مجله‌دانشکده‌پزشکی‌تهران
شماره۱ـ ۲ فروردین واردیبهت ۱۳۶۵صفحه ۲۹

ریتم‌های بیولوژی و غده اپی‌فیز

دکتر علی صادقی‌لویه

از مدتها قبل انسان شاهد فنومنهای ریتمی متعدد بوده‌است . فعالیتهای‌ریتمی‌که‌دارای‌یک‌دوره‌ٔ ۲۴ ساعته‌اند ریتم‌های سیرکادین (Circadien)نامیده می‌شوند . ریتم‌های کمتر از ۲۰ ساعت " Infradien " و ریتم‌های بیشتراز۲۸ساعت " Ultradien" نامیده شده‌اند (۸) .

بسیاری‌از رفتارهای‌موجودات‌زنده باتغییرات‌ریتمی شبانه‌روزی همزمان شده‌اند . موش صحرائی حیوانی است روزخواب که‌بخش عمده‌ای از دورهٔ‌روزانه را در خواب است باین‌ترتیب ریتم شبانه‌روزی بیداری دراین حیوان با انواع شب‌خواب مانندانسان متفاوت‌است . امروزه‌به‌تجربه‌مشاهده شده است که با نورانی کردن محیط‌زندگی در شب و تاریک کردن آن در روز ، ریتم‌های فوق وارونه می‌شوند ، برعکس ریتم شبانه‌روزی حرارت بدن در موش صحرائی به‌هنگامیکه این حیوان در روشنائی یا تاریکی ممتد قرار می‌گیرد حذف می‌شوداما ریتم‌شبانه‌روزی حرارت‌کبد درموش‌صحرائی مستقل از فعالیت نور و حالت تغذیه‌ای بوده و یک‌ریتم آندروژن دارد (۱۲) .

ترشحات‌هورمونی مانند گونادوتروپین‌ها ، هورمون نمو و هورمونهای غدد فوق کلیوی نیز ریتم‌های‌سیرکادین و حتی اولترادین نشان‌می‌دهند . همینطوربسیاری‌از آنزیمها ومیران‌گلیکوژن کبدی ریتم سیرکادین نشان‌می‌دهند (۲۱) . در دستگاه گوارش عمل ترانزیت روده و دفع موش‌صحرائی درطول۲۴ ساعت ثابت‌نیست یعنی‌در روز تقریباً "هیچ‌است ، و تولید اسیدهای صفراوی کبد در شب افزایش می‌یابد (۴) . درمورد جذب روده‌ای ، انتقال فعال گلوکز و هیستیدین و انتقال‌چربی ، ویتامین‌هاوکلسیم دارای ریتم‌های سیرکادین هستندوهمینطور فعالیت بسیاری از آنزیمهای داخلی سلولی آنتروسیت ریتم سیرکادین دارند (۲۲) .

گرچه ریتم‌های‌اولترادین کمتر مطالعه شده‌اند اما از ریتم‌های هفتگی تغییر وزن و مصرف غذا و ترشح ادرار در موش‌صحرائی ، ریتم‌های‌ماهیانه ترانزیت روده‌ای‌کلسیم در قورباغه ،ریتم‌های‌فصلی‌جذب‌روده‌ای‌مایعات‌درموش‌صحرائی و ریتم‌های‌سالیانه‌غلظت بعضی‌از ترکیبات‌کبدی باحداکثر آن در تابستان و حداقل آن در زمستان ، نتایجی در دست است (۲۴) .

مکانیسم‌هائی که تمام این‌ریتم‌ها را سبب می‌شوند و کلا" ساعت ارگانیسم گفته شده ، بدقت شناخته نشده‌اند . اما مطالعات انجام شده ، محققان‌را باین فکر واداشته است که‌این‌موضوع مربوط به‌پدیده‌های‌پیچیده‌ای است‌که‌می‌تواند از نوع مولکولی ، سلولی ، نوروآندروکرین خواه آندروژن و خواه‌اگزوژن‌باشد (۲۳) . و سه‌فرضیه‌زیر برپایهٔ‌این‌مطالعات پیشنهاد شده است :

۱ ـ فرضیه " کنترل اگزوژن فاکتورها " مانند : نور ، حرارت و فاکتورهای جغرافیائی .

۲ ـ فرضیه " مولکولهای کوچک " باین‌معنی که وقتی پراکندگی‌داخل‌سلولی‌مولکولها تغییر می‌یابد و با تغییرات موقتی‌خصوصیت غشاءها ،نفوذپذیری‌یونی‌آنرا تغییرمی‌دهد ، این مولکولها اجبارا" وارد ریتم سیرکادین می‌شوند .

۳ ـ فرضیه "توسان سازان" که می‌توانند بایکدیگر کوپلاژ شوند .

---

* دانشیار گروه فیزیولوژی ـ دانشکده پزشکی ـ دانشگاه تهران .

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

تاءثیر فاکتورهای اگزوژن ، خصوصا" نور ، بیشتر مورد مطالعه قرار گرفته‌است . Bunning عقیده دارد که موجودات زنده درطول یک شبانه‌روز دارای یک ریتم حساسیت به‌نور هستند ، بنابراین بطور دوره‌ای واجد یک ریتم غیرحساسیت به‌نور نیز هستند . دراینصورت اثر نور در یک تواتر نور و تاریکی تابع همان دوره حساسیت نوری مربوط به‌ریتم سیرکادین خواهد بود (۲) . این نظریه اکنون توسط محققین مورد تاءیید قرار گرفته است .

معذالک بعضی از تحقیقات نشان می‌دهند که ریتم روشنائی همیشه اثرمستقیم ندارد ، بلکه موجب آداپتاسیون نوسان‌سازهای آندروژن می‌شود (۱۴) . و همینطور در غیاب تواتر منظم نور و تاریکی بسیاری از ریتم‌ها شکسته می‌شوند نظیر حذف ریتم‌های هیپوفیزی و گنادها و افزایش ADH و کاهش مصرف‌آب در نور ممتد . می‌دانیم که نور از راه عصب بینائی اثر می‌گذارد . پس از قطع ارتباط بین کیاسما اپتیک و هیپوتالاموس ، موش صحرائی دائما" بطور غیرفعال باقی می‌ماند (۱۸) . بنابراین هیپوتلاموس بعنوان یک مولد داخلی اعمال ریتمیک مورد توجه قرار گرفته‌است . نشان داده‌اند که اندازه هسته‌ها و هستک‌های مربوط به‌نورونهای سوپرا اپتیک درموشهای صحرائی که تحت تاءثیر نورممتد قرارگرفته‌بودند ، افزایش یافته‌است . از سوی دیگر بافتهای روده‌ای و مغزی که درمحیط کشت قرارداشتند اگرتحت تاءثیرتابش نور یا تاریکی ممتد قرارگیرند به‌یک اندازه سروتونین تولید نمی‌کنند . این موضوع نشان می‌دهدکه نور یا تاریکی ممتد متابولیسم سروتونین را در حالت In-Vivo تغییر می‌دهند اما این تغییر توسط مکانیسم های هومئوستازی سرپوش گذاشته می‌شود (۵) .

تعدادزیادی از ریتم های سیرکادین بنحوانکارناپذیری توسط غده‌ای بنام غده پینه‌آل یا غده اپی‌فیز کنترل می‌شود که‌خود این غده نیز درفعالیت سروتونین سازی تغییراتی ایجاد می‌کندوهماهنگ‌کننده‌عمده دراین عمل نورمحیط است (۲۱) .

غده پینه‌آل از ارگانهائی است که تا قبل از بیست سال اخیر کمتر مطالعه شده‌است . در سال ۱۹۵۹ LERNER و همکارانش هورمون ملاتونین را از غده‌ٔ پینه‌آل گاوی استخراج کردند و کمی بعد نشان داده شد که ملاتونین با چه مکانیسم بیوشیمیائی در پینه‌آلوسیت‌ها سنتز می‌شود . مطالعات بعداز این تاریخ در این زمینه بسیار متعدد است (۱۱) .

آناتومی :

در منطقه اپیتالامیک که بخش فوقانی بطن سوم را تشکیل می‌دهد ، غده پینه‌آل روی شیاری که دوبرجستگی قدامی تکمه‌های چهارگانه را از هم جدا می‌کند قرار گرفته است . قاعده اپی‌فیز با یک بن‌بست دهلیزی شامل دوچین فوقانی و تحتانی گود شده است . چین تحتانی ، غده اپی‌فیز را به‌بام تنگنای سیلویوس مربوط می‌کند . این چین حاوی رابط سفید خلفی است که بطور عرضی بین لایه‌های اپتیک قرار دارد . ازانتهای جانبی چین فوقانی ، پایه‌های قدامی غده پینه‌آل بوجودآمده‌اند . پایه‌های قدا می پینه‌آل محتوی هسته‌های هابنولا است که در جلوی پینه‌آل توسط رابط هابنولا بهم مربوط می‌شوند . پایه‌های میانی و تحتانی اپی‌فیز کوچکاند و به‌لایه‌های اپتیک مربوط می‌شوند .

اپی‌فیز قسمتی از سیستم لمبیک است و باهیپوتالاموس ، سیستم هیپوکامپیک آمیگدالی و نوروکورتیکوسفالیک در ارتباط است . پینه‌آل با تشکیلات هابنولی که اطلاعات رینانسفالی بویائی دریافت می‌کند ارتباط مستقیم دارد .

غده پینه‌آل یک عصب‌گیری مرکزی دارد که از ساقه این غده می‌گذرد و عمده‌ترین این عصب‌گیری از هابنولا حاصل می‌شود . رشته‌های آوران این غده که از عقدهٔ گردنی فوقانی منشاء می‌گیرند ، منحصرا" آدرنرژیک‌اند . فیبرهای پس‌عقده‌ای این اعصاب که ازطریق دوعصب کونارین به‌غده می‌رسند ، قبل‌از نفوذ در قطب دمی این غده باهم متحد می‌شوند . این رشته‌ها به‌پینه‌آلوسیت‌ها ختم می‌شوند .

غده پینه‌آل توسط یک کپسول پیوندی پایه احاطه شده است . از این کپسول لایه‌هائی جدامی‌شود که پارانشیم غده را به‌لوبولهائی تقسیم می‌کند . تشکیلات عروقی – عصبی از این لایه‌ها می‌گذرند . عروق‌خونی پینه‌آل بسیار غنی و جریان خون آن نسبت به‌جثه از غده دیگر آندوکرین بیشتراست .

پینه‌آلوسیت‌ها سلولهای طویل یاچندضلعی هستند و سیتوپلاسم همهٔ آنها بطورظریفی دانه‌دار (گرانوله) ومحتوی یک دستگاه گلژی بسیارتوسعه‌یافته و تعدادی میتوکندری‌است .

پینه‌آلوسیت‌ها به‌دودسته تیره‌وروشن تقسیم می‌شوند . سلولهای تیره اساسا" دراطراف مویرگهای خونی پراکنده‌اند ومحتوی تعدادزیادی ذرات گلیکوژن وگرانولهای پیگمانته‌اند . این سلولها سرشار از وزیکولهای خاکستری رنگ‌اند . سلولهای

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

تیره دارای دنباله‌های‌طویلی هستندکه بین سلولهای‌روش پراکنده‌اند . سلولهای‌روشن‌علاوه‌براین‌دنباله‌ها پریکاریون نیز دارند (۲۰) . پیشنهاد شده است که پینه‌آلوسیت های روشن پیشتازی‌را سنتزمی‌کنند که‌در فضای‌خارج‌سلولی آزاد می‌گردد . این پیشتاز توسط سلولهای تیره جذب و در آنها به‌فرآورده‌های اختصاصی غده تبدیل می‌شود .

بیوشیمی و فیزیولوژی :

غده پینه‌آل یک متابولیسم بیوشیمیائی وانرژتیک بسیار عمده دارد . این‌عضو محتوی‌تعدادی آمین‌های‌بیوژن مانند هیستامین ، کاته‌کولامین‌ها و آندولامین‌ها است . عمده‌ترین‌کاته‌کولامین‌های‌آن‌نورآدرنالین‌است‌که‌بطورمخصوص در فیبرهای سمپاتیک مربوط به‌این غده یافت می‌شود . در اپی‌فیز بسیاری از پستانداران ، پینه‌آلوسیت‌ها محتوی سروتونین‌اند که Axelrod آنرایک‌ماده‌بینابینی در سنتز اندولامین اپی‌فیز می‌داند (۱) . سوبسترای اصلی اپن سری از سنتز اندولامین‌ها تریپتوفان است‌که از عروق خون گرفته می‌شودوبکمک آنزیمهای‌مختلف اپی‌فیزی در واکنشهای‌سنتز اندولامین‌ها وارد و سرانجام به‌ملاتونین تبدیل می‌شود .

درغده‌پینه‌آل نور موجب‌تغییرپتانسیل‌عمل‌می‌شود ومیزان‌سروتونین درطول یک‌سیکل شبانه‌روزی تغییر می‌کند ، بطوریکه‌میزان‌سروتونین درهنگام روز بحداکثر و بهنگام شب به‌حداقل می‌رسد و برعکس است درمورد ملاتونین . غلظت ملاتونین سرم بسیار پائین است بااین‌وجود این غلظت در شب بطور مشخصی افزایش می‌یابد (۲۱) .

آنزیمهای‌مسئول‌سنتز ملاتونین‌دراپی‌فیزیک‌فعالیت دوره‌ای سیرکادین ازخود نشان‌می‌دهند . این ریتم فعالیت توسط نور محیط کنترل‌می‌شودبطوریکه‌فعالیت‌هیدروکسی O ، متیل ترانسفراز HIOMT درحیوانی که تحت‌تاءثیر تاریکی ممتد قرارگیرد افزایش و درحیوانی که تحت‌تاءثیر نور ثابت قرار گیرد کاهش‌می‌یابد (۱) . سروتونین N استیل ترانسفراز " SNAT " ، آنزیم دیگری‌که‌سروتونین‌را به‌ملاتونین‌تبدیل می‌کند بافعالیت‌شبانه ۳۰ تا ۷۰ بار بیشتراز فعالیت روزانه دارای ریتم مشابه است . باجابجا کردن سیکل نور ، فعالیت این آنزیم نیز معکوس می‌شود (۳) .

تاءثیر نور بر مورفولوژی ، وزن غده که در طول شبانه‌روز تغییرمی‌کند نیز مطالعه‌شده‌است بطوریکه وزن‌غده ، وزیکولهای‌پینه‌آلوسیت‌ها و محتوای‌گلیکوژن آن ازسیکل‌نوری تبعیت می‌کنند (۱۰) .

میزان‌نور آدرنالین‌غده‌اپی‌فیز یک ریتم سیرکادین مشخص در موش‌صحرائی نشان داده است . مکانیسم‌هائی که برآن پایه آزاد شدن نور آدرنالین از رشته‌های پس عقده‌ای سمپاتیک‌سنتزملاتونین‌را تشدید می‌کندبااستفاده‌ازتریپتوفان نشاندار و تبدیل‌آن به‌سروتونین و ملاتونین در کشت بافتی موردبررسی قرار گرفته است‌اثرنورآدرنالین‌توسط وقفه دهنده‌های‌بتارسپتور مانندپروپرانولول‌تائید شده‌است (۱) .

اثر کاته‌کولامین‌ها برروی آنزیمهای غده با واسطه " AMP" حلقوی صورت می‌گیرد . AMP حلقوی سنتز " RNA " پیک را افزایش می‌دهد و اثر آنرا در سطح ریبوزوم‌ها بمنظور سنتزپروتئین‌های‌آنزیمی تشدید می‌کند ، اما گیرنده‌های بتا آدرنرژیک‌غده پینه‌آل یک‌ریتم حساسیت شبانه‌روزی نشان می‌دهند بطوریکه این حساسیت در پایان دوره نوری ده‌بار بیشتر از پایان دوره تاریکی است (۱۹) . فعالیت COMT در غده پینه‌آل نیز دارای ریتمی است که در روز بیشتر از هنگام شب است .

سیستم سمپاتیک که اطلاعات نوری را به‌غده پینه‌آل می‌رساند ، یک‌تحریک‌نوری آن تواتر فعالیت الکتریکی غده را کم می‌کند . حذف‌اطلاعات‌نوری بکمک کور کردن حیوان یا قرار دادن آن در تاریکی و یا تخریب اعصاب بینائی ریتم شبانه‌روزی سنتز ملاتونین را از بین نمی‌برد برعکس برداشتن‌هسته‌سوپراکیاسماتیک‌هیپوتالاموس ریتم SNAT را حذف می‌کند (۱۵) . بنابراین ، این‌هسته‌بعنوان‌مولدمرکزی ریتم‌ها شناخته‌شده‌است‌وانتقال‌تحریکات‌نوری‌به‌هیپوتالاموس برای‌پاسخ‌های‌مناسب‌نوری‌وریتم‌های‌سیرکادین‌ضروری‌است .

ارتباط با غدد درون‌ریز :

نقش فیزیولوژیک ملاتونین اگزوژن برروی حیوانات پینه‌آلکتومی شده‌یاحیواناتی‌که‌تحت‌تاءثیر نورممتدبوده‌اند موردمطالعه‌قرارگرفته‌است .ازروی‌این‌مطالعات‌چنین‌برمی‌آید که‌ملاتونین‌دارای اثرات‌فیزیولوژیک خاص است اما نمی‌توان فرمول‌بخصوصی از این اثرات را در نزد مهره‌داران عنوان

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

کرد . شاید بتوان این مطلب را بدو علت زیر نسبت داد ، یکی اینکه ملاتونین در تمام انواع حیوانی اعمال مشابهی ندارد . دیگر اینکه ملاتونین دارای یک مکانیسم اساسی ، مرکزی و تنظیم کننده است که اعمال اعضای مختلف را هدایت می کند . بنابراین روابط دقیق موجود بین اپی فیز و چند اعمال فیزیولوژیک ، خصوصا " اعمال آندوکرینی به علت دوم مطلب فوق متمایل است (۱۷) .

دراین مورد حداقل در نزد جوندگان ، غده پینه آل که بعنوان یک غده نوروآندوکرین شناخته شده است یک هورمون آنتی گونادوتروپ تولید می کند . باوجوداین ، مکانیسم دقیق عمل هورمون هنوز ناشناخته است (۲۰) . اما درهر حال ملاتونین را می توان بعنوان یک عامل آنتی گونادوتروپ دانست زیرا بین سیکل ماهیانه رت و آنزیم HIOMT اپی فیزی رابطه ای برقرار است . بعلاوه براساس مطالعات بسیاری از محققین این هورمون فعالیت جنسی را کاهش می دهد ، تستوسترون را کم می کند ، اوولاسیون را متوقف می کند و استروئیدوژنز تخمدانی را تغییر می دهد (۱۳) . اما درخوکچه هندی مشاهده شده است که ملاتونین یک اثر شبه پینه آلکتومی نشان داده است و این فکر را ایجاد کرده است که ملاتونین در بعضی از حیوانات اثر وقفه ای برعمل آنتی گنادوتروپ اپی فیزی دارد . NILES و همکارانش در ۱۹۷۹ ثابت کرده اند که ملاتونین نمی تواند واسطه عمل آنتی گنادوتروپ اپی فیزی باشد زیرا برعکس پینه آلکتومی ، خنثی کردن ملاتونین میزان آندروژنهای جریان خون را کم می کند . بنظر می رسد اثر ترشحات اپی فیزی هم ترشح هیپوفیزی LH و هم مقر گیرنده های گنادها را در بر گیرد (۱۶) .

در مورد رابطه بین غده پینه آل و منطقه گلومرولی بخش قشری سورنال ، اپی فیز را یک محرک ترشح آلدوسترون توسط یک هورمون اپی فیزی گلومرولوتروپین می شناسند ، نشان داده شده است که ملاتونین تولید آلدوسترون را درموش صحرائی پینه آلکتومی شده افزایش می دهد (۷) . این عمل می تواند بعلت تاثیر ملاتونین بر ترشح هیپوفیزی کورتیکوتروپ (ACTH) باشد و یا بعلت تاثیر محیطی ملاتونین و ACTH بطور سینرژیک بر سورنال باشد .

تحقیقات دیگر نشان داده اند که اپی فیز بطور طبیعی یک اثر وقفه ای بر ترشح آلدوسترون دارد که نمی تواند مربوط به ملاتونین باشد (۱۰) . از طرف دیگر گزارش شده است که ملاتونین سرعت ترشح کورتیکوسترون را (نه آلدوسترون را) کاهش می دهد . این اثر ملاتونین در مورد موشهائی که پینه آلکتومی شده اند مشاهده نمی شود (۶) . وبالاخره ملاتونین در سورنال ایروله نیز سنتز کورتیکوسترون را کاهش می دهد .

بررسیهای بسیار مشابه رابطه ای بین پینه آل و تیروئید نشان داده اند که در آنها غده پینه آل نقش وقفه دهنده را دارد .

همراه با این اطلاعات ، شناسائی روابط بین پینه آل و مجموعه تشکیلات نوروآندوکرین حاصل از هیپوتالاموس و هیپوفیز ضرورت دارد . بدنبال تحریکات پینه آلی نتوانسته اند درهسته شکمی ـ میانی هیپوتالاموس ، پتانسیل های اعمال شده را که نشانه روابط بین این دو تشکیلات است بدست آورند . پینه آلکتومی تداخل لوسین رادیوآکتیو را در پروتئین های هیپوتالاموس افزایش می دهد و همینطور تداخل استرادیول را ازطریق آدنوهیپوفیز بالا می برد وهمچنانکه می دانیم استروژن ترشح هورمونهای هیپوفیزی را کنترل می کند . اما ملاتونین تداخل استرادیول را کاهش می دهد و ملاتونین میزان هورمون نموپلاسمائی را درکبوتر افزایش می دهد (۱۲) . وامروز پذیرفته شده است که غده پینه آل یک اثر تعدیل کنندگی که ماهیت آن هنوز شناخته نیست ، برروی نمود دارد (۲۰) هورمون محرک ملانوسیتها (MSH) تابع غده اپی فیز نیست اما برعکس این هورمون قادر است پتانسیل غشاء پینه آلوسیت ها را تغییر دهد .

ارتباط با سیستم عصبی :

درمجموع ، سیستم عصبی مرکزی ارتباط زیادی با ملاتونین از خود نشان می دهد بطوریکه وجود گیرنده های اختصاصی این هورمون را در مغز شکل می دهد اما ماهیت این گیرنده ها هنوز ناشناخته است (۱۶) واستعمال ملاتونین موجب افزایش مشخص دوپامین و نورآدرنالین مغز درموش صحرائی شده است . ملاتونین حتی رفتار حرکتی حیوانات پینه آلکتومی شده و یا خواب را سنکرونیزه می کند و حرارت بدن را تغییر می دهد (۱۷)

ارتباط با متابولیسم :

درمورد مداخله غده پینه آل در تنظیم متابولیسم ،

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

کارهای کمی صورت گرفته است . تا اینجا آنچه که حاصل شده است این است که می توان یک اثر " شبه انسولینی " از غده پینه آل برروی متابولیسم قندها مشاهده کرد ، درصورتیکه در مورد چربی اثرش با گنادها مخالفت می کند و استعمال ملاتونین درکبوتر اسیدهای چرب آزاد پلاسما را افزایش می دهد (۹) . نقش ملاتونین در تنظیم متابولیسم بیشتر به محیط زندگی حیوانی بستگی دارد . بطوریکه ملاتونین در متابولیسم حیوانات تحت تاریکی مطلق بدون تأثیر است و برعکس تزریق این هورمون در حیوانات تحت شرایط نوری ممتد فعالیت گلیکولیتیک هوازی را تشدید می کند . استعمال یک ماده فارماکولوژیک مانند پارژیلین که میزان ملاتونین آندوژن را با وقفه مونوآمین اکسیداز تشدید می کند نیز اثر تحریک کنندگی هورمون اپی فیزی را تأیید می کند (۲۱) . فعالیت جذب کنندگی گلوکوز روده ، گلیسمی ، میزان گلیکوژن کبدی و فعالیت بعضی از آنزیمهای متابولیک سرم ، هریک بطریقی از غده اپی فیز یا عوامل تغییردهنده ترشحات آن مانند نور یا تاریکی تأثیرپذیرند وبنظر می رسد که غده پینه آل سهم عمده ای در تغییر پاسخهای اعضاء داشته باشد . غده پینه آل گرچه در یک مکانیسم اساسی وتنظیم کننده مرکزی دخالت دارد اما با توجه به تمام مطالعات انجام شده بهتر است غده پینه آل را بجای یک غده تنظیم کننده ، یک غده تعدیل کننده اعمال ارگانیسم دانست (۲۱) .

REFERENCES

1- ABBOTTS B., and WANG L.C.H., (1980) J. Comp. Physiol. 140, 235.

2- AXELROD J., WEISSBACH H., (1961). J. Biol. Chem., 236, 211.

3- BUNNING E. (1958). Naturwiss., 45, 68.

4- DEGUCHI T., (1978). J., Neuro. Transm. 13, 115.

5- DUANE W.C., GILBERSTADT M.L., WIEGAN D.M. (1979). Am. J. Physiol., 236, R 175.

6- FOWLER D.J., GOODNIGHT C.T., (1975). J. Interdiscipl. Cycle Res., 6, 121.

7- GOLIKOV P.P., FOMINYKH E.S., (1974). Farmakol. Toksikol., 37, 696.

8- GROMOVA E.A., KRAUS M, CRECEK J. (1967). J. Endocrinol., 39-,345.

9- HALBERG F., (1975). Adv. Exp. Med. Biol., 54, 1.

10-HELLER H.C., (1979) Ann. Rev. Physiol., 41, 305.

11-JOHN T.M., GEORGE J.C., (1976). Endocrinologica Experimentalis, 10, 131.

12-KINSON G.A., WAHID A.K., SINGER B. (1967). Gen. Comp. Endocrinol., 8, 445.

13-LERNER A.B., CASE J.D. HEINZELMAN R.V. (1959). J. Amer. Chem. Soc., 81, 6084.

14-MC KEOWN B.A., JOHN T.M. GEORGE J.C. (1975). Endocrin. Exper., 9, 263.

15-Mc PHEE A.A., COLE F.E., RICE B.F. (1975). Clin. Endocrinol. Metab., 40, 688.

16-MILLER M.A., PARKER J.M. COLAS A.E. (1978). Life Sciences, 23, 217.

17-MOORE, R.Y., KLEIN D.C. (1974). Brain Res., 71,17.

18-NILES L.P., WONG Y., MISHRA R.K., BROWN G.M. (1979). Eur. J. Pharmacol., 55, 219.

19-RALPH C.L., HARLOW H.J.and PHILIPS J.A (1982). Int. J. Biomet, 26, 311.

20-RALPH C.L., PELHAM R.W., Mc BRIDE S.E., REILLY D.P., (1974). J. Endocrin., 63, 319.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]

21-RICHTER C.P. (1978). Proc. Nalt. Acad. Sci. USA, 75, 6276.

22-ROMERO J.A., AXELROD J. (1974). Science, 184, 1091.

23-ROMIJN H.J. 1978. Life Sciences 23, 2257.

24-SADEGHI-LOUYEH A. (1980). These d'Etat, Lyon.

25-SAITO M., SATO Y., SUDA M. (1978). Gastroenterology, 75, 828.

26-SINNAMON W.B. and PIVORUN E.B., (1981). Comp. Biochem. Physicol., 70 A, 435.

27-STANTON T.L., CRAFT C.M., REITER R.J. (1984). Life Sciences, 35, 1461.

28-VAN DER DRIESSCHE T. (1975). Biosystems, 6, 188.

29-VAN DER TOUN J., THROWER S.J. OLLEY J. (1978). Physiol. Bohemoslo V., 27,501.

30-WALKER R.F., (1983). Neuroendocrinology, 29, 215.

[Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2024-11-22]