

بررسی تداخل اثر اکسی توسین و گیرنده های آلفا-۲ آدرنرژیک هسته لوکوس سرولئوس بر اضطراب ناشی از ارتفاع در موش صحرایی نر

سکینه زال خانی^{۱*}، مهناز کسمتی^۱، فریده زنگنه^۳ و عبدالرحمن راسخ^۲

^۱ اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه زیست شناسی

^۲ اهواز، دانشگاه شهید چمران اهواز، دانشکده علوم، گروه آمار

^۳ اهواز، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی

تاریخ پذیرش: ۸۶/۲/۲۵

تاریخ دریافت: ۸۵/۳/۱۰

چکیده

مطالعات نشان داده است اکسی توسین با تغییر فعالیت عصبی در سیستم عصبی مرکزی با مکانیسمهای نسبتاً نامشخص بر بسیاری از پدیده های فیزیولوژیک مؤثر است. در این مطالعه اثر تزریق اکسی توسین در هسته لوکوس سرولئوس (LC) و تداخل آن با گیرنده های آلفا-۲ آدرنرژیک بر رفتار اضطرابی در موشهای صحرایی نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور از موش صحرایی نر بالغ با میانگین وزنی 285 ± 15 در ۵ گروه ۶ تایی: دریافت کننده سالین، اکسی توسین، یوهمبین، یوهمبین+اکسی توسین و دریافت کننده سالین+ اکسی توسین استفاده شد. شاخصهای رفتار اضطرابی توسط ماز بعلاوه مرتفع تعیین گردید. نتایج نشان داد که اکسی توسین باعث افزایش اضطراب می شود اما بر فعالیت حرکتی اثری ندارد. تزریق یوهمبین بعنوان آنتاگونیست گیرنده آلفا-۲ آدرنرژیک در هسته لوکوس سرولئوس باعث افزایش اضطراب و عدم اثر بر فعالیت حرکتی شد. اثر اضطراب زایی اکسی توسین در حضور یوهمبین افزایش یافت ولی فعالیت حرکتی تغییر معنی داری نکرد. بنظر می رسد تجویز حاد اکسی توسین با تحت تأثیر قرار دادن عوامل عصبی موجود در هسته لوکوس سرولئوس اثر اضطراب زایی خود را اعمال نموده و احتمالاً بخشی از اثر خود را از طریق سیستم آلفا-۲ آدرنرژیک اعمال می نماید.

واژه های کلیدی: اکسی توسین، یوهمبین، هسته لوکوس سرولئوس، اضطراب، مازبعلاوه مرتفع

* نویسنده مسئول، تلفن تماس: ۰۹۱۶۳۴۲۱۲۴۲، پست الکترونیک: s_zalkhani@yahoo.com

مقدمه

قابل توجهی در زمان بر انگیزختگی جنسی در مردان و زنان افزایش می یابد. تعداد نورونهای OT در PVN در سندرم Prader-willy کاهش می یابد که دلالت بر نقش تغذیه ای آن دارد (۹).

همچنین مطالعات چندی نشان می دهد که OT بدلیل توزیع وسیعی که در سیستم عصبی مرکزی دارد، بسیاری از پدیده های عصبی را نیز تحت تأثیر قرار می دهد. از جمله این رفتارها، می توان از اثرات ضد درد، تغییر ترشح

اکسی توسین (OT) هورمونی پپتیدی است که در هسته پاراونتریکولار (PVN) و سوپرا اپتیک (SON) هیپوتالاموس سنتز می شود. این هورمون اولین بار بعنوان هورمون مؤثر در ترشح شیر در طی دوره شیردهی و افزایش انقباض عضلات رحم در هنگام زایمان شناخته شد (۸ و ۲۲). علاوه بر این OT در اعمال مرکزی از قبیل تسهیل رفتار مادرانه، لوردوسیس و مهار حافظه و یادگیری نقش دارد. ایشونینا و همکاران نشان دادند که OT در زمان انزال در مردان رها می شود و سطح پلاسمایی آن به طور

ACTH در رتهای ماده می شود. از سوی دیگر تزریق درون صفاقی اکسی توسین میزان غلظت کورتیکو استرون پایه را نه در شرایط مقابله با استرس افزایش می دهد. لازم بذکر است که میزان ACTH در شرایط افزایش اضطراب زیاد می شود (۷، ۱۰ و ۱۳).

نیکولاس و همکاران گزارش داده اند که اکسی توسین غیر از هسته پاراوتریکولار در هسته لوکوس سرولئوس نیز وجود دارد. همچنین بریج و همکاران نشان داده اند که این هسته در کنترل پدیده اضطراب نقش مهمی را ایفا می کند (۱۵، ۴). لذا بنظر می رسد یکی از مکانهایی که احتمالاً اکسی توسین از طریق آن باعث تغییر پدیده اضطراب می شود می تواند لوکوس سرولئوس باشد (۱۹). از آنجاییکه در هسته لوکوس سرولئوس گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک نیز وجود دارد (۸). هدف از این تحقیق بررسی نقش احتمالی اکسی توسین بر رفتار اضطرابی در موش صحرائی نر در تست ماز بعلاوه مرتفع (عامل تنش زای هیجانی-روانی) در حضور و غیاب گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک موجود در این هسته با استفاده از یوهمبین (آنتاگونیست گیرنده های آلفا-۲ آدرنژیک) می باشد.

مواد و روشها

در این مطالعه، از موشهای صحرائی نر نژاد *Wistar* با وزن 285 ± 15 گرم استفاده شد. حیوانات در گروههای ۶ تایی و تحت شرایط ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شده در حالیکه همه آنها دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص داشتند. داروهای مورد استفاده در این تحقیق، اکسی توسین از شرکت داروسازی رشت بقدر $11 \mu\text{l}/\text{ng}$ و یوهمبین از شرکت سیبا گایگی با دوز $2 \mu\text{l}/3 \mu\text{g}$ بود (۲۰). اکسی توسین و یوهمبین جهت تزریق در سالیین حل شد. حیوانات به پنج گروه تقسیم شدند:

۱) **گروه شاهد یا کنترل:** به هسته لوکوس سرولئوس این گروه $2 \mu\text{l}$ سالیین تزریق شد.

هورمونهای هیپوفیز، رفتارهای حرکتی و رفتارهای اضطرابی را نام برد (۸، ۱۲، ۲۲ و ۲۳).

مدارهای نورونی که واکنش اضطرابی به یک محیط جدید (مانند مدل اضطرابی ماز بعلاوه مرتفع) را سبب می شوند شامل فیبرهایی از آمیگدال و هیپوکامپ و هسته های مسیر منزوی و هیپوتالاموس می باشد که گیرنده های اکسی توسینی نیز در این نواحی گسترده اند، از طرف دیگر حضور مسیرهای اکسی توسینی و گیرنده های آن در نواحی مغزی درگیر در اضطراب، باعث شکل گیری نظریه هایی شده است که بیان کننده اثر مسیرهای اکسی توسینی مرکزی در تغییر میزان اضطراب است (۲۶).

مطالعات انجام گرفته در نمونه های انسانی پیشنهاد می کنند که افزایش اکسی توسین، ممکن است واکنش استرسی محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA) را کاهش دهد. برای مثال هورمون آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و کورتیزول در زنان شیرده نسبت به زنان غیر شیرده در پی استرس کاهش می یابد. علاوه بر این در پاسخ به استرس روانی اجتماعی، فشار خون عمومی، سطح کورتیزول و ACTH در زنان شیرده (زمانی که سطح OT پلازما بالاست)، نسبت به زنان غیر شیرده، پایین می ماند. البته گراسمن و همکاران نشان داده اند که اکسی توسین اثر تحریکی بر ترشح ACTH در جوندگان و اثر مهارتی در انسان دارد (۸ و ۱۰).

با وجود این برخی مطالعات بیان زن اکسی توسین را با سطح هورمون استرس مرتبط نمی داند زیرا فاکتورهای ابهام زای متعددی در طی دوره پیش از زایمان، از قبیل رهایی هورمونهای مثل پرولاکتین وجود دارد که نسبت دادن کاهش استرس را فقط به اکسی توسین مشکل می سازد (۲۳، ۲۴ و ۲۵). در رابطه با اثر اضطراب زایی اکسی توسین شواهدی وجود دارد که حاکی از نقش تحریکی این هورمون در ترشح هورمونهای مرتبط با استرس است (۱۰). مشاهده شده است که اکسی توسین سبب تحریک ترشح

متر می باشد و خود دستگاه، به ارتفاع نیم متر از سطح زمین قرار می گیرد.

برای ارزیابی اضطراب با ماز بعلاوه مرتفع ابتدا حیوان در بخش مرکزی دستگاه قرار گرفت، وقتی حیوان وارد بازوهای باز می شد، با دیدن ارتفاع ترسیده و به سرعت به بازوی بسته می رفت. هر چه تعداد ورود به بازوی باز و مدت حضور در این بازو بیشتر باشد، نشان دهنده کاهش اضطراب و هر چه تعداد ورود به بازوی بسته و مدت حضور در این بازو بیشتر باشد، نشان دهنده افزایش اضطراب است. این تست قابلیت آن را دارد که هم اضطراب و هم فعالیت حرکتی را ارزیابی نماید. در نتیجه مشخص می کند افزایش یا کاهش اضطراب نتیجه اثر بر فعالیت حرکتی یا مراکز عصبی اضطراب بوده است. معمولاً برای بررسی رفتار اضطرابی درصد زمان حضور در بازوهای باز و برای ارزیابی فعالیت حرکتی درصد تعداد ورود به بازوهای بسته مورد بررسی قرار می گیرد (۱۵) که در این مطالعه نیز پارامترهای فوق اندازه گیری شد.

قابل ذکر است که از هر حیوان فقط یکبار در آزمایش استفاده شد. پس از خاتمه هر آزمایش تمام بخشهای دستگاه بوسیله پنبه والکل تمیز و خشک گردید.

جهت تجزیه و تحلیل آماری، از نرم افزار SPSS استفاده شد و داده ها بر اساس آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون مقایسه چند گانه Duncan و آزمون t-test مقایسه شدند. نمودارها به صورت $S.E.M \pm Mean$ نمایش داده شده و $P > 0.05$ بعنوان حداقل سطح معنی داری در نظر گرفته شد.

نتایج

اثر تزریق اکسی توسین و یوهمبین به تنهایی در هسته لوکوس سرولئوس بر اضطراب و فعالیت حرکتی در تست ماز بعلاوه مرتفع: در شکل ۱ اثر اکسی توسین و یوهمبین را در هسته لوکوس سرولئوس بر اضطراب ناشی

(۲) گروه دریافت کننده اکسی توسین: این گروه $2 \mu l$ محلول اکسی توسین حل شده در سالین را با $1 \text{ ng}/\mu l$ بصورت تزریق درون هسته لوکوس سرولئوس دریافت کردند.

(۳) گروه دریافت کننده یوهمبین: این گروه $2 \mu l$ محلول یوهمبین حل شده در سالین را با غلظت $3/3 \mu g / 2 \mu l$ بصورت تزریق درون هسته لوکوس سرولئوس دریافت کردند.

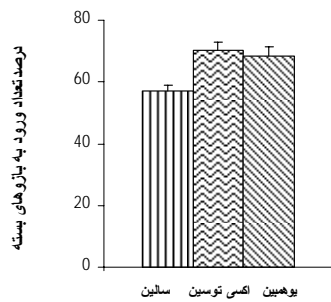
(۴) گروه دریافت کننده همزمان یوهمبین و اکسی توسین: این گروه ابتدا $2 \mu l / 3/3 \mu g$ یوهمبین و بعد از ۵ دقیقه محلول $2 \mu l$ اکسی توسین حاوی 1 ng را نیز دریافت کردند.

(۵) گروه دریافت کننده همزمان سالین و اکسی توسین: این گروه ابتدا سالین و بعد از ۵ دقیقه اکسی توسین را نیز با غلظتهای فوق دریافت کردند.

جهت تزریق داخل هسته لوکوس سرولئوس، کانولی با زاویه ۲۵ درجه و مختصات $D=6/9$ و $L=1/2$, $AP=6/5$ میلیمتر با استفاده از دستگاه استریوتاکس در مغز موش بیهوش شده توسط کتامین ($100 \text{ mg}/\text{kg}$) و زیلازین ($5 \text{ mg}/\text{kg}$) کاشته شد تزریق داروها با سرنگ هاملتون، پس از دو هفته و استحصال بهبودی حیوانات تزریقات انجام گرفت. پنج دقیقه بعد از تزریق مواد مورد نظر رفتار اضطرابی در ماز بعلاوه مرتفع ارزیابی شد.

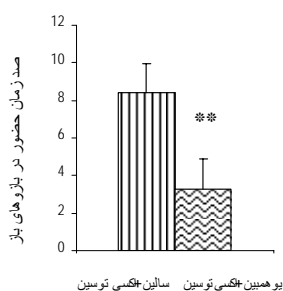
جهت سنجش اضطراب از دستگاه ماز بعلاوه مرتفع، یکی از مدل‌های غیر شرطی برای تولید و سنجش اضطراب، استفاده شد. این دستگاه از چهار بازو (دو بازوی باز و دو بازوی بسته) تشکیل شده است که بازوهای باز یا بسته می توانند مجاور یا مقابل هم باشند، که در این آزمایش بازوهای باز یا بسته مقابل هم قرار داشتند.

در بالای بخش مرکزی این دستگاه، یک لامپ روشن، به ارتفاع یک متر تعبیه شده است. طول هر بازو ۵۰ سانتی



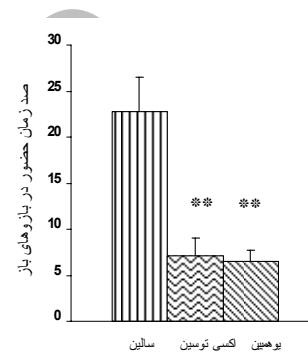
نمودار ۲: مقایسه اثر تزریق اکسی توسین و یوهیمین در هسته لوکوس سرولتوس بر فعالیت حرکتی در ماز بعلاوه مرتفع در موش صحرایی نر: بین گروه دریافت کننده سالیین با اکسی توسین و یوهیمین از نظر در صد تعداد ورود به بازوهای بسته اختلاف معنی داری وجود ندارد (انحراف معیار \pm میانگین).

مقایسه اثر تزریق اکسی توسین تزریقی به هسته لوکوس سرولتوس در حضور و غیاب یوهیمین بر اضطراب ناشی از ارتفاع در ماز بعلاوه مرتفع: در شکل ۳ گروه دریافت کننده سالیین + اکسی توسین و یوهیمین + اکسی توسین از نظر در صد زمان حضور در بازوهای باز مقایسه شد. همچنانکه ملاحظه می شود بین دو گروه فوق با $P < 0.03$ اختلاف معنی دار است. این امر بیانگر افزایش اضطراب در گروه دریافت کننده یوهیمین + اکسی توسین نسبت به گروه دریافت کننده یوهیمین به تنهایی است.



نمودار ۳: اثر تزریق اکسی توسین در هسته لوکوس سرولتوس در حضور و عدم حضور یوهیمین بر اضطراب ناشی از قرار گرفتن در ماز بعلاوه مرتفع در موش صحرایی نر: بین گروه دریافت کننده سالیین + اکسی توسین و یوهیمین + اکسی توسین از نظر در صد زمان حضور در بازوهای باز با $P < 0.05$ اختلاف معنی دار است (انحراف معیار \pm میانگین).

از تست ماز بعلاوه مرتفع دیده می شود. بررسی آماری نشان می دهد که تزریق اکسی توسین در صد زمان حضور در بازوهای باز را با $P < 0.006$ نسبت به گروه کنترل کاهش داده است. این امر بیانگر افزایش اضطراب در گروه دریافت کننده اکسی توسین است. یوهیمین نیز مانند اکسی توسین باعث کاهش معنی دار در صد زمان حضور در بازوهای باز با $P < 0.004$ نسبت به گروه کنترل می شود.



نمودار ۱: مقایسه اثر تزریق اکسی توسین و یوهیمین در هسته لوکوس سرولتوس بر اضطراب ناشی از قرار گرفتن در ماز بعلاوه مرتفع در موش صحرایی نر: بین گروه دریافت کننده سالیین با اکسی توسین و یوهیمین از نظر در صد زمان حضور در بازوهای باز به ترتیب با $P < 0.001$ اختلاف معنی دار است (انحراف معیار \pm میانگین).

همچنین با توجه به شکل ۲ بین گروه دریافت کننده سالیین با اکسی توسین و یوهیمین به تنهایی از نظر در صد تعداد ورود به بازوهای بسته در دو گروه اختلاف معنی داری وجود ندارد (انحراف معیار \pm میانگین). به این معنی که تزریق اکسی توسین و یوهیمین بر فعالیت حرکتی آن اثری ندارند (شکل ۲).

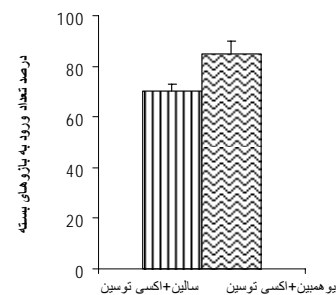
انسان دارد و تزریق محیطی اکسی توسین سبب تحریک ترشح ACTH در رتهای ماده می شود (۱۰). از سوی دیگر مویر و همکاران گزارش دادند که تزریق درون صفاقی اکسی توسین میزان غلظت کورتیکو استرون پایه، اما نه در شرایط مقابله با استرس را افزایش می دهد (۱۲). همچنین پیترسون و همکاران نشان دادند که تزریق زیر پوستی اکسی توسین سبب افزایش کورتیکوسترون و ACTH در مقایسه با گروه دریافت کننده اکسی توسین طی ۵ روز متوالی، می شود (۱۴ و ۱۸). در حالیکه ویندل و همکاران گزارش کردند که تزریق مزمن اکسی توسین به درون بطنهای جانبی رتهای ماده، واکنش کورتیکواسترونی به محرکهای صوتی را کاهش داده و رفتارهای مرتبط با اضطراب را در حیوانات تخفیف می دهد (۱۴ و ۲۷).

بدین ترتیب مدت زمان و جایگاه تزریق اکسی توسین می تواند اثرات کاملاً متفاوتی را ایجاد کند. نتایج تحقیق حاضر نشان می دهد تزریق حاد اکسی توسین در هسته لوکوس سرولئوس باعث افزایش اضطراب می شود و این نتیجه با تحقیقاتی که نشان دادند تزریق حاد اکسی توسین اثر اضطراب زایی دارد هم خوانی داشته اما با تزریق مزمن مرکزی این هورمون مطابقت نمی کند. بنابراین میتوان نتیجه گیری کرد مدت زمان تزریق می تواند عامل تعیین کننده ای برای اثرات این هورمون محسوب شود و بنظر می رسد تزریق محیطی اکسی توسین با تحت تأثیر قرار دادن مراکز دخیل در اضطراب می تواند اثر اضطراب زایی خود را اعمال نماید.

در خصوص مکانیسم عمل اکسی توسین در افزایش اضطراب از طریق هسته لوکوس سرولئوس شواهدی وجود دارد که مؤید نتایج این تحقیق است. گزارشی وجود دارد که نشان می دهد که تزریق حاد اکسی توسین نوروتهای سمپاتیک نخاع را تحریک می کند و در رت تزریق این هورمون در ناحیه سینه ای نخاع ضربان قلب را افزایش داده و تجویز در ناحیه کمری، افزایش فشار خون

مقایسه اثر تزریق اکسی توسین تزریقی به هسته لوکوس سرولئوس در حضور و غیاب یوهمبین بر فعالیت حرکتی در تست ماز بعلاوه مرتفع :

در شکل ۴ گروه دریافت کننده سالین+اکسی توسین و یوهمبین+اکسی توسین از نظر درصد تعداد ورود به بازوهای بسته مقایسه شد. چنانچه ملاحظه می شود اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود ندارد. بنابراین تزریق هر دو داروی فوق اثری بر فعالیت حرکتی ندارد.



نمودار؛ اثر تزریق اکسی توسین در هسته لوکوس سرولئوس در حضور و عدم حضور یوهمبین بر فعالیت حرکتی در ماز بعلاوه مرتفع در موش صحرایی نر: بین گروه دریافت کننده سالین+اکسی توسین و یوهمبین+اکسی توسین از نظر درصد تعداد ورود به بازوهای بسته اختلاف معنی داری وجود ندارد (انحراف معیار+میانگین).

بحث

همچنانکه نتایج این مطالعه نشان می دهد تزریق اکسی توسین بمیزان $2 \text{ ng}/2 \mu\text{l}$ در هسته لوکوس سرولئوس، باعث افزایش اضطراب در موشهای صحرایی نر می شود. همچنین تزریق یوهمبین بعنوان آنتاگونیست گیرنده های آلفا-۲ آدرنرژیک در این هسته نیز باعث افزایش اضطراب شد و هیچ یک از این دو ماده بر فعالیت حرکتی اثر ندارند. در رابطه با اثر اکسی توسین بر اضطراب شواهد ضد و نقیضی وجود دارد. برخی شواهد حاکی از نقش تحریکی این هورمون در ترشح هورمونهای مرتبط با استرس است. گراسمن و همکاران نشان دادند که اکسی توسین اثر تحریکی بر ترشح ACTH در جوندگان و اثر مهارى در

یوهمبین در هسته لوکوس سرولئوس (مخزن سیستم نورآدرنژیک) اضطراب زایی می‌باشد.

مطالعه حاضر همچنین نشان می‌دهد که تزریق همزمان دو ماده مذکور، سبب افزایش بیشتر اضطراب در موش نر در مواجهه با اضطراب ناشی از ارتفاع بعنوان عامل تنش زای هیجانی می‌شود. این نتیجه مؤید گزارشهای بیان‌کننده اثر تزریق حاد مرکزی اکسی‌توسین، بر تغییر پاسخهای ایجاد شده توسط آدرنورسپتورها و خنثی کردن اثرات ایجاد شده توسط آنها می‌باشد. در همین راستا دیاز و همکاران گزارش دادند که تزریق مرکزی اکسی‌توسین به هسته مسیر منزوی، اثرات کلونیدین را خنثی می‌کند، بنابراین بنظر می‌رسد رابطه آنتاگونیستی بین آلفا-۲ آدرنو رسپتورها و اکسی‌توسین موجود است. در راستای این یافته‌ها مشاهده شده است تجویز مرکزی اکسی‌توسین، ویژگیهای اتصال آلفا-۲ آدرنورسپتورها را در هیپوتالاموس، آمیگدال و هسته‌های مسیر منزوی تغییر می‌دهد که اثر اصلی آن، کاهش تمایل آلفا-۲ آدرنورسپتورها می‌باشد (۵ و ۶).

لذا با توجه به اطلاعات فوق و نتایج حاصل از این تحقیق مشخص می‌کند که تزریق حاد اکسی‌توسین در هسته لوکوس سرولئوس موش صحرائی نر، در تست ماز بعلاوه مرتفع اثر اضطراب زایی دارد و این اثر با حضور آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک تقویت می‌گردد. ضمن آنکه تحریک گیرنده‌های آلفا-۲ توسط یوهمبین خود نیز اثر اضطراب زایی را اعمال می‌نماید. بطورکلی اثر اکسی‌توسین بر پدیده اضطراب را باید با در نظر گرفتن میزان داروی تزریقی، مدت تزریق، نوع استرس و یا تست اضطراب‌سنجی و سن حیوان، بررسی نمود (۹)، ۱۴ و ۱۸).

را القاء می‌کند. با توجه به اینکه در این تحقیق اکسی‌توسین به هسته لوکوس سرولئوس تزریق شد و این هسته ارتباط نزدیک با سیستم سمپاتیک، نخاع و تشکیلات مشبک دارد لذا به نظر می‌رسد نقش اضطراب زایی اکسی‌توسین احتمالاً می‌تواند ناشی از فعال شدن سیستم سمپاتیک و یا مراکز مرتبط با هسته لوکوس سرولئوس در موش صحرائی باشد (۱۷).

نتایج این تحقیق نیز نشان می‌دهد که تزریق یوهمبین بعنوان آنتاگونیست گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک در هسته لوکوس سرولئوس باعث افزایش اضطراب می‌گردد. مؤید این نتیجه نتایج مربوط به اثر یوهمبین با افزایش چشمگیر میزان اضطراب، نشانه‌های اتونومیک و فشار خون در افراد سالم است و همچنین نشان داده‌اند کلونیدین بعنوان آگونیست گیرنده‌های آلفا-۲ آدرنژیک این اثرات را خنثی می‌کند. این یافته‌ها نشان می‌دهد که افزایش فعالیت نورآدرنژیک ممکن است در تولید نشانه‌های اضطراب نقش داشته باشد (۳). همچنین نشان داده‌اند که افزایش فعالیت آدرنژیک با استرس و اضطراب رابطه دارد و یوهمبین باعث افزایش چشمگیری در تهویه ریوی، فشار سیستولی و دیاستولی می‌شود (نشانه‌های اضطراب) و در سطح مغز باعث افزایش نوراپی نفرین می‌گردد (۲).

ضمناً مشاهده شده است تزریق یوهمبین از طریق افزایش آزاد سازی نوراپی نفرین و سروتونین در ناحیه CA1 هیپوکامپ، سبب اضطراب می‌شود. احتمالاً یوهمبین در پیش سیناپس بوسیله مکانیسم فیدبک منفی در اتورسپتورهای آلفا-۲ آدرنژیک باعث افزایش نوراپی نفرین می‌شود (۱ و ۲۰). بدین ترتیب مطالعات فوق تأیید کننده نتیجه حاصل از این تحقیق است، یعنی اثر تزریق

منابع

- 1- Bremner J., Krystal J., South Wick S., Charney D. 1996. Noradrenergic Mechanisms in stress and anxiety. *Synapse*, 23: 39-51.
- 2- Cameron M., Kar Zubieta J., Grunhaus L., Minoshima S. 2000. Effects of Yohimbine on Cerebral Blood Flow, Symptoms, and

- Physiological Functions in Humans. *Psychosomatic Medicine*, 62: 549-559.
- 3- Charney D., Heninger G., Redmond D. 1983. Yohimbine induced anxiety and increased noradrenergic function in humans: effects of diazepam and clonidine. *Life Science*, 33:19-29.
 - 4- Berridge C., Waterhouse B. 2003. The locus coeruleus-noradrenergic system: modulation of behavioral state and state-dependent cognitive processes. *Brain Research Reviews*, 42: 33-84.
 - 5- Diaz-Cabial Z., Petersson M., Narvaez J., Uvans-Moberg K. 2000. Systemic oxytocin treatment modulates adrenoceptors in telencephalic and diencephalic regions of the rat. *Brain Research*, 887: 421-425.
 - 6- Diaz-Cabiale Z., Narvaez J., Garrido R., Petersson M., Uvans-Moberg K., Fuxe K. 2000. Antagonistic oxytocin/alpha2-adrenoreceptor interactions in the nucleus tractus solitarii. *Neuroendocrinology*, 12: 1167-1173.
 - 7- Gibbs D. 1986. Oxytocin inhibits ACTH and peripheral catecholamine secretion in the urethane-anesthetized rat, *Regulatory Peptides*, 14: 125-132.
 - 8- Gimpl G., Fahrenholz F. 2001. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiology Review*, 81: 629-683.
 - 9- Ishunina T., Swaab D. 1999. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus; size changes in relation to age and sex. *Endocrinology & Metabolism*, 84: 4637-4644.
 - 10- Jessop D. 1999. Central non-glucocorticoid inhibitors of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis. *Endocrinology*, 160:169-180.
 - 11- Mantella R., Vollmer R., Li X., Amico J. 2003. Female oxytocin-deficient mice display enhanced anxiety-related behavior. *Endocrinology* 144: 2291-2296.
 - 12- Muir J., Brown R., Pfister H. 1986. A possible role for oxytocin in the response to a psychological stressor. *Pharmacology Biochemistry Behavior*. 25: 107-110.
 - 13- Neuman I., Kromer S., Toschi N., Ebner K. 2000. Brain oxytocin inhibits the activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in male rats: involvement of hypothalamic and limbic brain regions. *Science direct*, 96: 31-38.
 - 14- Neuman I., Wigger A., Torner L., Holsboer F. 2000. A novel function of brain oxytocin in male and female rats. *Neuroendocrinol*, 12: 235244.
 - 15- Nicholas A., Hokfelt T., Pieribone V. 1996. The distribution and significance of CNS adrenoceptors examined with in situ hybridization. *TINS*, 17: 245-255.
 - 16- Onaka T. 2004. Neural Pathways Controlling Central and Peripheral Oxytocin Release During Stress. *Neuroendocrinology*, 16: 308.
 - 17- Pacák K., Palkovits M. 2001. Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders. *Endocrine Reviews*, 22: 502-548.
 - 18- Petersson M., Hulting A., Uvans-Moberg K. 1999. Oxytocin causes a sustained decrease in plasma levels of corticosterone in rats. *Neuroscience Letters*, 264: 41-44.
 - 19- Petersson M., Uvnäs-Moberg K., Erhardt S., Engberg G. 1998. Oxytocin increases locus coeruleus alpha 2-adrenoreceptor responsiveness. *Neuroscience Letter*, 255: 115-118.
 - 20- Sallee F., Sethuraman G., Sine L., Liu H. 2000. Yohimbine Challenge in Children With Anxiety Disorders. *American Journal Psychiatry*, 157: 1236 - 1242.
 - 21- Sun S., Luo Y., Zhao X., Lei Y., Zhang Q., Ding J. 1999. Effect of microinjection of clonidine in to nucleus tractus solitarii on atrial natriuretic factor in rats. *Sheng Li Xue Bao*, 43: 400-4.
 - 22- Uvans-Moberg K. 1998. Antistress pattern induced by oxytocin. *News physiology Science*, 13: 22-25.
 - 23- Uvnäs-Moberg K., Ahlenius S., Hillegaard V., Alster P. 1994. High doses of oxytocin cause sedation and low doses cause an anxiolytic-like effect in male rats. *Pharmacology Biochemistry Behavior*, 49: 101-106.
 - 24- Uvnäs-Moberg K., Eriksson M. 1996. Breastfeeding: physiological, endocrine and behavioural adaptations caused by oxytocin and local neurogenic activity in the nipple and the mammary gland. *Acta Paediatr*, 85: 525-530.
 - 25- Uvnäs-Moberg K. 1996. Neuroendocrinology of the mother-child interaction. *Trends Endocrinology Metabolism*. 7: 126-131.
 - 26- Windle R., Shanks N., Lightman S., Ingram C. 1997. Central oxytocin administration reduces stress-induced corticosterone release and anxiety behavior in rats. *Endocrinology*, 138: 2829-2834.
 - 27- Windle R., Shanks N., Lightman S., Ingram C. 1997. Central oxytocin administration reduces

stress-induced corticosterone release and anxiety

behavior in rats. *Endocrinology*, 138: 2829-2834.

Study interaction between oxytocin and α_2 – adrenoceptors in locus coreleus on height induced anxiety in male rat

Zalkhani S.¹, Kesmati M.¹, Zangene F.³, and Rasekh A.²

¹Biology Dept, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R. of Iran

²Statistics Dept, Faculty of Science, Shahid Chamran University, Ahvaz, I.R. of Iran

³Physiology Dept, Gondy Shapour Medical Sciences University, Ahvaz, I.R. of Iran

Abstract

Some studies have shown that oxytocin affects many physiological phenomena via the central nervous system with unknown mechanisms. In the present study the effect of oxytocin administration in locus coeruleus and its interaction with α_2 adrenoceptors antagonist on anxiety behavior in male rats was investigated. The wistar adult male rats weighing 285 ± 15 grams were divided in five groups: Receiving saline, oxytocin ($2 \text{ ng}/2 \mu\text{l}$), yohimbine ($3.3 \mu\text{g}/2 \mu\text{l}$), yohimbine+oxytocin, saline+ oxytocin in locus coeruleus nucleus. The anxiety behavior evaluated with elevated plus maze. Results indicated that oxytocin increased anxiety in elevated plus maze but no effect in locomotors activity. Yohimbine as an α_2 receptors antagonist in locus coeruleus increased anxiety and did not affect locomotors activity. Anxiogenic effect of oxytocin in presence of yohimbine increased but did not change locomotors activity. These results suggested that oxytocin may influences neural factors in locus coeruleus nucleus and probably changes anxiety parameters via α_2 – adrenoceptors system.

Keywords: Oxytocin, Yohimbine, locus coeruleus, Anxiety, Elevated plus maze.