

بررسی اثرات نیکوتین بر تغییرپذیری ضربانات قلب در مدل القای صدمه حاد کبدی به وسیله استامینوفن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی

محدثه زاهدی نژاد^{۱*}، رهام مظلوم^۲، امیرحسین عبدالغفاری^۱، آزاده خلیلی^۲، سعیده ملکی دهنوی^۱، هلیا اسمعیلی دهج^۱، مهدی گودرزوند^۲، مرجان حسینی^۲

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

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

محدثه زاهدی نژاد: mohadece.zahedi@gmail.com

چکیده

هدف: استامینوفن در دوزهای بالا و سمی اثرات التهابی بر کبد دارد. در عین حال، در طی تحقیقات مختلف، اثرات ضدالتهابی مسیرهای پاراسمپاتیکی به واسطه گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین شناسایی شده است. لذا در این پژوهش به بررسی اثرات نیکوتین به عنوان ماده‌ای پرمصرف بر HRV در مدل القای صدمه حاد کبدی به وسیله استامینوفن در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی پرداخته خواهد شد.

مواد و روش‌ها: در آزمایش حاضر ۶ گروه ۶ تایی موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار شامل گروه‌های حامل، استامینوفن، نیکوتین ۰/۵، ۱، ۱/۵ و ۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن حیوان در نظر گرفته شد. پس از بیهوشی و ثبت الکتروکاردیوگرام اولیه، نیکوتین به صورت داخل صفاقی با دوزهای ذکر شده برای هر گروه تجویز گردید. بعد از ۲۰ دقیقه الکتروکاردیوگرام دوم ثبت شد. ۳۰ دقیقه پس از تزریق نیکوتین، استامینوفن (۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) به صورت داخل صفاقی تزریق گردید و در نهایت، سومین و چهارمین ثبت الکتروکاردیوگرام ۱ و ۲۴ ساعت پس از تزریق استامینوفن انجام پذیرفت. شاخص‌های خطی و غیرخطی HRV از الکتروکاردیوگرام‌های ثبت شده استخراج گردید. پس از آخرین ثبت، حیوان قربانی می‌شد و خون‌گیری از طریق قلب برای بررسی فاکتورهای التهابی توسط روش الایزا انجام می‌پذیرفت.

یافته‌ها: نیکوتین موجب بهبود شاخص‌های MRR، RMSSD و DFA در گروه‌های مورد آزمایش شد (حداقل $P < 0/05$)، اما تفاوت معنی‌داری در شاخص‌های SD1، SD2، SD1/SD2 و SampEn مشاهده نشد. همچنین در این پژوهش نیکوتین نتوانست مقادیر سایتوکاین‌های پیش‌التهابی $TNF\alpha$ و IL-6 را در گروه‌های مورد آزمایش کاهش دهد.

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل به نظر می‌رسد که نیکوتین به صورت حاد در دوزهای مختلف می‌تواند اثرات دوگانه‌ای بر بهبود یا بدتر شدن فاکتورهای پیش‌برنده التهابی و یا شاخص‌های مختلف HRV ناشی از سمیت حاد کبدی در نتیجه استفاده از استامینوفن در بازه زمانی ۲۴ ساعت داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: نیکوتین، تغییرپذیری ضربان قلب، دوز بالای استامینوفن



Investigating the effects of nicotine on heart rate variability in rat model of acetaminophen-induced liver injury

Mohadese Zahedi Nejad (Pharm.D)^{1*}, Roham Mazloom (Ph.D)², Amir Hossein Abdolghaffari (Ph.D)¹, Azadeh Khalili (Ph.D)², Saeideh Maleki Dehnavi (Pharm.D)¹, Helia Esmaeeli Dehaj (Pharm.D)¹, Mahdi Goudarzvand (Ph.D)², Marjan Hosseini (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

Mohadese Zahedi Nejad: mohadece.zahedi@gmail.com

Introduction: Acetaminophen in high doses has inflammatory effects on the liver. Moreover, various studies have identified the anti-inflammatory effects of parasympathetic pathways mediated by nicotinic acetylcholine receptors. Therefore, in the present study, the effects of nicotine, as a high-consumption substance, on heart rate variability (HRV) in rats with acute liver inflammation induced by acetaminophen were investigated.

Methods and Materials: In the present experiment, 6 groups of 6 male Wistar rats were used, including carrier groups, acetaminophen, nicotine 0.5, 1, 1.5 and 2 mg per kg body weight. First, the animals were anesthetized and the initial electrocardiogram was recorded. Then, nicotine was administered intraperitoneally (normal saline, 0.5, 1, 1.5, and 2 mg/kg) for each group, respectively. After 20 minutes second electrocardiogram was recorded. 30 minutes after nicotine administration, acetaminophen (500 mg/kg) was intraperitoneally administered and finally, third and fourth recordings were taken after 1 and 24 hours. Linear and nonlinear indices of HRV were extracted from the recorded electrocardiograms. After the last recording, the animals were sacrificed and the blood sample was taken from the heart for measuring the inflammatory factors by ELISA method.

Results: In present study, nicotine could improve MRR, RMSSD and DFA indices in a rat model of acetaminophen-induced liver injury, which this process induced by different doses (Minimum $P < 0.05$). However, there was no significant difference between SD1, SD2, SD1/SD2 and SampEn indices. Furthermore, nicotine did not improve levels of proinflammatory cytokines, such as TNF α and IL-6.

Conclusion: According to the results, it seems that acute nicotine in different doses can have dual effects on the improvement or worsening of proinflammatory factors or various HRV indices caused by acetaminophen-induced acute hepatotoxicity within 24 hours.

Keywords: Nicotine, Heart rate variability, High dose of acetaminophen

