

## Investigation of the relation between the hypothalamus-pituitary-adrenal axis, IL-6 and hyperalgesia during rheumatoid arthritis in male rats

Jalal Zaringhalam<sup>1</sup>, Homa Manaheji<sup>1\*</sup>, Nader Maghsoodi<sup>1</sup>, Babak Farokhi<sup>2</sup>, Vahideh Mirzaee<sup>1</sup>

1. Dept. of Physiology and Neuroscience Research Center, Shaheed Beheshti Med. Univ., Tehran, Iran.

2. Dept. of Immunology, Shaheed Beheshti Med. Univ., Tehran, Iran

### Abstract

**Introduction:** The activity of Hypothalamus-Pituitary-Adrenal (HPA) axis is increased following inflammation due to its closed relation with immune system. This axis indicates an increased secretion of ACTH, and corticosterone during acute inflammation while little is known about its activity during chronic inflammation such as rheumatoid arthritis (RA). In this study we measured the products of HPA axis and their relation with IL-6 and hyperalgesia during rheumatoid arthritis.

**Methods:** Fourteen Wistar rats were divided in two groups. RA was induced by subcutaneous injection of complete freund's adjuvant (CFA) to right hind paw of group 1 and the next group was considered as sham control. The levels of ACTH, corticosterone and IL-6 in blood samples were assessed using specific rat ELISA kits on zero, 6th and 21st days. Hyperalgesia was assessed using radiant hit instrument at the same days.

**Results:** The results indicated a significant increase of IL-6 on days 6th and 21st in comparison with day 0. ACTH and corticosterone levels also significantly increased on the 6th day in the RA group in comparison with the control group, but there was no significant increase on the day 21st. Pain threshold was significantly decreased on the 6th day of intervention comparing to the day 0 in the RA group. On the 21st day of intervention, no significant hyperalgesia in the RA group was observed.

**Conclusion:** The activation of HPA axis which is known to respond to IL-6, decreased during RA. ACTH and corticosterone secretion were not modulated during chronic inflammation in this study. On the other hand, long term RA symptoms such as hyperalgesia can be due to the effect of other modulators and independent on HPA axis and immune system.

**Keywords:** Rheumatoid arthritis, HPA axis, Immune system, Complete freund's adjuvant, Rat

\* Corresponding Author Email: hmanaheji@yahoo.com  
Available online @: www.phypha.ir/ppj

## ارتباط فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) با IL-6 طی التهاب مزمن ناشی از آرتریت روماتوئید و تغییر آستانه گیرنده‌های درد طی آن در رتهای نر

جلال زرین‌قلم‌مقدم<sup>\*</sup>، هما مناہجی<sup>۱</sup>، نادر مقصودی<sup>۱</sup>، بابک فرخی<sup>۲</sup>، وحیده میرزایی<sup>۱</sup>  
۱. گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران.  
۲. گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران.

دریافت: بهمن ۸۵ بازبینی: تیر ۸۶ پذیرش: مرداد ۸۶

### چکیده

**مقدمه:** محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - آدرنال (HPA) بدلیل ارتباط نزدیک با سیستم ایمنی در شرایط التهابی تغییرات مختلفی از خود نشان میدهد. این محور طی التهاب حاد افزایش تولید هورمونهای Adrenocorticotropin (ACTH) و corticosterone تحت تاثیر IL-6 را نشان میدهد در حالی که این تغییرات طی التهاب مزمن متفاوت بوده و نظرات گوناگونی در مورد آن وجود دارند. این مطالعه با توجه به مزمن و التهابی بودن بیماری آرتریت روماتوئید (RA)، با هدف بررسی تغییرات فعالیت محور HPA، سیتوکاین IL-6 و هیپرالژزی و نحوه ارتباط این تغییرات با یکدیگر طی ایجاد التهاب مزمن ناشی از RA انجام گرفت.

**روش‌ها:** در این مطالعه تعداد ۱۴ سر موش صحرایی نر Wistar را در دو گروه ۷ تایی بطور تصادفی قرار گرفتند. در یک گروه با تزریق کف پای Complete Freund's adjuvant (CFA) آرتریت روماتوئید در پای مورد نظر ایجاد شد. گروه دوم بعنوان کنترل در نظر گرفته شدند. جهت بررسی فعالیت محور HPA مقادیر ACTH، corticosterone، سرمی در سه نوبت (روزهای صفر و ۲۱) توسط کیت‌های اختصاصی استاندارد ELISA سنجیده شدند. IL-6 سرمی نیز بعنوان سیتوکاین التهابی در شرایط مزمن توسط کیت اختصاصی ELISA در روزهای فوق اندازه‌گیری شد. جهت بررسی تغییرات رفتاری طی آرتریت روماتوئید با استفاده از دستگاه هیپرالژزی حرارتی طی روزهای صفر و ۲۱ سنجیده شد.

**یافته‌ها:** مقادیر IL-6 در روزهای ۲۱ پس از تزریق CFA در گروه RA افزایش معنی داری نشان دادند ولی در روز ۲۱ تفاوت معنی داری با روز صفر همان گروه و روزهای ۲۱ گروه کنترل نداشتند. هیپرالژزی حرارتی corticosterone نیز در روز ۶ نسبت به روز صفر در گروه RA افزایش معنی داری نشان دادند ولی در روز ۲۱ تفاوت معنی داری با روز صفر همان گروه و روز ۲۱ گروه کنترل نداشتند. در روز ۶ گروه RA بطور معنی داری نسبت به روز صفر همان گروه و روز ۶ گروه کنترل افزایش داشت. روز ۲۱ هیپرالژزی تفاوت معنی داری نسبت به روز صفر گروه RA و روز ۲۱ گروه کنترل نداشت.

**نتیجه‌گیری:** در جمع‌بندی کلی چنین میتوان بیان کرد که پاسخ محور HPA به اثر فیدبک مثبت IL-6 طی بیماری آرتریت روماتوئید کاهش نشان میدهد و این محور توانایی تعدیل ترشح ACTH، corticosterone طی این التهاب مزمن را ندارد. از سوی دیگر روند علائم بیماری مانند هیپرالژزی بیانگر دخالت یکسری عوامل دیگر غیر از تغییرات فعالیت محور HPA و IL-6 جهت تعدیل این موارد بود که نیاز به بررسیهای بیشتری دارند.

واژه‌های کلیدی: آرتریت روماتوئید، محور HPA، سیستم ایمنی، Complete Freund's adjuvant.

### مقدمه

- آدرنال (HPA) و سیستم ایمنی با عنوان Talking together نام میبرند. این ارتباط از طرق مختلفی صورت می‌گیرد و اغلب دو طرفه است. تحت شرایط متفاوت استرسی بر حسب عامل مولد و مدت زمان آن، پاسخی متناسب حاصل میشود که عمدتاً در راستای تعدیل وضعیت موجود است [12,6].

محققین از ارتباط بین فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز

hmanaheji@yahoo.com  
www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:  
وبگاه مجله: