

## بررسی تأثیر TRH و Methyl-TRH بر فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز گناد (H.P.G)

مهدی رهنما\*، شهربانو عریان\*\*، کاظم پریور\*\*

### خلاصه:

در تحقیق حاضر اثرات TRH (هورمون آزادکننده تیروتروپین) و آنالوگ آن Methyl-TRH<sup>(1)</sup> بر فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد<sup>(2)</sup> (H.P.G) در موشهای Rat نر بالغ مورد بررسی قرار گرفت. TRH و Methyl-TRH با دوزهای  $10-5-1 \mu\text{g}/\mu\text{l}$  بصورت درون بطنی (i.c.v) تزریق گردیده و سپس نمونه‌های خونی تهیه و سنجش هورمونهای FSH, LH و تستوسترون سرم خون به روش رادیوایمونواسی (RIA) انجام پذیرفت. نتایج حاصله نشان داد که به دنبال تزریق TRH, Methyl-TRH تغییرات معنی‌داری بین سطوح هورمونی LH و تستوسترون گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل و sham (گروه دریافت‌کننده A.C.S.F بصورت i.c.v) ملاحظه می‌گردد ( $P < 0/05$ )، ولی تغییر معنی‌داری بین سطوح هورمونی FSH گروه تجربی در مقایسه با گروههای کنترل و sham ملاحظه نمی‌گردد.

از آنجائیکه میانکشی بین محورها در هیپوتالاموس از طریق واسطه‌گری مجموعه‌ای از نوروترانسمیترها صورت می‌پذیرد، لذا تصور می‌شود که TRH از طریق فعال نمودن سیستم‌های نوروترانسمیتری بر محور (H.P.G) و یا عبارتی بر ترشح GnRH تأثیر نموده باشد. بواسطه اینکه توانایی GnRH در تحریک ترشح LH چندین برابر بیشتر از توانایی GnRH در تحریک ترشح FSH است لذا می‌توان توضیح داد که چرا تزریق TRH قادر به افزایش FSH در حدی که باعث افزایش LH شده، نگردیده است.

واژه‌های کلیدی: ایران، زنجان، دانشگاه آزاد اسلامی، TRH، Methyl-TRH، GnRH

### مقدمه:

TRH یک تری‌پپتید آمیدی با وزن مولکولی ۳۶۲ دالتون می‌باشد و شامل سه اسید آمینه حلقوی به نامهای اسید گلوتامیک، هیستیدین و پرولین است (شکل ۱-۱). هر دو N-terminal حلقوی (PGlu) و (NH<sub>2</sub>)terminal برای اتصال و عملکرد TRH ضروری هستند (۲).

TRH بدو صورت در بافتها و خون تجزیه می‌شود:

TRH اولین هورمون هیپوتالاموسی است که از نظر شیمیایی شناسایی و سنتز گردیده‌است. اولین بار TRH در سال ۱۹۵۰ در طی مطالعات فیزیولوژیک مشخص گردید و بسیاری از محققین برای جدا نمودن آن کوشش کردند و در نهایت در سال ۱۹۶۹ بوسیله دو گروه از پژوهشگران به سرپرستی Roger G و Schally A. شناسایی شد که بعداً آنها موفق به دریافت جایزه نوبل شدند (۱).

\* اساتید گروه زیست شناسی، دانشگاه تربیت معلم تهران.

\*\* عضو هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد زنجان.

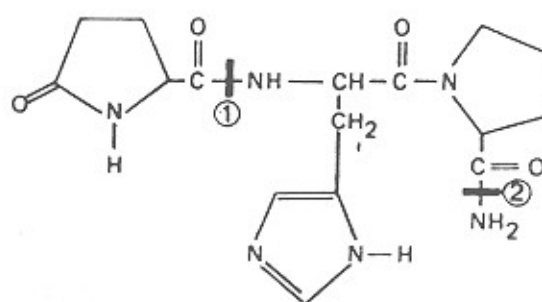
آمین بیوژنیک که بعنوان نوروترانسمیتر در این ناحیه عمل می‌کنند، تنظیم می‌شود. همچنین کنترل نورونهای TRH هیپوفیزیوتروپیک بوسیله تعدادی از نوروترانسمیترها در پایانه‌های عصبی که هسته پاراونتریکولار را عصب‌دهی می‌نمایند صورت می‌پذیرد که یکی از آنها که اخیراً مشخص گردیده نوروپپتید Y (N.P.Y) می‌باشد. مطالعات با میکروسکوپ الکترونی نشان دهنده سیناپس پایانه‌های عصبی نورونهای محتوی (N.P.Y) با دندریت‌ها و پریکاریونهای نورونهای TRH در هسته پاراونتریکولار می‌باشد (۸).

علاوه بر وجود TRH در سیستم توپرواینفاندیبولار، TRH همچنین در ساختمانهای دیگری که به تنظیم هیپوفیز قدامی ارتباطی ندارند، نیز یافت می‌شود که این ساختمانها عبارتند از پیاز بویایی، قشر مخ، مغز میانی، نخاع، لوزالمعده، روده و... (۹).

محققین مختلفی گزارش کرده‌اند که واکنش ایمنی TRH (IR-TRH) را می‌توان در خارج از هیپوتالاموس مغز Rat ملاحظه نمود. سطوح TRH در بخشهای مختلف مغز، بجز TRH هیپوتالاموس، بوسیله ارتباطات عصبی بین هیپوتالاموس و مراکز بالای مغز تحت تأثیر قرار می‌گیرد. محققین دریافته‌اند که میزان TRH موجود در بافت هیپوتالاموس بعد از ایزوله شدن هیپوتالاموس از طریق جراحی، کاهش یافته و به ۷۶٪ می‌رسد و تغییرات معنی داری در محتویات TRH ناحیه Septum, Preoptic، آمیگدالها، هسته دم‌دار، بصل النخاع و پل مغزی بدنبال قطع ورودیهای هیپوتالاموسی صورت نمی‌گیرد. بنابراین TRH خارج هیپوتالاموسی از آکسونهایی که از هیپوتالاموس منشأ می‌گیرند، مشتق نمی‌گردند (۳).

۱- تبدیل TRH به deamido TRH که توسط آنزیم TRH-deamidase صورت می‌گیرد.

۲- تبدیل TRH به دی‌پپتید (His-proNH<sub>2</sub>) که توسط آنزیم پیروگلوتامات آمینوپپتیداز صورت می‌گیرد. شکل (۱-۱) این دی‌پپتید خودبخود حلقوی شده و تشکیل هستیدیل - پرولین دی‌کتویی پرازین (DKP) را می‌دهد. (۳)



شکل (۱-۱): ساختمان هورمون آزادکننده تیروتروپین. تجزیه متابولیک در سایت شماره ۱ توسط آنزیم پیروگلوتامات آمینوپپتیداز و در سایت ۲ توسط آنزیم TRH-deamidase صورت می‌پذیرد. (۴)

نورونهای حاوی TRH از سیستم توپرواینفاندیبولار سرچشمه می‌گیرند، مخصوصاً گروهی از سلولها که در هسته پاراونتریکولار قرار دارند. ناحیه‌ای که تخریب آن باعث کاهش TSH می‌شود و مقدار TRH رادر (Median Eminence) M.E نیز کاهش می‌دهد (۵). قطع نورونهای ورودی به M.E باعث بلوکه شدن ریتم سیرکادیان TSH (۶) و پاسخ ترشحی TSH به سرمایی گردد (۷).

سلولهای محتوی TRH در نواحی که به مقدار زیاد بوسیله فیبرهای عصبی کاتکولامینرژیک عصب‌دهی شده‌اند، قرار دارند. ارتباط فوق از این نظر مهم می‌باشد که تصور می‌گردد ترشح TRH بوسیله چندین

- ۱ - دستگاه استریوتاکسی مخصوص رت، ساخت داخل کشور با همکاری دانشگاه علوم پزشکی اهواز.
- ۲ - ابزار مختلف جراحی، انواع مته‌های دندانپزشکی، انواع سرنگ‌های انسولینی یکبار مصرف و سوزنهای ۲۳ و ۳۰ گیج برای کاشت کانول بداخل مغز (Guide cannula).
- ۳ - داروی بیهوشی شامل کتامین و دیازپام (بصورت ترکیب).

#### ب - مواد و وسایل مورد استفاده جهت تزریق داخل بطنی:

- ۱ - هورمون آزادکننده تیروپ (TRH)، با فرمول PGlu-His-Proamide از شرکت سیگما.
  - ۲ - Methyl-TRH با فرمول PGlu-Methyl-His Proamide از شرکت سیگما.
  - ۳ - مایع مغزی نخاعی مصنوعی (ACSF).
  - ۴ - سرنگ‌های میکرولیتری شیشه‌ای هاملتون، لوله‌های پلی اتیلن، سوزنهای ظریف دندانپزشکی.
- #### ج - مواد و وسایل مورد استفاده در مطالعات کانول‌گذاری و سنجش‌های هورمونی:
- ۱ - کیت‌های هورمونی FSH, LH و تستوسترون شامل محلولهای استاندارد، ید رادیواکتیو، آنتی‌بادی و بافر شستشو، خریداری شده از شرکت کاوشیار.
  - ۲ - دستگاه شمارش‌گر اشعه گاما مدل Clinigama 1272.

#### د - روش اجرا:

حیوانات مورد استفاده موشهای صحرایی نر بالغ (Rat) از نژاد Wistar بودند که سن آنها در زمان انجام آزمایش ۳-۲/۵ ماه و وزن تقریبی آنها ۳۰۰-۲۵۰ گرم بود و در شرایط طبیعی از نظر درجه حرارت، تغذیه و نور نگهداری می‌شدند. ۱۲ ساعت قبل از عمل جراحی،

TRH سنتتیک دارای خواص تنظیم‌کننده دما است. تزریق TRH به CNS موش خرما، آن به خواب زمستانی می‌رود و باعث بازگشت دما به حالت قبل از خواب شده و بطور کامل آنرا بیدار می‌کند (۱۰). یکی از نقشهای فیزیولوژیک TRH اثر آن بر ترشح هورمون رشد در مهره داران میباشد. TRH این اثر فیزیولوژیک خود را بوسیله اتصال به رسپتورهای اختصاصی خود در غشاء سوماتوتروپ‌ها و تیروتروپ‌ها اعمال می‌نماید.

مدارک وجود دارد دال بر اینکه TRH بر روی Turnover یا فعالیت تعدادی از نوروترانسمیترها شامل دوپامین (۱۱) گلو تامات (۱۲) استیل کولین (۱۳)، نوراپی نفرین (۱۴) و سروتونین (۱۵) تأثیر می‌گذارد. می‌توان گفت که در مکانهای CNS و PNS، TRH فقط بر روی یکی از سیستمهای نوروترانسمیتری اثر می‌کند. بعنوان مثال در کورتکس مغز، TRH نورونهایی را که گلو تامات ترشح می‌کنند تحریک می‌نماید ولی بر روی نورونهایی که استیل کولین ترشح می‌کنند اثر ندارد. اثرات TRH بر تنظیم دما احتمالاً از طریق واکنش با نور اپی نفرین مرکزی است، در صورتیکه اثر بر فعالیت حرکتی ممکن است در ارتباط با سلولهای عصبی دوپامینرژیک در Nucleus accumbens باشد (۱۴).

#### مواد و روشها:

مواد و وسایلی که در این تحقیق مورد استفاده قرار گرفتند بر اساس کاربرد و اهمیت آنها در مراحل مختلف پروژه عبارتند از:

الف - مواد و وسایل مورد استفاده در عمل جراحی و کانول‌گذاری:

TRH، حیوانات در مدت ۵ ثانیه گردن زده می شدند و خون بدن آنها در لوله آزمایش جمع می گردید، سپس بدقت جداسازی سرم صورت می گرفت و با استفاده از روش سنجش رادیوایمونواسی (RIA) غلظت هورمونهای FSH, LH و تستوسترون در نمونه های تجربی و گروه کنترل و شاهد (Sham) اندازه گیری می شد و آنالیز آماری صورت می گرفت.

### نتایج:

نتایج بدست آمده بدنبال تزریق درون بطنی TRH با مقادیر  $(\mu\text{g}/\mu\text{l})$  ۱-۵-۱۰ بر فعالیت محور H.P.G نشان می دهد که میزان LH و تستوسترون در گروه های تجربی افزایش معنی داری ( $P < 0.05$ ) نسبت به گروه کنترل (بدون کاشت کانول) و گروه شاهد (با کاشت کانول و تزریق ACSF بداخل بطن) نشان می دهد، ولی اختلاف معنی داری در میزان FSH مشاهده نمی گردد. همچنین نتایج حاصل از تزریق درون بطنی متیل TRH مشابه تزریق TRH بوده و در ضمن اثرات آن قویتر می باشد.

### بحث و نتیجه گیری:

هورمون آزادکننده تیروتروپین (TRH) یکی از مواد شیمیائی مهم در مغز بوده که علاوه بر اثرات هیپوفیزیوتروپیکی و رهاسازی تیروتروپین (TSH) بر بسیاری از فعالیت های مغز و محورهای هورمونی و رفتارهای مختلف تأثیر می گذارد. اساسی ترین نقش TRH تنظیم ترشح TSH از هیپوفیز قدامی می باشد با این حال نقش TRH در رهائی هورمون رشد و پرولاکتین و تأثیر آن بر سایر محورهای هورمونی واجد اهمیت است. TRH باعث رهائی GH در محیطهای

حیوانات از دسترسی به غذای فشرده محروم می شدند، تا تنظیم داروی بیهوشی دقیق صورت بگیرد و نیز از مرگ و میر ناشی از عملکرد نادرست دارو به علت پر بودن دستگاه گوارش جلوگیری شود. عمل جراحی و کاشت کانول راهنما بر اساس جدول ارائه شده در اطلس استرئوتاکسی برای نژادهای مختلف موش صحرایی طی چند مرحله صورت می گرفت:

- ۱- بیهوش کردن حیوان.
  - ۲- سوار کردن حیوان بر روی دستگاه استرئوتاکسی.
  - ۳- شکاف دادن پوست سر و نمایان شدن نقاط لامبدا و برگما.
  - ۴- عملیات مربوط به مکان یابی کاشت کانول راهنما.
  - ۵- کاشت و تثبیت کانول راهنما در سطح جمجمه.
  - ۶- گذراندن دوره نقاهت.
  - ۷- تزریق هورمون و دارو با استفاده از سرنگ هامپلتون و لوله پلی اتیلنی و کانول ۳/۵ میلی متر که از سر سوزن G ۳۰ تهیه شده بود.
- حیوانات بر اساس آزمایش قسمت های مختلف تحقیق به گروه های زیر تقسیم می شدند:

- ۱- گروه کنترل بدون کاشت کانول.
  - ۲- گروه شاهد (sham) با کاشت کانول و تزریق ACSF بداخل بطن.
  - ۳- گروه دریافت کننده TRH به دو صورت مرکزی (i.c.v) شامل سه زیر گروه که مقادیر  $(\mu\text{g}/\mu\text{l})$  ۱-۵-۱۰، TRH دریافت می کردند.
  - ۴- گروه دریافت کننده Methyl-TRH به صورت مرکزی (i.c.v) شامل سه زیر گروه که مقادیر  $(\mu\text{g}/\mu\text{l})$  ۱-۵-۱۰ متیل TRH دریافت می کردند.
- ۳۰-۱۵ دقیقه بعد از عمل تزریق داخل بطنی

طریق مستقیماً بر هیپوفیز قدامی اثر نمایند. Kamberi. و همکارانش در سال ۱۹۷۰ با تزریق آگونیست‌های دوپامین، نوراپی نفرین و سروتونین به مدت ۳۰ دقیقه هیچ اثری از عمل این نوروترانسمیترها بر ترشح LH ملاحظه نکردند. (۲۰) این تحقیق نشان می‌دهد که نوروترانسمیترهای فوق بر هیپوفیز اثر نمی‌نمایند. بنابراین فرض دوم که TRH از طریق فعال کردن سیستم‌های نوروترانسمیتری بر گنادوتروپها اثر می‌کند نیز منتفی می‌گردد.

۳- فرض سوم اینست که TRH از طریق تأثیر بر نورونهای هیپوتالاموسی محتوی GnRH بر روی گنادوتروپهای هیپوفیزی اعمال اثر نماید. اغلب نورونهای که عملکرد آندوکروینی را تنظیم می‌کنند بنظر می‌رسد که به هیپوتالاموس متکی و وابسته باشند. مدارک مسجلی وجود دارد که سنتز و آزاد شدن هورمونهای آزادکننده هیپوتالاموسی بوسیله سیستم‌های نوروترانسمیتری مختلف تنظیم می‌شود و بویژه نورونهای مونوآمینرژیک از این نظر حائز اهمیت هستند. نورونهای محتوی GnRH در بخشهایی از هیپوتالاموس قدامی، preoptic area و septal complex گسترده شده‌اند ولی این نورونها در هیچ مکانی، تجمعی بعنوان هسته را نمی‌دهند. همچنین برخی از نورونهای GnRH در مکانهای دیگری از مغز قرار گرفته‌اند، که انشعابات به رگهای باب هیپوفیزی می‌فرستند، بنابراین تنظیم عملکرد غده هیپوفیز توسط GnRH، تحت کنترل بیش از یک سیستم نورونی است، ضمناً تمام فیبرهای محتوی GnRH به سیستم باب هیپوفیزی منشعب نمی‌گردند (۲۱). و نوروترانسمیترهای درگیر در این ارتباطات سیناپسی هنوز بطور کامل مشخص نشده‌اند ولی سیناپسهای

in vivo و in vitro از سوماتوتروپها می‌گردد. ضمناً TRH این اثر خود را از طریق فعال کردن راه فسفاتیدیل اینوزیتول - پروتئین کیناز C اعمال می‌کند (۱۶).

برای افزایش میزان LH و تستوسترون سرم بدنبال تزریق TRH چندین فرض می‌توان تصور نمود که ذیلاً مورد بررسی قرار می‌گیرند.

۱- همانگونه که TRH با اثر بر سلولهای تیروتروپ هیپوفیز قدامی باعث ترشح TSH می‌گردد (۱۷) و یا با اثر مستقیم بر هیپوفیز ترشح پرولاکتین را تحریک می‌نماید (۱۸) فرض می‌گردد که TRH بتواند با تأثیر مستقیم بر سلولهای گنادوتروپ هیپوفیز قدامی باعث ترشح LH گردد، که متعاقباً LH نیز با تأثیر بر سلولهای لایدیک بیضه میزان تستوسترون را افزایش دهد.

TRH قادر به تحریک ترشح LH و FSH در بخشهای (Fractions) مملو از گنادوتروپها که ۱۵ درصد تیروتروپ دارند، نمی‌باشد. در محیط محتوی گنادوتروپها و لاکتوتروپها TRH، آزاد شدن پرولاکتین را تحریک می‌کند ولی اثری بر رهاشدن LH ندارد (۱۹).

بنابراین اثر مستقیم TRH بر گنادوتروپها دور از دسترس می‌باشد.

۲- فرض دوم اینست که TRH با اثر بر سیستم‌های نوروترانسمیتری و فعال کردن آنها، بر گنادوتروپهای هیپوفیز قدامی تأثیر می‌گذارد. برای مشخص کردن این مسئله که آیا فعال شدن سیستم‌های نوروترانسمیتری بواسطه تزریق TRH بر گنادوتروپهای هیپوفیز قدامی اثر می‌نماید، بایستی از طریق کانول در سیستم پورتال (سیستم باب هیپوتالاموسی-هیپوفیزی) نوروترانسمیترهای مختلف را تزریق نمود تا از این

افزایش حاد LH پلاسمار در رت‌ها و میمون‌ها تحریک می‌نماید (۲۸) و بنظر می‌رسد که اثر عمده GABA مهار ترشح LH باشد. نتیجه قاطعی در رابطه با اثر سیستم کولینرژیک در ترشح گنادوتروپها وجود ندارد و مشاهداتی که نشان دهنده نقش استیل‌کولین در ترشح گنادوتروپها در انسان باشد دیده نمی‌شود. تعدادی از اعمال TRH توسط سیستم نورآدرنژیک میانجیگری می‌شود. در میان نورونهای مونوآمینرژیک، نورونهای نورآدرنژیک ممکن است بیشترین حساسیت را نسبت به TRH داشته باشند (۲۹).

بر پایه مطالعات Huseman و همکارانش در سال ۱۹۸۰ بر روی جوندگان، مشخص گردید که نورونهای محتوی اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین بطور مشخصی نقش تسهیل‌کننده‌ای را در اجازه به نورونهای محتوی GnRH برای تهیه و ترشح محتویات خود اعمال می‌کنند (۲۳).

با توجه به نتایج تحقیق حاضر و یافته‌های سایر محققین تصویری منطقی از چگونگی اثر TRH بر فعالیت محور هیپوتالاموس - هیپوفیز - گناد بدین صورت بوجود می‌آید که با تزریق TRH، این ماده بر نورونهای نورآدرنژیک موجود در لوکوس سرولئوس اثر کرده و از طریق مسیرهای  $\alpha_1$  - آدرنژیک نورونهای محتوی GnRH را فعال نموده و با افزایش میزان GnRH متعاقباً گنادوتروپها نیز افزایش می‌یابند، که افزایش ترشح LH باعث افزایش میزان تستوسترون می‌گردد. در اینجا لازم است این مسئله نیز توضیح داده شود که چرا با تزریق TRH مقادیر LH و تستوسترون افزایش معنی داری در مقایسه با گروه کنترل نشان داده اند ولی مقدار FSH با وجود افزایش آن در مقایسه با گروه کنترل معنی دار نبوده است. این مسئله را می‌توان به

محتوی سروتونین، اپی‌نفرین، دوپامین و GABA مشخص گردیده است که نورونهای محتوی GnRH را تحت تأثیر قرار می‌دهند (۲۱). و ناحیه‌ای که نوروترانسمیترها بر روی آن عمل می‌کنند بیشتر جسم سلولی نورونهای پپتیدرژیک می‌باشند. غلظت مونوآمینهای مثل دوپامین، نوراپی‌نفرین و سروتونین در هیپوتالاموس بیشتر از سایر نواحی مغز است و تصور می‌شود که نوروترانسمیترهای مونوآمین بعنوان آخرین ارتباط بین سلولهای عصبی و سلولهای ترشح‌کننده هورمون در هیپوتالاموس عمل نمایند. دوپامین و آگونیست‌های دوپامین هیچگونه نقش تحریکی (۲۲)، مهاری (۲۳) و یا هیچ اثری (۲۴) بر ترشح گنادوتروپها ندارند، باینحال چنین در نظر گرفته می‌شود که دوپامین یک نقش مهاری بر نورونهای ایجاد کننده GnRH دارد که بوسیله Overlap قابل توجه بین پایانه نورونهای GnRH و نورونهای دوپامینرژیک در median eminence (M.E) پیشنهاد می‌گردد (۲۵).

اثر مهاری سروتونین (5-HT) بر ترشح LH در ناحیه Medial basal هیپوتالاموس و اثر تحریکی یا تسهیل‌کنندگی آن در ناحیه Preoptic anterior هیپوتالاموس صورت می‌گیرد (۲۶).

هیستامین دارای اثر تحریکی در ترشح LH در رت‌های ماده می‌باشد ولی بر ترشح FSH اثری ندارد. در انسان هیستامین بر ترشح پایه LH و FSH تأثیری ندارد، اما پاسخ LH به GnRH را در مردها افزایش می‌دهد. عملکرد هیستامین بر روی هیپوتالاموس اتفاق می‌افتد زیرا ترشح LH از بافتهای کشت شده هیپوفیز را فقط می‌تواند در حضور بافتهای هیپوتالاموسی انجام دهد (۲۷).

مطالعات in vivo نشان می‌دهد که گلو تامات

باعث افزایش LH شده نگردیده است . در اینجا لازم است به بررسی این مسئله بپردازیم : که چرا تزریق درون بطنی Methyl-TRH پادوزهای مختلف (۱۰، ۵، ۱) میکروگرم بر میکرولیتر، باعث افزایش معنی دار در ترشح گنادوتروپ ها تستوسترون در مقایسه با گروه کنترل (بدون کاشتن کانول) و گروه شاهد (با کاشتن کانول و تزریق ACSF بداخل بطن) گردیده و ضمناً اثر آن قویتر از TRH می باشد .

سه آنزیم ، پپتید TRH را تجزیه می کنند که عبارتند از پیروگلوتامات آمینوپپتیداز II و I که هر دو اتصال پیروگلوتامیل - هیستیدیل را می شکنند ، و پرولیل اندوپپتیداز که پایانه آمیدی گروه پرولین را هیدرولیز می کند (۳۲) . بنابراین با توجه به تجزیه سریع TRH، معمولاً از آنالوگهای آن همانند متیل - TRH استفاده می کنند که در مقابل آنزیم ها مقاوم ترند و اثر آنها نیز قویتر از TRH می باشد .

این صورت توجه نمود که هر چند GnRH ترشح LH و FSH را هم در محیط *in vivo* و هم در محیط *in vitro* تحریک می نماید ، با وجود این ، تعدادی از وضعیت های فیزیولوژیکی و پاتوفیزیولوژیکی وجود دارند که در آنها الگوهای ترشحی این دو گنادوتروپ بطور مشخصی با هم اختلاف نشان می دهند . در مطالعاتی که رسپتورهای GnRH بطور حادی بوسیله آنتاگونیست های آن بلوکه می شوند ، ملاحظه می گردد که میزان LH 80 تا 90 درصد کاهش می یابد و میزان کاهش FSH 40 تا 60 درصد می باشد که این مسئله پیشنهاد می نماید که ممکن است فاکتورهای علاوه بر GnRH مسئول کنترل حاد ترشح FSH باشند (۳۰) .

در ضمن توانائی GnRH در تحریک ترشح LH چندین برابر بیشتر از توانائی GnRH در تحریک ترشح FSH می باشد. بنابراین می توان توضیح داد که چرا تزریق TRH قادر به افزایش FSH در حدی که

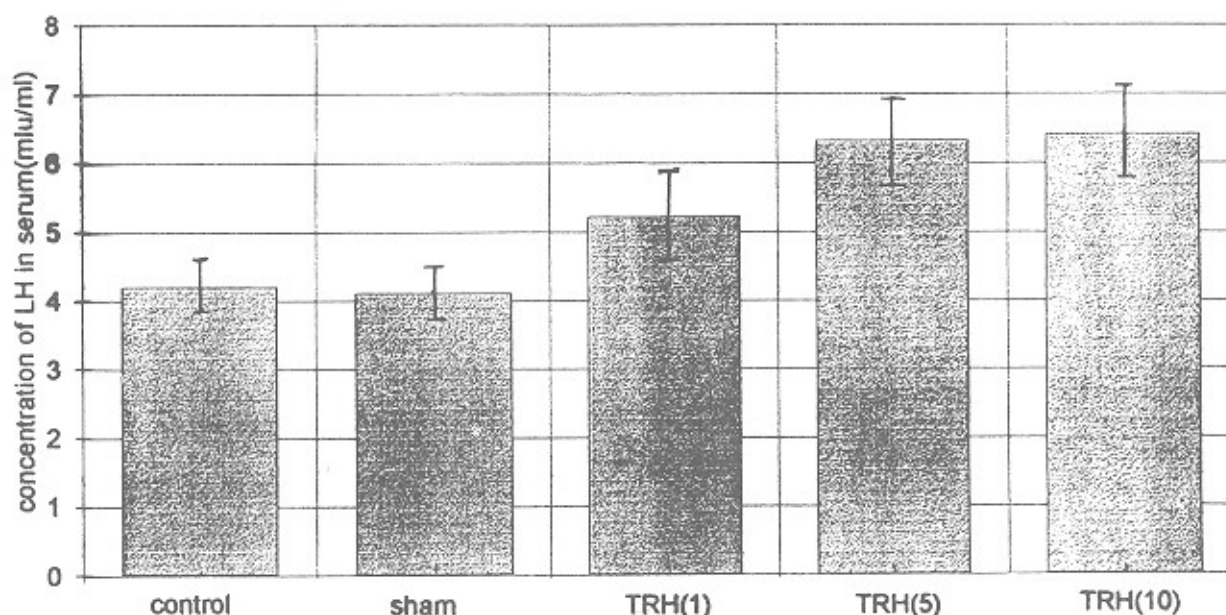


Figure 1 : Effect of i.c.v. administration of TRH in different doses on concentration of LH in serum.

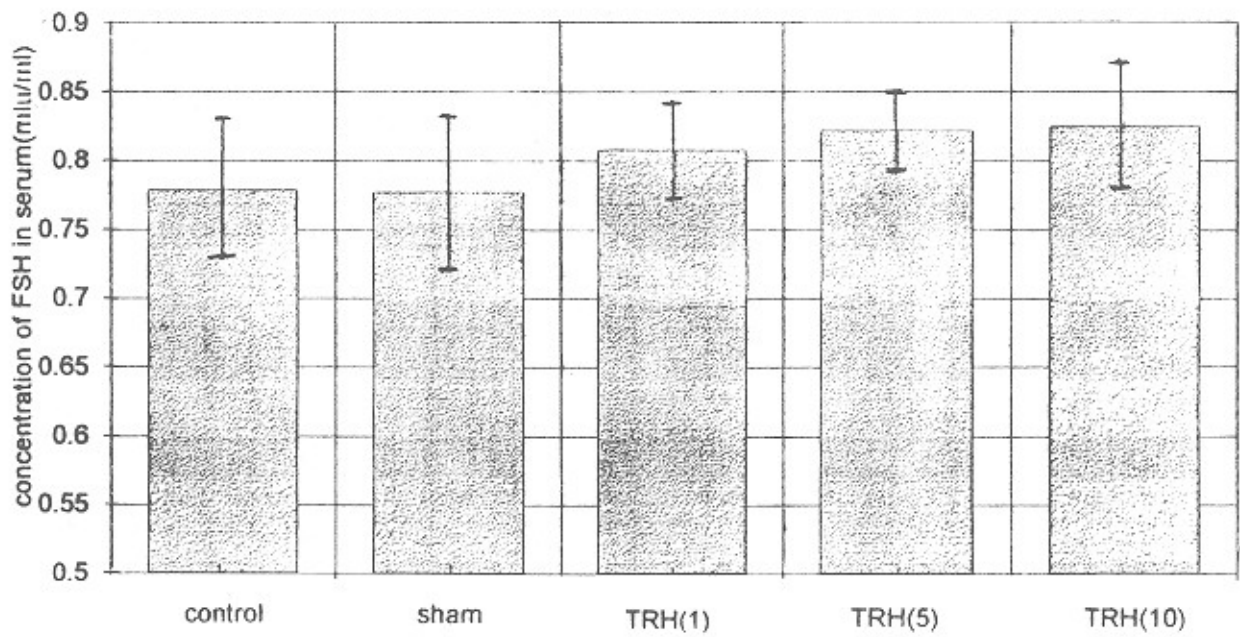


Figure 2 : Effect of i.c.v. administration of TRH in different doses on concentration of FSH in serum.

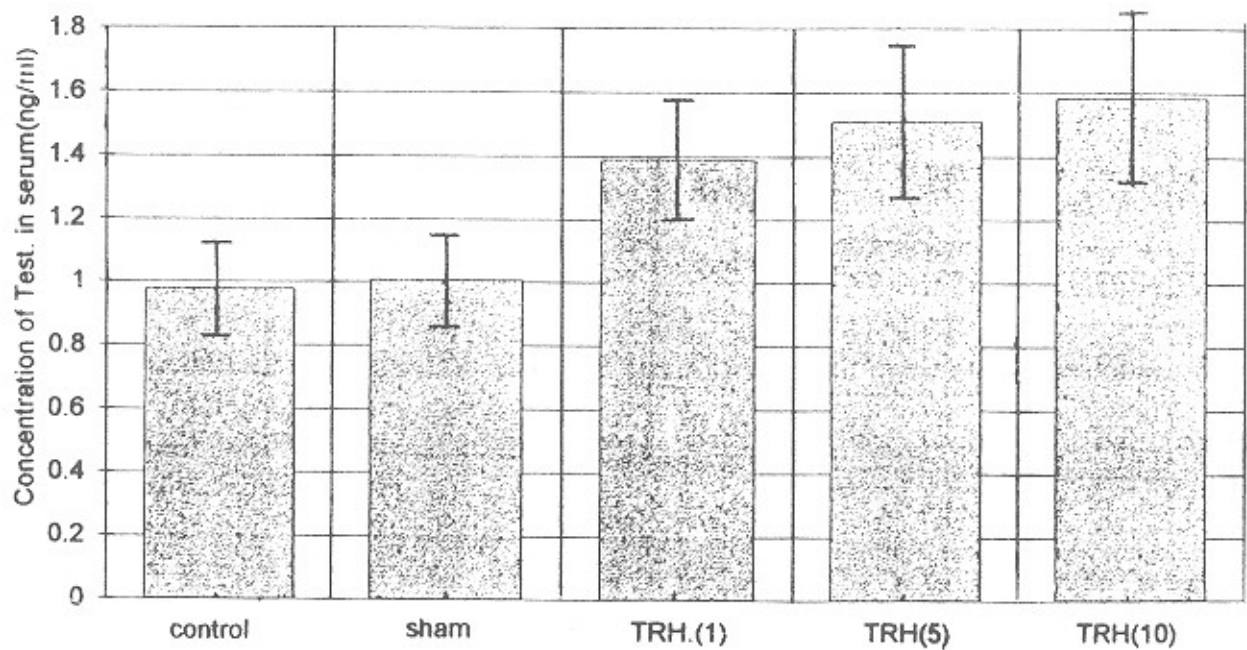


Figure 3 : Effect of i.c.v. administration of TRH in different doses on concentration of testosterone in serum.

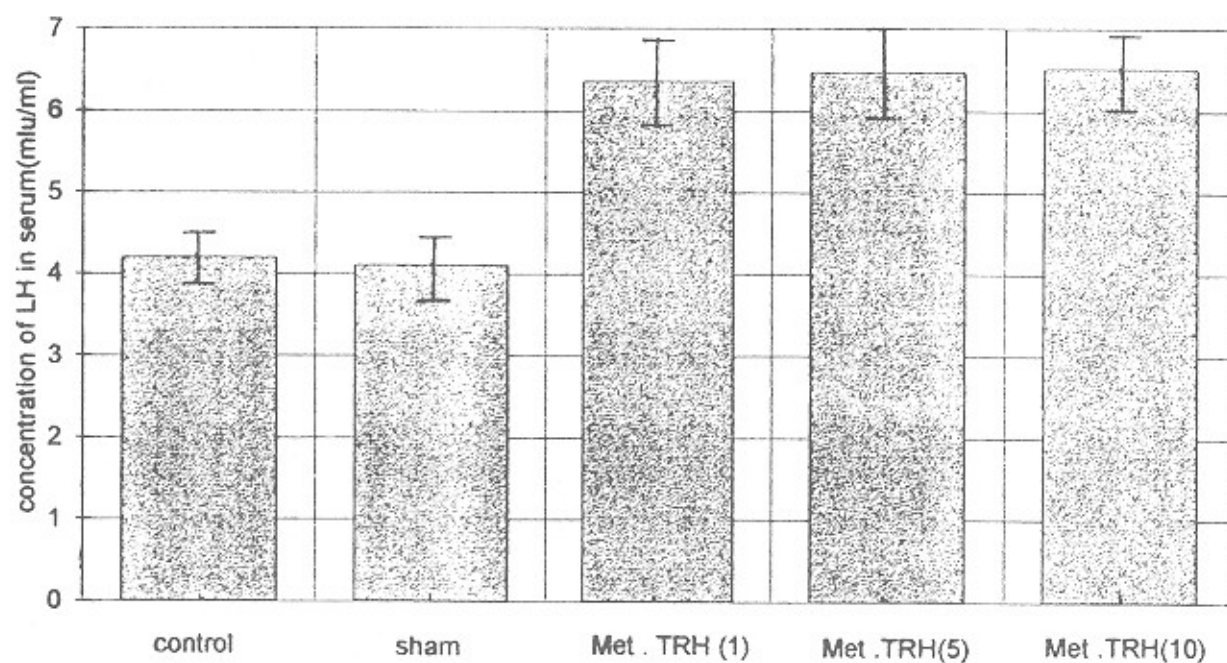


Figure 4 : Effect of i.c.v. administration of Met-TRH in different doses on concentration of LH in serum.

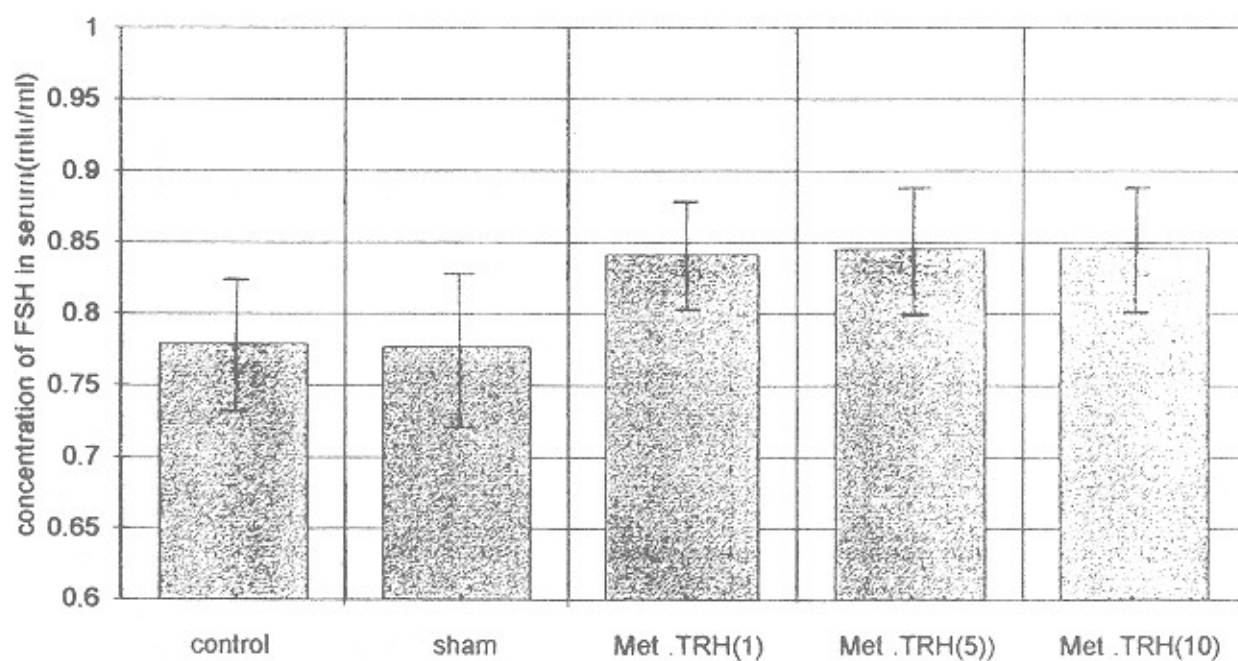


Figure 5 : Effect of i.c.v. administration of Met-TRH in different doses on concentration of FSH in serum.

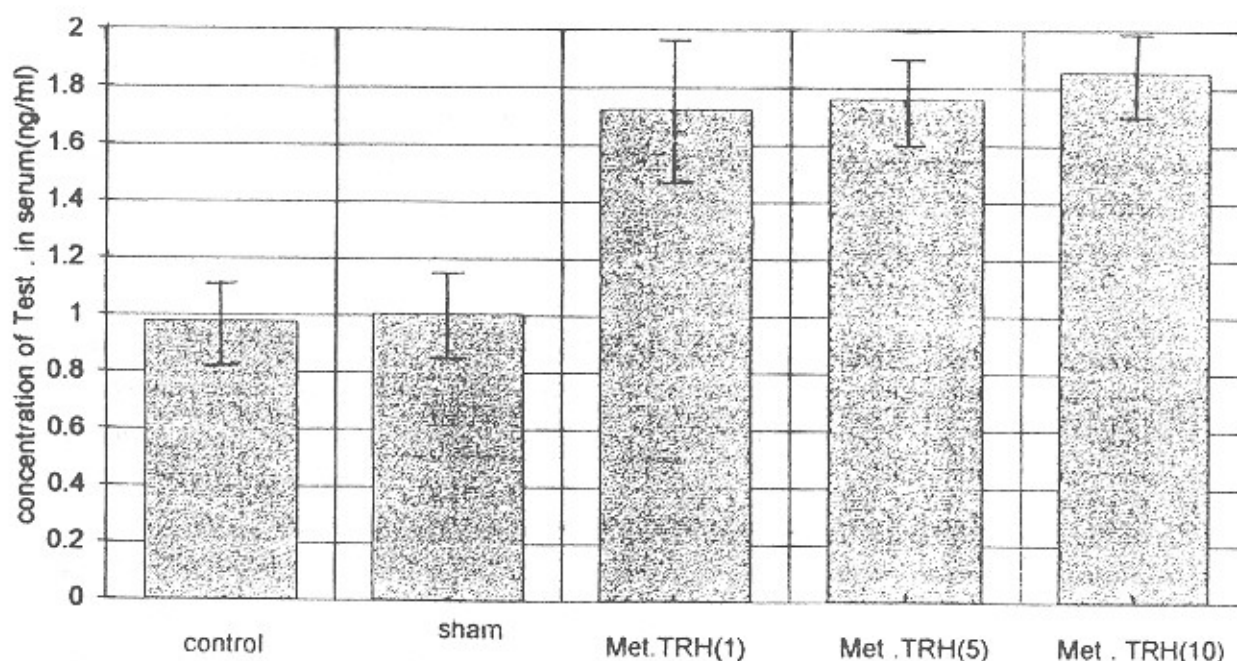


Figure 6 : Effect of i.c.v. administration of Met-TRH in different doses on concentration of testosterone in serum.

- 1- SCHALLY AV. Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland: Its implications for the control of reproductive processes. (1978) Science 202: 18-28.
- 2- LECHAN R.M., TONI R. (1992) Thyrotropin releasing hormone neuronal system in the central nervous system. In Nemeroff, C.B. (Ed) (1992).
- 3- INGBAR S.H., BRAVERMAN L.E., et.al (1986) The Thyroid. J.B. Lippincott Company.
- 4- SCANLON M.F (1989) The thyroid: A fundamental and clinical Text, Philadelphia, JB Lippincott, 230 - 256
- 5- PALKOVITS M., ESKAY RL., BROWNSTEIN MJ. (1982) The course of thyrotropin-releasing hormone fibers to the median eminence in rats. Endocrinology 110: 1526-1528.
- 6- FUKUDA H., GREER MA. (1975) The effect of basal hypothalamic deafferentiation in the nocturnal rhythm of plasma TRH. Endocrinology 97: 749 - 752.

کتابنامه :

- 7- HEFCO E., KRULICH L., ASCHENBRENNER JE. Effect of hypothalamic deafferentation on the secretion of thyrotropin during thyroid blockade and exposure to cold in the rat. Endocrinology, (1975) 97: 1185.
- 8- LEGRADI. G, LECHAN. R.M The arcuate nucleus is the major source for neuropeptide Y - innervation of thyrotropin-releasing hormone neurons in the paraventricular nucleus. Endocrinology. (1998) 139 (7): 3262 - 3269.
- 9- ENGLER D., SCANLON M., JACKSON IMD. Thyrotropin-releasing hormone in the systemic circulation of the neonatal rat is derived from the pancreas and other extraneural tissues. J. Clin. Invest. (1981) 67: 800 - 805.
- 10- STANTON TL., WINOKUR A., BECKMAN AL. (1980) Reversal of natural CNS depression by

- TRH action in the hippocampus. *Brain Res.* 181: 470-475.
- 11- SHAPIRO LM., BOWES GM., VAUCHAN PFT. (1980) Effect of melanostatin and thyroliberin on the biosynthesis and release of dopamine by rat brain striatal p2 fraction. *Life sci.* 27: 2099-2108.
  - 12- RENAUD LP., BLUME HW., PITMAN QL., et. al. (1979) Thyrotropin - releasing hormon.
  - 13- MALTRE - SORENSSEN D., WOOD PL., CHENEY DL., COSTA E. (1978) Modulation of the turnover rate of acetylcholine in rat brain by intraventricular injections of thyrotropin - releasing hormone, somatostatin, neurotensin, and angiotensin II. *J. Neurochem.* 31: 685-691.
  - 14- DESILES M., PUECH AJ., RIPS R. (1980) Involvement of central adrenoceptor system in antidepressant potentiation of hyperthermia induced by thyrotropin releasing hormone. *Br. J. pharmacol.* 69:163 - 166.
  - 15- HEFCO E., KRULICH L., ASCHENBRENNER JE. (1975) Effect of hypothalamic deafferentation on the secretion of thyrotropin during thyroid blockade and exposure to cold in the rat. *Endocrinology* 97: 1185.
  - 16- HANEW K., UTSUMI A., et.al (1998) Secretory mechanisms of growth hormone (GH) - releasing peptide, GH - releasing hormone, and thyrotropin - releasing hormone - induced GH releasing in patients with acromegaly. *Journal of clinical Endocrinology and Metabolism.* 83 (10): 3578 - 3583.
  - 17- MORLEY JE., LEVIN SR., PEHLEVANIAN M., et. al (1979) The effects of thyrotropin - releasing hormone on the endocrine pancreas. *Endocrinology* 104: 137-139.
  - 18- OHTA H., KATO Y., et.al (1985) Central inhibitory action of TRH on prolactin secretion in the rat. *proc. soc. Ext. Biol. Med.* 179: 9-12.
  - 19- DENEFF C., ANDRIES M. (1983) Evidence for paracrine interaction between Gonadotrophs and lactotrophs in pituitary cell aggregates. *Endocrinology* 112: 813.
  - 20- KAMBERI I.A., MICAL R.S., PORTER J.C. (1970) Effect of anterior pituitary perfusion and intraventricular injection of catecholamines and indoleamines on LH release. *Endocrinology* 87: 1.
  - 21- DEGROOT L.J. (1995) *Endocrinology* vol.1. W.B. saunders company.
  - 22- FUXE K., LOFTSTROM A., HOKFELT T., et. al (1978) Influence of central catecholamines on LHRH - Containing pathway. *Clin. obstet. Gynecol.* 5: 251.
  - 23- HUSEMAN C.A., KUGLER J.A., SCHNEIDER I.G. (1980) Mechanism of dopaminergic suppression of gonadotropin secretion in men. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 51: 209.
  - 24- EVANS WS., ROGOL AD., et.al (1980) Dopaminergic mechanisms and LH secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 50: 106.
  - 25- LESCH K.P., POTEN B., STOHNLE K. (1990) Corticotropin and cortisol secretion after central 5-HT receptor activation: Effects of 5-HT receptor and B - adrenoceptor antagonists. *J. clin. Endocrinol. Metab.* 70: 670 - 674.
  - 26- MULLER E.E., NISTICO G. (1989) *Brian Messengers and the pituitary.* San Diego, Academic press.

- 27- KNIGGE U., WARBERG J. (1991) *The role of histamine in the neuroendocrine regulation of pituitary hormone secretion. Acta. endocrinol.* 124: 609 - 619.
- 28- GAY VI., PLANT TM. (1987) *N - methyl-D,L, aspartate elicits hypothalamic GnRH release in prepubertal male rhesus monkeys. Endocrinology* 120: 2289 - 2296.
- 29- HEAL D.J., STOODLEY N., et.al (1987) *Behavioural and biochemical evidence for the release of noradrenaline in mouse brain by TRH and some of its biologically stable analogues. Neurpharmacology* 26: 313.
- 30- 335.
- 31- SAFRAN M., WU C.F., et.al. (1984) *The pharmacokinetics of TRH and deamido - TRH in the rat. Endocrinology* 115: 1031 - 1037.
- 32- CRUZ C., CHARLI J.L., et.al (1991) *Neuronal localization of pyroglutamate aminopeptidase II in primary cultures of fetal mouse brain. J. Neurochem.* 56: 1594 - 1601.