بررسی اثرات مرفین و دگزامتازون بر ترشح هورمونهای LH , FSH , PRL بر موش رات ماده بالغ

دکتر شهربانو عریان ـ اکرم عیدی
گروه زیست‌شناسی ـ دانشگاه تربیت معلم

ـ چکیده:

به منظور بررسی اثرات گلوکوکورتیکوئیدها و پپتیدهای اوپیوئیدی بر ترشح هورمونهای LH , FSH , PRL موشهای رات ماده بالغ نژاد Wistar با میانگین وزنی ۲۵۰ـ۲۰۰ گرم انتخاب و آنها را به صورت دو طرفه اواریکتومی نمودیم. ۱۵ـ۱۴ ساعت بعد از اواریکتومی موشها را به ۹ گروه تقسیم کرده و به گروه اول مرفین با دوز mg/kg ۵، به گروه دوم مرفین با دوز mg/kg ۲/۵، به گروه سوم نالوکسان با دوز mg/kg ۲، به گروه چهارم دگزامتازون با دوز mg/kg ۱، به گروه پنجم مرفین با دوز (mg/kg ۵) و دگزامتازون (mg/kg ۱)، به گروه ششم مرفین (mg/kg ۲/۵) و دگزامتازون (mg/kg ۱)، به گروه هفتم نالوکسان (mg/kg ۲) و دگزامتازون (mg/kg ۱) و به گروه هشتم سالین تزریق نمودیم، عده‌ای از موشها نیز تزریقی نداشته و به عنوان گروه Intact محسوب می‌شدند. نیم ساعت پس از تزریق موشها را بیهوش نموده و مراحل خون‌گیری را جهت بررسی‌های هورمونی انجام دادیم.

نتایج سنجش هورمون LH حاکی از آن است که مرفین با دوز mg/kg ۵ موجب کاهش ترشح LH و نالوکسان سبب افزایش ترشح LH می‌گردد. تیمار دگزامتازون کاهش ترشح LH را به دنبال دارد و تزریق توام مرفین با دوز mg/kg ۵ و دگزامتازون موجب کاهش ترشح LH شده و در تزریق توام نالوکسان و دگزامتازون اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی‌گردد.

این نتایج آشکار می‌سازد که عمل گلوکوکورتیکوئیدها بر ترشح LH از طریق سیستم اوپیوئیدی میانجی‌گری می‌شود.

نتایج سنجش هورمون FSH آشکار ساخت که تزریق مرفین، دگزامتازون یا تزریق توام آنها تاثیری بر ترشح FSH نداشته و این نتایج بیانگر این مطلب است که مکانیسم عمل گلوکوکورتیکوئیدها و اوپیوئیدها بر ترشح LH ، FSH متمایز از یکدیگر می‌باشند.

نتایج سنجش هورمون PRL حاکی از آن است که مرفین با دوز mg/Kg ۵ موجب افزایش ترشح PRL گشته و تزریق نالوکسان کاهش ترشح PRL را به دنبال خواهد داشت. تزریق دگزامتازون موجب کاهش ترشح PRL می‌گردد. تزریق توام نالوکسان و دگزامتازون منجر به کاهش ترشح پرولاکتین می‌گردد.

این نتایج آشکار می‌سازد که پپتیدهای اوپیوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدها با یکدیگر واکنش متقابل داشته و هر دو در تنظیم ترشح پرولاکتین شرکت می‌کنند.

ـ مقدمه:

مواد مخدر همانند مرفین قرنهاست که مورد استفاده قرار گرفته‌اند و استفاده از این ترکیبات در تاریخ مصریان باستان نیز ثبت شده است. در آن زمان خاصیت الکالوئیدی این مواد مشخص نشده و آنها را به عنوان ضد درد، آرام بخش و ضد سرفه مصرف می‌کردند. مرفین موجب آزادسازی هیستامین و کاهش فشار خون می‌گردد. در دستگاه گوارش باعث کاهش ترشح اسید معده و ترشحات روده‌ای گشته و اثر انقباضی بر عضلات صاف و رحم دارد. در دستگاه ادراری موجب کاهش ادرار و در پوست ایجاد خارش می‌کند (شکل ۱). نالوکسان به عنوان مهم‌ترین آنتاگونیست اوپیوئیدی شناخته شده (شکل ۱) که بر هر سه رسپتور اوپیوئیدی (θ و k و μ) به صورت آنتاگونیست عمل می‌کند[۸].

دگزامتازون یک آدرنوکورتیکوستروئید صناعی از گروه گلوکوکورتیکوئیدها می‌باشد. دگزامتازون ۲۵ بار پرقدرت‌تر از کورتیزول است و با وجود فعالیت بسیار شدید گلوکوکورتیکوئیدی، فعالیت مینرالوکورتیکوئیدی آن تقریباً صفر است، چنین اثری این ماده را به صورت یک داروی مهم اختصاصی برای ایجاد فعالیت گلوکوکورتیکوئیدی در آورده است. (شکل ۱)

پیش ماده‌های اوپیوئیدی:

پپتیدهای اوپیوئیدی آندوژن از سه مولکول پیش‌ساز مشتق

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]

می‌گردند:

۱- (POMC) Pro-opiomelanocortin

۲- Preproenkephalin A

۳- Preprodynorphin

تحت تاثیر آنزیم پپتیداز از POMC و β-اندوفین، β- لیپوتروپین، α- آندورفین و هورمونهای هیپوفیزی ACTH و MSH مشتق می‌گردند. از Preproenkephalin ترکیبات متانکفالین، Leu - انکفالین مشتق شده و از Preprodynorphin ترکیبات دینورفین، α- نئوآندورفین، β- نئوآندورفین مشتق می‌گردند[۱۴].

رسپتورهای اوپیوئیدی:

Martin در سال ۱۹۸۱ سه نوع رسپتوراوپیوئیدی را بر اساس فعالیت فارماکولوژیکی شناسایی نموده است: (۱۳)

۱- رسپتور μ (mu): به عنوان رسپتور مرفینی نیز شناخته شده است.

۲- رسپتور k (Kappa): که Ketocyclozocine با آن اتصال می‌یابد.

۳- رسپتور (Delta): که پپتیدهای اوپیوئیدی مانند Leu و Met انکفالین تمایل بیشتری برای اتصال به آن در مقایسه با مرفین نشان می‌دهند.

۴- رسپتور δ (Epsilon) که به β- آندورفین متصل می‌شود.

۵- رسپتور ε (Sigma): N-allylnormetazocine به عنوان اگونیست آن شناخته شده است.

اعمال اوپیوئیدها بر ترشح هورمونهای PRL,LH,FSH:

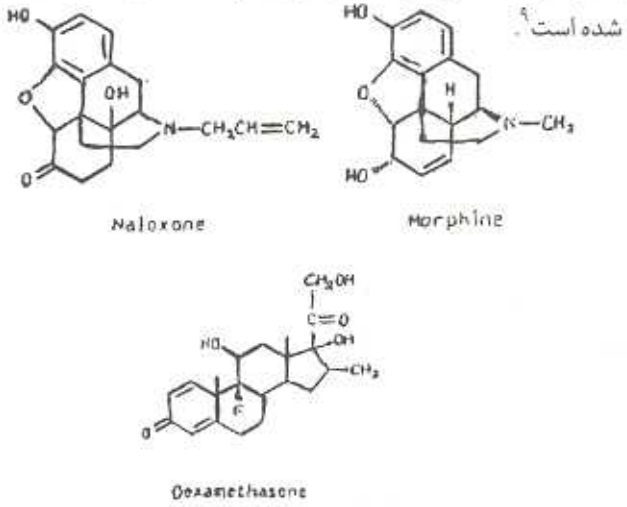
امروزه توانایی اوپیوئیدها برای مهار اوولاسیون و آزادسازی LH به خوبی مشخص شده است[۱].

بلوکه شدن سیستم اوپیوئید آندوژن با آنتاگونیست اوپیوئیدی نالوکسان موجب افزایش ترشح LH می‌شود[۵و۶].

اوپیوئیدها با جلوگیری از آزاد سازی GnRH در سطح هیپوتالاموس عمل می‌کنند[۳]. اوپیوئیدها نمی‌توانند آزادسازی LH را از هیپوفیزهای مجزا شده تحت تاثیر قرار دهند (In Vitro) و یا عمل GnRH را مهار کنند (In Vivo)، بنابراین اوپیوئیدها احتمالاً آزادسازی GnRH را مهار می‌کنند، که این عمل توسط کاهش ورودیهای تحریکی نور آدرنرژیکی بر نرونهای ترشح کننده GnRH صورت می‌گیرد. در تائید این مطلب مشخص شده که آزادسازی LH توسط نالوکسان در ارتباط با افزایش فعالیت نور آدرنرژیک هیپوتالاموسی است[۱۰].

بررسی‌ها نشان می‌دهد که عمدتاً رسپتورهای μ در تنظیم ترشح LH نقش داشته و رسپتورهای K نقش مهمی را بازی نمی‌کنند. بعلاوه آگونیست رسپتورهای - μ مانند مرفین بر آزادسازی FSH در موشهای صحرایی تاثیری ندارند[۱۶].

تزریق سیستمیک یا مرکزی اپیوئیدها منجر به افزایش سریع پرولاکتین پلاسما می‌گردد[۱۷]، که این افزایش ترشح عمدتاً ناشی از مهار نرونهای دو پامینرژیک Tuberoinfundibular است[۱۶]. کاهش دو پامین در ساقه هیپوفیزی بعد از تزریق هیپوتالاموسی یا محیطی اشکار شده است[۹].



شکل (۱) ساختمان مولکولی مرفین، نالوکسان، دگزامتازون.
اقتباس از Norman A.W. "Hormones" 1987.

امروزه بررسی‌ها نشان می‌دهند که ترشح پرولاکتین از طریق هر دو رسپتور μ و k تنظیم می‌شود[۱۵].

نقش گلوکوکورتیکوئیدها در توقف عمل تولید مثل:

استرس به عنوان یک عامل مختل کننده فعالیت تولید مثلی شناخته شده است. احتمال می‌رود توقف فعالیت تولید مثل در هنگام استرس در اثر ترشح چندین هورمون و عمل آنها (مانند CRH، ACTH، بتاآندورفین و گلوکوکورتیکوئیدها) بر محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گنادی ایجاد شود[۷و۱۸].

گلوکوکورتیکوئیدها ترشح LH را در گونه‌های مختلفی از جمله انسان و موش صحرایی کاهش می‌دهند و همچنین آزادسازی پرولاکتین را مهار می‌کنند[۱۷].

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]

در پژوهش حاضر این مسئله که عمل گلوکوکورتیکوئیدها بر ترشح هورمونهای LH ، FSH و PRL از طریق سیستم اوپیوئیدی میانجی می‌گردد، مورد تحقیق قرار گرفته است. اثر توام مرفین و دگزامتازون، نالوکسان و دگزامتازون بر ترشح هورمونهای LH ، FSH و PRL در موشهای ماده اواریکتومی شده و نیز واکنش متقابل گلوکوکورتیکوئیدها و اوپیوئیدها در تنظیم ترشح هورمونهای فوق‌الذکر مورد بررسی قرار گرفته است.

روشهای تجربی و مواد لازم:

موشهای رات ماده بالغ نژاد Wistar با وزن ۲۵۰ تا ۲۰۰ گرم را انتخاب نموده و در اطاق حیوانات با حرارت کنترل شده ۲ ± ۲۱ درجه سانتی‌گراد و تحت پریود نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند.

در ابتدای امر موشها از نظر سیکل جنسی مورد بررسی قرار گرفتند و منحصراً موشهایی که در مرحله پرواستروس بودند برای جراحی انتخاب گردیدند. تکنیک جراحی بدین صورت می‌باشد که ابتدا موشها را با کتامین هیدروکلراید با دوز ۷۰۰ mg/kg B.W. به صورت تزریق درون صفاقی .i.p بیهوش نموده، برشی به اندازه ۱ سانتیمتر در پوست شکم (کمی پائینتر از آخرین دنده) ایجاد کرده و عضلات را کنار زده تا تخمدان مشخص گردد. پس از خارج نمودن تخمدان‌ها و بعد از استفاده از جنتامایسین، عضلات و پوست شکم را بخیه زده و بدین ترتیب هر دو تخمدان از بدن حیوان خارج می‌شوند. پس از گذشت ۱۵-۱۴ ساعت موشها به ۹ گروه تقسیم شدند:

۱- تزریق cc ۱ مرفین با دوز mg/kg ۵

۲- تزریق cc ۱ مرفین با دوز mg/kg ۲/۵

۳- تزریق cc ۱ نالوکسان با دوز mg/kg ۲

۴- تزریق cc ۱ دگزامتازون با دوز mg/kg ۵ و cc ۱ دگزامتازون با دوز mg/kg ۱

۵- تزریق cc ۱ دگزامتازون با دوز mg/kg ۱

۶- تزریق cc ۱ مرفین با دوز mg/kg ۲/۵ و cc ۱ دگزامتازون با دوز mg/kg ۱

۷- تزریق cc ۱ نالوکسان با دوز mg/kg ۲ و cc ۱ دگزامتازون با دوز mg/kg ۱

۸- تزریق cc ۱ سالین

۹- این گروه موشها تزریقی نداشته و موشهای Intact یا دست نخورده هستند.

تمامی تزریق‌ها به صورت .i.p بوده و ۳۰ دقیقه بعد از تزریق موشها را با کلروفورم بیهوش نموده و از قلب حیوان بوسیله سرنگ cc ۵ خون گرفته و آنگاه لوله آزمایش محتوی خون را در سانتریفوژ با دور ۳۰۰۰ به مدت نیم ساعت قرار داده و سرم خون را جدا و فریز نمودیم برای سنجش هورمونهای LH ، FSH ، PRL از دستور کار مندرج در کیت استفاده نموده و به روش دوپلیکت عمل نمودیم.

(لازم به ذکر است که این بخش از تجربیات، در بخش رادیو ایزوتوپ انستیتومتابولیسم و غدد انجام گرفت).

آنالیز داده‌ها با استفاده از برنامه کامپیوتری:

جهت آنالیز داده‌ها از آنالیز واریانس یک عاملی با تکرار استفاده نموده، نتایج بررسی گردیده و هیستوگرام‌های مورد نیاز را تهیه نمودیم.

ـ نتایج:

نتایج سنجش هورمون LH:

تزریق مرفین با دوز mg/kg ۵ موجب کاهش معنی‌داری در هورمون LH گردید.

تزریق نالوکسان با دوز mg/kg ۲ موجب افزایش معنی‌داری در هورمون LH گردید.

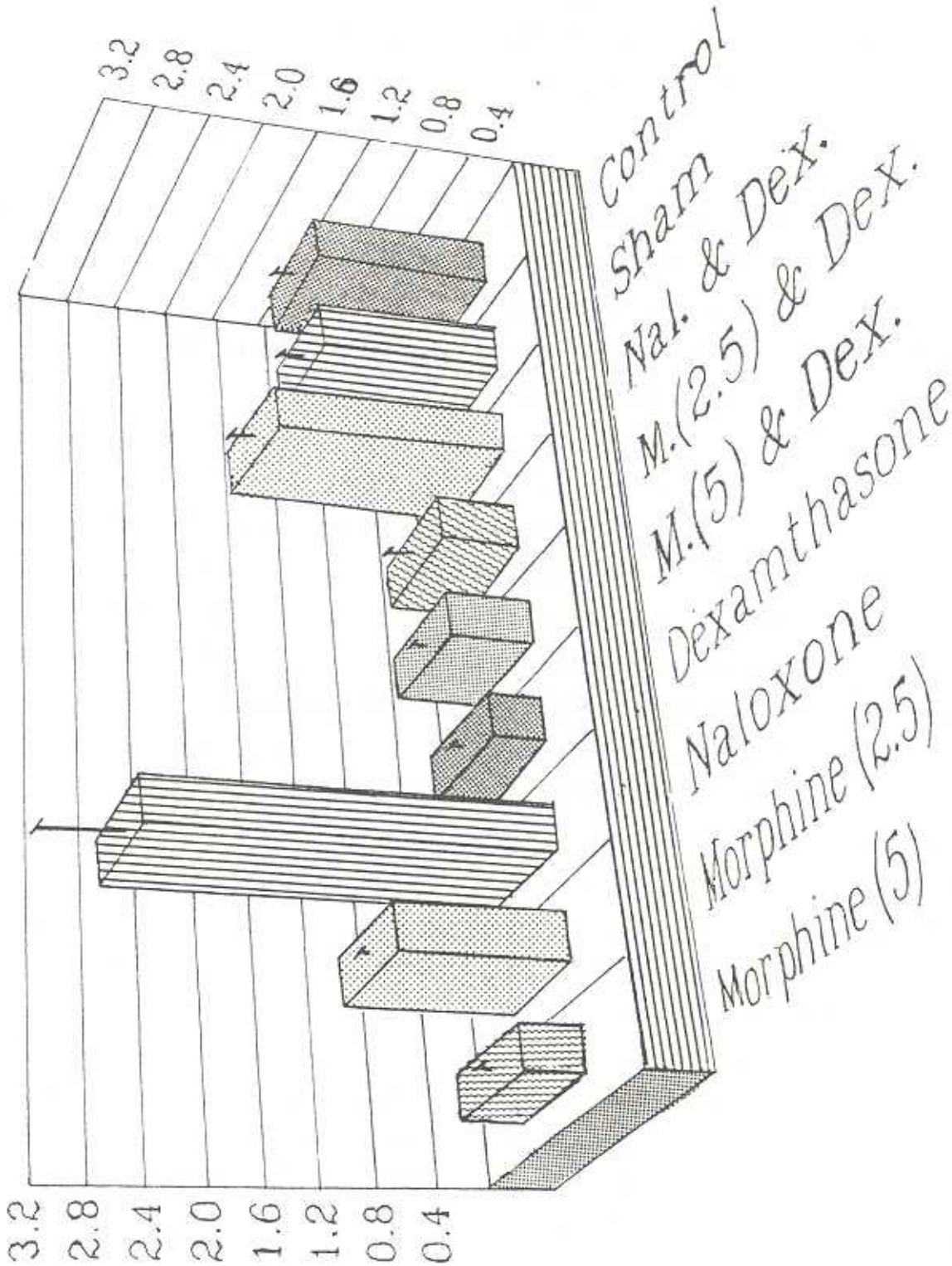
تزریق دگزامتازون با دوز mg/kg ۱ موجب کاهش معنی‌داری در هورمون LH گردید.

تزریق مرفین با دوز mg/kg ۲/۵ و دگزامتازون با دوز mg/kg ۱ موجب کاهش معنی‌داری در هورمون LH گردید.

تزریق مرفین با دوز mg/kg ۵ و دگزامتازون با دوز mg/kg ۱ موجب کاهش معنی‌داری در هورمون LH گردید.

در تزریق مرفین با دوز mg/kg ۲/۵ و هم‌چنین در تزریق توام نالوکسان با دوز mg/kg ۲ و دگزامتازون با دوز mg/kg ۱ اختلاف معنی‌داری در میزان هورمون LH مشاهده نشد. (نمودار ۱)

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]



نمودار ۱-اثر مرفین و دگزامتازون بر سطوح ترشحی LH در گروههای مختلف.

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]

نتایج سنجش هورمون FSH:

تزریق نالوکسان با دوز ۲ mg/kg موجب افزایش معنی‌داری در هورمون FSH گردید.

تزریق نالوکسان با دوز ۲ mg/kg و دگزامتازون ۱ mg/kg موجب افزایش معنی‌داری در هورمون FSH گردید.

در سایر تیمارها اختلاف معنی‌داری مشاهده نگردید. (نمودار ۲)

نتایج سنجش هورمون PRL:

تزریق مرفین با دوز ۵ mg/kg سبب افزایش معنی‌داری در هورمون PRL گردید.

تزریق نالوکسان با دوز ۲ mg/kg سبب کاهش معنی‌داری در هورمون PRL گردید.

تزریق دگزامتازون با دوز ۱ mg/kg سبب کاهش معنی‌داری در هورمون PRL گردید.

تزریق مرفین با دوز ۵ mg/kg و دگزامتازون با دوز ۱ mg/kg سبب افزایش معنی‌داری در هورمون PRL گردید.

تزریق مرفین با دوز ۲/۵ mg/kg و دگزامتازون با دوز ۱ mg/kg سبب کاهش معنی‌داری در هورمون PRL گردید.

تزریق نالوکسان با دوز ۲ mg/kg و دگزامتازون با دوز ۱ mg/kg سبب کاهش معنی‌داری در هورمون پرولاکتین گردید.

در تزریق مرفین با دوز ۲/۵ mg/kg اختلاف معنی‌داری در میزان پلاسمایی پرولاکتین مشاهده نگردید (نمودار ۳).

- بحث و تفسیر:

تجربیات Pfeiffer و همکارانش (۱۹۸۴)[15] نشان داد که اوپیوئیدهای آندوژن در تنظیم بسیاری از اعمال نوروآندوکرین ایفای نقش می‌کنند. در این امر هر سه اوپیوئید آندوژن مشتمل بر (β-اندورفین، انکفالین‌ها و دینورفین) و رسپتورهای اپیوئیدی (o و k و μ) نقش دارند. اوپیوئیدها ترشح برخی هورمونهای هیپوفیز قدامی مانند پرولاکتین (PRL)، آدرنوکورتیکوتروپین (ACTH) و هورمون (GH) را افزایش داده در حالیکه ترشح LH و تیروتروپین (TSH) را در موشها مهار می‌کنند. اوپیوئیدها همچنین در سطح هیپوتالاموس از طریق آزادسازی فاکتورهای آزاد یا مهار کننده هیپوتالاموسی در کنترل فعالیتهای نوروآندوکرین دخالت می‌کنند. در هیپوفیز خلفی مهار مستقیم اوپیوئیدها بر آزادسازی اکسی توسین مشاهده شده است[2].

نتایج تحقیق حاضر در مورد سنجش LH گویای آن است که در موشهای اواریکتومی شده تزریق مرفین با دوز ۵ mg/kg موجب کاهش معنی‌داری در ترشح LH شده در حالیکه تزریق مرفین با دوز پائین‌تر ۲/۵ mg/kg کاهش معنی‌داری در ترشح LH نداشته است. لذا دوز ۵ mg/kg مرفین بر ترشح LH موثر است و دوزهای پائین‌تر از آن بی‌اثر می‌باشند.

همچنین نتایج ما نشان داده است که تزریق نالوکسان موجب افزایش معنی‌داری در سطح ترشح LH گردیده است.

نتایج تحقیق حاضر در مورد تیمار دگزامتازون حاکی از آن است که تزریق دگزامتازون موجب کاهش معنی‌داری در ترشح LH گشته است.

در ابتدا تصور می‌شد که مکان اثر گلوکوکورتیکوئیدها بر ترشح LH سلولهای مترشحه گنادوتروپها باشند ولی بررسیهای Ringstrom در سال ۱۹۸۷[17] نشان داد که کورتیزول از ترشح GnRH جلوگیری کرده و به صورت ثانویه منجر به کاهش سطح رسپتورهای GnRH در هیپوفیز می‌گردد.

با توجه به اینکه کورتیزول میزان رسپتورهای GnRH را کاهش می‌دهد، انتظار می‌رود که پاسخ FSH نیز به GnRH کاهش یابد، اما این مسئله هنوز مشخص نشده است.

نتایج تحقیق حاضر در تیمار مرفین و دگزامتازون حاکی از آن است که تزریق توام مرفین با دوزهای ۲/۵ و ۵ میلی‌گرم با دگزامتازون (۱ mg/kg) موجب کاهش معنی‌داری در ترشح LH گردیده است. ضمناً تزریق توام مرفین ۲/۵ mg/kg و دگزامتازون (۱ mg/kg) موجب کاهش معنی‌داری در ترشح LH شده است. این اثر می‌تواند عمدتاً نتیجه عمل دگزامتازون باشد، زیرا در نتایج تحقیق از آنجائیکه تزریق مرفین ۲/۵ mg/kg به تنهائی روی ترشح LH اثر معنی‌داری نداشته است ولی در تزریق توام نالوکسان و دگزامتازون نتوانسته است اختلاف معنی‌داری در ترشح LH در مقایسه با تیمار کنترل ایجاد کند، لذا این نتایج بیانگر آن است که تزریق نالوکسان، مهار ترشح LH را در نتیجه عمل دگزامتازون حذف کرده و موجب گردیده است که اختلاف معنی‌داری در ترشح LH در این تیمار دیده نشود.

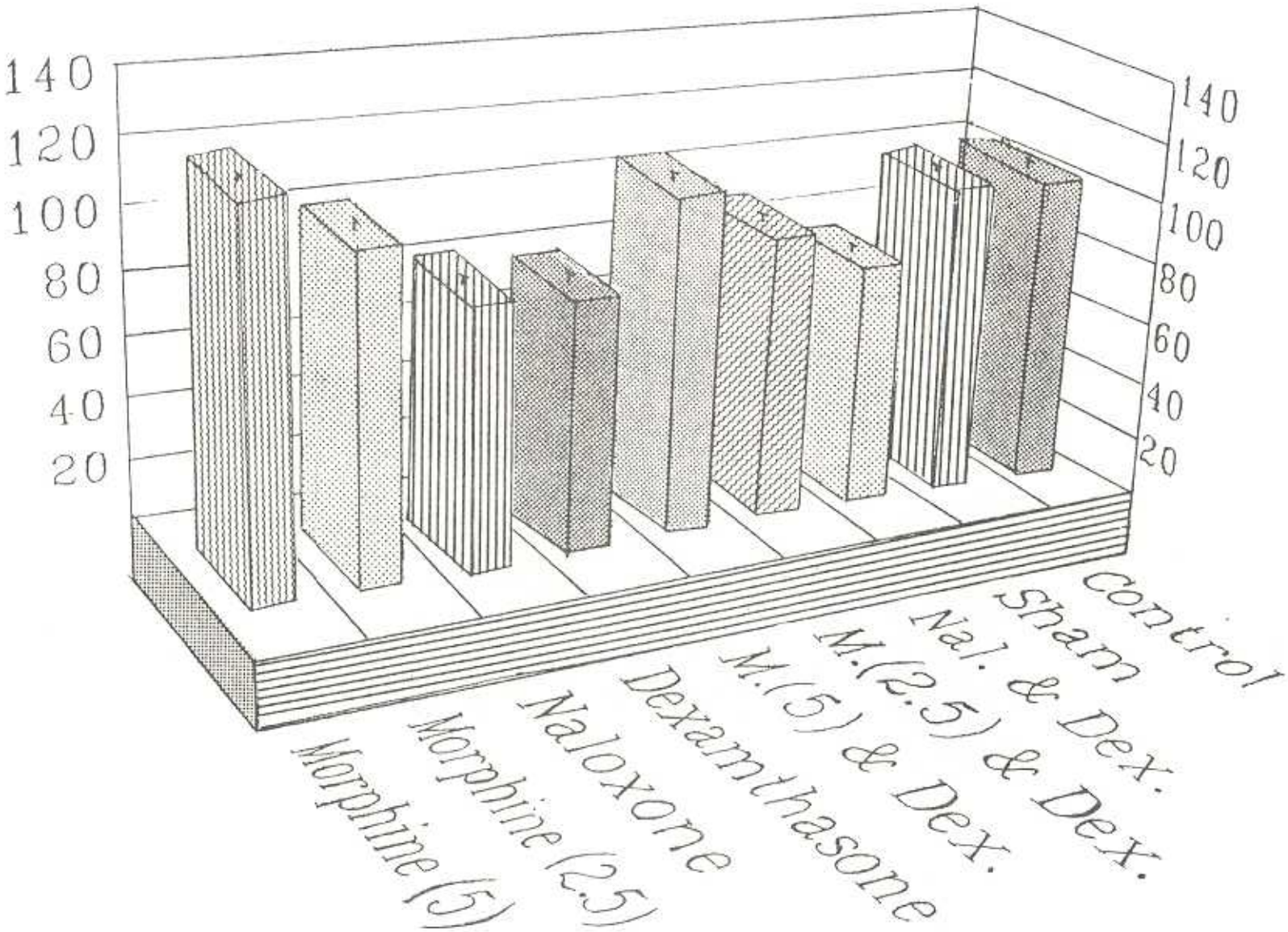
Barbarino. A و همکارانش در سال ۱۹۸۹[2] گزارش نمودند که وضعیت استرس افزایش فعالیت ترشحی کورتیکوتروپ و آدرنال را به دنبال خواهد داشت که نتیجه آن مهار ترشح گناد و تروپینها است که به صورت ثانویه نتیجه ترشح اوپیوئیدهای آندوژن در پاسخ به ترشح CRH آندوژن می‌باشد. مکان واقعی آزاد شدن اوپیوئیدها بعد از تیمار

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]

نمودار ۲-اثر مرفین و دگزامتازون بر سطوح ترشحی FSH در گروههای مختلف.

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]



نمودار ۳ـاثر مرفین و دگزامتازون بر سطوح ترشحی پرولاکتین در گروههای مختلف.

با CRH مشخص نشده است، ولی احتمالاً CRH آزاد شده از هیپوتالاموس موجب مهار ترشح گناد و تروپین‌ها می‌شود و اپیوئیدها اثر CRH را بر ترشح گناد و تروپین‌ها تنظیم می‌کنند.

نتایج تحقیق حاضر حاکی از آن است که تزریق مرفین با دوز ۵ mg/kg و ۲/۵ mg/kg موجب اختلاف معنی‌داری در ترشح FSH نمی‌گردد و تزریق دگزامتازون نیز اختلاف معنی‌داری در ترشح FSH ایجاد نمی‌کند.

نتایج تجربیات ما در مورد هورمون پرولاکتین نشان داد که پپتیدهای اوپیوئیدی و گلوکوکورتیکوئیدها واکنش متقابلی با یکدیگر داشته و نهایتاً هر دو در تنظیم پرولاکتین شرکت می‌کنند. Rabin.D و همکارانش در ۱۹۹۱ نشان دادند که نشاندن دگزامتازون در نزدیکی هسته Arcuate در هیپوفیز با جلوگیری از عمل تحریکی مرفین روی ترشح پرولاکتین موثر بوده در حالیکه نشاندن دگزامتازون در نزدیکی هسته پاراونتریکولار و یا هیپوکامپ تاثیری بر این امر نداشته است، هر چند هیپوکامپ و هسته پاراونتریکولار واجد رسپتورهای گلوکوکورتیکوئیدی بوده[11] و همچنین مکانهای تنظیم فیدبک استروئیدی برای ACTH نیز هستند[12]. مکانیسمی که گلوکوکورتیکوئیدها اثرات آزادکننده اوپیوئیدها و پپتیدهای اوپیوئیدی را بر ترشح پرولاکتین متوقف می‌کنند، هنوز ناشناخته است و این مسئله که آیا گلوکوکورتیکوئیدها می‌توانند فاکتور آزادکننده پرولاکتین را مهار کنند یا خیر مطلبی است که باید روشن شود.

تشکر و سپاسگزاری:

در پایان این مقاله لازم می‌دانیم که از زحمات بی‌دریغ جناب اقای دکتر کاظم پریور دانشیار دانشگاه تربیت معلم تهران که مشاورت این کار تحقیقاتی را بعهده داشته‌اند صمیمانه سپاسگزاری نمائیم.

References

1. Barb c. R.; kraeling R. R.; Rampacek G. B.; Fonds E. S.; Kiser T. E. Inhibition of Ovulation and LH secretion in the gilt after treatment with ACTH or Hidrocortisone. Journal of Reproduction and Fertility 64:85-92; 1982.
2. Barbarino A.; Marinis L.; Tofani A. Corticotropin - Releasing Hormone Inhibition of Gonadotropin Release and the effect of Opioid Blockade. J. Clin Endocrinol. Metab. 68:523-528,1989.
3. Bhanot R.; wilkinson M. Opioidergic control of gonadotropin secretion during the puberty in the rat. Endocrinol. 113:596-603; 1983.
4. Bicknell R. J.; Leng G. Endogenous opiates regulate oxytocin but not vasopressin release from the neurohypophysis. Nature 298:161-162; 1982.
5. Bruni J. F.; Van Vugt D.; Mashall S.; Meites. J. Effects of naloxone & Morphine and methioine enkephalin on serum PRL, LH, FSH, TSH and GH. Life Sci 21:461-466; 1977.
6. Cicero T. J.; Schainker B. A.; Meyer E. R. Endogenous opioids participate in the regulation of the hypothalamic - pituitary - luteinizing hormone axis and testosterone negative feed back control of luteinizing hormone. Endocrinology 104:1286-1291; 1979.
7. Fekete M. I. K.; Kanicska B.; Szentendrei B.; Stark E. Loss of sensivity to morphine induced by prolonged ACTH treatment. Pharmacol. Biochem. Behav 20:879-882; 1984.
8. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therpeutics: 491-500; 1985.
9. Hasking J. T.; Gudelsky G. A.; Moss R. L.; Porter J. G. Ionophoresis of morphine into the arcuate nucleus. Effects on dopamine concentrations in the hypophyseal portal plasma and serum prolactin concentrations. Endocrinol. 108:797-771; 1981.
10. Kalra S. P; Kalra P. S. opioid-adrenergic-steriod connection in regulation of luteinizing hormone secretion in the rat. Neuroendocrinology 30:418-426; 1984.
11. Kloet de E. R.; Reul J. M. H. M. Feedback action and tonic influence of corticotrophin on brain function: a concept arising from heterogenity of brain receptor system. Psychoneuroendocrinology 12:85-105;1987.
12. Kovacs K. J.; Makara G. B. Corticosterone and dexanethasone act at different brain sites to inhibit adrenalectomy-induced adrenocorticotrophin hypersecretion. Brain Research 474:205-218; 1988.
13. Martin w. N. Multiple opioid receptors. life Sci. 28 (14): 1547-1554; 1981.
14. Patton. fuchs, Hille, scher, steiner: A textbook of physiology. W. B. saunders Int Ed. 1989.
15. Pfeiffer A.; Herz A. Endocrine actions of opioids. Horm. Metab. Res. 16: 386-397; 1984.
16. Pfeiffer D. G.; Pfeiffer A. Opiate suppression of LH secretion involves central receptors different from those mediating opiate effects on prolactin secretion. J. Endocrinol. 114: 469-476; 1987.
17. Rabin. D.Jahnsan, at al. Glucocorticoids inhibit E_2 mediated uterine growth. Biol. Rep. 42: 78-80, 1990.
18. Ringstrom S. J.; Schwartz N. B. Differential effect of Glucocorticoids on synthesis and secretion of Luteinizing Hormone (LH) and Follicle Stimulating Hormone (FSH). J. Steriod Biochem. Vol 27, NO. 1-3: 625-630; 1987.
19. Rivier C.; Rivier J.; Vale W. Stress-induced inhibitional reproduction functions, Ralo of endogenous corticotropin releasing factor. Science 231: 607-609; 1986.

[Downloaded from ndea10.khu.ac.ir on 2024-11-13]