The Role of Steroids on Brain Function

Amin Nico-khesal[1], Haniyeh Bakhtiari[1], Afsaneh Akhzary[1], Khadijeh Heidar-beigi[2], Parastoo Barati Dowom[2], Marzieh Darvishi[2, 3*]

[1]Faculty of Medicine, Ilam Universityof Medical Sciences, Ilam, Iran
[2]Shefa Neuroscience Research Center, Khatam Alanbia Hospital, Tehran, Iran
[3]Department of Anatomy, Faculty of Medicine, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

Article Info:
Received: **14 Apr 2016** ***Accepted*****: 29 Sep 2016**

ABSTRACT

Introduction: Steroids have different effects on brain across the lifespan, pregnancy and aging. These will influence on the areas of the brain that play a role in reproduction, such as the hippocampus, the putamen, and the midbrain raphe. Steroid hormones cross the blood-brain barrier and easily reach the neuronal tissue. These hormones are involved in female menstrual cycle, pregnancy and embryogenesis. Steroids are produced in the ovaries, the adrenal glands, and during pregnancy in the placenta and stored in fat tissue. In recent years, extensive studies have been conducted on the role of steroids on the nervous system activities. After central nervous system (CNS) injury, steroids regenerate neuronal and axonal damage. Steroids influence neuronal activity and are important for normal brain functions. These hormones act via receptor-ligand binding and phosphorylation mechanisms in the brain. ***Conclusion:*** Steroid receptors are collected in neural cells of the hypothalamus and the hippocampus. This can explain the relation of steroids with sexual behavior in these brain regions. Despite intensive studies on reproductive behaviors set by estrogen and progesterone, a lot in relation to its effect has remained undiscovered. Use of steroids and modulation of their receptors in hormone therapy have been considered to maintain healthy nerve function during menopause.

Key words:

1. Progesterone
2. Estradiol
3. Neurogenesis

***Corresponding Author:** Marzieh Darvishi

E-mail: *Marzidarvish@yahoo.com*

doi: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

نقش استروئیدها بر عملکرد مغز

امین نیکوخصال[۱]، هانیه بختیاری[۱]، افسانه اخزری[۱]، خدیجه حیدربیگی[۲]، پرستو براتی دوم[۲]، مرضیه درویشی[۲،۳*]

[۱]دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

[۲]مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، بیمارستان خاتم الانبیاء، تهران، ایران

[۳]گروه آناتومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

اطلاعات مقاله:
تاریخ دریافت: ۲۶ فروردین ۱۳۹۵
تاریخ پذیرش: ۱۷ مهر ۱۳۹۵

چکیده

مقدمه: استروئیدها در سراسر طول عمر، بارداری و پیری اثرات متفاوتی بر مغز دارند. این‌ها بر نواحی از مغز که نقشی را در تولیدمثل بازی می‌کنند از قبیل هیپوکامپ، پوتامن و رافهٔ مغز تأثیر می‌گذارند. هورمون‌های استروئیدی از سد خونی –مغزی عبور می‌کنند و به راحتی به بافت عصبی می‌رسند. این هورمون‌ها در چرخهٔ قاعدگی زنان، بارداری و تشکیل جنین نقش دارند. استروئیدها در تخمدان‌ها، غدد آدرنال و در دوران بارداری در جفت تولید می‌شوند و در بافت چربی ذخیره می‌شوند. در سال‌های اخیر مطالعات گسترده‌ای بر نقش استروئیدها در فعالیت‌های سیستم عصبی انجام شده است. پس از آسیب سیستم اعصاب مرکزی (CNS)، استروئیدها آسیب عصبی و آکسونی را بازسازی می‌کنند. استروئیدها فعالیت عصبی را تحت تأثیر قرارمی‌دهند و برای عملکردهای طبیعی مغز مهم هستند. این هورمون‌ها از طریق مکانیسم‌های اتصال لیگاند –گیرنده و فسفوریلاسیون در مغز عمل می‌کنند. **نتیجه‌گیری:** گیرنده‌های استروئیدی در سلول‌های عصبی هیپوتالاموس و هیپوکامپ جمع‌آوری می‌شوند. این می‌تواند ارتباط استروئید با رفتار جنسی در این نواحی از مغز را توضیح دهد. با وجود مطالعات گسترده بر تنظیم رفتارهای باروری توسط استروژن و پروژسترون، بسیاری در رابطه با اثر آن کشف نشده باقی مانده است. استفاده از استروئیدها و تنظیم گیرنده‌های آن‌ها در هورمون درمانی برای حفظ سلامت عملکرد عصبی در دوران یائسگی در نظر گرفته شده است.

کلید واژه‌ها:

۱. پروژسترون
۲. استرادیول
۳. نورون‌زایی

* **نویسنده مسئول:** مرضیه درویشی
آدرس الکترونیکی: *Marzidarvish@yahoo.com*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

مقدمه

مطالعات اخیر نشان می‌دهد که آستروئیدهای تخمدانی علاوه بر نقش هورمونی در فعالیت‌های تولیدمثلی دارای عملکردهای حفاظتی بر سیستم عصبی مرکزی می‌باشد. استروژن از سد خونی –مغزی (BBB)[1] عبور می‌کند چون دارای وزن مولکولی پایین و خاصیت لیپوفیلیک است و به راحتی خود را به بافت عصبی می‌رساند. از طرفی پروژسترون از سنتز کلسترول که پرگننولون[2] را به پروژسترون تبدیل می‌کند ساخته می‌شود و این بیوسنتز در میتوکندری اتفاق می‌افتد. کلسترول توسط دو گیرنده در غشای میتوکندری به نام گیرندهٔ بنزودیازپین محیطی و گیرندهٔ تنظیم کنندهٔ آستروئید انتقال پیدا می‌کند. از آنجا که آنزیم مسئول بیوسنتز پروژسترون در مناطق مختلف سیستم عصبی مرکزی (CNS)[3] قرار دارد از این رو این هورمون می‌تواند در سیستم عصبی مرکزی سنتز شود. در شرایط in vitro و در حیوانات آزمایشگاهی ثابت شده است که نورون‌ها و سلول‌های گلیال هر دو قادر به ساخت هورمون‌های استروئیدی می‌باشند و این سنتز در نورون‌ها بالاتر از سلول‌های گلیالی می‌باشد. استروژن و پروژسترون بر فعالیت سیستم عصبی تأثیر می‌گذارد و برای عملکرد طبیعی مغز لازم است. این امر پذیرفته شده است که استروژن تحریک‌پذیری عصبی را افزایش می‌دهد درحالی‌که در مورد پروژسترون این امر گزارش نشده است (۳-۱).

مناطق مختلفی در CNS وجود دارند که حاوی گیرنده‌های استروژن و پروژسترون می‌باشند که از آن جمله می‌توان به هیپوتالاموس، هیپوکامپ، سیستم لیمبیک[4] و قشر مخ اشاره کرد. بررسی‌های انجام شده توسط محققین نشان می‌دهد که هورمون‌های استروئیدی در این مناطق مغزی باعث حفاظت و تقسیم نورون‌ها می‌گردد. علاوه بر آن، یافته‌های به دست آمده حاکی از نقش پروژسترون همراه با ترکیبی از استروژن به نام β17 -استرادیول[5] در تنظیم عملکردهای شناختی و رفتاری می‌باشد. شناخته شده‌ترین اثر عصبی هورمون‌های استروئیدی توانایی حفاظت آن‌ها در آسیب‌های وارده بر سیستم عصبی مرکزی همچون استروک می‌باشد، ترکیبی از آستروئیدها در این آسیب نقش حفاظت عصبی[6] و ضد التهابی را بازی می‌کند. اثرات حفاظتی استروژن و پروژسترون در برابر تغییرات گلوتامات، آمیلوئید بتا (Aβ)[7] ، رفتارهای تشنجی و استرس اکسیداتیوها[8] تأیید شده است. در این مقاله اثرات حمایتی استروئیدها و مکانیسم‌های درگیر در آن مورد بررسی قرار خواهد گرفت (۴، ۵).

گیرنده‌های پروژسترون در CNS

بررسی‌های اخیر نشان داده که گیرندهٔ هورمون‌های استروئیدی در انسان (hSSHRs)[9] از هشت اگزون تشکیل شده‌اند. علاوه بر آن واحدهای اگزون و اینترون متعددی شناسایی شده است که در ساختار ژنتیکی گیرنده‌های هورمونی مشاهده می‌گردد. گیرنده‌های پروژسترون اعضاء خانوادهٔ گیرنده‌های هورمونی استروئیدی هسته‌ای هستند و در فعال شدن رونویسی با هدایت هورمون نقش دارند. گیرنده‌های پروژسترون در یک کمپلکس پروتئینی بزرگ وجود دارند و با اتصال هورمون به این گیرنده‌ها به سمت هسته مهاجرت می‌کنند و رونویسی را فعال می‌سازند. این گیرنده‌ها در مغز ایزوفرم‌های متفاوتی را نشان می‌دهند. پروژسترون حداقل دو گیرندهٔ مجزا دارد که تحت عنوان گیرنده‌های پروژسترونی نوع A و B نامگذاری می‌گردد و هر دوی آن‌ها روی یک ژن رونویسی می‌گردند که بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد.

گیرنده‌های پروژسترونی نوع A فاقد ۱۶۵ اسید آمینهٔ اول گیرنده‌های پروژسترونی نوع B است. گیرنده‌های پروژسترون در بافت‌هایی نظیر رحم، غدهٔ هیپوفیز، هیپوتالاموس و پستان یافت می‌شوند و به نظر می‌رسد که در پیدایش و پیشرفت تومور نقش داشته باشند. مشابه سایر گیرنده‌های استروئیدی، گیرنده‌های پروژسترونی ساختار پروتئینی مرکزی متشکل از نواحی کارکردی متمایز دارند که قادر است در انتهای کربوکسیل خود به لیگاند متصل گردند. این گیرنده‌ها دارای انتهایی آمین بوده که توسط توالی ژنی اگزون ۱ خود کد شده‌اند. انتهای آمین این گیرنده‌ها دارای نواحی فعال ترجمه‌ای (AF1)[10] است که سطح ترجمه و فعالیت ژن هدف را کنترل می‌کند (۸-۶). علاوه بر آن دومین ناحیهٔ فعال (AF2) در منطقهٔ اتصال لیگاند با گیرنده وجود دارد و شامل توالی‌هایی برای ایجاد دیمرهای مولکولی، پروتئین‌های چاپرون و مولکول‌های غیر فعال کننده است. این دیمرها وابسته به اعضاء فعال گیرنده‌های استروئیدی می‌باشند که از طریق یکی از سه موتیف LXXLL که در ساختار گیرنده‌ها قرار دارد عملکرد خود را ایفاء می‌کنند (۹). همچنین منطقهٔ فعال سومی (AF3) نیز در توالی ژنومی گیرنده‌ها شناسایی شده که با تقابل مشترک با سایر نواحی ژنوم موجب افزایش فعالیت گیرنده می‌شود. بخش‌های متصل به DNA توسط اگزون ۲ و ۳ کد می‌گردد و برای فعالیت رونویسی بسیار اهمیت دارد. یک منطقهٔ لولای متغیر نیز در این ژن تعریف شده که توسط قسمتی از اگزون ۴ ترجمه می‌شود و همچنین منطقهٔ اتصالی به لیگاند که توسط اگزون‌های ۴ الی ۸ کد می‌شود (۸، ۱۰).

[1] Blood-brain barrier
[2] Pregnenolone
[3] Central nervous system
[4] Limbic system
[5] β17- estradiol
[6] Neuroprotection
[7] Amyloid beta
[8] Oxidative stress
[9] Human sex steroid hormone receptors
[10] 1 Activation function

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

گیرنده‌های هسته‌ای پروژسترون اولین گروه گیرنده‌هایی هستند که در بسیاری از مناطق CNS شامل هیپوکامپ، قشر مخ، هیپوتالاموس و مخچه شناسایی شدند. یافته حاکی از این امر است که علاوه بر گیرنده‌های هسته‌ای در نقاط مختلف سیتوپلاسم نیز گیرنده‌های پروژسترونی یافت می‌شود. پروژسترون نیز مانند سایر استروئیدها از طریق فعال کردن گیرندهٔ خود عمل می‌کند به این ترتیب که در حضور هورمون، گیرنده به لیگاند خود اتصال می‌یابد و با بیان ژن‌های خاص، گروهی از مکانیسم‌های داخل سلولی را به راه می‌اندازد که نتیجهٔ آن بروز رفتارهای سلولی می‌باشد. درحالی‌که در غیاب هورمون، گیرنده‌ها با کمپلکسی از مولکول‌های چاپرون متصل می‌شوند. ارتباط متقابل گیرنده‌ها با چاپرون، اتصال پروژسترون را سرعت می‌بخشد زیرا چاپرون‌ها باعث تسهیل انتقال هورمون و قرارگیری آن در برابر گیرنده می‌شوند. چاپرون‌ها بعد از جداسازی از گیرنده‌ها با دپلیمریزاسیون منجر به بیان ژن‌های متفاوتی می‌شوند که در فعالسازی گیرنده‌های استروئیدی کمک کننده می‌باشند. اگرچه نقش گیرنده‌های هسته‌ای پروژسترون در عملکرد تولیدمثلی به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته با این حال اثر حمایت عصبی پروژسترون هنوز شناخته نشده است (۱۴-۱۱).

علاوه بر گیرنده‌های پروژسترونی نوع A و B، ایزوفرم‌های متعددی از این گیرنده‌ها نیز شناخته شده است. در گروهی از این گیرنده‌ها توالی ژنی دارای نواحی اینترون و اگزون می‌باشند در صورتی که در گروهی دیگر نواحی اگزون حذف شده است. مثلاً در مورد ایزوفرم‌های T و S، اینترون‌ها بین اگزون‌های ۳ و ۴ وارد می‌شوند درحالی‌که اینترون‌ها می‌توانند بین اگزون‌های ۴ و ۵ نیز قرار بگیرند. ایزوفرم‌هایی با اگزون‌های حذف شده گیرنده‌های پروژسترونی نوع C، S و T را ایجاد می‌کنند. این گونه‌ها از طریق حذف اگزون ۱ (گیرنده‌های پروژسترونی نوع C) یا اگزون ۱ تا ۳ (گیرنده‌های پروژسترونی نوع S و T) شکل می‌گیرند. (۱۶، ۱۵).

اگرچه گیرنده‌های هسته‌ای پروژسترون در هیپوکامپ و قشر پیشانی بیان می‌شود ولی بررسی‌های انجام شده در موش‌های فاقد بیان گیرنده‌های پروژسترونی نشان می‌دهد که اثرات این هورمون تنها از طریق این گیرنده اعمال نمی‌گردد. به این ترتیب پروتئین جدیدی در پروژسترون شناسایی شد که توانایی اتصال به غشاء را داشت. از این رو بیان گردید که گیرنده‌های پروژسترون علاوه بر هسته در غشاء پراکنده هستند. آن‌ها دارای پروتئین‌های اتصالی می‌باشند که به علت داشتن ۷ بخش عبوری از غشاء با نام 7TMPR[11] خوانده می‌شود و دارای ویژگی‌های یک گیرندهٔ همراه با G پروتئین هستند. در هنگام اتصال به پروژسترون، این گیرنده مانع عملکرد آدنیلیل سیکلاز[12] می‌شود. این آنزیم، کاتالیز کنندهٔ عامل پیام‌رسان ثانویهٔ cAMP است. سه ایزوفرم از 7TMPR، با نام‌های α، β و γ شناخته شده است (۱۸، ۱۷). دو زیر گروه جدید از گیرنده‌های پروژسترونی در سال‌های اخیر در مغز نمونه‌های انسانی شناسایی شده که به نوع σ و ε معروف است. این گیرنده‌ها دارای تمایل بالایی به هورمون پروژسترون بوده و عملکردهای فیزیولوژی مهمی در راه‌های تولیدمثلی، کبد و بافت‌های عصبی –هورمونی بر عهده دارند (۱۹). بخش دیگری از گیرنده‌های پروژسترونی شناسایی شده است که از یک بخش داخل غشایی تشکیل شده است و تحت عنوان Pgrmc1[13] خوانده می‌شود این ساختار علاوه بر اتصال با پروژسترون میل ترکیبی ضعیف به کورتیکوسترون، کورتیزول و تستوسترون دارد و گاهی آن را به واسطهٔ توالی 25-Dx نامگذاری می‌کنند. این گیرنده در مقابل به استرادیول و آلدوسترون متصل نمی‌گردد (۲۰). گیرنده‌های پروژسترون به میزان وسیعی در سراسر مغز بیان می‌شوند. با این وجود، بیان آن ممکن است بسته به ناحیهٔ مغز، نوع سلول و یا وضعیت هورمونی متفاوت باشد (۱۷، ۱۶).

هر دو گیرنده‌های پروژسترونی نوع A و B در هیپوکامپ و قشر پیشانی موش صحرایی بیان می‌شود. حضور این گیرنده‌ها در بخش قاعده‌ای هستهٔ استریاترمینالیس (BST)[14]، به‌ویژه در بخش درونی هستهٔ داخلی تأیید شده است. در آمیگدال و بخش مرکزی -میانی، بیان گیرنده‌های پروژسترونی قابل توجه است اما در بخش‌های محیطی کمتر می‌باشد. هیچ تفاوتی بین دو جنس در بیان گیرنده‌ها در BST و آمیگدال مرکزی -میانی وجود ندارد. در ساقهٔ مغز، رنگ‌پذیری ایمونولوژی این گیرنده‌ها در نورون‌های نورو اپی نفرین هستهٔ سولتاریوس دیده می‌شود. بررسی تفاوت‌های جنسی در تنظیم بیان ایزوفرم‌های مختلف گیرنده‌های استروئیدی در مخچهٔ موش صحرایی نشان داد که بیان این ایزوفرم‌ها در گیرندهٔ استروژنی و پروژسترونی تغییری ندارد، درحالی‌که بیان گیرنده‌های پروژسترونی نوع A به طور ویژه توسط استروژن‌ها در مخچهٔ ماده افزایش داشت. در هیپوکامپ و پیاز بویایی موش صحرایی، استروژن موجب افزایش بیان گیرنده‌های پروژسترونی نوع A شده حال آنکه پروژسترون بر روی بیان هیچ یک از ایزوفرم‌های گیرنده‌های پروژسترونی تأثیر نمی‌گذارد. در جوندگان، گیرنده‌های پروژسترونی در قسمت شکمی، پری اپتیک، هسته‌های جلویی -داخلی و پشتی -داخلی هیپوتالاموس موش صحرایی ماده وجود دارد. فرم β به میزان قابل توجهی در بافت‌های عصبی دیده می‌شود. این بافت‌ها شامل قشر مخ، مخچه، هستهٔ دمی، تالاموس، غدهٔ هیپوفیز و طناب نخاعی می‌باشد (۲۴-۲۱).

[11] 7Trans membran protien receptor
[12] Adenylyl cyclase
[13] Progesterone membrane receptor component
[14] Basal stria terminalis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

مکانیسم عملکردی پروژسترون در مغز

از سال ۱۹۹۰ واژهٔ "استروئیدهای حفاظت عصبی" شکل گرفت که بر این اساس تمام استروئیدهایی که قادر به کنترل عملکرد عصبی بودند طبقه‌بندی شدند (۲۵). بعد از آن در چندین مطالعه عملکرد تنظیمی پروژسترون (۲۶)، استرادیول (۲۷) و اندروژن‌ها در سیستم عصبی مرکزی بیان گردید. استروژن و پروژسترون با تغییر در عملکرد سیستم ناقلین عصبی[15] مغزی همانند سیستم گاباارژیک باعث تغییر در عملکرد رفتاری و الکتروفیزیولوژیکی مغز شده‌اند. برای مثال پروژسترون از طریق سه مسیر سلولی: کنترل بیان ژن، تعدیل سیستم انتقال دهنده‌های عصبی و فعالسازی آبشار پیام‌رسانی سلولی، عملکرد خود را در مغز انجام می‌دهد. شناسایی گیرنده‌های خاص که واسطهٔ فعال شدن هر یک از این مسیرها هستند می‌توانند به محققین در رسیدن به مقاصد درمانی کمک نمایند. از بین مسیرهای پیام‌رسانی غیر هسته‌ای که فعالیت پروژسترون را تنظیم می‌نماید می‌توان به مسیر پیام‌رسانی وابسته به کیناز(ERK)[16]، PKA/cAMP[17]، PKG و فسفاتیدیل اینوزیتول ۳/کیناز اشاره کرد (۲۸، ۲۹). مطالعات نشان می‌دهد که افزایش بیان گیرنده‌های هورمون پروژسترون میزان عملکرد آن‌ها را ارتقاء می‌دهد. علاوه بر آن انتقال گیرنده‌های پروژسترونی نوع A و B بین هسته و سیتوپلاسم و تأثیر متقابل بین لیگاند و گیرنده باعث افزایش فعالیت هسته می‌گردد. گیرنده‌های پروژسترونی نوع A (گیرندهٔ هسته‌ای) و B (گیرندهٔ سیتوزول) هر کدام به صورت متفاوتی با القای سیستم‌های کنترلی، بیان ژن را کنترل می‌کنند (۳۰). برای مثال، گیرنده‌های پروژسترونی نوع A نسبت به گیرنده‌های پروژسترونی نوع B یک واسطهٔ ضعیف‌تر برای القای بیان ژن می‌باشد. همچنین گیرنده‌های پروژسترونی نوع A به‌عنوان سرکوبگر فعالیت بر روی پروموتور ژن گیرنده‌های پروژسترونی B ظاهر شده و این عمل وابسته به نوع سلول انجام می‌پذیرد (۳۱، ۳۲).

مطالعات مربوط به ساختار و نوع عملکرد گیرنده‌های هورمونی به واسطهٔ نشاندار کردن با ساختارهای فلورسنت و همچنین دستکاری‌های ژنتیکی انجام شده است (۳۳). یافته‌های اخیر جایگاه‌های اتصال گیرنده‌های پروژسترون را در نواحی پره اپتیک و بخش داخلی -شکمی هیپوتالاموس بیان کرده‌اند. پروژسترون و مشتقات آن یعنی دی هیدروپروژسترون (DHP)[18] و تتراهیدروپروژسترون (THP)[19] منجر به تنظیم فعالیت‌های تولیدمثلی می‌گردند، با این وجود داده‌ها حاکی از نقش این هورمون در تبادلات سلولی، تولید دوپامین و استیل کولین، ترجمهٔ پروتئین‌های سلولی و همچنین تأثیر بر فعالیت‌های عصبی می‌باشد (۳۴). این هورمون موجب پیشبرد تکثیر سلول‌های شوان و میلیناسیون می‌گردد. علاوه بر آن پروژسترون و مشتقات آن موجب کاهش بیان فاکتورهای رونویسی Sox-10 و Krox-20 می‌گردند. هر دوی این فاکتورها در فیزیولوژی سلول‌های شوان و میلیناسیون نقش مهمی دارند. اگرچه گیرنده‌های پروژسترون با میل ترکیبی زیاد و بسیار اختصاصی به این هورمون متصل می‌شوند با این حال این گیرنده‌ها به پروژسترون‌های ساختگی تمایلی نشان نمی‌دهند. مسیرهای متنوعی از پیام‌رسانی با پروژستین فعال شده که در راستای هم یا به صورت متضاد در مسیرهای متعدد جهت تنظیم رشد، بقاء و فعالیت الکتریکی CNS ترکیب می‌شوند. MAPK ها[20] تفاوت‌های سلولی، تکثیر، بقاء و مرگ را واسطه‌گری می‌کنند. فعالسازی MAPK، کیناز تنظیم شده با پیام‌های خارج سلولی ERK و سایر مسیرهای پروتئین کیناز A و C علاوه بر این که موجب افزایش تکثیر سلولی می‌گردد، برای حفاظت عصبی القاء شده توسط استرادیول مورد نیاز است (۳۵، ۳۶). علاوه بر آن فعالیت‌های پروژسترون با واسطهٔ گیرنده‌های موجود در سیستم عصبی مرکزی موجب رها سازی فاکتورهای رشد عصبی، تکثیر سلول‌های پیش‌ساز عصبی (NPC)[21]، تنظیم سطح کلسیم داخل سلولی، افزایش بقاء سلول و عملکرد سلول‌های عصبی می‌گردد (۳۷).

در مطالعات نشان داده شد که آسیب به مغز همراه با افزایش بیان گیرنده‌های پروژسترونی توسط الیگودندروسیت، آستروسیت و میکروگلیای فعال می‌باشد. از طرفی در مطالعه‌ای دیگر اثر محافظتی پروژسترون همراه با اریتروپوئتین در آسیب‌های مغزی تأیید شده است. این افزایش بیان گیرنده‌ها دانشمندان را بر آن داشت که این هورمون موجب تأثیر بر التهاب و کنترل عوامل پیش التهابی می‌گردد (۴۰-۳۸).

گیرنده‌های استروژن درCNS

استروژن گروهی از ترکیبات مهم است که در فازهای مختلف سیکل استروس انسان و دیگر حیوانات و عملکرد جنسی اولیه نقش دارد. به طور کلی هورمون‌های استروژنی را به دو نوع استروئیدال و غیر استروئیدال تقسیم می‌کنند. گروه استروئیدال شامل سه نوع است که در خانم‌ها مشاهده می‌شود: استرون (E1)، استرادیول (E2)، استریول (E3). علاوه بر آن گروه غیر استرادیول در طیف وسیعی از مواد مصنوعی و طبیعی شناسایی شده است. ۱- نوع مصنوعی با فعالیت استروژنی به نام زنواستروژن شناخته شده است. ۲- محصولات گیاهی با فعالیت استروژنی که phytestrogens نامیده می‌شوند. ۳- استروژن تولید شده توسط قارچ به‌عنوان mycestrogens شناخته شده است (۴۳-۴۱).

[15] Neurotransmitters
[16] Extracellular signal-related kinase
[17] Protein kinase A
[18] Dihydro progesterone
[19] Tetrahydro progesterone
[20] Mitogen-activated protein kinase
[21] Neural progenitor cell

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

جسم زرد، جفت و تخمدان مکان‌هایی هستند که در آن استروژن در درجهٔ اول از فولیکول‌ها آزاد می‌شود. تولید هورمون استروژن توسط تحریک جسم زرد در تخمدان ایجاد می‌شود. بافت‌های دیگر مانند کبد، غدد آدرنال و سینه نیز مقادیر کمتری از استروژن را تولید می‌کنند. این منابع ثانویهٔ استروژن به‌ویژه در دوران پس از یائسگی در زنان مهم است. جایگاه اصلی ساخت این هورمون در بافت‌های محیطی به‌خصوص در بافت چربی می‌باشد (۴۵، ۴۴). عملکرد استروژن از طریق گیرندهٔ استروژن (ER)[22] تنظیم می‌شود که یک پروتئین هسته‌ای دیمریک است که با DNA باند شده و بیان ژن را کنترل می‌کند. استروژن با اتصال به غشاء سلول و فعال کردن گیرندهٔ استروژن نوع بتا (ERβ) و آلفا (ERα) عمل می‌کند. مجموعهٔ استروژن و ER با توالی خاصی از DNA متصل شده به آن‌ها به نام یک پاسخ هورمونی برای فعال کردن رونویسی برخی از ۱۳۷ ژن از ژن‌های تنظیم کنندهٔ ER هستند که ۸۹ ژن از آن، ژن هدف مستقیم هستند. از آنجا که استروژن وارد تمام سلول‌ها می‌شود عملکردش وابسته به حضور ER در سلول‌ها می‌باشد. ERα در تنظیم غدد تناسلی و چندین عملکرد رفتاری درگیر است درحالی‌که ERβ در مغز عملکرد تنظیمی را بر عهده دارد. ER در بافت خاصی از جمله تخمدان، رحم و پستان بیان می‌شود. استروژن در مردان و زنان وجود دارد. آن‌ها معمولاً در سطوح قابل توجهی در زنان در سن باروری بالاتر هستند و باعث ایجاد صفات ثانویهٔ جنسی در زنان مانند رشد سینه و نیز افزایش ضخامت آندومتر و دیگر جنبه‌های تنظیم چرخهٔ قاعدگی می‌شود. استروژن اثرات محافظت نورونی خود را از طریق چند مکانیسم در سطح سلولی و مولکولی انجام می‌دهد. آن‌ها یا با استروژن وابسته به گیرندهٔ استروژن یا به صورت مستقل از ER عمل می‌کنند. استروژن نیاز به گیرنده‌های استروژنی در سطح فیزیولوژی دارد و برای محافظت از مغز نیاز به ER دارد که برای انجام این روند از سطح بالایی از این گیرنده استفاده می‌شود (۴۸-۴۶).

علی‌رغم اینکه استروژن به‌عنوان هورمون جنسی شناخته شده است ولی در بسیاری از فعالیت‌های فیزیولوژی و پاتولوژی نقش دارد. استروژن و گیرنده‌های آن در روند تمایز، متابولیسم و تکثیر سلولی نقش دارد. به طوری که اثر آن بر سرطان سینه و استئوپوروز کاملاً شناخته شده است (۵۱-۴۹).

مکانیسم عملکردی استروژن در مغز

مکانیسم‌های استروژنی ERα و ERβ دارای اثرات تحریکی بسیار پیچیده می‌باشد. استروژن‌های ERα و ERβ توسط دو گیرندهٔ استروژنی بیولوژی تنظیم می‌شوند. استروژن باند شده با ERα و ERβ در هسته موجب راه‌اندازی آبشاری از وقایع ژنتیکی می‌شود که در نهایت تنظیم ژنتیکی را بر عهده دارد. گیرندهٔ ERα به صورت گسترده در مغز و ارگان‌های تولیدمثلی در زنان و همچنین مردان وجود دارند، درحالی‌که گیرندهٔ ERβ بیشتر در مغز زنان دیده می‌شود. علاوه بر آن اثرات کلاسیک گیرندهٔ استروژن، استرادیول را از طریق تحریک‌پذیری عصبی به دلیل اثرات آن بر ساختار سیناپسی و عملکردش تحت تأثیر قرار می‌دهد. این مکانیزم احتمالاً در استرادیول توانایی بالا بردن تحریک با واسطهٔ گیرندهٔ گلوتامات و مهار گابا را انجام می‌دهد. استرادیول بر روی سلول‌های عصبی سیستم لیمبیک، قشر مغز و دیگر مناطق عمل می‌کند و در بروز فعالیت‌های عصبی شدید نقش دارد (۵۳، ۵۲).

همچنین انواع گیرنده‌های گلوتامات از طریق افزایش تراکم دندریتیک‌های ناحیهٔ هیپوکامپ بر گیرندهٔ N-متیل-D-آسپارتات (NMDA)[23] اثر مستقیم و غیر مستقیم دارند و بررسی‌ها نشان داده است که در تنظیم استرادیول مربوط به عملکرد گیرندهٔ NMDA نقش دارد. افزایش تعداد و تراکم خارهای دندریتیک و سیناپس‌های تحریکی نورون‌های هیپوکامپ موجب مجاورت طولانی استرادیول در موش‌های صحرایی می‌شود که می‌تواند هماهنگ سازی سیناپس‌های مشتق از نورون‌های تحریکی هیپوکامپ را ایجاد کند. اخیراً نقش استرادیول را در ایجاد صرع مطرح کردند. مکانیسم گیرندهٔ استروژن مستقل از مکانیسم فارماکولوژی استروژن به نظر می‌رسد و ترجمهٔ ژن‌ها را بر عهده دارد (۵۵، ۵۴). از این رو سطح بالای استرادیول برای محافظت از مغز بدون حضور ER بیان شده است. سطح دارویی استرادیول می‌تواند به‌سرعت و به صورت برگشت پذیر میزان NMDA را در جبران این افزایش، کاهش دهد و این کاهش موجب کاهش مرگ سلول‌های تحریک پذیر می‌شود. استروژن پس از آن باعث تولید نیتریک اکسید می‌شود که این امر با گشاد شدن عروق همراه است این اقدام جریان خون در مناطقی از مغز که در معرض خطر هستند را بهبود می‌بخشد. عملکرد استروژن در تعیین مدل ایسکمی که در آن آسیب عصبی در هیپوکامپ رخ می‌دهد دیده شده است. محققین مشاهده کردند که درمان با استرادیول میزان آپوپتوز را کاهش می‌دهد در نتیجه استروژن نقش حمایتی و سرکوب مسیر آپوپتوز و مرگ سلولی را بر عهده دارد (۵۷، ۵۶).

عملکردهای متقابل استروژن و پروژسترون در CNS

محققین نشان دادند که هورمون‌های استروئیدی باعث فعالسازی مسیر ERK می‌شوند. فسفریلاسیون MAPK، پروتئین متصل شونده به cAMP (CREB)[24] را فعال می‌کند و این امر با افزایش مقاومت در برابر آسیب

[22] Estrogen receptor
[23] N- methyl-D- aspartate
[24] cAMP response element binding

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

ایسکمی همراه است. علاوه بر آن CREB موجب بیان BCL-2[25] می‌شود به این ترتیب از یافته‌های حاصل نتیجه می‌شود که هورمون‌های استروئیدی هر دو موجب افزایش بیان BCL-2 در هیپوکامپ می‌گردند. استروژن و پروژسترون به طور همزمان مسیر MAPK/ERK و همچنین مسیر بقاء یعنی مسیر Akt[26] را فعال می‌کنند (۵۸). فعالسازی مسیر Akt توسط استروژن و پروژسترون در محیط کشت قطعه‌ای از قشر مخ با افزایش بقای سلول‌های عصبی همراه است. کشت اولیهٔ نورون‌های ناحیهٔ هیپوکامپ نشان داد که استروژن و پروژسترون به صورت مستقیم مسیر Akt را در سلول عصبی فعال می‌کند. آزمایشات نشان داد که استروژن و پروژسترون به صورت تنها یا در ترکیب با یکدیگر موجب افزایش فسفریلاسیون Akt می‌شوند (۵۹). اخیراً مشخص شده است استروئیدها سوخت و ساز بدن را تنظیم می‌کنند و پاسخ به نیاز انرژی سلول‌های عصبی را بر عهده دارند. یافته‌های اخیر نشان می‌دهد، قرار گرفتن در معرض استروئیدها تنفس میتوکندریایی را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. هر دو استروئیدها منجر به کاهش رادیکال‌های آزاد می‌شوند. استروئیدها علاوه بر آن احیای پراکسیداسیون لیپیدی در میتوکندری را افزایش می‌دهند. در مطالعاتی نیز کاهش جهش زایی آنیون سوپر اکسید تأیید شده است. علاوه بر این استروئیدها به طور مستقیم عملکرد میتوکندری را تنظیم می‌کنند ولی موجب افزایش تعداد و تولید میتوکندری‌های جدید نمی‌شوند (۶۱، ۶۰).

در مطالعه‌ای نشان داده شد که گیرنده‌های گابا در مغز که تنظیم کننده‌های مهاری اصلی می‌باشند نواحی اثر هورمون‌های جنسی هستند. به این ترتیب که هورمون استروژن مهارکنندهٔ ورودی‌های گابا بوده درحالی‌که پروژسترون انتقال ناقلین عصبی گابا را تسهیل می‌کند (۶۳، ۶۲). از طریق اثر پروژسترون بر نورون‌های مهاری گابا این هورمون می‌تواند بر روی شناخت و رفتار تأثیر گذار باشد (۶۴).

نقش حمایتی هورمون‌های استروئیدی در عملکرد CNS

پروژسترون با استفاده از چندین مکانیسم در روند حفاظت از CNS دخیل می‌باشد. اثرات ضد اضطرابی یکی از روش‌هایی است که توسط آن پروژسترون می‌تواند آسیب‌های عصبی را کاهش دهد. بررسی‌ها نشان داده که به دنبال اضطراب، نورون‌های موجود در بعضی نواحی مغزی همچون هیپوکامپ دچار مرگ سلولی می‌گردند، استفاده از پروژسترون در این موارد موجب ترمیم بافت آسیب دیده و کاهش تشنج می‌گردد. به نظر می‌رسد مکانیسم اولیهٔ حفاظت از CNS از طریق متابولیت‌های پروژسترون یعنی آلوپریگنانولون (APα)[27] انجام می‌پذیرد (۶۶، ۶۵). پروژسترون با عملکرد α۵-ردوکتاز و α۳-هیدروکسی آستروئید دهیدروژناز به APα متابولیزه می‌شود. APα به‌عنوان تعدیل کنندهٔ احتمالی گیرندهٔ گاما آمینوبوتریک اسید نوع A عمل کرده و موجب افزایش هدایت کلرید برانگیخته شده توسط گابا می‌گردد. جالب است که APα در اثرات حمایت عصبی با شرایط کمبود اکسیژن و گلوکز در سلول‌های پورکنژ و آسیب‌های تروماتیک نقش دارد. پروژسترون مسیر پیام‌رسانی MAPK/ERK و Akt را فعال می‌کند که هر دو مسیر در حفاظت عصبی نقش دارند (۶۷). شواهد جدید حاکی از آن است که در مدل‌های مبتلا به آسیب نخاعی، اثر حفاظت عصبی پروژسترون با بیان فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)[28] همراه بوده که در نتیجه سطح فعالیت کولین استیل ترانسفراز بالا می‌رود و عدم عملکرد میتوکندریایی را کاهش می‌دهد (۶۸). در مدل‌های مبتلا به ایسکمی مغزی، بخشی از اثرات محافظتی پروژسترون در سرکوب پاسخ‌های التهابی و بیان نیتریک اکسید می‌باشد. علاوه بر اثرات مستقیم آن بر سلول‌های عصبی، ممکن است پروژسترون اثرات غیر مستقیم خود را از طریق کاهش نشت سد خونی-مغزی و فعالیت گلیال و افزایش میلیناسیون اعمال نماید (۷۰، ۶۹).

بررسی‌های اخیر نشان داده که در افراد دچار آسیب مغزی پروژسترون موجب افزایش بهبود شناختی می‌گردد. پروژسترون باعث مهار التهاب و آپوپتوز سلولی، کاهش بیان COX-2 و کاسپاز ۳ می‌شود (۷۱). همچنین در نمونه‌های حیوانی محققین دریافتند که مصرف ۴، ۸ و ۱۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم پروژسترون، ۷-۱ روز بعد از آسیب به سیستم عصبی مرکزی همراه با کاهش سایز ناحیهٔ ضایعه دیده و بهبود علایم رفتاری می‌باشد (۷۲).

آستروئیدها باعث افزایش تکثیر سلول‌های اندوتلیال و به دنبال آن رگزایی می‌شوند و به این ترتیب در بازسازی ناحیهٔ آسیب دیده نقش ایفاء می‌کنند (۷۳).

استروژن و پروژسترون برای تعدیل فعالیت هم بعضی مواقع به صورت متضاد عمل می‌کنند. اثرات متضاد بین استروژن و پروژسترون با کشف اینکه پروژسترون می‌تواند در هیپوکامپ افزایش تراکم برآمدگی‌ها را مهار کند اثبات شد. همچنین پروژسترون می‌تواند اثرات استروژن را با بیان بالای فاکتورهای عصبی BDNF، نوروتروفین ۳ و فاکتور رشد عصبی در قشر آنترورینال تخفیف دهد. پروژسترون افزایش حافظهٔ فضایی ناشی از استروژن را در جوندگان ماده‌ای که تخمدان آن‌ها برداشته شده است را کاهش می‌دهد. نتایج جدید نشان داد که پروژسترون اثرات حفاظتی استروژن را در نورون‌های هیپوکامپ آسیب دیده مهار می‌کند. پروژسترون پیام‌رسانی استروژن را در سلول محدود می‌کند. استفاده از آستروئیدها بعد از آسیب‌های

[25] B-cell lymphoma 2
[26] Protein kinase B (PKB), also known as Akt
[27] Allopregnanolone
[28] Brain -derived neurotrophic factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

مغزی موجب کاهش ادم مغزی و بهبود عملکرد یادگیری فضایی و کاهش بی توجهی حسی می‌گردد. پروژسترون و APα موجب کاهش میزان فاکتورهای التهابی، اینترلوکین ۱ و فاکتور نکروز تومور در آسیب‌های مغزی می‌شوند. همچنین کاهش سایتوکین‌های التهابی در اثر ازدیاد پروژسترون در مدل‌های قشر پیشانی داخلی از سری مدل‌های آسیب تروماتیک مغزی دیده شد (۷۵، ۷۴).

پروژسترون و APα موجب کاهش پروتئین پروآپوپتوتیک کاسپاز-۳ و Bax و قطعه قطعه شدن DNA در اثر آپوپتوز می‌شود. همچنین پروژسترون و APα موجب کاهش تولید و رشد آستروسیت‌های پروتئین اسیدی فیبری گلیال (GFAP)[29] مثبت در محل ضایعه می‌شوند. حجم وسیعی از شواهد حاصل از مطالعات علوم پایه در بدن نشان می‌دهد که پروژسترون در کاهش و یا جلوگیری از عواقب عصبی آسیب‌های مغزی بسیار مؤثر بوده است (۷۶، ۷۷).

بررسی استروژن در مدل‌های حیوانی صرعی نشان داد هیچ اثر افزایشی یا کاهشی بر تشنج ندارند. زمان شروع تشنج با تجویز استروژن کاهش یافت اما با افزایش مراحل تجویز استروژن و به تأخیر افتادن NMDA این زمان افزایش می‌یابد. بررسی‌ها نشان داده که اثر استروژن بر تشنج به این ترتیب است که دارای عملکرد مستقل از هیپوکامپ است که بر روی نواحی آسیب دیده با تشنج نقش حمایتی دارد. استرادیول به‌عنوان قوی‌ترین و فراوان‌ترین استروژن در قاعدگی زنان است و نقش عمده‌ای در تشدید تشنج در زنان مبتلا به صرع بازی می‌کند. دانشمندان با ثبت الکترونسفالوگرام، افزایش فعالیت صرعی، از جمله افزایش در فرکانس تشنج بعد از تزریق استروژن در دورهٔ پیش از قاعدگی در زنان مبتلا به صرع را نشان دادند. افزایش فرکانس تشنج در الگوی تخمک گذاری و قاعدگی زنان توسط اثرات تشنج زای استرادیول بدون دخالت پروژسترون اعمال می‌شود. علاوه بر آن هورمون بقاء سلول‌های عصبی را افزایش می‌دهد و بعد از آسیب مغزی و جلوگیری از اضافه کردن سرم یا فاکتور رشد به محیط عصبی، کمبود اکسیژن و یا محیط سمی آسیب رسان به نورون‌ها باعث اثر حمایتی در سلول‌ها می‌گردد. به طور کلی، اعتقاد بر این است که تحریک‌پذیری عصبی توسط استروژن افزایش می‌یابد و این امر خود واسطهٔ اثرات تشنج زایی است. دانشمندان اخیراً نشان دادند کاهش نورون‌های هیپوکامپ همراه با سطح پایین استرون (یک نوع استروژن) اتفاق می‌افتد (۷۸).

اثر هورمون‌های جنسی بر حافظه و یادگیری

هورمون تخمدانی استروژن و پروژسترون، طیف گسترده‌ای از تأثیرات را بر روی ساختار و عملکرد عصبی به‌ویژه در هیپوکامپ اعمال می‌کنند. در سال‌های اخیر یافته‌های فراوانی بیان کردند که سیستم کولینرژیک در بسیاری از فرایندهای شناختی خصوصاً حافظه و یادگیری نقش دارد و ممکن است اثرات استروژن ناشی از تداخل عمل با ناقلین عصبی استیل کولین باشد. هستهٔ قاعده‌ای مینرت یکی از هسته‌های قاعده‌ای مغز جلویی است که منبع اصلی و اولیهٔ انشعابات کولینرژیک به هیپوکامپ و قشر مغز بوده و در فرایندهای شناختی نقش بازی می‌کند. آوران‌های کولینرژیک که از هستهٔ مینرت به نواحی از قشر کشیده می‌شوند مسیری است که در مغز بیماران آلزایمری به‌شدت تحت تأثیر قرار می‌گیرد.

مطالعات الکتروفیزیولوژی نشان داده است که استرادیول موجب افزایش انتقال سیناپسی و همچنین تراکم خارهای دندریتی ناحیهٔ CA1 در هیپوکامپ و انعطاف پذیری با افزایش فعالیت گیرندهٔ NMDA و AMPA[30] شده که منجر به تحریک عصبی می‌گردد. اگرچه مطالعات فوق به طور انحصاری بر روی تأثیر استرادیول بر ساختار و عملکرد مغز متمرکز شده است اما مطالعات اخیر اثر پروژسترون و متابولیت‌های فعال کنندهٔ عصبی را بر عملکرد شناختی و تحریک‌پذیری عصبی مورد بررسی قرار داده‌اند (۷۹).

مطالعات نشان داده که پروژسترون از طریق افزایش خارهای دندریتی، ارتباط سیناپسی، نورون‌های کولینرژیک و افزایش در تعداد آستروسیت‌ها یادگیری را بهبود می‌بخشد. تقویت طولانی‌مدت (LTP)[31] بهترین مدل سلولی برای ردیابی تشکیل حافظه در مغز، حداقل برای شکل‌های مشخصی از حافظه در هیپوکامپ و قشر جدید مغز در نظر گرفته می‌شود. پدیده‌ای که در مقابل LTP قرار می‌گیرد، افسردگی طولانی‌مدت (LTD)[32] است که برای اولین بار در قشر مخچه نشان داده شد است. همچنین LTD مانند LTP، در هیپوکامپ و قشر جدید مغز یک مکانیسم برای ذخیره سازی خاطرات در نظر گرفته است (۹۱، ۹۰).

مطالعات اندکی در مورد اثرات حاد پروژسترون بر انعطاف پذیری سیناپسی انجام شده است. در مطالعه‌ای نشان داده شده که پروژسترون هیچ تأثیری بر روی LTP ندارد. در بررسی دیگر، بیان گردید که پروژسترون انتقال سیناپسی را به میزان قابل توجهی افزایش می‌دهد. در هیپوکامپ، پروژسترون و استرادیول، کلسیم داخل سلولی القاء شده با گلوتامات را افزایش می‌دهند ولی اثر استرادیول در این زمینه بیشتر احساس می‌شود. به نظر می‌رسد پروژسترون با افزایش انتقال سیناپسی استرادیول تداخل ایجاد می‌کند، این اثر در یافته‌های حاصل از استفادهٔ همزمان پروژسترون و استرادیول مشاهده شده است (۹۳، ۹۲).

[29] Glial fibrillary acidic protein
[30] α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid
[31] Long term potentiation
[32] Long- term depression

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

افزایش سطح پروژسترون در طول فاز لوتئال چرخهٔ قاعدگی تا حدودی مسئول علت تغییرات خلق و خوی منفی در نظر گرفته می‌شود. اگر چه استروئیدهای تخمدانی برای شروع علایم قبل از قاعدگی مورد نیاز هستند اما تصور می‌شود حساسیت متفاوتی نسبت به گیرنده‌های ترشح کنندهٔ گابا وجود دارد. شواهدی در راستای حمایت از ارتباط پروژسترون با علایم منفی روحیهٔ زنان یائسه به دست آمده که نشان می‌دهد زنان یائسه در معرض غلظت متوسط APα می‌باشند. غلظت پروژسترون در آمیگدال، مخچه، و هیپوتالاموس در زنان بارور در فاز لوتئال قاعدگی به طور قابل توجهی پس از یائسگی بالا می‌باشد. علاوه بر این، در زنان بارور غلظت APα در جسم سیاه و هیپوتالاموس پایه بالاتر است، این داده‌ها نشان می‌دهد که الگوی ترشح آستروئید در طی چرخهٔ قاعدگی در بافت‌های خاصی از مغز منعکس می‌شود. مطالعات میکروسکوپ الکترونی حضور گیرنده‌های پروژسترونی غیر هسته‌ای را در گلیا و برآمدگی‌های دندریتی هیپوکامپ نشان داد. پروژسترون می‌تواند به طور مستقیم بر روی گیرنده‌های ترشح کنندهٔ گابا عمل کرده و باعث افزایش مهار GABA گردد و در نتیجه با اثرات استروژن مقابله نماید (۹۵، ۹۴).

تأثیر هورمون‌های جنسی بر تکثیر سلول‌های غیر عصبی

استروئیدها بر بیان ژن‌های سلول‌های گلیال اثر دارند. اثرات استروئیدها در بیان پروتئین میلین و عوامل تنظیم بیان رونویسی پروتئین میلین در سلول‌های شوان و الیگودندروسیت تأیید شده است. این امر موجب شکل‌گیری میلین و بازسازی میلین توسط استروئیدها می‌شود. اثرات استروئیدها در بیان ژن‌های گلیال و ریخت‌شناسی آن‌ها نیز به طور گسترده در آستروگلیا مورد مطالعه قرار گرفته است.

استروئیدها بر بیان پروتئین اسکلت سلولی تأثیر دارد و این عمل در فیزیولوژی طبیعی آستروسیت و در گلیوز، واکنش پس از آسیب ممکن است متفاوت باشد و بسته به اینکه آیا آن‌ها تحت شرایط فیزیولوژی یا پاتولوژی باشند اثرات متفاوتی را القاء می‌کند. بنابراین استرادیول تحت شرایط فیزیولوژی، بیان پروتئین اسیدی فیبری گلیال را افزایش می‌دهد درحالی‌که همین آستروئید بیان GFAP و vimentin را در بافت اسکار نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد. پروژسترون و متابولیت نورواستروئیدی آن نیز باعث افزایش سطح GFAP در آستروسیت‌های نوع ۱ می‌شوند. اندازهٔ آستروسیت به‌شدت تحت تأثیر بیان GFAP می‌باشد از این رو یافته‌ها نشان داده که در طول سیکل استروس شکنج دندانه‌دار میزان متغیری از بیان این پروتئین را بیان می‌کند و این امر همراه با اندازه‌های متفاوت از آستروسیت در این ناحیه می‌باشد.

پروژسترون میزان عملکرد و حضور سلول‌های گلیال، آستروسیت، میکروگلیا، الیگودندروسیت و سلول‌های شوان را تنظیم می‌کند (۹۶، ۵۹).

در آستروسیت‌ها، پروژسترون تولید پروتئین‌های مختلف از جمله آن‌ها که در تنظیم شکل‌پذیری سیناپسی مانند ApoE[33] نشان داده شده‌اند را تنظیم می‌کند و بازسازی سیناپسی را کنترل می‌کند زیرا این پروتئین حمل و نقل کلسترول و دیگر چربی‌ها را به آکسون و دندریت بر عهده دارد. سطح بیان ApoE متناوباً در سلول‌های گلیای CA1 و هستهٔ کمانی تغییر می‌کند که حامی نقش این پروتئین در بازسازی سیناپسی می‌باشد. اگر چه ApoE توسط آستروسیت‌ها ترشح می‌شود، پاسخ‌های آستروسیت به استروژن نیاز به تعامل با میکروگلیا دارد، همان‌طور که محیط کشت‌های شامل یک نوع آستروسیت بسیار کمتر به استروژن حساس هستند تا محیط کشت‌هایی شامل مخلوطی از سلول‌های گلیال و میکروگلیا. در بسیاری از سیستم‌های بدن، کارکرد استروژن ضعیف شده یا متضاد پروژستین است. پروژسترون باعث افزایش تراکم برآمدگی‌های CA1 (فاز رشد) می‌شود و همچنین موجب کاهش برآمدگی‌های دندریتی می‌گردد. در برخی از مدل‌ها، فعالیت‌های ضد التهابی پروژسترون گزارش شده است. در سیستم عصبی مرکزی، پروژسترون و متابولیت‌های نورواستروئیدی آن برای پیشبرد عملکرد گلیال، مانند سنتز پروتئین‌های میلین معرفی شده‌اند. در کشت‌های سلولی گلیال تهیه شده از مغز موش صحرایی، پروژسترون تعداد الیگودندروسیت‌های بیان کنندهٔ پروتئین میلین پایه و ۲، ۳'-سیکلیک نوکلئوتید-۳'-فسفودی استراز را که به‌عنوان سومین پروتئین میلینی فراوان در CNS مطرح می‌باشد، افزایش می‌دهد. مولکول چسبندگی سلول و انتقال دهنده‌های عصبی در القاء پیام‌رسانی آستروسیت توسط استروئیدها نقش دارند (۹۸، ۹۷).

تأثیر هورمون‌های جنسی بر تکثیر سلول‌های عصبی

یافته‌های به دست آمده در سال‌های اخیر نشان می‌دهد که نورون‌زایی[34] و تکثیر سلول‌های عصبی در مغز تحت تأثیر استروئیدها می‌باشد. مطالعات انجام شده بر روی هورمون استروژن نشان می‌دهد که افزایش سلول‌های بنیادی عصبی در شکنج دندانه‌ای هیپوکامپ همراه با تغییرات دوز تغییر می‌یابد و از سوی دیگر هورمون پروژسترون موجب اثر عکس بر تکثیر سلول‌ها در این ناحیه می‌گردد. یافته‌های به دست آمده از این مطالعه دارای پیچیدگی‌هایی بود که برای توجیه آن‌ها انجام تحقیقات دیگری لازم به نظر می‌رسید. در بررسی انجام شده بر روی موش‌های صحرایی فاقد تخمدان نشان داده شده است که در برابر سطح بالایی از استروژن تکثیر بالای سلولی در هیپوکامپ رخ می‌دهد درحالی‌که قرار گرفتن

[33] Apolipoprotein E
[34] Neurogenesis

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

در معرض پروژسترون موجب مهار تکثیر سلولی ناشی از استروژن می‌گردد. در مقابل تنظیم نورون‌زایی القاء شده با استروژن توسط پروژسترون به تنهایی موجب افزایش تکثیر سلولی در محیط آزمایشگاهی می‌گردد. نتایج جدیدتری نشان می‌دهد که پروژسترون باعث تکثیر قابل توجه وابسته به دوز سلول‌های پیش‌ساز عصبی می‌شود (۹۹).

متابولیت نورواستروئیدی پروژسترون برای عصب‌زایی سلول‌های پیش‌ساز عصبی هیپوکامپ و سلول‌های بنیادی عصبی قشر مخ انسان بسیار حائز اهمیت می‌باشد. آلوپریگنانولون موجب افزایش بیان ژن‌های پیش‌ساز عصبی، نستین و Tuj1 می‌شود و القاء کنندهٔ میتوز و مهار کنندهٔ بیان ژن‌های سرکوبگر تکثیر سلولی می‌باشد. تکثیر ناشی از آلوپریگنانولون در تضاد با مسدود کنندهٔ کانال کلسیم وابسته به ولتاژ می‌باشد که این امر با یافته‌هایی که افزایش سریع کلسیم داخل سلولی را در نورون‌های هیپوکامپ در حضور آلوپریگنانولون نشان داده است، توافق دارد. این داده‌ها نشان می‌دهد که متابولیت نورواستروئیدی پروژسترون به طور قابل توجهی تکثیر NPC و سلول‌های بنیادی عصبی انسانی را افزایش می‌دهد این عمل با تنظیم همزمان ژن در چرخهٔ سلولی میتوز از طریق یک کانال کلسیم دریچه‌دار وابسته به ولتاژ نوع L انجام می‌شود (۱۰۱، ۱۰۰).

عصب‌زایی ناشی از نورواستروئیدها یک فرایند وابسته به غلظت است، در غلظت کم تا متوسط در محدودهٔ نانومولار تکثیر سلول‌های عصبی را ایجاد می‌کند و در غلظت‌های میکرومولار به طور قابل توجهی موجب مهار عصب‌زایی می‌شود. درحالی‌که تولید سلول‌های عصبی جدید از تکثیر سلول‌های بنیادی در شکنج دندانه‌دار هیپوکامپ اتفاق می‌افتد در طول زندگی مقدار عصب‌زایی با افزایش سن کاهش می‌یابد. کاهش مرتبط با سن در توانایی عصب‌زایی شکنج دندانه‌دار در اوایل میانسالی مشاهده شده و تصور می‌شود در اختلالات یادگیری و حافظه وابسته به سن نقش داشته باشد. از دست دادن عوامل رشد مانند فاکتور رشد فیبروبلاست (FGF-2)[35]، فاکتور رشد انسولین (IGF-1)[36] و فاکتور رشد عروق (VEGF)[37] در شکنج دندانه‌دار، از عوامل اولیهٔ کاهش توانایی عصب‌زایی است. مطالعات اخیر نشان داده که سطح این سه عامل تکثیرکنندهٔ سلول‌های بنیادی در طول دورهٔ پیری در هیپوکامپ کاهش می‌یابد. یافته‌های اخیر ارتباط هورمون‌های استروئیدی را با عصب‌زایی و فاکتورهای رشد بیان می‌دارد (۱۰۲، ۱۰۱).

نتیجه‌گیری

در یک نتیجه‌گیری کلی می‌توان عنوان نمود که هورمون‌های جنسی و متابولیت‌های آن می‌توانند در زنده ماندن سلول‌های عصبی و عملکرد سلول‌های گلیال در ترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی و محیطی نقش داشته باشند. استفاده از هورمون‌های جنسی به‌عنوان عامل میلیناسیون در درمان اختلالات و آسیب‌های مغزی اهمیت بالینی بالایی دارد. این هورمون‌ها با رشد و تقسیم سلول‌های عصبی و زوائد آن‌ها در روند اختلالات یادگیری مؤثر هستند. زنان بعد از یائسگی در معرض خطر ابتلاء به بیماری‌های التهابی عصبی همچون مالتیپل اسکلروز هستند. با توجه به تأثیر قابل توجه پروژسترون و متابولیت‌های آن در میلین سازی مجدد، استفادهٔ درمانی بالقوه از پروژسترون بسیار حائز اهمیت می‌باشد. با وجود یافته‌های به دست آمده در روند هورمون درمانی به نظر می‌رسد می‌توان از تقابل مشترک بین دو هورمون برای موارد درمانی ترمیم آسیب‌های سیستم عصبی مرکزی و اختلالات شناختی استفاده نمود.

منابع

1. Gibbs RB. Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. Neurobiology Aging. 2000; 21(1): 107–16.

2. Hoffmann S, Beyer C. Gonadal steroid hormones as therapeutic tools for brain trauma:the time is ripe for more courageous clinical trials to get into emergency medicine. J Steroid Biochem Mol Biol. 2015; 146: 1–2.

3. Gaignard P, Savouroux S, Liere P, Pianos A, Thérond P, Schumacher M, et al. Effect of sex differences on brain mitochondrial function and its suppression by ovariectomy and in aged mice. Endocrinology. 2015; 156(8): 2893–904.

4. Brinton RD, Thompson RF, Foy MR, Baudry M, Wang J, Finch CE, et al. Progesterone receptors: form and function in brain. Neuroendocrinol. 2008; 29(2): 313–39.

5. L Lammerding, A Slowik, S Johann, C Beyer. Poststroke inflammasome expression and regulation in the peri-infarct area by gonadal steroids after transient focal ischemia in the rat brain. Neuroendocrinology. 2016; 103(5): 460–75.

6. Guadalupe T, Zwiersc M, Wittfeld K, Teumere A, Vasquez A, Hoogman M, et al. Asymmetry within and around the human planum temporale is sexually dimorphic and influenced by genes involved in steroid

[35] Fibroblast growth factor
[36] Insulin-like growth factor-1
[37] Vascular endothelial growth factor

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]
[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

hormone receptor activity. Cortex. 2015; 62: 41–55.

7. Buimer MG, Wobbes T, Klinkenbijl JH, Reijnen MM, Blokx WA. Immunohistochemical analysis of steroid hormone receptors in hidradenitis suppurativa. Am J Dermatopathol. 2015; 37(2): 129–32.

8. Proctor WR, Diao L, Freund RK, Browning MD, Wu PH. Synaptic GABAergic and glutamatergic mechanisms underlying alcohol sensitivity in mousehippocampal neurons. J Physiol. 2006; 575(1): 145–59.

9. Manavathi B, Dey O, Gajulapalli VN, Bhatia RS, Bugide S, Kumar R. Derailed estrogen signaling and breast cancer: an authentic couple. Endocr Rev. 2013; 34(1): 1–32.

10. Nilsen J, Chen S, Brinton RD. Dual action of estrogen on glutamate-induced calcium signaling: mechanisms requiring interaction between estrogen receptors and src/mitogen activated protein kinase pathway. Brain Res. 2002; 930(1–2): 216–34.

11. Akwa Y, Sananes N, Gouezou M, Robel P, Baulieu EE, Le Goascogne C. Astrocytes and neurosteroids: metabolism of pregnenolone and dehydroepiandrosterone regulation by cell density. J Cell Biol. 1993; 121(1): 135–43.

12. Ali A, Pillai KK, Vohora D. Evidence of the antiepileptic potential of amiloride with neuropharmacological benefits in rodent models of epilepsy and behaviour. Epilepsy Behav. 2004; 5(3): 322–8.

13. Allport VC, Pieber D, Slater DM, Newton R, White JO, Bennett PR. Human labour is associated with nuclear factor-kB activity which mediates cyclo-oxygenase-2 expression and is involved with the functional progesterone withdrawal. Mol Hum Reprod. 2001; 7(6): 581–6.

14. Leonelli E, Bianchi R, Cavaletti G, Caruso D, Crippa D, Garcia-Segura LM, et al. Progesterone and its derivatives are neuroprotective agents in experimental diabetic neuropathy: a multimodal analysis. Neuroscience. 2007; 144(4): 1293–304.

15. Allport VC, Slater DM, Newton R, Bennett PR. NF-kB and AP-1 are required for cyclo-oxygenase 2 gene xpression in amnion epithelial cell line (WISH). Mol Hum Reprod. 2000; 6(6): 561–5.

16. Attali G, Weizman A, Gil-Ad I. Opposite modulatory effects of ovarian hormones on rat brain dopamine and serotonin transporters. Brain Res. 1997; 756(12): 153–9.

17. Magnaghi V, Veiga S, Ballabio M, Gonzalez LC, Garcia-Segura LM, Melcangi RC. Sex-dimorphic effects of progesterone and its reduced metabolites on gene expression of myelin proteins by rat Schwann cells. J Peripher Nerv Syst. 2006; 11(2): 111–8.

18. Backstrom T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. Acta Neurol Scand. 1976; 54(4): 321–47.

19. Pang Y, Dong J, Thomas P. Characterization, neurosteroid binding and brain distribution of human membrane progesterone receptors delta and {epsilon} (mPRdelta and mPR{epsilon}) and mPRdelta involvement in neurosteroid inhibition of apoptosis. Endocrinology. 2013; 154(1): 283–95.

20. Meffre D, Labombarda F, Delespierre B, Chastre A, De Nicola AF, Stein DG, et al. Distribution of membrane progesterone receptor alpha in the male mouse and rat brain and its regulation after traumatic brain injury. Neuroscience. 2013; 231: 111–24.

21. Backstrom T, Zetterlund B, Blom S, Romano M. Effect of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. Acta Neurol Scand. 1984; 69(4): 240–8.

22. Nourzad Z, Ghadiri T, Modarres Mousavi M, Karimzadeh F, Eshaghabadi A, Hosseini Ravandi H, et al. effect of concomitant use of erythropoietin and progesterone in traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2014; 2(3): 136.

23. Barha CK, Galea LA. Influence of different estrogens on neuroplasticity and cognition in the hippocampus. Biochim Biophys Acta. 2010; 1800(10): 1056–67.

24. Acharya KD, Finkelstein SD, Bless EP, Nettles SA, Mulac-Jericevic B, Conneely OM, et al. Estradiol Preferentially Induces Progestin Receptor–A (PR–A) Over PR-B in Cells Expressing Nuclear Receptor Coactivators in the Female Mouse Hypothalamus. eNeuro. 2015; 2(4): doi: 10.1523/ENEURO.0012–15.2015.

25. Arevalo MA, Azcoitia I, Garcia-Segura LM. The neuroprotective actions of oestradiol and oestrogen receptors. Nat Rev Neurosci. 2015; 16(1): 17–29.

26. Schumacher M, Mattern C, Ghoumari A, Oudinet JP, Liere P, Labombarda F,et al. Revisiting the roles of progesterone and allopregnanolone in the nervous system: resurgence of the progesterone receptors. Prog Neurobiol. 2014; 113: 6–39.

27. Thomas P, Pang Y. Membrane progesterone receptors: evidence for neuroprotective, neurosteroid signaling and neuroendocrine functions in neuronal

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

cells. Neuroendocrinology. 2012; 96(2): 162–71.

28. Su C, Cunningham RL, Rybalchenko N, Singh M. Progesterone increases the release of brain-derived neurotrophic factor from glia via progesterone receptor membrane component 1 (Pgrmc1)-dependent ERK5 signaling. Endocrinology. 2012; 153(9): 4389–400.

29. Ishihara Y, Kawami T, Ishida A, Yamazaki T. Allopregnanolone-mediated protective effects of progesterone on tributyltin-induced neuronal injury in rat hippocampal slices. J Steroid Biochem Mol Biol. 2013; 135: 1–6.

30. Hughes GC, Clark EA, Wong AH. The intracellular progesterone receptor regulates CD4+ T cells and T cell-dependent antibody responses. J Leukoc Biol. 2013; 93(3): 369–75.

31. Leonhardt SA, Boonyaratanakornkit V, Edwards DP. Progesterone receptor transcription and nontranscription signaling mechanisms. Steroids. 2003; 68(10-13): 761–70.

32. Conneely OM, Maxwell BL, Toft DO, Schrader WT, O'Malley BW. The A and B forms of the chicken progesterone receptor arise by alternate initiation of translation of a unique mRNA. Biochem Biophys Res Commun. 1987; 149(2): 493–501.

33. Obr AE, Edwards DP. The biology of progesterone receptor in the normal mammary gland and in breast cancer. Mol Cell Endocrinol. 2012; 357(1-2): 4–17.

34. Allan GF, Tsai SY, Tsai MJ, O'Malley BW. Ligand-dependent conformational changes in the progesterone receptor are necessary for events that follow DNA binding. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992; 89(24): 11750–4.

35. Marshburn PB, Zhang J, Bahrani-Mostafavi Z, Matthews ML, White J, Hurst BS. Variant progesterone receptor mRNAs are co-expressed with the wild-type progesterone receptor mRNA in human endometrium during all phases of the menstrual cycle. Mol Hum Reprod. 2005; 11(11): 809–15.

36. Yousuf S, Atif F, Sayeed I, Tang H, Stein DG. Progesterone in transient ischemic stroke: a dose-response study. Psychopharmacology (Berl). 2014; 231(17): 3313–23.

37. Mohammadzadeh E, Sahab Negah S, Eshaghabadi A. progesterone act as neuroprotective in traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2015; 3(3): 39.

38. Colangelo AM, Alberghina L, Papa M. Astrogliosis as a therapeutic target for neurodegenerative diseases. Neurosci Lett. 2014; 565: 59–64.

39. Nourzad Z, Khazali H, Ghadiri T, Modarres Mousavi M, KarimzadehF, Eshaghabadi A, et al. Neuroprotective effects of concomitant use of erythropoietin and progesterone in traumatic brain injury. Shefaye Khatam. 2014; 2(2): 1–12.

40. Burda JE, Sofroniew MV. Reactive gliosis and the multicellular response to CNS damage and disease. Neuron. 2014; 81(2): 229–48.

41. Luis M, Roberto C.Steroids and glial cell function. Glia. 2006; 10: 485–98.

42. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, Lagercrantz S, Lagercrantz J, Fried G, et al. Human estrogen receptor β– gene structure, chromosomal localisation and expression pattern. J Clin Endocrinol Metab. 1997; 82(12): 4258–65.

43. Sherrington R, Rogaev EI, Liang Y, Rogaeva EA, Levesque G, Ikeda M, et al. Cloning of a gene bearing missense mutations in early onset familiar Alzheimer's disease. Nature. 1995; 375(6534): 754–60.

44. Mosselman S, Pohlman J, Dijkema R. ERβ identification and characterisation of a novel human estrogen receptor. FEBS Lett. 1996; 392(1): 49–53.

45. Mani SK, Mermelstein PG, Tetel MJ, Anesetti G. Convergence of multiple mechanisms of steroid hormone action. Horm Metab Res. 2012; 44(8): 569–76.

46. Lakaye B, Foidart A, Grisar T, Balthazart J.Partial cloning and distribution of estrogen receptor beta in the avian brain. Neuroreport. 1998; 9(12): 2743–48.

47. Todo T, Adachi S, Yamauchi K. Molecular cloning and characterization of Japanese eel estrogen receptor cDNA. Mol Cell Endocrinol. 1996; 119: 37–45.

48. Brzozowski AM, Pike Acw, Dauter Z. Molecular basis of agonism and antagonism in the oestrogen receptor. Nature. 1997; 389(6652): 753–9.

49. Trabert B, Wentzensen N, Yang HP, Sherman ME, Hollenbeck AR, Park Y, et al. Is estrogen plus progestin menopausal hormone therapy safe with respect to endometrial cancer risk? Int J Cancer. 2013; 132(2): 417–26.

50. Klein-Nulend J, van Oers RF, Bakker AD, Bacabac RG. Bone cell mechanosensitivity, estrogen deficiency, and osteoporosis. J Biomech. 2015; 48(5): 855–65.

51. Chen P, Wang H, Duan Z, Zou JX Chen H, He W, et

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

al. Estrogen-related receptor alpha confers methotrexate resistance via attenuation of reactive oxygen species production and P53 mediated apoptosis in osteosarcoma cells. Biomed Res Int. 2014; 2014: 616025. doi: 10.1155/2014/616025.

52. Witkowska HE, Carlquist M, Engstrom O.Characterization of bacterially expressed rat estrogen receptor beta ligand binding domain by mass spectrometry: structural comparison with estrogen receptor alpha. Steroids. 1997; 62(8–9): 621–31.

53. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β. Endocrinology. 1998; 139(10): 4252–63.

54. Jobling S, Reynolds T, White R, Parker MG, Sumpter JP.A variety of environmentally persistent chemicals, including some phtalate plasticizers, are weakly estrogenic. Environ Health Perspectives. 1995; 103(6): 582–87.

55. Goldin BR, Gorbach SL, Hockerstedt KA. Soybean phytoestrogen intake and cancer risk. J Nutrition. 1995; 125(3): 757–70.

56. Fisher CR, Graves KH, Parlow AF. Simpson ER.Characterisation of mice deficient in aromatase (ArKO) because of targeted disruption of the cyp19 gene. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95(12): 6965–70.

57. Ogawa S, Taylor JA, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW. Reversal of sex roles in genetic females by disruption of estrogen receptor gene. Neuroendocrinology. 1996; 64(6): 467–70.

58. Bocchinfuso WP, Korach KS. Biological impact of a disrupted estrogen receptor gene on estrogen-related cancer. Endocrine Related Cancer. 1997; 4: 387–406.

59. Korach KS, Couse JF, Curtis SW. Estrogen receptor gene disruption: molecular characterization and experimental and clinical phenotypes. Recent Prog Hormone Res. 1996; 51: 159–88.

60. Zhou Y, Watters JJ, Dorsa DM. Estrogen rapidly induces the phosphorylation of the cAMP response element binding protein in rat brain. Endocrinology. 1996; 137(5): 2163–6.

61. Nilsen J, Irwin RW, Gallaher TK, Brinton RD. Estradiol in vivo regulation of brain mitochondrial proteome. J Neurosci. 2007; 27(51): 14069–77.

62. Labombarda F, Ghoumari AM, Liere P, De Nicola AF, Schumacher M, Guennoun R. Neuroprotection by steroids after neurotrauma in organotypic spinal cord cultures: a key role for progesterone receptors and steroidal modulators of GABA(A) receptors. Neuropharmacology. 2013; 71: 46–55.

63. Backstrom T, Haage D, Lofgren M, Johansson IM, Stromberg J, Nyberg S, et al. Paradoxical effects of GABA-A modulators may explain sex steroid induced negative mood symptoms in some persons. Neuroscience. 2011; 191: 46–54.

64. Bethea CL, Reddy AP. Ovarian steroids increase glutamatergic related gene expression in serotonin neurons of macaques. Mol Cell Neurosci. 2012; 49(3): 251–62.

65. Wang J, Green PS, Simpkins JW. Estradiol protects against ATP depletion, mitochondrial membrane potential decline and the generation of reactive oxygen species induced by 3-nitroproprionic acid in SK-N-SH human neuroblastoma cells. J Neurochem. 2001; 77(3): 804–11.

66. Beyenburg S, Stoffel-Wagner B, Bauer J, Watzka M, Blumcke I, Bidlingmaier F, et al. Neuroactive steroids and seizure susceptibility. Epilepsy Res. 2001; 44(2–3): 141–53.

67. Nin MS, Martinez LA, Pibiri F, Nelson M, Pinna G. Neurosteroids reduce social isolation-induced behavioral deficits: a proposed link with neurosteroid-mediated upregulation of BDNF expression. Front Endocrinol (Lausanne). 2011; 2: 73. doi: 10.3389/fendo.2011.00073.

68. Pang Y, Thomas P. Progesterone signals through membrane progesterone receptors (mPRs) in MDA–MB-468 and mPR-transfected MDA–MB–231 breast cancer cells which lack full-length and N-terminally truncated isoforms of the nuclear progesterone receptor. Steroids. 2011; 76(9): 921–8.

69. Frye CA, Scalise TJ. Anti-seizure effects of progesterone and 3alpha,5alpha-THP in kainic acid and perforant pathway models of epilepsy. Psychoneuroendocrinology. 2000; 25(4): 407–20.

70. Frye CA, Bayon LE. Seizure activity is increased in endocrine states characterized by decline in endogenous levels of the neurosteroid 3 alpha,5 alpha-THP. Neuroendocrinology. 1998; 68(4): 272–80.

71. Haan N, Zhu B, Wang J, Wei X, Song B. Crosstalk between macrophages and astrocytes affects proliferation, reactive phenotype and inflammatory response, suggesting a role during reactive gliosis following spinal cord injury. J Neuroinflammation. 2015; 12: 109. doi: 10.1186/s12974-015-0327-3.

72. Geddes RI, Sribnick EA, Sayeed I, Stein DG.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

Progesterone treatment shows benefit in a pediatric model of moderate to severe bilateral brain injury. PLoS One. 2014; 9(1): e87252.

73. Liu F, Liao F, Li W, Han Y, Liao D. Progesterone alters Nogo-a, GFAP and GAP-43 expression in a rat model of traumatic brain injury. Mol Med Rep. 2014; 9(4): 1225–31.

74. Borras C, Sastre J, Garcia-Sala D, Lloret A, Pallardo FV, Vina J. Mitochondria from females exhibit higher antioxidant gene expression and lower oxidative damage than males. Free Radic Biol Med. 2003; 34(5): 546–52.

75. Robertson CL, Puskar A, Hoffman GE, Murphy AZ, Saraswati M, Fiskum G. Physiologic progesterone reduces mitochondrial dysfunction and hippocampal cell loss after traumatic brain injury in female rats. Exp Neurol. 2006; 197(1): 235–43.

76. Wade CB, Dorsa DM. Estrogen activation of cyclic adenosine 5′-monophosphate response elementmediated transcription requires the extracellularly regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway. Endocrinology. 2003; 144: 832–8.

77. Tang H, Hua F, Wang J, Sayeed I, Wang X, Chen Z, et al. Progesterone and vitamin D: improvement after traumatic brain injury in middle-aged rats. Horm Behav. 2013; 64(3): 527–38.

78. Daubner SC, Le T, Wang S. Tyrosine hydroxylase and regulation of dopamine synthesis. Arch Biochem Biophys. 2011; 508(1): 1–12.

79. Frye CA. The neurosteroid 3 alpha, 5 apha-THP has antiseizure and possible neuroprotective effects in an animal model of epilepsy. Brain Res. 1995; 696(1–2): 113–20.

80. Gibson CL, Constantin D, Prior MJ, Bath PM, Murphy SP. Progesterone suppresses the inflammatory response and nitric oxide synthase-2 expression following cerebral ischemia. Exp Neurol. 2005; 193(2): 522–30.

81. Wong M, Moss RL. Electrophysiological evidence for a rapid membrane action of the gonadal steroid, 17b-estradiol, on CA1 pyramidal neurons of the rat hippocampus. Brain Research Bulletin. 1991; 543: 148–52.

82. Ito M. The cerebellum and neural control. New York: Raven Press. 1984.

83. Bear MF, Malenka RC. Synaptic plasticity: LTP and LTD. Current Opinion in Neurobiology. 1994; 4(3): 389–99.

84. Dudek SM, Bear MF. Homosynaptic long-term depression in area CA1 of hippocampus and effects of N-methyl-D-aspartate receptor blockade. Proc Natl Acad Sci U S A. 1992; 89(10): 4363–7.

85. Shors TJ, Matzel LD. Long-term potentiation: what's learning got to do with it? Behav Brain Sci. 1997; 20(4): 597–614.

86. Bi GQ, Poo MM. Synaptic modification by correlated activity: Hebb's postulate revisited. Annu Rev Neurosci. 2001; 24: 139–66.

87. Grover LM, Teyler TJ. Two components of long-term potentiation induced by different patterns of afferent activation. Nature. 1990; 347(6292): 477–9.

88. Backstrom T, Sanders D, Leask R, Davidson D, Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. Psychosom Med. 1983; 45(6): 503–7.

89. Klintsova A, Levy WB, Desmond NL. Astrocytic volume fluctuates in the hippocampal CA1 region across the estrous cycle. Brain Res. 1995; 690(2): 269–74.

90. Cashion AB, Smith MJ, Wise PM. The morphometry of astrocytes in the rostral preoptic area exhibits a diurnal rhythm on proestrus: relationship to the luteinizing hormone surge and effects of age. Endocrinology. 2003; 144(1): 274–80.

91. Stone DJ, Song Y, Anderson CP, Krohn KK, Finch CE, Rozovsky I. Bidirectional transcription regulation of glial fibrillary acidic protein by estradiol in vivo and in vitro. Endocrinology. 1998; 139(7): 3202–9.

92. Giachino C, Galbiati M, Fasolo A, Peretto P, Melcangi RC. Effects of progesterone derivatives, dihydroprogesterone and tetrahydroprogesterone, on the subependymal layer of the adult rat. J Neurobiol. 2004; 58(4): 493–502.

93. Sayeed I, Parvez S, Wali B, Siemen D, Stein DG. Direct inhibition of the mitochondrial permeability transition pore: a possible mechanism for better neuroprotective effects of allopregnanolone over progesterone. Brain Res. 2009; 1263: 165–73.

94. Azcoitia I, Yague JG, Garcia-Segura LM. Estradiol synthesis within the human brain. Neuroscience. 2011; 191: 139–47.

95. Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]

than a lipid transport protein. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2000; 1: 507–37.

96. Stone DJ, Rozovsky I, Morgan TE, Anderson CP, Hajian H, Finch CE. Astrocytes and microglia respond to estrogen with increased apoE mRNA in vivo and in vitro. Exp Neurol. 1997; 143(2): 313–8.

97. Nathan BP, Barsukova AG, Shen F, McAsey M, Struble RG. Estrogen facilitates neurite extension via apolipoprotein E in cultured adult mouse cortical neurons. Endocrinology. 2004; 145(7): 3065–73.

98. Graham JD, Clarke CL. Physiological action of progesterone in target tissues. Endocr Rev. 1997; 18(4): 502–19.

99. Tanapat P, Hastings NB, Gould E. Ovarian steroids influence cell proliferation in the dentate gyrus of the adult female rat in a dose- and time-dependent manner. J Comp Neurol. 2004; 481(3): 252–65.

100. Gage FH. Neurogenesis in the adult brain. J Neurosci. 2002; 22: 612–3.

101. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: agerelated decrease of neuronal progenitor proliferation. J Neurosci. 1996; 16(6): 2027–33.

102. Rao MS, Hattiangady B, Abdel-Rahman A, Stanley DP, Shetty AK. Newly born cells in the ageing dentate gyrus display normal migration, survival and neuronal fate choice but endure retarded early maturation. Eur J Neurosci. 2005; 21(2): 464–76.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-10-06]

[DOI: 10.18869/acadpub.shefa.5.1.58]