مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی نهم، شماره‌ی ۲، صفحه‌های ۱۷۵ ـ ۱۷۱ (شهریور ۱۳۸۶)

مقاله‌ی پژوهشی

بررسی تداخل اثر اکسی‌توسین و سیستم اوپیوئیدی در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس بر درد حاد در موش صحرایی

دکتر مهناز کسمتی[۱]، نسرین حقیقی[۱]، دکتر محمدرضا زادکرمی[۲]

۱) گروه زیست‌شناسی و ۲) گروه آمار، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید چمران؛ اهواز؛ **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول**: اهواز، بلوار گلستان، دانشگاه شهید چمران، گروه زیست شناسی، دکتر مهناز کسمتی
e-mail:mahnazkessmati@yahoo.com

چکیده

مقدمه: برخی مطالعه‌ها حاکی از دخالت هورمون اکسی‌توسین در کنترل درد، رفتارهای جنسی، اضطراب و عشق است. مکانیسم اثر این نوروپپتید در کنترل درد کاملاً مشخص نشده است. با توجه به وجود گیرنده‌های اکسی‌توسینی و اوپیوئیدی در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس، به عنوان یک هسته‌ی مطرح در درد، هدف این مطالعه بررسی اثر اکسی‌توسین و تداخل آن با گیرنده‌های اوپیوئیدی در درک درد می‌باشد. مواد و روش‌ها: در این مطالعه از موش‌های نر نژاد ویستار با وزن ۲۰±۲۷۰ گرم استفاده شد. حیوانات به گروه‌های دریافت کننده‌ی سالین، اکسی‌توسین (۳ nmol/2μL) (حل شده در سالین) به تنهایی و اکسی‌توسین همراه نالوکسان (به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی) (۳ nmol/2μL) به درون هسته‌ی لوکوس سرولئوس تقسیم شدند. از دو آزمون صفحه‌ی داغ و پس کشیدن دم برای ارزیابی درد استفاده شد. یافته‌ها: تزریق اکسی‌توسین در هسته‌ی لوکوس سرولئوس باعث بی‌دردی معنی‌داری در هر دو آزمون شد (p<۰/۰۰۱). نالوکسان توانست اثر بی‌دردی اکسی‌توسین را کاهش دهد (Tail flick: p<۰/۰۵) و (Hot plate: p<۰/۰۰۱). نتیجه‌گیری: اکسی‌توسین اثر ضد دردی خود را از طریق هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس انجام می‌دهد. با توجه به کاهش اثر ضد دردی اکسی‌توسین توسط نالوکسان، به نظر می‌رسد این نوروپپتید بخشی از آثار ضد دردی خود را به واسطه‌ی بر انگیختن سیستم اوپیوئیدی موجود در این هسته انجام می‌دهد.

واژگان کلیدی: درد، سیستم اوپیوئیدی، اکسی‌توسین، هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس
دریافت مقاله: ۸۵/۳/۱۰ ـ دریافت اصلاحیه: ۸۵/۱۲/۲۰ـ پذیرش مقاله: ۸۵/۱/۱۶

مقدمه

اکسی‌توسین، هورمون ۹ اسید آمینه‌ای است که در هسته‌ی جنب بطنی[i] هیپو تالاموس سنتز می‌شود. این هورمون فرایند تولید مثل را در سطوح مختلف مهره‌داران تسهیل می‌کند.[۱] مطالعه‌ها نشان داده‌اند که اکسی‌توسین در بروز رفتارهای جنسی،[۲-۴] مادرانه، اجتماعی،[۵-۸] استرسی،[۹،۱۰] تغذیه‌ای،[۱۱،۱۲] حافظه و یادگیری،[۱۳،۱۴] عشق[۱۵] و درد[۱۶-۱۸] در دستگاه عصب مرکزی دخیل است. اکسی‌توسین بخشی از آثار خود را از طریق گیرنده‌های اکسی‌توسینی که در قسمت‌های مختلف دستگاه عصبی مرکزی از جمله قشر مغز، سیستم بویایی، عقده‌های قاعده‌ای، سیستم لیمبیک، تالاموس،

i- Paraventricular

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

هیپوتالاموس، ساقه‌ی مغز و شاخ خلفی نخاع قرار دارد، انجام می‌دهد.[۱۴،۱۹]

نشان داده شده که تزریق اکسی‌توسین در PAG[i]، رافه و بطن‌های جانبی مغزی باعث تحمل نسبت به درد می‌شود.[۱۸-۱۶] هم‌چنین مشاهده شده که تزریق صفاقی یا اینترا سیسترنال[ii] اکسی‌توسین در موش کوچک و صحرایی اثر ضد دردی دارد.[۲،۵] براساس مطالعه‌های بالینی، تزریق مرکزی یا داخل بطنی (جانبی) اکسی‌توسین باعث کاهش درد و رنج بیماران با سرطان‌های مهار نشدنی که نسبت به اوپیوئیدها تحمل یافته‌اند، می‌شود.[۲۰]

هسته‌ی لوکوس سرولئوس از مراکز مغزی مهم در مسیرهای نزولی درد است[۲۱] که بعد از هیپوتالاموس بیشترین غلظت اکسی‌توسین را دارد.[۲۲] شبکه‌ای از مسیرهای نزولی از مغز به شاخ خلفی نخاع می‌روند که نقش پیچیده و اساسی در انتقال اطلاعات درد از محیط به مغز دارد. اکسی‌توسین و سیستم اوپیوئیدی در این مسیر دخیل هستند.[۲۳]

نقش پپتیدهای اوپیوئیدی در کنترل درد در مغز به خوبی شناخته شده‌اند.[۲۳] وجود آورآن‌های انکفالینی مهم به هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس، تعداد زیاد گیرنده‌های اوپیوئیدی، و آثار قوی پپتیدهای اوپیوئیدی و اوپیوئیدهای سنتتیک بر فعالیت الکتریکی این هسته نشان می‌دهد که در فعالیت سیستم اوپیوئیدی درون‌زا و آثار فارماکولوژیکی آن‌ها دخیل است.[۲۱] با توجه به وجود گیرنده‌های اوپیوئیدی و اکسی‌توسینی در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس[۲۱،۲۲] هدف از انجام این مطالعه بررسی نقش اکسی‌توسین در هسته‌ی لوکوس سرولئوس بر درد و چگونگی تداخل آن با سیستم اوپیوئیدی در این هسته بوده است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۲۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار با وزن۲۰±۲۷۰ گرم استفاده شد. حیوانات در دوره‌ی ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند و آب و غذا آزادانه در اختیار آن‌ها بود. دو روز قبل از انجام جراحی و آزمون به منظور سازگاری با محیط به آزمایشگاه برده شدند. گروه‌های حیوانی شامل ۱) گروه دریافت‌کننده‌ی سالین (۲ μL)، ۲) گروه دریافت کننده‌ی اکسی‌توسین (۳ nmol/۲μL)،۳) گروه دریافت کننده‌ی سالین (۲μL)+ اکسی‌توسین (۳ nmol/ ۲μL) و ۴) گروه دریافت کننده‌ی نالوکسان (۳ nmol/ ۱μL) + اکسی‌توسین (۳ nmol/ ۲μl). هر گروه شا مل ۶ سر حیوان بود.

روش جراحی

موش‌ها با تزریق مخلوط ۱۰ mg/Kg رامپون (زیلازین) و ۱۰۰ mg/Kg کتامین به صورت درون صفاقی بیهوش شدند.[۲۴] پس از بیهوش شدن، جمجمه‌ی موش در دستگاه استریوتاکسی ثابت شد و دو کانول از جنس استیل و با استفاده از سرنگ شماره‌ی ۲۱ براساس اطلس پاکسینوس در سوراخ‌های ایجاد شده در جمجمه در هر دو طرف مغز بالای هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس با مختصات AP= ۶/۵، L =±۱/۲ و D=۶/۹[۲۵] قرار گرفت. با توجه به اینکه هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس در زیر مخچه قرار دارد و عبور کانول، آسیب بافتی و اختلال حرکتی ایجاد می‌کند، کانول‌ها با زاویه‌ی ۲۵ درجه در جهت برگما وارد شدند. برای جلوگیری از پس زدن مایع درون کانول، تزریق به آهستگی و در طول یک دقیقه انجام شد. کانول‌ها به وسیله‌ی پیچ عینک و سیمان دندان‌پزشکی بر روی جمجمه ثابت شدند. برای باز نگهداشتن کانولها از سوزن ۲۵ در داخل آن‌ها استفاده شد. موش‌ها تا زمان بیهوشی در درجه حرارت کنترل شده قرار داشتند. ۱۰ روز پس از جراحی، موش‌ها به صورت تصادفی برای انجام آزمایش‌ها انتخاب شدند.

آزمون صفحه‌ی داغ (Hot Plate): دستگاه صفحه‌ی داغ شامل یک محفظه‌ی شیشه‌ای و یک صفحه‌ی فلزی است (محصول شرکت پویای ارمغان). محرک در این وسیله از نوع حرارتی می‌باشد. قبل از شروع آزمایش، دمای دستگاه روی درجه ۱± ۵۲ درجه سانتیگراد تنظیم شد و هم‌زمان با قرار دادن حیوان در دستگاه، کلید زمان‌سنج زده شد. حیوان با گرم شدن پاهایش و احساس درد شروع به لیسیدن آن‌ها کرد. در این لحظه با فشردن کلید خاموش کردن تایمر، زمان تحمل درد یا بی‌دردی ثبت شد.[۱۷] اگر حیوان تا ۴۰ ثانیه به محرک پاسخ نمی‌داد به منظور جلوگیری از آسیب بافتی از دستگاه خارج می‌شد.[۲۴] از آنجایی که آزمون‌های مختلف دردسنجی وجود دارد که مسیرهای مختلفی را بر می‌انگیزد لذا برای تکمیل اطلاعات و بررسی دقیق‌تر از آزمون Tail

i- Periaqueductal gray
ii- Intracisternal

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

Flick نیز استفاده شد. به این منظور ۱۰ دقیقه پس از این آزمون، آزمون Tail Flick انجام شد.

دستگاه پس‌کشیدن دم (Tail Flick):

دستگاه Tail Flick محصول شرکت Panlab ایتالیا و شامل دو بخش محفظه‌ی نگهدارنده و سیستم کنترل است. موش‌ها در محفظه‌ی نگهدارنده (رسترینر) طوری قرار گرفتند که دم آن‌ها بیرون و بخش ابتدای دم بر روی سنسور حساس به نور قرار می‌گرفت. در این آزمایش شدت نور برروی ۵/۵ و حساسیت بر روی ۴ تنظیم شد تا دمایی حدود ۵۰ درجه، که دمای مناسب برای آزمایش است، تأمین شود. از سه روز قبل از شروع آزمایش، هر روز به مدت یک ساعت آموزش حیوان به منظور سازگاری با محفظه‌ی نگهدارنده انجام شد تا استرس ناشی از بی‌حرکتی کم شود. در روز آزمایش بعد از قرار دادن حیوان در محفظه، دم در جایگاه مورد نظر ثابت و دکمه‌ی شروع برای آغاز تابش نور زده شد. مدت زمان تأخیر برای کشیدن دم در هر حیوان ۳ مرتبه و با فواصل ۱ دقیقه اندازه‌گیری و میانگین به عنوان زمان تأخیر محاسبه شد.[۲۶] اگر حیوان تا ۳۰ ثانیه به محرک پاسخ نمی‌داد به منظور جلوگیری از آسیب بافتی از دستگاه خارج می‌شد.[۲۷]

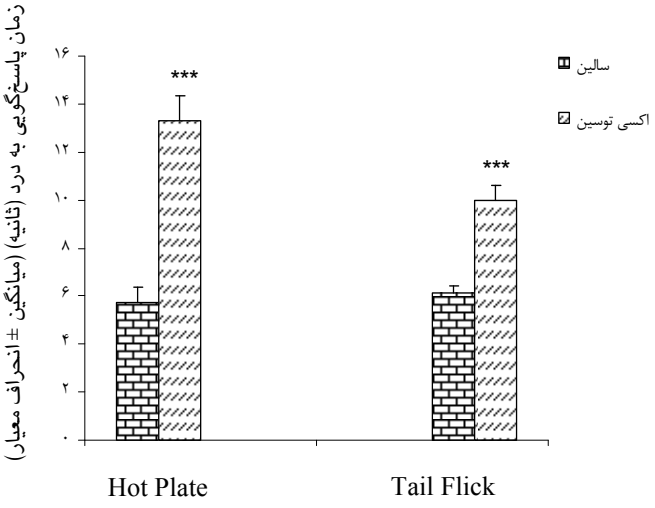
داروها: پودر اکسی‌توسین از شرکت داروسازی رشت تهیه و از سالین ۰/۹٪ برای تهیه‌ی محلول استفاده شد. ویال نالوکسان ساخت شرکت سهامی تولید دارو به عنوان آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی که به وسیله‌ی سالین ۰/۹٪ رقیق شده بود، استفاده شد. اکسی‌توسین با غلظت ۳ nmol/ ۲μL و نالوکسان با غلظت (۳ nmol/ ۱μL) به کار برده شدند.[۱۶]

داروها با استفاده از سرنگ هامیلتون، لوله‌ی پلی‌اتیلنی و سرسوزن ۲۷ دندان‌پزشکی در مدت یک دقیقه درون هسته تزریق شد. برای جلوگیری از پس زدن مایع درون کانول، یک دقیقه پس از پایان تزریق سرسوزن درون کانول باقی ماند. پس از انجام آزمایش‌ها رنگ آبی متیل از طریق کانول تزریق شد، سپس مغز از جمجمه خارج شد تا پس از فیکس کردن و تهیه‌ی برش صحت محل تزریق تأیید شود. در صورت عدم تأیید داده‌ها حذف شد.

آنالیز آماری: محاسبات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS و به کمک آزمون‌های تی و آنالیز، واریانس یک طرفه و Post hoc LSD تجزیه و تحلیل شدند و $p<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد. نمودارها به کمک نرم‌افزار Excel و بر اساس میانگین ± انحراف معیار رسم شدند.

یافته‌ها

بررسی اثر تزریق اکسی‌توسین در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس بر زمان پاسخ‌گویی به محرک‌های حرارتی: همچنانکه در نمودار ۱ مشاهده می‌شود آزمون آماری اختلاف معنی‌داری بین دو گروه دریافت کننده‌ی اکسی‌توسین (۳ nmol/ ۲μL) و شاهد آن یعنی سالین (۲μl) در هر دو آزمون ارزیابی درد نشان داد($p<۰/۰۰۱$). اکسی‌توسین زمان پاسخ‌گویی به درد را ۵۸٪ در آزمون صفحه‌ی داغ و ۴۰٪ در آزمون پس کشیدن دم افزایش داد.

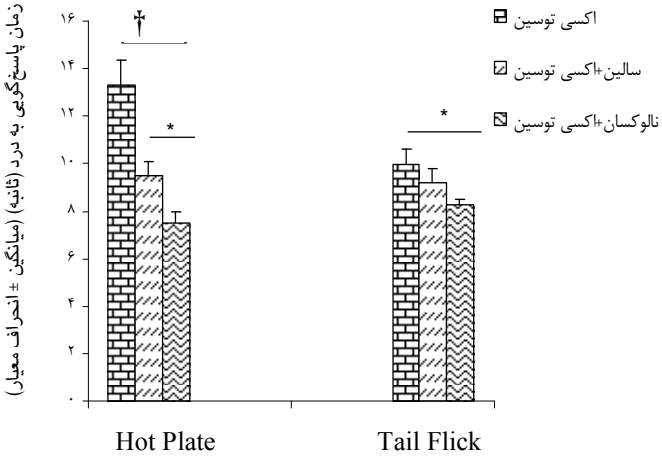


نمودار ۱- اثر تزریق اکسی‌توسین ۳ nmol/2μL در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس بر زمان پاسخ‌گویی به درد در دو آزمون صفحه‌ی داغ (Hot plate) و پس کشیدن دم (Tail flick) *** $p<۰/۰۰۱$.

بررسی اثر تزریق نالوکسان بر خاصیت ضد دردی اکسی‌توسین در هسته‌ی لوکوس سرولئوس: نمودار مقایسه‌ی گروه دریافت‌کننده‌ی نالوکسان (۳ nmol/ ۱μL)+ اکسی‌توسین (۳ nmol/ ۲μL) را با دو گروه سالین (۲μL)+ اکسی‌توسین (۳ nmol/ ۲μL) و اکسی‌توسین به تنهایی نشان می‌دهد. همان‌طور که در این نمودار مشاهده می‌شود، براساس آنالیز آماری، گروه نالوکسان + اکسی‌توسین در آزمون صفحه‌ی داغ با گروه سالین + اکسی‌توسین با ($p<۰/۰۵$ و در مقایسه با اکسی‌توسین به تنهایی با

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

($p<۰/۰۰۱$) اختلاف معنی‌داری نشان داد. در آزمون پس کشیدن دم، گروه دریافت‌کننده‌ی نالوکسان + اکسی‌توسین با گروه سالین + اکسی‌توسین اختلاف آماری معنی‌داری نشان نداد (هر چند کاهش نسبی مشهود است) ولی با اکسی‌توسین به تنهایی با ($p<۰/۰۵$) اختلاف آماری معنی‌داری نشان داد.



نمودار ۲- اثر تزریق نالوکسان 3nmol/2µL در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس بر بی‌دردی ناشی از اکسی‌توسین در دو آزمون صفحه‌ی داغ (Hot plate) و پس کشیدن دم (Tail flick)*$p<۰/۰۵$؛ †$p<۰/۰۰۱$

بحث

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تزریق ۳ nmol/2µL اکسی‌توسین در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس باعث افزایش زمان پاسخ‌دهی به محرک‌های حرارتی در دو آزمون صفحه‌ی داغ و پس کشیدن دم می‌شود. این نتایج نشان می‌دهد که اکسی‌توسین در هسته‌ی لوکوس‌سرولئوس مغز اثر ضد دردی دارد. این نتیجه با پژوهش‌های سایر محققان که اکسی‌توسین را به طور مرکزی به کار برده‌اند، هم‌خوانی دارد. در آن مطالعه‌ها نشان داده شد که تزریق اکسی‌توسین درون بطن مغز باعث افزایش تحمل نسبت به محرک‌های حرارتی و مکانیکی در موش‌ها می‌شود و مشخص شده این اثر توسط آنتاگونیست اکسی‌توسین مهار می‌شود. به این ترتیب اکسی‌توسین در مغز از طریق فعال کردن گیرنده‌های اکسی‌توسینی عمل می‌کند.[۱۸] هم‌چنین نشان داده شد که تزریق اکسی‌توسین در سایر مراکز مغزی مانند هسته‌ی رافه و PAG زمان پاسخ‌گویی به محرک‌های حرارتی را افزایش می‌دهد.[۱۶،۱۷] این مطالعه نشان داد که در غلظت بالاتر ۱۰nmol موش‌ها پس از ۱۰ دقیقه فلج می‌شوند.[۲۰] با توجه به نتایج این مطالعه و سایر مطالعه‌های ذکر شده به نظر می‌رسد که اکسی‌توسین برای ایجاد اثر ضددردی خود در مغز چندین هسته و مرکز را واسطه‌ی عمل خود قرار می‌دهد و هسته لوکوس سرولئوس یکی از این مراکز می‌باشد.

از آنجایی که مشخص شده هسته‌ی لوکوس سرولئوس یکی از مراکز مغزی دارای گیرنده‌های اوپیوئیدی است،[۲۱] به منظور بررسی اثر این گیرنده‌ها بر خاصیت ضد دردی اکسی‌توسین و چگونگی تداخل آن‌ها با یکدیگر از آنتاگونیست گیرنده‌های اوپیوئیدی قبل از اکسی‌توسین استفاده شد. براساس نمودار ۲ مشاهده شد تزریق نالوکسان قبل از اکسی‌توسین از آثار ضددردی اکسی‌توسین در آزمون صفحه داغ ممانعت به عمل می‌آورد و در آزمون پس کشیدن دم اگر چه نالوکسان کاهش نسبی در خاصیت ضد دردی اکسی‌توسین ایجاد کرد، این کاهش معنی‌دار نبود. ضمن آن‌که مقایسه‌ی گروه فوق با گروه اکسی‌توسین به تنهایی کاهش معنی‌داری را نشان داد. به این ترتیب در این آزمون نیز اکسی‌توسین به همراه نالوکسان اثر ضد دردی کمتری را نشان می‌دهد. اما این‌که چرا در آزمون پس کشیدن دم اثر کم‌تری مشاهده شد، احتمالاً می‌تواند مربوط به تأخیری باشد که در ارزیابی درد در آزمون پس کشیدن دم به وجود آمد (۱۰ دقیقه تأخیر پس از آزمون صفحه داغ) که احتمالاً این امر باعث کاهش اثر داروها شده است.

در ارتباط با اثر سیستم اوپیوئیدی بر خاصیت ضد دردی اکسی‌توسین چندین گزارش تأیید کننده ارایه شده است. برای مثال برخی مطالعه‌ها نشان داده‌اند که نالوکسان آثار ضد دردی اکسی‌توسینی را که به صورت درون بطنی تزریق شده است، مهار می‌کند.[۱۸] هم‌چنین در مطالعه‌ی دیگری مشاهده شد نالترکسون (یکی دیگر از آنتاگونیست‌های گیرنده‌های اوپیوئیدی) نیز آثار اکسی‌توسین را بر میزان تحمل نسبت به محرک‌های حرارتی از بین می‌برد.[۲۴]

هم‌چنین در مطالعه‌ای دیگر آثار ضد دردی اکسی‌توسین در هسته‌ی رافه در حضور آنتاگونیست‌های اختصاصی گیرنده‌های اوپیوئیدی بررسی شد و مشخص گردید که beta- funaltrexamine آنتاگونیست گیرنده‌های مو این اثر را مهار می‌کند، ولی nor-binaltorphimine آنتاگونیست کاپا و naltrindole آنتاگونیست دلتا بر زمان پاسخ‌گویی به درد

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

مؤثر نیستند. پس اکسی‌توسین در هسته رافه اثر ضد دردی خود را به واسطه‌ی گیرنده‌های مو انجام می‌دهد.[۱۶] در هسته‌ی PAG اثر ضد دردی اکسی‌توسین نیز نشان داده شده و هم‌چنین مشخص شده در این اثر ضد دردی، گیرنده‌های مو و کاپا دخیل هستند ولی گیرنده‌ی دلتا در آن نقش ندارد.[۱۷] به این ترتیب می‌توان گفت اکسی‌توسین نیز هسته‌ی لوکوس سرولئوس را برای ایجاد اثر ضددردی به کار گرفته و در این رابطه احتمالاً بخشی از آثار خود را از طریق گیرنده‌های اوپیوئیدی انجام می‌دهد. از آنجا که نالوکسان بر سه نوع گیرنده‌های مو، دلتا و کاپا[۲۹] مؤثر است، برای بررسی دقیق‌تر نوع گیرنده‌ی سیستم اوپیوئیدی و مکانیسم عمل آن نیاز به بررسی‌های بیشتری می‌باشد.

References

1. Gimpl G, Fahrenholz F. The Oxytocin Receptor System: Structure, Function, and Regulation. Physiological Rev2001; 81: 629-83.
2. Carter CS, Devries AC, Getz LL. Physiological substrates of mammalian monogamy: the prairie vole model. Neurosci Biobehav Rev 1995; 19: 303-14.
3. Mc Carthy MM, Altemus, DM. Central nervous system actions of oxytocin and modulation of behavior in humans. Mol Med Today 1997; 3: 269-75.
4. Van Kesteren RE, Tensen CP, Smit AB, Van Minnen J, Kolakowski LF, Meyerhof W, Richter D, Van Heerikhuizen H, Vreugdenhil E, Geraerts WP. Co-evolution of ligand-receptor pairs in the vasopressin/oxytocin superfamily of bioactive peptides. J Biol Chem 1996; 271: 3619-26.
5. Insel TR. Oxytocin, a neuropeptide for affiliation: evidence from behavioral, receptor autoradiographic, and comparative studies. Psychoneuroendocrinology 17(1992); 3-35.
6. Kendrick, K.M., Da Costa, A.P., Broad, K.D., Ohkura, S., Guevara, R., Levy, F., Keverne, E.B. Neural control of maternal behaviour and olfactory recognition of offspring. Brain Res Bull 1997; 44: 383-95.
7. Nelson EE, Panksepp J. Brain substrates of infant-mother attachment: contributions of opioids, oxytocin, and norepinephrine. Neurosci Biobehav Rev 1998; 22: 437-52.
8. Henry JP, Wang S. Effects of early stress on adult affiliative behavior. Psychoneuroendocrinology 1998; 23: 863-75.
9. Uvnas MK. Oxytocin may mediate the benefits of positive social interaction and emotions. Psychoneuroendocrinology.1998; 23: 819-35.
10. Nishioka T, Anselmo FJ, Li P, Callahan MF, Morris M. Stress increases oxytocin release within the hypothalamic paraventricular nucleus. Brain Res 1998; 781: 56-60.
11. Stricker EM, Verbalis JG. Interaction of osmotic and volume stimuli in regulation of neurohypophysial secretion in rats. Am J Physiol Reg Integ Comp Physiol 1986; 250: 267-75.
12. Olson BR, Drutarosky MD, Stricker EM, Verbalis JG. Brain oxytocin receptor antagonism blunts the effects of anorexigenic treatments in rats: evidence for central oxytocin inhibition of food intake. Endocrinology 1991; 129: 785-91.
13. De Wied D, Gaffori O, Burbach JP, Kovacs GL, Van JM. Structure activity relationship studies with C-terminal fragments of vasopressin and oxytocin on avoidance behaviors of rats. J Pharmacol Exp Ther 1987; 241: 268-74.
14. Barberis C, Tribollet E. Vasopressin and oxytocin receptors in the central nervous system. Crit Rev Neurobiol 1996; 10: 119-54.
15. Esch T, Stefano G, The neurobiology of love. Neuroendocrinology Letters 2005; 26: 220-30.
16. Wang JW, Lundeberg T, Yu, LC. Antinociceptive role of oxytocin in the nucleus raphe magnus of rats, an involvement of mu opioid receptor. Regul Pept 2003;115: 153–9.
17. Ge Y, Lundeberg T, Yu LC. Blockade effect of mu and kappa opioid antagonists on the antinociception induced by intra-periaqueductal grey injection of oxytocin in rats. Brain Res 2002; 927: 204–7.
18. Gao L, Yu LC. Involvement of opioid receptors in the oxytocin-induced antinociception in the central nervous system of rats. Reg Peptides 2004; 120: 53-8.
19. Tribollet E, Dubois DM, Dreifuss JJ, Barberis C, Jard S. Oxytocin receptors in the central nervous system. Distribution, development, and species differences. Ann NY Acad Sci 1992; 652: 29-38.
20. Madrazo I, Franco-Bourland RE, Leon-Meza VM, Mena I. Intraventricular somatostatin-14, arginine vasopressin, and oxytocin: analgesic effect in a patient with intractable cancer pain. Appl Neurophysiol 1987; 50: 427–31.
21. Rita J, Valentino S. Physiological and Anatomical Determinants of Locus Coeruleus Discharge:Behavioral and Clinical Implications. Neuropsychopharmacology 2000 ; 50:35-46.
22. Jenkins JS, Ang VT, Hawthorn J. Rossor MN,Vasopressin, oxytocin and neurophysins in the human brain and spinal cord 1984; 16: 111-7.
23. Millan MJ. Descending control of pain. Prog Neurobiology 2002; 66: 355–74.
24. Irmgard T, Domenico DT, Achim S. Reduced inflammatory hyperalgesia with preservation of acute , The thermal nociception in mice lacking cGMP-dependent protein kinase. Proc Natl Acad Sci USA 2004 ; 101(9): 3253–7.
25. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxic coordinates. 4th ed. New York: Academic Press; 1998.
26. Saha A, Alamgir M. Analgesic and anti-inflammantary activities of imperata cylindrical. J Pharma Sci 2005; 4: 254-6.
27. Jasmin J, Tien D, Weinshenker D. The NK1 receptor mediates both the hyperalgesia and the resistance to morphine in mice lacking noradrenaline. PNAS 2002; 22:1029-34.
28. Arletti R, Benelli A, Bertolini A. Influence of oxytocin on nociception and morphine antinociception. Neuropeptides 1993; 24: 125-9.
29. Katzung BG. Basic and clinicalpharmacology. 7th ed. NewYork: Churchill Livigston; 1998.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

Original Article

Study of Interaction Between Oxytocin and Opioid System in Locus Coeruleus on Acute Pain in the Rat

Kesmati M, Haghighi N, Zadkarami MR.
Department of Biology and Statistics, Shaheed Chamran University, Ahwaz, I.R.Iran.
e-mail: mahnazkessmati @ yahoo.com

Abstract

Introduction: Studies show that the plaus a role hormone oxytocin in the control of pain, sexual behavior, anxiety and love. The mechanism of this neuropeptide is not completely understood in the CNS. This study aimed at researching the effect of oxytoxin administered in the locus coeruleus (LC) nucleus on pain and its interaction with opioid system, because LC influences the nociception and also contains oxytocin and opioid receptors. Materials and Methods: Male wistar rats weighing 270±20 grams were used. Animals divided to the in control group, receiving only oxytocin (3nmol/2µl) and the group receiving oxytocin (3nmol/2µl) with naloxone as an opioid receptor antagonist (3nmol/1µl) in LC nucleus. Hot plate and tail flick tests were used for pain response evaluations. Results: Oxytocin injection in locus coeruleus nucleus induced analgesic effect significantly in two analgesiometer tests ($p<0.001$). Naloxone prevented the analgesic effect of oxytocin significantly (Hot plate $p<0.001$, Tail flick $p<0.05$). Conclusion: Oxytocin exerts part of its antinociception effect via LC nucleus and probably by excitation of the opioid system because of the inhibiting effect of naloxone.

Key Word: Pain, Opioid system, Oxytocin, Locus coeruleus nucleus

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]