

اثرات قرار گرفتن در معرض نیکوتین بر تعدیل فیروز کبدی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی مبتلا به سیروز صفراوی

خلیل حاجی اصغرزاده (Ph.D)^{۱*}، پرویز شهابی (Ph.D)^۲، الهام کریمی ثالث (Ph.D)^۲، محمدرضا علیپور (Ph.D)^{۱,۲}

۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

خلیل حاجی اصغرزاده: hajiasgharzadeh@tbzmed.ac.ir

چکیده

هدف: بسیاری از مطالعات بر نقش سیگار کشیدن و قرار گرفتن در معرض نیکوتین در افزایش بیماری‌های کبدی تأکید دارند. با این حال، مکانیسم دقیقی که نیکوتین از طریق آن بر روند فیروز کبدی تأثیر می‌گذارد، مشخص نشده است. مطالعه حاضر به بررسی اثرات قرار گرفتن در معرض نیکوتین بر تعدیل فیروز کبدی در مدل حیوانی سیروز صفراوی پرداخته است. مواد و روش‌ها: از مدل بستن مجرای صفراوی (BDL) برای القای فیروز کلستاتیک در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی و بستار استفاده شد. موش‌ها با دوزهای کم و زیاد نیکوتین (۱ یا ۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) به مدت ۳ هفته تحت تیمار قرار گرفتند. سپس نسبت وزن طحال به وزن بدن، تکثیر مجاری صفراوی و ایجاد فیروز کبدی بررسی شد. هم‌چنین بیان mRNA گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین و ژن‌های مرتبط با فیروز با روش Real-time PCR اندازه‌گیری شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که نیکوتین باعث ایجاد فیروز کبدی ناشی از بستن مجرای صفراوی می‌شود. نسبت وزن طحال به وزن بدن با قرار گرفتن در معرض نیکوتین به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین و ماسون تری کروم نشان داد که فیروز کبدی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی BDL افزایش یافته است که در گروه‌های تحت درمان با نیکوتین به‌طور قابل توجهی افزایش یافته است. هم‌چنین، بیان گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین و بیان اکتین آلفای ماهیچه صاف در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی کلستاتیک مشاهده شد و پس از قرار گرفتن در معرض نیکوتین افزایش یافت. فعال شدن گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین باعث تکثیر مجاری صفراوی و فیروز کبدی می‌شود. نتیجه‌گیری: مطالعه مکانیسم درون سلولی نیکوتین و تغییر در بیان گیرنده‌های نیکوتین به دنبال مواجهه با نیکوتین می‌تواند هم در تشخیص بیماری‌های مرتبط با نیکوتین و هم در یافتن راهکارهای درمانی جدید مفید باشد.

واژه‌های کلیدی: فیروز کبدی کلستاتیک، بستن مجرای صفراوی، نیکوتین، گیرنده‌های نیکوتینی استیل‌کولین



Effects of nicotine exposure on modulation of hepatic fibrosis in rats with biliary cirrhosis

Khalil Hajiasgharzadeh (Ph.D)^{1*}, Parviz Shahabi (Ph.D)², Elham Karimi-Sales (Ph.D)², Mohammad Reza Alipour (Ph.D)^{1,2}

1- Stem Cell Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Department of Physiology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Khalil Hajiasgharzadeh: hajiasgharzadeh@tbzmed.ac.ir

Introduction: Many studies emphasize the role of cigarette smoking and nicotine exposure in increasing liver diseases. However, the detailed mechanisms through which nicotine affects the process of liver fibrosis have not been identified. The present study investigated the effects of nicotine exposure on the modulation of liver fibrosis in an animal model of biliary cirrhosis.

Methods and Materials: The bile duct ligation model was used to induce cholestatic fibrosis in Wistar rats. The rats were treated with low and high doses of nicotine (1 or 10 mg/kg) for 3 weeks. Then, the spleen-to-body ratio, ductular proliferation, and fibrosis development were evaluated. Also, the mRNA expression of nicotinic acetylcholine receptors and fibrosis genes was measured by real-time PCR.

Results: The results showed that nicotine promotes the development of bile duct ligation-induced liver fibrosis. The ratio of spleen/body weight was significantly increased by nicotine exposure. Hematoxylin and eosin and Masson's trichrome staining showed that liver fibrosis has increased in the BDL rats, which was significantly augmented in the nicotine-treated groups. Also, nicotinic acetylcholine receptors and alpha-smooth muscle actin expression were observed in the cholestatic rats and increased after nicotine exposure. The activation of nicotinic acetylcholine receptors triggers biliary proliferation and liver fibrosis.

Conclusion: Studying the intracellular mechanism of nicotine and alteration in the expression of nicotinic receptors following nicotine exposure can be useful both in diagnosing nicotine-related diseases and finding new treatment strategies.

Keywords: Liver fibrosis, Cholestasis, Bile duct ligation, Nicotine, Nicotinic acetylcholine receptors

