اثر آگونیست سروتونین (ال-تریپتوفان) بر ترشح هورمون رشد و هورمونهای تیروئیدی در بره‌های در حال رشد

دکتر برهان شکراللهی[1] دکتر آرمین توحیدی[2]* دکتر همایون خزعلی[3] مهدی ژندی[4]

دریافت مقاله: ۹ اسفندماه ۱۳۸۳
پذیرش نهایی: ۱۷ خردادماه ۱۳۸۴

هدف: بررسی اثر آگونیست سروتونین (ال-تریپتوفان) بر غلظت پلاسمایی هورمون رشد و هورمونهای تیروئیدی (T_3 و T_4) در بره‌های پرواری می‌باشد.

طرح: در این آزمایش از قالب طرح اندازه‌گیری‌های مکرر به روش مدل خطی عمومی استفاده شد.

حیوانات: بیست رأس بره نر کردی ۴-۳ ماهه.

روش: حیوانات بطور تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند. گروه اول یا شاهد دو میلی لیتر سرم فیزیولوژیک و گروههای دوم، سوم و چهارم به ترتیب ۱۲۰، ۲۴۰، ۴۸۰ میکروگرم آگونیست سروتونین (اسید آمینهٔ ال-تریپتوفان) دو میلی لیتر محلول به ازای هر کیلوگرم وزن از طریق تزریق داخل وریدی دریافت کردند. تزریقات در روزهای ۱۵-۶ به فاصله ۱۲ ساعت و در روزهای ۳۴-۱۶ به فاصله ۲۴ ساعت صورت گرفت. نمونه‌های خونی در سه دورهٔ زمانی قبل (۴ مرتبه)، حین (۱۴ مرتبه) و بعد (۳ مرتبه) از تزریق از رگ وداج گرفته شد. غلظت پلاسمایی هورمونهای مذکور با استفاده از روش رادیوایمنواسی اندازه‌گیری شد.

نتایج: نتایج نشان داد که هر سه مقدار مصرفی آگونیست سروتونین میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد را نسبت به گروه شاهد افزایش می‌دهد ($P<۰/۰۱$). اما بین گروههای آزمایشی اختلاف معنی‌دار وجود نداشت ($P<۰/۰۵$). اثر نوبتهای خونگیری، زمانهای قبل، حین و بعد و همچنین اثر متقابل آنها با گروه نیز معنی‌دار بود ($P<۰/۰۱$). میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای تیروئیدی (T_3 و T_4) در تمام گروههای آزمایشی در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری افزایش پیدا کرد ($P<۰/۰۱$). بین گروههای آزمایشی از لحاظ افزایش میانگین غلظت این هورمونها اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P<۰/۰۵$). بعلاوه اثرات زمان و همچنین اثرات متقابل زمان در گروه نیز معنی‌دار بود ($P<۰/۰۱$).

نتیجه‌گیری: با توجه به نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها می‌توان اظهار داشت که آگونیست سروتونین (ال-تریپتوفان) موجب ترشح همزمان هورمونهای رشد و تیروئیدی در بره‌های در حال رشد می‌شود. مجله دانشکده دامپزشکی دانشگاه تهران، ۱۳۸۵، دوره ۶۱، شماره ۲، ۱۷۹-۱۷۵.

کلمات کلیدی: آگونیست سروتونین - هورمون رشد - هورمونهای تیروئیدی (تری‌یدوتیرونین و تیروکسین) - بره.

The Effect of L-Tryptophan on Growth Hormone and Thyroid Hormones Secretion in Growing Lambs

Shokrollahi, B.[1], Towhidi, A.[2], Khazali, H.[3], Zhandi, M.[4]

[1]Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture Islamic Azad University, Sanandaj Unit, Sanadaj-Iran and Post Graduated from Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Tarbiat Modares University, Tehran-Iran. [2]Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture University of Tehran, Tehran-Iran. [3]Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Shahid Beheshti University, Tehran-Iran. [4]Post Graduated from Department of Animal Sciences, Faculty of Agriculture, Tarbiat Modares University, Tehran-Iran.

Objectives: Survey on effects of serotonin agonist on the plasma concentrations of growth hormone (GH) and thyroid hormones (T_3 and T_4;TH)

Design: Repeated measures (GLM) were used.

Animals: Twenty Kurdish lambs 3-4 months old.

Procedure: Animals were randomly divided into four groups. The first group (control) received 2 ml normal saline. The second, third and fourth groups received 120, 240 and 480 mg/kg body weight L-tryptophan through jugular vein, respectively. Blood samples were collected in three periods including before (days 1, 4, 5 and 6), during (days 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 18, 22, 26, 30 and 34) and after (days 36, 37 and 38) injections. Plasma concentrations of these hormones in unextracted samples was analyzed by radioimmunoassay kit (Tabeshyarnoor kits company, Tehran, Iran).

Results: Injection of serotonin agonist increased mean plasma concentration (MPC) of GH ($P<0.01$). There are no significant differences in MPC of GH within the treated groups. Effects of blood sampling times, period (before, during, after injection) and their interaction with treatment on MPC of GH were significant ($P<0.01$). MPC of TH (T_3 and T_4) in all of the treated groups was significantly increased compare with control one ($P<0.01$). There are no significant differences in MPC of TH within the treated groups. Effects of blood sampling times and period (before, during and after injection) and also their interactive effects with treatment were significant.

Conclusion: According to statistical analysis of data we can suggest that serotonin agonist stimulates GH and TH secretion simultaneously. ***J.Fac.Vet.Med. Univ. Tehran. 61,2:175-179,2006.***

Keyword: serotonin agonist- growth hormone-thyroid hormones (T_3 and T_4) and Lamb.

Corresponding author's email: atowhidi@ut.ac.ir

ترشح هورمون رشد از غدهٔ هیپوفیز توسط دو پپتید هیپوتالاموسی

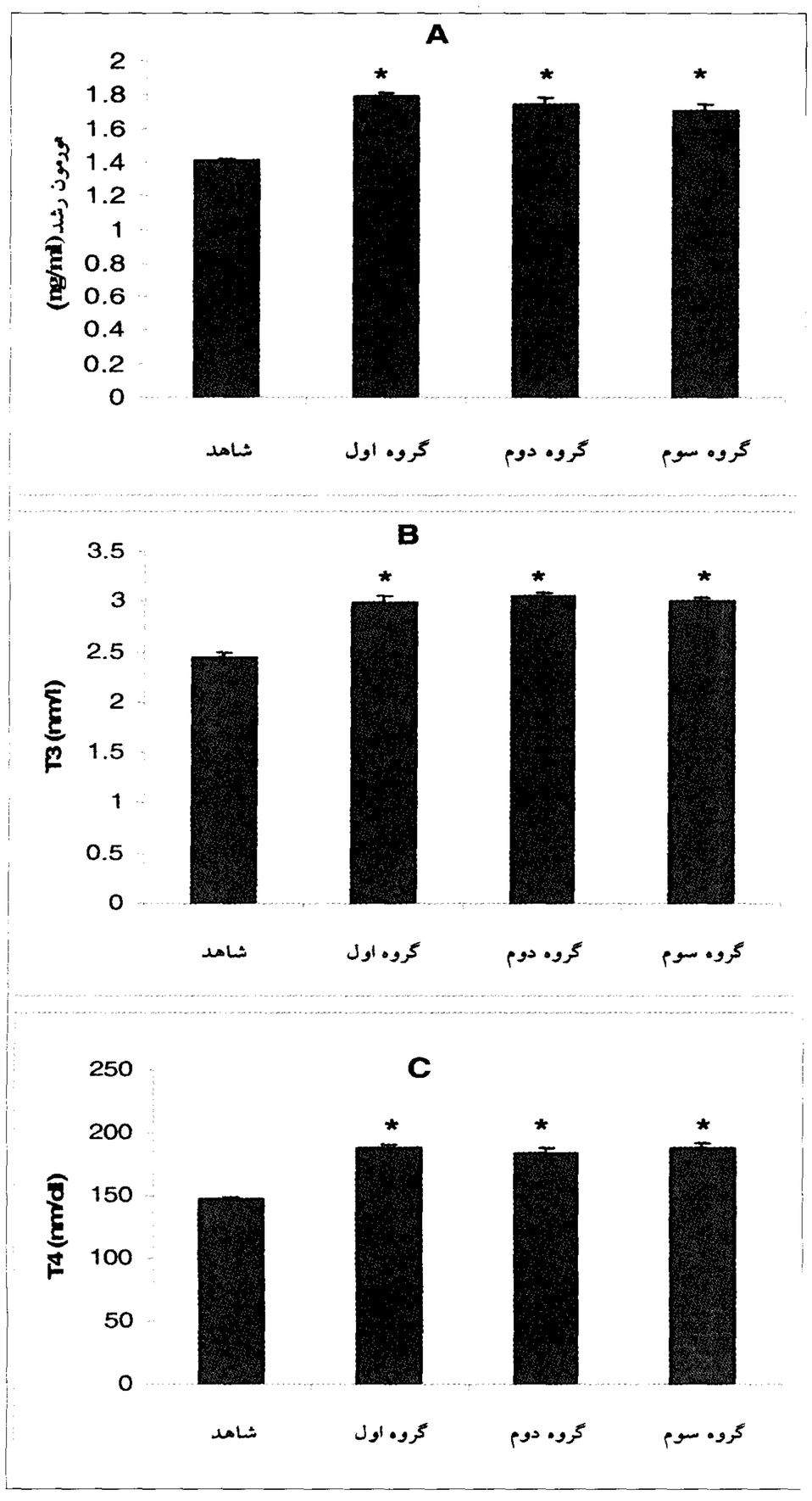
۱) عضو هیئت علمی دانشکده کشاورزی دانشگاه آزاد اسلامی واحد سنندج و دانش آموخته دانشکده کشاورزی دانشگاه تربیت مدرس
۲) عضو هیئت علمی دانشکده کشاورزی دانشگاه تهران
۳) عضو هیئت علمی دانشکده علوم پایه دانشگاه شهید بهشتی
۴) دانش آموخته دانشکده کشاورزی دانشگاه تربیت مدرس
*) نویسنده مسؤول: atowhidi@ut.ac.ir

سوماتواستاتین (GHIH) و هورمون رها کنندهٔ هورمون رشد (GHRH) کنترل می‌شود. ترشح هورمون‌های تیروئیدی از غدهٔ تیروئید بوسیلهٔ هورمون محرک تیروئید (TSH) کنترل می‌شود، هورمون محرک تیروئید نیز تحت کنترل هورمون رهاکنندهٔ تیروتروپین (TRH) هیپوتالاموسی می‌باشد (۱۷، ۶، ۱). مطالعات نشان می‌دهند که سه مونوآمین اصلی مغز (دوپامین، نورآدرنالین و سروتونین) می‌توانند بر ترشح این هورمونها تأثیر بگذارند. سروتونین مونوآمینی است که از پایانهٔ نورونهایی موسوم به سروتونرژیک واقع در هسته‌های رافهٔ هیپوتالاموس ترشح می‌شود (۵). سروتونین بر ترشح هورمون رشد تأثیر می‌گذارد(۱۰). ترشح هورمون رشد را در جوجه کاهش داده است(۸). اما در پستاندارن باعث تحریک ترشح هورمون رشد می‌شود. همچنین کویی پازین (آگونیست سروتونین) در گاو باعث تحریک ترشح هورمون رشد شده است(۱۴، ۱۳). به نظر می‌رسد که سروتونین با افزایش ترشح TRH باعث افزایش ترشح هورمون‌های تیروئیدی در گاو می‌شود (۱۴، ۱۲، ۲).

با توجه به آن که در زمینهٔ اثر سروتونین بر ترشح هورمون رشد و هورمونهای تیروئیدی در نشخوارکنندگان نابالغ اطلاعاتی در دسترس نیست و با در نظر گرفتن اثر سینرژیک این هورمونها بر رشد و متابولیسم قبل از بلوغ، هدف این مطالعه اثر آگونیست سروتونین (اسید آمینهٔ ال - تریپتوفان) بر غلظت پلاسمایی هورمون رشد و هورمونهای تیروئیدی در بره‌های نابالغ می‌باشد.

مواد و روش کار

این آزمایش در شرکت تولید و بسته‌بندی گوشت زیاران انجام شد. در این مطالعه ۲۰ رأس برهٔ نر تودهٔ کردی سه تا چهار ماهه بطور تصادفی در چهار گروه قرار گرفتند که در هر گروه پنج تکرار قرار گرفت. گروه اول (گروه شاهد) با میانگین وزنی (۲/۶±۲۷/۴) در هر نوبت تزریق دو میلی لیتر سرم فیزیولوژیک دریافت و گروههای دوم با میانگین وزنی (۲/۵±۲۸)، سوم با میانگین وزنی (۱/۵±۲۷/۸) و چهارم با میانگین وزنی (۱/۶±۲۹/۶) به ترتیب ۱۲۰، ۲۴۰ و ۴۸۰ میکروگرم آگونیست سروتونین در دو میلی لیتر محلول به ازای هر کیلوگرم وزن بدن از طریق رگ وداج دریافت کردند. در روزهای ۱۵-۶ به فاصلهٔ ۱۲ ساعت و از روزهای ۳۴-۱۶ به فاصلهٔ ۲۴ ساعت بصورت وریدی تزریقات لازم انجام گرفت. نمونه‌های خونی در سه دورهٔ زمانی قبل (روزهای ۶،۵،۴،۱)، حین (روزهای ۳۴، ۳۰، ۲۶، ۲۲، ۱۸، ۱۵، ۱۴، ۱۳، ۱۲، ۱۱، ۱۰، ۹، ۸، ۷) و بعد (روزهای ۳۸، ۳۷، ۳۶) از تزریق، هر روز ساعت ۸ صبح از دامهای تمام گروهها با استفاده از لوله‌های خلأدار (ونوجکت) از ورید وداج دام‌ها جمع آوری شد. پلاسمای نمونه‌های خونی توسط دستگاه سانتریفوژ با سرعت ۳۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه جدا و سپس در دمای ۲۰- درجهٔ سانتیگراد تا زمان تجزیه نگهداری شد. غلظت پلاسمایی هورمونهای رشد (با استفاده از آنتی بادی گاوی) و تیروئیدی با استفاده از کیتهای رادیوایمنواسی (تابشیارنور - تهران - ایران) با دو تکرار در هر نمونه اندازه‌گیری شد و به همین منظور



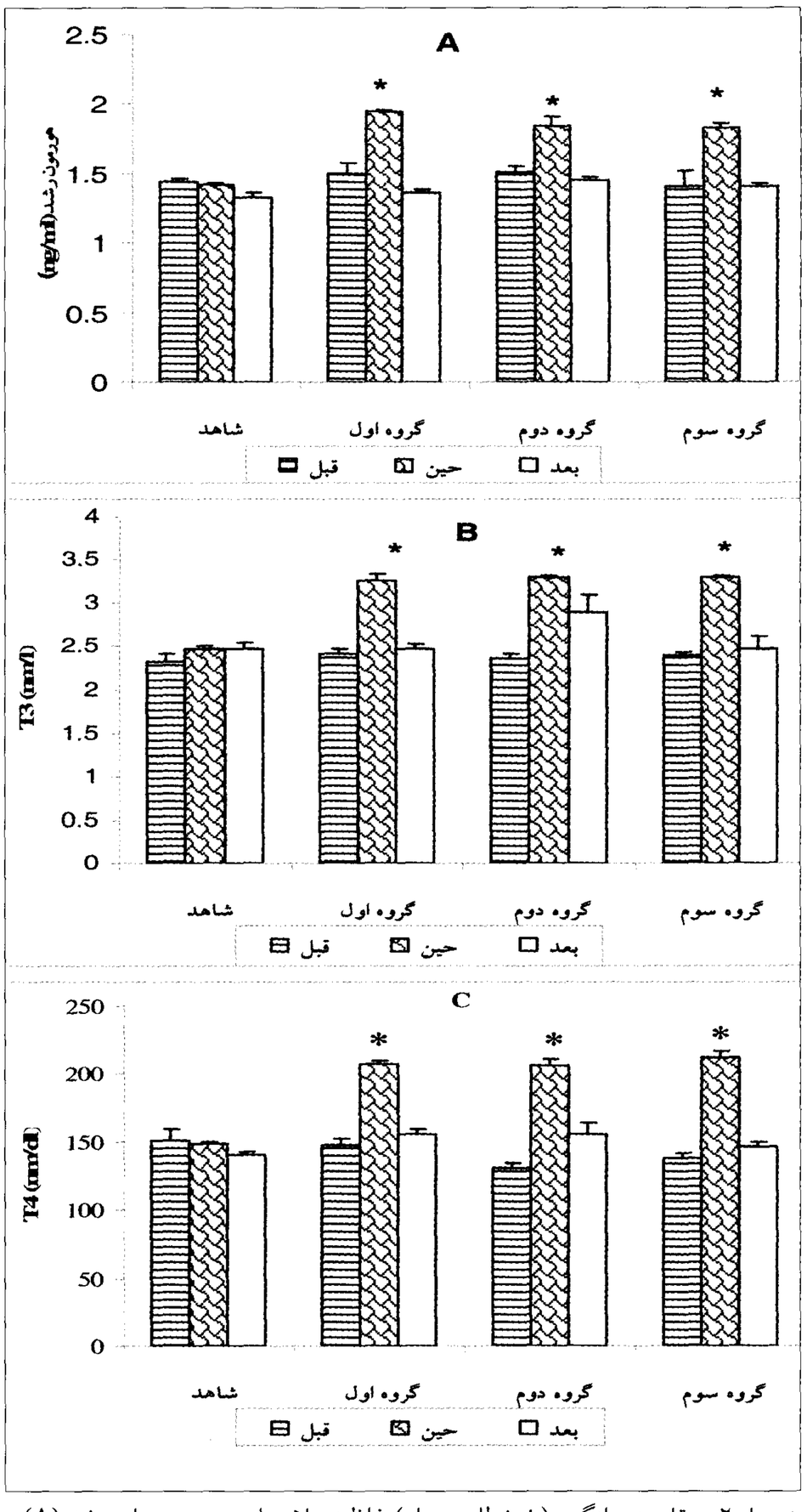
نمودار ۱- مقایسه میانگین (± خطای معیار) غلظت پلاسمایی هورمون‌های رشد (A)، T_3(B) و T_4 (C) در گروههای مختلف. * دارای اختلاف معنی‌دار نسبت به سایر گروهها می‌باشد ($P<۰/۰۵$).

محلولهای لازم جهت روش فوق تهیهٔ و سپس با استفاده از دستگاه گاما کانتر و به کمک منحنی‌های معیار غلظت هورمون‌های مذکور اندازه‌گیری شد.

برای تجزیه و تحلیل داده‌های بدست آمده از طرح اندازه‌گیری‌های مکرر به روش مدل خطی عمومی استفاده شد. مقایسه میانگین هورمونهای مختلف در طول دورهٔ آزمایشی با استفاده از آزمون چند دامنه‌ای دانکن صورت گرفت و نتایج بدست آمده با استنباط آماری تعریف گردید. کلیهٔ عملیات آماری به کمک رایانه و با استفاده از نرم‌افزار SPSS-9 انجام شد.

نتایج

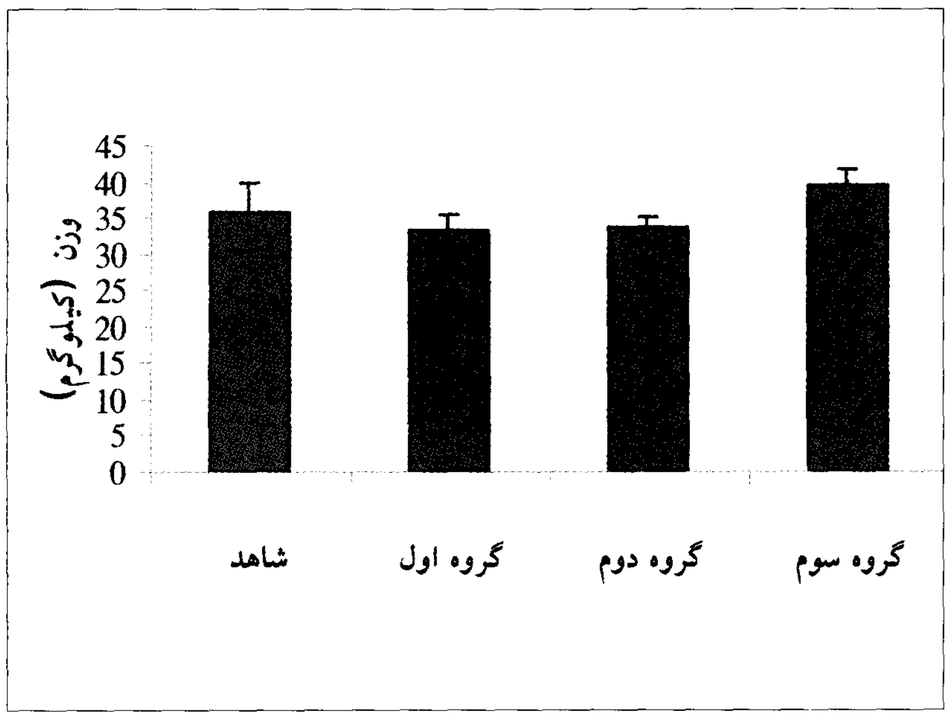
نتایج حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان می‌دهد که تزریق مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰ و ۴۸۰ میکروگرم آگونیست سروتونین به ازای هر کیلو گرم وزن بدن



نمودار ۲ ـ مقایسه میانگین (± خطای معیار) غلظت پلاسمایی هورمون‌های رشد (A)، T_3(B) و T_4 (C) در گروههای مختلف در زمان های قبل (روزهای ۶-۱)، حین (روزهای ۳۵-۷) و بعد (روزهای ۳۸-۳۶) از تزریق آگونیست سروتونین. * دارای اختلاف معنی دار نسبت به سایر گروهها می‌باشد (P<۰/۰۵).

باعث افزایش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد در مقایسه با گروه شاهد می‌شود. در گروه دوم (۱۲۰ میکروگرم آگونیست سروتونین به ازای هرکیلوگرم وزن بدن) بیشترین افزایش در غلظت پلاسمایی این هورمون مشاهده شد، اما این میزان افزایش در مقایسه با دو گروه دیگر معنی‌دار نمی‌باشد(نمودار ۱A). اثر زمان (قبل، حین و بعد از تزریق) و همچنین اثر متقابل زمان در گروه نیز معنی دار (P<۰/۰۱) می‌باشد (نمودار ۲A).

نتایج بدست آمده نشان می‌دهد که مقادیر مختلف تزریقی آگونیست سروتونین (۱۲۰، ۲۴۰ و ۴۸۰ میکروگرم به ازای هر کیلو گرم وزن بدن) باعث افزایش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون‌های T_3 و T_4 در مقایسه با گروه شاهد می‌شود (نمودارهای ۱B و ۱C). میزان افزایش در میانگین غلظت پلاسمایی این هورمونها در سه مقدار تزریقی آگونیست سروتونین دارای



نمودار ۳ ـ مقایسه میانگین (± خطای معیار) وزن در گروههای مختلف در پایان آزمایش.

اختلاف معنی‌دار نبود، در هر حال هورمون T_3 در گروه سوم و هورمون T_4 در گروه چهارم بالاترین میزان افزایش را داشته‌اند (نمودارهای ۱B و ۱C). اثر زمان (قبل، حین و بعد از تزریق) و نیز اثر متقابل زمان در گروه نیز معنی دار (P<۰/۰۱) بود به طوری که تزریق آگونیست سروتونین در مقادیر ۱۲۰، ۲۴۰ و ۴۸۰ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن در دوره حین تزریق نسبت به زمانهای قبل و بعد و نیز گروه شاهد سبب افزایش معنی دار در غلظت پلاسمایی هورمون‌های T_3 و T_4 شد (نمودارهای ۲B و ۲C).

میانگین وزن گروههای مختلف دریافت کننده تریپتوفان با گروه شاهد در پایان دوره اختلاف معنی‌دار را نشان نداد (نمودار ۳).

بحث

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که سروتونین در تنظیم ترشح هورمون رشد در بره‌های پرواری دخالت دارد و بکارگیری آگونیست سروتونین باعث افزایش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد در هر سه مقدار تزریقی (۱۲۰، ۲۴۰ و ۴۸۰ میکروگرم آگونیست سروتونین به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) می‌شود، نتایج این آزمایش با مطالعاتی که بر روی گاو (۱۴، ۶، ۲)، میمون (۱۸) و ماهی (۱۹) انجام شده است مطابقت دارد، برخی مطالعات نشان می‌دهند که کاربرد سروتونین اثرات متفاوتی را بر روی ترشح هورمون رشد در پستانداران ایجاد می‌کند. تزریق داخل مغزی بوسپیرون (آگونیست سروتونین) باعث کاهش هورمون رشد در گوسفند گردید(۱۷). اما تزریق ویی پازین (آگونیست دیگر سروتونین) باعث افزایش میزان هورمون رشد در گاو می‌شود(۱۴). دلیل اختلاف اثر سروتونین بر ترشح هورمون رشد هنوز مشخص نشده است، ولی احتمالاً به علت نوع آگونیست مصرفی می‌باشد، زیرا این دو آگونیست بر روی گیرنده‌های مختلفی در سیستم عصبی مرکزی اعمال اثر می‌کنند. بوسپیرون آگونیست گیرندهٔ $5\text{-}HT_{1A}$ است در حالی‌که کویی پازین آگونیست گیرندهٔ $5HT_{1B}$- می‌باشد(۱۷). در این مطالعه از اسید آمینهٔ ال-تریپتوفان جهت تزریق استفاده شد که پس از تبدیل به سروتونین بر روی تمام گیرنده‌های آن اثر می‌گذارد(۱۲).

بین سه گروه آزمایشی از لحاظ افزایش میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد اختلاف معنی داری وجود نداشت و دزهای بالاتر باعث افزایش بیشتر هورمون رشد نشده‌اند که این امر احتمالاً مربوط به اشباع شدن و یا غیر حساس شدن رسپتورهای GHRH در هیپوفیز و یا تخلیهٔ نسبتاً کامل سلولهای سوماتوتروپ در حداقل دز مصرفی می باشد (۸).

در گروه شاهد در سه زمان مختلف تفاوت معنی داری در میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد مشاهده نمی شود. اما در گروههای آزمایشی (دوم، سوم و چهارم) در زمان حین تزریق، میانگین غلظت پلاسمایی هورمون رشد نسبت به دورهٔ قبل و بعد از تزریق تفاوت معنی داری دارد. بنابراین با توجه به نتایج بدست آمده نتیجه‌گیری می شود که کاربرد اسید آمینهٔ ال-تریپتوفان در بره‌های پرواری (زمان قبل از بلوغ) باعث افزایش هورمون رشد می شود.

نتایج بدست آمده نشان می دهد که هر دو هورمون T_3 و T_4 (تری یدوتیرونین و تیروکسین) در اثر تزریق آگونیست سروتونین در تمام گروههای آزمایشی در مقایسه با گروه شاهد بطور معنی داری افزایش پیدا می‌کنند. سروتونین با اثر برروی هورمون رها کننده تایروتروپین (TRH) باعث افزایش میزان این هورمون هیپوتالاموسی می شود، در پی آن تحریک ترشح هورمون محرک تیروئید (TSH) و ترشح هورمونهای تیروئیدی می شود (۱۱، ۷، ۱). نتایج این آزمایش با نتایج مطالعات ناصرالاسلامی در سال ۱۳۸۰(۲) و رادکلیف و همکاران در سال ۲۰۰۳ (۱۴) که برروی گاو انجام شده بود، مطابقت دارد، اما با مطالعات بریزی و همکاران در سال ۱۹۹۷ (۳) و چن وهمکاران در سال ۱۹۸۱ (۴) که برروی موش انجام شده، مطابقت ندارد. علت تفاوت اثر سروتونین بر روی ترشح هورمونهای تیروئیدی در موش، گاو و گوسفند احتمالاً مربوط به گونهٔ حیوانی می‌باشد. با توجه به نتایج بدست آمده در این آزمایش و مطالعات ناصرالاسلامی و رادکلیف و همکاران می توان گفت که سروتونین در نشخوارکنندگان باعث افزایش هورمونهای تیروئیدی می شود.

نتایج مربوط به تأثیر آگونیست سروتونین بر میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای تیروئیدی در گروههای دوم، سوم و چهارم نشان می دهد که در گروه دوم میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تیروکسین بالاترین میزان افزایش را نسبت به گروههای سوم و چهارم داشته است، در حالی‌که میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T_3 در این گروه پایین ترین میزان افزایش را نشان می دهد. در گروه سوم میزان افزایش در میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تیروکسین کمتر از هورمون T_3 می‌باشد. در گروه چهارم میزان افزایش در میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای T_3 و T_4 تقریبا مشابه می‌باشد. همانطوری که دیده می شود زمانی که میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T_4 بالا است، میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T_3 پایین می باشد (گروه دوم) و یا بالعکس (گروه سوم)، یا میزان افزایش آنها مشابه است (گروه چهارم). بنابر مطالب فوق استنباط می شود که احتمالاً تغییرات متابولیسمی موجب بالا و پایین آمدن میانگین غلظت پلاسمایی هورمون تیروکسین شده است، مثلاً در گروه دوم احتمالاً بدلیل متابولیسم پایین تر تبدیل T_4 به T_3 کمتر صورت گرفته است، در نتیجه میانگین غلظت پلاسمایی تیروکسین بالا مانده است، در گروه سوم بدلیل متابولیسم بالاتر، هورمون T_4 توسط آنزیم ۵-دی یدیناز به هورمون T_3 تبدیل شده است و به این دلیل میانگین غلظت پلاسمایی هورمون T_4 پائینتر است (۱،۷). البته مطالعات نشان می دهند که هنگامی‌که هورمون T_3 بالا می‌رود، با تأثیر برروی فولیکولهای تیروئیدی باعث کاهش ترشح هورمون تیروکسین می شود (۱۴)، بنابراین علت دیگر این مسئله احتمالاً فیدبک منفی این هورمونها می باشد.

با بررسی میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای تیروئیدی (هورمونهای T_3 و T_4) در زمانهای قبل، حین و بعد از تزریق مشاهده می‌کنیم که در گروههای آزمایشی تحت تزریق آگونیست سروتونین (دوم، سوم و چهارم) در حین دوره تزریقات میانگین غلظت پلاسمایی این هورمونها نسبت به زمان قبل و بعد از تزریق افزایش معنی داری پیدا کرده است. اما در گروه اول (گروه شاهد) چنین روندی را مشاهده نمی‌کنیم و میانگین این هورمون‌ها در هر سه زمان اختلاف معنی‌داری را با هم ندارند، بنابراین می توان گفت که این افزایش در میانگین غلظت پلاسمایی هورمونهای تیروئیدی در گروههای آزمایشی در اثر تزریق اسید آمینهٔ ال-تریپتوفان بوده است.

نکتهٔ حائز اهمیت در این مطالعه آن است که سروتونین همزمان با افزایش هورمونهای تیروئیدی باعث افزایش معنی‌دار هورمون رشد شده است که این عمل را احتمالاً با افزایش هورمون TRH انجام داده است، TRH با تأثیر بر روی سلولهای تیروتروف باعث رهایی هورمون محرک تیروئید (TSH) شده و در نهایت باعث ترشح هورمونهای تیروئیدی می شود، همچنین این هورمون با تأثیر بر روی سلولهای سوماتوتروپ هیپوفیز باعث افزایش میزان رهایش هورمون رشد می شود (۱۴، ۱۲).

بنابراین سروتونین در بره‌های نابالغ که جهت پرواربندی استفاده می‌شوند، باعث افزایش همزمان هورمون رشد و هورمون‌های تیروئیدی می‌شود و با توجه به اثر سینرژیست این هورمون‌ها در زمان قبل از بلوغ برروی فرآیند رشد می توان به اثرات مثبت حاصله برروی عملکرد پرواربندی امیدوار بود (۹).

References

۱. خزعلی، ه (۱۳۷۹) . هورمونها. انتشارات تمدن نوین، صفحه: ۲۰۶.
۲. ناصرالاسلامی، ر. (۱۳۸۰). اثرات آگونیست سروتونین بر روی غلظتهای پلاسمایی هورمون رشد و هورمونهای تیروئیدی و تولید و ترکیبات شیر در گاوهای شیری. پایان نامه کارشناسی ارشد علوم دامی، دانشکده کشاورزی دانشگاه تربیت مدرس، صفحه: ۹۱. dd

1. Oliveira Al, Risling M, Negro A, Langone f, Cullheims(2002) Apoptosis of Spinal interneurons induced by sciatic nerve axotomy in the neonatal rat is counteracted by nerve growth factor and ciliary neurotrophic factor. J Comp Neurol. 447(4):381-93
2. Mohamed Hadi Bahadori, Taki AL - Tiraihi, Mujtaba Rezazadeh(2001) Sciatic nerve Transection in neonatal rats induces apoptotic neuronal death in L5 dorsal root ganglion. J Neurocytol. 30:125-130
3. Liu DX, Greene LA(2001) Neuronal apoptosis at the G1/s cell cycle check point. Cell Tissue Res. 305(2):217-28
4. Lee L Rubin(1973) Neuronal cell death: when, why and how. Bri Medical Bulletin; 53(3):617-631
5. Red Show JD, Bisby MA (1985) Comparison of the effects of sciatic nerve crush or resection on the proteins of fast axonal transport in rat. EXP Neurol. 88(2): 437-46
6. Shen H, Chung JM, Coggeshall RE, Chung k (1999) Changes in trkA expression in the dorsal root ganglion after peripheral nerve inyury. EXP Brain Res. 127(2):141-6
7. Himes BT, Tessler A(1989) Death of some dorsal root ganglion neurons and Plasticity of others following sciatic nerve section in adult and neonatal rats. J Comp Neurol. 284(2):215-30
8. Li L, Oppenheim RW, Lei M, Houenou LJ(1994) Neurotrophic agents prevent Motoneuron Death following sciatic nerve section in the neonatal mouse. J Neurobiol.25(7):759-766
9. Tatton WG, Wadia JS, Ju wy, Chalmers - Redman RM, Tatton NA (1996) (-)- Deprenyl reduces neuronal apoptosis and facilitates neronal outgrowth by altering protein syntheses without inhibiting Monoamine oxiodase. Neural Transm Suppl. 48:45-59
10. Unal I, Gursoy- Ozdemir Y, Bolay H, Soylemezoglu f, Saribas O, Dalkarat (2001) Chronic daily administration of selegiline and EGb 761 increases brain's resistance to ischemia in mice. Brain Res. 917(2):174-81
11. Matsubara k, Senda T, Uezono T, Awaya T, Ogawa S, Chiba k, Shimizu K, Hayase N, Kimura K(2001) L-Deprenyl Prevents the cell hypoxia induced by dopaminergic neurotoxins, MPP(+) and beta - Carbolinium: a microdialysis study in rats. Neurosci lett. 302(2-3):65-8
12. Naoi M, Maruyama W, Takahashi T, Akao y, Nakagawa y(2000) Involvement of endogenous N-methyl(R) Salsolinol in Parkinson's disease: induction of apoptosis and protection by (-)deprenyl. J Neural Transm suppl. 58:111-21
13. Paterson IA, Zhang D, Warrington RC, Boulton AA(1998) R-deprenyl and R-2-hepty1-N-methyl propargylamine prevent apoptosis in cerebellar granule neurons induced by cytosine arabinoside but not low extracellular potassium. J Neuro Chem.70(2):515-23
14. Ebadi M, Sharma S, Shavali S, ElRefaey H(2002) Neuroprotective actions of selegiline. J Neurosci Res. 67(3):285-9
15. Wu RM, Mohanakumar KP, Murphy DL, Chiueh CC (1994) Antioxidant mechanism and Protection of nigral neurons against MPP(+) toxicity by deprenyl(Selegiline). Ann NY Acad Sci. 738:214-21
16. Gelderd JB, Chopin SF(1977) The Vertebral Level of origin of Spinal Nerves in the Rat. Anat Rec. 188:45-48
17. Panahi M, Al-Tiraihi T(2002) Morphometric evaluation of the Neuroprotective effect of deprenyl on postaxotomic motor neuron losses. Clin Neuropharmacol. 25(2):75-8
18. Sugimoto T, Xiao C, Ichikawa H(1998) Postnatal changes in Bax- immunoreactivity and apoptosis of the trigeminal primary neurons. Neurosci Lett. 258:97-100
19. Gaffney EP,Oneill AS, Staunton MJ (1995) Insitu end-labelling, light microscopic assessment and ultrastructure of apoptosis in lung. J Clin Pathol. 48(11): 1017-21
20. Shah KA, Shurey S, Green CJ(19997) characterization of apoptosis in intestinal ischemia-reperfusion injury- a light and electron microsscopy study. Int Exp Pathol. 78(5): 355-63