**مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی**
دوره ۱۷، شماره ۱، بهار ۸۶، صفحات ۹ تا ۱۵

**Original Article**

# بررسی مشارکت استروئیدها در فعالیتهای مرتبط با نوروترانسمیتر گابا

**مصطفی بهره بر[۱]، امین الله بهاالدینی[۲]، مهناز طاهریان فرد[۲]**

[۱] کارشناس ارشد، گروه فیزیولوژی جانوری، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد دهدشت
[۲] استادیار، بخش فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

## چکیده

**سابقه و هدف:** *گاما آمینوبوتیریک اسید (گابا)، یکی از نوروترانسمیترهای مهم سیستم عصبی مرکزی است که به عنوان یک مولکول پیام‌رسان پاراکرین و اتوکرین عمل می‌کند. متابولیت‌های استروئیدی طبیعی پروژسترون و کورتیکوسترون با اتصال به گیرنده غشایی گابا A دارای خواص داروهای آرام بخش، خواب‌آور، ضدافسردگی، ضد تشنج، شل‌کننده عضلانی و بیهوش‌کننده می‌باشند و مغز به عنوان یک اندام استروئیدساز در تولید این استروئیدها نقش دارد. هدف از این مطالعه، بررسی مشارکت استروئیدها در فعالیتهای مرتبط با نوروترانسمیتر گابا از طریق بررسی اثرات مرکزی گیرنده‌های گابا A و گابا B بر میزان پروژسترون سرمی موش صحرایی ماده می‌باشد.*

**روش بررسی:** *یک کانول تزریق در درون بطنهای جانبی مغز موشهای صحرایی ماده بالغ گروه شاهد و گروههای آزمایش با عمل جراحی استریوتاکس قرار داده شد. یک هفته بعد، در ساعت ۸ صبح روز پرواستروس، داروهای دیازپام (آگونیست گیرنده گابا A) با دوزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ نانوگرم در هر موش، بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده گابا A) با دوزهای ۱/۵ و ۳ نانوگرم در هر موش، باکلوفن (آگونیست گیرنده گابا B) با دوزهای ۴/۲۷ و ۸/۵۴ نانوگرم در هر موش و CGP35348 (آنتاگونیست گیرنده گابا B) با دوزهای ۳ و ۵ میکروگرم در هر موش گروه آزمایش و همچنین مایع مغزی – نخاعی مصنوعی با حجمی برابر داروها (۲ میکرولیتر) در هر موش گروه شاهد با روش داخل مغزی-بطنی تزریق گردیدند. در همان روز، نمونه‌های خونی از هر موش همه گروهها سه بار در ساعات ۹، ۱۱ و ۱۳ گرفته شد. سطح پروژسترون سرمی در نمونه‌های خونی با استفاده از روش RIA تعیین گردید. داده‌ها با روش آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی دانکن با سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ مورد بررسی قرار گرفتند.*

**یافته‌ها:** *نتایج نشان داد فعال شدن سیستم گاباارژیک مرکزی از طریق هر دو نوع گیرنده گابا A و گابا B سطح پروژسترون سرمی را بطور قابل ملاحظه‌ای تغییر می‌دهد.*

**نتیجه‌گیری:** *سیستم گاباارژیک ارتباط بسیار نزدیکی با استروئیدوژنز دارد و استروئیدها در فعالیتهای مرتبط به گابا مشارکت دارند.*

**واژگان کلیدی:** *گاماآمینوبوتیریک اسید، گابا، استروئیدها، گیرنده گابا A، گیرنده گابا B، پروژسترون.*

## مقدمه

گاما–آمینوبوتیریک اسید (گابا)، یکی از مهمترین نوروترانسمیترهای سیستم عصبی مرکزی است که بوسیله نورونهای گاباارژیک ساخته و تولید می‌شود (۱،۲). این ناقل عصبی دارای سه نوع گیرنده گابا A، گابا B و گابا C است. گیرنده‌های گابا A وگابا C از نوع یونوتروپیک، به شکل کانال دریچه‌دار وابسته به لیگاند یون کلر و گیرنده گابا B از نوع متابوتروپیک، جفت شده با G پروتئینهای مرتبط با کانال یونهای پتاسیم و کلسیم هستند. تحقیقات نشان می‌دهد بعضی استروئیدها مانند آلفا–هیدروکسی استروئیدها با اتصال به گیرنده غشایی گابا A، می‌توانند اثرات نوروترانسمیتر گابا را در سیستم عصبی مرکزی تعدیل نمایند (۵-۳). یافتن میزان بالای مستقل از پلاسما استروئیدهایی مانند دی‌هیدرواپی-آندروسترون در مغز، حضور آنزیم تبدیل‌کننده کلسترول به

**آدرس نویسنده مسئول:** دهدشت، دانشگاه آزاد اسلامی، گروه فیزیولوژی جانوری، مصطفی بهره بر
(**email**: ms_bahrebar@yahoo.com)
**تاریخ دریافت مقاله:** ۱۳۸۵/۹/۱۸
**تاریخ پذیرش مقاله:** ۱۳۸۶/۲/۲

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

پرگننولون در سلولهای گلیال مغز، مشخص شدن نقش گابا در نفوذ کلسترول به درون سلولهای گلیال مغز و انجام کاتالیز اکسیداسیون پرگننولون به پروژسترون در نواحی لیمبیک مغز در یافته‌های تحقیقات پیشین، همگی نشان می‌دهند که مغز یک اندام استروئیدساز است و مستقل از اندامهای محیطی در تولید این استروئیدها نقش دارد (۱،۲). استروئیدهای مغزی بر خلاف استروئیدهای معمولی که دارای گیرنده داخل سلولی هستند و مکانیسم عمل ژنومیک و طولانی دارند، از طریق گیرنده‌های غشایی در یک مدت بسیار کوتاهترعمل می‌نمایند. گروهی از این استروئیدها بنام استروئیدهای عصبی یا نورواستروئیدها شامل متابولیتهای از پروژسترون مثل آلوپرگننولون و متابولیتهای از دی‌اکسی‌کورتیکوسترون مثل آلوتتراهیدرودی‌اکسی‌کورتیکوسترون با تمایل بسیار بالایی برای اتصال به گیرنده غشایی گابا A، اثرات آلوستریک مثبت بر روی گیرنده گابا A از خود نشان می‌دهند و باعث افزایش جریان یون کلر به بیرون سلول با اتصال به جایگاههایی اختصاصی از این گیرنده می‌شوند. این استروئیدها دارای خواص داروهای ضدافسردگی، خواب‌آور و آرام بخش، ضدتشنج، بیهوش‌کنندگی و شل‌کننده عضلانی می‌باشند. گزارش شده است که بعضی از این استروئیدها از لحاظ قدرت دارویی ۱۰۰۰ برابر پنتوباربیتال سدیم (قویترین داروی بیهوشی باربیتوراتی) قدرت بیهوش‌کنندگی دارند. در ضمن متابولیت‌های استروئیدی دیگر از جمله پرگننولون سولفات و دی‌هیدرواپی‌آندروسترون دارای خواص آلوستریک منفی روی گابا هستند و افزایش آنها در مغز باعث افسردگی می‌شود (۱،۲). این یافته‌ها وجود یک رابطهٔ نزدیک بین سیستم گاباارژیک و استروئیدها را در مغز نشان می‌دهد. همچنین در تحقیقات گذشته وجود گابا در غدد جنسی و اندامهای فرعی تولید مثلی و اثر مستقیم آن بر استروئیدسازی و تحرک اسپرمها نشان داده شده است. حضور نوع خاصی از گیرنده‌های بنزودیازپینی محیطی در سلولهای بینابینی بیضه و آنزیم سازنده گابا (گلوتامات دکربوکسیلاز) و اثرات نازایی ناشی از بیان بالای آنزیم انتقال دهنده گابا از طریق آسیب رساندن به بافت پوششی زاینده اسپرمها در بیضه‌ها نیز در مطالعات پیشین مشخص شده است (۹-۶). این شواهد وجود سیستم گاباارژیک محیطی و ارتباط نزدیک آن با استروئیدها را اثبات می‌کند. لذا تحقیق حاضر به منظور بررسی مشارکت و همکاری استروئیدها در انجام فعالیتهای متفاوت مرتبط با گابا از طریق بررسی اثرات مرکزی آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های گیرنده‌های گابا A و گابا B بر میزان پروژسترون سرمی انجام گردید. شناخت ارتباط استروئیدها و گابا در درمان بیماریهای مرتبط با گابا مانند افسردگی، صرع، تشنج و سندرم هانتینگتون از اهمیت بسزایی برخوردار است.

## مواد و روشها

شش گروه پنج تایی موش صحرایی ماده با میانگین وزنی ۲۰۰ تا ۲۵۰ گرم در شرایط آزمایشگاهی ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی، شرایط غذایی و دمایی یکسان در آزمایشگاه گروه زیست‌شناسی دانشگاه شیراز نگه‌داری شدند. این گروهها شامل گروه کنترل، گروه شاهد (sham)، گروههای آزمایش دیازپام (آگونیست گیرنده گابا A)، بیکوکولین (آنتاگونیست گیرنده گابا A)، باکلوفن (آگونیست گیرنده گابا B) و CGP35348 (آنتاگونیست گیرنده گابا B) بودند.

ابتدا موشها را وزن کرده و میزان داروی بیهوشی پنتوباربیتال سدیم با دوز ۵۰ میلی‌گرم در هر کیلوگرم تعیین گردید. داروی بیهوشی با روش داخل صفاقی (intraperitoneal) تزریق شد. پس از آن موش در دستگاه استریوتاکس قرار داده شد. برای این کار میله‌های گوشی (ear bar) با اندازه برابر در مجرای گوش موشها قرار داده شد. سپس دهان موش را باز کرده و دندان جلویی بالایی آن را پشت میله دندانی (denatl bar) طوری قرار دادیم که سر کاملاً صاف و برگما با لامبدا در یک سطح قرار بگیرند. به همین خاطر میله دندانی ۲/۵ میلی‌متر بالای خط افق یا صفر دستگاه تنظیم شد. بعد گیرهٔ بینی بر روی بینی موش محکم گردید.

با چیدن موی سر موش و شکافتن پوست سر آن و برداشتن بافتهای پیوندی روی جمجمه، محلهای برگما و لامبدا مشخص گردید. پس از تعیین مختصات برگما به عنوان مبدا، با چرخاندن پیچ قدامی – خلفی، سوزن دستگاه یک میلی‌متر به سمت لامبدا و بعد ۲/۵ میلی‌متر به سمت راست یا چپ حرکت داده شد و به عنوان محلی که طبق اطلس دستگاه به کانول راهنما به بطن جانبی وارد می‌شد، مشخص و علامت‌گذاری گردید. بوسیله دریل دندانپزشکی محل مورد نظر را به آرامی سوراخ کرده تا سخت شامه پدیدار و به کمک یک سوزن سخت شامه را سوراخ کرده، خون اطراف سوراخ را پاک نموده و سطح جمجمه با گاز استریل کاملاً خشک شد. برای محکم نگه داشته شدن کانول تزریق دارو، سه سوراخ در اطراف این سوراخ با دریل دندانپزشکی ایجاد کرده و پیچهای ریز عینک در آنها تعبیه و محکم گردید. بر اساس اطلس دستگاه مختصات عمودی بطن جانبی ۴/۱ میلی‌متر مشخص شد. کانول تزریق را در دستگاه قرار داده و ۴/۱ میلیمتر در

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

سوراخ جمجمه فرو برده تا نوک آن در بطن جانبی واقع شود. با این روش در بطن جانبی موشهای گروه شاهد و گروههای آزمایش یک کانول جهت تزریق مایع مغزی– نخاعی مصنوعی و داروها قرار داده شد و با آکریل دندانپزشکی و پیچهای ریز عینک به جمجمه متصل و ثابت گردید.

پس از بهبودی موشها حدود یک هفته بعد از جراحی استریوتاکس، سیکل استروس موشها با روش گسترش نمونه واژنی (vaginal smaer) مشخص گردید. برای این کار ابتدا یک پیپت پاستور غوطه‌ور در الکل را در آب مقطر شستشو داده و به کمک پمپی که در انتهای پیپت قرار داشت مقدار یک قطره سرم نرمال سالین به داخل پیپت کشیده شده و در واژن خالی گردید. بلافاصله مایع داخل واژن به پیپت برگردانده شد و روی یک لام گسترش داده و با اضافه کردن رنگ آبی متیل و قرار دادن لامل روی آن، نمونه زیر میکروسکوپ مطالعه گردید.

مرحله پرواستروس با داشتن مجموعه زیادی از سلولهای اپی‌تلیالی با هسته کروی از دیگر مراحل تشخیص داده شد. در ساعت ۸ روز پرواستروس به حجم ۲ میکرولیتر مایع مغزی– نخاعی مصنوعی به بطن جانبی موشهای گروه شاهد و همین حجم با دوزهای معین از داروها، دیازپام با دو دوز ۲۵۰ و ۵۰۰ نانوگرم در هرموش، بیکوکولین با دو دوز ۱/۵ و ۳ نانوگرم در هر موش، باکلوفن با دو دوز ۴/۲۷ و ۸/۵۴ نانوگرم در هر موش و CGP35348 با دو دوز ۳ و ۵ میکروگرم در هر موش به بطن جانبی موشهای گروههای آزمایش بوسیله سرنگ هامیلتون با روش داخل مغزی– بطنی تزریق گردید.

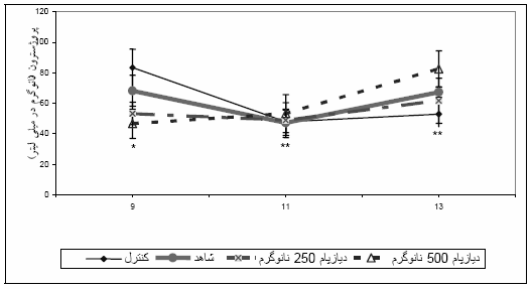
برای نمونه‌گیری خونی، ابتداء موش را در یک جعبه نگهدارنده موش یا مقیدکننده موش صحرایی (restrainer) قرار داده سپس از طریق بریدن دم موشها و آویزان کردن دم آنها در یک لوله آزمایش، سه نوبت نمونه‌گیری خونی در ساعات ۹، ۱۱ و ۱۳ از تمامی گروهها انجام گرفت.

سرم نمونه‌های خونی جدا شده و در لوله‌های شیشه‌ای مخصوص در فریزر نگهداری گردید. سپس برای اندازه‌گیری پروژسترون و پتاسیم سرمی، نمونه‌های سرمی نگهداری شده در فریزر جهت اندازه‌گیری به آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان نمازی انتقال داده شد و با روش سنجش ایمنی رادیویی (radioimmunoassay=RIA) پروژسترون سرمی نمونه ها تعیین گردید.

نتایج با روش آنالیز واریانس یک طرفه و تست تکمیلی دانکن با سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ مورد بررسی آماری قرار گرفت.

## یافته‌ها

بررسی اثرات مرکزی دیازپام به عنوان آگونیست گیرنده گابا A بر غلظت پروژسترون سرمی نشان داد دیازپام با دوز ۵۰۰ نانوگرم در ساعت ۹ صبح در غلظت پروژسترون سرمی گروه آزمایش کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل باعث گردیده است ($p<۰/۰۵$) اما بین گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد (نمودار ۱). با وجودی‌که در گروه کنترل کاهش معنی‌داری در میزان پروژسترون سرمی در ساعات ۱۳ و ۱۱ نسبت به ساعت ۹ دیده شد ($p<۰/۰۵$)، درون سایر گروهها اختلاف معنی‌داری در میزان پروژسترون سرمی مشاهده نگردید. نتایج این بررسی نشان می‌دهد تحریک گیرنده A گابا با آگونیست آن، به نحوی باعث کاهش پروژسترون گردیده است.

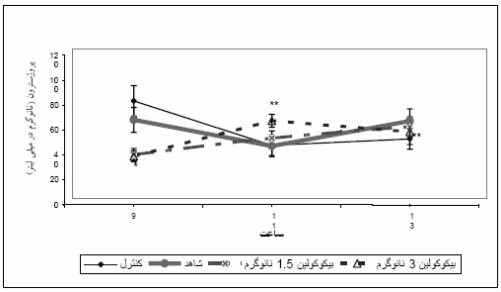



**نمودار ۱- اثر دیازپام مرکزی بر غلظت پروژسترون سرمی موش صحرایی ماده** (علامت * نشانه اختلاف معنی‌دار بین گروهها و علامت ** نشانه اختلاف معنی‌دار بین ساعات درون هر گروه است)

بررسی اثرات مرکزی بیکوکولین به عنوان آنتاگونیست گیرنده گابا A بر غلظت پروژسترون سرمی (نمودار۲) نشان می‌دهد در ساعت ۹ صبح بیکوکولین با هر دو دوز بکار رفته کاهش معنی‌داری را در میزان پروژسترون سرمی گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل باعث گردیده است ($p<۰/۰۵$) اما بین گروه کنترل و شاهد اختلاف معنی‌داری دیده نشد. با وجودی‌که بین ساعات گروه کنترل، کاهش معنی‌داری در میزان پروژسترون سرمی در ساعات ۱۱ و ۱۳ نسبت به ساعت ۹ دیده شد ($p<۰/۰۵$)، در گروه آزمایش، بیکوکولین با دوز ۳ نانوگرم در هر موش، افزایش معنی‌داری را در میزان پروژسترون سرمی در ساعات ۱۱و ۱۳ نسبت به ساعت ۹ باعث شده بود ($p<۰/۰۵$). این بررسی نشان داد مهار گیرنده گابا A با آنتاگونیست آن، بر میزان پروژسترون در ساعت ۹ صبح یک

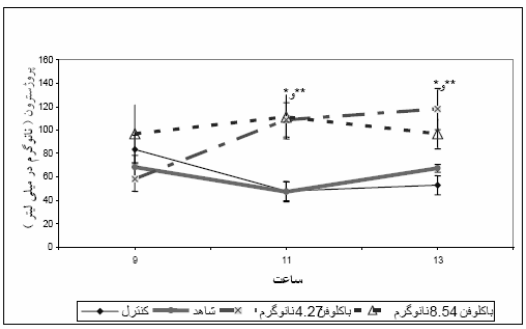
[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

ساعت بعد از تزریق دارو اثر کاهشی و در ساعات ۱۳ و ۱۱ اثر مرکزی افزایشی داشته است.



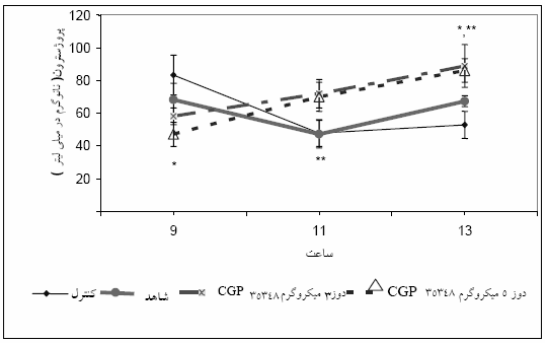

**نمودار ۲- اثر بیکوکولین مرکزی بر غلظت پروژسترون سرمی موش صحرایی ماده**

بررسی اثرات مرکزی باکلوفن به عنوان آگونیست گیرنده گابا B بر غلظت پروژسترون سرمی موش صحرایی ماده (نمودار ۳) نشان داد در ساعت ۱۱ صبح باکلوفن با هر دو دوز بکار رفته افزایش معنی‌داری را در میزان پروژسترون سرمی گروه آزمایش نسبت به گروههای کنترل و شاهد باعث شده است ($p<۰/۰۵$) همچنین در ساعت ۱۳ باکلوفن با دوز ۴/۲۷ نانوگرم در گروه آزمایش افزایش معنی‌داری را در میزان پروژسترون سرمی نسبت به گروههای کنترل و شاهد و با دوز ۸/۵۴ نانوگرم افزایش معنی‌داری را در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل باعث شده بود ($p<۰/۰۵$). با وجود اینکه بین ساعات گروه کنترل کاهش معنی‌داری در میزان پروژسترون سرمی در ساعات ۱۱و ۱۳ نسبت به ساعت ۹ دیده شد ($p<۰/۰۵$)، در گروه آزمایش باکلوفن با دوز ۴/۲۷ نانوگرم، افزایش معنی‌داری را در غلظت پروژسترون سرمی در ساعات ۱۱ و ۱۳ نسبت به ساعت ۹ صبح نشان داد ($p<۰/۰۵$). این بررسی نشان داد تحریک گیرنده گابا B با باکلوفن، اثر مرکزی افزایشی در میزان سنتز پروژسترون داشته است.




**نمودار ۳- اثر باکلوفن مرکزی بر غلظت پروژسترون سرمی موش صحرایی ماده**

بررسی اثرات مرکزی CGP35348 به عنوان آنتاگونیست گیرنده گابا B بر غلظت سرمی پروژسترون (نمودار ۴) نشان می‌دهد در ساعت ۹ صبح، CGP35348 با دوز ۵ میکروگرم در گروه آزمایش کاهش معنی‌داری را در میزان پروژسترون سرمی نسبت به گروه کنترل باعث شده بود اما در ساعت ۱۳ داروی CGP35348 با دوز ۳ میکروگرم افزایش معنی‌داری را در میزان پروژسترون سرمی گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل باعث شده بود ($p<۰/۰۵$). با وجودی‌که بین ساعات گروه کنترل کاهش معنی‌داری در میزان پروژسترون سرمی در ساعات ۱۱و ۱۳ نسبت به ساعت ۹ دیده شد، در گروه آزمایش، CGP35348 با هر دو دوز بکار رفته افزایش معنی‌داری را در میزان پروژسترون سرمی در ساعات ۱۱ و ۱۳ نسبت به ساعت ۹ نشان داد ($p<۰/۰۵$). این بررسی نشان می‌دهد مهار گیرنده گابا B با آنتاگونیست آن، یک ساعت بعد از تزریق دارو، اثر مرکزی کاهشی بر میزان پروژسترون سرمی داشته ولی مدت بیشتری پس از تزریق دارو مثلا در ساعات ۱۱ و ۱۳ اثر مرکزی افزایشی را در پی داشته است ($p<۰/۰۵$).




**نمودار۴- اثر CGP35348 مرکزی برغلظت پروژسترون سرمی موش صحرایی ماده**

## بحث

در تحقیق حاضر، گابا از طریق گیرنده‌های مرکزی گابا A و گابا B تغییرات قابل ملاحظه‌ای را در میزان پروژسترون سرمی ایجاد کرد، اما نوع اثر گابا از طریق این دو گیرنده متفاوت بود (۱۰). نتایج نشان داد اثر دیازپام مرکزی به عنوان آگونیست گیرندهٔ گابا A کاهش قابل توجه و اثر بیکوکولین مرکزی به عنوان آنتاگونیست این گیرنده، چند ساعت پس از تزریق دارو، افزایش قابل ملاحظه‌ای را در غلظت پروژسترون سرمی در

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

مرحله پرواستروس موش صحرایی ماده ایجاد کرده است در صورتی که اثر باکلوفن مرکزی به عنوان آگونیست گیرنده گابا B افزایش قابل توجه و مهار این گیرنده توسط آنتاگونسیت مرکزی بکار رفته بنام CGP35348 در یک زمان کوتاه پس از تزریق کاهش پروژسترون سرمی این حیوان را در پی داشته است.

تحقیقات پیشین اثرات مراکز بالایی مغز شامل سیستمهای اپیوئیدرژیک، سروتونرژیک و آدرنژیک را بر سنتز استروئیدها نشان داده بودند (۱۱). نتایج تحقیق حاضر اثر سیستم گاباارژیک مرکزی بر سنتز استروئیدها را به خوبی نشان داد.

از طرف دیگر، در تحقیق Paul و همکار نشان داده شد در قشر مخ موشهای ماده‌ای که غده‌های آدرنال و تخمدانهای آنها با عمل جراحی درآورده شده بود، در هنگام بارداری میزان آلوپرگننولون (متابولیت پروژسترونی مغزی) بسیار بالاتر از حالتهای دیگر مثل استروس، پرواستروس، پیری و جوانی بوده است (۲). با توجه به میزان بالای هورمون پروژسترون در دوره بارداری که با آرام بخشی زن باردار و آرامش ماهیچه‌های رحم همراه است (۳) می‌توان نتیجه گرفت هنگام حاملگی سیستم گاباارژیک بصورت مرکزی باعث افزایش سنتز پروژسترونها شده و اثر آرام بخشی و شل‌کننده عضلانی پروژسترون در رحم از طریق گیرنده گابا A اعمال می‌شود چراکه تحقیقات پیشین ثابت کرده است متابولیتهای پروژسترونی مغزی مثل آلوپرگننولون از طریق این گیرنده عمل می‌کنند (۱،۲). همچنین تحقیقات نشان داد باکلوفن به عنوان آگونیست اختصاصی گیرنده گابا B، ترشح نبض‌دار هورمون لوتئینی ( LH ) را تعدیل می‌کند (۱۲). از طرف دیگر، استروژن در نفوذ گابا به ناحیه پره‌اپتیک هیپوتالاموس نقش داشته و تزریق بیکوکولین باعث افزایش ترشح هورمون آزادکنندهٔ گنادوتروپینی (GnRH) در این ناحیه مغزی می‌شود (۱۵-۱۳). تحقیق حاضر نشان داد سیستم گاباارژیک با محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد ارتباط نزدیک دارد، بطوری‌که نقش گابا در سنتز و ترشح استروئیدها اهمیت فراوان پیدا می‌کند (۱۶،۱۷). اخیراً نشان داده شده است گابا در بافتهای اندوکرین محیطی مانند جزایر لانگرهانس، هیپوفیز پیشین، بیضه و آدرنال بصورت یک ماده پیام‌رسان اتوکرین یا پاراکرین عمل می‌کند. استفاده از روشهای هیستوشیمیایی و تکنیک PCR حضور و فعالیت آنزیم سازنده گابا (گلوتامات دکربوکسیلاز) و همچنین وجود وزیکولهای انتقال‌دهنده گابا و بیان زیرواحدهای گیرنده هترودیمریک گابا B و گیرنده کمپلکس گابا A را در سلولهای استروئیدساز قشر غده آدرنال انسان و موش صحرایی نشان داده است (۶). همچنانکه وجود سه نوع گیرنده گابا A، گابا B و گابا C در اندامهای محیطی نظیر روده‌ها، هیپوفیز پیشین، جزایرلانگرهانس، قلب، بیضه‌ها، تخمدانها و قشر غده فوق کلیوی گزارش شده است (۱۸). این شواهد نشان می‌دهد گابا بصورت موضعی در یک اندام استروئیدساز محیطی مانند غده آدرنال تولید و ترشح شده و نقش مهمی را در تنظیم عملکرد غده آدرنال بصورت اتوکرین و پاراکرین به عهده دارد. گزارش شده است سیستم گاباارژیک بخش قشری غده فوق کلیوی، ترشح کاته‌کولامین‌ها در بخش مرکزی این غده را بصورت پاراکرین کنترل می‌کند. بطور مثال میزان اپی‌نفرینی که در اثر هیجانات و اضطراب بالا می‌رود به مقدار زیادی از طریق گیرنده‌های گابا A و گابا B بصورت پاراکرین توسط گابای تولید شده در قشر غده آدرنال تعدیل می‌گردد. تعدیل سطح درون سلولی یون کلسیم در قشر این غده بوسلهٔ گابا، یافته دیگری است که نقش گابا در تنظیم عملکرد اندامهای استروئیدساز را بیش از پیش نشان می‌دهد (۱۹،۲۰). از طرف دیگر نشان داده شده است میزان نوروترانسمیتر گابا با یک مکانیسم آلفا – آدرنرژیک بوسیله نوراپی‌نفرین در ناحیه پره‌اپتیک هیپوتالاموس مغز بالا می‌رود (۱۳). همچنین در چندین اندام اندوکرین دیگر مثل جزایر لانگرهانس، آدنوهیپوفیز، تخمدان و بیضه‌ها تعدیل اتوکرین و پاراکرینی پیام‌رسانی گاباارژیک گزارش شده است (۲۳-۲۱) لذا می‌توان نتیجه گرفت اضطراب و نگرانی باعث بالارفتن اپی‌نفرین شده و در پی آن افزایش گابا با اثرگذاشتن بر روی محور کنترل کننده استروئیدها بصورت مرکزی و محیطی سنتز استروئیدها را در پی داشته و به این طریق اثر آرام‌بخشی و ضداضطرابی گابا با میانجی‌گری استروئیدها در یک دوره طولانی‌تر انجام می‌شود.

مطابق با یافته‌های قبلی دال بر اثر آرام بخشی استروئیدها، اخیراً در تحقیقات جدید مشخص شده است تعدیل اتانولی گیرنده گابا بوسیلهٔ استروئیدهای مغزی میانجی‌گری شده و حساسیت نورونهای هیپوکامپی بوسیلهٔ الکل با مکانیسمهای گاباارژیک ارتباط دارد (۲،۲۴). همچنین در تحقیقات دیگری نشان داده شد اثر آندروژنها قبل از تولد بر جنین دختر باعث تغییرات عملکردی و ساختاری در طول دوره تکوین از جمله افزایش آورانهای گاباارژیکی بر روی نورونهای GnRH ساز و در نهایت سندرم پلی‌سیستیک می‌گردد. بالا بودن میزان هورمونهای آندروژنی،LH وGnRH و قطع سیکل جنسی از نشانه‌های تشخیصی این سندرم است که باعث ناباروری زنان می‌شود (۱۱،۱۷). با توجه به یافته‌های پیشین پیشنهاد شده

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

است سیستم گاباارژیک نقش مهمی را در نابارویهای هیپوتالاموسی بازی می‌کند و آوران‌های گاباارژیک در فیدبک منفی استروئیدها بر نورونهای GnRH اهمیت قابل توجهی دارند (۶،۱۶،۲۵).

از مقایسه نتایج تحقیق حاضر با تحقیقات پیشین می‌توان نتیجه گرفت که مغز به عنوان یک اندام استروئیدساز اتوکرین و پاراکرین تحت کنترل سیستم گاباارژیک مرکزی می‌باشد و همچنین سیستم گاباارژیک مرکزی با مکانیسم نوروآندوکرینی تعدیل عملکرد نورونهای GnRH هیپوتالاموسی، محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- گناد و عملکرد اندامهای استروئیدساز محیطی را کنترل می‌نماید. از طرف دیگر سیستمهای گاباارژیک موضعی در اندامهای محیطی نظیر غدد آدرنال، تخمدان و بیضه وجود دارد که مانند مغز بصورت اتوکرین و پاراکرین ترشح استروئیدها را تحت کنترل دارد. همه این شواهد نشان می‌دهد بین استروئیدها و گابا ارتباط بسیار نزدیکی وجود دارد لذا به نظر می‌رسد این ارتباط بسیار نزدیکی که بین سیستم عصبی گاباارژیک و سیستم اندوکرینی استروئیدوژنز طی تکامل در بدن برقرار شده است، به نحوی عمل کرده که این دو سیستم بصورت یک واحد نوروآندوکرینی در تنظیم و هماهنگی فعالیتهای فیزیولوژیک بدن مشارکت دارند.

## *REFERENCES*


1. Deutsch SI, Mastropaolo J, Hitri A. GABA-active steroids: endogenous modulators of GABA-gated chloride ion conductance. Clin Neuropharmacol 1992;15(5): 352-64.
2. Paul SM, Purdy RH. Neuroactive steroids. FASEB J 1992; 6(6): 2311-22.
3. Charles DB, Dipak KS. The reproductive neuroendocrinology. Aging and Drug Abuse 1995; 1: 43-52.
4. Kittler JT, Moss SJ. Modulation of GABAA receptor activity by phosphorylation and receptor trafficking: implications for the efficacy of synaptic inhibition. Curr Opin Neurobiol 2003; 13(3): 341-7.
5. Pivard B. Electronic properties of GABA agonist and antagonist. Eur J Chem 1994; 29: 513-17.
6. Metzeler K, Agoston A, Gratzl M. An Intrinsic gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic system in the adrenal cortex: findings from human and rat adrenal glands and the NCI-H295R cell line. Endocrinology 2004; 145(5): 2402-11.
7. Hua MY, Hu JH. γ-aminobutyric acidTransporter(GAT1) overexpression in mouse affects the testicular morphology. Shanghai Institute of Cell Biology and Physiology, Chinese Academy of Science, Shanghai 2000. Available at: http://www.Cell-Research.com/1/201-myh.html.
8. Mishunina TM, Kononenko VY. Specific GABA binding in the adrenals and blood corticosteroid levels in stress in intact rats and rats with changes in the functional activity of the hypothalamo-pituitary-adrenal system. Neurosci Behav Physiol 2002; 32: 109–12.
9. Ritta MN, Campos MB, Calandra RS. Coexistence of gamma-aminobutyric acid type A and type B receptors in testicular interstitial cells. J Neurochem 1991; 56(4): 1236-40.
10. Bahrebar M, Bahaoddini A, Taherianfard M. The central effects of GABAergic system on the steroidogenesis in female Rat. Department of Biology, Shiraz University, Iran, 2002.
11. Scacchi P, Carbone S, Szwarcfarb B, Rondina D, Wuttke W, Moguilevsky JA. Interactions between GABAergic and serotoninergic systems with excitatory aminoacid neurotransmission in the hypothalamic control of gonadotropin secretion in prepubertal female rats. Brain Res Dev Brain Res 1998; 105(1): 51-8.
12. Akema T, Kimura F. Modulation of pulsatile LH secretion by baclofen, a selective GABAB receptor agonist, in ovariectomized rats. Neuroendocrinology 1992; 56(2): 141-7.
13. Herbison AE. Estrogen regulation of GABA transmission in rat preoptic area. Brain Res Bull 1997; 44(4): 321-6.
14. Hiruma H, Sano A, Kimura F. Injection of bicuculline elicits firing of luteinizing hormone releasing hormone pulse generator in muscimol-treated ovariectomized rats. Brain Res 1994; 641(2): 191-7.
15. Jarry H, Leonhardt S, Wuttk W. Gamma-aminobutyric acid neurons in the preoptic anterior hypothalamic area synchronized the phasic activity of the gonadotropin-releasing hormone pulse generator in ovariectomized rats. Neuro endocrinol 1991; 53: 261-67.
16. DeFazio RA, Moenter SM. Estradiol feedback alters potassium currents and firing properties of gonadotropin-releasing hormone neurons. Mol Endocrinol 2002; 16(10): 2255-65.


[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16 ]

17. Han SK, Todman MG, Herbison AE. Endogenous GABA release inhibits the firing of adult gonadotropin-releasing hormone neurons. Endocrinology 2004; 145(2): 495-9.

18. Brice NL, Varadi A, Ashcroft SJ, Molnar E. Metabotropic gluta and GABA(B) receptors contribute to the modulation of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic ß cells. Diabetologia 2002; 45: 242–52.

19. Easter A, Spruce AE. Recombinant GABA(B) receptors formed from GABA(B1) and GABA(B2) subunits selectively inhibit N-type Ca(2+) channels in NG108–15 cells. Eur J Pharmacol 2002; 440: 17–25.

20. Perez-Reyes E. Molecular physiology of low-voltage-activated t-type calcium channels. Physiol Rev 2003; 83: 117–61.

21. Chessler SD, Simonson WT, Sweet IR, Hammerle LP. Expression of the vesicular inhibitory amino acid transporter in pancreatic islet cells: distribution of the transporter within rat islets. Diabetes 2002; 51: 1763–71.

22. Gamel-Didelon K, Kunz L, Fohr KJ, Gratzl M, Mayerhofer A. Molecular and physiological evidence for functional GABA-C receptors in growth hormone secreting cells. J Biol Chem 2003; 378: 20192–95.

23. Mayerhofer A, Hohne-Zell B, Gamel-Didelon K, Jung H, Redecker P, Grube D, et al. γ-aminobutyric acid(GABA): a para- and/or autocrine hormone in the pituitary. FASEB J 2001; 15: 1089–91.

24. 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.

25. Sullivan SD, Moenter SM. Prenatal androgens alter GABAergic drive to gonadotropin-releasing hormone neurons: Implications for a common fertility disorder. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004; 101(18): 7129–34.

[ Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2026-11-16 ]