مقاله پژوهشی

اثر استرس روانی مزمن کوتاه و میان مدت بر پارامترهای متابولیکی، هورمونی و رفتاری در موش های صحرایی نر

فاطمه رستم‌خانی [۱]، حمیرا زردوز [۲،۳]، حسین شیروانی [۴]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد یادگار امام خمینی (ره)، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، استادیار

[۲] مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی وگروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی شهیدبهشتی تهران، استادیار

[۳] مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی تهران، استادیار

[۴] مرکز تحقیقات فیزیولوژی ورزش، دانشگاه علوم پزشکی بقیه ا...(عج)، تهران، استادیار

نشانی نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی وگروه فیزیولوژی
E-mail: homeira_zardooz@sbmu.ac.ir

وصول:۹۳/۲/۱۴، اصلاح:۹۳/۵/۲۲، پذیرش:۹۳/۶/۱

چکیده

زمینه و هدف: استرس به خصوص نوع روانی مزمن موضوع مهم جامعه مدرن ما است. در این راستا در مطالعه حاضر اثر استرس روانی مزمن بر پارامترهای متابولیکی، هورمونی و رفتاری بررسی شده است.

مواد و روش ها: نوع مطالعه حاضر مداخله ای تجربی می باشد. حیوانات به گروه های کنترل و آزمایش و سپس هر گروه به دو زیر گروه ۱۵ و ۳۰ روزه (در هر زیرگروه ۷ سر) تقسیم شدند. استرس توسّط دستگاه جعبه ارتباطی القا شد. این دستگاه شامل ۹ اتاقک است که در ۵ اتاقک آن حیوانات شوک الکتریکی دریافت می کنند و در ٤ اتاقک دیگر حیوانات در معرض استرس روانی هستند. استرس به صورت مزمن به مدّت ۱۵ و ۳۰ روز (1h/day) اعمال شد.خون گیری با روش سوراخ کردن پشت حدقه انجام شد. سطح های پلاسمایی گلوکز، کلسترول، تری گلیسیرید، انسولین، و کورتیکوسترون اندازه گیری شد. به علاوه، میزان مصرف آب و غذا، تأخیر در شروع مصرف غذا و آب، وزن بدن و غدد فوق کلیه تعیین شد. جهت تحلیل آماری از آزمون تحلیل واریانس مختلط با اندازه‌گیری‌های مکرّر درون گروه های کنترل و آزمایش و اندازه گیری مستقلبیندو گروه به کمک نرم افزاراس.پی.اس.اس نسخه ١٦ استفاده شد. سطح معنی داری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها: استرس روانی مزمن (۱۵ و ۳۰ روزه) کورتیکوسترون ($P=۰/٤۱$)، انسولین ($P=۰/٤٥$)، گلوکز ($P=۰/٤٧$)، تری گلیسرید ($P=۰/۰۷$) و کلسترول ($P=۰/۲٦$) پلاسما را به طور معنی داری تغییر نداد.۳۰ روز استرس مزمن به طور معنی داری میزان مصرف غذا را در مقایسه با گروه کنترل افزایش داد($P=۰/۰۱$).در حالی که میزان مصرف آب($P=۰/۰۷$)، تأخیر در شروع مصرف غذا ($P=۰/۷۰$) و آب ($P=۰/۰۸$) در گروه آزمایش تغییر معنیداری نداشت.۳۰ روز قرار گرفتن در معرض استرس در هر دو گروه کنترل و آزمایش وزن بدن (به ترتیب $P=۰/۰۰۲$ و $P=۰/۰۰٤$)و غدد فوق کلیه (به ترتیب $P=۰/۰۱$ و $P=۰/۰٤$) را به طور معنی داری در مقایسه با روز ۱۵افزایش داد.

نتیجه گیری: اعمال استرس روانی مزمن کوتاه و میان مدّت تغییر معنی داری در پارامترهای هورمونی و متابولیک ایجاد نکرد؛ در حالی که میزان مصرف غذا را به طور معنی داری افزایش داد. با این وجود تفاوت معنی داری در وزن حیوانات استرس دیده در مقایسه با گروه کنترل مشاهده نشد.

واژه های کلیدی: *استرس روانی، کورتیکوسترون، انسولین، گلوکز.*

مقدمه

همان طورکه سلیه اعتقاد داشت، استرس سندرم تطابق کلی است. یعنی، پاسخ کلیشه ای که به واسطه تقاضای بدن بروز داده می شود (۱). پاسخ تطابقی به استرس با توجّه به نوع، مدّت زمان، شدّت و سابقه استرسمتفاوت خواهد بود (۲). استرس روانی به عنوان یک نوع شایع استرس در انسان منجر به پاسخ های تطابقی مختلف خواهد شد. این پاسخ ها از قبیل تغییر در سطوح پلاسمایی برخی از پارامترهای خونی، هورمون ها، تغییرات رفتاری و متابولیکی برای زنده ماندن فرد ضروری می باشد. مواجهه مزمن با محدودیّت حرکتی، تکان دادن و محدودیّت حرکتی توأم با تکان دادن به مدّت ٦ ساعت (استرسورها، منظور عواملی که استرس را القا می کردند، هر ساعت در طول ٦ ساعت تغییر می کردند) منجر به کاهش معنی دار سطح افزایش یافته کورتیکوسترون پلاسما می گردد (۳). به علاوه، غوطه وری مزمن در آب منجر به افزایش جزیی سطوح نورآدرنالین، آدرنالین، کورتیکوسترون و گلوکز پلاسما در موش های صحرایی در مقایسه با مواجهه با استرس حاد شد (٤). از سوی دیگرمواجهه مزمن با استرس سر و صدا تغییری در سطوح سرمی انسولین، گلوکز (۵) و نیز سطح کورتیکوسترون پایه پلاسما (٦) ایجاد نکرد. به علاوه، بی حرکتی مکرّر غلظت های کورتیکوسترون پلاسما را افزایش داده، انسولین پلاسما را کاهش داده و اثری بر گلوکز پلاسما نداشت (۷).

در جوامع انسانی، استرس روانی مزمن بسیار شایع است و با تغییر برخی از پارامترهای متابولیک و هورمونی، می تواند پایه و اساس بسیاری از بیماری ها باشد (۸،۱)؛ امّا این که آیا استرس روانی موجب نقص های متابولیکی شدیدتری می شود، هنوز یک سوال پاسخ داده نشده است.در این راستا، اوّلین قدم انتخاب مدل های حیوانی استرس روانی است که بسیار نزدیک به استرس روانی انسانی هستند. متعاقب آن ارزیابی پیامدهای متابولیک کاربرد مزمن استرسور است.بنابراین، این مطالعه با استفاده ازجعبه ارتباطی به القا استرس روانی بدون جزو فیزیکی در موش، و مقایسه برخی از پارامترهای متابولیکی (گلوکز، تری گلیسیرید و کلسترول پلاسما)، هورمونی (انسولین و کورتیکوسترون)، و رفتاری (میزان مصرف آب و غذا، تأخیر درشروع مصرف غذا و آب) پس از قرار گرفتن در معرض استرسمزمن پرداخته است.

مواد و روش ها

حیوانات

نوع مطالعه حاضر مداخله ای تجربی می باشد. در این مطالعه ۲۸ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار (تهیه شده از انستیتو پاستور ایران) با وزن ۲۵۰-۱۷۰ گرم به روش تصادفی ساده انتخاب شد. حیوانات به‌صورت سه تایی در هر قفس و در دمای کنترل شده (۲۰±۲°C) و سیکل تاریکی ـ روشنایی ثابت (روشنایی از ۷ صبح تا ۷ عصر) نگهداری شدند. حیوانات به آب و غذای کافی (پلت‌های استاندارد، شرکت خوراک دام پارس تهران) جز در زمان آزمایش دسترسی داشتند. حیوانات یک هفته قبل از انجام آزمایشات برای تطابق در محیط قرار داده شدند. وزن بدن حیوانات در روز آخر آزمایشات توسّط ترازوی دیجیتال اندازه گیری شد (FEW، ژاپن، حساسیت ۰/۱g). موازین اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب بود.

نحوه القا استرس

حیوانات به دو گروه کنترل و آزمایش(در هر گروه ١٤ سر) تقسیم شدند. استرس به صورت مزمن اعمال شد. هر گروه از نظر مدّت قرارگیری در جعبه ارتباطی به دو زیر گروه ۱۵ و ۳۰ روزه تقسیم شدند (در هر زیرگروه ۷ سر). به منظور اعمال استرس از جعبه ارتباطی (٤٨×٤٨×٥٠cm) که از ۹ اتاقک تشکیل شده (١٦×١٦cm) استفاده شد. دستگاه به نحوی طراحی شده است که

حیوانات موجود در اتاقکها می‌توانند با یکدیگر ارتباط دیداری، شنیداری و بویایی داشته باشند. کف ۵ اتاقک مفتول‌های فلزی از جنس استیل زنگ نزن، به قطر۰/۵ سانتی‌متر که با فاصله ۱/۳ سانتی‌متر از هم قرار گرفته‌اند، می‌باشد. مفتول به جریان برق متصل بوده و حیوانات موجود در اطاقک ها میتوانند تحت شوکی الکتریکی قرار گیرند. از دستگاه مولد شوک الکتریکی (برج صنعت، ایران) برای تولید شوک پا با شدّت ۱ میلی آمپر و فرکانس ۱ هرتز به مدّت ۱۰ ثانیه که هر ٦۰ ثانیه یک‌بار به‌مدّت یکساعت تکرار می‌شد، استفاده شد. کف ٤ اتاق دیگر از جنس پلکسی‌گلاس می‌باشد و شوک الکتریکی به حیوان وارد نمیشود؛ ولی، حیوان ناظر حرکات و اصوات حیوانات تحت شوکی الکتریکی میباشد. لذا، این حیوانات دچار استرس روانی میشوند (۹). گروه کنترل بدون دریافت هیچ گونه محرّکی در جعبه ارتباطی قرار می-گرفتند. استرس به‌مدّت ۱ ساعت در روز و بین ساعات (۱۳-۱۰) اعمال می‌شد.

نحوه خونگیری

در این بررسی جهت نمونه گیری از خون از روش سوراخ کردن پشت حدقه استفاده شد (۱۰). مادّه بی هوشی مورد استفاده ایزوفلوران (1-chloro-2,2,2-trifluoroethyldifluoromethylether.NicholasPirmal,UK) (۱۱) بود. پس از بی هوشی سبک ۱ میلی لیتر خون در لوله‌های اپندورف حاوی هپارین (۵۰۰۰IU/ml) به میزان۵میکرولیتر(۱۲)جمع‌آوری می‌گردید. پس از اینکه لوله‌های حاوی خون ۵ دقیقه در دور ۳۰۰۰ در دقیقه سانتریفوژ شدند (۱۳)، پلاسما جدا شده و تا زمان اندازه-گیری در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری می‌شد. برای تعیین غلظت پایه کورتیکوسترون پلاسما نمونه گیری خون قبل از قرارگیری حیوان در جعبه ارتباطی (B-BS،BasalBeforeStress) و روز بعد از مواجهه با استرس (B-AS ،BasalAfterStress) در ساعت۸:۳۰-۸ صبح انجام می شد. به علاوه خون گیری در روز آخر بلافاصله پس از خارج کردن حیوان از جعبه ارتباطی (با یا بدون مواجهه با استرس) برای تعیین سطح پلاسمایی کورتیکوسترون نیز انجام می شد. جهت سنجش گلوکز، انسولین، تری گلیسرید و کلسترول پلاسما در هر دو گروه کنترل و آزمایش، خون گیری به روشسوراخ کردن پشت حدقه یک روز پس از آزمایش (یعنی روز بعد از قرارگرفتن در جعبه ارتباطی در ساعت۸:۳۰-۸ صبح انجام می شد.

نحوه اندازه گیری گلوکز، انسولین، کورتیکوسترون، تری گلیسرید و کلسترول پلاسما

گلوکز پلاسما با روش گلوکز اکسیداز (شرکت پارس آزمون، ایران)، تری گلیسرید با روش آنزیمی، کالریمتری (شرکت پارس آزمون، ایران)، کلسترول با روش آنزیمی، کالریمتری (شرکتپارس آزمون، ایران)، انسولین با استفاده از کیت الایزای انسولین Rat (شرکت Mercodia، سوئد) و کورتیکوسترون با استفاده از کیت الایزای کورتیکوسترون (شرکتDRG، آلمان) اندازه‌گیری‌شدند. ضریب تغییرات درون آزمونی گلوکز، تری گلیسرید، کلسترول، انسولین وکورتیکوسترون پلاسما به ترتیب ۱/۲۸٪،۱/۲۸٪،۱/۵٦٪،۳/۱٪و۵/۷٪ می باشد.

به دلیل اینکه اندازه گیری نمونه ها در هر پارامتر فقط یکبار انجام شده است ضریب برون آزمونی ذکر نشده است.

وزن غدد فوق کلیه

سر حیوانات پس از بی هوشی با ایزوفلوران قطع می‌شد، شکم باز شده و غدد فوق کلیه با دقّت از بافت چربی اطراف جدا (١٤) و بلافاصله به وسیله ترازوی دیجیتال (Sartorius، آلمان، حساسیّت g ۰/۰۱) وزن می‌شد.

میزان مصرف آب و غذا، تأخیر درشروع مصرف غذا و آب

میزان مصرف آب و غذا یک بار در هفته در طول آزمایش با اندازه گیری اختلاف بین مقدار غذا یا حجم

آب قرار داده شده در قفس و مقدار باقی مانده پس از ۲٤ ساعت اندازه گیری شد.علاوه بر این، پس از هر جلسه قرارگیری حیوان درCommunicationBox، تأخیر در شروع مصرف غذا و آب ثبت شد و میانگین مقادیر اندازه گیری شده در فاصلهٔ روزهای ۷ تا ۳۰ مقایسه شد (۱۵).

محاسبات آماری

نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار برای ۷ سر حیوان بیان شد. از آزمون تحلیل واریانس مختلط با اندازهگیری‌های مکرّر درون گروه های کنترل و آزمایش (روز به عنوان فاکتور تکرار شونده در نظر گرفته شد) و اندازه گیری مستقلبیندو گروه(استرس به عنوان فاکتور مستقل در نظر گرفته شد) استفاده شد. سطح معنی داری کم تر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته ها

اثر استرس مزمن بر غلظت کورتیکوسترون پلاسما و وزن غدد فوق کلیه

آزمون آنالیز واریانس دو طرفه تفاوتمعنی داریدر غلظت پایه کورتیکوسترون پلاسما (B-B و B-A)(P=۰/۲۸ وP=۰/۲۳) و نیز غلظت کورتیکوسترون پس از مواجهه مزمن (۱۵ و ۳۰ روز) (P=۰/٤۱) با استرس نشان نداد (جدول ۱).در گروه آزمایش، استرس مزمن (۳۰ روز) باعث افزایش معنی دار وزن غدد فوق کلیه در مقایسه با روز ۱۵ گروه های کنترل(P=۰/۰۱) و آزمایش(P=۰/۰٤) شد (جدول ۱).

اثر استرس مزمن بر غلظت گلوکز و انسولینپلاسما

آزمون آنالیز واریانس دو طرفه تفاوت معنی داری را در غلظت گلوکز (P=۰/٤۷) و انسولین (P=۰/٤۵) پلاسما پس از ۱۵ و ۳۰ روز قرار گرفتن در معرض استرس نشان نداد (جدول ۲).

تغییرات کلسترول و تری گلیسرید پلاسما

آزمون آنالیز واریانس دو طرفه تفاوت معنی داری بین سطوح کلسترول پلاسمای گروه های کنترل و آزمایش در طی مطالعهنشان نداد (P=۰/۲٦) (جدول ۲). همچنین با استفاده از آزمون مشابه تغییر معنی داری در غلظت تری گلیسرید پلاسما پس از مواجهه با استرس روانی مزمن مشاهده نشد (P=۰/۰۷) (جدول ۲).

میزان مصرف آب و غذا، تأخیر درشروع مصرف غذا و آب

جدول ۱: غلظت‌های کورتیکوسترون پلاسما در شرایط پایه (قبل از اعمال استرس B-B و پس از اعمال استرس B-A) و بلافاصله پس از اعمال استرس و وزن غدد فوق کلیه پس از مواجه شدن با استرس روانی مزمن

گروه	آزمایش		کنترل	
	روز ۳۰	روز۱۵	روز ۳۰	روز۱۵
کورتیکوسترون B-B (nmol/ml)	۰/۳±۰/۰٤	۰/۳٤±۰/۰٦	۰/۳۱±۰/۰٤	۰/۳۱±۰/۰۳
کورتیکوسترون B-A (nmol/ml)	۰/۲۷±۰/۰۵	۰/۳۱±۰/۰٤	۰/۲٤±۰/۰۵	۰/۳۱±۰/۰۷
کورتیکوسترون بلافاصله پس از اعمال استرس(nmol/ml)	۰/۳٦±۰/۰۷	۰/۳±۰/۰۸	۰/۲۹±۰/۰۵	۰/۳۲±۰/۰٤
وزن غدد فوق کلیه (mlg)	٤۲/٦۱±۱/۷۹*°	۳۵/۰۷±۱/۹۸	۳٦/۲±۲/۸۹	۳۲/۳۹±۱/۸٤

*(P<۰/۰۵) اختلاف معنی‌دار نسبت به روز ۱۵ در همان گروه °(P<۰/۰۱) اختلاف معنی‌دار نسبت به روز ۱۵ در گروه کنترل

جدول ۲: غلظت پلاسمایی انسولین، گلوکز، تری گلیسرید و کلسترول در حضور و عدم حضور استرس روانی مزمن

گروه	آزمایش		کنترل	
	روز ۳۰	روز۱۵	روز ۳۰	روز۱۵
انسولین (µg/L)	۱/٤۳±۰/۲۸	۱/۰۵±۰/۱٤	۱/۱۷±۰/۱۳	۱/۱±۰/۱٤
گلوکز(mg/dl)	۱۱۵/۳۹±۳/٤	۱۲٤/۵۳±٤/۷۱	۱۲۰/٦۸±۳/۸۵	۱۲٤/۰٦±۳/٦٤
تری گلیسرید(mg/dl)	۱۷۵/٤۹±۳/۰۸	۱۹٤/۰۷±۱۲/۳۷	۱۹۱/۰٤±٦/۵۳	۱۸۰/۵٤±۵/۳۸
کلسترول(mg/dl)	۱۲۲/۸۸±۲/۹٦	۱۰۸/۸٤±۳/۰٦	۱۰۸/٦۸±۷/٦	۱۱۸/۰۳±۵/۷۹

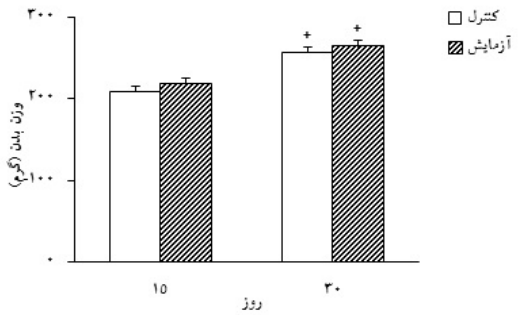
جدول ۳: میزان خوردن غذا و آب در حضور و عدم حضور استرس روانی مزمن

		میزان خوردن غذا هر موش(g/d)	میزان نوشیدن آب هرموش(ml/d)
	روز ۷	۳۳/۷۱±۳/۴۷	۱۷/۲۲±۰/۸۲
گروه	روز ۱۵	۴۲/۷۱±۶/۵۹	۱۸/۰۷±۰/۳۳
کنترل	روز ۲۱	۴۴/۴±۳/۹۲	۲۱/۲±۱/۲۷
	روز ۳۰	۴۱/۷۳±۵/۵۵	۱۷/۸۷±۰/۸۹
	روز ۷	۲۹/۷۴±۱/۴۵	۱۸/۸±۰/۶۱
آزمایش	روز ۱۵	۳۷/۱۴±۱/۸۲	۲۰/۲۱±۱/۲۱
	روز ۲۱	۳۶/۸۶±۳/۶۹	۲۳/۶۹±۲/۸۸
	روز ۳۰	۳۷/۷۱±۱/۸۹	۲۴/۲۴±۱/۹۸°

°(P<۰/۰۱) اختلاف معنی‌دار نسبت به همان روز در گروه کنترل

جدول ٤: تأخیر در شروع مصرف غذا و آب در روزهای ۳۰-۷ در حضور و عدم حضور استرس روانی مزمن

گروه	آزمایش	کنترل
تأخیر در شروع مصرف غذا (s)	۱۱/۵٤±۲/۸	۱۲/۹۷±۲/۲۵
تأخیر در شروع مصرف آب (s)	۷/۸۱±۰/۹۵	۱۶/٤۵±٤/۰۹



نمودار ۱: وزن بدن گروه های کنترل و آزمایش

+(P<۰/۰۰۱) اختلاف معنی‌دار نسبت به روز ۱۵ در همان گروه

مطابق جدول ۳ آزمون آنالیز واریانس مختلط با اندازه‌گیری‌های مکرّرنشان دادحیواناتی که به طور مزمن در معرض استرس قرار گرفتند، افزایش معنی داری در میزان مصرف غذا در روز ۳۰ آزمایش در مقایسه با گروه کنترل در روز مشابه(P=۰/۰۱) داشتند.استرس روانی مزمن، اثر معنی داری بر تأخیر درشروع مصرف غذا (P=۰/۷۰) (جدول٤)، میزان مصرف آب (P=۰/۰۷) (جدول ۳) و زمان تأخیر در شروع مصرف آب(P=۰/۰۸)(جدول٤) نداشت.

تغییرات وزن بدن

وزن بدن هر دو گروه کنترل و آزمایش روند رو به افزایش داشت.وزن موش های صحرایی گروه های کنترل (P=۰/۰۰۲)و آزمایش (P=۰/۰۰٤) افزایش معنی داری در روز ۳۰ در مقایسه با روز ۱۵نشان دادند. در حالی که تفاوت معنی داری بین دو گروه کنترل و آزمایش مشاهده نشد (P=۰/۳٤) (نمودار۱).

بحث

غلظت گلوکز و انسولین بعد از قرار گرفتن در معرض استرس مزمن (۱۵ و ۳۰ روز) تغییر نکرد. با قرار گرفتن مزمن در معرض استرس سطح کورتیکوسترون پلاسما تغییر نکرد؛ حال آن که وزن غدد فوق کلیه در مواجهه دراز مدّت با استرس افزایش نشان داد (P=۰/۰۱). به علاوه، قرار گرفتن در معرض استرسمزمن (۳۰ روز) منجر به افزایش معنی داری در میزان مصرف غذا شد؛ حال آن که اثری بر تأخیر درشروع مصرف غذا، میزان مصرف آب و زمان تأخیر در شروع مصرف آب نداشت. به طورکلی، نتایج حاصل از مطالعه حاضر پاسخ متابولیکی نسبتاً تیپیکی به استرس مزمن نشان داد.

در مطالعات انجام شده نتایج گوناگونی گزارش شده است. در مطالعه ای بر روی موش های صحرایی نر و ماده، استرس شنا باعث افزایش معنی دار غلظت کورتیکوسترون سرم شد (۱٦). در مطالعه ای دیگر بریدن دم به عنوان یک استرس ملایم (۱۷) سطح کورتیکوسترون را بلافاصله پس از قرار گرفتن در معرض استرس به طور معنی داری تغییر نداد.از سوی دیگر، قرارگرفتندرمعرضاسترسهایمکرّرپاسخکورتیکوسترونرابلافاصلهپسازقرار گرفتن در معرض استرس در مقایسه با اوّلین قرار گرفتن در معرض استرس کاهش داد، که نشان دهنده انطباق با استرس می باشد (۱۸،٤). از سوی دیگر، آرماریو و همکاران(۱۹۸٤) نشان دادند که ۲۸ روز قرار گرفتن در معرض استرس سر و صدا به مدّت ۵ و ٦۰ دقیقه / روز سطوح کورتیکوسترون پایه را در موشهای صحرایی نر نژاد ویستار تغییر نداد؛ در حالیکه، ۲ ساعت /

روز قرار گرفتن در معرض محدودیّت حرکتی به مدّت ۲۱ روز (۱۷) و ۲۰دقیقه/روز بیحرکتی به مدّت ۸ روز (۱۹) غلظت های کورتیکوسترون پایه پلاسما را افزایش داد. باید توجّه کرد که نوع، شدّت، مدّت استرس و همچنین نژاد حیوانات می تواند در تغییرات سطح کورتیکوسترونپایه پلاسما در پاسخ به استرس دخالت داشته باشد.

افزایش وزن غدد فوق کلیه همراه با عدم تغییرغلظت کورتیکوسترون در موش هایی که به طور مزمن استرس دیده اند می تواند انطباق با استرس یاخستگی غددفوق کلیه را مطرح کند؛ هر چند که نمی توان دخالت مکانیسم فیدبک منفی را نادیده گرفت (۲۰). همچنین ممکن است که انطباق خاصّی در سطح سلولی دخیل باشد؛ هر چند که این موضوع بدرستی روشن نشده است.در این راستا، مطالعات متعدّدی نشان داد که پس از قرار گرفتن مزمن در معرض برخی از انواع استرسورها (با شدّت کم تر و یا داشتن جنبه روانی)ممکن است انطباق رخ دهد (۲۱).علاوه بر این، در مطالعات قبلی نیز نشان داده شده است که با وجود انطباق با استرس، وزن غدد فوق کلیه، افزایش یافته است؛ که به نوبه خود ممکن است نشان دهنده توانایی غدد فوق کلیه در ترشح مقادیر حتی بالاتر کورتیکوسترون باشد.

استرس می تواند غلظت کاتکول آمین های پلاسما را علاوه بر کورتیکوسترون افزایش دهد. ترشح کاتکول آمین ها بخشی از پاسخ "جنگ یاگریز" است که باعث تحریک گلیکوژنولیز می شود و میزان متابولیسم پایه و همچنین تولید گلوکز و انسولین را افزایش می دهد (۲۰)، نتایج مختلف مشاهده شده می تواند تفاوت در آستانهپاسخ به استرس، میزان تولید گلوکز و انسولین، یا دیگر تفاوتهای متابولیک ذاتی بین حیوانات مورد استفاده در مطالعات مختلف را نشان دهد.

به علاوه، با قرار گرفتن مزمن در معرض استرس ممکن است پاسخ کاتکول آمین ها انطباق یابد و بنابراین سطوح گلوکز و انسولین به طور معنی داری تغییر نکند (٤).لازم به ذکر است که الگوی پاسخ و تطابق با استرس کورتیکوسترون و کاتکول آمین هابا یکدیگر متفاوت است (۲۲).

در مطالعه حاضر غلظت تری گلیسرید پلاسما کاهش غیر معنی داریمتعاقب قرار گرفتن در معرض استرس مزمن نشان داد؛ در حالی که کلسترول پلاسما تغییری نشان نداد. استرس بیحرکتی مزمن در موش صحرایی به مدّت ۲ دوره ۵ و ٤ روز متوالی، که با ۲ روزاستراحت از هم تفکیک شدند و نیز استرس مزمن، ترکیبی از استرس صوتی و محدودیّت حرکتی در موش تری گلیسرید پلاسما را کاهش داد؛ امّا، غلظت کلسترول پلاسما را افزایش داد (۲۳،۲). گوناگونی در نتایج ممکن است مربوط به تفاوت در نوع، شدّت و طول مدّت استرس باشد.کاهش تری گلیسرید پلاسما ممکن است به علّت افزایش فعّالیّت لیپوپروتئین لیپاز (۲،۲٤) یا کاهش در تولید تری گلیسرید اندوژن باشد (۲۵).

در این مطالعه مواجهه با استرس روانی مزمن میزان مصرف آب را تغییر نداد؛ حال آن که مواجهه دراز مدّت با استرس میزان مصرف غذا را افزایش داده بدون آن که تفاوتی در وزن بدن حیوانات گروه آزمایش در مقایسه با کنترل مشاهده شود. این نتیجه می تواند نشان دهد که تعادل بین میزان مصرف غذا و انرژی توسّط فعال شدن احتمالی سیستم عصبی سمپاتیک پس از قرار گرفتن در معرض استرس، که گرمازایی و متابولیسم را تحریک می کند، حفظ شده است (۲٦) . بنابراین، وزن بدن با وجود افزایش میزان خوردن غذا در گروه آزمایش نسبت به کنترل اختلاف معنی داری را نشان نداده است.با توجّه به مطالعات قبلی، قرار گرفتن مزمن در معرض استرس منجر به نتایج متفاوتی در ارتباط با میزان مصرف غذا و افزایش وزن بدن شده است.به عنوان مثال، بیحرکتی مکرّر در موش های صحراییبنر نژاد ویستار (۲ ساعت در روز، به مدّت ۲ دوره ۵ و ٤ روز متوالی، که توسّط ۲

روزاستراحتاز هم جدا شده بودند) (۲) و در موش های صحراییر نژاد اسپراگ-داولی (۲ ساعت/روز، به مدّت ۱۵ روز) (۲۷)میزان مصرف غذا و وزن را کاهش داد؛ در حالی که، استرس متناوب تکان دادن در دوره های ۲ دقیقه (۱۵۰ دور/ دقیقه)، ٤٥ بار/ روز به مدّت ۷ روز در موشنر C57BL6 منجر به افزایش میزان مصرف آب، عدم تغییر در میزان مصرف غذا، و کاهش معنیدار وزن بدن شد (۲۸).استرس اجتماعی مکرّر (به مدّت ٦ روز) میزان مصرف غذا را در طولدوره روشنایی افزایش داد؛ امّا، منجر به کاهش وزن در موش های صحراییر نژاد اسپراگ-داولی شد (۲۹). در مطالعه ای دیگر، استرس اجتماعی مزمن میزان مصرف غذا و نیز وزن بدن را در همستر نر سوری در مقایسه با گروه کنترلافزایش داد (۳۰).

در اینآزمایش، زمان تأخیر در شروع مصرف غذا و آب بدون تغییر باقی ماند.بیست و یک روز استرس غیر قابل پیش بینی مزمن در موش (۳۱) و همچنین استرس اجتماعی در موشهای صحرایی نژاد ویستار (۳۲) زمان تأخیر درشروع مصرف آب را افزایش دادند.در مطالعه ای بر روی موش های صحرایی نژاد اسپراگ-داولی ، استرس سر و صدا (۹۵ دسی بل) زمان تأخیر درشروع مصرف غذا و نیزمیزان مصرف غذا در موش های صحرایی که کمتر از حد طبیعی غذا می خوردند را افزایش داد؛ امّا، در موش های صحراییکه به اندازه طبیعی غذا می خوردندمیزان مصرف غذا تغییر نکرد (۱۵).دلایل تغییرات ناشی از استرس در زمان تأخیر درشروع مصرف غذا و آب به طور کامل شناخته نشده است. بنابراین، نیاز به تحقیقات بیشتری می باشد.به طور کلی، از مطالعات بر روی انسان ها به نظر می رسد که تحریک و یا هیجان شدید (مانند ترس، خشم، و یا بدخلقی) میزان مصرف غذا و انگیزه برای خوردن را سرکوب می کند؛ در حالیکه هیجانات کم تا متوسّط می تواندمیزان مصرف غذا و انگیزه برای خوردنرا افزایش دهد (۳۳).

بر اساس "تئوری طیف استرس" معرفی شده توسّط دهابهار و مکوین (۱۹۹۷)، در مطالعه حاضربه نظر می رسد کهواکنش حیوانات به استرس مزمن (۱۵ و ۳۰روز)، در بخش میانی طیف (یعنی "انعطاف پذیری") است که به بقای حیوانات کمک می کند.اگر استرس برای مدّت زمان طولانی ادامه یابد، ممکن است که پاسخ حیوانات به استرس به انتهای دیگری از طیف استرس (یعنی "اضطراب و پریشانی") ختم شود که در آن ظهور و یا تشدید اختلالات متابولیک ممکن است رخ دهد (۳). از نتایج حاصل از این آزمایش می توان نتیجه گرفت که قرار گرفتن در معرض استرس روانی مزمن، چنان چه از شدّت بالا و نیز مدّت زمان طولانی برخوردار نباشد، احتمالاً در کوتاه مدّت منجر به تغییرات قابل ملاحظه در پارامترهای متابولیک بررسی شده در این مطالعه نمی گردد؛ در حالی که، می تواند زمینه ساز بروز بیماری های متابولیک در آینده شود.

تشکر و قدردانی

هزینه این تحقیق توسّط مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی تأمین شده است.

References

1. Stojanovich L. Stress and autoimmunity. Autoimmunity Reviews, 2010; 9(5):271–6.
2. Ricart-Jane D, Rodriguez-Sureda V, Benavides A, Peinado-Onsurbe J, Lopez-Tejero MD, Liobera M. Immobilization stress alters intermediate metabolism andcirculating lipoproteins in the rat. Metabolism 2002;51(7):925-31.
3. Dhabhar FS, McEwen BS. Acute stress enhanceswhile chronic stress suppresses cell-mediated immunityinvivo: a potential role for leukocyte trafficking. BrainBehavImmun 1997; 11(4):286-306.
4. de Boer SF, Koopmans SJ, Slangen JL, van der Gugten J. Plasma catecholamine, corticosterone and

glucoseresponses to repeated stress in rats: effect of interstressor interval length. PhysiolBehav, 1990; 47(6):1117-24.
5. Armario A, Castellanos JM, Balasch J. Chronicnoise stress and insulin secretion in male rat. PhysiolBehav, 1985; 34(3):359-61.
6. Armario A, Castellanos JM, Balasch J. Adaptationof anterior pituitary hormones to chronic noise stress inmale rats. Behav Neural Biol, 1984; 41(1):71-6.
7. Makino S, Asaba K, Nishiyama M, Hashimoto K. Decreased type 2 corticotropin-releasing receptor mRNAexpression in the ventromedial hypothalamus during repeatedimmobilization stress. Neuroendocrinology, 1999;70(3):160-7.
8. Dong JJ, Lou NJ, Zhao JJ, Zhang ZW, Qiu LL, Zhou Y, Qiu LL, Liao L. Evaluation of a risk factor scoringmodel in screening for undiagnosed diabetes in China population. J Zhejiang UnivSci B, 2011;12(10):846-52.
9. Huang F, Zhang M, Chen YJ, Li Q, Wu AZ. Psychological stress induces temporary masticatory muscle mechanical sensitivity in rats. J Biomed Biotechnol, 2011(2011).
10. Rostamkhani F, Zardooz H, Parivar K, HayatiRoodbari N. Prenatal Stress Induces Metabolic Impairment in Adolescent Male Wistar Rat. Advances in Bioresearch, 2013; 4(1):5-11.
11. Zardooz H, Rostamkhani F, Zaringhalam J, FarajiShahrivar F. Plasma corticosterone, insulin and glucose changes induced by brief exposure to isoflurane, diethyl ether and CO(2) in male rats.Physiol Res, 2010; 59(6): 973-8.
12. Kazemi M, Tekieh E, Sadeghi-Gharachdaghi S, Ghoshoni H, Zardooz H, Sahraei H, Rostamkhani F, Bahadoran H. Oral morphine consumption reduces lens development in rat embryos. Basic and Clinical Neuroscience, 2012; 3(3):16-23.
13. Hosseini E, Frozanfar M, Payehdar A. The effect of hydroalcoholic extract of purslane on serum concentration of esterogen, progesterone, prolactin and gonadotropins in mature female rats. J ShahrekordUniv Med Sci, 2013; 15(5): 12-21.
14. Paschke L, Zemleduch T, Rucinski M, Ziolkowska A, Szyszka M, Malendowicz LK. Adiponectin and adiponectin receptor system in the rat adrenal gland: ontogenetic and physiologic regulation, and its involvement in regulating adrenocortical growth and steroidogenesis. Peptides, 2010;31(9):1715-24.
15. Macht M, Krebs H, Weyers P, Janke W. Effect of stress on feeding behavior in rats: individual differences. Persnality and Individual Differences, 2001; 30(3):463-9.
16. Tinnikov AA. Responses of serumcorticosterone and corticosteroid-bindingglobulin to acute and prolonged stress in the rat. Endocrine, 1999;11(2):145-50.
17. Pitman DL, Ottenweller JE, Natelson BH. Plasma corticosterone levels duringrepeated presentation of two intensities ofrestraint stress: chronic stress andhabituation. PhysiolBehav, 1988;43(1):47-55.
18. Zardooz H, Zahediasl S, GharibNaseri MK, Hedayati M. Effect of chronic restraintstress on carbohydrate metabolism in rat. PhysiolBehav, 2006;89(3):373-8.
19. García A, Martí O, Vallès A, Dal-Zotto S, Armario A. Recovery of the hypothalamicpituitary-adrenal response to stress. Effectof stress intensity, stress duration andprevious stress exposure. Neuroendocrinology, 2000;72(2):114-25.
20. Teague CR, Dhabhar FS, Barton RH, Beckwith-Hall B, Powell J, Cobain M, Singer B, McEwen BS, Lindon JC, Nicholson JK, et al. Metabonomicstudieson the physiological effects of acute and chronic psychologicalstress in Sprague-Dawley rats. J Proteome Res, 2007; 6(6):2080-93.
21. Zelena D, Mergl Z, Foldes A, Kovács KJ, Tóth Z, Makara GB. Role of hypothalamic inputs inmaintaining pituitary-adrenal responsiveness in repeatedrestraint. Am J PhysiolEndocrinolMetab, 2003; 285(5):1110-7.
22. de Boer SF, van der Gugten J, Slangen JL. Plasmacatecholamine and corticosterone responses to predictableand unpredictable noise stress in rats. PhysiolBehav, 1989;45(4):789-95.
23. Depke M, Fusch G, Domanska G, Geffers R, Volker U, Schuett C, Kiank C. Hypermetabolicsyndrome as a consequence of repeated psychologicalstress in mice. Endocrinology, 2008; 149(6):2714-23.
24. Starzec JJ, Berger DF, Mason EB, Devito W, Corso C. The effects of differential psychological stress and infantile handling on plasma triglyceride and aortic cholesterol levels in rats. Psychosom Med, 1981; 43(6):509- 18.
25. Robertson RP, Smith PH. Stress-induced inhibition of triglyceride secretion in vivo in sand rats. Metabolism, 1976; 25(12):1583-90.
26. Dorfman M, Ramirez VD, Stener-Victorin E, Lara HE. Chronic-intermittent cold stress in rats induces selectiveovarian insulin resistance. BiolReprod, 2009; 80(2):264-71.
27. Martí O, Gavaldà A, Jolín T, Armario A. Effectsof regulatory of exposure to chronic immobilizationstresson the circadian pattern of pituitary adrenal hormones,growth hormone, and thyroid stimulating hormonein the adult male rat. Psychoneuroendocrinology, 1993;18(1):67-77.

28. Bernatova I, Key MP, Lucot JB, Morris M. Circadiandifferences in stress-induced pressor reactivity inmice. Hypertension 2002; 40(5):768-73.
29. Bhatnagar S, Vining C, Iyer V, Kinni V. Changesin hypothalamic-pituitary-adrenal function, body temperature,body weight and food intake with repeatedsocial stress exposure in rats. J Neuroendocrinol, 2006;18(1):13-24.
30. Foster MT, Solomon MB, Huhman KL, Bartness TJ. Socialdefeat increases food intake, body mass, andadiposity in Syrian hamsters. Am J PhysiolRegulIntegr Comp Physiol, 2006; 290(5):1284-93.
31. Koo JW, Russo SJ, Ferguson D, Nestler EJ, DumanRS. Nuclear factor-κB is a critical mediator ofstress impaired neurogenesis and depressive behavior.ProcNatlAcadSciU S A, 2010; 107(6):2669-74.
32. Vidal J, Buwalda B, Koolhaas JM. Differentiallong-term effects of social stress during adolescence onanxiety in Wistar and wild-type rats. Behav Processes, 2011;87(2):176-82.
33. Macht M. How emotions affect eating: a five-waymodel. Appetite, 2008; 50(1):1-11.

The effect of short and mid-term psychological stress on metabolic, hormonal and behavioral parameters in male rats

FatemehRostamkhani,
Assistant Professor, Department of Biology, College of Basic Sciences, Yadegar-e- Imam Khomeini (RAH) Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

HomeiraZardooz,
Assistant Professor, Neurophysiology Research Center and Department of Physiology, ShahidBeheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Assistant Professor, Neuroscience Research Center, Faculty of Medicine, ShahidBeheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

HosseinShirvani
Assistant Professor, Exercise physiology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received:04/05/2014**, Revised:**13/08/2014**, Accepted:**23/08/2014

Corresponding author:
HomeiraZardooz,
ShahidBeheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran;
E-mail:
homeira_zardooz@sbmu.ac.ir

Abstract

Background and objective: Stress specially the chronic psychological one is an important issue of our modern society. In this regard, this study has been investigated the effects of chronic psychological stress on metabolic, hormonal and behavioral parameters.

Materials and methods: The present study is an experimental intervention.The animals were divided into control and stressed groups and then subdivided into 15 and 30 days (n=7). Stress was induced by the communication box.This device consisted of 9 chambers. The animals received electrical shock in five chambers and the animals in four chambers exposed to various emotional. Chronic stress for 15 and 30 days (h / day1) was applied. Blood sampling was done by using retro orbital puncture method. The plasma levels of glucose, cholesterol, triglyceride, insulin, and corticosterone were measured. In addition, feed and water intake, latency to eat and drink, adrenal and body weights were determined. For statistical analysis a mixed analysis of variance with repeated measures within the stressed and control groups and independent measures between the two groups was performed by SPSS Version 16.0 program package. The level of significance was considered less than 0.05.

Results: Chronic psychological stress did not significantly change plasma corticosterone (P=0.41), insulin (P=0.45), glucose (P=0.47), triglyceride (P=0.07) and cholesterol (P=0.26) levels. 30 days chronic stress significantly increased feed intake compared to control ones (P=0.01). Whereas water intake (P=0.07), latency to eat (P=0.70) and drink (P=0.08) did not change significantly in the stressed group. 30 days exposure to the stress in both control and stressed groups increased body (P=0.002 and P=0.004 respectively) and adrenal (P=0.01 and P=0.04 respectively) weights markedly compared to day 15.

Conclusion: short and mid-term psychological stress did not change hormonal and metabolic parameters significantly, whereas feed intake was significantly increased. However, no significant difference was observed in body weight of stressed animals compared to controls.

Key words: *Psychological stress, Corticosterone, Insulin, Glucose*