

بررسی اثرات نیکوتین بر تغییرپذیری ضربانات قلب در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوز والپروئیک اسید القاء کننده سمیت کبدی حاد

هلیا اسمعیلی دهج^{۱*}، رهام مظلوم^۲، سعید اکبرزاده کلاهی^۱، امیرحسین عبدالغفاری^۱، محدثه زاهدی نژاد^۱، سعیده ملکی دهنوی^۱، بهاره توکلی فر^۲، آزاده خلیلی^۲

۱- گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده علوم دارویی دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی-فارماکولوژی-فیزیکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی البرز، کرج، ایران

هلیا اسمعیلی دهج: helia.esmaeeli@yahoo.com

چکیده

هدف: دوزهای بالای والپروئیک اسید موجب التهاب کبد می‌گردد. در عین حال نیکوتین به عنوان ماده‌ای پرمصرف، از طریق گیرنده‌های متنوع خود در بدن، اثرات ضد التهابی ایجاد می‌نماید. با توجه به اثرات التهاب بر ضربان قلب، در پژوهش حاضر به بررسی اثرات نیکوتین بر تغییرپذیری ضربانات قلب (HRV) در مدل آسیب حاد کبدی ناشی از والپروئیک اسید در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداخته شده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از ۶ گروه موش بزرگ آزمایشگاهی شامل گروه‌های حامل، والپروئیک اسید، نیکوتین ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی گرم/کیلوگرم استفاده شد. ابتدا از حیوان بیهوش الکتروکاردیوگرام گرفته و ثبت شد. سپس نیکوتین (به ترتیب نرمال سالین، ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی گرم/کیلوگرم) داخل صفاقی تزریق شد. بعد از ۲۰ دقیقه الکتروکاردیوگرام دوم ثبت شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق نیکوتین، والپروئیک اسید (۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم) هم داخل صفاقی تزریق شد و در نهایت، پس از ۱، ۲ و ۳ ساعت هم الکتروکاردیوگرام ثبت گردید. شاخص‌های خطی و غیرخطی HRV از الکتروکاردیوگرام‌ها استخراج گردید. پس از آخرین ثبت، حیوان قربانی شده و از قلب خون‌گیری انجام شد تا سایتوکاین‌های التهابی توسط الایزا بررسی شوند.

یافته‌ها: نیکوتین با دوز ۲ میلی گرم/کیلوگرم موجب افزایش شاخص SampEn در موش‌های آن گروه نسبت به گروه کنترل شد (حداقل $P < 0.05$)، اما تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های SD1، SD2، SDNN، RMSSD و DFA مشاهده نشد. با این وجود نیکوتین در دوزهای بالاتر توانست مقادیر افزایش یافته سایتوکاین پیش‌التهابی مانند IL-6 را در موش‌های دریافت کننده والپروئیک اسید کاهش دهد. علاوه بر این، والپروئیک اسید به تنهایی موجب کاهش معنادار $TNF-\alpha$ نسبت به گروه حامل شد.

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد نیکوتین بر فاکتورهای التهابی و تعداد ضربانات قلبی مؤثر بوده ولی بر تغییرپذیری ضربانات قلبی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دریافت کننده دوز بالا والپروئیک اسید در کوتاه‌مدت تفاوت معنی‌داری ایجاد ننموده است.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، تغییرات دینامیکی ضربان قلب، دوز بالای والپروئیک اسید



Investigating the effects of nicotine on heart rate variability in rats receiving valproic acid-induced acute hepatotoxicity

Helia Esmaeeli Dahaj (Pharm.D)^{1*}, Roham Mazloom (Ph.D)², Saeed Akbarzadeh Kolahi (Ph.D)¹, Amir Hossein Abdolghaffari (Ph.D)¹, Mohadese Zahedi Nejad (Pharm.D)¹, Saeedeh Maleki Dehnavi (Pharm.D)¹, Bahareh Tavakolifar (Ph.D)², Azadeh Khalili (Ph.D)²

¹-Department of Toxicology and Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²-Department of Physiology-Pharmacology-Medical Physics, School of Medicine, Alborz University of Medical Sciences, Karaj, Iran

Helia Esmaeeli Dahaj: helia.esmaeeli@yahoo.com

Introduction: High doses of valproic acid cause liver inflammation. However, nicotine, a widely consumed substance, produces anti-inflammatory effects through its various receptors in the body. Considering the effects of inflammation on heart rate, the present study examined the impact of nicotine on heart rate variability in rats with acute liver injury caused by valproic acid.

Methods and Materials: In this study, 6 groups of male rats including vehicle, valproic acid, nicotine 0.5, 1, 1.5, and 2 mg/kg were used. An initial electrocardiogram was taken from anesthetized animals. Then, nicotine was administered intraperitoneally (normal saline, 0.5, 1, 1.5, and 2mg/kg respectively). After 20 minutes, a second electrocardiogram was taken. Valproic acid (500 mg/kg) was injected intraperitoneally 30 minutes after nicotine injection, and electrocardiograms were recorded after 1, 2, and 3 hours. Linear and non-linear indices of HRV were extracted from recorded electrocardiograms. Finally, the animals were sacrificed and Blood samples were taken from the heart using the ELISA method to measure inflammatory cytokines.

Results: Nicotine at a dose of 2mg/kg could increase the SampEn index in rats compared to the control group (at least $P<0.05$), but there was no significant difference in SD1, SD2, SD1/SD2 SDNN, RMSSD, and DFA indices. However, nicotine at the highest dose was able to reduce the increased levels of IL-6 as a pro-inflammatory cytokine in rats receiving valproic acid. Moreover, valproic acid alone caused a significant decrease in TNF- α in comparison with the vehicle group.

Conclusion: It appears that nicotine has shown effectiveness in reducing inflammation factors and regulating heart rate. However, it did not significantly affect the variability of heartbeats in rats receiving a high dose of valproic acid in the short term.

Keywords: Nicotine, heart rate variability, high dose of valproic acid

