

اثر تداخل عمل مصرف مورفین با استرس بی حرکتی بر عملکرد محور هیپوفیز - آدرنال در موش‌های صحرایی نر بالغ

سیدابراهیم حسینی^۱ مژده حیدری^۲

^۱ دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات فارس، فارس، ایران. ^۲ کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه فرهنگیان شیراز، شیراز، ایران.

مجله پزشکی هرمزگان سال هجدهم شماره اول ۹۳ صفحات ۱۹-۱۱

چکیده

مقدمه: مورفین آلکالوئیدی است که از گیاه خشخاش (*Papaver Somniferum*) استخراج می‌شود و مورد مصرف و سوء مصرف میلیون‌ها نفر در سراسر دنیا می‌باشد و همزمان استرس‌های مختلف از جمله بی‌حرکتی، سلامت انسانها را تهدید می‌نماید. این مطالعه با هدف بررسی تداخل عمل استرس بی حرکتی و مصرف مورفین بر میزان کورتیکوسترون و آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) در موش‌های صحرایی نر بالغ انجام شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۷۰ موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار به صورت تصادفی به ۷ گروه ده تایی شامل گروه‌های شاهد، کنترل و ۵ دسته تجربی تقسیم شدند. ۳ گروه تجربی، مورفین را به صورت درون صفاقی به میزان ۱۰، ۲۰ و ۳۰ mg/kgBW و دو گروه دیگر نیز یکی به مدت ۲ ساعت استرس بی حرکتی و دیگری ۲ ساعت استرس بی حرکتی به همراه مورفین (۳۰ mg/kgBW) و گروه شاهد روزانه ۱CC سرم فیزیولوژیک را به صورت درون صفاقی، برای مدت ۵ روز دریافت داشتند. ۲۴ ساعت پس از آخرین تزریق از قلب موش‌ها خون‌گیری به عمل آمد و میزان ACTH و کورتیکوسترون اندازه‌گیری شد. داده‌ها با کمک آزمون‌های ANOVA و توکی مورد ارزیابی قرار گرفتند.

نتایج: یافته‌ها نشان داد که مورفین در دوز حداکثر و استرس بی حرکتی باعث افزایش ACTH و کورتیکوسترون می‌گردند و تأثیر تجویز همزمان مورفین با استرس بی حرکتی باعث تقویت اثر هر یک به تنهایی می‌شود.

نتیجه‌گیری: مورفین و استرس بی حرکتی باعث تشدید اثر یکدیگر بر ترشح ACTH و کورتیکوسترون می‌شود. لذا با انجام تحقیقات بیشتر می‌توان به نقش استرس و مصرف مورفین در بروز و یا آگاهی از نحوه پیشگیری از بیماریها، به ویژه سایکوسوماتیک‌ها در نمونه انسانی پی برد.

کلیدواژه‌ها: ACTH - کورتیکوسترون - مورفین - موش‌های صحرایی

نویسنده مسئول:
دکتر سیدابراهیم حسینی
گروه زیست‌شناسی واحد علوم و
تحقیقات فارس دانشگاه آزاد اسلامی
فارس - ایران
تلفن: ۰۹۸۹۱۷۱۸۳۹۱۷
پست الکترونیکی:
ebrahim.hossini@yahoo.com

نوع مقاله: پژوهشی

دریافت مقاله: ۹۱/۶/۲۸ اصلاح نهایی: ۹۱/۱۱/۴ پذیرش مقاله: ۹۲/۳/۲۱

ارجاع: حسینی سیدابراهیم، حیدری مژده. اثر تداخل عمل مصرف مورفین با استرس بی حرکتی بر عملکرد محور هیپوفیز - آدرنال در موش‌های صحرایی نر بالغ. مجله پزشکی هرمزگان ۱۳۹۳؛ ۱۸(۱): ۱۹-۱۱.

مقدمه:

شدید میزان پلاسمایی کاتکولامین‌ها می‌شود (۱). محرک‌های تنش‌آور باعث افزایش ترشح CRH از هسته عصبی پاراونتریکولار هیپوتالاموس می‌گردند و این نوروهورمون با اثر تحریکی بر بخش قدامی هیپوفیز ترشح هورمون ACTH را افزایش می‌دهد و هورمون مذکور نیز ترشح کورتیکوسترون را از بخش قشری غدد آدرنال در موش‌های صحرایی افزایش می‌دهد (۲). گزارش شده است عوامل تنش‌زا و استرس‌ها از طریق مراکز هیپوتالاموس و بالاتر از هیپوتالاموس مغزی و از

تنش‌های فیزیکی و روانی و همچنین اعتیاد به مواد مخدر یکی از مشکلات و معضلات جوامع مختلف در سطح دنیا می‌باشد که سلامت عمومی بسیاری از انسانها را در سراسر جهان تحت تأثیر قرار داده است. بخش عمده‌ای از این تأثیرات از طریق تغییر در عملکرد محور هیپوتالاموس، هیپوفیز، آدرنال (HPA) و سیستم عصبی اتونومیک اعمال می‌گردد. در یک بررسی روشن شده است که استرس‌های شغلی باعث افزایش

(۲۵) در حیوانات می‌گردد و بسیاری از این تغییرات با واسطه تغییرات غیرطبیعی در میزان هورمون‌ها و نوروترانسمیترهای القاء شده با استرس و همچنین همراه با آسیب‌های اکسیداتیو می‌باشد (۲۶). اگرچه گلوکوکورتیکوئیدها در کوتاه مدت برای بقاء جانور ضروری هستند اما افزایش مزمن هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی باعث بروز طیف وسیعی از اختلالات روانی و جسمانی می‌گردد و با توجه به آن که بسیاری از بیماری‌ها که در بیمارستانها بستری می‌شوند تا حدودی تحت تأثیر استرس بی‌حرکتی قرار می‌گیرند و در بسیاری موارد نیز به منظور تسکین درد آنها راهی جز تجویز مورفین وجود ندارد و همچنین در بسیاری از موارد، بیمارانی که از اعتیاد رنج می‌برند در زمان ترک تحت تأثیر تجویز داروهای اوبیوئیدی جایگزین نظیر متادون و استرس شدید بی‌حرکتی نظیر بسته شدن به تخت، حتی در مراکز بیمارستانی قرار می‌گیرند. لذا بررسی عوامل مختلفی که می‌توانند بر میزان این هورمون‌ها اثر گذارند امری لازم است و این مطالعه نیز با هدف بررسی اثرات استرس بی‌حرکتی و مصرف مورفین و تداخل این دو بر عملکرد محور هیپوفیز-آدرنال و میزان هورمونهای ACTH و کورتیکوسترون در موشهای صحرایی نر بالغ صورت گرفته است.

روش کار:

تحقیق حاضر یک مطالعه تجربی است که در سال ۱۳۹۰ در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس انجام شد. در این تحقیق از ۷۰ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد ویستار و با میانگین وزنی ۲۲۰-۲۰۰ گرم و با سن حدود ۹۰ روزه، تهیه شده از مرکز پرورش حیوانات موسسه واکسن و سرم سازی رازی استفاده شد. نمونه‌ها به ۷ گروه ده تایی شامل دو گروه کنترل و شاهد و ۵ گروه تجربی تقسیم شدند. ابتدا هر یک از گروهها در قفس‌های جداگانه قرار گرفتند و به منظور سازگاری حیوانات با محیط آزمایشگاه به آنها ده روز فرصت داده شد. در طول دوره تجویز، همه حیوانات از آب 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. اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی در این مطالعه رعایت و پروتکل تحقیق در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. موش‌ها در گروه کنترل تحت هیچ تیماری قرار نگرفتند و حیوانات گروه شاهد نیز به مدت ۵ روز تحت تزریق درون صفاقی سرم فیزیولوژیک به عنوان

طریق سیستم‌های عصبی مرکزی و محیطی محور HPA را تحریک می‌نمایند (۳). استرس‌های مختلف می‌توانند منجر به پاسخ‌های آندوکراین با واسطه هیپوتالاموس و غدد آدرنال گردند و ترشح کورتیکوسترون را از بخش قشری و کاتکولامین‌ها را از بخش مرکزی آدرنال تحریک نمایند (۴). نتایج حاصل از بررسی‌های علمی بیانگر آنند که افزایش میزان هورمون کورتیزول که متعاقب استرس‌ها مشاهده می‌شود، مشابه تغییراتی است که در هنگام اضطراب و درد در میزان این هورمون دیده می‌شود (۵۶). مطالعات نشان داده‌اند که استرس‌های حاد از جمله استرس بی‌حرکتی باعث تغییرات معنی‌داری در فعالیت حرکتی، اضطراب و اثرات ضددردی می‌گردند (۷۸). بر اساس نتایج برخی از مطالعات روشن شده است که استرس بی‌حرکتی باعث کاهش رشد و وزن موش‌های صحرایی می‌شود (۹). مورفین آلکالوئیدی است با فرمول شیمیایی C17H19NO3 که از گیاه خشخاش با نام علمی *papaver somniferum* استخراج می‌گردد و دارای اثرات ضددردی و روان‌شناختی است (۱۰). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که مصرف اوبیوئیدها باعث افزایش ترشح هورمون‌های رشد، پرولاکتین و ACTH، انسولین و کاهش هورمون‌های TSH، تستوسترون، LH، استرادیول و اکسی‌توسین می‌گردد (۱۱-۱۳). مصرف مزمن مورفین باعث کاهش وزن بدن، افزایش وزن غدد آدرنال و کاهش وزن تیموس می‌شود (۱۴). مورفین یکی از ضددردهای مهمی است که برای کاهش دردهای حاد به طور روزمره مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۵). گزارشات اخیر علمی بیانگر آن هستند که مصرف مورفین باعث تنظیم افزایشی بیان و عملکرد رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی می‌گردد که در نتیجه آن اثرات ضددردی و وابستگی به آنها نمایان می‌گردد (۱۶،۱۷). به هر حال مصرف مزمن مورفین ممکن است باعث ایجاد وابستگی و اعتیاد گردد (۱۸،۱۹). نشان داده شده است که استرس‌ها از طریق تحریک ترشح گلوکوکورتیکوئیدها و فعالیت رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی واسطه عمل ضددردی مورفین می‌باشند (۲۰).

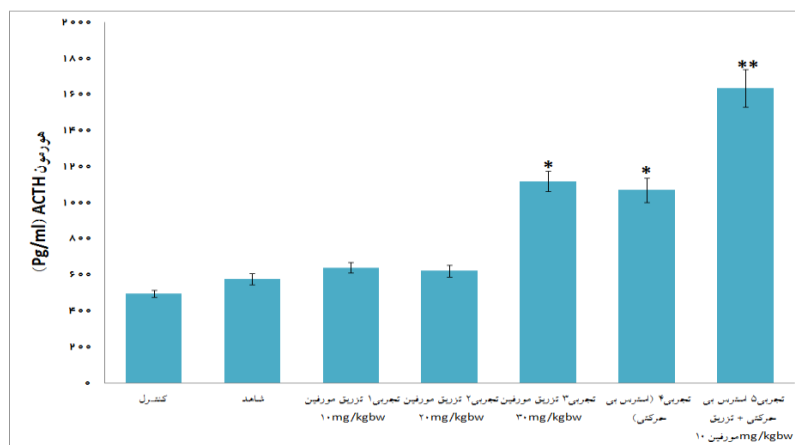
مصرف مزمن مورفین باعث تنظیم افزایشی رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی می‌گردند (۲۱). اندازه‌گیری میزان گلوکوکورتیکوئیدها در پلاسما در شرایط استرس‌های رفتاری شاخصی برای بررسی تأثیرات رفتاری استرس‌ها می‌باشند (۲۱،۲۲). استرس بی‌حرکتی حاد باعث کاهش فعالیت حرکتی اختلالات حافظه‌ای اضطراب (۲۳)، احساس درد (۲۴) افسردگی

هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون اندازه‌گیری گردید. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS 18 و از طریق تجزیه و تحلیل واریانس یک‌طرفه به همراه آزمون پیگیری توکی در سطح معناری $P < 0.05$ مورد تحلیل آماری قرار گرفتند.

نتایج:

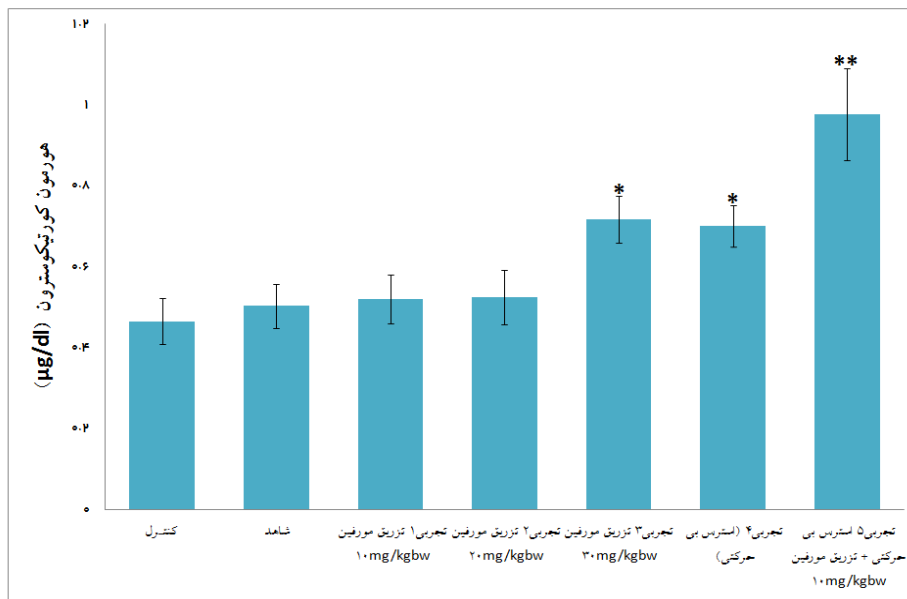
مقایسه نتایج آزمون آماری مربوط به اثر تزریق درون صفاقی مورفین بر سطح پلاسمایی هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون در موش‌های صحرایی نر بالغ نسبت به گروه کنترل و شاهد، تنها در گروه دریافت‌کننده دوز 30 mg/kgBW افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0.001$). همچنین نتایج مربوط به گروه دریافت‌کننده 2 ساعت استرس بی‌حرکتی به مدت 5 روز نسبت به گروه کنترل و شاهد نشان داد که میزان هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون افزایش معنی‌داری می‌یابد ($P < 0.001$). همچنین در بررسی نتایج مربوط به تداخل عمل 2 ساعته استرس بی‌حرکتی به همراه مصرف درون صفاقی مورفین با دوز 30 mg/kgBW برای مدت 5 روز نشان داد که میزان هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون نسبت به گروه کنترل و شاهد افزایش معنی‌داری ($P < 0.0001$) و نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده استرس بی‌حرکتی و مورفین هر کدام به تنهایی افزایش معنی‌داری مشاهده می‌گردد ($P < 0.001$). (نمودارهای شماره ۱ و ۲).

حلال دارو قرار گرفتند. موش‌های گروه‌های تجربی مورفین در سه دسته، مورفین را برای مدت 5 روز و به ترتیب با دوزهای 10 ، 20 ، و 30 mg/kgBW و به صورت درون صفاقی دریافت داشتند (۱۱) و حیوانات گروه استرس بی‌حرکتی نیز با کمک دستگاه restrainer (۹) روزانه به مدت 2 ساعت از ساعت 7 الی 9 صبح به مدت 5 روز تحت استرس بی‌حرکتی قرار داده شدند و به منظور بررسی تداخل عمل استرس بی‌حرکتی و مورفین بر عملکرد محور HPA پس از مشخص شدن دوز اپتیمم مورفین گروه تجربی دریافت‌کننده مورفین با دوز اپتیمم، هم‌زمان 2 ساعت استرس بی‌حرکتی را برای مدت 5 روز دریافت داشتند. کلیه تجویزها در ساعت 8 الی 9 صبح انجام شد و سپس در روز ششم در ساعات بین 7 الی 9 صبح کلیه حیوانات را با ارتحت بی‌هوش خفیف قرار داده و آنگاه با شکافتن قفسه سینه به کمک سرنگ 5 میلی لیتری، از قلب حیوانات خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی تهیه شده را جهت تهیه پلاسمای مورد نیاز، به لوله‌های محتوی EDTA وارد نموده و سپس به منظور جداسازی پلاسمای لوله‌های محتوی نمونه‌های خونی تهیه شده، برای مدت 10 دقیقه در دستگاه سانتریفیوژ با سرعت 5000 دور در دقیقه قرار داده شدند و سپس به میزان مورد نیاز از پلاسمای تهیه شده برداشت و در درون لوله مخصوص، در دمای -20 درجه سانتی‌گراد تا زمان اندازه‌گیری میزان هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون نگه‌داری شدند و سپس با انتقال نمونه‌ها به آزمایشگاه و به وسیله دستگاه گاماکانتر و با کمک کیت‌های هورمونی تهیه شده از شرکت کاوشیار ایران، میزان



نمودار شماره ۱- مقایسه اثر مقادیر مختلف تزریق مورفین و استرس بی‌حرکتی بر میزان سرمی هورمون ACTH در گروه‌های مورد پژوهش

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $(P \leq 0.001)$ با گروه‌های کنترل و شاهد است. ** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $(P \leq 0.001)$ با گروه‌های کنترل و شاهد است. *** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح $(P \leq 0.001)$ با گروه‌های استرس به تنهایی و مورفین به تنهایی است.



نمودار شماره ۲- مقایسه اثر مقادیر مختلف تزریق مورفین و استرس بی‌حرکتی بر میزان سرمی هورمون کورتیکوسترون در گروه‌های مورد پژوهش

* نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($P \leq 0.001$) با گروه‌های کنترل و شاهد است.

** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($P \leq 0.0001$) با گروه‌های کنترل و شاهد است.

*** نشان دهنده اختلاف معنی‌دار در سطح ($P \leq 0.01$) با گروه‌های استرس به تنهایی و مورفین به تنهایی است.

بحث و نتیجه‌گیری:

در این پژوهش اثر تزریق درون صفاقی مورفین و استرس بی‌حرکتی و تداخل عمل آنها با هدف دریافت پاسخ این پرسش که مورفین و استرس بی‌حرکتی چه تأثیری بر میزان پلاسمایی هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون دارند، بر روی ۷۰ سر موش صحرایی نر بالغ بررسی شد. نتایج به دست آمده بیانگر آن بود که مورفین تنها در دوز ۳۰ mg/kgBW و همچنین ۲ ساعت استرس بی‌حرکتی باعث تحریک ترشح هورمون‌های فوق می‌گردند و تأثیر همزمان تزریق مورفین با استرس بی‌حرکتی نیز باعث تشدید اثر استرس به تنهایی و همچنین مورفین به تنهایی بر میزان هورمون‌های فوق‌الذکر می‌گردد. بر اساس تحقیقات انجام گرفته روشن شده است که مورفین به طرق مختلف باعث افزایش میزان هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون می‌شود. همسو با نتایج این مطالعه به خوبی روشن شده است که مورفین اثر تحریکی بر عملکرد محور HPA در موش‌های صحرایی دارد که در نتیجه آن تغییراتی را در میزان هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون سبب می‌شود (۲۷). عملکرد محور HPA به وسیله چندین ساختار

نوروترانسمیتری و نوروپپتیدی از قبیل اوبیوئیدهای آندوژن تنظیم می‌گردد و نوروترانسمیترهایی نظیر گلوتامات نیز بر ترشح ACTH اثر تحریکی دارد (۲۸). گلوتامات نوروترانسمیتری است که در تنظیم ترشح هورمون‌ها از طریق تأثیرات مرکزی و محیطی مؤثر است (۲۹) و رسپتورهای گلوتاماتی نیز در تحمل و وابستگی به مورفین دخالت داشته و مسدود ساختن فارماکولوژیکی این گیرنده‌ها باعث کاهش وابستگی و تحمل به مورفین می‌گردد (۳۰). مورفین با تغییرات پایدار در نقل و انتقالات سیناپسی گلوتاماترژیک غلظت خارج از سلولی آن را افزایش می‌دهد و لذا احتمالاً مورفین با واسطه گلواماتات اثرات تحریکی خود را بر عملکرد محور HPA اعمال می‌کند.

در توافق با نتایج حاصل از تحقیق حاضر در یک بررسی روشن شده است که وابستگی مزمن به مورفین به عنوان یک عامل تنش‌زا به حساب می‌آید و باعث تغییرات عمیق و طولانی در درجه حرارت بدن و پاسخ‌های محور هیپوفیز - آدرنال به استرس بی‌حرکتی می‌گردد (۱۳). در راستای نتایج مطالعه ما در یک بررسی روشن شد که مصرف مزمن مورفین باعث افزایش

بیانگر آن است که استرس باعث افزایش شدید میزان پلاسمایی کورتیکوسترون می‌گردد (۴۲).

مطالعات نشان داده‌اند که فعالیت‌های حرکتی با افزایش ناقلان گلوتاماتی مقادیر خارج سلولی گلوتامات را کاهش می‌دهد (۴۳) و مصرف مزمن مورفین از طریق کاهش تعداد ناقلان گلوتاماتی در سیناپس‌های گلوتاماترژیک میزان پلاسمایی این ناقل عصبی را افزایش می‌دهند و منجر به طولانی شدن اثر این نوروترانسمیتر بر گیرنده‌های پس سیناپسی آن می‌شود که این عمل مورفین با استرس بی‌حرکتی تشدید می‌گردد (۴۳،۴۴) و لذا احتمالاً با توجه به اثر تحریکی گلوتامات بر عملکرد محور HPA روشن است که چرا مصرف مورفین به همراه استرس بی‌حرکتی باعث تحریک شدید در عملکرد محور HPA می‌گردد. هسته مرکزی آمیگال در تنظیم محور هورمونی استرس HPA دخالت دارد. هسته مرکزی آمیگال توسط نورون‌های نورآدرنژیک عصبدهی می‌شوند و این ناحیه سرشار از رسپتورهای α_1 آدرنژیک می‌باشند. در یک بررسی روشن شده است که نورایی نفرین از طریق رسپتورهای α_1 آدرنژیک عملکرد محور HPA را در پاسخ به استرس‌ها تنظیم می‌نماید (۴۵).

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق می‌توان نتیجه گرفت استرس بی‌حرکتی و مورفین، میزان هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون را افزایش می‌دهند و چنانچه موش‌ها تحت تأثیر همزمان مورفین با دوزهای بالا و استرس بی‌حرکتی قرار گیرند تأثیر یکدیگر را بر میزان هورمون‌های فوق تشدید می‌نمایند و همچنین با توجه به اثرات منفی افزایش مزمن هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی بر سلامت جسمانی و روانی پیشنهاد می‌گردد که در نمونه‌های انسانی نیز اثرات مورفین و استرس‌های مختلف را بر عملکرد محور هیپوفیز-آدرنال مورد بررسی قرارداد تا در صورت دریافت نتایج مشابه در بیماران بستری که لاجرم تحت شدت‌های مختلفی از استرس بی‌حرکتی نیز قرار می‌گیرند و همچنین نیازمند استفاده از داروهای ضد درد اوپیوئیدی نظیر مورفین می‌باشند به جای استفاده از این قبیل داروها یا از داروهای ضد درد غیراوپیوئیدی استفاده نمایند و یا از مداخلات غیردارویی مانند موسیقی و یا ماساژ درمانی و ... استفاده نمایند.

معنی‌دار غلظت پایه کورتیکوسترون می‌شود (۱۳). مکانیسم‌های مهارتی نقش مهمی در عملکرد محور HPA در پاسخ به استرس‌ها بازی می‌کنند و سیستم‌های نوروترانسمیتری گابارژیک و هورمونی گلوکوکورتیکوئیدی (فیدبک منفی) مکانیسم‌هایی هستند که باعث تنظیم منفی محور HPA می‌شوند (۳۱) و لذا احتمالاً مورفین با تأثیر مهارتی بر نورون گابارژیک مانع اثر مهارتی گابا بر عملکرد محور HPA و در نتیجه افزایش هورمون‌های کورتیکوسترون و ACTH می‌گردد. همچنین در تحقیقات نشان داده شده است که میزان طبیعی ACTH و افزایش یافته کورتیکوسترون در پاسخ به استرس‌ها در موش‌های معتاد به دلیل کاهش حساسیت سیستم فیدبک منفی به گلوکوکورتیکوئیدها و کاهش پاسخ هیپوفیز به CRH و افزایش حساسیت آدرنال به ACTH می‌باشد (۳۲).

هم سو با نتایج پژوهش حاضر در مطالعه نشان داده است که مصرف مزمن مورفین باعث افزایش غلظت پایه ACTH و کورتیکوسترون می‌شود که این افزایش تا ۳ ساعت پس از آخرین مصرف ادامه داشته و در ۸۴ ساعت پس از آخرین مصرف میزان این هورمون‌ها به حالت پایه بر می‌گردد (۳۲). استرس‌های حاد بر چندین عملکرد مغزی مؤثر هستند و باعث تغییرات دراز مدت در چندین ساختار مغزی می‌شوند و الگوهای رفتاری و میزان نوروترانسمیترها را تغییر می‌دهند (۳۳،۳۴) و نشان داده شده است که استرس بی‌حرکتی بر روی متابولیسم و عملکردهای فیزیولوژیک گابا در CNS مؤثر است (۳۵). روشن شده است که عملکرد سیستم گابارژیک در حین استرس تغییر می‌یابد (۳۶). نشان داده شده است که استرس با واسطه رسپتورهای بنزودیازپینی تأثیر معنی‌داری بر سیستم‌های گابارژیک دارد (۳۷) و لذا احتمالاً استرس بی‌حرکتی از طریق ممانعت با اثر مهارتی گابا بر عملکرد محور HPA باعث افزایش میزان هورمون‌های ACTH و کورتیکوسترون می‌گردد. همچنین گزارش شده است که احتمالاً استرس‌های بی‌حرکتی از طریق تأثیر و عملکرد سیستم‌های نورآدرنژیک (۳۸) دوپامینرژیک (۳۹) و سروتونرژیک (۴۰) در مغز بر عملکرد محور HPA اثر تحریکی اعمال می‌نماید. تحقیقات نشان داده است که افزایش میزان پلاسمایی هورمون‌های محور HPA در موش‌های معتاد به مورفین به دلیل کاهش حساسیت سیستم فیدبک منفی به گلوکوکورتیکوئیدها و افزایش حساسیت آدرنال به ACTH می‌باشد (۴۱). بررسی نتایج حاصل از مطالعات

سپاسگزاری:

بدینوسیله نویسندگان مقاله از معاونت پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات فارس که در این پژوهش همکاری داشتند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

منابع

1. Hosseini E, Hosseini M. Relationship between job stress, catecholamine and physical diseases in nurses, Bandar Abbas, Iran. *Hormozgan Medical Journal*. 2012;16:189-196. [Persian]
2. O'Connor TM, O'Halloran DJ, Shanahan F. The stress response and the hypothalamus-pituitary-adrenocortical axis: from molecule to melancholia. *QJM*. 2000;93:323-333.
3. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress. *Ann NY Acad Sci*. 2004;1032:1-7.
4. McEwen BS. Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev*. 2007;87:873-904.
5. Brake WG, Zhang TY, Diorio J, Meaney MJ, Gratton A. Influence of early postnatal rearing conditions on mesocorticolimbic dopamine and behavioral responses to psycho stimulants and stressors in adult rats. *Eur J Neuro Sci*. 2004;19:1863-1874.
6. Lue WM, Huang EY, Yang S, Wong CS, Tao P. Post treatment of dextromethorphan reverses morphine effect on conditioned place preference in rat. *Eur J Neuro Sci*. 2007;61:420-428.
7. Metz GA, Jadavji NM, Smith LK. Modulation of motor function by stress: a novel concept of the effects of stress and corticosterone on behavior. *Eur J Neuro Sci*. 2005;22:1190-2000.
8. Sevgi S, Ozek M, Eroglu L. L-NAME prevents anxiety and depression- like behavior in rats exposed to restraint stress. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2006;28:95-99.
9. Dhungel SI, Bhattacharya SB, Shrestha RN. Effect of restraint stress on the Growth rates of yong Wistar Rats. *J Nepal Heal Res Council*. 2006;4:10-16.
10. Bodnar RJ, Klein GE. Endogenous opiates and behavior. *Peptides*. 2005;26:2629-2717.
11. Hosseini E. The effect of morphine on the serum level of insulin in adult male wistar rats. *Journal of Cell and Animal Biology*. 2011;12:275-278.
12. Anghel A, Jamieson CA, Ren X, Young J, Porche R, Ozigbo E, et al. Gene expression profiling following short-term and long-term morphine exposure in mice uncovers genes involved in food intake. *Neuroscience*. 2010;156:554-566.
13. Vuong C, Van Uum SH, O'Dell LE, Lutfy K, Friedman TC. The effects of opioids and opioid analogs on animal and human endocrine systems. *Endocr Rev*. 2010;31:98-132.
14. Houshyar H, Cooper ZD, Woods JH. Paradoxical effects of chronic morphine treatment on the temperature and pituitary-adrenal responses to acute restraint stress: a chronic stress paradigm. *J Neuroendocrinol*. 2008;13:862-874.
15. Lynne NL. Morphine activation of stress pathways alters peripheral immune cell signaling. 2008.
16. Lim G, Wang S, Zeng Q, Sung B, Mao J. Evidence for a long-term influence on morphine tolerance after previous morphine exposure: role of neuronal glucocorticoid receptors. *Pain*. 2005;114:81-92.
17. Lim G, Wang S, Zeng Q, Sung B, Mao J. Spinal glucocorticoid receptors contribute to the development of morphine tolerance in rats. *Anesthesiology*. 2005;102:832-837.
18. Hyman SE, Malenka RC. Addiction and the brain: the neurobiology of compulsion and its persistence. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:695-703.

19. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci.* 2001;2:119-128.
20. Capasso A, Di Giannuario A, Loizzo A, Pieretti S, Sorrentino L. Central interaction of dexamethasone and RU-38486 on morphine antinociception in mice. *Life Sci.* 1992;51:139-143.
21. Kim JJ, Diamond DM. The stressed hippocampus, synaptic plasticity and lost memories. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3:453-462.
22. Wolf OT, Schommer NC, Hellhammer DH, McEwen BS, Kirschbaum C. The relationship between stress induced cortisol levels and memory differs between men and women. *Psychoneuroendocrinology.* 2001;26:711-720.
23. Esch T, Stefano GB, Fricchione GL, Benson H. The role of stress in neurodegenerative diseases and mental disorders. *Neuroendocrinol Lett.* 2002;23:199-208.
24. McEwen BS. Protection and damage from acute and chronic stress. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1032:1-7.
25. Poleszak S, WlaŃ P, Kędzierska E, Nieoczym D, Wyska E, Szymura-Oleksiak J, et al. Immobility stress induces depression-like behavior in the forced swim test in mice: effect of magnesium and imipramine. *Pharmacol Rep.* 2006;58:748-752.
26. Sherki YG, Melemed E, Offen D. Oxidative stress induced-neurodegenerative diseases: the need for antioxidants that penetrate the blood brain barrier. *Neuropharmacology.* 2001;40:959-975.
27. Kiem DT, Fekete MIK, Makara GB. Diurnal alteration in opiate effects on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis: changes in the mechanism of action. *Eur J Pharmacol.* 1995;272:145-150.
28. Oliver C, Jezova D, Grino M, Paulmyer-lacroix O. Excitatory amino acids and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Excitatory Amino Acids.* 1996;33:185-197.
29. Schwendt M, Jezova D. Gene expression of NMDA receptor subunits in rat adrenals under basal and stress conditions. *Journal of Physiology and Pharmacology.* 2001;52:719-727.
30. Mao J. NMDA and opioid receptors. Their interactions in antinociception, tolerance and neuroplasticity. *Brain Res Rev.* 1999;30:289-304.
31. Calogero AE, Gallucci WT, Chrousos GP, Gold PW. Catecholamine effects upon rat hypothalamic corticotropin releasing hormone secretion invitro. *Brain.* 1988;463:28-36.
32. Houshyar H, Galigniana MD, Pratt WB, Woods JH. Differential responsiveness of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal axis to glucocorticoid negative-feedback and corticotrophin releasing hormone in rats undergoing morphine withdrawal: possible mechanisms involved in facilitated and attenuated stress responses. *Eur J Pharmacol.* 2008;1356:-2826-2829.
33. Dhir A, Padi SV, Naidu PS, Kulkarni SK. Protective effect of Naproxen (non selective COX inhibitor) or rofecoxib (selective COX inhibitor) on immobilization stress-induced behavioral and biochemical alterations in mice. *Eur J Pharmacol.* 2006;27:192-198.
34. Imbe H, Iwai-Liao Y, Senba E. Stress induced hyperalgesia: animal model and putative mechanisms. *Front Biosci.* 2006;11:2179-2192.
35. Torres IL, Vasconcellos AP, Silveira Cucco SN, Dalmaz C. Effect of repeated stress on novelty-induced antinociception in rats. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:241-244.
36. Chouinard G, Beauclair L, Belanger MC. Gabapentin: long-term antianxiety and hypnotic effects in psychiatric patients with comorbid anxiety-related disorders. *Can J Psychiatry.* 1998;43:305-308.
37. Bremner JD, Innis RB, Southwick SM, Staib L, Zoghbi S, Charney DS. Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry.* 2000;157:1120-1126.
38. Shugalev NP, Stavrovskaya AV, Iamshchikova NG. Effect of neurotensin on the behavior of rats with damaged serotonergic neurons under immobilization stress. *Zh Vyssh Nerv Deiat Im IP Pavlova.* 2005;55:671-676.
39. Ruiz MR, Quinones AG, Diaz NL, Tapia FJ. Acute immobilization stress induces clinical and neuroimmunological alterations in experimental murine cutaneous leishmaniasis. *Br J Dermatol.* 2003;149:731-738.

40. Kvetnansky R, Sun CL, Torda T, Kopin IJ. Plasma epinephrine and norepinephrine levels in stressed rats. Effect of adrenalectomy. *Pharmacologist*. 1977;19:241-251.
41. Ghoshooni H, Payandeh Mehr P, Salimi SH, Golmanesh L, Dehpour A. Milled stress reduces morphine-induced locomotion in F2 NMRI mice. *Iran J Pharm*. 2010;10:347-354.
42. Azizi Malekabadi H, Alaei Hojatollah, Oryan Shahrbanu. Effects of morphine and physical activity in the rat hippocampal dentate gyrus glutamate concentration in normal and morphine treatment: a microdialysis study. *Iran J Basic Med Sci*. 2006;9:250-259. [Persian]
43. Nan-Jie Xu, Lan Bao, Hua-Ping Fan, Guo-Bin Bao, Lu Pu, Ying-Jin Lu, et al. Morphine withdrawal increases glutamate uptake and surface expression of glutamate transporter GLT1 t Hippocampal Synapses. *J Neurosci*. 2003;23:4775-4784.
44. Nestler EJ. Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*. 2001;2:119-128.
45. Cecchi M, Khoshbouei H, Morilak DA. Modulatory effects of norepinephrine, acting on alpha 1 receptors in the central nucleus of the amygdale, on behavioral and neuroendocrine responses to acute immobilization stress. *Neuropharmacology*. 2002;43:1139-1147.

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

S.E. Hosseini¹ M. Heidari²

Associate Professor Department of Biology¹, Islamic Azad University Sciences and Research Branch, Fars, Iran. MSc of Biology², Farhangian University, Shiraz, Iran.

(Received 18 Sep, 2012)

Accepted 11 Jun, 2013)

Original Article

Abstract

Introduction: Morphine as an alkaloid from the poppy plant (*papaver somniferum*) is extracted and used by millions of people around the world and also types of stresses threatened such as immobility stress the health of many people. The aim of this study was to investigate the interference of morphine and immobility stress on plasma levels of hormones of ACTH and corticosterone in mature male rats.

Methods: In this empirical study, 70 mature male Wistar rats were enrolled as the control, sham and experiment groups, randomly. 3 experimental groups of different types received doses of 10, 20 and 30 mg/kgBW morphine, and 2 experimental group, one received for 2 hours immobility stress and other for 2 hours immobility stress and other plus morphine with doses of 30 mg/kgBW 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 hormones of ACTH and corticosterone levels were measured. The data were evaluated using ANOVA and Tukey test.

Results: The results showed that the maximum dose of morphine and immobility stress increases plasma levels of ACTH and corticosterone hormones ($P < 0.001$) and simultaneous administration of morphine and immobilization stress enhances the effect of each alone.

Conclusion: Morphine and immobility stress intensify their effect on hormones of ACTH and corticosterone. Therefore, further investigation can discover on the role of stress and morphine on disease incidence and disease prevention, in particular psychosomatic in human specimens.

Key words: ACTH – Corticosterone – Morphine - Rats

Citation: Hosseini S.E, Heidari M. The effect of interference of morphine and immobility stress on performance of pituitary–adrenal axis in mature male rats. Hormozgan Medical Journal 2014;18(1):11-19.

Correspondence:
SE. Hosseini, PhD.
Department of Biology, Science
& Research Branch of Fars,
Islamic Azad University
Fars, Iran
Tel: +98 917 1183917
Email:
ebrahim.hossini@yahoo.com