BRIEF REPORT

Histological Evaluation of Pancreas Following Early Life Stress in Exposure to Pubertal Stress in Male Rats

Homeira Zardooz[1],
Forouzan Sadeghimahalli[2,3],
Mina Salimi[1]

[1] Associat Professor, Neurophysiology Research Center, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[2] Assistant Professor, Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Physiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 11, 2019 ; Accepted January 29, 2020)

Abstract

Background and purpose: Stressful events in early-life induce metabolic disorders in adolescence. The aim of this study was to investigate the effect of early-life stress on number or area of Langerhans islets in exposure to foot-shock and psychological stress in male rats.

Materials and methods: The rats were divided into six groups: control (without stress), early-stress (stress at 2 weeks of age), pubertal-foot shock (at 8-10 weeks of age), pubertal-psychological stress (psychological stress at 8-10 weeks of age), early-stress + pubertal-foot shock (stress at 2 weeks and foot-shock at 8-10 weeks of age), early-stress + pubertal-psychological stress (early-stress at 2 weeks and psychological stress at 8-10 weeks of age). Stress was induced for five consecutive days (twice daily). At the end of the experiment, following anesthesia with pentobarbital, the rats were decapitated and dissected to remove pancreas tissue to measure the number and area of islets.

Results: Early-life and pubertal stresses alone did not change the number or area of islets. Compared to other interventions, early-life psychological-stress could considerably change the number or area of pancreatic islets.

Conclusion: Early life stress predisposes the organism to morphological changes in endocrine pancreas as an increase in Langerhans islets number or area in exposure to stress later in life.

Keywords: early life stress, psychological stress, physical stress, Langerhans islets

J Mazandaran Univ Med Sci 2019; 29(182): 91-98 (Persian).

* **Corresponding Author: Forouzan Sadeghimahalli -** Diabetes Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: sadeghi.f.ph@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و نهم شماره 182 اسفند سال 1398 (98-91)

ارزیابی هیستولوژی پانکراس به دنبال استرس دوران شیرخوارگی در مواجهه با استرس دوران بلوغ در موش های صحرایی نر

حمیرا زردوز[1]
فروزان صادقی محلی[2,3]
مینا سلیمی[1]

چکیده

سابقه و هدف: وقایع استرس‌زا در دوران شیرخوارگی، اختلالات متابولیکی در دوران بلوغ را ایجاد می‌کند. بنابراین هدف از این مطالعه، بررسی اثر استرس دوران شیرخوارگی بر تعداد و مساحت جزایر لانگرهانس پانکراس در مواجهه با استرس شوک الکتریکی و روانی دوران بلوغ در موش‌های صحرایی نر بالغ بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، موش‌های صحرایی نر به 6 گروه کنترل (بدون استرس)، early-stress (استرس فقط در 2 هفتگی)، pubertal-foot-shock (شوک الکتریکی در 10-8 هفتگی)، pubertal-psychological (استرس روانی در 10-8 هفتگی)، early+pubertal-foot-shock (استرس در 2 هفتگی و شوک الکتریکی در 10-8 هفتگی) و early+pubertal-psychological (استرس در 2 هفتگی و استرس روانی در 10-8 هفتگی) تقسیم شدند. استرس روزی 2 بار به مدت 5 روز متوالی القا گردید. در پایان آزمایش، حیوانات بالغ پس از بیهوشی با پنتوباربیتال، سرهایشان جدا و بافت پانکراس آن ها برای اندازه گیری تعداد و مساحت جزایر لانگرهاس تحت بررسی بافتی قرار گرفت.

یافته‌ها: استرس‌های دوران شیرخوارگی و بلوغ به تنهایی تغییرات چشمگیری در تعداد و مساحت جزایر ایجاد نکردند. اما استرس روانی بیش از استرس فیزیکی توانست در مواجهه با استرس شیرخوارگی تعداد و مساحت جزایر را به طور قابل ملاحظه ای نسبت به سایر گروه‌ها تغییر دهد.

استنتاج: موجود زنده در صورت استرس دوران شیرخوارگی، زمانی که در دوران بعدی حیات در معرض استرس قرار می گیرد، مستعد تغییرات مورفولوژیکی در بافت اندوکرین پانکراس به صورت افزایش در تعداد و مساحت جزایر می کند.

واژه های کلیدی: استرس دوران شیرخوارگی، استرس روانی، استرس فیزیکی، جزایر لانگرهانس

مقدمه

استرس حالتی است که شرایط همئوستاز بدن را تهدید می‌کند و در درازمدت خطر ابتلا به بسیاری از اختلالات را افزایش می‌دهد(1،2).

وقایع استرس‌زا در مراحل اولیه زندگی آسیب‌پذیری به اثرات مخرب استرس در دوره‌های بعدی زندگی را افزایش می‌دهد. این آسیب‌پذیری می تواند به صورت اختلالاتی نظیر اختلالات متابولیک از جمله دیابت و سندرم متابولیک بروز نماید(8-3). مطالعات متعدد نشان

مولف مسئول: فروزان صادقی محلی - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی E-mail: sadeghi.f.ph@gmail.com
1. دانشیار، مرکز تحقیقات نوروفیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران ، ایران
2. استادیار، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : 1398/8/20 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1398/8/27 تاریخ تصویب : 1398/10/29

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

داد کـه اسـترس در ابتـدای زنـدگی تغییـرات قابـل ملاحظه‌ای را در غلظت‌های گلوگز و انسولین در دوران بلوغ ایجاد کرد(13-9). اختلالات متابولیکی می‌تواند بـه صورت نقص در ترشح انسولین از سلول‌های بتای جزایر لانگراهـانس در بافـت انـدوکرین پـانکراس باشـد(14). سازماندهی مجدد و تکامـل بافـت انـدوکرین پـانکراس بعد از تولد ادامه دارد، از ایـن رو ایـن دوره یـک زمـان بحرانی محسوب شده و اعمال هرگونه مداخلـه منفـی از جمله استرس در این دوره آسیب‌پـذیری بـه اسـترس در مراحـل بعـدی زنـدگی را افـزایش مـی‌دهـد(18-15). در مطالعه قبلی، نشان دادیم که ترشح انسولین از جزایر جدا شده پانکراس در پاسـخ بـه گلـوکز در حضـور اسـترس دوران شیرخوارگی و استرس دوران بلوغ افزایش یافـت و مقاومت به انسولین نیز القاء گردید(19،20). در پاسخ به مقاومت به انسـولین ایجـاد شـده مکانیسـم‌هـای جبرانـی پانکراس نظیـر القـای تغییـرات مورفولـوژیکی در بافـت اندوکرین پانکراس به صورت هایپرپلازی و هـایپرترفی سلول‌های بتای پانکراس و افزایش در توده بتاسـل هـا و نهایتاً افزایش در سایز و تعداد جزایـر لانگرهـانس فعـال می‌شوند(22،21). بنابراین در ادامه مطالعه قبلی اثـر تعامـل استرس دوران شیرخوارگی با استرس فیزیکـی و روانـی دوران بلوغ بر تغییرات هیسـتولوژی پـانکراس (تعـداد و مساحت جزایر لانگرهانس) مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

حیوانات

در این تحقیق تجربی، تعداد 18 سر موش صحرایی نر نژاد ویستار که در شرایط استاندارد نگهـداری شـدند، مورد بررسی قرار گرفت. 10 روز پس از تولد و پـس از تعیین جنسیت، زاده‌های نر به‌طور تصادفی از زایمان‌های متفاوت انتخاب و در 6 گروه 3 تایی وارد مطالعه شدند:

گروه control: حیوانات نه در سـن 2 هفتگـی و نـه در سن بلوغ (8-10هفتگی) استرسی دریافت نکردند.

گـروه pubertal-foot shock: حیوانـات فقـط در سـن بلوغ شوک الکتریکی گرفتند.

گروه pubertal-psychological: حیوانـات در سـن بلوغ استرس روانی گرفتند.

گروه early-stress: حیوانات فقط در سن 2 هفتگی شوک دریافت کردند.

گـروه early+pubertal-foot shock: حیوانـات در سن 2 هفتگی و بلوغ شوک الکتریکی گرفتند.

گـروه early+pubertal-psychological: حیوانـات در سن2 هفتگی شوک و درهنگام بلوغ استرس روانی گرفتند.

یک روز پس از پایان اسـترس دوران بلـوغ، حیوانـات کلیه گروه‌ها پس از بیهوشی با ایزوفلوران سرشـان جـدا شـده و پـانکراس آن‌هـا بـرای مطالعـه بـافتی کـه شـامل اندازه‌گیری تعداد و مساحت جزایر بود، جدا گردید.

القاء استرس

اسـترس فیزیکـی (شـوک الکتریکـی) و روانـی از طریـق communication box القـاء گردیـد(23). در روز چهاردهم پس از تولد، حیوانـات بـه مـدت 5 روز روزی دو بار (9-7 صبح و 13-11 عصر) هر بار شوک الکتریکـی با شدت 0/8 میلی‌آمپر و فرکانس یک هرتز را بـه مـدت 5 ثانیه که هر 60 ثانیه یک بار به مدت 30 دقیقـه تکـرار می‌شد، دریافت کردنـد(24). در زمـان بلـوغ نیـز، شـوک الکتریکی روزی 2 بار (9-7 صبح و 13-11 عصر) با شـدت یک میلی‌آمپر و فرکانس یک هرتز به مدت 10 ثانیه که هر 60 ثانیه یک بار به مدت یک ساعت تکرار می‌شـد، طـی 5 روز القاء شد(26،25). استرس روانی در زمان بلـوغ نیـز طـی 5 روز روزی دو بـار القـاء شـد. حیوانـات گـروه بـدون استرس در همان مدت زمان بـدون دریافـت اسـترس در communication box قرار داده شدند.

بررسی تعداد و مساحت جزایر لانگرهانس

بـرش‌هـای 5 میکرونـی بعـد از فـیکس و پـردازش بافـت‌هـای پـانکراس از قالـب‌هـای پـارافینی تهیـه و بـا رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین- ائـوزین (H & E) و ائـوزین رنگ شدند(27). جهـت انـدازه‌گیـری تعـداد و مسـاحت جزایر لانگرهانس، از برش‌هـای مختلـف بـا اسـتفاده از

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

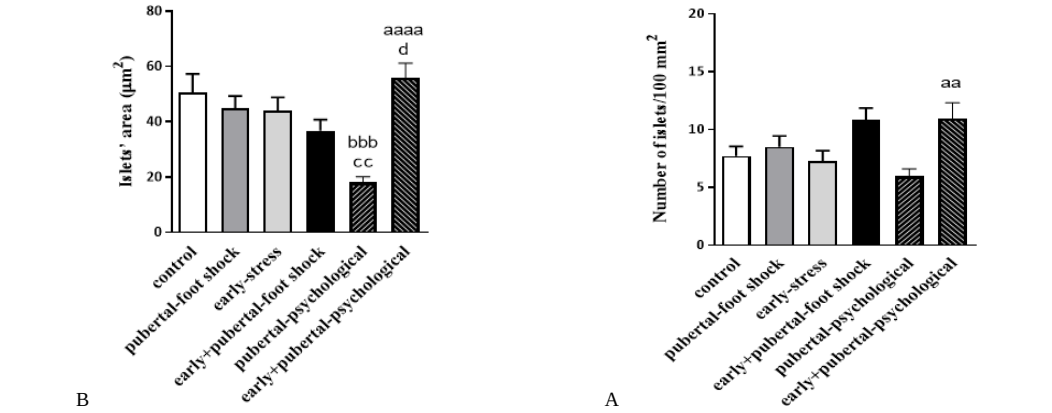
میکروسکوپ نوری عکس گرفته شد (تصویر شماره 1) و به‌صورت تصادفی 9 میدان از هر برش انتخاب و جزایر آن‌ها شمارش گردید. با استفاده از برنامه نرم‌افزاری Motic (Nikon,Japan,2001) مساحت جزایر بر حسب میکرومتر مربع تعیین شد(28).

آنالیز آماری

از نرم افزار آماری GraphPad Prism version 5 (GraphPad,California USA) برای بررسی آماری نتایج استفاده شد. اطلاعات به صورت میانگین ± انحراف معیار استاندارد بیان شد. برای مقایسه اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه به همراه تست توکی استفاده شد. P<0/05 سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

یافته ها و بحث

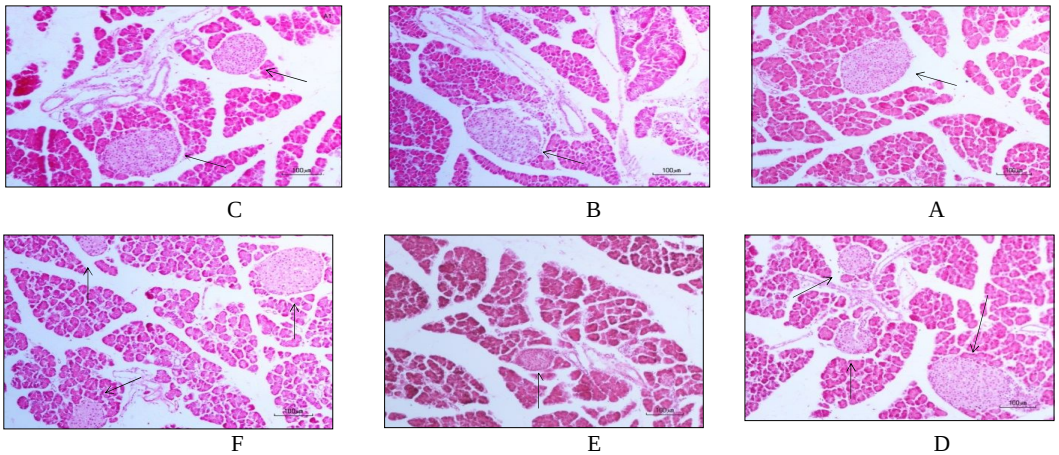
القای استرس دوران شیرخوارگی به تنهایی در موش‌های بالغ، تغییر معنی‌داری در تعداد و مساحت جزایر لانگرهانس نسبت به گروه control ایجاد نکرد (نمودار شماره 1).



نمودار شماره 1: بررسی اثر استرس القاء شده در دوران شیر خوارگی بر تعداد A) و مساحت B) جزایر لانگرهانس پس از مواجهه با استرس فیزیکی و روانی دوران بلوغ. هرستون بیانگر Mean±SEM برای 3 سر حیوان می‌باشد.

^{aa} P<0/01 و ^{aaaa} P<0/0001 اختلاف معنی‌دار باگروه pubertal-psychological ^{bbb} P<0/001 اختلاف معنی‌دار با گروه control

^{cc} P<0/001 اختلاف معنی‌دار با گروه pubertal-foot shock ^{d} P<0/05 اختلاف معنی‌دار با گروه early+pubertal-foot shock



تصویر شماره 1: جزایر لانگرهانس بافت پانکراس گروه‌های مورد مطالعه با بزرگنمایی X 100. فلش‌ها جزایر لانگرهانس را نشان می‌دهند.

A: گروه control. B: گروه early-stresss. C: گروه pubertal-foot shock D: گروه early+pubertal-foot shock.

E: گروه pubertal-psychological. F: گروه early+pubertal-psychological

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

مقایسه استرس‌های روانی با فیزیکی در زمان بلوغ و کنترل نشان داد که مساحت جزایر و نه تعداد، در گروه استرس روانی نسبت به فیزیکی به‌طور معنی‌داری پایین‌تر بود (P<0/01) و (P<0/001) (نمودار شماره 1). تعداد و مساحت جزایر در گروه early+pubertal-psychological در مقایسه با گروه pubertal-psychological به طور معنی‌داری بالاتر بود (P<0/01) و (P<0/0001) (نمودار شماره 1). همچنین مساحت جزایر اما نه تعداد در گروه early+pubertal-psychological نسبت به گروه early+pubertal-foot shock بالاتر بوده است (P<0/05) (نمودار شماره 1). مطالعات معدودی تاکنون در زمینه اثر استرس بر تعداد و مساحت جزایر لانگرهانس صورت گرفته است. به عنوان مثال، به دنبال 15 روز استرس روانی مزمن (القاء شده به‌وسیله communication box) در موش‌های صحرایی، تعداد جزایر افزایش اما مساحت آن‌ها بدون تغییر باقی ماند(27). در حالی که در مطالعه حاضر، استرس روانی مساحت جزایر اما نه تعداد را نسبت به کنترل کاهش داد. علاوه بر این استرس روانی نسبت به استرس فیزیکی مساحت جزایر را بیشترافزایش داد، در حالی که در تعداد جزایر اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. استرس روانی در مواجهه با استرس شیرخوارگی توانست هم تعداد و هم مساحت جزایر را نسبت به استرس روانی بلوغ افزایش دهد. در این ارتباط Nichols و همکاران نشان دادند که پس از 14 روز استرس روانی مزمن (Hind Limb Suspension) در موش‌های صحرایی جوان، تعداد و مساحت جزایر تغییر معنی‌داری نشان نداد اما در حضور استرس مشابه در بلوغ، تعداد جزایر افزایش قابل ملاحظه‌ای را نشان داد(28،29). از سوی دیگر در این مطالعه، استرس روانی در مقایسه با استرس فیزیکی در موش‌هایی که استرس دوران شیرخوارگی دریافت کردند، توانست مساحت جزایر را افزایش دهد. شاید علت اثرات متفاوت استرس مزمن بر جزایر لانگرهانس به نوع استرسور، مدت زمان القای استرس و نوع و گونه حیوانات مورد مطالعه بستگی دارد. مطالعات نشان داده که استرس روانی مزمن در موش‌های صحرایی سبب القاء سیتوکین‌هایی نظیر IL-β شده(30) که می‌تواند موجب آپپتوزیس سلول‌های بتای پانکراس گردد(31) افزایش گلوکوکورتیکوئیدها به دنبال استرس از یک سو سبب مقاومت به انسولین و از سوی دیگر طی مکانیسم‌های جبرانی با افزایش هایپرپلازی و هایپرتروفی جزایر لانگرهانس سبب افزایش ترشح انسولین می شوند تا مانع اختلال در هومئوستاز گلوکز گردند که در واقع یک پاسخ سازشی در برابر مقاومت به انسولین محسوب می‌شود(31). مطالعات نشان داد که جزایر جدید می‌تواند از سلول‌های پیش‌ساز در نواحی مجرایی پانکراس تولید شوند(32). این سلول‌های پیش ساز بسته به شرایطی نظیر مقاومت به انسولین می‌توانند پس از مهاجرت، تجمع پید کرده و تبدیل به جزایر جدید شوند(33). دوتایی شدن بتاسل‌های از قبل موجود و تولید بتاسل‌های جدید می تواند سبب افزایش مساحت جزایر گردد(36-34).

در نتیجه شاید بتوان گفت افزایش در تعداد و مساحت جزایر به صورت تغییرات مورفولوژیکی در بافت اندوکرین پانکراس به دنبال ترکیب دو استرس شیرخوارگی و استرس بلوغ به‌خصوص نوع استرس روانی یک مکانیسم جبرانی پانکراس در برابر مقاومت به انسولین برای ترشح بیش‌تر انسولین جهت برقراری هومئوستاز گلوکز باشد. در واقع می‌توان گفت استرس دوران شیرخوارگی استعداد این تغییرات بافتی در مواجهه با استرس دوران بعدی زندگی را افزایش می‌دهد.

سپاسگزاری

پژوهشگران لازم می‌دانند از کلیه همکاران که در راستای انجام این طرح همکاری نمودند تشکر و قدردانی نمایند. همچنین این پژوهش برگرفته از طرح تحقیقاتی تصویب شده مورخ 1397/09/28 با کد اخلاق IR.MAZUMS.IMAMHOSPITAL.REC.1397.3069

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

در معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران می‌باشد.

نویسندگان اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تعارض منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

References

1. Folli F, La Rosa S, Finzi G, Davalli AM, Galli A, Dick Jr EJ, Perego C, Mendoza RG. Pancreatic islet of Langerhans' cytoarchitecture and ultrastructure in normal glucose tolerance and in type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab 2018; 20(suppl 2): 137-144.
2. De Oliveira CM, De Oliveira C, Scarabelot VL, Ströher R, Macedo IC, Souza A, Lopes BC, Caumo W, Torres IL. Hypercaloric diet and chronic stress desynchronizes the temporal pattern of rats' insulin release. Biol Rhythm Res 2018; 49(4): 643-653.
3. Zeugmann S, Quante A, Popova-Zeugmann L, Kössler W, Heuser I, Anghelescu I. Pathways Linking Early Life Stress, Metabolic Syndrome, and the Inflammatory Marker Fibrinogen in Depressed Inpatients. Psychiat Danub 2012; 24(1): 57-65.
4. Trombini M, Hulshof H, Graiani G, Carnevali L, Meerlo P, Quaini F, et al. Early Maternal Separation Has Mild Effects on Cardiac Autonomic Balance and Heart Structure in Adult Male Rats. Stress 2012; 15(4): 457-470.
5. Marais L, Van Rensburg SJ, Van Zyl JM, Stein DJ, Daniels WM. Maternal Separation of Rat Pups Increases the Risk of Developing Depressive-Like Behavior after Subsequent Chronic Stress by Altering Corticosterone and Neurotrophin Levels in the Hippocampus. Neurosci Res 2008; 61(1):106-112.
6. Chida Y, Sudo N, Sonoda J, Hiramoto T, Kubo C. Early-Life Psychological Stress Exacerbates Adult Mouse Asthma via The Hypothalamus–Pituitary–Adrenal Axis. Am J Respir Crit Care Med 2007; 175(4): 316-322.
7. Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL. Effect of in Utero And Early-Life Conditions on Adult Health and Disease. N Engl J Med 2008; 359(1): 61-73.
8. Veenema AH, Reber SO, Selch S, Obermeier F, Neumann ID. Early Life Stress Enhances the Vulnerability to Chronic Psychosocial Stress and Experimental Colitis in Adult Mice. Endocrinology 2008; 149(6): 2727-2736.
9. Fóscolo DRC, Fóscolo RB, Marubayashi U, Reis AM, Coimbra CC. Neonatal Maternal Separation Affects Endocrine and Metabolic Stress Responses to Ether Exposure but not to Restraint Exposure in Adult Rats. Metab Brain Dis 2008; 23(4): 375-385.
10. Nováková M, Bruderová V, Sulova Z, Kopacek J, Lacinova L, Kvetnansky R, et al. Modulation of Expression of the Sigma Receptors in the Heart of Rat and Mouse in Normal and Pathological Conditions. Gen Physiol Biophys 2007; 26(2): 110-117.
11. McPherson RJ, Gleason C, Mascher-Denen M, Chan M, Kellert B, Juul SE. A New Model of Neonatal Stress which Produces Lasting Neurobehavioral Effects in Adult Rats. Neonatology 2007; 92(1): 33-41.
12. Kaufman D, Banerji MA, Shorman I, Smith EL, Coplan JD, Rosenblum LA, et al. Early-Life Stress and the Development of Obesity and Insulin Resistance in Juvenile Bonnet Macaques. Diabetes 2007; 56(5): 1382-1386.
13. Lee C, Tsenkova V, Carr D. Childhood Trauma and Metabolic Syndrome in Men and Women. Soc Sci Med 2014; 105: 122-130.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

14. Mandarim-de-Lacerda CA. Pancreatic islet (of Langerhans) revisited. Histolo Histopathol 2019; 34(9): 985-993.
15. Srinivasan M, Patel MS. Metabolic programming in the immediate postnatal period. TEM 2008; 19(4): 146-152.
16. Fowden AL, Hill DJ. Intra-Uterine Programming of the Endocrine Pancreas. Br Med Bull 2001; 60:123-142.
17. Hill D, Strutt B, Arany E, Zaina S, Coukell S, Graham C. Increased and Persistent Circulating Insulin-Like Growth Factor II in Neonatal Transgenic Mice Suppresses Developmental Apoptosis in the Pancreatic Islets. Endocrinology 2000; 141(3): 1151-1157.
18. Hellerström C, Swenne I. Functional Maturation and Proliferation of Fetal Pancreatic B-Cells. Diabetes 1991; 40(Suppl 2): 89-93.
19. 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.
20. Ekpenyong CE. Relationship between Insulin Resistance and Metabolic Syndrome Clusters: Current Knowledge. Acta Scientific Medical Sceinces 2019; 3: 99-104.
21. Ali A. Identification of Key Genes and Pathways Involved in Compensatory Pancreatic Beta Cell Hyperplasia During Insulin Resistance. Advances in Computational Science and Computing 2018; 877: 423-427.
22. Kitao N, Nakamura A, Miyoshi H, Nomoto H, Takahashi K, Omori K, et al. The role of glucokinase and insulin receptor substrate-2 in the proliferation of pancreatic beta cells induced by short-term high-fat diet feeding in mice. Metabolism 2018; 85: 48-58.
23. Endo Y, Yamauchi K, Fueta Y, Irie M. Changes of Body Temperature And Plasma Corticosterone Level in Rats During Psychological Stress Induced by the Communication Box. Med Sci Monit 2000; 7(6): 1161-1165.
24. Matsumoto M, Higuchi K, Togashi H, Koseki H, Yamaguchi T, Kanno M, et al. Early Postnatal Stress Alters the 5Htergic Modulation to Emotional Stress at Postadolescent Periods of Rats. Hippocampus 2005; 15(6): 775-781.
25. Andersen M, Bignotto M, Machado R, Tufik S. Different Stress Modalities Result in Distinct Steroid Hormone Responses by Male Rats. Braz J Med Biol Res 2004; 37(6): 791-797.
26. Chida Y, Sudo N, Motomura Y, Kubo C. Electric Foot-Shock Stress Drives TNF-A Production in the Liver of IL-6-Deficient Mice. Neuroimmunomodulation 2004; 11(6): 419-424.
27. Zardooz H, Zahediasl S, Rostamkhani F, Farrokhi B, Nasiraei S, Kazeminezhad B, et al. Effects of Acute and Chronic Psychological Stress on Isolated Islets'insulin Release. Excli J 2012; 11: 163-175.
28. Adam SH, Giribabu N, Kassim N, Kumar KE, Brahmayya M, Arya A, Salleh N. Protective effect of aqueous seed extract of Vitis Vinifera against oxidative stress, inflammation and apoptosis in the pancreas of adult male rats with diabetes mellitus. Biomed Pharmacother 2016; 81: 439-452.
29. Nichols KR, Chowdhury P, Dupont-Vesteegden E. Pancreatic Response to Hind Limb Suspension in Rats Is Affected by Age. Open Clin Chem J 2008; 1:69-74.
30. Kim YK, Maes M. The Role of the Cytokine Network in Psychological Stress. Acta Neuropsychiatr 2003; 15(3):148-155.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]

31. Kharroubi I, Ladriere L, Cardozo AK, Dogusan Z, Cnop M, Eizirik DL. Free Fatty Acids and Cytokines Induce Pancreatic β-Cell Apoptosis by Different Mechanisms: Role of Nuclear Factor-Kb and Endoplasmic Reticulum Stress. Endocrinology 2004; 145 (11):5087-5096.
32. Anisman H, Zaharia MD, Meaney MJ, Merali Z. Do Early-Life Events Permanently Alter Behavioral and Hormonal Responses to Stressors? Int J Dev Neurosci 1998; 16(3-4): 149-164.
33. Bell GI, Broughton HC, Levac KD, Allan DA, Xenocostas A, Hess DA. Transplanted human bone marrow progenitor subtypes stimulate endogenous islet regeneration and revascularization. Stem Cells Dev 2011; 21(1): 97-109.
34. Jetton TL, Lausier J, LaRock K, Trotman WE, Larmie B, Habibovic A, et al. Mechanisms of compensatory β-cell growth in insulin-resistant rats: roles of Akt kinase. Diabetes 2005; 54(8): 2294-2304.
35. Bonner-Weir S, Sharma A. Are there pancreatic progenitor cells from which new islets form after birth? Nature Reviews Endocrinology 2006; 2: 240-241.
36. Bock T, Pakkenberg B, Buschard K. Increased islet volume but unchanged islet number in ob/ob mice. Diabetes 2003; 52(7): 1716-1722.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-11]