

(Discussion)

1. ระยะวิกฤตของ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของ
คอมิตีสมองส่วนหน้าและรังไข่ในหนูตัวเมียแรกเกิดอายุ 3 - 12 วัน

จากผลการทดลองตารางที่ 1 จะเห็นได้ว่าผลของการฉีดฮอร์โมน testosterone propionate (TP) 1000 ไมโครกรัม แก่หนูแรกเกิดในช่วงอายุ 1 - 12 วัน มี incidence of sterility เป็นสัดส่วนผกผันกับอายุของสัตว์ทดลอง กล่าวคือมีระยะวิกฤตของ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของคอมิตีสมองส่วนหน้าและรังไข่ในช่วงอายุ 6 - 10 วัน หนูที่ได้รับการฉีดด้วย TP 1000 ไมโครกรัม ขณะอายุ 3 - 5 วัน จะมี anovulatory syndrome ในทันทีที่ช่องคลอดเริ่มเปิด 100% ถ้าฉีดขณะอายุ 6, 7 และ 10 วัน จะเกิด anovulatory syndrome ในทันทีที่ช่องคลอดเริ่มเปิด 83.33, 33.33 และ 0% เกิดหลังของคลอดเปิดขณะที่มีอายุ 70 วัน = 17.77, 50.00 และ 16.67% ตามลำดับ แต่ถ้าฉีดหลังอายุ 10 วัน แล้วจะไม่พบ syndrome ถึงแม้จะฉีดขึ้นแม่จะติดตามจนถึงอายุ 90 วัน ก็ตาม จากรายงานของ Gorski (1968) พบว่าระยะวิกฤตของ differentiation ของสมองของหนูที่ถูกฉีดด้วย TP 10 ไมโครกรัม อยู่ในช่วงอายุ 5 - 8 วัน และพบว่าผลของเปลี่ยนแปลงความอายุของสัตว์ทดลอง ถ้าฉีด TP ในช่วงอายุก่อน 5 วัน จะสามารถชักนำให้เกิด anovulatory syndrome ตั้งแต่ของคลอดเริ่มเปิด และถ้าฉีดหลังอายุ 5 วัน จะสามารถชักนำให้เกิด anovulatory syndrome หลังของคลอดเปิด ซึ่งมีการยืดเวลาการเกิด anovulatory syndrome (delayed anovulation syndrome, DAS) ซึ่งสอดคล้องกับผลที่ได้จากการทดลองนี้ ยิ่งไปกว่านั้นสอดคล้องกับรายงานของ Barraclough (1961) ซึ่งพบว่าระยะวิกฤตของหนูที่ฉีด TP 1.25 มิลลิกรัม อยู่ระหว่างอายุ 5 - 10 วัน และแสดงให้

เห็นอย่างชัดเจนว่าระยะวิกฤตขึ้นโดยตรงต่ออายุมากกว่า dose ของ TP ที่ใช้ ทั้งนี้ เนื่องจาก dose ที่ต่ำเพียง 10 ไมโครกรัม ที่ Gorski (1968) ใช้ให้ผลไม่แตกต่างกับ 1000 ไมโครกรัม ที่ใช้ในการทดลองและ 1250 ไมโครกรัม ที่ Barraclough (1961) ใช้ในการทดลองแต่อย่างไร

2. ผลของแอนโดรเจนชนิดต่าง ๆ ที่มีต่อ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของคอมมิสสมองส่วนหน้าและรังไข่

จากผลการทดลองตารางที่ 2 พบว่า TP เป็นฮอร์โมนแอนโดรเจนชนิดที่มีประสิทธิภาพสูงที่สุดในการไปทำให้เกิด differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของคอมมิสสมองส่วนหน้าและรังไข่ไปเป็นแบบเพศผู้ในหนูตัวเมียแรกเกิดที่มีอายุ 3 วัน พบว่าเพียง 5 และ 10 ไมโครกรัม มีผลทำให้หนูเกิดเป็นหมันไม่มีการตกไข่ถึง 83.3 และ 90% ขณะอายุ 90 วัน ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่าการใช้ TP ปริมาณสูง ๆ เช่น 500 ไมโครกรัมมีผลทำให้ 3 ใน 6 ของหนูทดลองมีของคดอกที่ไม่เปิดจนกระทั่งอายุ 185 วัน ก็ยังไม่เปิด และยังพบว่ามีผลยืดเวลาการเปิดของของคดอกจาก 37.90 ± 3.10 วัน ในสัตว์ปกติที่ฉีกขวาน้ำมันมะกอกบริสุทธิ์ไปเป็น 67.7 ± 22.2 วันด้วย ซึ่งการทดลองนี้สอดคล้องกับรายงานของ Shay, Gershon-cohen, Paschkis และ Felis (1939) ว่า 13 ใน 43 ของหนูพันธุ์ Wistar ที่ได้รับ TP 1000 ไมโครกรัมในตอนแรกเกิดอายุ 1 - 2 วัน ของคดอกไม่เปิดตลอดการทดลอง 120 วัน และมีผลยืดเวลาการเปิดของของคดอกจาก 31.2 ± 1.5 วัน ไปเป็น 75.8 ± 2.3 วัน ในสัตว์ทดลองที่เหลืออยู่ เนื่องจาก การเปิดของของคดอกขึ้นอยู่กับสมมูลของ steroid hormones ซึ่งพบว่ามี estrogen ในเลือดระดับสูงมากพอ และมี LH ในคอมมิสสมองอยู่ในระดับต่ำ (Burrow, 1949) ใน immature rats ปกติมี LH และ FSH ในคอมมิสสมองสูงเรื่อย ๆ จนมีอายุ 21 - 28 วัน จึงจะมีปริมาณลดลงในตอนตั้งของคดอกใกล้เปิด (Matsuyama, Weisy & Lloyd, 1966) อาจเป็นไปได้อาจว่าหนูที่ได้รับ

TP 500 - 1000 ไมโครกรัมในคอนแรกเกิดอายุ 3 วัน มีการสร้างฮอร์โมน estrogen ที่ไม่มากเพียงพอที่จะทำให้ของคดออกเปิดโล่ หรือไม่เช่นนั้นก็อาจเนื่องมาจากปริมาณสูง ๆ ของ TP มีผลโดยตรงต่อระบบเอนไซม์ที่เกี่ยวข้องกับ development ของของคดอดดั้งเดิม (Franezzami, Voloschin & Nallar 1963) ไคโคโดยตรง มากกว่าที่จะมีผลโดยทาง hypothalamus เพราะ Wagner, Erwin และ Crichlow (1966) พบว่าการฝังฮอร์โมน TP 2 - 6 ไมโครกรัมไปยังสมองของลูกหนูอายุ 4 วัน ที่มีบริเวณฐานของ hypothalamus มีผลเร่งการ เปิดของของคดออกเร็วกว่ากำหนด อย่างไรก็ตาม จากการติดตาม ในสัตว์ทดลองที่ของคดออกไม่เปิดจนกระทั่งอายุ 185 วัน แม่จะฉีด progesterone 4 มิลลิกรัมต่อวันเข้าทางกล้ามเนื้อคอก่อนเป็นเวลา 10 วัน ก็ไม่มีผลต่อการ เปิดของของคดออกทั้ง ๆ ที่ภายในรังไข่ก็เต็มไปด้วย cystic follicle เหมือนสัตว์ที่ได้รับ TP ปริมาณต่ำ ๆ จึงน่าจะยืนยันอีกอย่างกว่า TP ปริมาณสูง ๆ มีผลโดยตรง ต่อ postnatal development ของของคดออกตามที่ Franezzami, Voloschin & Nallar (1963) โคแนะนำมากกว่าเนื่องมาจากภาวะที่ขาดแคลน endogenous estrogen และอาจเป็นไปได้ว่า TP ในหนูแรกเกิดตัวเมียมีผลตรงข้ามกับ anti-androgen ในหนูแรกเกิดตัวผู้ซึ่ง Neumann และ Kramer (1966) พบว่าเมื่อฉีด antiandrogen (cyproterone acetate) 0.3 มิลลิกรัมต่อวันแก่หนูตัวผู้ตั้งแต่แรกเกิดจนกระทั่งอายุ 21 วัน พบว่าการ develop ของของคดออกได้ กรณีของหนูขาวน่าจะเปรียบเทียบได้กับการเกิด freematin ของลูกวัวตัวเมีย ซึ่ง Lillie (1917) พบว่าในวัวที่มีลูกแฝดคาง เพศที่มีระบบเส้นเลือดคดคอกันพบว่าคางแฝดเพศเมียไม่มีการ เจริญเติบโตของมดลูก และ มีอวัยวะสืบพันธุ์อยู่ในสภาพไม่สมบูรณ์

สิ่งที่น่าสนใจเกิดอย่างหนึ่งก็คือ ถ้า cystic follicles ที่เกิดจากการฉีด TP แรกเกิดสร้าง estrogen ออกมาได้มากจริงตามที่ Barraclough (1966) โคสันนิษฐานแล้ว รังไข่ของ testosterone sterilized rats พบ

มีรังไข่ขนาดโตเกินกว่ากลุ่ม control มาก ส่วนมดลูกแม้จะไม่มีลักษณะ atrophy ก็ไม่เคยพบเลยในคอน autopsy ว่ามีการพองน้ำ (edema) เหมือนกับสัตว์ที่อยู่ในสภาวะที่มี endogenous estrogen สูงทั่ว ๆ ไป เช่นในกรณีของระยะ proestrus ปกติของวงสืบพันธุ์ก่อนที่จะมีการตกไข่ (Long & Evans, 1922) หรือในกรณีที่ฉีด gonadotrophins จากคอมโตสมองส่วนหน้าซึ่งมีผลเพิ่มทั้งขนาดของรังไข่และมดลูก (Steelman & Pohley, 1953; Snook & Cole, 1964) หรือในกรณีที่ทำ parabiosis ที่ parabiont partner ถูกคัดรังไข่ ออกเนื่องจากมี over stimulation ของ gonadotrophins ไปกระตุ้น intact partner (ชอมเพียง, 2510) อาจเป็นไปได้ว่า testosterone sterilized rats มีการหลั่ง FSH มากพอสำหรับการเจริญเติบโตของ follicles จนถึงขั้นเป็น polycystic ovaries แต่มี LH ไม่มากพอสำหรับที่จะกระตุ้นการตกไข่หรือสร้าง estrogen ในปริมาณสูงพอที่จะกระตุ้นมดลูกให้อยู่ในสภาพพองน้ำและมีรังไข่ขนาดใหญ่

จากการตรวจจุดของเซอซีนิกทาง ๆ ที่คอมโตสมองพบว่าคอมโตสมองของหนูที่ได้รับการฉีด TP 500 ไมโครกรัมตอนแรกเกิดอายุ 3 วัน และของกอดอกไม่เปิดมี basophiles ชนิด gonadotroph ซึ่งสร้าง FSH และ LH จำนวน 4.23 ± 1.42 เซลต่อตารางมิลลิเมตรมากกว่าหนูกลุ่ม control ฉีดควายนามันมะกอกอายุ 3 วัน ซึ่งมี gonadotrophs = 2.67 ± 1.01 เซลต่อตารางมิลลิเมตร แต่เนื่องจากสัตว์ทุกตัวที่ได้รับการฉีด TP ในระยะแรกเกิดมี cystic follicles ดังนั้นจึงเป็นไปได้ว่า TP ปริมาณสูง ๆ มีผลกระตุ้นการสร้างและหลั่งฮอรโมน FSH แต่ห้ามการหลั่งของ LH ทำให้มี gonadotrophs ในคอมโตสมองมากกว่าสัตว์ปกติ ในหนูของกอดอกไม่เปิดหลังจากได้รับการฉีด TP 500 ไมโครกรัมขณะอายุ 3 วัน เมื่ออายุ 185 วัน ฉีดควาย progesterone 4 มิลลิกรัมต่อวันเป็นเวลา 10 วัน พบว่าคอมโตสมองจะมี basophiles ชนิด gonadotrophs = 9.79 ± 1.90 เซลต่อตารางมิลลิเมตรซึ่งมากกว่ากลุ่มที่ฉีด TP 500 ไมโครกรัม ขณะอายุ 3 วัน ซึ่งมี

gonadotrophs เพียง 4.23 ± 1.42 เซตต่อตารางมิลลิเมตร และกลุ่ม control อายุเท่ากัน ซึ่งได้รับการฉีดยามันมะกอกขณะอายุ 3 วันเช่นกัน ซึ่งมี gonadotrophs = 2.67 ± 1.01 เซตต่อตารางมิลลิเมตร แสดงให้เห็นว่า progesterone มีผลห้ามการหลั่ง gonadotrophs จากต่อมใต้สมอง แต่ไม่ห้ามการสร้างจิงทาลิเซต gonadotrophs ในต่อมใต้สมองเพิ่มมากขึ้น ซึ่งสัตว์ทดลองดังกล่าวสูญเสียความสามารถที่จะ response ต่อ estrogen และ progesterone โดยสิ้นเชิง เนื่องจากถูก expose ต่อ TP ในปริมาณสูงมากตอนแรกเกิด นอกจากนี้ยังเป็นเครื่องแสดงให้เห็นกว่า progesterone ไม่สามารถ interact กับ endogenous estrogen ของสัตว์ของคลอดไม่เปิดโพรงคลอดกลับเปิดเริ่มอายุ สัตว์ปกติได้

Dehydroepiandrosterone (DHA) และ androstenedione มีผลในการชักนำ differentiation ของสมองส่วนควบคุมการทำงาน ของต่อมใต้สมองส่วนหน้าและรังไข่เช่นเดียวกับฮอร์โมน testosterone propionate แต่มีประสิทธิผลน้อยกว่าฮอร์โมน testosterone propionate หนูที่ได้รับ DHA 1000 และ 1500 ไมโครกรัม ในตอนแรกเกิดอายุ 3 วัน มีผลทำให้ sterile ไม่มีการตกไข่ 83.3 และ 100% ตามลำดับ ขณะอายุ 90 วัน ส่วนหนูที่ได้รับ androstenedione 500 และ 2500 ไมโครกรัม ขณะอายุ 3 วัน เช่นกันมีผลทำให้เกิด sterile ไม่มีการตกไข่ 20 และ 50% ตามลำดับ ขณะอายุ 90 วัน และไม่พบเลยว่าหนูที่ได้รับ androstenedione 500 - 2500 ไมโครกรัม ขณะแรกเกิดอายุ 3 วัน มี anovulatory syndrome ติ่งแคของคลอดเริ่มเปิด และพบว่าทั้ง dehydroepiandrosterone และ androstenedione มีผลเร่งการเปิดของช่องคลอดคล้ายเช่นผล dehydroepiandrosterone 2000 ไมโครกรัม แก่หนูอายุ 3 วัน เร่งการเปิดของช่องคลอดจาก 37.9 ± 3.1 วัน ในสัตว์ปกติคล้ายฉีดยามันมะกอกไปเป็น 30.2 ± 0.4 วัน androstenedione ปริมาณ 1500 และ 2500 ไมโครกรัม เร่งการเปิดของช่องคลอดจาก 37.9 ± 3.1 วัน

ในสัตว์ปกติคือควายน้ำนมจะออกไปเป็น 33.9 ± 1.09 และ 33.7 ± 0.5 วัน ตามลำดับ คาดว่าคงคล้ายกับผลของ testosterone propionate ปริมาณต่ำ ๆ ซึ่งเร่งการเปิดของของกดอกโดยมีปฏิริยานานาระบบประสาทส่วนกลาง (Wagner, Erwin & Crichlow, 1966) และเกิด interaction โดยตรงกับระบบการทำงานของเอนไซม์เร่งการเปิดของของกดอก (Franezzani, Voloschin & Nallar, 1963; Flerko, Mess & Dohoffer, 1969) จากรายงานของ Ray, Mahesh และ Greenblatt (1962) พบว่า weak androgens พวก DHA และ androstenedione ภายใต้อิทธิพลของฮอร์โมนเพศชาย (Pearlman & Pearlman, 1961) หรือตัวของสุนัข (Klempien, et. al., 1961) พบว่ามีบางส่วนเปลี่ยนไปเป็น testosterone ใต้ และถ้ามี DHA และ androstenedione ในเลือดสูง จะกระตุ้นการหลั่ง gonadotrophic hormones และปรับปรุงอัตราส่วนของ FSH/LH ในแนวทางการตกไข่ นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า hypothalamic mechanism ส่วนที่ควบคุม cyclic pattern ของ gonadotrophic hormones ใต้ของ androstenedione ควบคุม (Luttage & Whalen, 1969) เมื่อ DHA และ androstenedione บางส่วนสามารถเปลี่ยนไปเป็น testosterone ใต้ ดังนั้น DHA และ androstenedione ก็ย่อมจะมีผลต่อการชักนำ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไคสมองและรังไข่เช่นเดียวกับฮอร์โมน testosterone propionate โดยไปมีผลต่อ preoptic area ใต้ที่ก่อจาก intrinsic factors เช่นฮอร์โมนเพศและ extrinsic factor เช่นแสงสว่างเป็นกรณีไม่สามารถผลิต neurohormone ชนิด LH-RF มากพอที่จะกระตุ้นการหลั่ง LH เพียงพอต่อการตกไข่ แต่จะมีการหลั่ง FSH-RF ออกนามากกว่าปกติทำให้ต่อมไคสมองหลั่ง FSH ออกนามากกว่า LH ทำให้เกิดการสร้าง cystic follicles ใต้วงไข่และมีการผลิตฮอร์โมน estrogen ตลอดเวลาและสม่ำเสมอ (Darracough,

1966) กิ่งนั้นหนูที่ได้รับ DHA หรือ androstenedione ในตอนแรกเกิดอายุ 3 วัน เมื่อทำ vaginal smear จึงพบ persistent vaginal cornification และศึกษาทาง histology ภายในรังไข่จะพบมี cystic follicles มากมาย นอกจากนี้ยังพบ corpora lutea ภายในรังไข่ของหนูที่ได้รับ DHA หรือ androstenedione ในตอนแรกเกิดอายุ 3 วัน ด้วย เนื่องจาก endogenous LH มีมากพอทำให้เกิดการตกไข่ และสร้าง corpora lutea ในตอนแรก ๆ หลังของคลอดเปิดและเนื่องจากฤทธิ์ของฮอร์โมนแรงไม่พอ เนื่องจากตัวมันเองไม่ไคมีน specific เหมือน testosterone หรือบางส่วนของโมเลกุลที่เปลี่ยนไปเป็น testosterone โดยที่ส่วนใหญ่ยังคงเป็นฮอร์โมนเดิมอยู่ (Ray, Mahesh & Greenblatt, 1962) จึงไม่สามารถออกฤทธิ์หักเหเทียบกับ TF เองซึ่งเป็นที่ทราบกันดีว่ามีผล specific ต่อ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าและรังไข่ ส่วนของ 5α -androstan- 3β -ol-17-one ไม่มีผลต่อการชักนำ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมใต้สมองส่วนหน้าและรังไข่ หนูที่ได้รับ 5α -androstan- 3β -ol-17-one 2000 ไมโครกรัม ในตอนแรกเกิดอายุ 3 วัน มีวงสืบพันธุ์ปกติเหมือนกลุ่ม control ที่ได้รับการฉีดยาน้ำมันมะกอกขณะอายุ 3 - 12 วัน มี incidence of sterility = 0% ขณะอายุ 90 วัน และมีช่วงการเปิดของช่องคลอด = 35.7 ± 4.1 วัน ซึ่งใกล้เคียงกับหนูกลุ่ม control ซึ่งมีช่วงการเปิดของช่องคลอด 37.9 ± 3.1 วัน จากรายงานของ Feder (1971) พบว่า 5α -androstan- 3β -ol-17-one ไม่ว่าจะเป็น free form หรือ propionate form มีคุณสมบัติเป็น strong anti-gonadotrophin ถ้าฉีดยาใน intact immature หรือ male rats พบว่าน้ำหนักของ testicular tissue ลดลง แต่ไม่มีผลกระทบต่อ male sexual behavior ส่วน 5α -androstan- 3β -ol-17-one ซึ่งใช้ในการทดลองครั้งนี้ไม่มีรายงาน เพียงแต่ทราบว่าเป็นฮอร์โมนเพศชายที่มี androgenic

action คำเพราะเป็น metabolic product ของ active androgen (Turner & Bagnara, 1971) ในการทดลองครั้งนี้นพบว่า DHA มีประสิทธิภาพดีกว่า androstenedione ในการชักนำ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์ส่วนหน้าและรังไข่อาจเป็นไปได้อา DHA สามารถอยู่ในร่างกายได้นานกว่า androstenedione เพราะสามารถจับตัวกับ sulphate (SO_4^{2-}) ได้ และพบว่า metabolic clearance rate (MCR) ของ androstenedione มากกว่า DHA ภายเช่นในคน MCR ของ androstenedione = 2300 ± 107 ลิตรต่อ 24 ชั่วโมง DHA = 1640 ± 93 ลิตรต่อ 24 ชั่วโมง (Johnson, Gomes & Vandemark, 1970) จึงทำให้ประสิทธิภาพของ DHA ในการชักนำ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์ส่วนหน้าและรังไข่ดีกว่า androstenedione

3. ผลของยากประสาทซันติก reserpine และ MAOI ที่มีฤทธิ์ TP 50 ไมโครกรัม ที่ชักนำ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์ส่วนหน้าและรังไข่ในหนูตัวเมียอายุ 5 วัน

จากผลการทดลองการวางที่ 3 จะเห็นได้ว่า reserpine สามารถต้านผลของ testosterone propionate 50 ไมโครกรัมในการชักนำ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์ส่วนหน้าและรังไข่ของหนูแรกเกิดอายุ 5 วันได้ โดย reserpine 7.5 และ 10 ไมโครกรัม สามารถต้านผลของ TP 50 ไมโครกรัมได้ 66.7 และ 60% ตามลำดับขณะอายุ 90 วัน ซึ่งการทดลองครั้งนี้สอดคล้องกับการทดลองของ Arai และ Gorski (1968) ซึ่งรายงานว่าในการฉีดยา TP 30 μg แก่หนูพันธุ์ Sprague - Dawley อายุ 5 วัน ชักนำให้เกิด incidence of sterility = 85 และ 100% ขณะอายุ 60 และ 120 วัน ตามลำดับ แต่การฉีดยา reserpine 10 ไมโครกรัม และ TP 30 ไมโครกรัม ขณะอายุ 5 วัน incidence of sterility = 69% ขณะ

อายุ 120 วัน แสดงว่า reserpine 10 ไมโครกรัม สามารถห้ามผลของ TP 30 ไมโครกรัม ได้ 31% ขณะอายุ 120 วัน แต่การทดลองนี้แย้งกับการทดลองของ Simmons และ Lusk (1969) ซึ่งรายงานว่าการฉีด reserpine 30 ไมโครกรัม แก่หนูพันธุ์ Holtzman อายุ 5 วัน ไม่สามารถห้ามผลของ TP 62.5 ไมโครกรัม ในการชักนำ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์และรังไข่ ซึ่ง Simmons และ Lusk (1969) ให้เหตุผลว่าอาจเป็นเพราะพันธุ์หนูต่างกัน

มีรายงานพบว่า biogenic monoamine ชนิด methyl serotonin (5HT) และ derivative ของมันซึ่งเป็นสารโมโนสำคัญจากต่อมไพเนียลสามารถต้านฤทธิ์ของ TP ในการทำให้สมองส่วน hypothalamus มี differentiation ไปเป็นแบบของเพศผู้คล้ายคลึงกับผลของการฉีด reserpine ในการศึกษาครั้งนี้ โดยไปทำให้หนูตัวเล็ก 10 ไมโครกรัม TP ตอนอายุ 2-6 วัน มีวงสืบพันธุ์ปกติเพิ่มมากขึ้น (Vaughan, Vaughan & Steen, 1969; Vaughan, steen & Vaughan, 1970) อย่างไรก็ตามปริมาณ serotonin 25 ไมโครกรัม มีฤทธิ์ห้ามไกลน้อยมากเพียง 11.6% และแม้ว่า melatonin จะมีผลได้ถึง 75.0 - 81.8% ก็ตาม แต่ปริมาณที่ใช้สูงมากถึง 250 ไมโครกรัม ยากที่จะเชื่อได้ว่าปริมาณสูงมาก ๆ เช่นนี้จะเป็น physiological effect ที่เกิดขึ้นตามธรรมชาติ สำหรับ reserpine เองฤทธิ์ของมันเป็นที่ทราบกันดีว่าไปลดระดับของ monoamines ในสมองโดยกระตุ้นให้เกิด deamination โดยเอนไซม์ monoamine oxidase (Coppola, Leonard & Lippmann, 1966) ซึ่งปกติระดับ monoamine ที่สมองในตอนระยะวิกฤติที่มีปริมาณสูง (Hyppa & Rinne, 1972) เมื่อฉีด TP 50 ไมโครกรัมตามจริงไม่มีผลต่อ monoamines จึงทำให้มี cyclic release ในตอน adult ของ FSH และ LH เหมือนหนูปกติ หน้าที่ระเหินไปไกลว่า reserpine สามารถห้ามผลของ TP ได้โดยไปลดระดับของ monoamines

ในสมองในขณะระยะวิกฤติของ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์และรังไข่ทั้งนี้เพราะจากการทดลองใช้ monoamine oxidase inhibitor (MAOI) ชนิด marsilid และ marplan เข้าไปพร้อมกับ reserpine สามารถห้ามผลของ reserpine ที่จะไปมีผลต่อการห้ามฤทธิ์ TP ที่คือ differentiation ของสมองส่วนที่ควบคุมการทำงานของต่อมไทรอยด์และรังไข่ได้ และพบว่า MAOI ชนิด marplan มีผลสูงกว่า marsilid กล่าวคือหนูที่ได้รับ marplan 100 ไมโครกรัม, reserpine 7.5 ไมโครกรัม และ TP 50 ไมโครกรัมมี incidence of sterility = 60% ส่วนหนูที่ได้รับ marsilid 200 ไมโครกรัม, reserpine 7.5 ไมโครกรัมและ TP 50 ไมโครกรัมมี incidence of sterility = 37.5% ขณะอายุ 90 วัน ซึ่งสอดคล้องกับรายงานของ Randall และ Bagdon (1959) ซึ่งพบว่า marplan มีคุณสมบัติเป็น monoamine oxidase inhibitor แรงกว่า marsilid 25 เท่า

ในการศึกษาเรื่องในต่อมไทรอยด์พบว่ากลุ่มที่ฉีด reserpine 10.0 ไมโครกรัม และ TP 50 ไมโครกรัม มีวงสืบพันธุ์อยู่ในระยะ proestrus มี gonadotrophs = 17.58 ± 3.24 เซลต่อตารางมิลลิเมตร ซึ่งมากกว่ากลุ่ม control อายุ 90 วัน มีวงสืบพันธุ์อยู่ในระยะ metaestrus ซึ่งมี gonadotrophs = 9.58 ± 2.4 เซลต่อตารางมิลลิเมตร และกลุ่ม control อายุ 185 วัน มีวงสืบพันธุ์อยู่ในระยะ diestrus มี gonadotrophs = 14.69 ± 0.62 เซลต่อตารางมิลลิเมตร มากกว่าในระยะ proestrus นี้ยังไม่มีอาการหลังของ ovulatory surge ของ LH จึงพบ gonadotrophs ในต่อมไทรอยด์สูง กลุ่มที่ฉีด marplan 100 ไมโครกรัม และ reserpine 7.5 ไมโครกรัม และ TP 50 ไมโครกรัม มีวงสืบพันธุ์อยู่ในระยะ estrus มี gonadotrophs = 15.13 ± 1.39 เซลต่อตารางมิลลิเมตร ซึ่งน้อยกว่ากลุ่ม control อายุ 185 วัน มีวงสืบพันธุ์อยู่ในระยะ diestrus และกลุ่มที่ฉีด reserpine

10 ไมโครกรัม และ TP 50 ไมโครกรัม มีวงสืบพันธุ์อยู่ในระยะ proestrus ทั้งนี้เนื่องจากในระยะ estrus เป็นการหลั่งของ ovulatory surge ของ LH และอาจของ FSH กว้างจึงพบ gonadotrophs ในคอมิตีผสมองลคต่ำลง ส่วนหนูทดลอง marplan 100 ไมโครกรัมและ reserpine 7.5 ไมโครกรัม และ TP 50 ไมโครกรัม มี persistent vaginal cornification ตลอดจนการทดลองมี gonadotrophs = 23.36 ± 1.86 เซลล์ต่อตารางมิลลิเมตรมากกว่าหนูตัวที่ฉีดเช่นเดียวกัน แต่มีวงสืบพันธุ์ปกติตลอดการทดลองและมีวงสืบพันธุ์อยู่ในระยะ estrus อาจเป็นไปได้ว่าสัตว์ทดลองที่มี persistent vaginal cornification ตลอดจนการทดลองมีการสร้างและหลั่ง FSH อยู่ในอัตราสูงแต่สร้างและหลั่ง LH อยู่ในอัตราต่ำกว่าปกติมาก (Barraclough & Gorski, 1961, Gorski & Barraclough, 1962, Barraclough, 1966) โดยส่วนรวมจึงยังอาจพบมี gonadotrophs ในคอมิตีผสมองสูงกว่าสัตว์ที่มีวงสืบพันธุ์ปกติ สำหรับในกรณีพบมากในสัตว์ที่ของทดลองไม่เปิด เมื่อฉีดควายฮอร์โมน progesterone มี gonadotrophs เพิ่มมากกว่าสัตว์ทดลองทุกกลุ่มน่าจะเป็นผลเนื่องจาก progesterone ที่ฉีดไปลดอัตราการหลั่ง FSH ลงแต่ไม่ได้นับผลห้ามการสังเคราะห์ของฮอร์โมนชนิดอื่นในคอมิตีผสมอง (Rotchild, 1965)

การที่ทั้ง serotonin และ melatonin ปริมาณสูงมาก ๆ มีผลไม่ในทางเดียวกัน reserpine ซึ่งมีคุณสมบัติลดปริมาณของ monoamines ทุกชนิดในสมองรวมทั้ง serotonin และอาจจะ melatonin ซึ่งเป็น methyl derivative ของ serotonin กว้าง ดังนั้นจึงอาจเป็นไปได้ว่าผลของ reserpine จากการทดลองนี้ไม่ได้เกี่ยวข้องกับการลดระดับของ serotonin ในสมองน่าจะเป็นผลเนื่องมาจาก monoamines ตัวอื่น ๆ เช่น dopamine หรือ noradrenalin ซึ่งมีรายงานว่าพบมี activity อยู่พื้นฐานของ hypothalamus (Schneider & McCann 1969, Fuxe, et al., 1972) และการใช้ MAOI ชนิด marplan และ marsilid ความฤทธิ์ของ reserpine ที่ทำการทดลองใดน่าจะเป็นเครื่องสนับสนุนข้อสันนิษฐานที่ได้เป็น อย่างก็

สรุปผล

(Conclusion)

ในการทดลองนี้สรุปผลได้ว่า

1. ระยะวิกฤติของ brain sexual differentiation ของหนูพันธุ์ Wistar อยู่ในช่วง 6 - 10 วัน
2. ไม่เพียงแค่ออร์โมนเพศชายชนิด testosterone เท่านั้นที่มีผลในการชักนำ brain differentiation ส่วนที่ควบคุมการทำงานของคอมิตีสมองและรังไข่ androgens ตัวอื่น ๆ ที่มีโครงสร้างโมเลกุลคล้าย testosterone และอาจถูกเปลี่ยนไปเป็น testosterone ได้ง่าย เช่น androstenedione และ dehydroepiandrosterone ก็สามารถชักนำ brain differentiation ส่วนที่ควบคุมการทำงานของคอมิตีสมองส่วนหน้าและรังไข่ในหนูพันธุ์ Wistar ได้ โดยประสิทธิภาพของ testosterone propionate > dehydroepiandrosterone > androstenedione ส่วน saturated androgen (ไม่มี double bond ที่ ring A และ B ของ steroid molecule) เช่น 5 α -androstano-3 β -ol-17 one จะไม่มีผล
3. ยาเสพติด reserpine สามารถห้ามผลของ testosterone propionate ในการชักนำ brain differentiation ส่วนที่ควบคุมการทำงานของคอมิตีสมองส่วนหน้าและรังไข่ได้
4. Monoamine oxidase inhibitor ชนิด marplan และ mersilid มีผลห้ามยาเสพติด reserpine ซึ่งจะไม่มีผลห้ามฤทธิ์ของ testosterone propionate ไปทำให้เกิด brain differentiation ส่วนที่ควบคุมการทำงานของคอมิตีสมองส่วนหน้าและรังไข่ของตัวเมียไปเป็นแบบเพศผู้

โดย marplan มีผลแรงกว่า mavelid

5. สันนิษฐานว่า monoamines ตัวอื่นที่ไม่ใช่ serotonin และ derivatives ของมันมีบทบาทสำคัญในการกระตุ้นของ TF ในตอน
 ระยะเวลาวิกฤติของ brain differentiation ส่วนที่ควบคุมหน้าที่การทำงานของ
 ของคอมมิสสมองสวนหน้าและรังไข่ของหนูตัวเมียในตอนที่เติบโตเต็มวัย