestion and GLP-1, regulates feeding behavior. *Physiol Behav* 2014; 136: 135-44.
- Juarez B, Han MH. Diversity of dopaminergic neural circuits in response to drug exposure. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41(10): 2424-46.
- George O, Le MM, Koob GF. Allostasis and addiction: role of the dopamine and corticotropin-releasing factor systems. *Physiol Behav* 2012; 106(1): 58-64.
- Cameron JD, Chaput JP, Sjodin AM, Goldfield GS. Brain on Fire: Incentive salience, hedonic hot spots, dopamine, obesity, and other hunger games. *Annu Rev Nutr* 2017. [Epub ahead of print].
- Richard D, Baraboi D. Circuitries involved in the control of energy homeostasis and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity. *Treat Endocrinol* 2004; 3(5): 269-77.
- Sweeney P, Yang Y. Neural Circuit Mechanisms Underlying Emotional Regulation of Homeostatic Feeding. *Trends Endocrinol Metab* 2017; 28(6): 437-48.

## Effect of Repeated Administration of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in Central Amygdala Nucleus on Feeding Behavior in Adult Male Rats

Mina Sadat Izadi<sup>1</sup>, Maryam Radahmadi<sup>2</sup>, Maedeh Ghasemi<sup>3</sup>, Atefeh Rayatpour<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Corticotrophin-releasing hormone (CRH) is one of the interventional neuropeptides in the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and one of the important regulatory factors in energy homeostasis. Central amygdala (CeA) is one of the effective factors on feeding behaviors, which has CRH receptors. Previous studies showed that the intracerebroventricular administration of a single dose of CRH had anorectic effect. Therefore, this study investigated the effect of repeated administration of CRH on feeding behavior.

**Methods:** Eighteen male Wistar rat were divided to control, sham and CRH treated groups. CRH (2 µg/kg) was administrated into the central amygdala (CeA) for 7 days. Before measuring the food intake, the injection of the drug and saline were done for related groups. The food consumption was measured for three consecutive hours, after a period of deprivation about 16-18 hours.

**Findings:** Repeated CRH administration significantly increased the food intake at the first hour ( $P < 0.01$ ) whereas, the food intake decreased compared to control group during the second and third hours which was significant at the third hour ( $P < 0.05$ ). In addition, repeated administration of CRH in the CeA caused a slight and insignificant increase in total food intake during three-hour consumption compared to control group.

**Conclusion:** Given the downward trend of food intake in consecutive hours, it seems that the CeA nucleus affects food intake likely independent of HPA axis.

**Keywords:** Central amygdala, Feeding behavior, Corticotropin-releasing hormone, Rats

**Citation:** Izadi MS, Radahmadi M, Ghasemi M, Rayatpour A. Effect of Repeated Administration of Corticotropin-Releasing Hormone (CRH) in Central Amygdala Nucleus on Feeding Behavior in Adult Male Rats. J Isfahan Med Sch 2017; 35(434): 707-12.

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- PhD of Physiology, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Maryam Radahmadi, Email: m\_radahmadi@med.mui.ac.ir