مقاله پژوهشی

بررسی اثر تداخل عمل استرس بی‌حرکتی با نیکوتین بر عملکرد محور هیپوفیز-آدرنال در موش‌های صحرایی نر بالغ

سیدابراهیم حسینی[1]

[1] گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، فارس، ایران.

نشانی نویسنده مسؤول: مرودشت، دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس، گروه زیست شناسی، دکتر سیدابراهیم حسینی
E-mail: ebrahim.hossini@yahoo.com

وصول:۹۱/۷/۸، اصلاح:۹۱/۱۰/۴، پذیرش:۹۱/۱۱/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: نیکوتین آلکالوئیدی است که از طریق مصرف سیگار مورد استفاده میلیون‌ها نفر در دنیا می‌باشد، این افراد هم‌زمان در معرض انواعی از استرس‌زاها قرار دارند که اثراتی را بر بدن، از جمله سیستم‌های اندوکرین دارد. لذا این مطالعه به بررسی اثرات تداخل عمل مصرف نیکوتین با استرس بی‌حرکتی بر میزان پلاسمایی کورتیکوسترون و ACTH در موش‌های صحرایی نر بالغ، پرداخته است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، ۷۰ سر موش صحرایی نر بالغ در گروه‌های کنترل، شم و تجربی مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفت. گروه شم فقط ml ۱ سرم فیزیولوژیک به‌صورت درون صفاقی روزانه به مدت ۵ روز دریافت داشت. ۵ گروه تجربی در دسته‌های مختلف، روزانه به مدت ۵ روز تحت تیمارهای نیکوتین به میزان ۰/۳، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم، به‌صورت درون صفاقی، استرس بی‌حرکتی به مدت ۲ ساعت، استرس بی‌حرکتی + نیکوتین به میزان ۰/۳mg/kg، قرار گرفتند. در پایان روز ششم از ناحیه بطن قلب موش‌ها، خون‌گیری به عمل آمد و میزان کورتیکوسترون و ACTH توسط روش رادیوایمونواسی اندازه‌گیری شد. داده‌ها با کمک برنامه آماری SPSS 18 آزمون‌های تجزیه واریانس و توکی مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج به‌دست آمده از این تحقیق نشان داد که، نیکوتین در دوزهای مختلف، استرس بی‌حرکتی و استرس بی‌حرکتی به همراه نیکوتین، باعث افزایش معنی‌دار کورتیکوسترون و ACTH در سطح $P<0/05$ می‌شوند.

نتیجه‌گیری: باتوجه‌به نتایج این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت که، تأثیر هم‌زمان استرس بی‌حرکتی با مصرف نیکوتین، باعث تقویت اثرات تحریکی نیکوتین و استرس به‌تنهایی بر میزان کورتیکوسترون و ACTH می‌گردد.

واژه‌های کلیدی: *نیکوتین، استرس بی‌حرکتی،* ACTH*، کورتیکوسترون، موش صحرایی.*

مقدمه

محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-آدرنال (HPA) یک سیستم سازشی اصلی است که باعث به حداکثر رساندن توان بقای جانوران در رویایی با چالش‌های فیزیکی، فیزیولوژیکی و روان‌شناختی می‌شود و فرآورده‌های نهایی و اساسی محور HPA، هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی هستند که بر سیستم‌های مختلف بدن از جمله مغز، برای حفظ تعادل زیستی اثر می‌گذارند (۱). مطالعه‌ی انجام

گرفته بر روی افراد دارای زندگی پراسترس نشان داد که، ریسک ابتلا به اختلال افسردگی در این افراد بسیار بالا است (۳) که بیشتر به دلیل تأثیرات منفی استرس بر ساختارهای هیپوکامپوس کورتکس پره‌فرونتال، کورتکس اوربیتوفرونتال، ژیروس سینگولی و عقده‌های قاعده‌ای مغز و کاهش حجم این بخش‌های مغزی می‌باشد (۳). استرس‌های مزمن و افزایش میزان گلوکوکورتیکوئیدها باعث از هم‌گسیختن نوروژنز در هیپوکامپ می‌شوند (٤). فعال شدن محور HPA می‌تواند در نتیجه واکنش به چالش‌های فیزیکی و هم‌چنین براساس ریتم‌های سیرکادین که مستقیماً هسته عصبی پاراونتریکولار هیپوتالاموس (PVN) را تحت تأثیر قرار می‌دهند، رخ دهد (۵). نورون‌های هسته PVN، هورمون آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRH) را تولید می‌کنند که باعث تحریک تولید و ترشح هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) که محرک تولید و ترشح هورمون‌های گلوکوکورتیکوییدی است می‌شود. پاسخ‌های محور HPA، به‌وسیله محرکی شروع می‌شوند که حامل پیام تهدید کننده بالقوه و یا بالفعل برای بقاء جانور باشند، که به عنوان استرس‌زاهای سیستمیک نامیده می‌شوند و یا ممکن است فعال‌سازی این محور در غیاب تهدیدات خاصی نیز اتفاق افتد که موجب آماده‌سازی جانور برای مقابله با چالش‌های احتمالی و حفظ تعادل بدن باشد، و استرس-های مزمن نیز باعث افزایش شدید عملکرد محور HPA از طریق بی‌اثر نمودن مکانیسم‌های فیدبک منفی می‌گردد (٦) که در نتیجه‌ی آن، تون مرکزی محور HPA، ترشح CRH و وازوپرسین افزایش یافته و بخش قشری آدرنال، دچار هیپرتروفی گردیده و هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی شدیداً افزایش می‌یابند (۷). تنظیم کاهشی رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی در تنظیم فیدبکی محور HPA کلیدی است (۷). حذف رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی در ناحیه هیپوکامپ و قشر مغز باعث افزایش ترشح پایه گلوکوکورتیکوئیدها و حذف مکانیسم فیدبک منفی می‌گردد (۸). تخریب ناحیه سابیکولوم موجب افزایش تولید و ترشح CRH در ناحیه‌ی هسته‌ی پاراونتریکولار PVN در پاسخ به استرس بی‌حرکتی می-شود، در حالی که تأثیری بر میزان ترشح صبحگاهی و عصرگاهی کورتیکوسترون ندارد (۱). هم‌چنین تخریب ناحیه شکمی سابیکولوم موجب طولانی‌شدن اثر تحریکی استرس هیپوکسی بر عملکرد محور HPA می‌گردد (۹). بخش میانی کورتکس پره فرونتال در تعدیل پاسخ‌های جانور به استرس‌های مزمن، دارای یک نقش کلیدی است و تحریک این ناحیه موجب افزایش فعالیت PVN القاء شده با استرس‌ها و تحریک ترشح کاتکولامین‌ها می‌شود (۱۰). نیکوتین آلکالوئیدی است که از برگ‌های خشک شده گیاه تنباکو Nicotiana tubacum استخراج می‌شود (۱۱). میلیون‌ها نفر در سراسر دنیا از طریق کشیدن سیگار و یا استنشاق حشره‌کش‌ها در معرض آن قرار می‌گیرند. نیکوتین به‌صورت وابسته به دوز، میزان پلاسمایی هورمون‌های اپی‌نفرین و کورتیزول را افزایش می‌دهد (۱۲). اتصال نیکوتین به رسپتورهای پیش‌سیناپسی کولینرژیک، باعث افزایش آزادسازی استیل‌کولین می‌گردد (۱۳). استیل‌کولین نوروترانسمیتری است که اثرات قابل توجهی بر عملکرد غدد درون‌ریز دارد (١٤). براساس نتایج حاصل از تحقیقات روشن شده است که نیکوتین با تحریک سلول‌های پس‌عقده‌ای سیستم عصبی سمپاتیک باعث افزایش فعالیت نورآدرنرژیک می‌شود (١٥,١٦). نیکوتین ترکیبی است که بر ساختارهای فیزیولوژیکی مختلفی در بدن تأثیر می‌گذارد که از جمله می‌توان به اثرات تحریکی آن بر ترشح هورمون‌های انسولین و گلوکاگن اشاره داشت (۱۷,۱۸). با توجه به آن که میلیون-ها نفر در سراسر دنیا از طریق کشیدن سیگار و یا استنشاق حشره‌کش‌ها در معرض نیکوتین قرار دارند و هم‌زمان نیز در معرض انواعی از عوامل استرس‌زا قرار می‌گیرند، لذا بررسی اثرات تداخل عمل استرس‌های مختلف با نیکوتین بر عملکرد اندام‌های مختلف بدن، امری ضروری است و

این تحقیق نیز با هدف بررسی اثر تداخل عمل استرس بی‌حرکتی با نیکوتین بر عملکرد محور هیپوفیز-آدرنال در موش‌های صحرایی نر بالغ انجام گرفت.

مواد و روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش

پژوهش حاضر یک مطالعه‌ی تجربی است که در سال ۱۳۹۱ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد مرودشت انجام شد. در این تحقیق از ۷۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار و با میانگین وزنی ۲۲۰-۲۰۰ و با سن ۹۰ روز، تهیه شده از خانه پرورش حیوانات موسسه سرم‌سازی رازی، استفاده شد. نمونه‌ها به ۷ گروه ۱۰ تایی شامل گروه‌های کنترل، شم و ۵ گروه تجربی تقسیم شدند. ابتدا هر یک از گروه‌ها در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند و به‌منظور سازگاری نمونه‌ها با محیط آزمایشگاه، به آن‌ها ده روز فرصت داده شد. به‌علاوه در طول دوره آزمایش همه حیوانات از آب آشامیدنی و غذای یکسان و بدون محدودیت برخوردار بوده و در شرایط دمایی ۲۲-۲۰ درجه سانتی‌گراد و نور طبیعی ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی قرار داشتند. پروتکل این تحقیق، براساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی انجام و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید.

در این تحقیق گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفت و گروه شم نیز روزانه به مدت ۵ روز تحت تزریق درون صفاقی سرم فیزیولوژیک به‌عنوان حلال دارو قرار گرفتند. سه گروه تجربی نیز هم‌زمان و به‌مدت ۵ روز با رعایت دوز کشنده دارو، به‌ترتیب دوزهای ۰/۳، ۰/۵ و ۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، نیکوتین را به‌صورت درون صفاقی دریافت داشتند. گروه چهارم تجربی نیز برای مدت ۵ روز و در هروز با کمک دستگاه Restrainer به مدت ۲ ساعت (۱۹) و از ساعت ۷ تا ۹ صبح تحت استرس بی‌حرکتی قرار گرفتند. گروه پنجم تجربی نیز با مشخص شدن دوز اپتیمم نیکوتین، به‌طور هم‌زمان برای مدت ۵ روز و در هر روز تحت تأثیر ۲ ساعت استرس بی‌حرکتی از ساعت ۷ تا ۹ صبح و تزریق درون صفاقی دوز ۰/۳ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن قرار گرفتند (۱۸). کلیه تزریق‌ها از ۸/۵ تا ۹ صبح انجام گردید و در نهایت در روز ششم ما بین ساعات ۸ تا ۹ صبح حیوانات را با اتر تحت بی‌هوشی خفیف قرار داده و آن‌گاه با شکافتن قفسه سینه و به کمک سرنگ ۵ میلی‌لیتری، از قلب حیوانات خونگیری به عمل آمد.

روش اندازه‌گیری هورمون‌ها

نمونه‌های خونی تهیه شده را در لوله‌های محتوی EDTA ریخته و سپس به‌منظور جداسازی پلاسمای مورد نیاز، لوله‌های محتوی خون تهیه شده، برای مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سپس پلاسمای تهیه شده در درون لوله‌های مخصوص و تا زمان سنجش هورمونی در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شدند و با کمک روش رادیوایمونواسی و به کمک کیت‌های سنجش هورمونی تهیه شده از شرکت کاوشیار ایران، میزان هورمون‌های کورتیکوسترون و ACTH اندازه‌گیری گردید.

روش تجزیه و تحلیل آماری

داده‌های به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS-18 و با کمک آزمون آماری تجزیه و تحلیل واریانس (ANOVA) به همراه آزمون تعقیبی توکی در سطح معناداری $P<0/05$، مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها

مقایسه نتایج آزمون‌های آماری تجزیه واریانس و تعقیبی توکی مربوط به اثر تزریق درون‌صفاقی نیکوتین و استرس بی‌حرکتی بر میزان پلاسمایی هورمون‌های کورتیکوسترون و ACTH در موش‌های صحرایی نر بالغ در هر ۳ گروه تجربی دریافت کننده نیکوتین و همچنین در گروه دریافت کننده ۲ ساعت استرس بی‌حرکتی نسبت

جدول ۱: مقایسه‌ی اثر مقادیر مختلف تزریق درون صفاقی نیکوتین و استرس بی‌حرکتی بر میزان سرمی هورمون‌های کورتیکوسترون و ACTH در گروه‌های مورد پژوهش

گروه‌های آزمایش	هورمون ACTH (Pg/ml)	هورمون کورتیکوسترون (µg/dl)
کنتـرل	٤٩٤/٤±١٨/٩	۰/٤۶۵±۰/۰۵۶
شم	۵۷۶/۱±۳۰/۱	۰/۵۰۳±۰/۰۵٤
تجربی۱ (نیکوتین با دوز: ۰/۳mg/kg)	۱۰۰۸/۳±۶۷/۷**	۰/۸۲۳±۰/۰۸۸**
تجربی۲ (نیکوتین با دوز: ۰/۵mg/kg)	۷۹۳/۶±۳۹/۹*	۰/۶۸۶±۰/۰۶۷*
تجربی۳ (نیکوتین با دوز: ۱mg/kg)	۸۰۰/۶±٤۷/۲*	۰/۶٤۲±۰/۰۶۸*
تجربی٤ (استرس بی‌حرکتی)	۱۰۶۹/۷±۶۷/۹***	۰/۷۰۱±۰/۰۵۱***
تجربی۵ (استرس بی‌حرکتی+نیکوتین ۰/۳ mg/kg)	۱۹۲۰/۹±۱۱۶/۹****&	۱/۰۲۵±۰/۱۳۸****&

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح (P≤۰/۰۱) با گروه‌های کنترل و شم است.

** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح (P≤۰/۰۰۵) با گروه‌های کنترل و شم است.

*** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح (P≤۰/۰۰۱) با گروه کنترل.

**** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح (P≤۰/۰۰۰۱) با گروه‌های کنترل و شم است.

& نشان دهنده اختلاف معنادار در سطح (P≤۰/۰۰۱) با گروه‌های تجربی ۱ و ٤ و در سطح (P≤۰/۰۰۰۱) با گروه‌های تجربی ۲ و ۳ است.

به گروه‌های کنترل و شم افزایش معنـی‌داری را در سـطح (P<۰/۰۰۵) برای گروه دریافت کننده مقدار ۰/۳mg/kg و در سطح (P<۰/۰۱) برای گروه‌های دریافت کننده مقـادیر ۰/۵mg/kg و ۱ نیکـوتین و در سـطح (P<۰/۰۰۱) بـرای گروه دریافت کننده ۲ ساعت استرس بی‌حرکتی نشان می‌دهـد. همچنـین مقایسـه میـزان پلاسـمایی هورمـون‌هـای کورتیکوسترون و ACTH در گروه دریافت کننده هم‌زمان دوز ۰/۳mg/kg نیکوتین و ۲ ساعت اسـترس بـی‌حرکتـی نسبت به گروه‌هـای کنتـرل و شـم افـزایش معنـاداری در سطح (P<۰/۰۰۰۱) نشان می‌دهد.

بحث

در این پژوهش اثر تزریق درون‌صفاقی نیکوتین و استرس بی‌حرکتی و تداخل عمل آن‌ها بر میزان پلاسمایی هورمون‌های ACTH و کورتیکوسـترون بـر روی ۷۰ سـر موش صحرایی نر بالغ بررسی شد. نتـایج بـه‌دسـت آمـده بیـانگر آن بـود کـه، نیکـوتین تنهـا در همـه‌ی دوزهـا و همچنین ۲ ساعت استرس بی‌حرکتی باعث تحریک ترشح هورمون‌های فـوق مـی‌گردنـد و تـأثیر هـم‌زمـان تزریـق نیکوتین با استرس بی‌حرکتی نیز، باعث تشدید اثر استرس به تنهایی و همچنین نیکوتین به تنهایی، بر میزان هورمون‌های فوق‌الذکر می‌گردد.

نیکوتین دارای اثرات فعال روانی و محرک ترشـح هورمون‌های محور HPA در پاسخ به انواعی از استرس‌ها می‌باشد (۲۰). تحقیقات نشان داده‌اند کـه مـصرف مـزمن نیکوتین باعـث افـزایش ترشـح هورمـون‌هـای ACTH و کورتیکوسترون در موش‌هایی مـی‌شـود کـه تحـت تـأثیر استرس‌هایی از قبیل شوک ضـربه بـه پـا، مـی‌شـود (۲۱). خروجی‌هـای هـسته عـصبی جنب بطنـی هیپوتـالاموس (PVN)، دارای نقـش کلیـدی در کنتـرل محـور HPA از طریق ترشح نوروهورمون CRH و به دنبـال تـأثیر عوامـل تنش‌زای مختلف مـی‌باشـد (۲۲). مـصرف حـاد و مـزمن نیکوتین به عنوان یک فاکتور تنش‌زا باعث افزایش فعالیت نورون‌های ترشح کننده CRH و افزایش سطوح پلاسمایی هورمون ACTH می‌گردد (۲۳). مصرف نیکوتین با واسطه القاء بیان ژن آرژنین وازوپرسـین (AVP) باعـث تحریـک ترشح CRH و به‌دنبال آن افزایش ترشح ACTH می‌شـود (۲۳).

مـصرف نیکـوتین در هنگـام اسـترس، از طریـق تحریک فعالیت نـورون‌هـای نورآدرژنیـک باعـث تنظـیم افزایشی عملکرد نورون‌های ترشح کننده CRH مـی‌گـردد (۲٤). تحقیقات نوروآناتومیکال نشان داده‌اند که ترمینـال-

های گاباارژیک و گلوتاماترژیک در مجاورت نورون‌های ترشح کننده CRH قرار دارند (۲۵). مطالعات فارماکوژیکال نشان داده‌اند که تزریق آنتاگونیست رسپتورهای گلوتاماتی و گابا به درون ناحیه PVN، باعث تغییر در ترشح ACTH و کورتیکوسترون می‌گردد (۲۶). مسدود ساختن رسپتورهای گلوتاماتی در PVN افزایش ترشح کورتیکوسترون را در پاسخ به استرس بی‌حرکتی مهار می‌کند، در حالی که، مسدود ساختن رسپتورهای گابا باعث افزایش ترشح کورتیکوسترون القاء شده با استرس بی‌حرکتی می گردد (۲۷). به‌هرحال ورودی‌های گلوتامات و گابا به درون PVN، نورون‌های ترشح کننده CRH را در سطح پایه و در برابر استرس و به‌ویژه اثر نوراپی‌نفرین را در هنگام استرس در این بخش تنظیم می‌نماید (۲۰). مصرف مزمن نیکوتین به عنوان یک عامل تنش‌زا حساسیت محور HPA را به عوامل استرس‌زای جدید افزایش می‌دهد (۲۳).

تحقیقات نشان داده‌اند که ظهور C-FOS در نورون‌های ترشح کننده CRH و AVP به دنبال استرس افزایش می‌یابد و این ترکیب باعث افزایش حساسیت محور NHPA به مصرف نیکوتین می‌گردد (۲۰). مصرف نیکوتین باعث بالانس اثر تحریکی گلوتامات و مهاری گابا در ضمن شوک ضربه به پا و افزایش پاسخ نورون-های ترشح کننده CRH در مقابل استرس‌ها می‌شود. به‌دنبال استرس‌های مختلفی نظیر بی‌حرکتی، شنای اجباری و غیره ترشح گلوتامات در کورتکس پره‌فرونتال میانی، هیپوکامپ و ناحیه مرکزی آمیگدال افزایش می‌یابد (۲۸، ۲۹). همچنین تحریک محور HPA به وسیله عوامل تنش‌زا، وابسته به عملکرد ورودی‌های گلوماترژیک به ناحیه PVN می‌باشد (۳۰). مصرف مزمن نیکوتین باعث ترشح گلوتامات و کاهش شدید گابا در PVN در پاسخ به شوک ضربه به پا و افزایش فعالیت محور HPA می‌گردد (۷). استرس‌های بی‌حرکتی و سرما از طریق کاهش ترشح گابا در هسته عصبی PVN باعث افزایش فعایت محور HPA می‌گردد (۳۱).

تزریق موسیمول به‌عنوان گیرنده‌های گابا به درون PVN مانع افزایش کورتیکوسترون پلاسما در پاسخ به استرس بی‌حرکتی می‌گردد، درحالی‌که مسدود ساختن رسپتورهای گابا A و به‌طور ویژه رسپتورهای گابا B باعث افزایش ترشح کورتیکوسترون می‌گردد (۳۲). استرس‌های مختلف، نظیر شوک ناشی از ضربه به پا، باعث کاهش معنی‌دار گابا در PVN می‌شود و این کاهش در صورت مصرف نیکوتین دو تا چند برابر می‌گردد (۲۰) همچنین تزریق ساکلوفن به درون PVN به‌عنوان آگونیست گیرنده-های گابا مانع از اثر افزایشی استرس‌ها بر ترشح کوتیکوسترون در موش‌های صحرایی تحت تیمار با نیکوتین و غیرتیمار می‌گردد (۲۰).

ورودی‌های گاباارژیک به PVN از ناحیه استریاترمینایس و ورودی‌های گلوتاماترژیک از ناحیه میانی کورتکس پره‌فرونتال و هیپوکامپ می‌باشند که در تنظیم عملکرد PVN و سطوح پلاسمایی هورمون‌های محور HPA دخالت دارند (۲۲). تجویز کاینوریک اسید به اطراف PVN باعث افزایش ترشح کورتیکوسترون در پاسخ به استرس بی‌حرکتی در موش‌های صحرایی می-گردد و عوامل تنش‌زا، از جمله مصرف کوکائین، باعث افزایش بیان ژن پروپیوملانوکورتین، رسپتور CRH1 و AVPv1b در سلول‌های کورتیکوتروپ هیپوفیز قدامی می‌گردد (۲۱).

از آن‌جاکه سطوح افزایش یافته هورمون گلوکوکورتیکوئیدی در درازمدت، باعث بروز انواعی از اختلالات جسمانی و روانی می‌گردد و با توجه به آن‌که، استرس‌های مختلف و مصرف نیکوتین هر دو باعث افزایش میزان این هورمون‌ها می‌گردند و تأثیر هم‌زمان هر دو باعث افزایش بیش از پیش هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی می‌شود، لذا به افرادی که تحت تأثیر استرس‌های بیشتری می‌باشند، بیشتر از افراد عادی توصیه می‌گردد که از مصرف سیگار و سایر ترکیبات نیکوتین‌دار

اجتناب نمایند.

تقدیر و تشکر

نویسندگان مقاله بر خود واجب می‌دانند تا از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس که در اجرای این تحقیق ما را همراهی کردند، تشکر و قدردانی نمایند.

References

1. Jankord R, Herman JP. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress. Ann N Y Acad Sci. 2008; 1148: 64-73.
2. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang KY, Eaves L, Hoh J, Griem A, Kovacs M, Ott J, Merikangas KR. Interaction between the serotonin transporter gene (5-HTTLPR), stressful life events, and risk of depression: a meta-analysis. JAMA. 2009 Jun 17; 301(23):2462-71.
3. Frodl T, Möller HJ, Meisenzahl E. Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression? Acta Psychiatr Scand. 2008 ; 118(5):363-72.
4. Duman RS. Depression: a case of neuronal life and death? Biol Psychiatry. 2004; 56(3):140-5.
5. Herman JP, Figueiredo H, Mueller NK, Ulrich-Lai Y, Ostrander MM, Choi DC, Cullinan WE. Central mechanisms of stress integration: hierarchical circuitry controlling hypothalamo-pituitary-adrenocortical responsiveness. Front Neuroendocrinol.2003; 24(3):151-80.
6. Akana SF, Dallman MF, Bradbury MJ, Scribner KA, Strack AM, Walker CD. Feedback and facilitation in the adrenocortical system: unmasking facilitation by partial inhibition of the glucocorticoid response to prior stress. Endocrinology. 1992; 131(1):57-68.
7. Gómez F, Lahmame A, de Kloet ER, Armario A. Hypothalamic-pituitary-adrenal response to chronic stress in five inbred rat strains: differential responses are mainly located at the adrenocortical level. Neuroendocrinology. 1996; 63(4):327-37.
8. Boyle MP, Brewer JA, Funatsu M, Wozniak DF, Tsien JZ, Izumi Y, Muglia LJ. Acquired deficit of forebrain glucocorticoid receptor produces depression-like changes in adrenal axis regulation and behavior. Proc Natl Acad Sci U S A. 2005; 102(2):473-8.
9. Mueller NK, Dolgas CM, Herman JP. Stressor-selective role of the ventral subiculum in regulation of neuroendocrine stress responses. Neuroendocrinoology. 2004; 145(8):3763-8.
10. Gerrits M, Westenbroek C, Fokkema DS, Jongsma ME, Den Boer JA, Ter Horst GJ. Increased stress vulnerability after a prefrontal cortex lesion in female rats. Brain Res Bull. 2003 ; 61(6):627-35.
11. Karlsson S, and B. Ahrén. Insulin and glucagon secretion by ganglionic nicotinic activation in adrenalectomized mice. Eur J Pharmacol, 1998; 342(2-3):291-5.
12. Morgan TM, Crawford L, Stoller A, Toth D, Yeo KT, Baron JA. Acute effects of nicotine on serum glucose insulin growth hormone and cortisol in healthy smokers. Metabolism.2004; 53(5):578-82.
13. Arendash GW, Sanberg PR, Sengstock GJ. Nicotine enhances the learning and memory of aged rats. Pharmacol Biochem Behav, 1995; 52(3):517-23.
14. Cavun S, Savci V, Ulus IH. Centrally injected CDP-choline increases plasma vasopressin levels by central cholinergic activation. Fundam Clin Pharmaco., 2004; 18(1):71-7.
15. Cansev M, Yilmaz MS, Ilcol YO, Hamurtekin E, and I. H. Ulus. Cardiovascular effects of CDP-choline and its metabolites: involvement of peripheral autonomic nervous system. Eur J Pharmacol, 2007; 577 (1-3):129-142.
16. Cansev M, Ilcol YO, Yilmaz MS, Hamurtekin E, Ulus IH. Peripheral administration of CDP-choline, phosphocholine or choline increases plasma adrenaline and noradrenaline concentrations. Auton Autacoid Pharmacol. 2008; 28(1):41-58.
17. Hosseini E. The effects of nicotine on the serum level of insulin in adult male Wistar rats. J Shahrekord Univ Med Sci. 2012; 14(2): 40-46.
18. Hosseini E. The effect of nicotine on the serum level of glucagon and glucose in adult male rats. Journal of Animal Biology, 2011; 4(3): 215-8.
19. Dhungel SA,Bhattacharya SB and Shrestha RN.Effect of restraint stress on the Growth rates of yong Wistar Rats.J Nepal Healt Res Council.2006;4(1):10-6.

20. Yu G, Chen H, Xingjun Wu,Shannon G, Matta, Burt M. Nicotine self-administration modulates glutamate and GABA transmission in hypothalamic paraventricular nucleus to enhance the hypothalamic-pituitary-adernal response to stress. J Neurochem. 2010; 113(4):919-29.
21. Zhou Y, Spangler R, Schlussman SD, Ho A, Kreek MJ. Alterations in hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and in levels of proopiomelanocortin and corticotropin-releasing hormone-receptor 1 mRNAs in the pituitary and hypothalamus of the rat during chronic 'binge' cocaine and withdrawal. Brain Res. 2003; 964:187–99.
22. Herman JP, Ostrander MM, Mueller NK, Figueiredo H. Limbic system mechanisms of stress regulation: hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2005; 29(8):1201–13.
23. Yu G, Chen H, Zhao W, Matta SG, Sharp BM. Nicotine self-administration differentially regulates hypothalamic corticotropin-releasing factor and arginine vasopressin mRNAs and facilitates stress-induced neuronal activation. J Neurosci. 2008; 28(11): 2773–82.
24. Yu G, Sharp BM. Nicotine self-administration diminishes stress-induced norepinephrine secretion but augments adrenergic-responsiveness in the hypothalamic paraventricular nucleus and enhances adrenocorticotropic hormone and corticosterone release. J Neurochem. 2010; 112(5): 1327–37.
25. Miklos IH, Kovacs KJ. GABAergic innervation of corticotropin-releasing hormone (CRH)-secreting parvocellular neurons and its plasticity as demonstrated by quantitative immunoelectron microscopy. Neuroscience. 2002; 113: 581–592.
26. Cole RL, Sawchenko PE. Neurotransmitter regulation of cellular activation and neuropeptide gene expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus. J Neurosci. 2002; 22(3): 959–69.
27. Cullinan WE, Ziegler DR, Herman JP. Functional role of local GABAergic influences on the HPA axis. Brain Struct Funct. 2008; 213(1-2): 63–72.
28. Pung T, Klein B, Blodgett D, Jortner B, Ehrich M. Examination of concurrent exposure to repeated stress and chlorpyrifos on cholinergic, glutamatergic, and monoamine neurotransmitter systems in rat forebrain regions. Int J Toxicol. 2006; 25(1): 65–80.
29. Zhu MY, Wang WP, Huang J, Feng YZ, Regunathan S, Bissette G. Repeated immobilization stress alters rat hippocampal and prefrontal cortical morphology in parallel with endogenous agmatine and arginine decarboxylase levels. Neurochem Int. 2008; 53(6-8): 346–54.
30. Herman JP, Mueller NK, Figueiredo H. Role of GABA and glutamate circuitry in hypothalamo-pituitary-adrenocortical stress integration. Ann N Y Acad Sci. 2004; 1018: 35–45.
31. Verkuyl JM, Karst H, Joels M. GABAergic transmission in the rat paraventricular nucleus of the hypothalamus is suppressed by corticosterone and stress. Eur J Neurosci. 2005; 21(1): 113–21.
32. Marques de Souza L, Franci CR. GABAergic mediation of stress-induced secretion of corticosterone and oxytocin, but not prolactin, by the hypothalamic paraventricular nucleus. Life Sci. 2008; 83(19-20):686–92.

The effect of interference of Nicotine and immobility stress on performance pituitary–adrenal axis in mature male rats

Hosseini E,.
Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Fars, Iran.

Received:30/09/2011, **Revised:**25/12/2011, **Accepted:**16/02/2012

Corresponding author:
Biology Dept, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Marvdasht, Fars, I.R. Iran,
E-mail:
ebrahim.hossini@yahoo.com

Abstract

Introduction: Nicotine is the alkaloid used by millions of people around the world through smoking and at the same time these people also exposed to some kind stressors that effect on body including endocrine system. The aim of this study was to investigate the interference of nicotine and immobility stress on plasma levels of hormones of ACTH and corticosterone in mature male rats.

Method: In this empirical research study, we used 70 mature male Wistar rats were enrolled as the control, sham and experiment groups randomly. 3 experimental groups of different types received doses of 0.3, 0.5 and 1 mg/kg BW nicotine, and 2 experimental group, one received for 2 hours immobility stress and other for 2 hours immobility stress and other plus nicotine with doses of 0.3 mg/kg BW and the sham group received 1cc of saline intraperitoneally for 5 days. 24 hours after the last injection, mice were bled from the heart and were measured hormones ACTH and corticosterone levels. The data were evaluated using ANOVA and Tuky test.

Results: The results showed that the nicotine at different doses and immobility stress and immobility stress with nicotine increases plasma levels of ACTH and corticosterone hormones.

Discussion and conclusion: According to the result of this study it can be concluded that the effect of immobilization stress and nicotine enhances the stimulatory effects of nicotine and stress on corticosterone and ACTH.

Keywords: *Nicotine, immobility stress, ACTH, Corticosterone, Rat.*