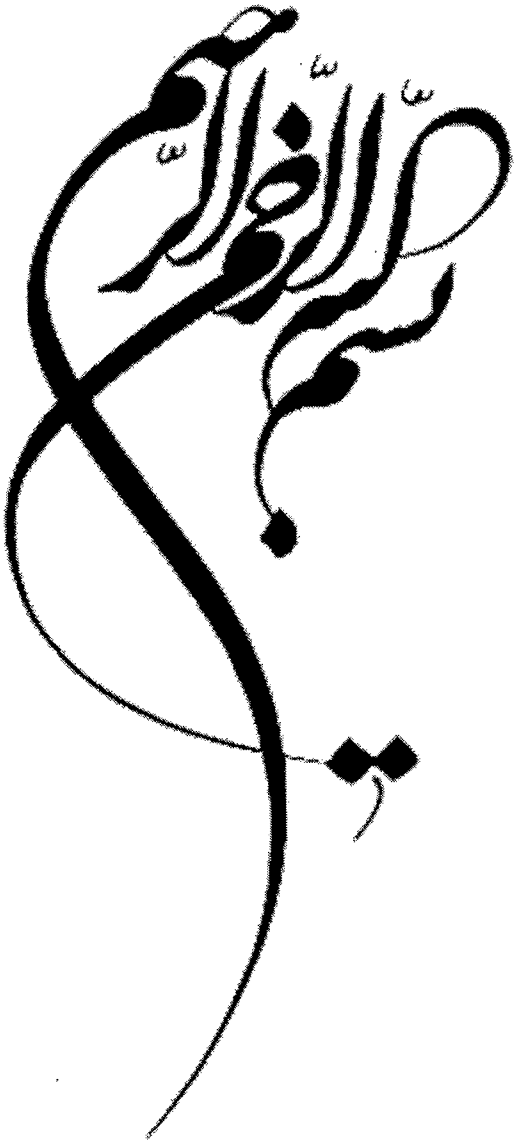


١١١٠٤٩

۸۷/۱/۱۰۸۲۱۷
۵۸-۱۲۴

دانشکده علوم زیستی

پایان نامه کارشناسی ارشد زیست شناسی

(فیزیولوژی جانوری)

عنوان

اثرات ارکسین A بر غلظت پلاسمایی LH و FSH در رت های نر و ماده نابالغ

نگارش

مریم بهزادفر

استاد راهنما

دکتر همایون خزعلی

استاد مشاور

دکتر محمد علی امامی

۱۳۸۸/۱/۳۱

دی ماه ۱۳۸۷

۱۱۱۰۴۹

خدایا

به من توفیق تلاش در شکست، صبر در نا امیدی ،

رفتن بی همراه ، جهاد بی سلاح ،کار بی پاداش ،

فداکاری در سکوت ،

دین بی دنیا ، مذهب بی عوام ، عظمت بی نام ،

خدمت بی نان ، ایمان بی ریا ،خوبی بی نمود ، گستاخی بی خامی ،

مناعت بی غرور ،

عشق بی هوس ، تنهایی در انبوه جمعیت ،

دوست داشتن بی آنکه دوست بدانند

روزی کن

با سپاس از

دکتر همایون نخ علی

و

تمام دوستانی که مرا در پیمودن این راه یاری نمودند.

با مخدوی

تقدیم به

پدر و مادرم

چکیده

در سال ۱۹۹۸ گروه جدیدی از نوروپپتیدها تحت عنوان ارکسین ها کشف شدند و در دو گروه ارکسین A (orxA) و ارکسین B (orxB) تقسیم گردیدند. ارکسین ها در تعدیل عمل سیستم های مختلف بدن نقش دارند. منبع اصلی تولید ارکسین در مغز گروه کوچکی از نورون های موجود در هیپوتالاموس جانبی می باشد که با وجود تعداد محدود، تقریباً در سراسر سیستم اعصاب توزیع می شوند. ایمونوراکتیویتی نورون های ارکسین و پروژکت های آنها در هیپوتالاموس و مناطق مغزی که در تنظیم محور HPG درگیر هستند به میزان زیاد مشاهده می شود، بنابراین ارکسین می تواند روی ترشحات پالسی گونادوتروپین ها اثرگذار باشد. ترشحات پالسی هورمون های گونادوتروپین با شروع بلوغ افزایش می یابد. این ترشحات تحت تأثیر نوروترانسمیترهای مختلف هیپوتالاموسی می باشد، اما اثر سیستم ارکسینرژیک در قبل از بلوغ تاکنون مطالعه نشده است. از آنجائیکه شروع بلوغ با یک سیستم متفاوت از بعد از بلوغ می باشد، بنابراین هدف از انجام این تحقیق تعیین اثر ارکسین روی ترشحات پالسی LH و FSH در قبل از بلوغ در رت های نر و ماده می باشد. در این مطالعه ۱۲۰ عدد Rat نر و ماده نابالغ از نژاد ویستار به وزن ۶۰-۵۰ گرم به طور تصادفی به ۱۲ گروه ۱۰ الی ۱۲ تایی تقسیم شدند. برای بررسی اثرات وابسته به دوز ارکسین A بر ترشح LH در رت های نر و ماده نابالغ، سه دوز افزایشی ارکسین (۱μg/μL، ۲μg/μL، ۴μg/μL) به صورت icv، به رت های نر ۳۵ روزه و رت های ماده ۳۰ روزه در حال حرکت، تزریق گردید و نمونه های خونی آنها، ۲۰ دقیقه بعد جمع آوری شد. سپس برای بررسی مدت زمان لازم برای ماکسیمم اثر ارکسین A بر ترشح LH در رت های نر و ماده نابالغ، دوز های مؤثر ۱μg/μL، ۲ μg/μL و ۴μg/μL ارکسین A به صورت icv به رت های نر و ماده نابالغ در حال حرکت، تزریق شد و نمونه های خونی در سه زمان ۲۰، ۴۰ و ۶۰ دقیقه بعد از تزریق جمع آوری گردید. اثرات وابسته به دوز و وابسته به زمان ارکسین A بر ترشح هورمون FSH نیز بررسی شد. به گروه های کنترل سالین فیزیولوژیکال تزریق گردید و عمل برش گیری از مغز نیز جهت اطمینان از محل صحیح کانول گذاری صورت گرفت. نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد که تزریق ارکسین A به رت های نر و ماده نابالغ، با گذشت زمان، با کاهش سطح هورمون های گونادوتروپین همراه می باشد، به گونه ای که در زمان ۶۰ دقیقه بعد از تزریق، کمترین میزان هورمون LH مشاهده شد، همچنین تزریق ارکسین A با کاهش غلظت هورمون FSH نیز همراه شد که از لحاظ آماری معنی دار نبود. این نتایج کمک می کند تا بتوان ارکسین A را به عنوان یک سیگنال متابولیک مؤثر بر زمان بندی بلوغ و یکی دیگر از عوامل مهاری FSH و LH در آغاز بلوغ معرفی کرد.

کلمات کلیدی: ارکسین A، LH، FSH، بلوغ، رت های نر و ماده نابالغ

فهرست مطالب

عنوان صفحه

فصل اول: مقدمه

۱-۱- مقدمه ۲

فصل دوم: مروری بر منابع علمی

۲-۱- بلوغ و تنظیم شروع آن ۶

۲-۱-۱- تغییرات مرتبط با سن در ترشح گونادوتروپین ها و استروئیدهای جنسی ۸

۲-۱-۱-۱- گونادوتروپین ها ۸

۲-۱-۱-۲- استروئیدهای جنسی ۹

۲-۱-۱-۲-۱- تستوسترون ۱۰

۲-۱-۱-۲-۲- استروژن ۱۰

۲-۱-۲- کنترل نورونی بلوغ جنسی ۱۱

۲-۱-۲-۱- زمان بندی بلوغ ۱۱

۲-۱-۲-۱-۱- رابطهٔ بلوغ با لپتین ۱۱

۲-۱-۲-۱-۱-۱- اثر ارکسین بر لپتین ۱۲

۲-۱-۲-۱-۲- اثر گرلین بر بلوغ ۱۲

۲-۱-۲-۱-۳- نقش ملاتونین در بلوغ ۱۲

۲-۱-۲-۱-۴- نقش نوروپپتید Y (NPY) در بلوغ ۱۳

۲-۱-۲-۱-۴-۱- اثر ارکسین بر نوروپپتید Y ۱۳

۲-۱-۲-۱-۵- سایر نوروترانسمیترهای مؤثر بر بلوغ ۱۴

۲-۱-۲-۲- مکانیسم های کنترل کننده برای عبور از مرحلهٔ قبل از بلوغ به بلوغ کامل ۱۴

۲-۱-۳- تغییر در حساسیت محور HPG ۱۶

۲-۱-۴- سایر مکانیسم های کنترل کننده بلوغ ۱۶

۲-۲- هورمون های گونادوتروپین: LH و FSH ۱۸

۲-۲-۱- الگوی ترشح گونادوتروپین ها ۱۸

۲-۲-۲- میزان ترشح LH و FSH قبل و بعد از بلوغ ۱۹
۲-۲-۳- عوامل مؤثر بر ترشح گونادوتروپین ها ۱۹
۲-۲-۳-۱- هورمون محرک گونادوتروپین ۱۹
۲-۲-۳-۲- هورمون های استروئیدی ۲۲
۲-۲-۳-۲-۱- تستوسترون ۲۲
۲-۲-۳-۲-۲- استروژن و پروژسترون ۲۲
۲-۲-۳-۳- هورمون رشد ۲۳
۲-۲-۳-۴- هورمون لپتین ۲۳
۲-۲-۳-۵- نوروترانسمیترهای مختلف ۲۴
۲-۲-۳-۵-۱- پپتیدهای سیری ۲۴
۲-۲-۳-۵-۲- سروتونین (۵- هیدروکسی تریپتامین): ۲۴
۲-۲-۳-۵-۳- گرلین ۲۴
۲-۲-۳-۵-۴- نوروپپتید Y (NPY) ۲۵
۲-۲-۳-۵-۵- نوروترانسمیتر گابا (GABA): ۲۵
۲-۲-۳-۵-۶- سیستم Kiss-۱/GPR۵۴ ..... ۲۵
۲-۲-۳-۵-۷- پپتید مشابه گالانین ۲۶
۲-۲-۳-۵-۸- دوپامین و اپیوئیدها ۲۶
۲-۲-۳-۵-۹- سایر عوامل ۲۶
۲-۳- مروری بر مطالعات گذشته ارکسین ۲۸
۲-۳-۱- ارکسین (هیپوکرتین) ۲۸
۲-۳-۲- ساختار گیرنده های ارکسین A و ارکسین B ۲۹
۲-۳-۳- مکانیسم های درون سلولی فعال شده توسط رسپتورهای ارکسین A و ارکسین B ۳۰
۲-۳-۴- سیستم ارکسینرژیک در مغز ۳۱
۲-۳-۴-۱- اجسام سلولی نورون های ارکسینرژیک ۳۱
۲-۳-۴-۲- توزیع فیبر نورون های ارکسینرژیک در مغز ۳۲
۲-۳-۴-۵- توزیع رسپتورهای ارکسین در مغز ۳۳
۲-۳-۵- پاسخ نورون های ارکسین به سیگنال های متابولیک ۳۴

۲-۳-۶- اثرات سیستمیک ارکسین ۳۴
۲-۳-۶-۱- اثر ارکسین بر رفتار تغذیه ۳۴
۲-۳-۶-۲- پاسخ های رفتاری ۳۵
۲-۳-۶-۳- سیستم قلبی– عروقی ۳۵
۲-۳-۶-۴- خواب و بیداری ۳۵
۲-۳-۶-۵- فعالیت اندوکرینی و اتونومی ۳۵
۲-۳-۶-۶- اثر ارکسین بر محور هورمونی تولیدمثل ۳۶

فصل سوم: مواد و روش ها

۳-۱-وسایل مورد نیاز برای آزمایش ۴۱
۳-۲- مواد مورد نیاز برای آزمایش ۴۲
۳-۳- دستگاه های استفاده شده ۴۲
۳-۴- محل آزمایش ۴۳
۳-۵- واحدهای آزمایشی ۴۳
۳-۶- تیمارهای آزمایش ۴۳
۳-۷- روش آزمایش ۴۴
۳-۷-۱- مرحله بیهوش کردن حیوان ۴۴
۳-۷-۲- مرحله تثبیت حیوان در دستگاه استریوتاکسیک ۴۵
۳-۷-۳- مرحله جراحی ۴۵
۳-۷-۴- مرحله کانول گذاری ۴۵
۳-۷-۵- مرحله تزریق ۴۵
۳-۷-۶- مرحله خون گیری ۴۶
۳-۸-۷- خارج کردن مغز از داخل جمجمه ۴۶
۳-۷-۸- مرحله تهیه برش از نمونه ها ۴۶
۳-۸- سنجش هورمونی نمونه های خونی در آزمایشگاه ۴۷
۳-۸-۱-اجزاء کیت FSH ۴۷

۳-۸-۲-اجزاء کیت LH ۴۷
۳-۹- طرح آماری و تجزیه و تحلیل داده ها ۴۷

فصل چهارم: نتایج

۴-۱- اثر ارکسین بر ترشح هورمون LH در رت های نابالغ: اثر وابسته به دوز، زمان و جنسیت ۴۹
۴-۲- اثر ارکسین بر ترشح هورمون FSH در رت های نابالغ: اثر وابسته به دوز، زمان و جنسیت ۵۸

فصل پنجم: بحث و پیشنهادات

۵-۱- بحث ۶۵
۱-۵-۱- نتیجه گیری کلی ۶۹
۵-۲- پیشنهادات ۷۱

منابع

منابع ۷۳

فهرست شکل ها

شکل ۱ ..... ۷

شکل ۲ ..... ۲۷

شکل ۳ ..... ۳۰

شکل ۴ ..... ۳۱

شکل ۵ ..... ۳۱

شکل ۶ ..... ۳۲

شکل ۷ ..... ۳۳

شکل ۸ ..... ۳۶

شکل ۹ ..... ۴۳

شکل۱۰ ..... ۴۳

شکل۱۱ ..... ۴۳

شکل۱۲ ..... ۴۳

شکل۱۳ ..... ۶۸

فهرست نمودارها

نمودار ۴-۱ ..... ۴۹

نمودار ۴-۲ ..... ۵۰

نمودار ۴-۳ ..... ۵۱

نمودار ۴-۴ ..... ۵۲

نمودار ۴-۵ ..... ۵۳

نمودار ۴-۶ ..... ۵۴

نمودار ۴-۷ ..... ۵۵

نمودار ۴-۸ ..... ۵۶

نمودار ۴-۹ ..... ۵۷

نمودار ۴-۱۰ ..... ۵۸

نمودار ۴-۱۱ ..... ۵۹

نمودار ۴-۱۲ ..... ۶۰

نمودار ۴-۱۳ ..... ۶۱

نمودار ۴-۱۴ ..... ۶۲

نمودار ۴-۱۵ ..... ۶۳

فصل اول
مقدمه

۱-۱- مقدمه

شروع بلوغ پیامد مجموعه ای از تغییرات متوالی و پیچیده ای است که به طور کامل شناخته نشده است. اتفاقاتی که طی بلوغ رخ می دهد در نتیجه عملکرد گونادها است که با تمایز جنسی و تکمیل تکوین سیستم هیپوتالاموس- هیپوفیز- گوناد (HPG) طی دوران کودکی (زمانی که این سیستم کاملاً خاموش است) تا زمان حصول بلوغ جنسی کامل و لقاح در دوران بلوغ ادامه می یابد (Piper Dc. ۲۰۰۰). عملکرد و تمایز محور HPG در انسان در طول دوران جنینی و اوایل دوران نوزادی آغاز می شود. در طی دوران کودکی عملکرد آن در پایین ترین سطح خود می باشد و در دوران بلوغ فعالیت دوبارهٔ خود را آغاز می کند (Grumbach Mm. ۲۰۰۲).

بنابراین بلوغ، نشانهٔ اولین ترشح پالس های GnRH و یا گونادوتروپین های هیپوفیز نیست، بلکه به بیانی دقیق تر، برداشته شدن عوامل مهاری از روی نورون های ترشحی GnRH در قسمت قاعده ای– میانی هیپوتالاموس است. حجم وسیعی از آزمایشات و مطالعات کلینیکی بیانگر این فرضیه است که در زمان قبل از بلوغ، CNS و نه غدهٔ هیپوفیز یا گونادها، سبب مهار فعالیت محور HPG می شود (Donovan, B T et al. ۱۹۶۵).

دامنه و فرکانس پالس های GnRH توسط نوروترانسمیتر نورون هایی مثل نورون های کتکول آمینرژیک و سروتونرژیک، از طریق اثر روی نوراپی نفرین، اپیوئید، دوپامین و سروتونین هیپوتالاموسی تنظیم می شود (Gallo, R.V.۱۹۸۰). اثر هر یک از این فاکتورها روی رهاسازی GnRH در انسان در حال بررسی است، در این میان، اثر مهاری پپتیدهای اپیوئید در اکثر جانوران مشخص شده است. بنابراین محور هیپوتالاموس- هیپوفیز فقط تحت تأثیر استروئیدهای جنسی و احتمالاً اینهیبین نیست (Baker H W ۱۹۷۷)، بلکه شبکه نورونی پیچیده ای در این امر دخالت دارد، البته مکانیسم های کنترلی نورونی بلوغ در برخی گونه ها، به محیط نیز حساس می باشند. تاکنون اثر هورمون ها و نوروترانسمیترهای مختلف روی آغاز بلوغ بررسی شده است، اما اثر ارکسین که به عنوان یک سیگنال متابولیکی نیز مطرح است، بر روی زمان بندی بلوغ و اثر آن بر شروع بلوغ تاکنون تحقیق نشده بود که ما در آزمایشات خود سعی در روشن کردن اثر ارکسین بر بلوغ کردیم.

در ژانویه سال ۱۹۹۸، دی لیسه آ و همکارانش یک mRNA را در هیپوتالاموس پیدا کردند که پپتید پیش ساز ۱۳۰ اسیدآمینه ای را کد می کرد. آنها بیان کردند که از این پپتید پیش ساز، دو پپتید با طول ۳۳ و ۲۸ اسیدآمینه مشتق می شود. از آنجا که این پپتیدها برای نخستین بار در هیپوتالاموس لوکالیزه شدند اسم پپتید پیش ساز را پری پروهیپوکرتین و دو پپتید مشتق شده از آنها را هیپوکرتین ۱ (Hcrt-۱) و هیپوکرتین ۲ (Hcrt-۲) نامیدند (De Lecea et al. ۱۹۹۸). از آنجا که تزریق این پپتیدها به داخل بطن های جانبی سبب افزایش اشتها در موش های غیر گرسنهٔ مورد آزمایش شد، نام آنها را ارکسین (یک واژه یونانی به معنی اشتها) نیز نامیدند (Sakurai T. et al. ۱۹۹۸). مطالعات ایمونوهیستوشیمی در مغز نشان می دهد که نورون های تولید کننده ارکسین تنها در تعداد اندکی از هسته های هیپوتالاموس شامل هستهٔ فورنیکال، هیپوتالاموس جانبی و هیپوتالاموس شکمی میانی حضور دارند (Kirchgessner A.L ۱۹۹۹ و Kirchgessner Annette L. ۲۰۰۰). توزیع وسیع فیبرهای ارکسینرژیک در سراسر محورها از جمله آنهایی که در ارتباط با تنظیم ورودی غذا هستند پیشنهاد می کند که شاید ارکسین نقش تعدیلی را بر آنها داشته باشد، به این ترتیب که ارکسین ها می توانند سبب افزایش رها شدن نوروترانسمیترهای تحریکی یا مهاری شده و از این رو فعالیت مدارهایی را که عصب دهی می کند تحت تأثیر قرار می دهد . موقعیت، توزیع و ارتباطات نورون های ارکسینی با دیگر سیستم ها پیشنهاد کنندهٔ نقش وسیع این نوروپپتیدها در تغذیه، خواب و بیداری، عملکرد سیستم اتونوم و اندوکرینی می باشد، ولی به این علت که هنوز تحقیقات در این زمینه تکمیل نشده است قضاوت راجع به اینکه این سیستم ها مستقیماً تحت تأثیر ارکسین قرار می گیرند یا خیر مشکل می باشد (Van Den Pol N. et al. ۱۹۹۸).

در تنظیم تولیدمثل توسط هیپوتالاموس، همچون تغذیه، مدارهای متعدد نورونی درگیر می باشند که بر خلاف مدارهای نورونی شرکت کننده در تغذیه، مدارهای نورونی GnRH تقریباً به خوبی شناخته شده اند. ایمونوراکتیویتی نورونهای ارکسین و پروژکت های آنها در هیپوتالاموس و مناطق مغزی که در تنظیم محور HPG درگیر هستند، مشاهده شده است مانند ناحیه پره اپتیک و سپتوم که نورون های GnRH به طور متراکم در این قسمت قرار دارند (Ennes, L. and Conn, P.M.۱۹۹۴)، همچنین ایمونوراکتیویتی ارکسین در قسمت ساقه مغز، جاییکه نورون های مونوآمینرژیکی که روی محور HPG مؤثر هستند، نیز به میزان زیاد مشاهده می شود (Taheri, S et al. ۱۹۹۹).

تاکنون مشخص شده است که اثر ارکسین روی سیستم تولیدمثلی و ترشح هورمون LH در رت های بالغ، اثری دوگانه است، به گونه ای که در رت های ماده فاقد تخمدان که با استروژن تیمار شده بودند، اثر تحریکی بر ترشح LH دارد در عوض در رت های فاقد تخمدان غیر تیمار شده با استروئیدهای تخمدان، ارکسین سبب مهار ترشح LH و پالس های LH می شود. مکانیسمی که استروئیدهای گوناد برای تنظیم اثر ارکسین بر ترشح LH استفاده می کنند هنوز مشخص نشده است

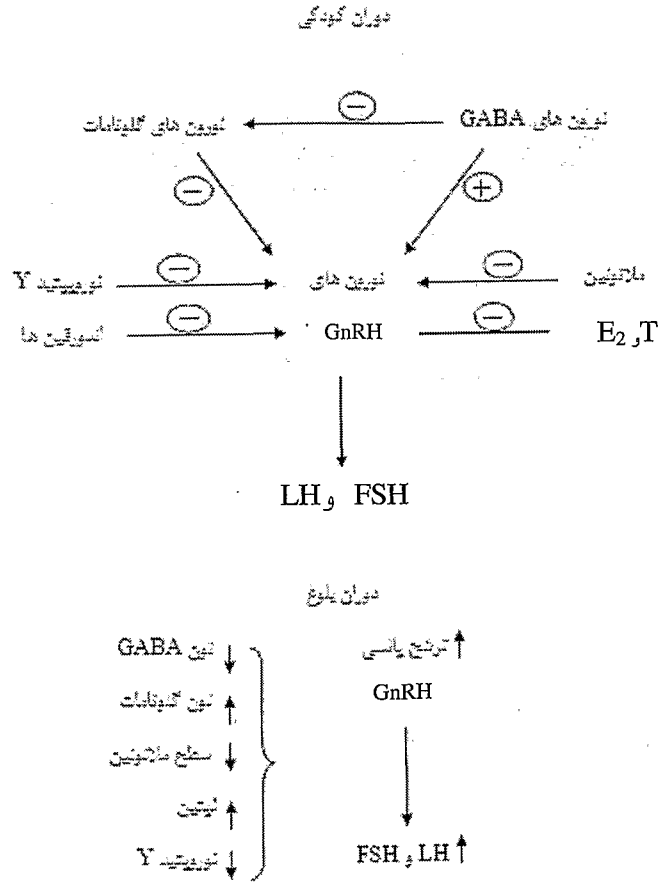
(Pu, S. et al. ۱۹۹۸)، اما این احتمال وجود دارد که اثر مهاری ارکسین بر نورون های GnRH به صورت غیر مستقیم و از طریق فعال کردن سایر نورون های موجود در ناحیه پره اپتیک که OXR_1 را هم بیان می کنند و اثر مهاری بر نورون های GnRH دارند این عمل را انجام دهد. اطلاعات ما نشان می دهد که تاکنون مطالعه ای که نقش ارکسین را بر روی ترشح هورمون های گونادوتروپین در آغاز بلوغ مشخص گرداند انجام نشده است بنابراین هدف از این تحقیق تعیین اثر ارکسین A بر ترشح هورمون های گونادوتروپین به صورت وابسته به دوز و وابسته به زمان و نهایتاً تعیین نقش ارکسین A در آغاز بلوغ در رت های نر و ماده نابالغ می باشد.

فصل دوم
مروری بر منابع علمی

۲-۱- بلوغ و تنظیم شروع آن

گذر از وضعیت غیر تولیدمثلی به تولیدمثلی در حین بلوغ جنسی، به بلوغ تمامی محور هیپوتالاموسی– هیپوفیزی- گنادی نیاز دارد. قبل از اینکه این بلوغ اتفاق افتد، سطوح LH و FSH پلاسما علی رغم غلظت های اندک استروئیدهای گنادی و اینهیبین پایین هستند؛ بنابراین، یا یکی از دستگاه های فیدبک منفی غیرکارکردی است یا هیپوتالاموس و غده هیپوفیز به تستوسترون، استرادیول، و اینهیبین فوق العاده حساس هستند. بلوغ تدریجی نورون های هیپوتالاموسی حین بلوغ جنسی منجر به افزایش ساخت و آزادسازی GnRH می شود. همینکه بلوغ جنسی فرا می رسد، الگوی ترشحی پالسی LH و FSH در سطوح پایین، شدیدتر می شود. نسبت شبانه در ترشح LH رخ می دهد که حتی در دوره کودکی نیز به آسانی قابل اندازه گیری است و به تدریج تقویت می گردد. افزایش شبانهٔ LH پس از زمانی که فرد به وضعیت بزرگسالی می رسد ناپدید می شود (برن،ر. و همکاران ۲۰۰۴).

هنوز معلوم نیست که چه عاملی فرایند تدریجی بلوغ جنسی را به راه می اندازد و از لحاظ بالینی مدرک مصوب بر این واقعه وجود ندارد. احتمال دارد که یک فهرست از پیش برنامه ریزی شدهٔ بیان ژن ها، که احتمالاً توسط ژن های ماستر نامشخصی کنترل می شوند وجود داشته باشد. مفهوم کنونی اینکه چه عاملی گذر از کمی یا فقدان فعالیت نورون های GnRH به بلوغ جنسی کامل و سپس فعالیت بزرگسالی را تعیین می کند در شکل ۱ نشان داده شده است (برن،ر. و همکاران ۲۰۰۴).



شکل ۱ . پیدایش ترشح گونادوتروپین ها در زمان بلوغ. در کودکی تون منفی غالبی بر روی نورون های GnRH توسط نورونهای GABA (گابا آمینوبوتیریک اسید)، که توسط ورودی منفی حاصل از نورن های NPY (نوروپپتید Y) تکمیل می شود اعمال می گردد. حین بلوغ جنسی، تون گابا تضعیف می شود و امکان غالبیت تون مثبت از نورون های گلوتامات را فراهم می سازد. کاهش ملاتونین شبانه و کاهش تون NPY توسط افزایش لپتین ساخته پرداخته شده نیز به برداشتن سرکوبی پیش از بلوغ جنسی GnRH کمک می کند. ورودی منفی توسط اندورفین ها و فیدبک منفی توسط T (تستوسترون) و E_2 قبل از بلوغ جنسی به زحمت ظاهر می شوند، اما به مقدار زیادی توسط بلوغ جنسی تقویت می شوند (برن،ر. و همکاران ۲۰۰۴).

۲-۱-۱- تغییرات مرتبط با سن در ترشح گونادوتروپین ها و استروئیدهای جنسی

بلوغ یک پدیدهٔ ثابت و غیر قابل تغییر نمی باشد بلکه مرحله ای با تغییرات وسیع است که طی آن تمایز جنسی[1] و تکوین محور هیپوتالاموسی – هیپوفیزی – گونادی[2] رخ می دهد (Grumbach, M. et al. 1974). این تغییرات همزمان با تکوین CNS و افزایش LHRH رخ می دهد که سبب ترشح گونادوتروپین ها از هیپوفیز و استروئیدهای جنسی از گوناد شده و بلوغ جنسی[3] رخ می دهد (Yen S.S.C. et al. 1986). محور HPG به شکل منحصر به فردی در سراسر طول عمر تغییر می کند، اگر چه الگوهای تغییر زنان و مردان متفاوت هستند، اما جوانب مشترک زیادی دارند (برن،ر. و همکاران ۲۰۰۴).

۲-۱-۱-۱- گونادوتروپین ها: غلظت LH و FSH در پلاسمای جنین انسان تا اواسط آبستنی افزایش می یابد و سپس افت می کند. این در حالی است که میانگین غلظت FSH در ماده بیشتر از نر است (Grumbach M. et al 1994). افزایش مجدد گونادوتروپین ها طی اولین و دومین سال بعد از تولد بدون الگوی ترشحی خاص رخ می دهد و دوباره میزان آنها تا زمان بلوغ کاهش می یابد. دامنهٔ ترشح نبضی LH، همین که به بلوغ جنسی نزدیک می شود به طور حاد افزایش می یابد. در ابتدا، این افزایش ها با دامنهٔ بلندتر تنها در شب و همراه با کاهش ملایم غلظت ملاتونین که از کودکی تا بلوغ جنسی رخ می دهد. لذا، حین مراحل آغازین بلوغ جنسی، LH به طور حاد در شب به حداکثر می رسد. اگر چه این الگوی شبانه روزی تنها یک یا دو سال طول می کشد و همین که بلوغ جنسی کامل می شود ناپدید می گردد، اما ارتفاع دامنهٔ نبض های LH تثبیت می شود. بر خلاف مردان، برجسته ترین خصوصیت ترشح LH در زنان، فعالیت دوره ای ماهانهٔ آن است. چرخهٔ قاعدگی حاصل برهم کنش پیچیده بین نورون های GnRH، سلول های گونادوتروف و تغییرات متوالی ترشح استروئیدهای تخمدانی است. ترشح FSH یک الگوی نبضی نیز به نمایش می گذارد که معمولاً با الگوی ترشحی LH هماهنگ است، البته از لحاظ دامنه کمتر است (برن و همکاران ۲۰۰۴).

دورهٔ قبل از بلوغ[4] به دوره ای اطلاق می شود که تغییرات وسیع هورمونی سبب بروز علائم بلوغ جنسی می شوند. در طی این مرحله، رهاسازی LH در پاسخ به افزایش LHRH و افزایش رهاسازی پالس های LH در طی خواب رخ می دهد (Faiman, C. et al 1974). طی دوران بلوغ[5]، دامنه[6] و احتمالاً فرکانس[7] پالس های گونادوتروپین با الگوی ترشحی نامنظم

---

1. sexual differentiation
2. Hypothalamus - Hypophyse – Gonad (HPG)
3. sexual maturity
4. Prepubertal
5. Puberty
6. amplitude
7. frequency