مجله تازه های بیوتکنولوژی سلولی- مولکولی
دوره چهارم، شماره پانزدهم، تابستان ۱۳۹۳

NCMBJ
Research Article
مقاله تحقیقی

بررسی مصرف نیکوتین بر وزن جنین و رشد هیپوکامپ در رتهای نژاد ویستار

مرضیه آدینه[۱]، بهاره پاکپور [۲،۱]، بهمن اسلامی [۳]، مجید نوائیان[۴]

[۱] دانشجوی کارشناسی ارشد، دانشگاه آزاد اسلامی قائمشهر ، دانشکده علوم پایه ،گروه زیست شناسی، قائمشهر، ایران
[۲] استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکز ، دانشکده علوم پایه ،گروه زیست شناسی، تهران، ایران
[۳] استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی قائمشهر ، دانشکده علوم پایه ،گروه زیست شناسی، قائمشهر، ایران
[۴] استادیار، دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر ری ، دانشکده علوم پایه ،گروه زیست شناسی، تهران، ایران

چکیده

سابقه و هدف: ورود تنباکو به رحم از طریق کشیدن سیگار توسط مادر منجر به بیماری و مرگ و میر در جنینهای انسانی می شود. نیکوتین با گیرنده های درون زاد در ریه و مغز ترکیب می شود و در طی رشد و نمو جنینی منجر به تغییرات ساختاری در آنها می شود از جمله اینکه منجر به دگرگونی در تنظیمات عصبی می شود. تحقیق حاضر به منظور بررسی نقش نیکوتین بر روی رشد جنینهای موشهای بزرگ آزمایشگاهی است که شامل وزن جنینها و رشد مغزی آنها می باشد.

مواد و روش ها: از موش‌های نژاد ویستار با وزن ۳۰۰-۲۵۰ گرم استفاده شد. بعد از بارداری، حیوانات به دو گروه (۶n= در هر گروه) کنترل و نیکوتین (۰/۳ mg/kg) به صورت محلول در آب تقسیم شدند. در روز نوزدهم بارداری، موش‌ها جراحی شدند. سپس جنین‌ها خارج گردیدند و پس از شستشو و اندازه‌گیری طول سری-دمی، آن‌ها با کولیس در فرمالین ۱۰ درصد فیکس شدند. پس از طی مراحل پردازش، برش‌گیری و رنگ‌آمیزی به روش H&E، نمونه‌های مطالعاتی تهیه و با استفاده از نرم‌افزار MOTIC و میکروسکوپ نوری، تغییرات سطح مقطع هیپوکامپ مورد بررسی قرار گرفت. داده‌ها با نرم‌افزار SPSS ۹.۰۱ آنالیز شد.

یافته ها: وزن جنینها در گروه نیکوتینی کاهش یافت. بعلاوه ضخامت لایه های هیپوکمپی نیز در گروه نیکوتینی نسبت به گروه کنترل تغییراتی را نشان داد.

نتیجه گیری: به نظر می رسد که نیکوتین از راههای مختلف بر رشد جنینها تاثیر می گذارد و بر رشد مغزی آنها اثر رشدی دارد.

کلمات کلیدی: جنین، رت، نیکوتین، وزن، هیپوکامپ.

مقدمه:

امروزه مصرف دخانیات (محصولات تنباکو) یکی از بزرگترین تهدیدکننده های سلامت بشر در دنیا به حساب می آید. به طور کلی مصرف دخانیات در کشورهای کم درآمد رشد فزاینده و در کشورهای پیشرفته روند رو به کاهش داشته است. بنا به گزارش سازمان جهانی بهداشت مصرف دخانیات سالانه به طور متوسط منجر به مرگ ۵ میلیون انسان در جهان می شود. آمارها نشان می دهد مصرف دخانیات در قرن بیستم موجب مرگ تقریبا صد میلیون انسان شده است. در مجموع دخانیات موجب مرگ بیش از نیمی از مصرف کنندگان آن می شود(۱۴ و ۱۸). در حال حاضر رایج ترین شیوه مصرف دخانیات در کشور ما سیگار و قلیان است. به نظر می رسد به منظور پیشگیری و درمان، ارتقای دانش و اطلاعات، تغییر نگرش، تصحیح باورهای غلط و آموزش مهارت های خاص از اقدامات ضروری و مفید محسوب می شود. تنباکو، گیاهی با برگ های پهن و سبز رنگ است که در آب و هوای گرم می روید. تنباکو به شکل خشک، مرطوب و طبیعی موجود است و از طریق سیگار، سیگار برگ، پیپ و قلیان به

آدرس نویسنده مسئول : اتوبان تهران-کرج، کیلومتر۱۷، بعد از پیکان شهر، بلوار پژوهش، دانشکده کشاورزی
Email :b_pakpour@yahoo.com
تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۲/۱۶
تاریخ پذیرش: ۹۲/۳/۲۷

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]

صورت تدخین (دود کردن)، جویدن (تنباکوی بدون دود) و به صورت پودر شده از طریق استشمام از راه بینی مصرف می شود. همه روش های استعمال تنباکو، مقدار زیادی نیکوتین وارد جریان خون مصرف کننده می کند. نیکوتین، یکی از ۴۰۰۰ ماده شیمیایی شناخته شده در فرآورده های تنباکوست. این ماده یکی از عمده ترین ترکیبات تنباکو و یکی از اعتیادآورترین مواد شناخته شده است. درواقع علت اعتیاد به تنباکو، نیکوتین موجود در آن است(۱۴ و ۱۸). بسیاری از داروهای اعتیاد آور مانند آمفتامین ، کوکائین ، اپیوئیدها و نیکوتین مسیر دوپامینی مزولیمبیک را فعال تر می نمایند و فعالیت حرکتی را در انسان ها و حیوانات آزمایشگاهی افزایش می دهند . زمانی که این داروها به صورت مکرر مورد استفاده قرار می گیرند و سپس مصرف آنها برای هفته ها تا ماه ها قطع می شود قرار گرفتن مجدد در معرض دارو ، فعالیت حرکتی و مسیر دوپامینی مزولیمبک را خیلی بیشتر از مصرف ابتدایی دارو افزایش می دهد . این افزایش دراز مدت در توانایی داروها در فعال نمودن انتقال پیام های دوپامینی ، برانگیختن مسیر پاداش و ایجاد رفتارهای خوشایند اصطلاحاً حساسیت نامیده می شود که باعث شروع و حفظ وابستگی به دارومی شود و در نتیجه در انسان اشتیاق مجدد به مصرف دارو و اعتیاد رخ می دهد . حساسیت ممکن است در مصرف مجدد داروها اعتیاد آور بعد از ترک مصرف آن به مدت طولانی نیز دخیل باشد . به همین دلیل افرادی که به صورت مستمر سیگار و قلیان مصرف می کنند به آن اعتیاد پیدا می کنند و قادر به ترک آن نیستند(۱۷). نیکوتین به دو صورت محرک و مسکن عمل می کند. بلافاصله پس از مصرف نیکوتین بخش های خاصی از غده آدرنالین تحریک و در نتیجه مقداری آدرنالین آزاد می شود. هجوم آدرنالین بدن را تحریک می کند و با آزاد کردن گلوکز، فشار خون و ضربان قلب بالا می رود و تنفس تندتر می شود. از طرفی نیکوتین تولید انسولین از لوزالمعده را متوقف می کند و به همین دلیل سیگاری ها معمولا میزان قند خونشان کمی بالاست. نیکوتین به طور غیرمستقیم به آزاد شدن دوپامین در منطقه ای از مغز می انجامد که لذت و انگیزش را کنترل می کند. بنابراین در فرد سیگاری احساس لذت ایجاد می شود. این بازتاب شبیه عملکردی است که در برخی داروها مثل کوکائین و هروئین دیده می شود. نیکوتین تاثیر مسکن دارد و این تاثیر به میزان برانگیختگی سیستم عصبی فرد و میزان نیکوتین مصرف شده بستگی دارد(۵). به گفته پزشکان سیگار کشیدن زنان در دوران بارداری با بروز بسیاری از مشکلات بهداشتی و سلامتی در کودکان مانند اختلالات یادگیری، نقص توجه ناشی از بیش فعالی و حتی چاقی مرتبط است. حتی در مادران غیرسیگاری هم استنشاق دود سیگار اطرافیان روی رشد سیستم اعصاب مرکزی جنین اثر سوء بر جای می گذارد (۱۴و۱۸و۷). بعلاوه اثرات طولانی مدت تنباکو ممکن است در دوران جوانی ظاهر شود ، یعنی در دورانی که بلوغ سیستم عصبی در حال تکوین است، در این مرحله است که تکوین مغز آسیبهای شدیدی ببیند. وقتی تنباکو کشیده می شود اثر شیمیایی آن ۴۰۰ برابر می شود(۹). هیپوکامپ بخشی از مغز مهره‌داران است که نقش مهمی در تثبیت اطلاعات حافظه کوتاه مدت در حافظه بلند مدت و مکان یابی فضایی دارد. انسان و دیگر پستانداران یک هیپوکامپ در هر نیمه مغز خود دارند هیپوکمپوس از دو شاخ منحنی وار تشکیل شده‌است که به بادامه مغز ختم می‌شوند. هیپوکامپ از بخشهای مهم مغز پستانداران است(۲و۱۷). همانطوری که گفته شد هیپوکمپ مسئول حافظه دور است. این سیستم خاطرات گذشته را به شکل کوتاه و یا دراز مدت حفظ میکند. تحقیقات اخیر دانشمندان در یک گروه زنان سالخورده نشان میدهد بعضی هدایایی را که سال‌ها پیش از شوهرانشان دریافت کرده اند و در آن احساسات عاطفی دخیل است در صورت به یادآوری این خاطرات فعالیت هیپوکامپوس تشدید می شود. این ناحیه از مغز جزء اولین نواحی مغز است که در بیماری پارکینسون آسیب می بیند(۲).

مواد و روش ها:

در این تحقیق از ۱۲ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده نژاد ویستار با میانگین ۲۵۰ تا ۳۰۰ گرم استفاده شد. موش‌ها در قفس‌های ۲ تایی (در هر قفس دو موش) و در درجه حرارت محیط (۲۴ درجه سانتیگراد) با دوره نوری طبیعی (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) نگه‌داری شدند. در طول دوره آزمایش، آب و غذای کافی در اختیار موش‌ها قرار گرفت. در این مطالعه، نیکوتین (ساخت شرکت تاکریس انگلستان)

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]

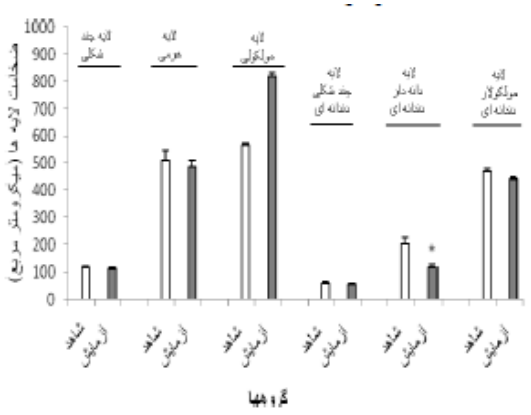
به‌صورت خوراکی استفاده گردید. موش‌های ماده به نسبت ۱/۲ با حیوانات نر در یک قفس قرار گرفته و ۲۴ ساعت بعد، پس از حصول اطمینان از بارداری (با دیدن توپی واژنی و یا تأیید وجود اسپرم در واژینال اسمیر) روز صفر بارداری تعیین شد. سپس موش‌ها به دو گروه کنترل و نیکوتینی تقسیم شدند (هر گروه شامل ۶ سر موش). گروه کنترل از آب آشامیدنی شهر استفاده می‌کردند. گروه دریافت‌کننده نیکوتین خوراکی از محلول آب آشامیدنی شهر و نیکوتین (۰/۳ mg/kg)در هر میلی‌لیتر آب به‌صورت روزانه) استفاده می‌کردند. پس از گذشت ۱۹ روز از زمان شروع حاملگی، موش ها با کلروفرم کشته شده و جنین‌ها به همراه رحم از بدن موش‌های مادر خارج گردید و وزن آن‌ها با ترازوی دیجیتال (سارتوریوس-آلمان) اندازه‌گیری شد. سپس جنین‌ها به محلول فرمالین ۱۰ درصد برای مدت ۲ ماه منتقل گردیدند. پس از این مرحله، جنین‌ها در دستگاه پردازش بافتی قرار گرفته و آماده قالب‌گیری شدند. برای قالب‌گیری، جنین‌ها از سمت قدامی خود در انتهای بلوک‌ها و داخل پارافین مذاب قرار گرفتند. سپس مراحل برش‌گیری از بلوک‌ها توسط میکروتوم (ساخت FITS آلمان) انجام شد و برش‌های عرضی به ضخامت ۵ میکرومتر به‌صورت سریال تهیه گردید. این برش‌ها پس از عبور از دستگاه بن‌ماری روی لام‌ها قرار گرفته و آماده رنگ‌آمیزی به روش هماتوکسیلین ائوزین (H&E) شدند. پس از رنگ‌آمیزی و آماده‌سازی، لام‌ها از نظر سطح مقطع هیپوکامپ، مورد بررسی میکروسکوپی قرار گرفتند. برای این منظور، با استفاده از نرم‌افزار MOTIC، ابتدا از هر برش، عکس تهیه شده و سپس با توجه به بزرگ‌نمایی موردنظر، لایه های مختلف هیپوکامپ به میکرومتر مربع محاسبه می‌شد. داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS ۹.۰۱آنالیز گردید. نتایج به‌صورت میانگین انحراف معیار بیان شدند. اطلاعات با استفاده از آزمون آنالیز-واریانس دوطرفه و به‌دنبال آن تست توکی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. P/۰۵> به‌عنوان مرز معنادار بودن در نظر گرفته شد. رسم نمودارها با نرم افزار Excl انجام شد.

یافته ها:

مشاهدات ماکروسکوپی:

وزن جنین ها در گروه های کنترل و آزمایشی بر حسب میلی گرم اندازه گیری شد . در این اندازه گیر ی ها مشخص شد که تجویز نیکوتین می تواند سبب کاهش معنی دار وزن جنین ها شود. (میانگین گروه کنترل ۰/۴۷۴± ۴/۴۱ و میانگین گروه نیکوتینی ۰/۰۵± ۲/۴۸ می باشد) (نمودار شماره ۱) .

نمودار۱: مقایسه تاثیر مصرف نیکوتین توسط حیوان ماده بر میانگین وزن جنین بین گروههای شاهد و آزمایش در روز ۱۹ در موش صحرایی نژاد ویستار. ***P<۰.۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل می باشد.



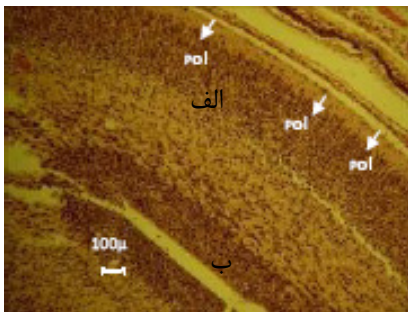
مشاهدات میکروسکوپی:

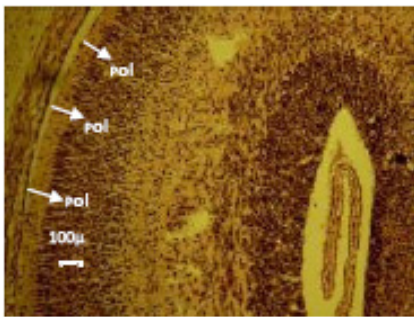
ضخامت شش لایه اصلی درهیپوکامپ د ر گروه های آزمایشی و کنترل با نرم افزار موتیک اندازه گیری شد . این اندازه گیری نشان داد که پیاز بویائی در جنین های مربوط به مادران گروه آزمایش، دچار تغییراتی در ضخامت هر سه لایه شده اند. به این ترتیب که : کنترل ضخامت لایه چند شکلی کاهش یافته(شکل ۱)، ضخامت لایه هرمی کاهش یافته(شکل ۲) ، کنترل ضخامت لایه مولکولی افزایش یافته(شکل ۳)، ضخامت لایه چند شکلی دندانه ای کاهش یافته (شکل۴) ، ضخامت لایه گرانولار دندانه ای کاهش یافته(شکل ۵)، ضخامت لایه مولکولی دندانه ای کاهش یافته(شکل ۶). این تغییرات در لایه میانی از نظر آماری هم معنی دار بود (p<۰/۰۵) (نمودار۲) .

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

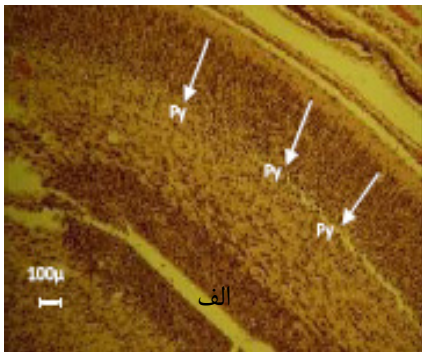
[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]

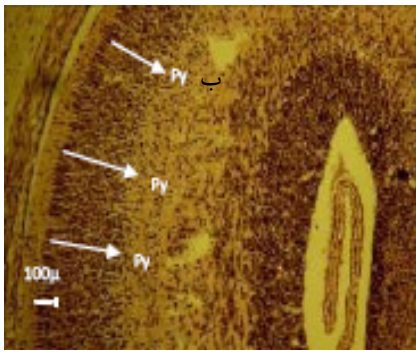
نمودار ۲: مقایسه تاثیر مصرف نیکوتین توسط حیوان ماده بر ضخامت لایه های مختلف هیپوکامپ بین گروههای شاهد و آزمایش در موش صحرایی نژاد ویستار) *(P<۰.۰۵).



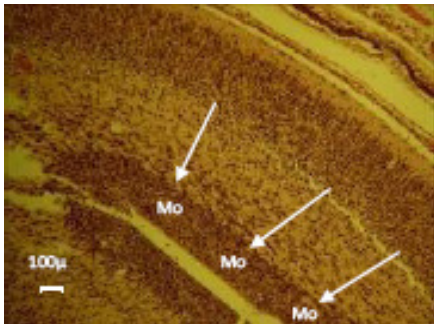


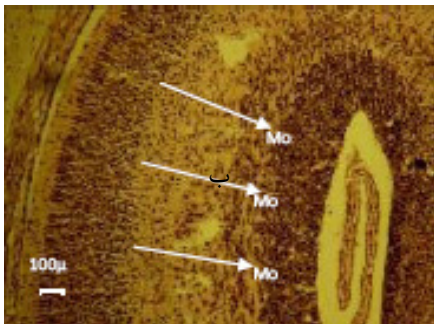
شکل (۱): شکل تصویر میکروسکوپی نشان دهنده ضخامت لایه چند شکلی در جنین ۱۹ روزه مادران شاهد (الف) و نیکوتینی (ب) در رت نژاد ویستار.(برش عرضی ۵ میکرومتری، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰X) Polymorphic = PO





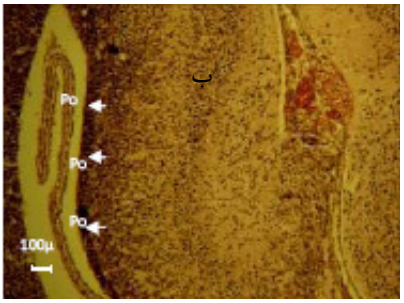
شکل (۲): شکل تصویر میکروسکوپی نشان دهنده ضخامت لایه هرمی در جنین ۱۹ روزه مادران شاهد (الف) و نیکوتینی (ب) در رت نژاد ویستار.(برش عرضی ۵ میکرومتری، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰X) Pyramidal =Py





شکل (۳): شکل تصویر میکروسکوپی نشان دهنده ضخامت لایه مولکولی در جنین ۱۹ روزه مادران شاهد (الف) و نیکوتینی (ب) در رت نژاد ویستار.(برش عرضی ۵ میکرومتری، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰X) Molecular=Mo



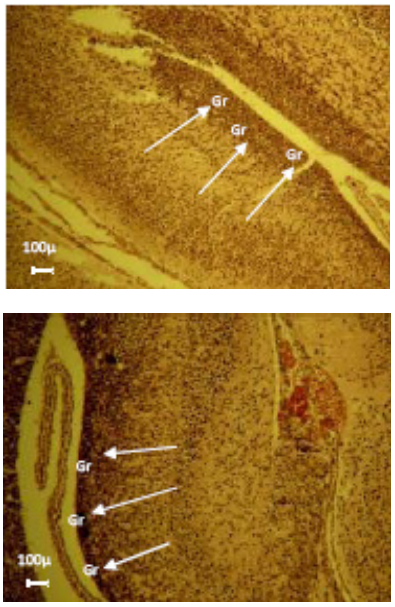


شکل (۴): شکل تصویر میکروسکوپی نشان دهنده ضخامت لایه چند شکلی دندانه ای در جنین ۱۹ روزه مادران شاهد (الف) و

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]

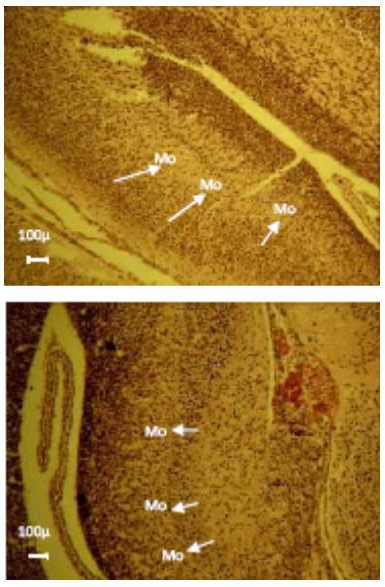
نیکوتینی (ب) در رت نژاد ویستار.(برش عرضی ۵ میکرومتری، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰X) Polymorphic = Po



ب

شکل (۵): شکل تصویر میکروسکوپی نشان دهنده ضخامت لایه دانه دار دندانه ای در جنین ۱۹ روزه مادران شاهد (الف) و نیکوتینی (ب) در رت نژاد ویستار.(برش عرضی ۵ میکرومتری، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰X) Granular = Gr

الف



ب

شکل (۶): شکل تصویر میکروسکوپی نشان دهنده ضخامت لایه مولکولار دندانه ای در جنین ۱۹ روزه مادران شاهد (الف) و نیکوتینی (ب) در رت نژاد ویستار.(برش عرضی ۵ میکرومتری، رنگ آمیزی H&E، بزرگنمایی ۱۰X) Molecular = Mo

بحث:

این تحقیق به منظور تعیین اثر نیکوتین بر رشد جنین و تکوین دستگاه عصبی در جنین موش‌های بزرگ آزمایشگاهی انجام شد. بایستی در نظر داشت که متغیرهای محیطی مختلفی بر تکوین جنین اثر دارند که با اثر بر گیرنده های سطح سلول‌های جنینی ممکن است اثر خود را القاء نمایند. تحقیقات جدید نشان‌دهنده آن است که داروهای اعتیادآور و به‌خصوص در تحقیق ما نیکوتین، به‌عنوان یک فاکتور مهم محیطی، تأثیر شگرفی بر تکوین دستگاه عصبی در جنین دارند که در تحقیقات قبلی بدان‌ها اشاره شده است. نتایج ما حاکی از آن است که تجویز نیکوتین، رشد جنین را به تأخیر می‌اندازد و همچنین منجر به تغییر در ضخامت لایه های مغزی جنین می گردد(۱۶).

کشیدن سیگار در جوامع مختلف منجر به بیماری و مرگ و میر در جنین های انسان می شود. این یک مشکل بسیار بزرگ در جوامع مختلف است. اخیرا مرکز بین المللی مطالعات کودکان روی کودکانی که ۲۲ درصد از مادران و ۴۵ درصد از پدران آنها سیگار می کشیدند نشان داد که مادران این کودکان، نوزادانی به دنیا می آورند که وزن کمتری دارند و در دوران کودکی بیشتر مریض می شوند و درصد مرگ و میر آنها بیشتر است. بسیاری از مطالعات نشان داده اند که نیکوتین اگر به صورت تنباکوکشیده شود اثر سمی آن بیشر می شود و اثرات مضر بسیار زیادی بر بدن می گذارد(۱۶). بعلاوه وقتی نیکوتین قبل از تولد در مرض جنین قرار می گیرد منجر به بیماریهای تنفسی و مغزی می شود. نیکوتین در بدن جنین گردش می کند و به گیرنده های نیکوتینی متصل می شودکه این موضوع در مورد سیستم تنفسی بررسی شده است . البته نتایج بدست آمده ممکن است قطعی و یکسان نباشد زیرا ممکن است در دوز دارو یا نحوه مصرف و یا گونه مورد آزمایش تفاوت وجود داشته باشد. بعلاوه سیستم تنفسی و عصبی بیش از بقیه اندامها تحت تاثیر نیکوتین قرار می گیرند زیرا گیرنده های نیکوتینی بیشتری دارند(۱۶).

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]

تحقیق ما نشان می دهد که مصرف خوراکی نیکوتین منجر به کاهش وزن جنین ها شده است که با تحقیقات انجام شده در این زمینه مطابقت دارد. همچنین تحقیق مانشان می دهد که مصرف خوراکی نیکوتین منجر به تغییر در ضخامت لایه های هیپوکامپی می شود. علت بررسی اثر نیکوتین بر هیپوکامپ وجود گیرنده های فراوان نیکوتینی در این ناحیه از مغز می باشد به عبارت دیگر بیشترین گیرنده های نیکوتینی در این ناحیه از مغز قرار دارند(۱۲و۱۳). هیپوکامپ یک بخش خیلی مهم در مغز است که نقش مهمی در یادگیری ، حافظه کوتاه مدت و فعالیت حرکتی بازی می کند ، این منطقه از مغز به سن خیلی حساس است(۸). هیپوکامپ در مقطع عرضی بدلیل اختلافات نوروشیمیایی و سازمان سلولی به چهار ناحیه تقسیم شده است که عبارتند از CA۱ ، CA۲ ، CA۳، CA۴ قسمت اعظم ناحیه فوقانی هیپوکامپ CA۱ و قسمت اعظم ناحیه تحتانی آن را CA۳تشکیل می دهد. CA۲ قسمت کوچکی است که بین CA۱ و CA۳ قرار گرفته و CA۴ بین هیپوکامپ و شکنج دندانی قرار دارد. سابیکولوم نوار باریکی است از بافت کورتکس انتورینال در شکنج پارا هیپوکامپ جای گرفته است. سابیکولوم از نظر ساختمانی یک وضعیت گذرا دارد. قسمتی از آن که درست در مجاور هیپوکامپ قرار گرفته ساختمان ساده ای دارد و بخشی از آن که در مجاورت کورتکس است ، ساختمان پیچیده ای دارد. سابیکولوم بین CA۱ و کورتکس قرار گرفته است(۱۵) . رشد هیپوکامپ در مراحل ابتدایی جنین صورت می گیرد (۳) و به نظر می رسد که در این دوره بیان زیرواحدهای نیکوتینی آن زیاد می شود. در لایه هرمی CA_1 و CA_3 میزان mRNA زیرواحدهای α_5 و α_7 در دو هفته اول پس از تولد به اوج خود می رسدو سپس در بزرگسالان کاهش می یابد (۱و۱۹و۲۲) همچنین زیرواحدهای α اینتر نورونهای هیپوکامپ هم پس از تولد بیان می شوند و در هفته سوم پس از تولد به اوج خود می رسند(۱۹و۲۰). در طی این زمان زیر واحدهای α_5 و α_7 در نورونهای لایه پیرامیدال به طور معنی داری افزایش می یابد اما میزان آن در در اینتر نورونها ناچیز است و بین این جمعیت زیرواحدهای α_5 به صورت یک درمیان دیده می شوند(۲۰). زیرواحدهای α_3 و β_4 نیز به صورت گذرا در لایه هرمی ناحیه CA_3در هفته اول پس از تولد دیده می شوند که ممکن است در ترکیب کمپلکس زیرواحدها نقش داشته باشند(۱۹).

همانند طناب نخاعی رشد زود هنگام هیپوکامپ هم تحت تاثیر عوامل مختلفی است، این رشد تحت تاثیر GABA افزایش پیدا می کند(۶)، اما به طور غیر مستقیم تحت تاثیر استیل کولین کنترل می شود که آنهم توسط GABA تحریک می شود. در طی هفته اول پس از تولد کلسیم که از طریق گیرنده های استیل کولینی وارد سلولها می شود و منجر به انتقال کلراید به خارج از سلول می شود در نتیجه کلراید داخل سلولی کاهش می یابداین امر منجر به کاهش سطح GABAمی شود(۱۰).در طی این زمان یعنی پیک فعالیت گیرنده های استیل کولینی فعالیت سیناپسهای GABA مهار می شودکه همانند کورتکس برای تشکیل چین خوردگی های هیپوکامپ لازم است(۱۱) . پس با توجه به نتایج این تحقیق و استناد به مدارکی که نشان می دهند نیکوتین باعث کاهش فعالیت نورونهای GABA ارژیک می شود(۱۲و۱۳)، می توان اینطور نتیجه گیری کرد که نیکوتین منجر به کاهش رشد مغز می شود. نورونهایی که دارای گیرنده های استیل کولینی اند در همان سه ماهه اول جنینی در مغزانسان بیان می شوند و الگوی رشد آنها چه از لحاظ محل قرار گیری وچه از لحاظ ساختاری در این زمان کامل می شود. در بسیاری از مناطق مغز گیرنده های استیل کولینی در فازهای حیاطی رشد و نمو به طور گذرا تشکیل می شوند. بسیاری از داده ها مشخص می کنند که اثر استیل کولین روی این گیرنده های استیل کولینی ممکن است نقش مهمی در تنظیم رشد و نمو داشته باشد بویژه در دوران حیاتی رشد و نمو مغز یعنی زمانی که مغز در حال بلوغ و رسیدگی است این گیرنده ها نسبت به تغییرات محیطی بسیار حساس می باشند(۴). در طی تکوین مغز گیرنده های نیکوتینی معمولا افزایش می یابند و یا اینکه ساختار زیرواحد های آنها در مغز تغییر می کند که این موضوع تحت تاثیر عوامل مختلفی است و به عوامل محیطی بسیار حساس است. نیکوتین معمولا از طریق کشیدن سیگار در معرض سلولها قرار می گیرد اما می توان از طریق نیکوتین تراپی آنرا افزایش داد و اثر آن بر مغز را بررسی کرد. با توجه به نقش بسیار مهم استیل کولین، اثر نیکوتین اگزوژن بستگی به زمان اثر نیکوتین دارد. با توجه به مدارک بدست آمده از

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]

آزمایشات انسانی و مدلهای حیوانی ، تاثیرات متفاوت نیکوتین اگزوژن بهترین ارزیابی برای ناحیه اثر گذاری نیکوتین است که در طی تکوین مشخص می شود و غیر طبیعی شدن مراحل تکوین تحت تاثیر استیل کولین است. مدارک موجود نشان می دهد که نیکوتین همراه با کته کولامینها منجر به تکوین هسته های اتونومیک ساقه مغز در دوران قبل از تولد در جوندگان می شود اما در نئوکورتکس و مخچه و هیپوکامپ در دوران ابتدایی پس از تولد منجر به تکوین مغز می شود و سیستم لیمبیک را در دوران دیرتری یعنی در دوران بلوغ تحت تاثیر قرار می دهد(۱۸و۲۱)، شاید به همین دلیل باشد که تاثیر نیکوتین بر ضخامت لایه های هیپوکامپ چندان معنی دار نیست.

در نهایت با توجه به مشاهدات و آزمایشات انجام شده می توان نتیجه گرفت که نیکوتین منجر به کاهش وزن جنینها می شود و همانطوری که در نمودار شماره ۱ مشخص شده است این کاهش وزن به صورت کاملا واضحی معنی دار می باشد همچنین منجر به کاهش رشد مغز می شود و مغز جنینهای مادران نیکوتینی رشد بسیار کمتری نسبت به مادران غیر نیکوتینی دارند. حتی در معرض دود سیگار قرار گرفتن نیز منجر به نقایص مغزی وسیعی در جنینها می شود.

سپاسگزاری:

بدینوسیله از خانم دکتر جلالی که در تمام مراحل از مشاوره ایشان استفاده شد تشکر و قدردانی می نماییم.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]

منابع:

1- Adams CE, Broide RS, Chen Y, Winzer-Serhan UH, Henderson TA, Leslie FM, Freedman R. Development of the alpha7 nicotinic cholinergic receptor in rat hippocampal formation.Brain Res Dev Brain Res, 2002;139: 175-187.

2- Azami NS, Piri M, Oryan S, Jahanshahi M, Babapour V, Zarrindast MR. Involvement of dorsal hippocampal alpha-adrenergic receptors in the effect of scopolamine on memory retrieval in inhibitory avoidance task.Neurobiol Learn Mem, 2010;93: 455-462.

3- Bayer SA, Altman J. Hippocampal development in the rat: cytogenesis and morphogenesis examined with autoradiography and low-level X-irradiation.J Comp Neurol, 1974;158: 55-79.

4- Dani JA. Overview of nicotinic receptors and their roles in the central nervous system.Biol Psychiatry, 2001;49: 166-174.

5- Dwyer JB, McQuown SC, Leslie FM. The dynamic effects of nicotine on the developing brain.Pharmacol Ther, 2009;122: 125-139.

6- Feller MB. Spontaneous correlated activity in developing neural circuits.Neuron, 1999;22: 653-656.

7- Kum-Nji P, Meloy L, Herrod HG. Environmental tobacco smoke exposure: prevalence and mechanisms of causation of infections in children.Pediatrics, 2006;117: 1745-1754.

8- Landfield PW, Pitler TA, Applegate MD. The effects of high Mg2+-to-Ca2+ ratios on frequency potentiation in hippocampal slices of young and aged rats.J Neurophysiol, 1986;56: 797-811.

9- Li Y, Xiao D, Dasgupta C, Xiong F, Tong W, Yang S, Zhang L. Perinatal nicotine exposure increases vulnerability of hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats: role of angiotensin II receptors.Stroke, 2012;43: 2483-2490.

10- Liu Z, Neff RA, Berg DK. Sequential interplay of nicotinic and GABAergic signaling guides neuronal development.Science, 2006;314: 1610-1613.

11- Maggi L, Le Magueresse C, Changeux JP, Cherubini E. Nicotine activates immature “silent” connections in the developing hippocampus.Proc Natl Acad Sci U S A, 2003;100: 2059-2064.

12- Mansvelder HD, Keath JR, McGehee DS. Synaptic mechanisms underlie nicotine-induced excitability of brain reward areas.Neuron, 2002;33: 905-919.

13- Mansvelder HD, McGehee DS. Long-term potentiation of excitatory inputs to brain reward areas by nicotine. Neuron, 2000;27: 349-357.

14- Mathers M, Toumbourou JW, Catalano RF, Williams J, Patton GC. Consequences of youth tobacco use: a review of prospective behavioural studies.Addiction, 2006;101: 948-958.

15- Nasehi M, Piri M, Abdollahian M, Zarrindast MR. Involvement of nitrergic system of CA1in harmane induced learning and memory deficits.Physiol Behav, 2013;109: 23-32.

16- Nelson EA, Taylor BJ. International Child Care Practices Study: infant sleep position and parental smoking. Early Hum Dev, 2001;64: 7-20.

17- Piri M, Zarrindast MR. Modulation of WIN55,212-2 state-dependent memory by alpha2-adrenergic receptors of the dorsal hippocampus.Arch Iran Med, 2011;14: 389-395.

18- Rogers JM. Tobacco and pregnancy: overview of exposures and effects.Birth Defects Res C Embryo Today, 2008;84: 1-15.

19- Winzer-Serhan UH, Leslie FM. Codistribution of nicotinic acetylcholine receptor subunit alpha3 and beta4 mRNAs during rat brain development.J Comp Neurol, 1997;386: 540-554.

20- Winzer-Serhan UH, Leslie FM. Expression of alpha5 nicotinic acetylcholine receptor subunit mRNA during hippocampal and cortical development.J Comp Neurol, 2005;481: 19-30.

21- Xu Z, Seidler FJ, Ali SF, Slikker W, Jr., Slotkin TA. Fetal and adolescent nicotine administration: effects on CNS serotonergic systems.Brain Res, 2001;914: 166-178.

22- Zhang X, Liu C, Miao H, Gong ZH, Nordberg A. Postnatal changes of nicotinic acetylcholine receptor alpha 2, alpha 3, alpha 4, alpha 7 and beta 2 subunits genes expression in rat brain.Int J Dev Neurosci, 1998;16: 507-518.

[Downloaded from ncmbjpiau.ir on 2026-11-11]

[DOR: 20.1001.1.22285458.1393.4.15.8.5]