Research on Medicine Original Article

The Quarterly journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2021 ;Vol.45; No.2

Effects of Royal Jelly on hypothalamic-pituitary-adrenal activity in adult male rats under unpredictable chronic stress

Payam Shahsavar[1,2], Homeira Zardooz*[1,2]

1.Neurophysiology Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2.Department of Physiology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received: 2020/09/20 Accepted: 2020/10/28)

Abstract

Background: *Chronic exposure to stress is often associated with increased activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis (HPA) and causes chronic high plasma glucocorticoids concentrations, which can result in various diseases. Regading the fact that antioxidant agents can modulate the activity of the HPA axis, in the present study, the effect of royal jelly was investigated on the activity of the HPA axis in male rats under chronic unpredictable stress.*

Materials and Methods: *In the current experimental study, 24 adult rats were randomly divided into the following three groups: without stress-solvent, without stress- royal jelly, with stress-solvent and with stress-royal jelly. The animals in the stress groups were exposed to chronic unpredictable stress for four weeks and received royal jelly or solvent during this time. The weight of the animals was measured and blood samples were obtained to determine the plasma concentration of corticosterone. Finally, the adrenal glands of the animals were removed and weighed. Data were analyzed using Graph Pad Prism 6.*

Results*: The weights of the stressed rats (195.88±4.24) were lower than those of the non-stressed rats (231.13±5.91) ($P<0.001$). However, plasma corticosterone concentration (1.22±0.03) ($P<0.01$) and adrenal glands weights (51.85±2.49) ($P<0.05$) increased in the stress group, whereas Royal jelly decreased plasma corticosterone concentration and increased body weight in the stressed rats so that these values were close to the control group values. The use of this substance had no effect on adrenal gland weight.*

Conclusion*: It seems that Royal Jelly prevents the increase of plasma corticosterone concentration following exposure to chronic unpredictable stress. With regard to the fact that this substance has no effect on the weight of the adrenal glands, it has probably exerted its modifying effect on corticosterone by reducing the secretion of corticosterone from the adrenal glands.*

Keywords: *Unpredictable chronic stress; Royal Jelly; HPA axis; Corticosterone; Adrenal glands*

**Corresponding author: Homeira Zardooz*

Email: homeira_zardooz@yahoo.com, homeira_zardooz@sbmu.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2022-08-09]

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی پژوهشی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دور ۴۵، شماره ۲، ۱۴۰۰، صفحات ۳۸ تا ۴۳

اثر ژل رویال بر فعالیت محور هیپوتالاموس- هیپوفیز-فوق کلیه در موش های صحرایی بالغ نر تحت استرس مزمن غیرقابل پیش بینی

پیام شهسوار[۱،۲]، حمیرا زردوز[۱،۲*]

۱.مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران
۲.گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی وخدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی، تهران

دریافت: ۱۳۹۹/۶/۳۰ پذیرش: ۱۳۹۹/۸/۷

چکیده:

سابقه و هدف: مواجهه مزمن با استرس اغلب با افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA) موجب بالا بودن مزمن غلظت پلاسمایی گلوکوکورتیکوئیدها می گردد که می تواند زمینه ساز بروز بیماری های مختلف شود. با توجه به اینکه عوامل آنتی اکسیدان می توانند فعالیت محور HPA را تعدیل کنند در مطالعه حاضر اثر ژل رویال، بر فعالیت محور HPA در موش های صحرایی نر تحت استرس مزمن غیرقابل پیش بینی بررسی شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی تعداد ۲۴ سر موش بالغ به طور تصادفی به گروههای بدون استرس-حلال، بدون استرس-ژل رویال، با استرس-حلال و با استرس-ژل رویال تقسیم شدند. گروه های استرس به مدت ۴ هفته استرس مزمن غیر قابل پیش بینی و ژل رویال (۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) یا حلال را دریافت کردند. وزن حیوانات اندازه گیری و خونگیری جهت تعیین غلظت پلاسمایی کورتیکوستورون انجام شد. در انتها غدد فوق کلیوی حیوانات خارج و توزین شدند. آنالیز نتایج با استفاده از نرم افزار آماری GraphPad Prism ۶ انجام شد.

یافته‌ها: وزن موشهای استرس دیده (۴/۲۴ ± ۱۹۵/۸۸) کمتر از موش های بدون استرس (۵/۹۱ ± ۲۳۱/۱۳) بود (P<۰/۰۰۱). در حالیکه افزایش غلظت کورتیکوستورون پلاسما (۰/۰۳ ± ۱/۲۲) (P<۰/۰۱) و وزن غدد فوق کلیوی (۲/۴۹ ± ۵۱/۸۵) (P<۰/۰۵) در حیوانات گروه استرس مشاهده شد. ژل رویال در گروه استرس موجب کاهش غلظت پلاسمایی کورتیکوستورون و افزایش وزن بدن شد به طوری که به مقادیر گروه کنترل نزدیک شدند، کاربرد این ماده اثری بر وزن غده فوق کلیوی نداشت.

نتیجه گیری: به نظر می رسد ژل رویال از افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوستورون به دنبال مواجهه با استرس مزمن غیر قابل پیش بینی جلوگیری می کند. با توجه به عدم اثر ژل رویال بر وزن غدد فوق کلیوی، احتمالا این ماده از طریق کاهش ترشح کورتیکوستورون از این غدد موجب اثر تعدیلی فوق می گردد.

واژگان کلیدی: استرس مزمن غیرقابل پیش بینی، ژل رویال، محور HPA، کورتیکوستورون، غدد فوق کلیوی

مقدمه:

مطالعات انسانی و مدل های حیوانی نشان داده‌اند که قرار گرفتن در معرض استرسور های روانی یا فیزیکی به صورت مزمن می تواند سبب بروز اختلال در روند های نوروآندوکرینی، متابولیک، رفتاری و ایمنی شود (۱-۴). این موضوع که پس از مواجهه با استرس فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-فوق کلیه (HPA[1]) افزایش یافته و به همین دلیل غلظت پلاسمایی و داخل مغزی گلوکوکورتیکوئیدها، کورتیزول (در انسان) و کورتیکوستورون (در جوندگان)، بالا میرود امروزه کاملا مورد پذیرش محققان قرار دارد. بالا بودن مزمن غلظت پلاسمایی گلوکوکورتیکوئیدها می‌تواند سبب بروز اختلالات ساختاری و عملکردی در بافت ها و اندام های مختلف بدن (اندام هایی که واجد گیرنده گلوکورتیکوئیدی در سلول های خود هستند) شود (۵). گزارشات نشان می دهند که گلوکوکورتیکوئیدها در مقادیر نرمال به عنوان تنظیم کننده تعادل انرژی و همچنین تنظیم کننده سیستم ایمنی عمل کرده و نقش مهمی در حفظ عملکرد طبیعی ارگان ها دارند. درحالیکه، افزایش بیش از حد غلظت پلاسمایی گلوکوکورتیکوئیدها موجب القاء استرس اکسیداتیو (عدم تعادل بین عوامل اکسیدان و آنتی اکسیدان) و استرس شبکه آندوپلاسمی می شود (۶-۸). بنابراین کنترل فعالیت محور HPA و در نهایت غلظت پلاسمایی گلوکوکورتیکوئیدها در هنگام مواجهه با استرس ممکن است بتواند از عواقب خطرناک ناشی از فعالیت بیش از حد و مزمن محور HPA جلوگیری کند. در این رابطه برخی مطالعات در مدل های حیوانی نشان داده اند که عوامل آنتی اکسیدان می توانند اثر کنترلی بر فعالیت این محور و در نتیجه غلظت پلاسمایی کورتیکوستورون داشته باشند (۹). ژل رویال (RJ) ، ماده ای به رنگ زرد مایل به سفید و اسیدی است که از غدد زیر حلقی و فکی زنبورهای پرستار ترشح می شود. پروتئین ها، پپتیدها، لیپیدها، فنولیک ها و فلاونوئیدها ترکیبات اصلی فعال زیستی RJ هستند. همچنین برخی ازاسید های چرب غیر اشباع از جمله ۱۰-هیدروکسی دکانوئیک اسید منحصرا در RJ یافت می شوند. محققان نشان داده اند

1 Hypothalamic–pituitary–adrenal axis

نویسنده مسئول: حمیرا زردوز
پست الکترونیک: homeira_zardooz@yahoo.com, homeira_zardooz@sbmu.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2022-08-09]

که این ماده خصوصا به دلیل حضور پروتئین ها و ترکیبات فنولیک دارای خاصیت آنتی اکسیدانی قوی می باشد (۱۰-۱۲).

با توجه به خاصیت آنتی اکسیدانی ژل رویال و با در نظر گرفتن اینکه مطالعات کافی در رابطه با اثر ژل رویال در تعدیل فعالیت محور HPA وجود نداشته و مطالعات انجام شده نیز نتایج متفاوتی را در این رابطه نشان داده اند (۱۱۳، ۱۴)، مطالعه ی تاثیر مصرف ژل رویال بر فعالیت محور HPA به خصوص در هنگام القا استرس مزمن حائز اهمیت می باشد. از طرف دیگر، چون ژل رویال علاوه بر عوامل آنتی اکسیدان حاوی اجزاء دیگری نیز می باشد که جداسازی این ترکیبات دشوار است و این اجزاء نیز ممکن است بر فعالیت محور HPA در حین استرس مزمن اثر داشته باشند ضرورت انجام این مطالعه بیشتر نمایان می گردد. در این راستا این تحقیق اثر ژل رویال را بر فعالیت محور HPA (به عنوان کلیدی ترین سیستم فیزیولوژیک بدن در پاسخ به استرس) متعاقب مواجهه با استرس مزمن غیرقابل پیش بینی (یک مدل حیوانی از استرس هایی که به ناگزیر در زندگی امروزی وجود دارند) در موش های صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار داده است.

مواد و روش‌ها:

تحقیق تجربی حاضر با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (IR.SBMU.SM.REC.1398.317) با رعایت استاندارد های اخلاقی مربوط به کار با حیوانات ازمایشگاهی که توسط وزارت بهداشت تدوین شده است انجام شد. در این مطالعه از ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن تقریبی ۲۲۰-۱۸۰ گرم، که از حیوانخانه مرکز تحقیقات علوم اعصاب خریداری شدند، استفاده شد. به منظور تطابق با شرایط محیط جدید موش ها به مدت دو هفته در شرایط استاندارد آب، غذا و نور (با سیکل نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) در دمای تقریبا ثابت (۲۲±۲) نگهداری شدند . حیوانات بر اساس دریافت و عدم دریافت ژل رویال و دریافت و عدم دریافت استرس به صورت تصادفی ساده و بدون جایگزینی در ۴ گروه ۶ تایی، بر اساس تجربیات گذشته (۱۵، ۱۶)، به شرح زیر قرار گرفتند:

۱-گروه) : (non-STR-Veh):بدون دریافت استرس و با دریافت حلال (آب).

۲-گروه(STR-Veh) : با دریافت استرس و با دریافت حلال (آب) به مدت ۲۸ روز.

۳-گروه (non-STR-RJ): بدون دریافت استرس و با دریافت ژل رویال به مدت ۲۸ روز.

۴-گروه (STR-RJ): با دریافت استرس و دریافت ژل رویال به مدت ۲۸ روز.

استفاده از ژل رویال و حلال

در گروه های(STR-RJ) و (non-STR-RJ): هر روز صبح ژل رویال بین بازه زمانی ۸-۹ صبح به صورت خوراکی به مقدار ۲۰۰mg/kg BW به صورت محلول در آب گاواژ شد (۱۷-۲۰). در گروه های (non-STR-Veh) و(STR-Veh) هر روز صبح در بازه زمانی مذکور آب به روش گاواژ وارد معده موش شد.

روش القا استرس

• حیوانات گروه های استرس به مدت ۲۸ روز استرس مزمن غیر قابل پیش بینی (که کمترین تطابق حیوان را با استرس ایجاد می کند) را دریافت کردند (۲۱، ۲۲). استرسور های مورد استفاده طی هر هفته طبق جدول زیر به حیوانات اعمال شد.

استرسور های مورد استفاده در طی یک هفته اعمال استرس

روز	صبح	ظهر	بعد از ظهر
۱	استرس شنا در دمای ۴ درجه (۱۵min)	استرس محدود کننده (۲h)	(۱۲h) Illumination +OP
۲	استرس محدود کننده (۲h)	شوک الکتریکی (۱h)	(۱۷h) Cage tilt
۳	(۱h)COLD ISOLATION	(۲h)Immobilization	(۱۷h) Humid saw dust
۴	(۲h)Immobilization	شوک الکتریکی (۱h)	(۱۷h) Humid saw dust
۵	استرس محدود کننده (۲h)	عدم اعمال استرس	(۱۷h) Humid saw dust+OP
۶	(۱H)COLD ISOLATION	استرس محدود کننده (۲h)	(۱۷h) OP and cage tilt
۷	استرس شنا در دمای ۴ درجه (۱۵min)	شوک الکتریکی (۱h)	عدم اعمال استرس

روش اعمال هر یک از استرس ها :

استرس محدود کننده: حیوانات در یک restrainer پلکسی گلس به ابعاد ۸×۸×۱۱سانتی متر محدود شدند (۲۱، ۲۳).

استرس شنا: حیوانات در یک استوانه ی پلکسی گلس به ارتفاع ۴۶سانتی متر و قطر ۲۰ سانتی متر که تا ارتفاع ۳۰ سانتی متر از آب با دمای متوسط ۱±۴ درجه ی سانتی گراد پر می شد قرار داده شدند (۲۱، ۲۲).

استرس :over population (OP)حیوانات به صورت دست جمعی (شش حیوان در یک قفس) قرار داده شدند (۲۲).

استرس humid saw dust : حیوانات در قفسی که ۲۰۰ میلی لیتر آب ریخته می‌شد قرار داده شدند (۲۲، ۲۳).

استرس immobilization: حیوان درروی یک صفحه چوبی قرار گرفته دست ها و پاها بسته شده و سر fix شد (۲۴).

استرس illumination : :حیوان در طول شب در محیط روشن قرار داده شد (۲۱-۲۳).

استرس cage tilt : قفس حیوان با زاویه حدود ۴۰-۴۵ درجه به صورت کج قرار داده شد (۲۲، ۲۳).

استرس cold isolation : حیوانات در دمای ۴ درجه سانتی گراد قرار داده شدند (۲۱، ۲۳).

استرس شوک الکتریکی :حیوان در دستگاه Communication Box قرار داده شد و در معرض شوک الکتریکی با شدت ۱ میلی آمپر و فرکانس ۱ هرتز به مدت ۱۰ ثانیه با فاصله زمانی ۶۰ ثانیه در طول یک ساعت قرار گرفت (۲۵).

اندازه گیری وزن بدن

وزن بدن حیوانات در پایان دوره استرس با ترازوی دیجیتال (AMPUT ، چین، حساسیت ۰/۱ گرم) اندازه گیری شد (۴).

نحوه خون گیری و جدا سازی غده فوق کلیوی

خون گیری از گوشه چشم حیوانات در روز ۲۹ پس از پایان دوره ۴هفته جهت اندازه گیری غلظت کورتیکوسترون پلاسما پس از ۱۶ ساعت ناشتایی انجام شد. ماده بیهوشی مورد استفاده، ایزوفلوران استنشاقی (شرکت Baxter، آمریکا) بود (۲۶). خون در لوله های اپندورف حاوی هپارین (IU/ml۵۰۰۰) به میزان ۱۰ میکرولیتر به ازای هر میلی لیتر خون، جمع آوری گردید. پس از اینکه لوله های حاوی خون ۵ دقیقه با دور ۳۰۰۰ در دقیقه سانتریفوژ شدند، پلاسما جدا شده و برای اندازه گیری کورتیکوسترون در دمای ۸۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد (۲۵، ۲۶). در زمان تشریح حیوانات بیهوش و سر آنها با گیوتین قطع شد، سپس غدد فوق کلیوی خارج و با ترازوی دیجیتال (AND، ژاپن، حساسیت ۰/۱ میلی گرم) توزین شد (۲۵) .

روش تجزیه و تحلیل آماری

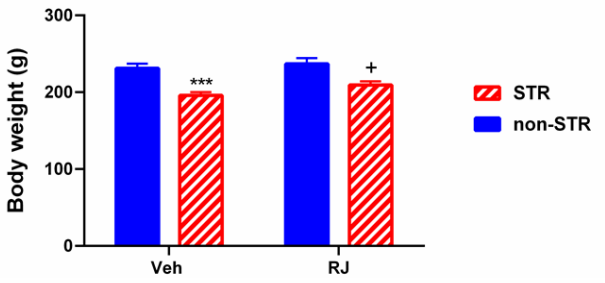
نرمال بودن توزیع داده با استفاده از آزمون K-S تایید شد. به منظور بررسی نتایج از نرم افزار آماری GraphPad Prism ۶ استفاده شد . اطلاعات بصورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد بیان شد. جهت مقایسه غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون، وزن بدن و وزن غدد فوق کلیوی بین گروه های مختلف از آزمون آنالیز واریانس دو طرفه (Two-way ANOVA) به همراه تست تعقیبی Tukey استفاده شد (با در نظر گرفتن فاکتورهای مستقل استرس و ژل رویال). سطح معناداری اختلافات $P<0.05$ در نظر گرفته شد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2022-08-09]

نتایج:

بررسی اثر استرس مزمن غیر قابل پیش بینی با دریافت ژل رویال بر وزن بدن موش های صحرایی نر بالغ

وزن بدن حیوانات گروه STR-Veh در مقایسه با گروه non-STR-Veh در پایان دوره استرس، روز ۲۹ آزمایش، به طور معناداری کمتر بود (P<0.001) (نمودار۱) . در گروه STR-RJ نیز وزن بدن حیوانات کمتر از گروه non-STR-RJ بود (P<0.05)، در حالیکه با گروه non-STR-Veh اختلاف معنا داری نداشت (نمودار ۱).



نمودار ۱- وزن بدن در گروه های بدون استرس-حلال، بدون استرس-ژل رویال، با استرس-حلال و با استرس-ژل رویال

هر ستون بیانگر Mean±SEM برای۶ سر حیوان می‌باشد.

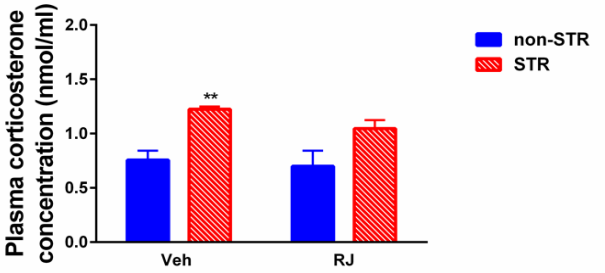
*** P<0.001 اختلاف معنی‌دار با گروه non-STR-Veh

+ P<0.05 اختلاف معنی‌دار با گروه non-STR-RJ

STR: Stress, non-STR: non-stress, Vehicle: water, RJ: Royal Jelly

بررسی اثر استرس مزمن غیر قابل پیش بینی با دریافت ژل رویال بر غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در موش های صحرایی نر بالغ

غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون حیوانات گروه STR-Veh در مقایسه با گروه non-STR-Veh در پایان دوره استرس، روز ۲۹ آزمایش، به طور معناداری بیشتر بود (P<0.01) (نمودار۲) . در حالیکه، در گروه STR-RJ اختلاف معناداری با گروه non-STR-Veh مشاهده نشد (نمودار ۲).



نمودار ۲- غلظت کورتیکوسترون پلاسما در گروه های بدون استرس-حلال، بدون استرس-ژل رویال، با استرس-حلال و با استرس-ژل رویال

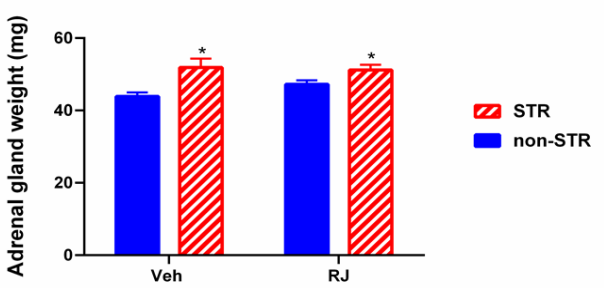
هر ستون بیانگر Mean±SEM برای۶ سر حیوان می‌باشد.

**P<0.01 اختلاف معنی‌دار با گروه non-STR-Veh

STR: Stress, non-STR: non-stress, Vehicle: water, RJ: Royal Jelly

بررسی اثر استرس مزمن غیر قابل پیش بینی با دریافت ژل رویال بر وزن غدد فوق کلیوی موش های صحرایی نر بالغ

وزن غدد فوق کلیوی حیوانات گروه STR-Veh در مقایسه با گروه non-STR-Veh در پایان دوره استرس، روز ۲۹ آزمایش، به طور معناداری بیشتر بود



نمودار ۳- وزن غدد آدرنال در گروه های بدون استرس-حلال، بدون استرس-ژل رویال، با استرس-حلال و با استرس-ژل رویال

هر ستون بیانگر Mean±SEM برای۶ سر حیوان می‌باشد.

*P<0.05 اختلاف معنی‌دار با گروه non-STR-Veh

STR: Stress, non-STR: non-stress, Vehicle: water, RJ: Royal Jelly

(P<0.05) (نمودار۳) . در گروه STR-RJ نیز وزن غدد فوق کلیوی حیوانات بشتر از گروه non-STR-Veh بود (P<0.05) (نمودار ۳).

بحث:

نتایج این مطالعه نشا ن داد که استرس مزمن غیرقابل پیش بینی به مدت ۲۸ روز وزن بدن حیوانات استرس دیده را کاهش داد در حالیکه موجب افزایش وزن غدد فوق کلیوی و غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون این حیوانات شد. گاواژ ژل رویال تغییر معنی داری در میزان وزن بدن و غدد فوق کلیوی ایجاد نکرد در حالیکه موجب کاهش غیر معنی دار غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون حیوانات استرس دیده شد.

Karagiannides و همکاران نیز نتیجه مشابهی را به دنبال اعمال استرس مزمن غیرقابل پیش بینی (۲ بار در روز به مدت ۳۵ روز) در موش های صحرایی ۱۲ هفته ای در رابطه با غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون بدست آوردند (۲۲). افزایش غلظت کورتیکوسترون ناشتای پلاسما در حیوانات گروه استرس دیده، که احتمالا بعلت هیپرتروفی غدهٔ فوق کلیوی در اثر اعمال مکرر استرس می‌باشد (۲۷ و ۲۸)، با نتایج حاصل از مواجه کردن موش‌های صحرایی با استرس مزمن بی‌حرکتی (۲ ساعت در روز، به مدت ۶ روز) (۲۹) مطابقت دارد. این نتیجه نشان دهنده عدم تطابق حیوانات با استرسورهای به کار رفته می باشد. در حالیکه کاربرد استرس مزمن غیرقابل پیش بینی در موش های کوچک آزمایشگاهی (mice) نر یک بار در روز به مدت ۳ هفته موجب افزایش متوسط و لی غیر معنی داری در غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون در پایان دوره استرس شد (۱۴). همچنین استرس مزمن شوک الکتریکی به مدت ۷ روز (۳۰) و استرس مزمن محدودیت حرکتی به مدت ۳۰ روز (علی رغم کاربرد ۴ نوع استرسور مختلف) تاثیری بر غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون نداشت در حالیکه کاربرد حاد آن به مدت یکروز غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون را افزایش داد. مطالعات نشان داده اند که خواص استرسور بکار گرفته شده (نوع، شدت و تناوب آن) در کاهش واکنش هیپوفیزی - قشر فوق‌کلیوی در مقابل مواجهات مکرر با استرسور تعیین کننده می‌باشند (۲۴). در مطالعه حاضر گاواژ ژل رویال در حیوانات استرس دیده موجب تعدیل غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون شد، بطوریکه تفاوت معنی داری با هیچ یک از گروه ها نشان نداد. از سوی دیگر، کاربرد ژل رویال در وزن غده فوق کلیوی تغییر معنی داری ایجاد نکرد و گروه استرس که ژل رویال دریافت کرده بود افزایش معنی دار وزن غده آرنال را نسبت به گروه non-STR-Veh نشان داد. در این راستا در موش های کوچک آزمایشگاهی کاربرد ژل رویال توانست از افزایش متوسط کورتیکوسترون پس از ۳۵ روز مواجهه با استرس مزمن غیرقابل پیش بینی بکاهد (۱۳). مواجهه با استرس موجب تحریک ترشح CRF از نورون های پاروسلولار هسته پاراونتریکولار هیپوتالاموس می شود و CRF نیز سنتز پرواپیوملانوکورتین (POMC) را تحریک می کند که پیش ساز هورمون ACTH در هیپوفیز قدامی می باشد ترشح گلوکوکورتیکوئیدها از غدد فوق کلیوی را تحریک می کند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2022-08-09]

Teixeira و همکاران دریافتند که استرس مزمن بی حرکتی و سرما به مدت ۷ روز موجب افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون می شود و با استفاده از ژل رویال در موش های صحرایی استرس دیده کاهش غلظت کورتیکوسترون پلاسما را مشاهده کردند. هنوز مکانیسم مشخصی در رابطه با اثر کاهشی ژل رویال بر غلظت کورتیکوسترون پلاسما پیشنهاد نشده است، با ین وجود با توجه به اینکه ژل رویال حاوی آراشیدونیک اسید است که می تواند تولید کورتیکوسترون تحریک شده بوسیله ACTH را مهار کند به عنوان یک مکانیسم احتمالی مطرح است. همچنین پروتئین اصلی در ژل رویال (MRJP۱) اثرات هیپوکلسترولمیک داشته و می تواند مسیر سنتز کورتیکوسترون را مهار کند و از این طریق موجب کاهش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون شود (۱۳). Legaki و همکاران دریافتند که میزان بیان Pomc mRNA و Crf mRNA که هر دو به دنبال مواجهه با استرس مزمن غیرقابل پیش بینی افزایش می یابند در حضور ژل رویال تغییری نشان نمی دهند. بنابراین در مطالعه این محققان ژل رویال از طریق تغیر بیان این عوامل نتوانسته در موش های (mice) تحت استرس مزمن غیر قابل پیش بینی تغییری در رهایش کورتیکوسترون ایجاد کند. این محققان احتمال اثر ژل رویال در کاهش بیان ژن های مرتبط با انتقال و سنتز کلسترول (به عنوان ماده پیش ساز هورمون های استروئیدی) را در غدد فوق کلیوی در رابطه با اثر کاهشی ژل رویال در رهایش گلوکوکورتیکوئیدها مطرح کرده اند (۱۴). در مطالعه حاضر با توجه به اینکه ژل رویال بر وزن غده فوق کلیوی حیوانات استرس دیده بی اثر بوده است به نظر می رسد احتمالا ژل رویال در مسیر ترشح کورتیکوسترون از غده فوق کلیوی دخالت کرده است.

همخوان با مطالعه حاضر (۲۲) استرس مزمن غیرقابل پیش بینی در موش های صحرایی نر ۲ بار در روز به مدت ۳۵ روز موجب کاهش معنی دار وزن بدن موشهای استرس دیده در مقایسه با موش های کنترل شد. در حالیکه استرس مزمن غیرقابل پیش بینی در موش های کوچک آزمایشگاهی (mice) نر به مدت ۳ هفته یک بار در روز تغییر معنی داری در وزن بدن موش های استرس دیده ایجاد نکرد و ژل رویال هم اثری بر وزن بدن نداشت (۱۴).

در مطالعهٔ حاضر میزان خوردن غذا اندازه‌گیری نشده است ولی در تحقیقات دیگر مشاهده شده است که افزایش فعالیت هورمون آزاد کنندهٔ کورتیکوتروپین (CRF)، بعنوان یک نوروپپتید آنورکسی‌ژنیک (کاهش دهنده اشتها)، متعاقب مواجهه با استرس می‌تواند موجب کاهش خوردن غذا و در نتیجه کاهش و یا عدم افزایش معنی‌دار وزن حیوانات استرس دیده گردد. کاربرد آنتاگونیست های گیرنده CRF از کاهش مصرف متعاقب استرس جلوگیری کرد (۳۱). CRF همچنین می تواند سیستم عصبی سمپاتیک و آزاد سازی کاتکول آمین را تحریک کند و از طریق اثرات آنها روی کبد و بافت چربی سفید و قهوهای موجب کاهش مصرف غذا و وزن بدن شود (۳۲). در جوندگان اغلب نتایج گزارش شده حاکی از آن است که استرس به نوعی مصرف غذا و وزن بدن را کاهش می دهد و این موضوع با شدت استرس رابطه مستقیم دارد (۳۲)، بنابر این در مطالعه ای که در بالا اشاره شد و استرس مزمن غیرقابل پیش بینی قادر به افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون نبود احتمالا شدت استرسورهای به کار رفته کمتر بوده است. در مطالعه حاضر به دلیل آنکه ژل رویال بر فعالیت محور HPA اثر کاهشی داشته است، به دنبال کاربرد این ماده وزن بدن حیوانات استرس دیده ای که ژل رویال را دریافت کرده اند دیگر تفاوت معنی داری با گروه non-STR-Veh نشان نمی دهد.

مطالعه حاضر مدلی از استرس (استرس مزمن غیر قابل پیش بینی) با ماهیتی مشابه استرسی که بشر در جامعه امروز با آن مواجه است را مورد استفاده قرار داده تا قادر به تعمیم نتایج حاصل به جامعه انسانی و در نهایت ارائه راهکاری برای مقابله با اثرات روانی استرس های روزمره باشد. با این وجود در این مطالعه محدودیت هایی از قبیل عدم اندازه گیری غلظت پلاسمایی ACTH و یا عدم بررسی بیان رسپتور های گلوکوکورتیکوئیدی در سطح اجزاء مختلف محور HPA و همچنین عدم بررسی عوامل دخیل در رهایش گلوکوکورتیکوئیدها از غدد آدرنال وجود دارد، برای روشن شدن مکانیسم های دخیل در اثر ژل رویال بر فعالیت محور HPA و ارئه راهکارهایی جهت مقابله با استرس بررسی این موارد پیشنهاد می شود.

نتیجه گیری:

به نظر می رسد ژل رویال از افزایش غلظت پلاسمایی کورتیکوسترون، به دنبال مواجهه با استرس مزمن غیر قابل پیش بینی، جلوگیری می کند. با توجه به عدم اثر ژل رویال بر وزن غدد فوق کلیوی، احتمالا این ماده از طریق کاهش ترشح کورتیکوسترون از این غدد موجب اثر تعدیلی فوق می گردد.

تقدیر و تشکر:

اثر این مقاله مستخرج از پایان نامه نوشته شده بوسیله آقای پیام شهسوار در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می باشد.

منابع:

1. Khan S, Khan RA. Chronic stress leads to anxiety and depression. Ann Psychiatry Ment Health. 2017;5(1):1091.

2. Gao X, Cao Q, Cheng Y, Zhao D, Wang Z, Yang H, et al. Chronic stress promotes colitis by disturbing the gut microbiota and triggering immune system response. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2018;115(13):E2960-E9.

3. Tamashiro K, Sakai R, Shively C, Karatsoreos I, Reagan L. Chronic stress, metabolism, and metabolic syndrome. Stress. 2011;14(5):468-74.

4. Rostamkhani F, Zardooz H, Zahediasl S, Farrokhi B. Comparison of the effects of acute and chronic psychological stress on metabolic features in rats. Journal of Zhejiang university science B. 2012;13(11):904-12.

5. Yaribeygi H, Panahi Y, Sahraei H, Johnston TP, Sahebkar A. The impact of stress on body function: A review. EXCLI journal. 2017;16:1057.

6. Vassilopoulos D, Mantzoukis D. Dialogue between the brain and the immune system in inflammatory arthritis. Annals of the New York Academy of Sciences. 2006;1088(1):132-8.

7. Espinoza MB, Aedo JE, Zuloaga R, Valenzuela C, Molina A, Valdés JA. Cortisol induces reactive oxygen species through a membrane glucocorticoid receptor in rainbow trout myotubes. Journal of cellular biochemistry. 2017;118(4):718-25.

8. Zhou JY, Zhong HJ, Yang C, Yan J, Wang HY, Jiang JX. Corticosterone exerts immunostimulatory effects on macrophages via endoplasmic reticulum stress. British journal of surgery. 2010;97(2):281-93.

9. Butterweck V, Hegger M, Winterhoff H. Flavonoids of St. John's Wort reduce HPA axis function in the rat. Planta medica. 2004;70(10):1008-11.

10. Ramadan MF, Al-Ghamdi A. Bioactive compounds and health-promoting properties of royal jelly: A review. Journal of functional foods. 2012;4(1):39-52.

11. Guo H, Kouzuma Y, Yonekura M. Structures and properties of antioxidative peptides derived from royal jelly protein. Food Chemistry. 2009; 113(1):238-45.

12. Ahmad S, Campos MG, Fratini F, Altaye SZ, Li J. New insights into the biological and pharmaceutical properties of royal jelly. International Journal of Molecular Sciences. 2020;21(2):382.

13. Teixeira RR, de Souza AV, Peixoto LG, Machado HL, Caixeta DC, Vilela DD, et al. Royal jelly decreases corticosterone levels and improves the brain antioxidant system in restraint and cold

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2022-08-09]

stressed rats. Neuroscience letters. 2017;655:179-85.
14. Iegaki N, Narita Y, Hattori N, Hirata Y, Ichihara K. Royal jelly reduces depression-like behavior through possible effects on adrenal steroidogenesis in a murine model of unpredictable chronic mild stress. Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry. 2020;84(3):606-12.
15. Ghalami J, Zardooz H, Rostamkhani F, Farrokhi B, Hedayati M. High-fat diet did not change metabolic response to acute stress in rats. EXCLI journal. 2011;10:205.
16. Sadeghimahalli F, Karbaschi R, Zardooz H, Khodagholi F, Rostamkhani F. Effect of early life stress on pancreatic isolated islets' insulin secretion in young adult male rats subjected to chronic stress. Endocrine. 2015;48(2):493-503.
17. Caixeta DC, Teixeira RR, Peixoto LG, Machado HL, Baptista NB, de Souza AV, et al. Adaptogenic potential of royal jelly in liver of rats exposed to chronic stress. PloS one. 2018;13(1):e0191889.
18. Sofiabadi M, Samiee-Rad F. Royal jelly accelerates healing of acetate induced gastric ulcers in male rats. Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench. 2020;13(1):14.
19. Asgari M, Asle-Rousta M, Sofiabadi M. Effect of royal jelly on blood glucose and lipids in streptozotocin induced type 1 diabetic rats. Journal of Arak University of Medical Sciences. 2017;20(5):48-56.
20. Ghanbari E, Khazaei MR, Khazaei M, Nejati V. Royal jelly promotes ovarian follicles growth and increases steroid hormones in immature rats. International journal of fertility & sterility. 2018;11(4):263.
21.Tamashiro KL, Terrillion CE, Hyun J, Koenig JI, Moran TH. Prenatal stress or high-fat diet increases susceptibility to diet-induced obesity in rat offspring. Diabetes. 2009;58(5):1116-25.
22. Karagiannides I, Golovatscka V, Bakirtzi K, Sideri A, Salas M, Stavrakis D, et al. Chronic unpredictable stress regulates visceral adipocyte-mediated glucose metabolism and inflammatory circuits in male rats. Physiological reports. 2014;2(5):e00284.
23. Matuszewich L, McFadden LM, Friedman RD, Frye CA. Neurochemical and behavioral effects of chronic unpredictable stress. Behavioural pharmacology. 2014;25(5 0 6):557.
24. Zardooz H, Asl SZ, Naseri MKG, Hedayati M. Effect of chronic restraint stress on carbohydrate metabolism in rat. Physiology & behavior. 2006;89(3):373-8.
25. Salimi M, Zardooz H, Khodagholi F, Rostamkhani F, Shaerzadeh F. High-fat diet with stress impaired islets' insulin secretion by reducing plasma estradiol and pancreatic GLUT2 protein levels in rats' proestrus phase. J Physiol Pharmacol. 2016;67:653-66.
26. Zardooz H, Rostamkhani F, Zaringhalam J, Shahrivar FF. Plasma corticosterone, insulin and glucose changes induced by brief exposure to isoflurane, diethyl ether and CO2 in male rats. Physiological research. 2010;59(6):973.
27. Ricart-Jan D, Rodr V, Benavides A, Peinado-Onsurbe J, Llobera M. Immobilization stress alters intermediate metabolism and circulating lipoproteins in the rat. Metabolism-Clinical and Experimental. 2002;51(7):925-31.
28. Rai D, Bhatia G, Sen T, Palit G. Comparative study of perturbations of peripheral markers in different stressors in rats. Canadian journal of physiology and pharmacology. 2003;81(12):1139-46.
29. Makino S, Asaba K, Nishiyama M, Hashimoto K. Decreased type 2 corticotropin-releasing hormone receptor mRNA expression in the ventromedial hypothalamus during repeated immobilization stress. Neuroendocrinology. 1999;70(3):160-7.
30. Nemati M, Zardooz H, Rostamkhani F, Abadi A, Foroughi F. High-fat diet effects on metabolic responses to chronic stress. Archives of Physiology and Biochemistry. 2017;123(3):182-91.
31. Harris RB, Zhou J, Youngblood BD, Rybkin II, Smagin GN, Ryan DH. Effect of repeated stress on body weight and body composition of rats fed low-and high-fat diets. American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology. 1998;275(6):R1928-R38.
32. Rabasa C, Dickson SL. Impact of stress on metabolism and energy balance. Current Opinion in Behavioral Sciences. 2016;9:71-7.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2022-08-09]