



مقاله پژوهشی"

ارزیابی عملکرد بتا آدرنرژیک آگونیست تئوفیلین در کاهش التهاب بر متابولیت‌های خونی و صفات کیفی تخم مرغ در مرغ تخمگذار در اواخر دوره تولید

زربخت انصاری پیرسراei^۱, علی هاتفی^۲, احمد زارع شحنه^۳ و حمید دلدار^۴

۱- دانشیار، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، (نویسنده مسؤول: z.ansari@sanru.ac.ir)

۲- پژوهشگر پسادکتری فیزیولوژی دام، گروه علوم دامی، دانشگاه تهران

۳- استاد، گروه علوم دامی، دانشگاه تهران

۴- دانشیار، دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۲/۲۸ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۱۸

صفحه: ۱۱۴ تا ۱۲۱

چکیده مبسوط

مقدمه و هدف: از آنجایی که پدیده التهاب به عنوان یکی از چالش‌های قابل توجه در بخش‌های مختلف صنعت دامپروری عنوان می‌شود، بنابراین این پژوهش با هدف ارزیابی راهکار التهابی مهارکننده فسفودی استراز (PDE) تئوفیلین روی برخی از ویژگی‌های تولیدی در مرغ تخمگذار در اوخر دوره تولید (شدت التهاب مزمن تخدمانی) به دلیل تخمگذار مسن افزایش می‌باشد، ویژگی‌های کیفی تخم مرغ و ارزیابی‌های بافت‌شناسی اینفاندیبولوم صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: پژوهش در قالب طرح کاملاً تصادفی، در یک دوره حدود ۴ هفته‌ای، با استفاده از ۲۴ قطعه مرغ تخمگذار سویه‌های لاین W-36 (مسن‌تر از ۹۰ هفته) انجام شد. پرنده‌ها به طور تصادفی به دو تیمار (شامل یک سطح با غلظت ۳ میلی گرم به ازای وزن زنده بدنش به صورت خوارکی و تیمار شاهد) با ۳ تکرار در هر تیمار و ۴ پرنده در هر تکرار تقسیم شدند. درصد تخمگذاری، میانگین وزن تخم مرغ، میانگین وزن تخم مرغ ضریب تبدیل غذایی محاسبه شدند. تخم مرغ به صورت تصادفی و به طور هفتگی جمع آوری شد و نسبت وزن پوسته به وزن تخم مرغ، ضخامت پوسته تخم مرغ، وزن مخصوص تخم مرغ، واحد هاو و شاخص زرده اندازه‌گیری شد. برای اندازه‌گیری گلوبک، تری گلیسرید و کلسترول خون، خونگیری از رگ بال انجام شد. در پایان دوره پژوهش، مرغ‌ها کالبدشکافی شده و وضعیت ظاهری تخدمان و تومورهای تخدمانی بررسی شد. همچنین پس از ارزیابی ظاهری فولیکول‌ها، از بافت نزدیکترین ناحیه اینفاندیبولوم به تخدمان نمونه برداری شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که علیرغم عدم معنی داری در وزن زنده بدنش در مصرف خوارک روزانه ($p < 0.05$)، استفاده از مهارکننده PDE تئوفیلین سبب افزایش قطر فولیکول پیش تخمک (F1) شد ($p \leq 0.05$). در میان ویژگی کیفی تخم مرغ به عنوان شاخصی از اثرات ضد التهابی بر عملکرد اویداکت، ارتفاع سفیده، واحد هاو و ضخامت پوسته در پرنده‌گان تحت تأثیر تئوفیلین افزایش معنی داری ($p < 0.05$) پیدا کردند. مکمل سازی تئوفیلین سبب افزایش تری گلیسرید خون در پرنده‌گان تحت تیمار شاهد، استفاده از تئوفیلین توانست سبب بهبود ویژگی‌های ضد التهابی بافت شناسه، اویداکت توسط افزایش پایداری مژک‌های اپتیلیا اینفاندیبولوم شود.

نتیجه‌گیری: مکمل سازی PDE تئوفیلین می‌تواند سبب بهبود نسبی برخی از ویژگی‌های تولیدی و به دلیل ایجاد اثرات ضد التهابی در اویداکت، سبب بهبود برخی از شاخص‌های کیفی تخم مرغ شود.

واژه‌های کلیدی: التهاب، درصد تخمگذاری، ضخامت پوسته، مرغ تخمگذار، تئوفیلین

تخمگذار می‌گردد. بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که بروز و گسترش التهاب تا چه حد می‌تواند سبب کاهش کمیت و کیفیت تخم مرغ در مرغان تخمگذار پر تولید شود (۶، ۲۷، ۳۱). از مطالب بیان شده این نتیجه حاصل می‌شود که می‌توان از طریق کنترل التهاب (که سبب تحریک برخی از مسیرهای التهابی مؤثر در تخمگذاری می‌شود) بازده تولیدی در مرغ‌های تخمگذار را بهبود بخشدید.

در طی سال‌های اخیر راهکارهای مختلفی به منظور مهار اثرات التهابی در دستگاه تولید مثلی در مرغ تخمگذار مورد ارزیابی قرار گرفته است که از این میان می‌توان به استفاده از منابع چربی امگا-۳ مثل روغن ماهی و بذر کتان، داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی مثل آسپرین، ویتامین E و سلنیوم اشاره کرد (۱۰، ۳۰، ۳۲). با وجود این، استفاده از راهکارهای بیان شده به دلیل زمان بردن و یا ایجاد اثرات جانبی اغلب نتوانسته‌اند آن گونه که باید نظر تولیدکننده تخم مرغ جهت فائق آمدن بر چالش التهاب در گله‌های تولیدی خود را جلب نمایند با وجود راهکارهای بیان شده، می‌توان از سایر روش‌های رایج در درمان بیماری‌هایی با منشأ التهاب بهره جست. بنابراین، شناخت چنین بیماری‌هایی و ارزیابی

مقدمه
استفاده از فن آوری‌های ژنتیکی و بهبود نژادی سهم بسزایی در افزایش بازده تولید به ویژه در صنعت دامپروری ایفا کرده است؛ به طوری که شاهد بهبود ژنتیکی در تولید شیر گاو و تخم مرغ بوده‌ایم. با این وجود، این بهبود ژنتیکی نتوانست مانع از بروز اثرات جانبی فیزیولوژیک در حیوانات اهلی شود؛ به طوری امروزه شاهد بروز افزایش نرخ التهاب در دستگاه تولید مثل پرنده‌گان ماده اهلی اصلاح نژاد شده در مقایسه با پرنده‌گان بومی هستیم. بخش بزرگی از این التهاب، ناشی از افزایش نرخ تخمگذاری و تخمگذاری به واسطه بهبود بازده تولیدی تخم مرغ است؛ به طوری که به وضوح شاهد بروز عوارض التهابی از قبیل فراوانی تومورهای تخدمانی در حفره شکمی، و تغییر در عملکرد تخدمان و لوله رحمی در مرغ‌های تخمگذار پر تولید هستیم تا آنچایی که به همین واسطه تقریباً در هفته‌های ۶۰ تولیدی بازده تولید تخم مرغ در مرغ‌های اصلاح نژاد شده کاهش می‌باشد (۱۱، ۲۲، ۳۳). علاوه بر این، افزایش التهاب در لوله رحمی سبب کاهش سفیده تولیدی در این بخش می‌شود که متعاقباً سبب کاهش کیفیت تخم مرغ تولیدی در این گونه از مرغان

بدن به صورت خوارکی در اختیار این گروه قرار گرفت. میانگین وزن مرغ‌های انتخاب شده ۱۴۴۰ گرم و میانگین تولید تخم مرغ در گله مورد انتخاب حدود ۶۱ درصد و حداقل ۶۸ و ۵۸ درصد در ۴ هفته منتهی به روز انتخاب و حداقل آن ۶۸ و ۵۸ درصد در ۴ هفته منتهی به روز انتخاب بود. تمامی این خوارک مورد استفاده از بر اساس جیره تهیه شده برای گله تجاری ایستگاه تهیه شد و در طول این مدت ۴ هفته به صورت آزاد (ad libitum) در اختیار گله قرار می‌گرفت (جدول ۱). لازم به ذکر است که به منظور افزایش دقت در مکمل‌سازی این بنا آگونیست، پیش مخلوطی از این دارو با استفاده از گلوتون ذرت تهیه و پیش از استفاده از خوارک‌هی و عده صبح در اختیار مرغ‌های تیمار تئوفیلین قرار می‌گرفت.

طی این دوره، برای محاسبه فراستجه‌هایی چون درصد تخمگذاری بر اساس شاخص روز مرغ (Hen day)، میانگین وزن تخم مرغ تولیدی، میانگین خوارک مصرفی روزانه و ضریب تبدیل غذایی، تمامی تخم‌های تولید شده شمارش و هر یک با ترازوی با دقت ۰/۰۱ گرم توزین شدند و پس ماند خوارک نیز به طور هفتگی اندازه‌گیری شد و بر اساس روابط رایج (۲۸) شاخص‌هایی چون درصد تخمگذاری، میانگین وزن تخم مرغ، میانگین وزن تخم مرغ ضریب تبدیل غذایی محاسبه شدند. همچنین به منظور اندازه‌گیری شاخص‌هایی چون نسبت وزن پوسته به وزن تخم مرغ، واحد هاو، شاخص زرده (بر اساس روابط رایج (۲۸)، به طور هفتگی جمع‌آوری تخم مرغ به صورت تصادفی انجام شد. برای اندازه‌گیری وزن و ضخامت پوسته، تخم مرغ‌ها به دقت شکسته شده و پوسته‌ها به خوبی شسته و به مدت ۴۸ ساعت در داخل آون با دمای ۶۵ درجه قرار داده شد. پس از سرد شدن پوسته‌ها وزن آنها با ترازوی با دقت ۰/۰۱ گرم به دست آمد و برای اندازه‌گیری ضخامت پوسته از سه قسمت پوسته تخم مرغ بوسیله دستگاه کولیس مخصوص با دقت ۰/۰۰۱ میلی‌متر ضخامت پوسته اندازه‌گیری شد. میانگین این مقادیر محاسبه و به عنوان ضخامت پوسته ثبت شد. برای تعیین کیفیت سفیده تخم مرغ، هر روز تخم مرغ‌ها وزن و شکسته شد و با استفاده از ارتفاع سنج، ارتفاع سفیده غلیظ اندازه‌گیری و طبق رابطه واحد هاو محاسبه شد (۲۸). برای بررسی متابولیت‌های گلوکز، تری گلیسرید و کلسیرون، در ابتدا و انتهای دوره مکمل‌سازی از رگ بال حیوانات خونگیری شد و سرم خون این پرندگان پس از استحصال تا زمان اندازه‌گیری متابولیت‌ها در دمای -۲۰ نگه داری شدند. این متابولیت‌ها توسط روش طیف سنجی آزمون-کرج- ایران) در آزمایشگاه پاتولوژیک دکتر نجفیان کرج صورت پذیرفت. در پایان دوره آزمایش مرغ‌ها کالبدشکافی شده و شاخص‌های ظاهری چون: وضعیت ظاهری تخمدان (دسته‌بندی فولیکول‌ها بر اساس روش گلبرت و همکاران ۱۹۸۳)، تومورهای تخمدانی بر اساس روش آرسبرگر و همکاران ۲۰۱۰ صورت پذیرفت (۴، ۱۲، ۳۴). همچنین پس از ارزیابی ظاهری فولیکول‌ها، از بافت نزدیکترین ناحیه اینفاندیبولوم به تخمدان نمونه‌برداری شد. به

روش‌های کاهش التهاب در آنها و بکارگیری این روش‌ها می‌تواند در کاهش بروز و گسترش تومورهای تخمدانی نقش تعیین‌کننده داشته باشد. از جمله دستگاه‌های تحت اثر التهاب را می‌توان به دستگاه تنفسی و مجازی هدایت هوای تنفسی اشاره کرد، به طوری که تحت تأثیر التهاب، سبب بروز بیماری‌های مجازی تنفسی می‌شود که برای درمان این بیماری‌ها از روش‌های دارویی متفاوت، با سازو کارهای متفاوتی استفاده می‌شود که از جمله رایج‌ترین آنها می‌توان به استفاده از داروهایی چون تئوفیلین اشاره کرد. تئوفیلین هنوز به عنوان یکی از گسترده‌ترین داروهایی است که برای آسم و بیماری انسداد ریوی مزمن (COPD) در سراسر جهان تجویز می‌شود که دلیل آن را می‌توان به ارزان بودن و در دسترس بودن این دارو نام برد. این دارو به طور طبیعی در دانه کاکائو و چای به مقدار جزیی وجود دارد. چندین مکانیزم عمل مولکولی برای تئوفیلین پیشنهاد شده است که از آن جمله می‌توان به مهار فسفو دی استراز (PDE)، سرکوب گیرنده‌های A1 و A2 آدنوزین، افزایش IL-10، مهار فعالیت NF-KB و کاهش نوتروفیل می‌شود (۵).

بنابراین براساس مکانیزم‌های ضد التهاب یاد شده در بالا، گمان می‌شود که استفاده از داروی ضد التهاب تئوفیلین به عنوان یک PDE بتواند با کاهش سیر نزولی تولید تخم مرغ و جلوگیری از کاهش کیفیت سفیده تولید شده در لوله رحمی، سبب افزایش طول دوره تولید گله‌های مرغ تخمگذاری شود که در اواخر دوره تولید (بعد هفته ۶۰ تولید) به سر می‌برند که به واسطه بروز التهاب مزمن در تخمدان (به دلیل بروز پدیده تخمکریزی به عنوان یک رویداد التهابی) و بخش‌های مختلف اوویدیکت (به دلیل تحت تأثیر قرار گرفتن سلول‌های اپیتلیالی لوله اوویدیکت از مایع فولیکولی که سرشار عوامل التهابی و عفونت‌های میکروبی است (۱۱، ۲۲) و در نتیجه دچار کاهش در کمیت و کیفیت تخم مرغ تولیدی و همچنین سبب آسیب التهابی به لایه اپیتلیالی اوویدیکت شده‌اند که بررسی فراستجه‌هایی یادشده هدف نویسندهای دراستفاده از تئوفیلین در این مطالعه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

پژوهش در در محل آشیانه مرغ تخمگذار ایستگاه آموزشی- تحقیقاتی گروه علوم دامی پردیس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران روی مرغ‌های تخمگذار سویه تجاری W-۳۶ های لاین (Hy-Line) انجام شد.

انتخاب پرنده‌ها از میان گله تجاری مرغ تخمگذار این ایستگاه صورت پذیرفت. این پژوهش بر اساس یک طرح کاملاً تصادفی، در یک دوره حدود چهار هفته‌ای، با استفاده از ۲۴ قطعه مرغ تخمگذار (مسن تراز ۹۰ هفته) شامل ۲ تیمار با ۴ تکرار و هر تکرار شامل ۴ پرنده استفاده شد (۶ قفس به ازای هر تیمار، هر قفس ۲ قطعه مرغ و ارتفاع آن تا سطح سالن حدود ۱۲۰ سانتی‌متر).

این تعداد مرغ به دو گروه تقسیم شدند که شامل گروه شاهد و گروه تیمار تئوفیلین (تهیه شده توسط لا براتوار دارویی دکتر عبیدی) با یک سطح ۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن زنده

$$Y_{ij} = \mu + T_j + e_{ij}$$

در این فرمول، Y_{ij} : نشان‌دهندهٔ مقدار مشاهدهٔ هر تیمار، μ : میانگین کل مشاهدات، T_j : اثر تیمارهای آزمایشی و e_{ij} : خطای کل آزمایش می‌باشد.

منظور جلوگیری از تغییرات پس از مرگ (تخرب ساختمان سلولی و باقی توسط فعالیت آنزیم‌های درون سلولی)، نمونه‌ها بالاً فاصله در محلول ثابت کنندهٔ فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفت. این پژوهش در قالب طرح کاملاً تصادفی اجرا شد. داده‌ها با نرم‌افزار آماری SAS مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند و میانگین‌ها توسط روش توکی با یکدیگر مقایسه شدند. مدل آماری این طرح به صورت زیر بود.

جدول ۱- ترکیب مواد خوارکی و مواد مغذی جیره پایه

Table 1. Composition of ingredients and nutrients of the basic diet

%	اقلام خوارکی
۶۱	ذرت
۲۳/۴۵	کنجاله سویا
.۰/۰۵	جوش شیرین
۱/۵۳	دی‌کلسیم فسفات
۲/۸۱	چربی
.۰/۰۷	نمک
۱۰/۴۷	کربنات کلسیم
.۰/۵	ویتامین و مواد معدنی
.۰/۱۳	دی‌آل میتوین
۲۷۸۰	انرژی و مواد مغذی تأمین شده
۱۵/۳۹	اُثی قابل سوخت و ساز (کیلوکالری / کیلوگرم)
۴/۶۲	پروتئین خام %
.۰/۴	کلسیم %
	فسفر در دسترس %

معنی‌داری از این پرندگان تحت تأثیر این بتا آگونیست نسبت به گروه شاهد مشاهده نشد. به علاوه، استفاده از تئوفیلین سبب هیچ گونه تأثیر معنی‌داری در وزن زنده و افزایش معنی‌دار مصرف خوارک روزانه در پرندگان تحت تأثیر نداشت ($p > 0.05$). در بررسی‌های تجزیه لاشه افزایش معنی‌دار قطر فولیکول پیش تخم‌گذاری F1 در تیمار تئوفیلین نسبت به تیمار شاهد مشاهده شد ($p < 0.05$). همچنین هیچ گونه تومور تخدمانی در کالبدشکافی پرندگان مشاهده نشد.

نتایج و بحث

نتایج حاصل از داده‌های تولیدی در جدول ۲، صفات کیفی تخم مرغ در جدول ۳، متابولیت‌های خونی در جدول ۴ و همچنین تصاویر شکل‌شناسی سلول‌های اپیتلیال اینفاندیبولوم در نگاره ۱ بیان شده‌اند.

بر اساس نتایج جدول ۲، با وجود بهبود در ویژگی‌های تولیدی چون درصد تخم‌گذاری، وزن تخم مرغ و بازده مصرف خوارک در پرندگان تحت تیمار تئوفیلین، هیچ گونه تأثیر

جدول ۲- تأثیر مکمل‌سازی تئوفیلین بر بخشی از ویژگی‌های تولیدی و بررسی فولیکول تخدمان
Table 2. The effect of Theophylline supplementation on some production characteristics and evaluation of ovarian follicles

	وزن زنده (گرم)	صرف خوارک روزانه (گرم)	وزن تخم مرغ (گرم)	ضریب تبدیل خوارک	وزن تخم مرغ (گرم)	ضریب تخم‌گذاری (%)	درصد تخم‌گذاری (%)	قطر فولیکول (mm)F1
شاده	*۱۴۲۵±۰/۱۴	۹۴/۴۳±۷/۲	۵۷/۵۲±۱/۰۲	۲/۵۱±۰/۱۱۴	۶۱/۰/۵±۲/۲۳	۶۱/۰/۵±۰/۰۵	۶۱/۰/۵±۰/۰۵	۲۷/۸۵±۱/۲
تئوفیلین	۱۵۴۵±۱۹/۵۲	۱۰۰/۸۶±۹/۱	۵۹/۴۲±۱/۳۴	۲/۴۵±۰/۱۵۱	۶۲/۵±۰/۱۹	۶۲/۵±۰/۰۵	۶۲/۵±۰/۰۵	۳۳±۱/۶۲
p value	>۰/۰۵	>۰/۰۵	.۰/۵	.۰/۸۱	.۰/۸۲	>۰/۰۵	>۰/۰۵	.۰/۰۵>

*: میانگین‌های هر ستون با حروف غیرمشترک دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند ($p < 0.05$).

شاخص زرده، وزن مخصوص تخم مرغ و نسبت وزن پوسته به وزن تخم مرغ و نسبت وزن پوسته به وزن تخم مرغ، با وجود بهبود در تیمار تئوفیلین، از نظر آماری این فراسنجه‌ها معنی‌دار نشدنند.

در خصوص فراسنجه‌های کیفی تخم مرغ نیز از میان فراسنجه‌های مورد بررسی نشان داده شده در جدول ۳، تئوفیلین سبب افزایش معنی‌دار در شاخص واحد هاو (به عنوان شاخص کیفیت سفیده تخم مرغ)، ارتفاع سفیده و ضخامت پوسته شد ($p < 0.05$) و در مورد فراسنجه‌هایی نظیر ارتفاع و

جدول ۳- تأثیر مکمل‌سازی تئوفیلین بر برحی از ویژگی‌های کیفی تخم مرغ

Table 3. The effect of Theophylline supplementation on some qualitative characteristics of eggs

شاخص زرده	نسبت وزن پوسته به وزن تخم مرغ	ضخامت پوسته (mm)	واحد هاو	ارتفاع سفیده (mm)	وزن مخصوص تخم مرغ (mm)	ارتفاع زرده (mm)	تئوفیلین p Value
۴۳/۰۱۵±۰/۱	۸/۲۱ ^a ±۰/۲۲	۰/۲۶۵ ^b ±۰/۰۵	/۵۱۸ ^a ±۲۳ ۸۳	۷/۴۲ ^b ±۰/۳۸	۱/۰۷۶ ^a ±۰/۰۲۸	۱۸/۳۸ ^a *±۰/۳۱	شاهد
۴۵/۲۰۲±۰/۵	۷/۷۳ ^a ±۰/۱۸	۰/۲۹۴ ^a ±۰/۰۷	۹۲/۳۵ ^a ±۰/۵	۸/۸۵ ^a ±۰/۴۳	۱/۰۷۸ ^a ±۰/۰۲۵	۱۸/۹ ^a ±۰/۳۳	تئوفیلین

*: میانگین‌های هر ستون با حروف غیرمشترک دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند ($p < 0/05$).

شاهد بودیم و هیچ گونه تغییر معنی‌داری در سطوح گلوکز و کلسترول بین پرندگان دو گروه مشاهده نشد.

در میان متابولیت‌های خونی مورد بررسی که در جدول ۴ نشان داده شده است، تنها شاهد افزایش معنی‌دارتری گلیسرید (نگاره ۴) در پرندگان تحت تأثیر تئوفیلین نسبت به گروه

جدول ۴- تأثیر مکمل‌سازی تئوفیلین بر برحی متابولیت‌های خونی

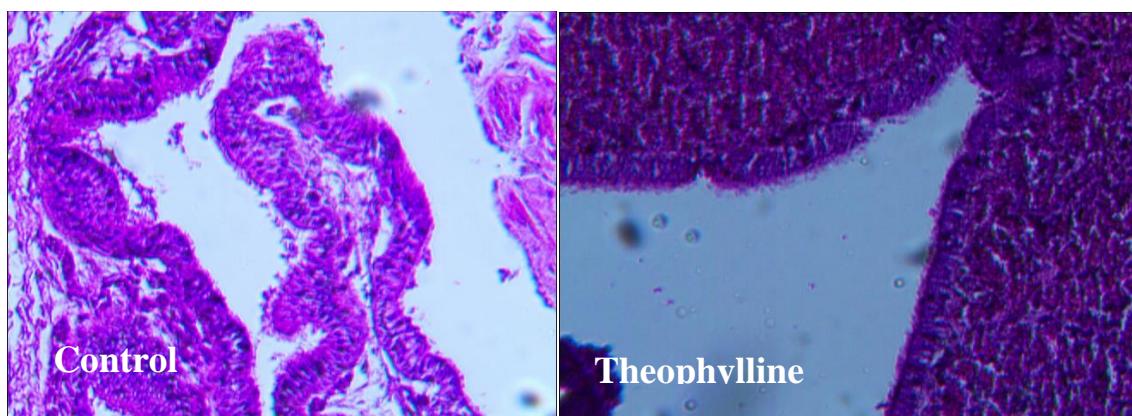
Table 4. The effect of Theophylline supplementation on some blood metabolite

گلوكز (mg/dl)	تری گلیسرید (mg/dl)	کلسترول (mg/dl)	شاهد
۲۱۰/۶ ^a ±۱۰/۳	۷۷۴/۴ ^b ±۵۴/۰	۹۸/۸ ^a ±۸/۸	شاهد
۲۰۲/۵ ^a ±۹/۶۲	۱۲۷۲/۲۵ ^a ±۹	۱۱۳/۲۵ ^a ±۹	تئوفیلین
۰/۴۲	۰/۰۵	۰/۰۵	p value

*: میانگین‌های هر ستون با حروف غیرمشترک دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشند ($p < 0/05$).

مهارکننده PDE وضعیت مناسب‌تری را از لحاظ پوشش مژک‌های اپتیلیوم، یکنواختی این لایه نشان می‌دهند (نگاره ۱).

در این پژوهش، به لحاظ ویژگی‌های بیان شده درباره اثر التهاب ناشی از عفونت بر ساختار اینفاندیبولوم، می‌توان اثر مکمل‌سازی تئوفیلین را نسبت به گروه شاهد مورد بررسی قرار داد؛ تا آنجا که نسبت به گروه شاهد، استفاده این

نگاره ۱- تأثیر مکمل‌سازی تئوفیلین بر شکل‌شناسی سلول‌های اپتیلیال اینفاندیبولوم ($\times 20$)Figure 1. The effect of Theophylline supplementation on the morphology of infundibulum epithelial cells ($\times 20$)

تخم‌گذار مسن شد (۱۹). به هر حال، انصاری و همکاران با وجود اینکه عدم معنی‌داری در میزان مصرف خوراک در سطوح مختلف مصرف شده سیماترول را گزارش دادند با این حال در برحی از سطوح این بتا‌agonیست افزایش مصرف خوراک را نشان دادند (۲۰). این در حالی است که برحی دیگر از پژوهشگران به روشنی از کاهش مصرف خوراک در تیمارهای بتا‌agonیستی چه در پرندگان و یا سایر دام‌های اهلی گزارش دادند. به طور کلی، استفاده از بتا‌agonیست‌ها در بخش پرواری سبب افزایش وزن زنده دام می‌شود که این حالت در نشخوارکنندگان (۱۶) محسوس‌تر از ماکیان است که دلیل آن را هایپرتروفی بافت ماهیچه‌ای و همچنین نقش جایگزینی انژری (Repartition Agent) (۱۷) این ترکیبات نام برد که سبب کاهش ساخت بافت چربی و رسوب پروتئین در بافت

بر اساس نتایج یاد شده، استفاده از تئوفیلین به عنوان یک PDE و یا یک دارو شبه بتا-۲-آدرنرژیک آگونیستی اثر معنی‌داری در بهبود وزن بدن و مصرف خوراک روزانه در پرندگان تحت تیمار نداشت. نویسنده‌گان این پژوهش بر این باورند عدم تاثیر در وزن پرندگان تحت تیمار این دارو و همچنین افزایش نامحسوس در نرخ تخم‌گذاری و وزن تخم مرغ، نتوانست زمینه را برای افزایش سطح مصرف خوراک واسطه افزایش احتیاجات خوراکی فراهم سازد. با این حال، نتیجه به دست آمده در این مطالعه با سایر پژوهش‌های به دست آمده در تناقض بود. به طوری که در نزدیکترین مطالعه، هاتفی و همکاران نشان دادند که استفاده از بتا‌agonیست بلند اثر سالمترول علیرغم غیر معنی دار شدن افزایش وزن، سبب افزایش معنی‌دار مصرف خوراک در مرغان

طوری که بوزنر و همکاران ۲۰۰۲ در بررسی گروهی از کودکان دریافتند که استفاده از این دارو سبب افزایش معنی‌دار تری گلیسرید در کودکان تحت درمان این دارو شد (۳۳). نتایجی مشابه نیز در پژوهش مالسکا تندا در سال ۱۹۹۳ روی موش صحرابی نشان داده شد (۲۵). با این وجود پژوهش‌گرانی چون یاگوپسی و همکاران ۱۹۹۲ هیچ گونه تاثیر معنی‌دار بر سطح تری گلیسرید در کودکان مبتلا به آسم دریافت کننده تئوفیلین مشاهده نکردند (۳۶). بهر حال در برخی دیگر از مطالعات استفاده از بتا-۲ آگونیست‌های نظیر زیبلاترول هیدروکلرید در نشخوارکنندگان سبب کاهش سطح تئوفیلین خون شد (۱۸). بر اساس تصاویر نشان داده شده در نگاه ۱، استفاده از تئوفیلین سبب بروز وضعیت مناسب‌تری را از لحاظ پوشش مژک‌های اپیتلیوم، یکنواختی این لایه نشان می‌دهند. بروز التهاب و عفونت‌های مختلف نیز سبب تغییرات قابل ملاحظه‌ای در ساختار بافتی اوویداکت می‌شود؛ تا آنجا که نشان داده شده است که بروز التهاب ناشی از عفونت‌های ویروسی سبب نکروز اپیتلیوم، نفوذ لنفوسيت و هتروفیل به لایه‌های زیرین موکوسی (۷)، تغییر شکل و کاهش ضخامت لایه اپیتلیال (۳۵)، کاهش مژک‌های سطحی اپیتلیوم و ناپدید شدن هسته این سلول‌ها (۸) می‌شود؛ این درحالی است که در مقایسه با گروه شاهد، بروز تغییرات یاد شده در لایه اپیتلیال گروه تئوفیلین مشاهده نشدو بنابراین هر راهکاری که بتواند سبب تغییر شدت التهاب و تغییرات هورمونی شود، احتمالاً عامل موثری در تغییر عملکرد و ساختار اوویداکت می‌شود.

نتیجه‌گیری کلی

در این پژوهش برای نخستین بار تلاش شد تا با استفاده از راهکارهای ضد التهابی استفاده از مهارکننده فسفو دی استراز، شاخص‌های خونی و ویژگی‌های ضد التهاب سطح اپیتلیال لوله اوویداکت مرغان تخمگذار تحت تیمار ارزیابی قرار بگیرد. به طور کلی مشاهده شد که استفاده از سطح ۳ میلی‌گرم متوجه به افزایش رشد فولیکول F1 و تری گلیسرید خون شود. به علاوه این بتا-۲ آگونیست توانست سبب بهبود برخی از شاخص‌های کیفی تخم مرغ شامل ضخامت پوسته و واحد هاو و همچنین بروز ویژگی‌های ضدالتهاب در سلول‌های اپیتلیال مرغان تحت تیمار این مهار کننده شود.

تشکر و قدردانی

با سپاس از معاونت پژوهش و فناوری دانشگاه علوم کشاورزی و منابع طبیعی ساری، برای تصویب تأیین بودجه طرح پژوهشی با کد ۱۳۹۷-۰۳-۰۳ که مقاله حاضر از نتایج آن طرح است. همچنین گروه پژوهشی این مطالعه از همکاری سپریست بخش ماکیان مزرعه آموزشی پژوهشی گروه علوم دامی پرديس کشاورزی و منابع طبیعی دانشگاه تهران جناب آقای مهندس ریاحی به خاطر راهنمایی‌های پرورشی طی دوره مکمل سازی سپاسگزاری می‌نمایند.

ماهیچه‌ای و همچنین تغییر برخی از هورمون‌های متابولیکی می‌شود (۱۷،۲۱). براساس جدول ۲، استفاده از تئوفیلین سبب افزایش معنی‌دار در قطر فولیکول F1 در پرندگان تحت تیمار شد. به دلیل اینکه بتا‌آگونیست‌ها سبب افزایش رگ‌زایی به واسطه افزایش پروتئین رگ‌ساز Vascular endothelial growth factor (VEGF) و همچنین به دلیل گشاد شدن ماهیچه صاف سرخرگ‌ها سبب افزایش خونرسانی به تخدمان و در فراهم شدن بهتر احتیاجات غذایی و هورمونی لازم برای رشد، غالیت و تخمکریزی فولیکول‌ها می‌شود. در همین رابطه، پژوهشگرانی چون مادن نشان دادند که استفاده از داروهای محرك گیرنده‌های آدرنرژیکی بتا-۲ می‌تواند افزایش VEGF و قطر رگ‌های شریانی به واسطه شل شدن ماهیچه‌های صاف آن شود (۲۴). به علاوه استفاده چنین خانواده‌های داروئی از طریق تأثیر مستقیم بر محور هیبیوتالاموس- هیبیوفیز- تخدمان سبب تحریک ترشح هورمون‌هایی چون پرووسترون و پرولاکتین می‌شوند و در نهایت زمینه را جهت رشد بیشتر فولیکول F1 فراهم می‌کند (۱،۲۰).

براساس جدول شماره ۳، از میان فراسنجه‌های کیفی تخم مرغ، استفاده از بتا آگونیست تئوفیلین سبب بهبود واحد هاو (شاخص سفیده) و ضخامت پوسته تخم مرغ شد. نویسنده‌گان این نوشتار بر این اعتقادند که ایجاد تغییرات کیفی معنی‌دار یادشده شاید به خاطر ویژگی‌های ضد التهابی ایجاد شده در اوویداکت پرندگان تحت تأثیر تئوفیلین شبیه آن در مجاری تنفسی بیماری‌های تنفسی با منشأ التهاب باشد (۲۹)؛ به طوری که از یک سو نشان داده شده است که در موارد التهابی ناشی از عفونت‌های باکتریایی، ویروسی یا التهاب متأثر از تنفس‌های محیطی سبب کاهش ارتفاع، واحد هاو و ضخامت پوسته تخم مرغ در مرغان تخم گذار می‌شود (۲۶). از سوی دیگر اثرات ضد التهابی اثرات قابل توجهی بر ترشح کلسیم از غدد پوسته ساز اوویداکت می‌تواند داشته باشد به طوری که از آنجایی که در مسیرهای داخل سلولی وابسته به التهاب، وجود یون کلسیم نقش تعیین کننده‌ای این مسیرها بازی می‌کند؛ به طوری که در تولید ROS، مسیر IP3K و همچنین مسیر IGF-1 که نقش بزرگی در رشد فولیکول و تخمکریزی ایفا می‌کند (۱۳،۱۴،۲۹) بنابراین به واسطه ایجاد محیط ضد التهابی می‌توان سبب کاهش محتوای کلسیم داخل سلولی چه از راه افزایش آزادسازی به خارج از سلول و چه از راه افزایش ذخیره‌سازی کلسیم در شبکه آندولیاکسی سلول صورت می‌پذیرد که افزایش کلسیم پلاسمایی که به واسطه افزایش مصرف خوارک در پرندگان تحت تأثیر تئوفیلین می‌تواند به افزایش ضخامت پوسته کمک کند. بهبود مشاهده شده در فراسنجه‌های یاد شده را می‌توان با نتایج هاشمیان و همکاران مشابه دانست (۱۵).

مطابق با جدول ۴، از میان متابولیت‌های مورد بررسی، تنها متابولیت تری گلیسرید تحت تأثیر تئوفیلین افزایش معنی‌دار را نشان داد و در متابولیت‌های گلوکز و کلسترول هیچ تغییر معنی‌داری مشاهده نشد. نتایج مختلفی توسط پژوهشگران از تأثیر تئوفیلین برتری گلیسرید خون منتشر شده است، به

منابع

- Adashi, E.Y. and A.J. Hsueh. 1981. Stimulation of β_2 -adrenergic responsiveness by follicle-stimulating hormone in rat granulosa cells in vitro and in vivo. *Endocrinology*, 108(6): 2170-8.
- Allen, S. and T. Diwari. 2019. Theophylline as a systemic anti-inflammatory agent: the need for its revival as a possible adjunctive treatment for "inflammaging." *Medical & Biological Engineering & Computing*, 4: 1-3.
- Ansari Pirsaraei, Z., A. Abolghasemi, A.J. Sayadi and M. Jalali. 2006. Effects of a beta-adrenergic agonist, Terbutaline, on carcass characteristics and performance of Cobb broiler chicks. EPC 2006-12th European Poultry Conference, Verona, Italy, 10-14 September, World's Poultry Science Association (WPSA).
- Ansenberger, K., C. Richards, Y. Zhuge, A. Barua, J.M. Bahr, J.L. Luborsky and et al. 2010. Decreased severity of ovarian cancer and increased survival in hens fed a flaxseed-enriched diet for 1 year. *Gynecologic oncology*, 117(2): 341-7.
- Barnes, P.J. 2013. Theophylline. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8): 901-6.
- Bisgaard, M. 1995. Salpingitis in web-footed birds: prevalence, aetiology and significance. *Avian pathology*, 24(3): 443-52.
- Bonfante, F., E. Mazzetto, C. Zanardello, A. Fortin, F. Gobbo and S. Maniero. 2018. A G1-lineage H9N2 virus with oviduct tropism causes chronic pathological changes in the infundibulum and a long-lasting drop in egg production. *Veterinary Research*, 49(1): 1-16.
- Chousalkar, K. and J.R. Roberts. 2007. Ultrastructural study of infectious bronchitis virus infection in infundibulum and magnum of commercial laying hens. *Veterinary Microbiology*, 122(3-4): 223-3.
- Cvietusa, P., J.J. Mascali, J. Negri and L. Borish. 1996. Anti-inflammatory effects of theophylline: modulation of cytokine production. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 77(1): 34-8.
- Dikshit, A., C. Gao, C. Small, K. Hales and D.B. Hales. 2016. Flaxseed and its components differentially affect estrogen targets in pre-neoplastic hen ovaries. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 2016, 159: 73-85.
- Fleming, J.S., C.R. Beaugié, I. Haviv, G. Chenevix-Trench and O.L. Tan. 2006. Incessant ovulation, inflammation and epithelial ovarian carcinogenesis: revisiting old hypotheses. *Molecular and cellular endocrinology*, 247(1-2): 4-21.
- Gilbert, A.B., M.M. Perry, D. Waddington and M.A. Hardie. 1983. Role of atresia in establishing the follicular hierarchy in the ovary of the domestic hen (*Gallus domesticus*). *Journal of reproduction and fertility*, 69(1): 221-227.
- Gilroy, S., N. Suzuki, G. Miller, W.G. Choi, M. Toyota and A.R. Devireddy. 2014. A tidal wave of signals: calcium and ROS at the forefront of rapid systemic signaling. *Trends in plant science*, 19(10): 623-30.
- Görlach, A., K. Bertram, S. Hudecova and O. Krizanova. 2015. Calcium and ROS: A mutual interplay. *Redox Biology*, 6: 260-71.
- Hashemian, M., Y.J. Ahahgarani, S.G. Veisi and R. Abdollapour. 2016. The Effect of Theophyl line beta agonist in laying and some of egg characteristics on laying hens. *Research on Animal Production*, 7(14): 90-95 (In Persian).
- Hatefi, A., A. Towhidi, A. Zali, S. Zeinoaldini, M. Ganjkhlanlou and R. Masoudi. 2015. Influence of dietary zilpaterol hydrochloride on feedlot performance, carcass traits, chemical composition of longissimus muscle, and plasma metabolites of castrated male goats. *Turkish Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 39(2): 195-202.
- Hatefi, A., A. Towhidi, A. Zali, S. Zeinoaldini, M. Ganjkhlanlou and A. Plascencia. 2017. Effects of dietary zilpaterol hydrochloride (β_2 -agonist) supplementation on finishing castrated male goats: metabolic endocrine, blood constituents, plasma volume, respiratory rate and cardiac changes. *Journal of Applied Animal Research*, 45(1): 447-53.
- Hatefi, A., A. Towhidi, A. Zali, S. Zeinoddini and Y. Khalifelou. 2011. Effect of beta agonist zilpaterol hydrochloride on feedlot performance, carcass traits and some blood parameters in castrated mahabadi male kid goats. *Research On Animal Production (Scientific and Research)*, 2(3): 23-35 (In Persian).
- Hatefi, A., A. Zare Shahneh, Z. Ansari Pirsaraei and A.M. Alizadeh. 2019. Evaluation of production performance and some qualitative characteristics of eggs in the late stages of laying hens using some pro-and anti-inflammatory strategies. *Research On Animal Production (Scientific and Research)*, 10(26): 75-83 (In Persian).
- Hatefi, A., A. Zare Shahneh, Z. Ansari Pirsaraie, A.M. Alizadeh, M.P. Atashnak and R. Masoudi. 2021. The stimulation and inhibition of beta-2 adrenergic receptor on the inflammatory responses of ovary and immune system in the aged laying hens. *BMC Veterinary Research*, 17(1): 195.
- Hossner, K.L. 2005. Hormonal regulation of farm animal growth: CABI;
- Johnson, P.A. and J.R. Giles. 2013. The hen as a model of ovarian cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(6): 432-6.

23. King, S.M., T.S. Hilliard, L.Y. Wu, R.C. Jaffe, A.T. Fazleabas and J.E. Burdette. 2011. The impact of ovulation on fallopian tube epithelial cells: evaluating three hypotheses connecting ovulation and serous ovarian cancer. *Endocrine-related cancer*, 18(5): 627-42.
24. Madden, K.S., M.J. Szpunar and E.B. Brown. 2011. β -Adrenergic receptors (β -AR) regulate VEGF and IL-6 production by divergent pathways in high β -AR-expressing breast cancer cell lines. *Breast cancer research and treatment*, 130(3): 747-58.
25. Malecka-Tendera, E. 1993. Effect of ephedrine and theophylline on weight loss, resting energy expenditure and lipoprotein lipase activity in obese over-fed rats. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17(6): 343-7.
26. Roberts, J.R., R. Souillard and J. Bertin. 2011. Avian diseases which affect egg production and quality. *Improving the safety and quality of eggs and egg products*: Elsevier, pp: 376-93.
27. Rodenburg, T.B., F.A. Tuyttens, B. Sonck, K. De Reu, L. Herman and J. Zoons. 2005. Welfare, health, and hygiene of laying hens housed in furnished cages and in alternative housing systems. *Journal of Applied Animal Welfare Science*, 8(3): 211-26.
28. Saki, AA., M. Haggi and E. Rahmatnejad. 2015. The effect of various levels of dietary protein and methionine on the laying hens Performance and Egg Characteristics in Late Laying Cycle. *Research On Animal Production (Scientific and Research)*, 5(10): 13-25 (In Persian).
29. Shini, S., P. Kaiser, A. Shini and W.L. Bryden. 2008. Biological response of chickens (*Gallus gallus domesticus*) induced by corticosterone and a bacterial endotoxin. *Comparative Biochemistry and Physiology Part B: Biochemistry and Molecular Biology*, 149(2): 324-33.
30. Stammer, K., S.L. Edassery, A. Barua, P. Bitterman, J.M. Bahr and D.B. Hales. 2008. Selenium-binding protein 1 expression in ovaries and ovarian tumors in the laying hen, a spontaneous model of human ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*, 109(1): 115-21.
31. Trampel, D.W., Y. Wannemuehler, and L.K. Nolan. 2007. Characterization of *Escherichia coli* isolates from peritonitis lesions in commercial laying hens. *Avian diseases*, 51(4): 840-4.
32. Urick, M., J. Giles and P. Johnson. 2009. Dietary aspirin decreases the stage of ovarian cancer in the hen. *Gynecologic oncology*, 112(1): 166-70.
33. Uzuner, N., Ö. Karaman, N. Saydam and G. Güner. 2002. Lipoprotein profile in long term theophylline administration in children with asthma. *Allergologia et immunopathologia*, 30(2): 79-84.
34. Walzem, R.L., C. Simon, T. Morishita, L. Lowenstein and R.J. Hansen. 1993. Fatty liver hemorrhagic syndrome in hens overfed a purified diet. Selected enzyme activities and liver histology in relation to liver hemorrhage and reproductive performance. *Poultry Science*, 72(8): 1479-91.
35. Wang, J., C. Tang, Q. Wang, R. Li, Z. Chen and X. Han. 2015. Apoptosis induction and release of inflammatory cytokines in the oviduct of egg-laying hens experimentally infected with H9N2 avian influenza virus. *Veterinary Microbiology*, 177(3-4): 302-14.
36. Yagupsky, P., E. Shahak, A. Tal, J.E. Bearman, I. Zulli and S. Shany. 1992. Lipoprotein profile of children with asthma receiving long-term theophylline therapy: a preliminary study. *The Journal of Pediatrics*, 120(5): 802-5.

Evaluation of Beta-Adrenergic Agonist Theophylline Function in Reducing Inflammation on Blood Metabolites and Egg Quality Traits in Laying Hens at the end of Production Period

Zarbakht Ansari Pirsarai¹, Ali Hatefi², Ahmad Zare Shahneh³ and Hamid Deldar⁴

1- Associate Professor, Sari University of Agriculture and Natural Resources,
(Corresponding Author: z.ansari@sanru.ac.ir),

2- Postdoctoral fellowship in Animal Physiology, Department of Animal Sciences, University of Tehran.

3- Professor, Department of Animal Science, University of Tehran,

4- Associate Professor, Sari University of Agriculture and Natural Resources

Received: 19 March, 2022 Accepted: 8 June, 2022

Extended Abstract

Introduction and Objective: Since the phenomenon of inflammation is considered as one of the significant challenges in different sectors of the livestock industry, so this study aims to evaluate the inflammatory strategy of Theophylline (a Phosphodiesterase, PDE inhibitor) on some production characteristics in laying hens at the late period of egg production (The severity of chronic ovarian inflammation increases due to consecutive ovulation in older laying hens), egg quality characteristics and histological evaluations of infundibulum were performed.

Material and Methods: The study was conducted in a completely randomized design, over a period of 4 weeks, using 24 laying hens of W-36 line strains (older than 90 weeks). The birds were randomly divided into two treatments (including a level with a concentration of 3 mg per live body weight as orally and a control treatment) with 3 replications per treatment and 4 birds per replication. Percentage of oviposition, mean egg weight and feed conversion ratio were calculated. Eggs were collected randomly and weekly and the ratio of shell weight to egg weight, egg shell thickness, egg specific gravity, units and yolk index were measured. Blood were sampled from wing vein to measure glucose, triglyceride and cholesterol. At the end of the study period, the chickens were dissected and the appearance of the ovaries and ovarian tumors were assessed. Also, after evaluating the appearance of the follicles, tissue was sampled from the area closest to the infundibulum to the ovary.

Results: The results showed that despite being none significant result in body weight and daily food intake ($p>0.05$), usage of PDE inhibitor Theophylline caused to increase in pre-ovulatory follicle diameter (F1) ($p\leq0.05$). Among the quality characteristics of eggs as an indicator of anti-inflammatory effects on oviduct function, egg white height, egg height and shell thickness in birds under the influence of theophylline increased significantly ($p<0.05$). theophylline supplementation increased blood triglycerides in treated birds ($p<0.05$). The ratio of control treatment, the use of theophylline could improve the histological anti-inflammatory properties of oviduct by increasing the stability of the epithelial cilia of infundibulum.

Conclusion: The supplementation of PDE inhibitor Theophylline could improve some of the production characteristics and improve some egg quality indicators due to its anti-inflammatory effects in oviduct.

Keywords: Laying hen, Laying percentage, Inflammation, Shell thickness, Theophylline