Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

مقاله پژوهشی

اثرات تزریق درون بطن مغزی گرلین بر رفتار جنسی در موش صحرائی نر

فرین بابائی[1]، همایون خزعلی*[2]

تاریخ دریافت ۱۳۹۳/۰۷/۰۴ تاریخ پذیرش ۱۳۹۳/۰۹/۱۴

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: به‌خوبی مشخص شده است که گرلین به‌واسطه گیرنده‌های خود در سطح هیپوتالاموس، هیپوفیز و گنادها بر میزان ترشح گنادوتروپین‌ها و آندروژن‌ها تأثیر دارد. میزان تولید و رهایش این هورمون‌ها رابطه مستقیمی با بروز رفتارهای تولیدمثلی در پستانداران دارد؛ بنابراین انتظار می‌رود گرلین بتواند بر رفتار جنسی پستانداران مؤثر باشد. هدف از مطالعه حاضر بررسی اثرات تزریق درون بطن مغزی گرلین بر رفتار جنسی موش صحرائی نر بود.

روش‌ها: چهل رأس موش صحرایی نر نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم به‌طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند. حیوانات، سالین و یا ۲، ۴ یا ۸ نانومول گرلین از طریق کانول که در داخل بطن سوم مغز با استفاده از فن استریوتکسیک جایگذاری شده بود دریافت کردند. ۱۰ دقیقه پس از تزریق گرلین یا سالین، شاخص‌های رفتار جنسی موش‌های نر در مواجهه با موش ماده ارزیابی گردید. همچنین فعالیت حرکتی موش‌های نر توسط آزمون جعبه‌ی باز بررسی شد. داده‌های حاصل به‌روش آنالیز واریانس یک‌طرفه و متعاقب آن آزمون توکی مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

یافته‌ها: تزریق ۴ و ۸ نانومول گرلین باعث افزایش معنی‌دار مدت‌زمان سپری‌شده تا انجام اولین مانت ($p<۰/۰۵$)، اینترومیشن و انزال ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه کنترل شد. همچنین گرلین با غلظت ۴ و ۸ نانومول منجر به افزایش معنی‌دار تعداد مانت ($p<۰/۰۵$) و کاهش معنی‌دار تعداد انزال ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با حیوانات کنترل گردید. تغییر معنی‌داری در تعداد اینترومیشن به دنبال تزریق گرلین مشاهده نشد. مقایسه شاخص فعالیت جنسی و راندمان مقاربتی در گروه‌های موردبررسی نشان داد که میزان فعالیت تولیدمثلی در حیوانات دریافت‌کننده‌ی گرلین با غلظت ۴ و ۸ نانومول به‌طور معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافت. همچنین افزایش معنی‌دار در میزان فعالیت حرکتی حیوانات دریافت‌کننده‌ی گرلین با غلظت‌های ۲ نانومول ($p<۰/۰۱$) و ۴ و ۸ نانومول ($p<۰/۰۰۱$) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: تزریق درون بطن مغزی گرلین به‌صورت وابسته به غلظت، ضمن افزایش میزان فعالیت حرکتی، رفتار جنسی موش‌های صحرائی نر را سرکوب نمود.

کلمات کلیدی: گرلین، رفتار جنسی، **انزال**، فعالیت حرکتی، موش صحرائی نر

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و پنجم، شماره یازدهم، ص ۱۰۲۲-۱۰۱۱، بهمن ۱۳۹۳

آدرس مکاتبه: تهران، بزرگراه چمران، اوین، دانشگاه شهید بهشتی، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم جانوری؛ تلفن: ۰۲۱-۲۹۹۰۳۱۹۲

Email: farrin_babaei@yahoo.com

مقدمه

گرلین، پپتید هیپوتالاموسی/گوارشی و لیگاند اندوژن گیرنده‌های GHSR[3]، نقش‌های بیولوژیکی متعددی ازجمله تنظیم ترشح برخی هورمون‌ها و تعدیل هومئوستازی انرژی را در بدن ایفا می‌کند (۴-۱). این پپتید از بافت‌های مختلفی مانند هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی، غدد جنسی، کبد، روده و به‌ویژه در مواقع گرسنگی و بالانس منفی انرژی به میزان فراوان از سلول‌های اکسینتیک (X/A like) معده ترشح می‌شود (۶،۵) و با اثر بر گیرنده‌های خود در غشاء سلول‌های عصبی و غدد، منجر به تحریک یا مهار بیوسنتز و رهایش میانجی‌های عصبی و هورمون‌هایی می‌گردد که برآیند اثرات آن‌ها پیشبرد شرایط بدن در جهت بالانس مثبت انرژی می‌باشد (۱، ۴،۷، ۸). امروزه ثابت شده است که گرلین و بسیاری از هورمون‌هایی که در شرایط بالانس منفی انرژی ترشح و منجر به افزایش بروز رفتارهای تغذیه‌ای می‌گردند، فعالیت‌های تولیدمثلی را مهار می‌کنند (۳، ۶، ۹-۱۲).

---

[1] دانشجوی دکتری فیزیولوژی جانوری دانشگاه شهید بهشتی

[2] استاد فیزیولوژی جانوری، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه شهید بهشتی (نویسنده مسئول)

[3] Growth hormone secretagogue receptor

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

تاکنون مطالعاتی در خصوص تأثیر گرلین بر فرآیندهای تولیدمثلی اعم از فعالیت سیستم هیپوتالاموس- هیپوفیز- غده جنسی (HPG[1]) و رفتار مقاربتی انجام شده است. گیرنده‌های گرلین در نواحی متعدد هیپوتالاموس، هیپوفیز قدامی و گنادها حضور دارد (۳-۱)؛ بنابراین گرلین می‌تواند اثرات مستقیم بر عملکرد محور HPG داشته باشد. تزریق درون وریدی یا درون بطن مغزی گرلین در گونه‌های مختلف پستانداران منجر به کاهش دامنه و فرکانس پالسی GnRH[2] کاهش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون لوتئینی (LH[3]) و کاهش ترشح هورمون تستوسترون می‌گردد (۸، ۱۲-۱۶). همچنین گرلین به‌طور غیرمستقیم به‌واسطه نروپپتیدها و نروترنسمیترهای دخیل در بالانس انرژی مانند NPY/AgRP، افزایش سنتز و ترشح هورمون رشد، کاهش بیان ژن کیس‌پپتین و با افزایش تعدیل‌کننده‌هایی مانند اوپیوئیدها نیز بر فعالیت محور HPG اعمال اثر می‌کند و باعث کاهش تولید و رهایش GnRH، LH و آندروژن‌ها می‌گردد (۴، ۷، ۸، ۱۶،۱۷). میزان تولید و رهایش GnRH/LH و تستوسترون ارتباط مستقیمی با بروز رفتارهای تولیدمثلی در پستانداران دارد (۲۳-۱۸). این ارتباط به‌واسطه تأثیر این هورمون‌ها بر فعالیت نرون‌های ناحیه‌ای از هیپوتالاموس به نام mPOA[4] می‌باشد که در اغلب پستانداران نر ازجمله در موش صحرائی مرکز کنترل رفتار جنسی بشمار می‌رود (۲۸-۲۴). این ناحیه اصطلاحاً "هسته دو شکلی جنسی " یا SDN[5] نامیده می‌شود و در موش نر در حدود سه برابر بزرگ‌تر از موش ماده است (۲۸-۲۴). آسیب به mPOA منجر به از هم گسیختگی و تحریک این ناحیه باعث تسهیل رفتارهای مقاربتی در پستانداران نر مورد آزمایش گردیده است (۳۰،۲۹)؛ بنابراین احتمال دارد گرلین با تغییر در میزان ترشح هورمون‌های GnRH، LH و آندروژن‌ها بر عملکرد نرونهای کنترل کننده‌ی رفتار جنسی در ناحیه‌ی پره‌اپتیک (mPOA) هیپوتالاموس مؤثر باشد (۳۱،۲۴-۳۴). با این وجود تاکنون تأثیر این نروپپتید بر رفتار جنسی حیوانات نر مورد مطالعه قرار نگرفته است. بررسی تأثیر گرلین بر رفتار جنسی، محدود به مطالعه‌ی تأثیر این پپتید بر رفتار جنسی موش سوری ماده بوده است؛ در مطالعه‌ی اخیر گرلین اثرات مهاری بر رفتار مقاربتی موش سوری ماده داشته است (۳۵). همچنین نشان داده شده است که گرلین رفتارهای وابسته به آندروژن مانند تولید اصوات فراصوتی توسط موش نر برای فراخواندن موش ماده و رفتار تهاجمی بین موش‌های نر در حضور جنس ماده را در موش خانگی (Mus musculus) نر به سرعت سرکوب می‌کند (۳۶). به این ترتیب با توجه به نقش مهم گرلین بعنوان هورمون گرسنگی، در تنظیم تعادل انرژی، مطالعه‌ی اثرات این پپتید بر رفتارهای تولیدمثلی، می‌تواند در درک ارتباط بین شرایط فیزیولوژیکی ناشی از گرسنگی و تمایلات و توانائی‌های تولیدمثلی در پستانداران کمک کننده باشد؛ بنابراین در مطالعه‌ی حاضر بکمک پارامترهای استاندارد، برای اولین بار تأثیر گرلین بر رفتار تولیدمثلی جنس نر، به دنبال تزریق درون بطن مغزی غلظت‌های مختلف این پپتید به موش‌های صحرائی مورد بررسی قرار گرفت. همچنین به منظور ارزیابی اثرات گرلین بر میزان فعالیت حرکتی موش‌های مورد آزمایش و بررسی ارتباط آن با شدت بروز رفتارهای جنسی، از آزمون میدان باز (Open-field) استفاده شد. بدین معنی که در صورت مشاهده افزایش یا کاهش در میزان فعالیت جنسی بتوان تفسیر کرد که آیا این تغییرات تا حدودی ناشی از افزایش یا کاهش در میزان فعالیت حرکتی بوده یا صرفاً از اثر گرلین بر سیستم تولیدمثلی نشأت گرفته است.

مواد و روش کار

برای این مطالعه از موش‌های صحرائی نر بالغ از نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰±۲۰۰ گرم و محدوده سنی ۶۵ الی ۷۵ روز، تهیه شده از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه شهید بهشتی استفاده شد. چهل رأس موش نر به‌طور جداگانه به تعداد ۵ رأس در هر قفس بزرگ تحت شرایط کنترل شده با دمای ۲۲± ۲ ℃ رطوبت ۲±۳۵ رصد دت نور در مرکز اتاق ۳۰۰ لوکس و دوره‌های متوالی ۱۲ ساعته نور و تاریکی نگهداری می‌شدند. آب و غذای استاندارد به اندازه کافی در اختیار حیوانات قرار داشت. داروهای به کار رفته در این آزمایش شامل گرلین (Phoenix Pharmaceuticals, Belmont, CA, USA)، کتامین و زایلازین (Rotex, Netherlands)، سالین و اتانول (شرکت پاکدیس) بود. غلظت داروها و حجم محلول‌های تزریقی بر اساس مقالات موجود در این زمینه انتخاب شد.

موش‌های صحرائی نر پس از بیهوشی با تزریق داخل صفاقی مخلوط کتامین (۸۰ mg/kg BW) و زایلازین (۲۰ mg/kg BW) تحت جراحی کانول گذاری بطن سوم مغز قرار گرفتند. کانول ساخته شده از سرسرنگ تزریقی gauge ۲۲ به کمک دستگاه استرئوتاکسی و بر اساس اطلس واتسون و پاکسینوس در یک میلی‌متری بالای بطن سوم مغز (AP = - 2.3, ML= 0.0, DV=7.5) قرار گرفت و با استفاده از سه پیچ کوچک و سیمان دندانپزشکی در سطح جمجمه تثبیت شد (۳۷). حیوانات بعد از جراحی به قفسهای انفرادی برگردانده شدند و پس از طی دوره

[1] Hypothalamic-Pituitary-Gonadal
[2] Gonadotropin releasing hormone
[3] Luteinizing hormone
[4] Medial preoptic area
[5] Sexual dimorphic nucleus

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

بهبودی به مدت ۸ روز به‌طور تصادفی به چهار گروه ده رأسی شامل گروه‌های کنترل و گرلین با سه غلظت مختلف تقسیم شدند. محلول گرلین در سالین در سه غلظت ۲، ۴ و ۸ نانومول (nmol) هر یک با حجم ۳ میکرولیتر به ازای هر موش تهیه شد. هر یک از حیوانات گروه کنترل ۳ میکرولیتر سالین دریافت کردند. تزریق محلول‌ها با استفاده از سرنگ همیلتون (Reno, NA, USA) متصل به یک تیوب پلی اتیلن، به‌صورت داخل بطن مغزی (icv) و در طول مدت ۳۰ ثانیه در هر موش انجام شد.

رفتار جنسی حیوانات نر، ۱۰ دقیقه پس از تزریق گرلین یا سالین در محفظه‌ای چوبی (۵۶×۳۲×۳۲ cm) با سطح قدامی شیشه‌ای مورد بررسی قرار گرفت. این مدت زمان بر مبنای نیمه عمر گرلین و نیز بر اساس مطالعات انجام یافته در خصوص زمان تأثیرگذاری گرلین بر میزان ترشح هورمون‌های محور HPG به دنبال تزریق درون بطن مغزی این پپتید انتخاب شد (۳۸). همچنین این حیوانات پیش از انجام این آزمون هیچگونه تجربه جنسی نداشتند (Naïve rats). مشاهدات رفتاری ۴ ساعت قبل از شروع فاز تاریکی و به مدت ۴۰ دقیقه انجام گرفت. برای بررسی رفتار جنسی موش‌های نر، از موش‌های ماده نیز استفاده گردید. محدوده سن و وزن موش‌های ماده با موش‌های نر در هنگام انجام آزمون تقریباً برابر بود. دقایقی قبل از شروع مشاهدات رفتاری، موش‌های ماده تحت آزمون پذیرا بودن[1] قرار گرفتند. هر موش ماده برای مدت کوتاهی در کنار یک موش نر که در آزمون اصلی مورد استفاده قرار نمی‌گرفت، قرار داده می‌شد؛ ماده‌هائی که هنگام مانتِ[2] موش نر، وضعیت لوردوز[3] (انحنای بیشتر ستون فقرات به سمت پائین و کشیدگی بدن و گردن به سمت جلو و بالا) از خود نشان می‌دادند برای ادامه کار انتخاب می‌شدند.

برای تطبیق با محفظه آزمون، هر موش نر به تنهائی و به مدت ۵ دقیقه قبل از شروع مشاهدات رفتار جنسی، در این محفظه قرار داده شد. پس از این مدت یک موش ماده‌ی پذیرا وارد محفظه گردید و رفتار حیوانات به مدت ۴۰ دقیقه بوسیله دوربین ضبط شد. طی مشاهدات، پارامترهای رفتاری موش نر به قرار ذیل ثبت گردید:

مدت زمان سپری شده[4] تا انجام اولین مانت (قرار گرفتن موش نر بر روی موش ماده بدون جفت‌گیری) (ML)، اولین اینترومیشن[5] (قرار گرفتن موش نر بر روی موش ماده همراه با جفت‌گیری) (IL) و اولین انزال[6] (قرار گرفتن موش نر بر روی موش ماده همراه با انزال) (EL)؛ تعداد دفعات مانت (NM)، اینترومیشن (NI) و انزال (NE) در کل مدت زمان مشاهده؛ تعداد دفعات مانت (nM) و اینترومیشن (nI) قبل از اولین انزال و وقفه‌ی پس از اولین انزال تا اولین اینترومیشن بعدی (PEI)[7]؛ همچنین راندمان جفت‌گیری (CE)[8] و شاخص فعالیت جنسی (SAI)[9] بر طبق روش آگمو (۳۹) به‌صورت زیر محاسبه گردید:

$$CE = (NI + NE / NM + NI + NE) \times 100$$

$$SAI = \log (1/ML \times t) + \log (1/IL \times t) + \log (1/EL \times t) \sqrt{(nM+nI)} + Y$$

در رابطه فوق t کل مدت زمان مشاهده و Y برای موشهائی که قادر به انزال نبوده‌اند صفر و برای سایر موش‌ها، عدد ثابت ۴ در نظر گرفته می‌شود. تمام زمان‌ها بر حسب ثانیه محاسبه گردید. پارامترهای nM، nI و PEI برای موشهائی که انزال انجام ندادند محاسبه نشد. محفظه‌ی آزمون پس از انجام هر آزمایش با محلول رقیق اتانول تمیز و خشک می‌شد.

۲۴ ساعت پس از بررسی رفتار جنسی، میزان فعالیت حرکتی هر موش، در محفظه‌ای بنام جعبه‌ی باز[10] ارزیابی شد. این محفظه، چوبی و به ابعاد ۳۵×۴۵×۴۵ سانتی‌متر می‌باشد که سطح داخلی کف محفظه بوسیله خطوط مشخص به ۹ خانه‌ی ۱۵×۱۵ سانتی‌متری تقسیم شده است. عبور حیوان با هر چهار عضو حرکتی خود از یک خانه به خانه دیگر به عنوان یک واحد حرکتی تلقی می‌شود (۴۰). هر موش ۱۰ دقیقه پس از دریافت همان میزان گرلین یا سالین در درون جعبه‌ی باز قرار داده شد. حرکات موش بوسیله دوربین متصل به رایانه، تصویربرداری و مورد بازبینی قرار گرفت. مجموع تعداد حرکات هر موش در محفظه طی مدت زمان ۵ دقیقه مورد محاسبه قرار گرفت.

داده‌های حاصل به‌صورت Mean ± S.E.M. بیان شد. آزمون کولموگروف- اسمیرنوف بیانگر توزیع نرمال پارامترهای مورد بررسی بود؛ بنابراین تحلیل داده‌ها در گروه‌های آزمایشی با استفاده از آنالیز واریانس یک‌طرفه و متعاقب آن آزمون توکی HSD در نرم افزار SPSS نسخه ۱۹ انجام گرفت. اختلاف با احتمال کمتر از ۰/۰۵ بین گروه‌های آزمایشی از نظر آماری معنی‌دار تلقی گردید.

[1] Receptivity
[2] Mount
[3] Lordosis
[4] Latency
[5] Intromission
[6] Ejaculation
[7] Post Ejaculatory Interval
[8] Copulatory efficiency
[9] Sexual activity index
[10] Open-field

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

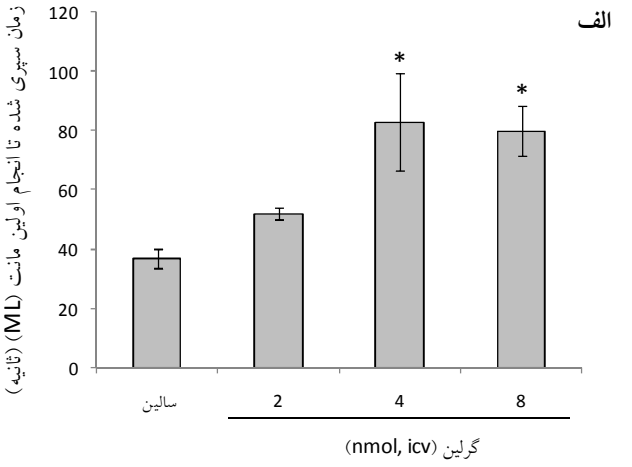
یافته‌ها

مطابق با نمودار ۱ میانگین مدت زمان سپری شد تا انجام اولین مانت (ML)، اولین اینترومیشن (IL) و اولین انزال (EL) در موشهائی که ۲ نانومول گرلین دریافت کرده بودند به ترتیب ۵۲±۱/۹ ثانیه، ۲۲۵/۸±۱۳/۶ ثانیه و ۹۹۵/۶±۸۷/۹ ثانیه بود که تفاوت معنی‌داری با مدت زمانهای معادل در حیوانات گروه کنترل (به ترتیب ۳۶/۹±۳/۳ ثانیه، ۸۳/۱±۴/۵ ثانیه و ۷۹۱/۹±۷۹/۲ ثانیه) نداشت. پارامترهای IL،ML و EL در اثر تزریق گرلین با غلظت ۴ نانومول به ترتیب به ۸۳±۱۶/۴ ثانیه، ۳۸۴±۵۸/۳ ثانیه و ۱۳۴۹/۸±۷۶/۸ ثانیه و با غلظت ۸ نانومول به ترتیب به ۸۰±۸/۳ ثانیه، ۳۹۱±۵۷/۳ ثانیه و ۱۴۰۴/۷±۶۶/۴ ثانیه تغییر یافتند که افزایش معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با پارامترهای معادل در گروه کنترل داشتند. در پارامتر EL، اختلاف معنی‌دار در سطح p<۰/۰۵ بین گروه‌های دریافت کننده گرلین با غلظت ۴ نانومول و ۸ نانومول با گروه گرلین ۲ نانومول مشاهده شد. همچنین اختلاف معنی‌دار (p<۰/۰۵) بین گروه‌های گرلین ۸ نانومول و ۲ نانومول در پارامتر IL مشاهده شد.

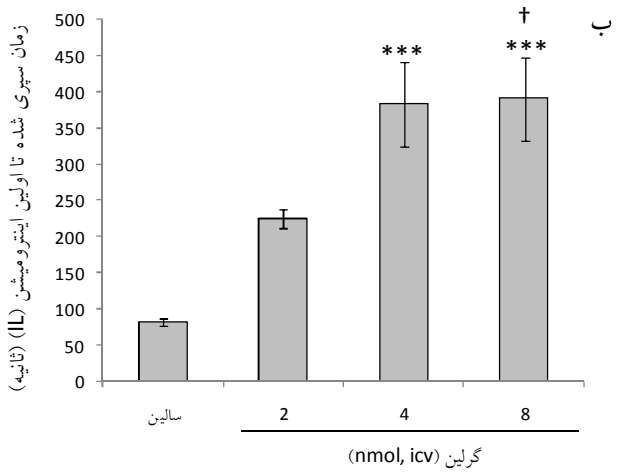
مطابق با نمودار ۲، میانگین تعداد دفعات مانت (NM)، اینترومیشن (NI) و انزال (NE) در مدت زمان ۴۰ دقیقه، در موش‌های دریافت کننده‌ی ۲ نانومول گرلین به ترتیب برابر با ۵/۷±۰/۶، ۲۶/۳±۱/۲ و ۱/۹±۰/۳ بود که تفاوت معنی‌داری با شاخص‌های معادل در موش‌های گروه کنترل (به ترتیب ۴/۱±۰/۹، ۲۸/۲±۱/۹ و ۲/۴±۰/۲) نداشت. به دنبال تزریق گرلین با غلظت ۴ نانومول شاخص‌های NM، NI و NE به ترتیب به مقادیر ۷/۵±۰/۸، ۲۵/۲±۰/۹ و ۱/۱±۰/۲ و با غلظت ۸ نانومول به ترتیب به مقادیر ۷/±۰/۸، ۲۶±۱/۶ و ۱/۰±۰/۲ تغییر یافت که فقط در مقادیر شاخص‌های NM (p<۰/۰۵) و NE تغییرات معنی‌دار (p<۰/۰۰۱) در مقایسه با گروه کنترل مشاهده شد. شاخص NI در هیچ یک از گروه‌های اخیر تغییر معنی‌داری با گروه کنترل نداشت. اختلاف بین گروه‌های مختلف دریافت کننده گرلین معنی‌دار نبود.

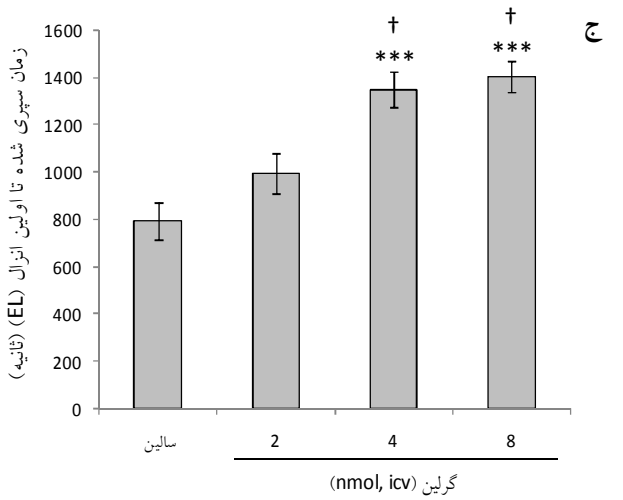
تعداد دفعات مانت و اینترومیشن قبل از اولین انزال به ترتیب به‌صورت nM و nI نشان داده شد که برای محاسبه شاخص فعالیت جنسی (SAI) استفاده گردید. همچنین مدت زمان سپری شده بین اولین انزال تا اولین اینترومیشن بعدی (PEI) برای هر یک از موش‌ها و مجموع کل دفعات مانت، اینترومیشن و انزال نیز محاسبه گردید. میانگین مقادیر شاخص‌های فوق الذکر در گروه‌های مختلف در جداول شماره ۱ و ۲ ارائه شده است. در مطالعه حاضر راندمان جفت‌گیری (CE) به کمک شاخص‌های NM، NI و NE به طور جداگانه برای هر یک از موش‌ها در گروه‌های مختلف محاسبه و به‌صورت درصد در جدول شماره ۲ نشان داده شد. مقایسه میانگین مقادیر SAI و CE در گروه‌های مورد بررسی نشان داد که شاخص فعالیت جنسی و راندمان جفت‌گیری در موش‌های دریافت کننده گرلین با غلظت ۴ نانومول و ۸ نانومول به‌طور معنی‌دار (p<۰/۰۵) در مقایسه با گروه کنترل کاهش یافته است.

مطابق با نمودار ۳، فعالیت حرکتی حیوانات بکمک دستگاه جعبه‌ی باز مورد بررسی قرار گرفت. تعداد واحدهای حرکتی در آزمون جعبه‌ی باز در حیوانات دریافت کننده‌ی گرلین با غلظت ۲ نانومول، ۴ نانومول و ۸ نانومول به ترتیب برابر با ۶۷/۰±۲/۰، ۷۳/۴±۳/۱ و ۷۰/۶±۴/۳ بود که در مقایسه با گروه کنترل (۴۸/۶±۲/۸) به‌طور معنی‌دار افزایش یافته بود. اختلاف معنی‌دار بین گروه کنترل با گرلین ۲ نانومول در سطح p<۰/۰۱ و بین گروه کنترل با گروه‌های گرلین ۴ نانومول و گرلین ۸ نانومول در سطح p<۰/۰۰۱ بود. بین گروه‌های دریافت کننده‌ی گرلین اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد.

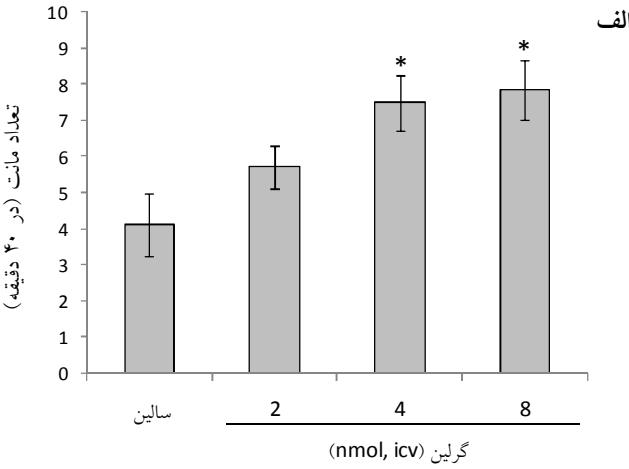


Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

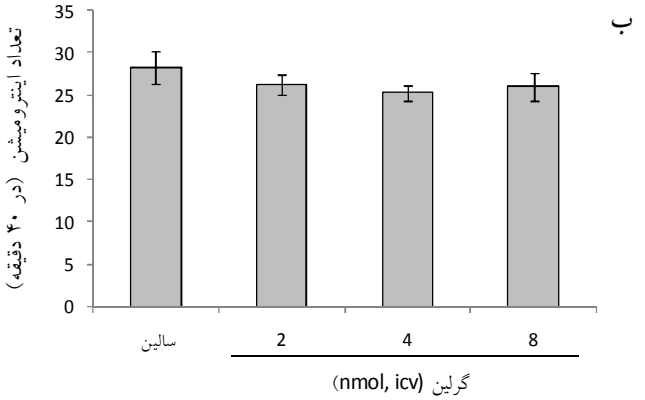


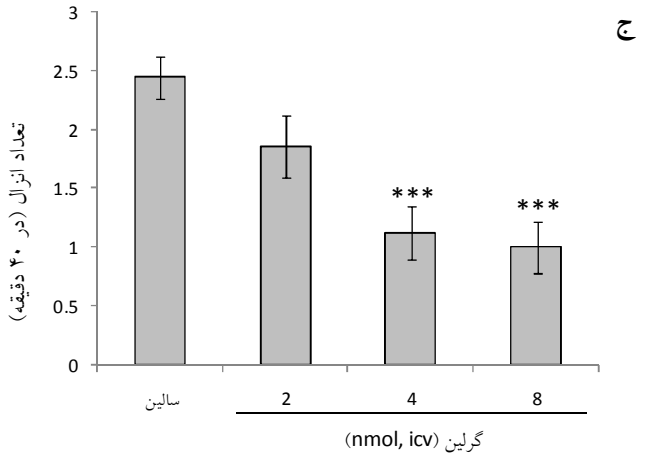


نمودار (۱): مدت زمان سپری شده تا انجام اولین مانت (الف)، اولین اینترومیشن (ب)، اولین انزال (ج) توسط موشهائی که ۱۰ دقیقه پس از دریافت درون بطن مغزی گرلین یا سالین، مورد ارزیابی رفتار جنسی قرار گرفتند. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM می‌باشد (اختلاف معنی‌دار * در سطح ۰/۰۵ و *** در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل، † در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه گرلین nmol ۲).

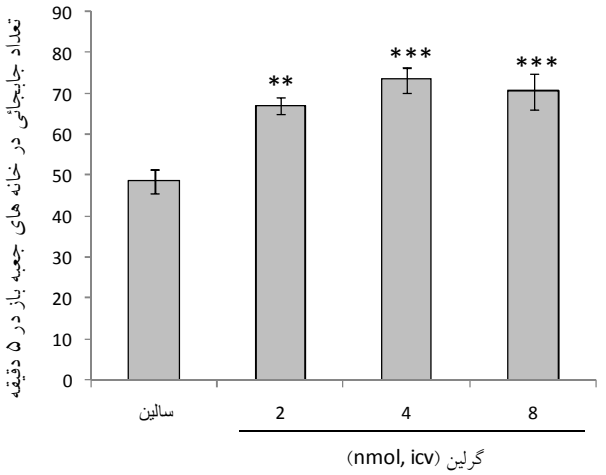


Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017





نمودار (۲): تعداد مانت (الف)، اینترومیشن (ب) و انزال (ج) در مدت ۴۰ دقیقه آزمون رفتار جنسی بر روی موشهائی که ۱۰ دقیقه پس از دریافت درون بطن مغزی گرلین یا سالین، مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM می‌باشد (اختلاف معنی‌دار* در سطح ۰/۰۵ و *** در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل).



نمودار (۳): تعداد جابجائی در خانه‌های جعبه‌ی باز طی ۵ دقیقه آزمون فعالیت حرکتی بر روی موشهائی که ۱۰ دقیقه پس از دریافت داخل بطن مغزی گرلین یا سالین، مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها به‌صورت Mean±SEM می‌باشد (اختلاف معنی‌دار ** در سطح ۰/۰۱ و *** در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل).

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

جدول (۱): شاخص‌های رفتاری nM، nI، PEI و مجموع NM، NI و NE در گروه‌های آزمایشی

شاخص	کنترل	گرلین		
		۲ nmol	۴ nmol	۸ nmol
تعداد مانت قبل از اولین انزال (nM)	۲/۹±۰/۵	۴/۱±۰/۵	۶/۷±۰/۹××	۷/۰±۰/۷××
تعداد اینترومیشن قبل از اولین انزال (nI)	۱۱/۹±۰/۹	۱۳/۱±۱/۱	۲۰/۰±۲/۲××	۲۱/۲±۱/۷×××
وقفه بین اولین انزال تااولین اینترومیشن بعدی (PEI) (ثانیه)	۴۲۳/۸±۱۲/۲	۴۷۶/۷±۱۰/۷×	۵۴۸/۰±۱۵/۰×××	۵۶۲/۰±۱۰/۳×××
مجموع کل دفعات مانت، اینترومیشن و انزال (NM +NI+NE) در ۴۰ دقیقه	۳۴/۸±۱/۶	۳۳/۸±۰/۹	۳۳/۹±۱/۰	۳۴/۸±۱/۳

داده‌ها به‌صورت Mean±SEM بیان شده است (اختلاف معنی‌دار * در سطح ۰/۰۵ و** در سطح ۰/۰۱ و *** در سطح ۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل). موش‌های صحرائی نر ۱۰ دقیقه پس از دریافت درون بطن مغزی گرلین یا سالین، به مدت ۴۰ دقیقه مورد ارزیابی رفتار جنسی قرار گرفتند. تعدادی از شاخص‌های مورد بررسی در این جدول ارائه شده است.

جدول (۲): شاخص‌های رفتاری SAI و CE در گروه‌های آزمایشی

شاخص	کنترل	گرلین		
		۲ nmol	۴ nmol	۸ nmol
شاخص فعالیت جنسی (SAI)	۸/۵۴±۰/۱۷	۷/۷۰±۰/۰۵	۶/۷۵±۰/۶۹×	۶/۵۶±۰/۷۲×
راندمان جفت‌گیری (CE)	۸۷/۳۹±۲/۵۳	۸۲/۸۶±۲/۰۹	۷۷/۹۴±۲/۲۶×	۷۷/۰۴±۳/۰۸×

داده‌ها به‌صورت Mean±SEM بیان شده است. × اختلاف معنی‌دار در سطح ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل. موش‌های صحرائی نر ۱۰ دقیقه پس از دریافت درون بطن مغزی گرلین یا سالین، به مدت ۴۰ دقیقه مورد ارزیابی رفتار جنسی قرار گرفتند. تعدادی از شاخص‌های محاسباتی در جدول فوق ارائه شده است.

بحث و نتیجه‌گیری

تشخیص اثرات مهاری مستقیم و غیرمستقیم گرلین بر تولید و ترشح هورمون‌های محور HPG و به دنبال آن تعیین ارتباط بین این هورمون‌ها با مراکز کنترل رفتار جنسی در مغز، منجر به شکل گیری فرضیه‌ای مبنی بر تأثیرگذاری گرلین بر رفتار تولیدمثلی گردید. اگر چه پیش از این، مطالعه‌ای در خصوص تأثیر گرلین بر رفتار جنسی ماده انجام گرفته است (۳۵) اما عملکرد این نوروپپتید، بعنوان مهار کننده‌ی توانای محور HPG در پستانداران، بر رفتار مقاربتی حیوانات نر ناشناخته باقی مانده است. از این رو مطالعه‌ی حاضر به ارزیابی و تحلیل اثرات تزریق درون بطن مغزی غلظت‌های مختلف گرلین بر رفتار جنسی موش‌های صحرائی نر پرداخته است.

در گام نخست گرلین باعث افزایش آستانه تحریک جنسی و در نتیجه تأخیر در آغاز فعالیت مقاربتی حیوانات نر در مواجهه با حیوانات ماده گردید. در مطالعات آزمایشگاهی فاصله زمانی سپری شده تا شروع فعالیت مقاربتی، به سطح آستانه تحریک جنسی تعبیر می‌شود (۴۱). احتمال می‌رود این افزایش ناشی از اثرات کاهشی گرلین بر ترشح تستوسترون باشد. تستوسترون نقش محوری در تنظیم و همگام‌سازی تحریک میل جنسی در دو سطح مرکزی و محیطی را داراست. عقیده براینست که تستوسترون با اثر بر فعالیت آنزیم‌های NOS[1] و PDE5[2]، در آغاز و پایان نعوظ دخالت دارد (۲۳-۲۱). به هنگام کاهش تستوسترون، تحریک میل جنسی با تأخیر و ناهماهنگ با نعوظ اتفاق می‌افتد (۲۳-۲۱). بدین ترتیب گرلین احتمالاً با کاهش تستوسترون (۱۰، ۱۲،۴۲). منجر به تأخیر در بروز میل جنسی شده است. همچنین مطالعات پیشین در خصوص تأثیر گرلین بر محور HPG نشان داده است که گرلین ظرف مدت ۱۰ الی ۱۵ دقیقه، توانسته است ترشح هورمون‌های این محور را در موش صحرائی کاهش دهد (۸، ۱۲، ۱۶، ۱۷، ۳۸).

[1] Nitric oxide synthase
[2] Phosphodiesterase 5

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

همچنین علی‌رغم افزایش تعداد مانت در موش‌های دریافت کننده‌ی گرلین، تعداد اینترومیشن و انزال در این حیوانات کاهش یافت؛ در عین حال مجموع تعداد مانت، اینترومیشن و انزال در گروه‌های مختلف بسیار نزدیک به هم بود. به عبارتی کاهش در تعداد اینترومیشن و انزال با افزایش تعداد مانت جبران شده بود. در مطالعه‌ی حاضر بکمک آزمون جعبه‌ی باز نشان داده شد که گرلین قادر است میزان فعالیت حرکتی حیوانات مورد آزمایش را افزایش دهد؛ بنابراین افزایش تعداد مانت تحت تأثیر گرلین، احتمالاً از اثرات افزایشی این پپتید بر فعالیت حرکتی نشأت می‌گیرد و ممکن است یک مکانیسم جبرانی برای جلوگیری از کاهش فعالیت حرکتی حین مقاربت باشد. پیش از این مطالعاتی در خصوص تأثیر گرلین بر فعالیت حرکتی انجام شده است که همگی نشان دهنده‌ی تأثیر افزایشی این پپتید بر فعالیت حرکتی گونه‌های مختلف حیوانات بوده‌اند (۴۴،۴۳). بدین ترتیب این احتمال که کاهش رفتار جنسی تحت تأثیر گرلین، ممکن است از کاهش فعالیت حرکتی ناشی شده باشد رد می‌شود.

با وجود آنکه اثر کاهشی گرلین بر تعداد اینترومیشن معنی‌دار نبود اما کاهش چشمگیر تعداد انزال به عنوان عامل نهائی موفقیت در روند تولید مثل، باعث کاهش قابل توجه راندمان مقاربتی در حیوانات دریافت کننده‌ی گرلین گردید. با تحلیل تغییرات ناشی از تزریق گرلین به نظر می‌رسد که این پپتید میزان موفقیت در جفت‌گیری را به‌طور چشمگیری کاهش می‌دهد. می‌توان چنین پیش بینی نمود که گرلین از طریق تغییر در مکانیسم‌های تنظیم تعادل انرژی منجر به کاهش توانائی بدن در انجام انزال شده است. امروزه ثابت شده است که بالانس منفی انرژی و بسیاری از هورمون‌های افزاینده‌ی رفتارهای تغذیه‌ای، اثرات مهاری بر فعالیت محور تولیدمثلی دارد (۳، ۶،۹-۱۲)؛ طبق مطالعات پیشین گرلین یکی از هورمون‌هایی است که در شرایط بالانس منفی انرژی، آزاد می‌شود و می‌تواند رفتارهای تغذیه‌ای را در راستای کسب و ذخیره‌ی انرژی افزایش دهد (۳، ۶،۹-۱۲). بر این اساس، یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مبنی بر اثرات مهاری گرلین بر رفتار جنسی، با این واقعیت که فیزیولوژی بدن در شرایط گرسنگی و بالانس منفی انرژی مانع از هدر رفت انرژی در مسیر فعالیت‌های تولیدمثلی می‌شود هم خوانی دارد. از طرفی گرلین فاصله‌ی زمانی بین چرخه‌های مقاربتی (PEI) را نیز افزایش داد که این امر نیز می‌تواند ناشی از تأخیر در بازیابی انرژی برای انجام مرحله‌ی بعدی مقاربت باشد. محاسبه‌ی شاخص فعالیت جنسی (SAI) در حیوانات مورد بررسی، سرکوب رفتار تولیدمثلی تحت تأثیر گرلین را تأیید نمود.

اگر چه پیش از این تأثیر گرلین بر رفتار جنسی حیوانات نر مورد مطالعه قرار نگرفته است اما "برتولدی " و همکاران اثر مهاری این پپتید را بر رفتار جنسی موش سوری ماده نشان داده‌اند؛ این اثر مهاری به دنبال تیمار مستقیم با گرلین یا افزایش سطوح پلاسمایی گرلین به دنبال اعمال محدودیت غذائی مشاهده شده است (۳۵). شایان ذکر است که رفتار جنسی در حیوانات ماده، صرفاً مشتمل بر یک شاخص رفتاری بنام "پذیرا بودن " می‌باشد و به‌طور کامل جنبه‌های مختلف رفتار تولیدمثلی را مورد تحلیل قرار نمی‌دهد. در مطالعه‌ای دیگر نشان داده شد که گرلین رفتارهای وابسته به آندروژن مانند تولید اصوات فراصوتی[1] توسط موش نر برای فراخواندن موش ماده و رفتار تهاجمی بین موش‌های نر در حضور یک موش ماده را در موش خانگی (Mus musculus) نر به سرعت سرکوب می‌کند. پیشنهاد شده است که سرکوب سریع این رفتارها توسط گرلین ناشی از اثرات مستقیم گرلین بر نواحی کنترل کننده‌ی رفتار جنسی بوده است (۳۶).

مسیرهائی که احتمال دارد گرلین از طریق آن‌ها بر رفتار جنسی مؤثر باشد مشخص نشده است ولی بر طبق مطالعات پیشین احتمال دارد گرلین به‌واسطه‌ی اثرات مستقیم و غیرمستقیم خود بر محور HPG بر رفتار جنسی مؤثر باشد. گرلین مستقیماً با کاهش ترشح GnRH باعث کاهش ترشح LH و سپس آندروژن‌ها می‌شود. همچنین گرلین می‌تواند به‌طور مستقیم میزان ترشح آندروژن‌ها را از گنادها تقلیل دهد (۱۰، ۱۲، ۴۲). علاوه براین گرلین به‌طور غیرمستقیم به‌واسطه نروپپتیدها و نروترنسمیترهای دخیل در بالانس انرژی مانند NPY/AgRP، افزایش سنتز و ترشح هورمون رشد، کاهش بیان ژن کیس‌پپتین و نیز بواسطه‌ی تعدیل‌کننده‌هایی مانند اوپیوئیدها نیز باعث کاهش دامنه و فرکانس پالسی GnRH/LH و کاهش ترشح آندروژن‌ها می‌گردد (۴،۷،۸،۱۶،۱۷). آندروژن‌ها که محصولات نهائی فعالیت سیستم HPG محسوب می‌شوند، علاوه بر اثرات آهسته‌ی ژنومی خود، می‌توانند از طریق تغییر در میزان شلیک نرونها بر میزان تأثیرگذاری یا ترشح یک یا چند نروترنسمیترِ دخیل در رفتار جنسی مؤثر باشند (۳۳، ۳۴). با توجه به اینکه در مطالعه‌ی حاضر تأثیر گرلین بر رفتار جنسی برای اولین بار مورد بررسی قرار گرفت تعیین مکانیسم دقیق دخیل در این فرآیند نیاز به تحقیق و بررسی بیشتری دارد.

همچنین در این مطالعه اثرات وابسته به غلظت گرلین بر رفتار جنسی نشان داده شد. گرلین در کمترین غلظت به کار رفته در این آزمایش اثرات معنی‌داری بر اکثر شاخص‌های رفتار جنسی

[1] ultrasonic

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

نداشت و این اثرات با افزایش غلظت گرلین آشکار گردید. با این وجود گرلین در غلظت‌های پائین‌تر تغییرات کاملاً معنی‌داری را بر فعالیت حرکتی اعمال نمود. می‌توان چنین نتیجه گرفت که احتمالاً حساسیت سیستم تولیدمثلی به گرلین کمتر از سیستم کنترل فعالیت حرکتی است و گرلین صرفاً در غلظت‌های بالاتر قادر به تغییر تمایلات و توانائی‌های مقاربتی می‌باشد. به عبارتی تحت شرایط فیزیولوژیکی، ترشح مقادیر اندک گرلین احتمالاً تأثیر قابل توجهی بر فعالیت سیستم تولیدمثلی در سطح رفتار ندارد اما تداوم این شرایط تا افزایش حاد غلظت گرلین می‌تواند رفتارهای تولیدمثلی را به میزان چشمگیری تحت تأثیر قرار دهد.

در مجموع بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر می‌توان نتیجه گرفت که گرلین به طریق وابسته به غلظت، منجر به کاهش تمایلات و توانائی‌های مقاربتی در جنس نر می‌گردد و شروع چرخه‌ی جدید جنسی در موش‌های صحرائی را به تعویق می‌اندازد. همچنین گرلین ضمن افزایش میزان فعالیت حرکتی، میزان فعالیت جنسی و راندمان مقاربتی را کاهش می‌دهد. تفاوت در اثرات وابسته به غلظت گرلین در دو سیستم تولیدمثلی و حرکتی، می‌تواند ناشی از تفاوت در میزان حساسیت گیرنده‌های این نوروپپتید در نواحی مختلف تنظیم کننده‌ی این دو سیستم در مغز باشد. با توجه به اینکه مطالعه‌ی حاضر با هدف مذکور برای اولین بار طراحی و انجام شد لذا پیشنهاد می‌شود مطالعات بیشتری به منظور بررسی ساز و کارهای دخیل در این امر طراحی و اجرا گردد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از جناب آقای محمدرضا گشاده ذهن به خاطر همکاری صمیمانه در انجام برخی مراحل آزمایش تشکر و قدردانی می‌نمایند.

References:

1. Harrold JA, Dovey T, Cai XJ, Halford JC, Pinkney J. Autoradiographic analysis of ghrelin receptors in the rat hypothalamus. Brain Res 2008; 1196:59-64.
2. Gaytan F, Barreiro ML, Caminos JE, Chopin LK, Herington AC, Morales C, et al. Expression of ghrelin and its functional receptor, the type 1a growth hormone secretagogue receptor, in normal human testis and testicular tumors. J Clin Endocrinol Metab 2004; 89(1):400-9.
3. Sakurazawa N, Mano-Otagiri A, Nemoto T, Shibasaki T. Effects of intracerebroventricular ghrelin on food intake and Fos expression in the arcuate nucleus of the hypothalamus in female rats vary with estrous cycle phase. Neurosci Lett 2013; 541:204-8.
4. Wang L, Saint-Pierre DH, Taché Y. Peripheral ghrelin selectively increases Fos expression in neuropeptide Y- synthesizing neurons in mouse hypothalamic arcuate nucleus. Neurosci Lett 2002; 325(1):47-51.
5. Gualillo O, Caminos JE, Kojima M, Kangawa K, Arvat E, Ghigo E, et al. Gender and gonadal influences on ghrelin mRNA levels in rat stomach. Eur J Endocrinol 2001; 144(6):687-90.
6. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: from gene to physiological function. Results Probl Cell Differ 2010; 50:185-205.
7. Tsutsui K, Bentley GE, Kriegsfeld LJ, Osugi T, Seong JY, Vaudry H. Discovery and evolutionary history of gonadotrophin-inhibitory hormone and kisspeptin: new key neuropeptides controlling reproduction. J Neuroendocrinol 2010; 22(7):716-27.
8. Ogata R, Matsuzaki T, Iwasa T, Kiyokawa M, Tanaka N, Kuwahara A, et al. Hypothalamic Ghrelin suppresses pulsatile secretion of luteinizing hormone via beta-endorphin in ovariectomized rats. Neuroendocrinology 2009; 90(4):364-70.
9. Unniappan S. Ghrelin: an emerging player in the regulation of reproduction in non-mammalian vertebrates. Gen Comp Endocrinol 2010; 167(3):340-3.
10. Barreiro ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility. Mol Cell Endocrinol 2004; 226(1-2):1-9.

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

11. Schneider JE. Energy balance and reproduction. Physiol Behav 2004; 81(2):289-317.
12. Dupont J, Stéphanie Coyral-Castel V, Ramé C, Froment P. Ghrelin in Female and Male Reproduction. Int J Pept 2010; 158102.
13. Martini AC, Fernández-Fernández R, Tovar S, Navarro VM, Vigo E, Vazquez MJ, et al. Comparative analysis of the effects of ghrelin and unacylated ghrelin on luteinizing hormone secretion in male rats. Endocrinology 2006; 147(5):2374-82.
14. Lanfranco F, Bonelli L, Baldi M, Me E, Broglio F, Ghigo E. Acylated ghrelin inhibits spontaneous luteinizing hormone pulsatility and responsiveness to naloxone but not that to gonadotropin-releasing hormone in young men: evidence for a central inhibitory action of ghrelin on the gonadal axis. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93(9):3633-9.
15. Kluge M, Schüssler P, Schmidt D, Uhr M, Steiger A. Ghrelin suppresses secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH) in women. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(3):E448-51.
16. Iqbal J, Kurose Y, Canny B, Clarke IJ. Effects of central infusion of ghrelin on food intake and plasma levels of growth hormone, luteinizing hormone, prolactin, and cortisol secretion in sheep. Endocrinology 2006; 147(1):510-9.
17. Forbes S, Li XF, Kinsey-Jones J, O'Byrne K. Effects of ghrelin on Kisspeptin mRNA expression in the hypothalamic medial preoptic area and pulsatile luteinising hormone secretion in the female rat. Neurosci Lett 2009; 460(2):143-7.
18. Saito TR. Effects of LHRH on copulatory behavior and locomotor activity in sexually inexperienced male rats. Jikken Dobutsu 1988; 37(4):489-92.
19. Awoniyi CA1, Reece MS, Hurst BS, Faber KA, Chandrashekar V, Schlaff WD. Maintenance of sexual function with testosterone in the gonadotropin-releasing hormone-immunized hypogonadotropic infertile male rat. Biol Reprod 1993; 49(6):1170-6.
20. Vignozzi L, Corona G, Petrone L, Filippi S, Morelli AM, Forti G, et al. Testosterone and sexual activity. J Endocrinol Invest 2005; 28(3 Suppl):39-44.
21. Schiavi RC, White D, Mandeli J, Levine AC. Effect of testosterone administration on sexual behavior and mood in men with erectile dysfunction. Arch Sex Behav 1997; 26(3):231-41.
22. Davidson JM. Activation of the male rat's sexual behavior by intracerebral implantation of androgen. Endocrinology 1966; 79(4):783-94.
23. Garelick T, Swann J.Testosterone regulates the density of dendritic spines in the male preoptic area. Horm Behav 2014; 65(3):249-53.
24. Baum MJ. Neuroendocrinology of sexual behavior in the male. Cambridge MA: MIT Press; 1992.p.97–130.
25. Yahr P, Gregory JE. The medial and lateral cell groups of the sexually dimorphic area of the gerbil hypothalamus are essential for male sex behavior and act via separate pathways. Brain Res 1993; 631:287–96.
26. Anderson RH, Fleming DE, Rhees RW, Kinghorn E. Relationships between sexual activity, plasma testosterone, and the volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area in prenatally stressed and non-stressed rats. Brain Res 1986; 370:1–10.
27. Rhees RW, Al-Saleh HN, Kinghorn EW, Fleming DE, Lephart ED. Relationship between sexual behavior and sexually dimorphic structures in the anterior hypothalamus in control and prenatally stressed male rats. Brain Res Bull 1999; 50:193–9.
28. Lephart ED, Call SB, Rhees RW, Jacobson NA, Weber KS, Bledsoe J, et al. Neuroendocrine regulation of sexually dimorphic brain structure and associated sexual behavior in male rats is

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

genetically controlled. Biol Reprod 2001; 64(2):571-8.

29. Preslock JP, McCann SM. Lesions of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area: effects upon LH, FSH and prolactin in rats. Brain Res Bull 1987; 18:127–34.
30. De Jonge FH, Louwerse AL, Ooms MP, Evers P, Endert E, van de Poll NE. Lesions of the SDN-POA inhibit sexual behavior of male Wistar rats. Brain Res Bull 1989; 23(6):483-92.
31. Dominguez JM1, Hull EM. Dopamine, the medial preoptic area, and male sexual behavior. Physiol Behav 2005; 86(3):356-68.
32. El'tseva TVl, Adamskaya EI, Ozol' LYu, Babichev VN. Correlation between changes in LH-RH content in the synaptosomal fraction of the olfactory bulb and some hypothalamic zones and level of sexual activity in male rats. Neurosci Behav Physiol 1989; 19(3):212-6.
33. Hull EM1, Muschamp JW, Sato S. Dopamine and serotonin: influences on male sexual behavior. Physiol Behav 2004; 83(2):291-307.
34. Hull EM1, Lorrain DS, Du J, Matuszewich L, Lumley LA, Putnam SK, et al. Hormone-neurotransmitter interactions in the control of sexual behavior. Behav Brain Res 1999; 105(1):105-16.
35. Bertoldi ML, Luque EM, Carlini VP, Vincenti LM, Stutz G, Santillán ME, et al. Inhibitory effects of ghrelin on sexual behavior: role of the peptide in the receptivity reduction induced by food restriction in mice. Horm Metab Res 2011; 43(7):494-9.
36. Shah SN, Nyby JG. Ghrelin's quick inhibition of androgen-dependent behaviors of male house mice (Mus musculus). Horm Behav 2010; 57(3):291-6.
37. Lewis MJ, Johnson DF, Waldman D, Leibowitz SF, Hoebel BG. Galanin Microinjection in the Third Ventricle IncreasesVoluntary Ethanol Intake Alcohol. Clin Exp Res 2004; 28: 1822–8.
38. Tolle V1, Bassant MH, Zizzari P, Poindessous-Jazat F, Tomasetto C, Epelbaum J, et al. Ultradian rhythmicity of ghrelin secretion in relation with GH, feeding behavior, and sleep-wake patterns in rats. Endocrinology 2002; 143(4):1353-61.
39. Agmo A, Paredes R, Fernández H. Differential effects of GABA transaminase inhibitor on sexual behavior, locomotion activity, and motor execution in male rat. Pharmacol Biochem Behav 1987; 28(1):47-52.
40. Ablio VC, Vera JAR, Ferreira LSM, Duarte CRM, Martins CR, Torres-Leite D, et al. Effects of melatonin on behavioral dopaminergic supersensitivity. Life Sci 2003; 72: 3003-15.
41. Agmo A. Sexual motivation an inquiry into events determining the occurrence of sexual behavior. Behav Brain Res 1999; 105(1):129-50.
42. García MC, López M, Alvarez CV, Casanueva F, Tena-Sempere M, Diéguez C. Role of ghrelin in reproduction. Reproduction 2007; 133(3):531-40.
43. Jang JK1, Kim WY, Cho BR, Lee JW, Kim JH. Microinjection of ghrelin in the nucleus accumbens core enhances locomotor activity induced by cocaine. Behav Brain Res 2013; 248:7-11.
44. Matsuda K, Miura T, Kaiya H, Maruyama K, Uchiyama M, Kangawa K, et al. Stimulatory effect of n-octanoylated ghrelin on locomotor activity in the goldfish, Carassius auratus. Peptides 2006; 27(6):1335-40.

Original Article

EFFECTS OF INTRACEREBROVENTRICULAR INJECTION OF GHRELIN ON SEXUAL BEHAVIOR IN MALE RAT

Farrin Babaei[1], *Homayoon Khazali*[*2]

Received: 26 Sep , 2014; Accepted: 5 Nov , 2014

Downloaded from umj.umsu.ac.ir at 14:43 +0330 on Tuesday October 17th 2017

Abstract

Background & Aims: It is well established that ghrelin has effect on gonadotropin and androgen release through its receptors on hypothalamus, pituitary and gonads. The amount of synthesis and release of these hormones directly affect on reproductive behavior in mammals. Therefore, it is expected that ghrelin can affect sexual behavior of mammals. The aim of the present study was to investigate the effects of intracerebroventricular injection of ghrelin on sexual behavior of male rat.

Materials & Methods: Forty male Wistar rats, weighing 200±20 g, were divided into four groups. The animals received saline or 2, 4 or 8 nmol ghrelin through the stereotaxically implanted cannula into the third cerebral ventricle. The sexual behavior indices of male rats were evaluated encountering with female rats 10 min after injection of the ghrelin or saline. As well as the locomotor activity of male rats was investigated by open-field test. Then the experimental data were statistically analyzed by one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey's test.

Results: Four and 8 nmol injection of ghrelin caused significant increase in the mount ($p<0.05$), intromission and ejaculation ($p< 0.001$) latency compared to the control group. Also the 4 and 8 nmol doses of ghrelin led to a significant increase in the number of mount ($p<0.05$) and a significant decrease in the number of ejaculation ($p<0.001$) compared to control animals. No significant changes were observed in the number of intromission after ghrelin injection. Comparison of sexual activity index and copulatory efficiency in the studied groups indicated a significant ($p<0.05$) decrease in reproductive activity of 4 and 8 nmol ghrelin-received animals compared to the control group. As well we observed a significant increase in locomotor activity of 2 nmol ($p<0.01$) and 4 and 8 nmol ($p<0.001$) ghrelin-received animals compared to control group.

Conclusions: Intracerebroventricular injection of ghrelin suppressed the sexual behavior of male rats dose-dependently, whereas increased the locomotor activity.

Keywords: Ghrelin, Sexual behavior, Ejaculation, Locomotor activity, Male rat

Address: Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran; Tel: +982129903192

E-mail: farrin_babaei@yahoo.com

SOURCE: URMIA MED J 2015: 25(11): 1022 ISSN: 1027-3727

[1] *PhD Student, Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran*

[2] *Professor, Department of Animal Sciences, Faculty of Biological Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran (Corresponding Author)*