Archive of SID

مجلهٔ غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
سال ششم، شمارهٔ ۴، صفحه‌های ۳۵۲ ـ ۳۴۷ (زمستان ۱۳۸۳)

مقالهٔ پژوهشی

نقش گیرنده‌های D_2 هستهٔ شکمی ـ میانی هیپوتالاموس در ترشح هورمون‌های جنسی و پرولاکتین در موش‌های صحرایی نر

دکتر علی گل[۱]، دکتر وحید شیبانی[۲]، دکتر مهدی عباس‌نژاد[۳]، دکتر محمد صوفی‌آبادی[۴]

چکیده

مقدمه: هستهٔ شکمی ـ میانی هیپوتالاموس (VMN) یکی از نواحی مهم در تنظیم ترشح هورمون‌های جنسی است. در این مطالعه، نقش تنظیمی گیرنده‌های D_2 هستهٔ شکمی ـ میانی هیپوتالاموس (VMN) بر ترشحات هورمون‌های جنسی و پرولاکتین مدنظر است. مواد و روش‌ها: برای این منظور ۳۵ سر موش صحرایی نر بالغ در محدودهٔ وزنی ۳۲۰g-۲۸۰ انتخاب شدند و به صورت دو طرفه در VMN کانوله شدند. پس از دورهٔ بهبود، حیوانات به پنج گروه به شرح زیر تقسیم شدند: sul (۸ میکروگرم سولپیراید در VMN تزریق شد)، sham-s (حلال تزریق شد)، Bromo (۲۵میکروگرم بروموکریپتین تزریق شد)، sham-b (حلال بروموکریپتین تزریق شد) sul+Bromo (سولپیراید (آنتاگونیست) + بروموکریپتین (آگونیست) تزریق شد). داروها به صورت روزانه به حجم نیم میکرولیتر در دقیقه و در زمان یک دقیقه طی یک دوره هفت روزه تزریق شدند. بعد از آخرین تزریق سر حیوانات قطع و نمونهٔ خونی گرداوری شد. سطح سرمی هورمون‌های جنسی و پرولاکتین به روش RIA سنجیده شد. یافته‌ها: نتایج نشان داد که سولپیراید یا بروموکریپتین سطح سرمی پرولاکتین، استرادیول و تستوسترون را تغییری ندادند اما سولپیراید سطح سرمی پروژسترون را افزایش و نسبت استرادیول به پروژسترون را کاهش داد و بروموکریپتین اثرات معکوسی داشت. نتیجه‌گیری: گیرنده‌هایD_2، VMN در تنظیم ترشح هورمون‌های جنسی نقش دارند.

واژگان کلیدی: دوپامین، هورمون‌های جنسی، سولپیراید، بروموکریپتین، VMN، پرولاکتین

مقدمه

دوپامین فراوان‌ترین کاتکولامین موجود در مغز[۱] و قویترین کاتکولامین مؤثر بر آدنیلات سیکلاز است.[۱] دوپامین یک نوع آمین بیوژنیک است که از تیروزین به وجود می‌آید و گستردگی زیادی در سیستم عصبی مرکزی داراست.[۲] دوپامین از نورون‌های مسیر توبرو اینفاندیبولار که در تنظیم ترشحات هیپوفیز نقش دارند رها می‌شود. هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس و هستهٔ کمانی آن در تشکیل این مسیر دخالت دارند.[۳] براساس تجزیه و تحلیل توالی اسیدهای آمینه، گیرنده‌های دوپامینی را به دو خانواده، شبه D_1 و شبه D_2

(۱) گروه فیزیولوژی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ارومیه
(۲) مرکز تحقیقات علوم اعصاب،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی کرمان
(۳) گروه زیست‌شناسی،
دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان
(۴) گروه فیزیولوژی،
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی قزوین
نشانی مکاتبه: کرمان، دانشگاه شهید باهنر، دانشکدهٔ علوم، گروه زیست‌شناسی، دکتر مهدی عباس‌نژاد
E-mail: mabbas@mail.uk.ac.ir

i- Ventromedical nucleus

www.SID.ir

Archive of SID

تقسیم می‌کنند که شبه D_1 شامل D_1 و D_5 و شبه D_2 شامل D_2, D_3 و D_4 است.[۴] گیرنده‌های D1وD_2 هر دو می‌توانند به عنوان پیش سیناپس و پس سیناپس نقش داشته باشند البته نقش D_2 به عنوان اتورسپتور برای تنظیم رهایش دوپامین مهم‌تر از D_2 است.[۵] به نظر می‌رسد ویژگی D_2 پیش‌سیناپسی با پس‌سیناپسی تفاوت دارد.[۶،۷] دوپامین در اعمالی مانند کنترل تغذیه، تنظیم ترشح غدد درون‌ریز، تنظیم حرکات، تنظیم رفتار و تنظیم متابولیسم اهمیت دارد.[۸،۹] تزریق آنتاگونیست‌های D_2 همیشه تغییراتی در سیکل جنسی ایجاد می‌کند.[۱۰] تزریق بروموکریپتین به عنوان آگونیست D_2 به صورت محیطی باعث هیپوپرولاکتینمی می‌شود و تزریق سولپیراید[i] به عنوان آنتاگونیست قوی D_2 از این پدیده جلوگیری می‌کند.[۱۱] تزریق محیطی سولپیراید نسبت استرادیول به پروژسترون را کاهش می‌دهد.[۱۱،۱۲] هیپوپرولاکتینمی درپی تزریق نورولپتیک‌های سیستم دوپامینی در موش‌های نر دیده نمی‌شود اما در ماده‌ها دیده می‌شود؛ در نتیجه به نظر می‌رسد پاسخ داده شده به جنس نیز بستگی داشته باشد.[۱۳] هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس یکی از نواحی دارای گیرنده‌های دوپامینی D_1 و D_2 و یکی از نواحی مربوط به تنظیم رفتارهای جنسی است که تحریک آن باعث افزایش تستوسترون در نرها و تغییرات ناشی از افت و خیز هورمون‌های استروئیدی در سیکل جنسی ماده‌ها می‌شود.[۱۴] در هستهٔ شکمی ـ میانی، گیرنده‌های استروئیدی هم دیده می‌شوند. افزایش فعالیت گروه خاصی از نورون‌های VMN باعث کاهش رهایش هورمون LH می‌شود.[۱۵] VMN از جمله نواحی مؤثر در تنظیم رهایش پرولاکتین نیز هست[۱۶] و حدس زده می‌شود که بخشی از اعمال ضد گنادی داروهای نورولپتیک سیستم دوپامینی به کمک پرولاکتین اعمال گردد.[۱۷] نواحی مرکزی مؤثر در تنظیم ترشح پرولاکتین از جمله VMNحساسیت‌های متفاوتی در جنس نر و ماده به پرولاکتین دارند.[۱۸] گفته شده که گیرنده‌های D_1 خارج هیپوفیز (از جمله گیرنده‌های D_1 هیپوتالاموس) نیز در تنظیم ترشح پرولاکتین اهمیت دارند.[۱۹] میزان اثر داروهای سیستم دوپامینی بر ترشح پرولاکتین هم به گونهٔ جانوری[۲۰] و هم به روش تزریق این داروها بستگی دارد.[۲۱] پرولاکتین می‌تواند در موش‌های ماده اثرات دوگانه‌ای بر ترشح هورمون‌های جنسی ایفا کند که این اثرات بستگی به مرحلهٔ رشد جسم زرد دارد. پرولاکتین در فاز عملی لوتئولیز باعث تحلیل جسم زرد و کاهش استروئیدهای جنسی می‌شود؛ اما در فاز تشکیل جسم زرد به عنوان لوتئوتروف عمل می‌کند و باعث افزایش ترشح پروژسترون می‌شود.[۲۲] هدف این مطالعه تعیین نقش گیرنده‌های D_2 موجود در VMN در اختلالات هورمونی ناشی از مصرف داروهای نورولپتیک سیستم دوپامینی است.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از ۳۵ سر موش صحرایی نر در محدودهٔ وزنی ۲۸۰ تا ۳۲۰ گرم از نژاد NMRI استفاده شد. شرایط نگهداری، ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی بود. حیوانات در ۵ گروه هفت‌تایی شامل sul (۸ میکروگرم سولپیراید)، sham-s (حلال سولپیراید)، Bromo (۲۵ میکروگرم بروموکریپتین)، sham-b (حلال بروموکریپتین)، sul+Bromo (سولپیراید و بروموکریپتین) قرار گرفتند. همهٔ داروها و حلال‌ها به حجم نیم میکرولیتر در زمان یک دقیقه به مدت هفت روز متوالی در ساعت ۸ صبح تزریق می‌شدند. دوزهای مورد استفاده براساس مرحلهٔ اول پژوهش به کار رفتند؛ به عبارت دیگر با توجه به ایجاد پرخوری و اختلالات تولید مثلی ناشی از مصرف این داروها، در مرحلهٔ اول براساس پاسخ، بهترین دوزی که باعث افزایش اشتها می‌شد انتخاب شد و بعد برای بررسی اثرات هورمونی آن دوز خاص، فقط از آن در این آزمایش استفاده شد.[۲۳]

جراحی:

حیوانات با داروی بیهوشی کتامین (۷۰mg/kg) بی‌هوش شدند.[۱۷] سپس سر حیوانات در دستگاه استریوتاکسی قرار گرفت و پس از تنظیم اینسیسوربار[ii] در ۳/۲mm زیر صفر افقی و بعد از حذف بافت‌های سطحی در حد فاصل بین چشم‌ها تا ناحیهٔ پشت سر و مشخص کردن نواحی برگما و لامبدا با استفاده از اطلس پاکسینوس، محل کانول‌گذاری دو طرفهٔ هستهٔ شکمی میانی (Ap= −۲/۵۶ Dv=۸/۶mL =±۰/۶)[۲۴] روی جمجمه علامت‌گذاری شد (شکل ۱). سپس سر سوزن ۲۲ به عنوان کانول راهنما و سر سوزن ۲۷ به عنوان کانول

i- Sulpiride

ii- Incisorbar

www.SID.ir

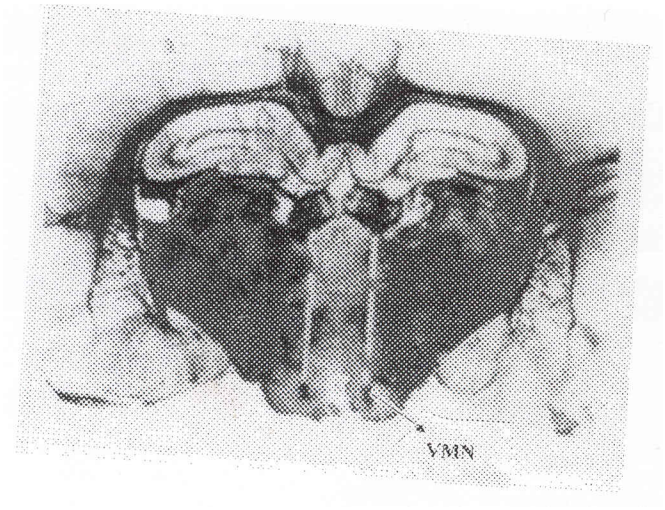
Archive of SID

دربند و راه تزریق به کار رفت. برای محکم کردن کانول‌ها از سیمان دندانپزشکی خودپخت و پیچ عینک استفاده شد.

داروها

بروموکریپتین و سولپیراید که اولی به عنوان آگونیست D_2 و دومی به عنوان آنتاگونیست D_2 مطرح هستند از شرکت سیگما تهیه شدند. بروموکریپتین در حلالی شامل ۵۰٪ پروپیلن گلیکول، ۴۰٪ نرمال سالین و ۱۰٪ اتانول حل شد.

سولپیراید در اسیدکلریدریک ۰/۱ نرمال حل شد و پس از آن با کمک NaoH، pH از حدود چهار به هفت رسید. تزریق داروها به کمک سرنگ هامیلتون شمارهٔ یک و با تکنیک پیش راندن حباب با استفاده از لولهٔ پلی‌اتیلن شمارهٔ ۱۰ صورت گرفت. حجم تزریق نیم میکرولیتر و مدت زمان تزریق یک دقیقه[۲۵] بود. در آخرین مرحله با تزریق رنگ و کشتن حیوان ۱۰ دقیقه بعد از آن و خارج کردن مغز و فیکس کردن آن در فرمالین ۱۰ درصد، برش‌های ۲۵۰ میکرونی به کمک ویبرواسلایس تهیه شد و جایگاه صحت تزریق بررسی شد[۲۶] (شکل ۱).



شکل ۱- مقطع عرضی محل کانول‌ها و ناحیهٔ تزریق رنگ نشان داده شده است.

اندازه‌گیری غلظت هورمون‌ها

نیم ساعت پس از آخرین تزریق، سر حیوانات با گیوتین قطع و نمونهٔ خون گرداوری شد. پس از جداسازی سرم تا زمان اندازه‌گیری هورمون‌ها نمونهٔ سرم در دمای ۷۰- درجه نگهداری می‌شد. برای اندازه‌گیری هورمون‌های استروئیدی از کیت‌های اسپکتریا (شرکت کاوشیار) که اصول آزمایش با این کیت‌ها استفاده از روش سنجش رادیوایمنی رقابتی (RIA) است استفاده شد. برای اندازه‌گیری پرولاکتین کیت‌های NIAMD-Rat prolactin به کار رفت. به این منظور از دستگاه گاماکانتر مدل کونترون استفاده شد. مقادیر بازیافت به ترتیب برای پرولاکتین، پروژسترون، استروژن و تستوسترون، ۹۵٪، ۹۸/۲٪، ۹۹/۵٪، ۹۸/۹٪ و حساسیت به ترتیب ۰/۱ Pmol/l، ۲۰ Pmol/l، ۰/۳nmol/l، ۱۰mol/l بود.

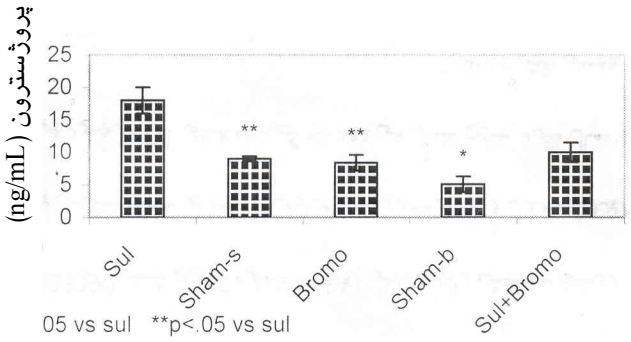
آنالیز آماری

محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS صورت گرفت و برای مقایسهٔ میانگین غلظت سرمی هورمون‌ها بین گروه‌ها از آنالیزواریانس یک طرفه و در مواردی که پاسخ معنی‌داری دیده می‌شد از آزمون توکی کرامر به عنوان پس آزمون جهت پیدا کردن جایگاه اختلاف استفاده می‌شد.

یافته‌ها

تزریق سولپیراید (آنتاگونیست D_2) و بروموکریپتین (آگونیست D_2) در هستهٔ شکمی ـ میانی هیپوتالاموس (VMN) با تغییراتی در سطح سرمی هورمون‌های جنسی و پرولاکتین همراه بود:

الف) سطح سرمی پروژسترون نسبت به گروه کنترل در حضور سولپیراید افزایش و در حضور بروموکریپتین کاهش نشان داد ($p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۱).

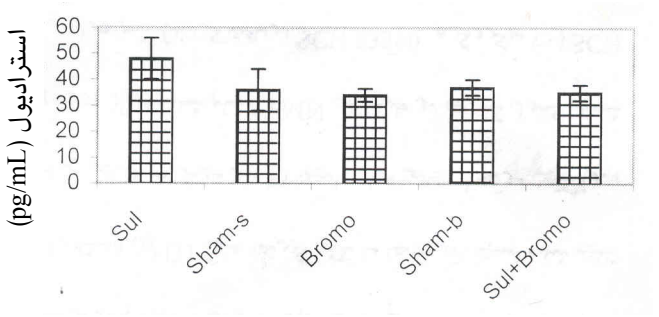


نمودار ۱- مقایسهٔ میانگین سطح سرمی پروژسترون در گروه‌های مختلف

sul= سولپیراید ۸ میکروگرم، Bromo= بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم؛ sham-b = حلال بروموکریپتین، sham-s= حلال سولپیراید؛ sul+Bromo = سولپیراید + بروموکریپتین

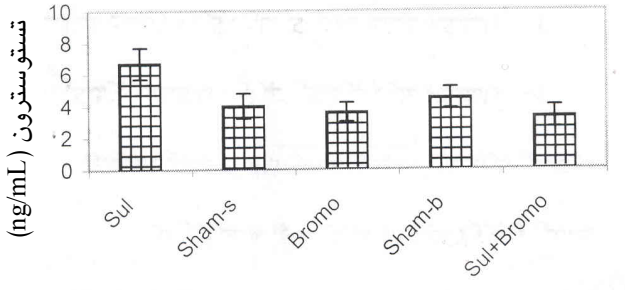
www.SID.ir

Archive of SID



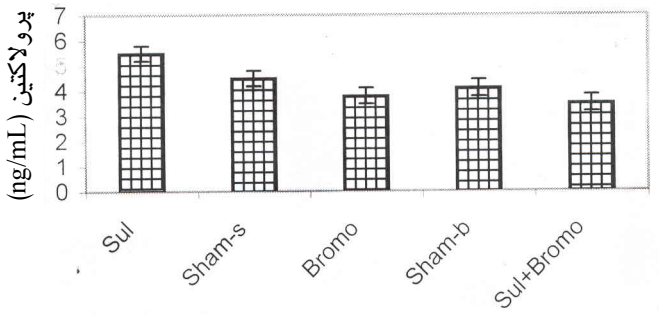
نمودار ۲- مقایسهٔ میانگین سطح سرمی استرادیول در گروه‌های مختلف

sul= سولپیراید ۸ میکروگرم، Bromo= بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم؛ sham-b = حلال بروموکریپتین، sham-s= حلال سولپیراید؛ sul+Bromo = سولپیراید + بروموکریپتین



نمودار ۳- مقایسهٔ میانگین سطح سرمی تستوسترون در گروه‌های مختلف

sul= سولپیراید ۸ میکروگرم، Bromo= بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم؛ sham-b = حلال بروموکریپتین، sham-s= حلال سولپیراید؛ sul+Bromo = سولپیراید + بروموکریپتین



نمودار ۴- مقایسهٔ میانگین سطح سرمی پرولاکتین در گروه‌های مختلف

sul= سولپیراید ۸ میکروگرم، Bromo= بروموکریپتین ۲۵ میکروگرم؛ sham-b = حلال بروموکریپتین، sham-s= حلال سولپیراید؛sul+Bromo = سولپیراید + بروموکریپتین

ب) سطح سرمی استرادیول نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری پیدا نکرد (نمودار ۲).

ج) سطح سرمی تستوسترون نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌دار پیدا نکرد اما افزایش نسبی در اثر تزریق سولپیراید ایجاد شد ($p<0/06$) (نمودار ۳).

د) سطح سرمی پرولاکتین نسبت به گروه کنترل تغییر معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۴).

ه) تزریق سولپیراید قبل از بروموکریپتین مانع از اثر کاهندهٔ آن بر پروژسترون شد. سولپیراید نسبت استرادیول به پروژسترون را به صورت معنی‌دار کاهش و بروموکریپتین آن را افزایش داد ($p<0/05$).

بحث

تزریق محیطی داروهای نورولپتیک از جمله سولپیراید تغییراتی در سطح سرمی هورمون‌های استروئیدی ایجاد می‌کند؛ به طوری که حتی عده‌ای معتقدند اثر مصرف این داروها بر اشتها و وزن نیز ناشی از تغییراتی است که در سطح هورمون‌های جنسی ایجاد می‌کنند که این اثر ممکن است به طور مستقیم اعمال شود یا ناشی از اثرات ضدگنادی هیپرپرولاکتینمی ناشی از مصرف این داروها باشد.[۱۲،۱۰] گیرنده‌های D_1 وD_2 هر دو در هیپوتالاموس و هیپوفیز وجود دارند و در تنظیم ترشح محور هیپوتالاموس ـ هیپوفیز اثر دارند. تعیین نسبت استرادیول به پروژسترون یکی از شاخص‌های خوب برای ارزیابی اختلالات هورمونی ناشی از مصرف این داروهاست. چنان که مشخص است سولپیراید این نسبت را کاهش و بروموکریپتین آن را افزایش می‌دهد. طبیعی است که تغییر نسبت استرادیول به پروژسترون در سه حالت ممکن است صورت گیرد: اول- افزایش سطح سرمی پروژسترون که مصرف سولپیراید در VMN سبب آن بوده است. دوم - کاهش سطح سرمی استرادیول و سوم- ایجاد هر دو تغییر فوق یعنی افزایش پروژسترون همراه با کاهش استرادیول. دربارهٔ مکانیسم این تغییرات گفته شده که افزایش سطح پرولاکتین در پی تزریق محیطی این داروها، باعث بروز آثار ضدگنادی آن می‌شود و افزایش سطح پروژسترون و کاهش سطح استرادیول نتیجهٔ اثر پرولاکتین است.[۱۰] از طرفی، یک مکانیسم فیزیکی نیز می‌تواند در این رابطه نقش داشته باشد چون مشخص شده که

www.SID.ir

استرادیول محتوای پرولاکتین هیپوتالاموس و mRNA مربوط به تولید پرولاکتین را افزایش می‌دهد؛ بنابراین کاهش سطح استرادیول به بیانی باعث کاهش سطح پرولاکتین خواهد شد.[۲۷] شاید به همین دلیل است که تغییر معنی‌داری در سطح سرمی پرولاکتین سرم پس از تزریق سولپیراید در VMN دیده نشده اما نسبت استرادیول به پروژسترون کاهش یافته؛ در واقع سطح افزایش یافتهٔ تستوسترون بدین علت دیده نمی‌شود که در بافت‌های محیطی مقدار افزایش یافته به انواع پروژستین‌ها تبدیل می‌شود. مسأله‌ای دیگر که باید در نظر داشت این است که پرولاکتین خود می‌تواند به عنوان یک نوروهورمون در برخی سیناپس‌های عصبی مرکزی عمل کند که یکی از این نواحی هیپوتالاموس است؛[۲۸،۱۶] در نتیجه گفته شده که بعضی از آثار پرولاکتین می‌تواند به علت اثر مستقیم ترشح پرولاکتین از هیپوفیز و رسیدن آن به هیپوتالاموس باشد بدون اینکه تغییر بارزی در سطح محیطی هورمون دیده شود.[۲۹] VMN یکی از نواحی تنظیمی ترشح هورمون‌های جنسی[۳۰] و نیز یکی از نواحی دارای گیرنده‌های استروئیدهای جنسی است[۱۵] و با توجه به اینکه سیستم تنظیمی نورون‌های دوپامینی و نورون‌های ترشح‌کنندهٔ نوروپپتید y در هستهٔ کمانی (که خود نیز یکی از هسته‌های مؤثر در تنظیم غلظت هورمون‌های جنسی است) تحت تأثیر گیرنده‌های دوپامینی موجود در VMN هستند،[۳۱] شاید با مهار شدن این گیرنده‌ها سیستم فیدبک دوپامین و نوروپپتید y در هورمون‌های جنسی تغییر ایجاد می‌کنند. توجیه دیگر برای افزایش سطح پروژسترون و تغییر نسبت استرادیول به پروژسترون احتمالاً نقش سیستم دوپامینی VMN در میزان رهایش هورمون LH است. از آنجا که با تزریق محیطی بروموکریپتین، افزایش هورمون LH مهار می‌شود، می‌توان نتیجه گرفت که سولپیراید با مهار این گیرنده‌ها می‌توانسته سطح هورمون LH را افزایش داده باشد و به این روش اثر خود را اعمال کند.

البته باید در نظر داشت که سیستم دوپامینی VMN می‌تواند بر ترشح بخش قشری فوق کلیه نیز اثر بگذارد و شاید بخشی از به هم‌خوردگی توازن هورمون‌های استروئیدی با این پدیده در ارتباط باشد.[۳۲]

به طور خلاصه می‌توان گفت سیستم دوپامینی VMN و به ویژه گیرنده‌های D_2 حداقل مسؤول بخشی از اثرات ضدگنادی داروهای نورولپتیک هستند و احتمالاً این تغییر نیز همانطور که قبلاً گفته شد می‌تواند بخشی از اثرات ناشی از وزن و اشتها را که در پی مصرف این داروها دیده می‌شود توجیه کند.

References

1. Vallone D, Picetti R, Borrelli E. Structure and function of dopamine receptors. Neurosci Biobehav Rev. 2000 Jan;24(1):125-32.
2. Zigmond B. Fundamental neuroscience. United states:. Academic press;. 1999:900-1150.
3. Bern RM, Levy MN. Medical Physiology. 4th edition. USA:Mosby year book; 1998:758-908.
4. Warwick W, Dyson B. Gray's Anatomy. 37th ed. NewYork: Churchill Livingstone; 1989.p.1010-5
5. Inoue K, Kiriike N, Kurioka M, Fujisaki Y, Iwasaki S, Yamagami S. Bromocriptine enhances feeding behavior without changing dopamine metabolism. Pharmacol Biochem Behav. 1997 Sep;58(1):183-8.
6. Mansour A, Meador-Woodruff JH, Bunzow JR, Civelli O, Akil H, Watson SJ. Localization of dopamine D2 receptor mRNA and D1 and D2 receptor binding in the rat brain and pituitary: an in situ hybridization-receptor autoradiographic analysis. J Neurosci. 1990 Aug;10(8):2587-600.
7. Feldman RS, Meyer IS, Qenzer LF. Principles of neuropsychopharmacology. Massachu setts: Sinauer; 1997.p.239-307.
8. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Pharmacology. 3rd ed. London: Churchill Livingston; 1995.p.360-495
9. Gillard ER, Dang DQ, Stanley BG. Evidence that neuropeptide Y and dopamine in the perifornical hypothalamus interact antagonistically in the control of food intake. Brain Res. 1993 Nov 19;628(1-2):128-36.
10. Baptista T, Lacruz A, Acosta A, Colasante C, de Quijada M, de Mendoza S, et al. Naltrexone does not prevent the weight gain and hyperphagia induced by the antipsychotic drug sulpiride in rats. Appetite. 2000 Feb;34(1):77-86.
11. Baptista T, de Baptista EA, Hernandez L, Altemus M, Weiss SR. Tamoxifen prevents sulpiride-induced weight gain in female rats. Pharmacol Biochem Behav. 1997 May-Jun;57(1-2):215-22.
12. Baptista T, Lopez ME, Teneud L, Contreras Q, Alastre T, de Quijada M, et al. Amantadine in the treatment of neuroleptic-induced obesity in rats: behavioral, endocrine and neurochemical correlates. Pharmacopsychiatry. 1997 Mar;30(2):43-54.
13. Bhatia AJ, Wade GN. Progesterone can either increase or decrease weight gain and adiposity in ovariectomized Syrian hamsters. Physiol Behav. 1989 Aug;46(2):273-8.
14. Zarrindast MR, Owji AA, Hosseini-Nia T. Evaluation of dopamine receptor involvement in rat feeding behaviour. Gen Pharmacol. 1991;22(6):1011-6.

www.SID.ir

Archive of SID

15. Sakaguchi T, Sandoh N, Aono T, Ohtake M. An interaction between glucose and estrogen in gastric acid secretion in the lateral hypothalamic area of female rats. Exp Brain Res. 1994;102(1):171-4.
16. Bernardis LL, Bellinger LL. Production of weanling rat ventromedial and dorsomedial hypothalamic syndromes by electrolytic lesions with platinum-iridium electrodes. Neuroendocrinology. 1976;22(2):97-106.
17. Baptista T, Contreras Q, Teneud L, Albornoz MA, Acosta A, Paez X, et al. Mechanism of the neuroleptic-induced obesity in female rats. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1998 Jan;22(1):187-98.
18. Li C, Kelly PA, Buntin JD. Inhibitory effects of anti-prolactin receptor antibodies on prolactin binding in brain and prolactin-induced feeding behavior in ring doves Neuroendocrinology. 1995 Feb;61(2):125-35.
19. Curlewis JD, Thiery JC, Malpaux B. Effect of hypothalamic infusion of a dopamine D1 receptor antagonist on prolactin secretion in the ewe. Brain Res. 1995 Oct 30;697(1-2):48-52.
20. Heil SH. Sex-specific effects of prolactin on food intake by rats. Horm Behav. 1999 Feb;35(1):47-54.
21. Apud JA, Masotto C, Ongini E, Racagni G. Interaction of SCH 23390, a D-1-selective antagonist, with the anterior pituitary D-2 receptors and prolactin secretion in the rat. Eur J Pharmacol. 1985 Jun 7;112(2):187-93.
22. Kiya T, Endo T, Goto T, Yamamoto H, Ito E, Kudo R, et al. Apoptosis and PCNA expression induced by prolactin in structural involution of the rat corpus luteum. J Endocrinol Invest. 1998 May;21(5):276-83.
23. Paxinos G, Watson C. The rat brain in stereotaxi coordinates. Vol 2, New York: Academic press;1986.
24. Parada MA, Puig de Parada M, Hernandez L, Murzi E. Ventromedial hypothalamus vs. lateral hypothalamic D2 satiety receptors in the body weight increase induced by systemic sulpiride. Physiol Behav. 1991 Dec;50(6):1161-5.
25. Yang ZJ, Blaha V, Meguid MM, Laviano A, Oler A, Zadak Z. Interleukin-1alpha injection into ventromedial hypothalamic nucleus of normal rats depresses food intake and increases release of dopamine and serotonin. Pharmacol Biochem Behav. 1999 Jan;62(1):61-5.
26. DeVito WJ, Avakian C, Stone S, Ace CI. Estradiol increases prolactin synthesis and prolactin messenger ribonucleic acid in selected brain regions in the hypophysectomized female rat. Endocrinology. 1992 Nov;131(5):2154-60.
27. Moore BJ, Gerardo-Gettens T, Horwitz BA, Stern JS. Hyperprolactinemia stimulates food intake in the female rat. Brain Res Bull. 1986 Oct;17(4):563-9.
28. Kaya F, Van Duin CT, Van Miert AS. Effects of dopamine receptor agonists on food intake and rumen motility in dwarf goats. J Vet Pharmacol Ther. 1994 Apr;17(2):120-6.
29. Shimizu H, Bray GA. Hypothalamic monoamines measured by microdialysis in rats treated with 2-deoxy-glucose or d-fenfluramine. Physiol Behav. 1989 Nov;46(5):799-807.
30. Campbell RE, Grove KL, Smith MS. Distribution of corticotropin releasing hormone receptor immunoreactivity in the rat hypothalamus: coexpression in neuropeptide Y and dopamine neurons in the arcuate nucleus. Brain Res. 2003 May 30;973(2):223-32.
31. Chaiseha Y, Youngren O, Al-Zailaie K, El Halawani M. Expression of D1 and D2 dopamine receptors in the hypothalamus and pituitary during the turkey reproductive cycle: colocalization with vasoactive intestinal peptide. Neuroendocrinology. 2003 Feb;77(2):105-18.
۳۲. عباس‌نژاد مهدی، کریمیان مرتضی، زریندست محمدرضا. بررسی اثر تزریق سولپیراید، آنتاگونیست انتخابی D2، در هستهٔ شکمی میانی هیپوتالاموس بر تغذیه و وزن موش‌های صحرایی نر، فیزیولوژی فارماکولوژی، ۱۳۸۱؛ سال ۶، شمارهٔ ۱.

www.SID.ir