

วิจารณ์และสรุปผล

1. ผลของการฉีด monoamines และ precursors บางชนิดในหนูตัวเมีย
แรกเกิดระหว่าง 5 - 10 วัน ที่มีต่อ differentiation ของสมองส่วน
ไฮโปทาลามัสที่ควบคุมการสืบพันธุ์

ก. Melatonin

จากตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่า monoamine ชนิด melatonin มีผลทำให้ differentiation ของสมองส่วนไฮโปทาลามัสที่ควบคุมการสืบพันธุ์เปลี่ยนแปลงไป โดยพบว่า melatonin $200 \mu\text{g} \times 6$ ($1200 \mu\text{g}$) มีผลทำให้ความยาวของวงสืบพันธุ์เพิ่มขึ้นจากสัตว์ปกติ 4.99 ± 0.08 วัน ไปเป็น 5.79 ± 0.03 วัน โดยไปเพิ่ม diestrus phase ซึ่งจากการตรวจเขต acidophiles พบว่าในกลุ่มนี้มีจำนวนลดลงเกือบคงที่แตกต่างจากกลุ่ม control ในทุกระยะของวงสืบพันธุ์ คือในสัตว์ปกติจำนวนเขต acidophiles ในระยะ proestrus, estrus, diestrus = 4543.52 ± 117.06 , 4458.60 ± 202.07 และ 5605.09 ± 265.10 เป็น 2717.59 ± 472.82 , 2887.47 ± 405.08 และ 3004.25 ± 361.41 เขตต่อตารางมิลลิเมตรตามลำดับ ซึ่งแสดงว่ามีการหลั่งของฮอร์โมนพวก prolactin หรือ growth hormone ในระดับที่น้อยไปจากสัตว์ปกติ แต่ melatonin ไม่มีผลต่อกำหนดเวลาเปิดของช่องคลอด น้ำหนักรังไข่ และน้ำหนักมดลูก ซึ่งการทดลองนี้สอดคล้องกับรายงานของ Vaughan และ Vaughan (1969) กับ Vaughan, O'Steen และ Vaughan (1970) ที่พบว่า การฉีด melatonin 25 ไมโครกรัมต่อกรัมน้ำหนักตัว ในลูกหนูอายุ 2 และ 6 วัน ไม่มีผลต่อการเปิดของช่องคลอด แต่เพิ่มระยะ diestrus ของวงสืบพันธุ์ได้ อย่างไรก็ตามเมื่อได้ทดลองฉีดในลูกหนูอายุ 13 วัน จะทำให้ของ

คลอดเปิดช้า ลงจาก 36.6 ± 2.3 วัน เป็น 38.7 ± 2.2 วัน ซึ่งแตกต่างทางสถิติ ในการศึกษานี้ได้ฉีดให้แก่ลูกหนูอายุระหว่าง 5 - 10 วัน ไม่พบมีผลต่อการเปิดของช่องคลอด ในทุกกลุ่มของการทดลอง ที่เป็นเช่นนี้อาจเป็นไปได้ว่าการให้ melatonin หลังวันที่ 10 ไปอาจพ้นช่วงวิกฤติของ differentiation ไปแล้ว จึงไม่มีผลต่อการเกิด

ข. Serotonin และ preursors

Serotonin ไม่มีผลต่อการเปิดของช่องคลอด น้ำหนักรังไข่ น้ำหนักมดลูก ความยาวของวงสืบพันธุ์และเปอร์เซ็นต์ smears ที่อยู่ใน estrous phase แตกต่างไปจากกลุ่ม control แต่ก็มีแนวโน้มให้เห็นว่าเปอร์เซ็นต์ของ estrous phase ของวงสืบพันธุ์ลดต่ำลงจาก 50.40 ± 1.23 เป็น 49.00 ± 0.65 ซึ่งไม่แตกต่างทางสถิติ ผลการทดลองเปรียบเทียบกับรายงานของ Vaughan และ Vaughan (1969) ซึ่งพบว่าหนูที่ได้รับการฉีด serotonin 25 ไมโครกรัมต่อกรัมของน้ำหนักตัวในคอนอายุ 6 วัน ไม่มีผลต่อกำหนดเวลาของการเปิดของช่องคลอด แต่ Vaughan, Vaughan และ O'Steen (1969) ทดลองโดยฉีด serotonin 25 ไมโครกรัม ขณะอายุ 2, 6 และ 13 วัน พบว่าเปอร์เซ็นต์ของ estrous phase มีค่าแตกต่างจาก control เฉพาะในกลุ่มที่ฉีดเมื่ออายุ 2 วัน จากสัตว์ปกติ 67.6 ± 3.8 ไปเป็น 47.5 ± 10.6 วัน และยังมีผลเพิ่มความยาวของวงสืบพันธุ์จาก 4.88 ± 0.21 วัน เป็น 5.87 ± 0.93 วัน คล้ายคลึงกับการฉีดในคอนอายุ 13 วัน จาก 4.96 ± 0.17 วัน เป็น 5.13 ± 0.31 วัน ส่วนหนูที่ได้รับการฉีด serotonin ขณะอายุ 6 วัน กลับไม่มีผลต่อความยาวของวงสืบพันธุ์ ในการทดลองนี้ได้ฉีด serotonin วันละ 2 ครั้ง ให้แก่ลูกหนูในคอนอายุ 5 - 10 วันติดต่อกัน ถึงแม้ dose ที่ใช้จะเป็น dose ที่สูงมากสำหรับลูกหนูแรกเกิดคือ 600 ไมโครกรัมติดต่อกัน 6 วัน (3600 ไมโครกรัม) ซึ่งเป็น dose ที่สูงกว่า melatonin มาก

การที่ไม่ให้ผลชัดเจนอาจเป็นเพราะ serotonin เป็นสารที่ผ่าน blood-brain barrier ได้ยาก หลักฐานที่สนับสนุนก็คือผลที่ได้จากการใช้ precursor ของ serotonin (5-hydroxytryptophan หรือ 5-HTP) นั้น กลับมีผลลดเปอร์เซ็นต์ของ estrous phase เหลือเพียง 46.20 ± 0.80 วัน ลดน้ำหนักของรังไข่ในสัตว์ปกติจาก 66.2 ± 2.6 มิลลิกรัม เหลือเพียง 47.0 ± 4.0 มิลลิกรัม และยังคงน้ำหนักมดลูกจาก 262.5 ± 10.00 มิลลิกรัม เหลือเพียง 219.0 ± 16.00 มิลลิกรัม ซึ่งชัดเจนกว่าผลของ serotonin มาก ทั้งนี้อาจเป็นเพราะ 5-HTP เป็นสารที่สามารถผ่าน blood-brain barrier ได้ดีกว่า serotonin และยังสามารถเปลี่ยนไปเป็น serotonin ในสมองได้ (Schanberg, 1963; Udenfriend, Weissbach & Bogdanski, 1957) อาจเป็นไปได้ว่าการเพิ่มระดับของ serotonin ในสมองในช่วงเวลาดังกล่าวมีผลทำให้ receptor ภายในไฮโปทาลามัสส่วนที่จะทำหน้าที่เป็นตัวกำหนดการหลั่งฮอร์โมนที่จำเป็นสำหรับตกไข่ในแต่ละวงสืบพันธุ์ล่าช้าไป และน่าจะเป็น receptor อันเกี่ยวข้องกับที่ response ต่อ melatonin ซึ่งเป็นฮอร์โมนจากต่อมไพเนียลที่เป็น monoamine ประเภทเดียวกันและสร้างมาจาก serotonin (Wurtman & Axelrod, 1965)

ก. Catecholamines และ precursors

ไม่ว่าจะเป็น noradrenaline (NA), dopamine หรือ precursors (L-Dopa) ผลที่มีต่อ differentiation ของสมองส่วนไฮโปทาลามัสที่ควบคุมเกี่ยวกับการทำงานของระบบสืบพันธุ์ในคอนโตเต็มวัย รวมทั้งกำหนดเวลาการเปิดของของหลอด น้ำหนักรังไข่และน้ำหนักมดลูก ไม่เห็นเด่นชัดแตกต่างไปจากสัตว์ปกติ โดยหนูเมื่อเติบโตเต็มวัยล้วนมีวงสืบพันธุ์เป็นปกติ น่าจะเป็นไปได้ว่าพวก adrenergic หรือ dopaminergic neurohumors มีบทบาทในการทำให้เกิด differentiation ของสมองที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ของ

สัตว์ตัวเมียในคอนโทเต็มวัยไค่น้อยมาก จากการทดลองฉีด NA ร่วมกับ monoamines ชนิดอื่น เช่น serotonin, melatonin, L-Dopa และ 5-HTP แล้วพบว่ามียลลคฤทธิ์ของสารพวกนี้ได้เพียงเล็กน้อยเท่านั้น โดยสัตว์ทดลองจะมีสภาพใกล้เคียงกับสัตว์ปกติไม่ว่าจะเป็นน้ำหนักรังไข่ น้ำหนักมดลูก เพอร์เซนตของ estrous phase ความยาวของวงสืบพันธุ์, การปรากฏของ acidophils และ gonadotrophs ในคอมโทสมองส่วนหน้า ผลของการทดลองนี้แสดงให้เห็นว่าการปรากฏของ adrenergic neurohumor และสารที่มีคุณสมบัติคล้ายคลึงกันในปริมาณที่สูงเพียงพอ ในช่วงวิกฤติก่อนที่จะมี differentiation ของสมองของหนูเพศเมีย ส่วนที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ในคอนโทเต็มวัย จะมีส่วนช่วยป้องกันไม่ให้เกิดการผิดปกติไปจากแบบของเพศเมียเหมือนกับการปรากฏของ neurohumors ประเภท indolamines เพียงกลุ่มเดียว

2. Subminimal dose ของ TP ที่มีต่อการชักนำให้เกิด differentiation ของสมองส่วนไฮโปทาลามัส ที่ควบคุมการสืบพันธุ์ในหนูตัวเมียแรกเกิดอายุ 3 วัน

จากผลการทดลองตารางที่ 2 จะเห็นได้ว่าผลของการฉีด TP 0.01 - 2.5 ไมโครกรัม แก่หนูแรกเกิดอายุ 3 วัน มี I.S. เป็นสัดส่วนโดยตรงกับ dose ของ TP คือหนูที่ได้รับการฉีด TP = 0.05 และ 0.01 ไมโครกรัม มีวงสืบพันธุ์ปกติ ไม่มี anovulatory syndrome นั่นคือมี incidence of sterility = 0% ตลอดระยะ 90 วันของอายุ แต่เมื่อฉีด TP 2.5 และ 1 ไมโครกรัม พบว่ามีผลทำให้หนูเกิดเป็นหมันไม่มีการตกไข่ถึง 62.50% และ 50% ขณะอายุ 90 วัน นอกจากนี้ยังพบว่า TP ปริมาณต่ำ ๆ นี้ ไม่มีผลยืดเวลาการเปิดของของคลอกเหมือนเมื่อใช้ dose สูง ๆ ประมาณ 500 - 1000 ไมโครกรัม (Shay, Gershamcohen, Paschkis และ Fellis, 1939. อำพา, 2516) ซึ่งการทดลองครั้งนี้สอดคล้องกับรายงานของ อำพา (2516) ที่ฉีด TP 5 หรือ 10 ไมโครกรัมในหนูอายุ 3 วัน มีผลเช่นกัน และ

รายงานของ Vaughan และ Vaughan (1969) กับ Vaughan, O'Steen และ Vaughan (1970) ฉีด TP 10 ไมโครกรัม ต่อกรัม น้ำหนักตัวพบว่าทำให้ช่องคลอดเปิดเร็วขึ้น เมื่อฉีดในหนูอายุ 6 วัน นอกจากนี้ยังมีรายงานของ Wagner, Erwin และ Chrichlow (1966) ซึ่งพบว่าการฝัง TP 2 - 6 ไมโครกรัมที่บริเวณฐานของไฮโปทาลามัสของสมองหนูขณะอายุ 4 วัน มีผลเร่งการเปิดของช่องคลอดเร็วกว่ากำหนดจาก 38 ± 1 วัน เป็น 34 ± 1 วัน (dose 6 μg) และจาก 40 ± 2 วัน เป็น 36 ± 1 วัน (dose 2 μg) ในการทดลองนี้ฉีด TP 2.5 และ 1 ไมโครกรัม เพียงลดการเปิดของช่องคลอดได้เพียงเล็กน้อยจากสัตว์ปกติ 38.22 ± 1.19 วัน เป็น 37.33 ± 1.18 วัน และ 35.22 ± 0.58 วัน ซึ่งไม่ต่างกันทางสถิติ การที่มีผลคล้ายกลุ่มของ Wagner, Erwin และ Critohlow (1966) อาจเนื่องจากการฝังที่ฐานของสมองมีผลต่อศูนย์ภายในไฮโปทาลามัสได้โดยตรงและจะยังคงมีฮอร์โมนคิกต่อได้เป็นเวลานานทราบเท่าที่ยังคงมีฮอร์โมนเหลืออยู่ภายใน pellet ที่ฝัง แต่การฉีดฮอร์โมนเข้าไปจะถูก metabolize ออกไปหมดจากร่างกายภายในเวลาไม่เกิน 72 ชั่วโมง (Burrows, 1949)

การศึกษาถึงลักษณะรังไข่พบว่า TP ทั้ง 2 dose ดังที่กล่าวทำให้สัตว์ทดลองที่มี persistent vaginal cornification พบมี cystic follicles และ corpora lutea ทั้งนี้เนื่องจากสัตว์ที่มี persistent vaginal cornificationมีการสร้างและหลั่ง FSH อยู่ในอัตราสูงกว่าปกติมาก แต่การสร้างและหลั่ง LH กลับอยู่ในอัตราที่ต่ำ อาจเป็นไปได้ว่า TP ปริมาณต่ำ ๆ มีผลต่อ preoptic area ของไฮโปทาลามัสเท่านั้น แต่ถ้าเป็น dose สูง ๆ จะมีผลต่อไฮโปทาลามัสส่วนอื่นด้วย (Barraclough & Gorski, 1961; Gorski & Barraclough, 1962; Barraclough, 1966) ดังนั้นจึงทำให้มี FSH มากพอสำหรับการเติบโตของ follicles จนถึงขั้นเป็น cystic follicles แต่มี LH ไม่มากพอสำหรับที่จะกระตุ้นการตกไข่ หรือทำให้รังไข่มีขนาดใหญ่ขึ้น ทั้งนี้ในหนูที่มี persistent vaginal cornificationตลอด



การทดลองจะมีน้ำหนักรังไข่ลดลงและมีขนาดเล็ก และยังพบว่าน้ำหนักของมดลูกมีขนาดเท่าปกติ ถึงแม้จะมี cystic follicles ก็ตาม ซึ่ง Barraclough (1966) เชื่อว่า follicles นี้อาจสร้าง estrogen ได้ตลอดเวลและสม่ำเสมอ แต่อาจเป็นเพราะ FSH ที่กระตุ้นให้รังไข่สร้าง estrogen ยังไม่มากพอสำหรับจะกระตุ้นให้มดลูกมีน้ำหนักมากขึ้นหรือให้อยู่ในสภาพพองน้ำ เนื่องจากมี LH หลั่งออกมาไม่เพียงพอ

TP ขนาด 0.5 และ 0.1 ไมโครกรัม ทำให้หนูเกิดเป็นหมันได้เพียง 20% เท่านั้น ขณะอายุ 90 วัน โดยพบว่ามี persistent vaginal cornification เพียง 5 และ 4 วัน เท่านั้น ตอนใกล้อายุ 90 วัน ซึ่งการที่เป็นเช่นนี้ Swanson และ Van der Werff ten Bosch (1964) รายงานถึงการฉีด TP 10 ไมโครกรัม ในหนูอายุ 5 วัน จะทำให้มีการตกไข่ได้แล้วจึงไม่มีไข่ตกเมื่อมีอายุมากขึ้น ซึ่งปรากฏการณ์นี้เรียกว่า "Delayed Anovulation Syndrome" และจากการทดลองนี้ภายในรังไข่ยังพบมี corpora lutea เก่า ๆ เป็นจำนวนมาก ซึ่งแสดงว่าเคยมีการตกไข่มาก่อน ไม่พบมี cystic follicles ทั้งนี้อาจเป็นเพราะมี FSH ยังไม่มากพอสำหรับการเจริญเติบโตของ follicles จนถึง cystic follicles ได้

จากการตรวจจำนวนของเซลล์ชนิดต่าง ๆ ในต่อมใต้สมองของหนูที่ได้รับการฉีด TP 0.1 - 2.5 ไมโครกรัม พบว่าเซลล์ basophils ชนิด gonadotrophs ซึ่งสร้าง FSH และ LH แตกต่างกับกลุ่ม control ไม่ทั้งหมดทุกกลุ่ม ทั้งนี้อาจเป็นไปได้ว่า TP ปริมาณต่ำ ๆ ถึงแม้จะทำให้หนูมี cystic follicles ได้บ้างแต่ก็ไม่มีจำนวนมาก มีการสร้างและหลั่ง FSH มากขึ้น แต่ LH ลดลงจึงทำให้จำนวนเซลล์ gonadotrophs ไม่เปลี่ยนแปลงเห็นได้ชัด ดังนั้นอาจพอเข้าใจได้ว่า testosterone เป็น androgen ที่มีประสิทธิภาพมากที่สุดของ sexual differentiation ของสมองส่วนไฮโปทาลามัส ถึงแม้จะใช้ dose เพียง 0.1 ไมโครกรัม ก็มีส่วนทำให้เกิด anovulatory syndrome

ไค้ถึงแม้จะจำเข้าไปบ้างก็ตาม เนื่องจาก dose ทุกระดับของ TP ที่ใช้ในการทดลองนี้ไม่มีประสิทธิภาพพอ เพราะแม้ว่าจะมี I.S. สูงอยู่บ้างในบางกลุ่ม แต่ส่วนใหญ่ก็แสดงอาการ Delayed Anovulatory Syndrome จึงไม่เหมาะที่จะนำมาใช้ในการศึกษาผลของการฉีดยาชนิดต่าง ๆ ร่วมกับ TP และในการทดลองต่าง ๆ ต่อไปนี้จึงได้ใช้ TP ปริมาณ 50 μg เป็นหลัก ซึ่งปริมาณเท่านี้ อ่ำพา (2516) พบว่ามีผลต่อ I.S. ถึง 100% เกือบจะในทันทีทันใดที่ของคลอกเปิด

3. ผลของ monoamines หรือ precursors บางชนิดในหนูตัวเมียแรกเกิดอายุ 3 - 6 วัน และ 8 - 11 วัน ที่มีผลต่อฤทธิ์ของ TP 50 μg ในการชักนำให้เกิด differentiation ของสมองส่วนไฮโปทาลามัสที่ควบคุมการสืบพันธุ์ในคอนโตเต็มวัย

จากตารางที่ 3 จะเห็นได้ว่า monoamines ทั้ง catecholamines, indolamines และ precursors ที่ฉีดแก่หนูตัวเมียวันละ 2 ครั้ง ขณะอายุ 3 - 6 วัน และ 8 - 11 วัน ทุกตัวที่ฉีดผลต่อฤทธิ์ของ TP 50 μg ที่ฉีดในหนูอายุ 3 วัน แตกต่างกันอย่างออกป็น พบว่าเมื่อฉีดร่วมกับ TP แล้วจะลดเปอร์เซ็นต์ของ estrous phase ใกล้เคียงการฉีด TP 50 μg อย่างเดียว (98.25 ± 1.80) แต่ผลที่ลดไม่แตกต่างกันทางสถิติ Monoamines ที่ลดเปอร์เซ็นต์ของ estrous phase ใค้มากที่สุด คือ melatonin 100 μg ที่ฉีดให้หนูอายุ 3 - 6 วัน และ 8 - 11 วัน ติดต่อกัน 4 วัน ทำให้เปอร์เซ็นต์ของ estrous phase ลดลงไปเหลือเพียง 84.4 ± 5.41 และ 76.43 ± 8.22 ตามลำดับ Vaughan, O'Steen และ Vaughan (1970) รายงานว่าการฉีด melatonin 250 μg ร่วมกับ TP 100 μg ในหนูอายุ 2, 6 และ 13 วัน สามารถลดเปอร์เซ็นต์ของ estrus phase ในหนูทั้ง 3 กลุ่ม แตกกลุ่มอายุ 2 และ 6 วัน เท่านั้น ที่มีค่าแตกต่างกันทางสถิติ นับไค้ว่าผลของการทดลองดังกล่าวมีแนวโน้มไปทำนองเดียวกับผลที่ไค้จากการศึกษาในครั้งนี้ การที่ค่าที่ไค้จากการศึกษานี้ไม่แตกต่างกันในทางสถิติเหมือนผลของการทดลองของ Vaughan, O'Steen และ Vaughan (1970)

อาจเนื่องมาจากจำนวนสัคว์ทดลองที่ศึกษาไม่มากพอที่จะเห็นค่าแตกต่างทางสถิติ และอาจเป็นไปได้ว่า mechanism ของ melatonin ที่มีต่อการลดเปอร์เซ็นต์ของ estrous phase ในหนูแรกเกิดที่ถูกฉีดด้วย TP มี receptor อยู่ที่ undifferentiated suprachiasmatic-proptic area ของไฮโปทาลามัส (Barraclough, 1961; Barraclough & Gorski, 1961)

จากการศึกษาผลของ monoamines ที่มีต่อ incidence of sterility (I.S.) ในสัคว์ทดลองที่ถูกฉีดด้วย 50 µg TP (I.S. = 100.0%) พบว่า 5-HTP 600 µg x 4, serotonin 300 µg x 4 และ melatonin 100 µg x 4 ที่ฉีดในหนูตอนอายุ 8 - 11 วัน มีผลลดขณะอายุ 90 วัน ได้มากที่สุดคือ 33.33%, 29.57% และ 29.57% ตามลำดับ ซึ่งจากการศึกษาทาง histology ของรังไข่พวกที่มีวงสืบพันธุ์และตามด้วย persistent vaginal cornification พบมี cystic follicles และมี corpora lutea มากด้วย ซึ่งแตกต่างจากการฉีด TP อย่างเดียวที่พบ corpus luteum น้อย และในการตรวจนับเซลล์ gonadotrophs ในต่อมใต้สมองส่วนหน้ายังพบว่าในกลุ่มเหล่านี้จะมีจำนวนเพิ่มขึ้นจากการฉีด TP อย่างเดียว = 31.85 ± 0 เป็น 79.96 ± 11.02 , 95.54 ± 0 และ 95.54 ± 18.08 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตร ตามลำดับ ซึ่งแตกต่างในทางสถิติ หลักฐานที่สนับสนุนผลของงานของการทดลองที่ indolamines ลด I.S. ของ TP ได้คือ Ladovsky และ Gaziri (1970) รายงานถึงผลของการฉีด TP 0.1 µg ในหนูวันแรกเกิดจะทำให้ระดับ serotonin ในสมองลดลงในคอนอายุ 12 วัน เนื่องจาก TP ไปกระตุ้นเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ catabolism ของ monoamines ภายใน CNS (Axelrod, 1966) โดยทำให้เอนไซม์ monoamine oxidase (MAO) มี activity ในส่วนของไฮโปทาลามัสส่วนหน้าสูงขึ้นจากสัคว์ปกติ ทั้งนี้เพราะไฮโปทาลามัสเป็นบริเวณที่มี MAO activity สูงและมีปริมาณของ serotonin สูงด้วย (Udenfriend, 1966) ดังนั้นอาจเป็นไปได้ว่าการที่เพิ่ม serotonin

โดยการฉีด 5-HTP ซึ่งเป็น precursor ในสัตว์ทดลองที่มีอายุ 8 - 11 วัน ยังไม่สายเกินไปที่จะยับยั้งผลของ TP ที่ทำให้เกิด sterility อย่างถาวรและสำหรับ dopamine และ L-Dopa ไม่พบมีผลทำให้เกิดการเปลี่ยนแปลงต่ออย่างเด่นชัดเหมือนพวก serotonin และ melatonin เป็นการยืนยันต่อจากผลที่ได้จากการทดลองในตารางที่ 1 ว่าการเปลี่ยนแปลงระดับของกลุ่ม adrenergic neurohumors ภายในสมองส่วนไฮโปทาลามัสไม่ว่าจะมากขึ้นหรือน้อยลง จะไม่ทำให้เกิดนิคปกติของ differentiation ของสมองส่วนไฮโปทาลามัสที่ควบคุมระบบสืบพันธุ์ ในคอนโตเต็มวัยของหนูตัวเมียแรกเกิดอย่างไร

4. ผลของยากประสาทชนิก reserpine และยาลดปริมาณของ serotonin ในสมองชนิกparachlorophenylalanine (p-CPA) ที่มีผลต่อฤทธิ์ของ TP 50 µg ที่ชักนำให้เกิด differentiation ของสมองส่วนไฮโปทาลามัสที่ควบคุมการสืบพันธุ์ในคอนโตเต็มวัย

ก. Reserpine

จากการศึกษาเห็นได้ว่า reserpine สามารถห้ามฤทธิ์ของ 50 ไมโครกรัม ในการชักนำให้เกิด differentiation ของไฮโปทาลามัสที่ควบคุมการทำงานของระบบสืบพันธุ์ในหนูอายุ 5 วันได้ โดย reserpine ถึงแม้จะต่ำเพียง 2.5 ไมโครกรัม ที่ฉีดติดต่อกัน 3 วัน ระหว่างอายุ 5 - 7 วัน ก็มีผลห้ามฤทธิ์ของ TP 50 µg ได้ถึง 40% ขณะอายุ 90 วัน ซึ่งการทดลองนี้สอดคล้องกับการทดลองของ Arai และ Gorski (1965) ซึ่งรายงานว่า การฉีด TP 30 ไมโครกรัม ร่วมกับ reserpine 10 ไมโครกรัม ขณะอายุ 5 วัน มีผลลดฤทธิ์ของ TP ที่เกี่ยวกับ incidence of sterility ขณะอายุ 60 และ 120 วัน จาก 85% และ 100% เป็น 66.7 และ 60% ตามลำดับ และยังสอดคล้องกับการทดลองของ อ่ำพา (2516) ซึ่งฉีด TP 50 ไมโครกรัม ในหนูอายุ 5 วัน ทำให้มี incidence of sterility = 90.0% ขณะอายุ

90 วัน แต่เมื่อฉีดร่วมกับ reserpine 75 ไมโครกรัม ขณะอายุ 5 วัน เซนกัน สามารถลด I.S. ขณะอายุ 90 วัน ได้ถึง 66.7% ซึ่งจากการทดลองพบว่า reserpine ที่ฉีดติดต่อกัน 3 วัน วันละครั้ง ด้วย dose วันละ 2.5 ไมโครกรัม โดยจำนวนฉีดทั้งหมดเป็น 7.5 ไมโครกรัม ซึ่งเท่ากับ dose ที่ อ่ำพา (2516) ที่ ฉีดในหนูขณะอายุ 5 วัน ครั้งเดียว มีผลลดฤทธิ์ของ TP ได้ใกล้เคียงกันคือลดได้ 40% (ในการทดลองนี้) และ 60% (อ่ำพา, 2516) อย่างไรก็ตามผลการทดลองนี้ขัดแย้ง กับการทดลองของ Simmon และ Lush (1966) ซึ่งพบว่าการฉีด reserpine 30 μ g ร่วมกับ TP 62.5 μ g ไม่มีผลห้ามฤทธิ์ของ TP ได้ ทั้งนี้ Simmon และ Lusk ให้เหตุผลว่าเนื่องจากพันธุ์ของหนูต่างกัน คือ Simmon และ Lusk ใช้พันธุ์ Holtzman แต่ Arai และ Gorski ใช้ Sprague-Dawley และในการทดลองนี้และของอ่ำพาใช้พันธุ์ Wistar

ข. p-CPA

จากการทดลองเห็นได้ว่า p-CPA 100 ไมโครกรัม ฉีดติดต่อกัน 6 วัน (600 ไมโครกรัม) ในหนูอายุ 5 - 10 วัน มีผลทำให้เปอร์เซ็นต์ smears ที่อยู่ใน estrous phase เพิ่มมากขึ้นจากสัปดาห์ปกติ 49.00 ± 1.17 เป็น 57.60 ± 0.94 ซึ่งสอดคล้องกับการทดลองของ Airaksimen และ Malsaac (1968) ซึ่งรายงานถึงการฉีด p-CPA ติดต่อกันนาน ๆ จะเพิ่ม estrous phase จากสัปดาห์ปกติ 33.8 ± 2.5 ไปเป็น 69.2 ± 2.7 และจากการทดลองนี้ p-CPA ไม่มีผลต่อหน้าหน้ารังไข่และมดลูก การที่ p-CPA สามารถเพิ่มเปอร์เซ็นต์ smears ที่อยู่ใน estrous phase ได้เช่นนี้ อาจเนื่องจาก p-CPA ลดปริมาณของ serotonin ที่สมองโดยเฉพาะ (Koe & Weissman, 1966) ผลของการทดลองนี้ช่วยสนับสนุนการทดลองในตารางที่ 3 และรายงานของ Vaughan, Vaughan และ O'Steen (1969) ที่พบว่า serotonin และ melatonin มีฤทธิ์ลดเปอร์เซ็นต์ของ estrous phase ในคอนโตเต็มวัย อย่างไรก็ตามปริมาณของ

p-CPA ถึงแม้ว่าไม่สามารถแสดงฤทธิ์ต้านผลของ 50 μg TP ที่มีต่อการเกิด consistent vaginal cornification ในตอนโตเต็มวัยได้อย่างชัดเจนเหมือนกับกรณี melatonin และ precursor ของ serotonin เข้าไปโดยตรง อาจเป็นไปได้ว่า p-CPA ไม่สามารถห้ามการปรากฏของ serotonin ที่สมองในช่วงวิกฤติก่อนที่จะมี differentiation ได้โดยสิ้นเชิง

การที่ reserpine ต้านฤทธิ์ TP ได้ดีกว่า p-CPA น่าจะเนื่องมาจากยาคีมีมีฤทธิ์ลด monoamines หลายชนิดในไฮโปทาลามัส โดยไปเร่งอัตราการทำงานของเอนไซม์ MAO ทำให้เกิด deamination (Coppola, Leonard & Lippmann, 1966) จึงทำให้ไม่มี monoamines ภายในสมองเพียงพอในช่วงวิกฤติของ differentiation แต่ p-CPA อาจจะไม่มียาลดปริมาณของ serotonin ได้โดยสิ้นเชิง ดังนั้นจึงทำให้สามารถต้านฤทธิ์ของ TP ได้ดี