

NEUROPROTEKTIVNO DELOVANJE ŽENSKIH POLNIH STEROIDA U MOŽDANOJ ISHEMIJI

Drača Sanja

Visoka škola strukovnih studija Kruševac, Srbija

Primljen/Received 16. 10. 2012. god.

Prihvaćen/Accepted 28. 01. 2013. god.

Sažetak: Centralni i periferni nervni sistem predstavljaju značajno ciljno odredište polnih steroida, koji višestrukim mehanizmima delovanja utiču na razvoj i diferenciranje moždanog tkiva, ali i na funkcije ćelija zrelog nervnog sistema. U većini eksperimentalnih modela moždane ishemije, uključujući fokalnu ishemiju usled tranzitorne ili trajne okluzije srednje moždane arterije, tranzitornu ishemiju „forbrain-a“, kao i tranzitornu globalnu ishemiju, ženski polni steroidi 17-beta-estradiol i progesteron su pokazali neuroprotektivno delovanje. Od značaja za postignuti efekat polnih steroida su primenjena doza hormona (fiziološki ili suprafiziološki nivo), vreme primene hormona (pre razvoja ishemije ili tokom faze reperfuzije), dužina aplikacije hormona (jednokratno ili kontinuirano tokom više dana), kao i lokalizacija moždane lezije (kortikalno ili subkortikalno). Višestruki mehanizmi neuroprotektivnog delovanja polnih steroida uključuju regulaciju ekspresije gena, sinaptogenezu, modulaciju aktivnosti neurotransmiterskih sistema, inhibiciju apoptoze, antiinflamatorni efekat, kao i delovanje na endotel krvnih sudova i faktore oksidativnog stresa. Pojedine kliničke studije ukazuju na pozitivan terapijski efekat ženskih polnih steroida kod pacijenata sa traumatskom povredom mozga. Ipak, zadatak budućih bazičnih i randomiziranih kliničkih istraživanja je definisanje mogućnosti terapijske primene ovih hormona.

Ključne reči: Polni steroidi, neuroprotekcija, moždana ishemija.

UVOD

Istorijski posmatrano, jedno od prvih razmatranja interakcije centralnog nervnog sistema (CNS) i polnih steroida potiče još iz 1849. godine. U navedenom istraživanju je analiziran efekat testikularne sekrecije na moždanu kontrolu reproduktivnih funkcija (1). Ipak, sve do 60-tih godina XX veka u naučnoj literaturi su izražavane

sumnje da polni steroidi uopšte doprinose u CNS. Tek u kasnijim radovima je dokazano da se lokalno u centralnom i perifernom nervnom sistemu odvija sinteza steroida sa parakrinim i/ili autokrinim delovanjem (tzv. neurosteroidi). Produkcija neurosteroida je funkcija ćelija glijne koje stvaraju mijelin, oligodendrocita u CNS-u i Schwann-ovih ćelija u perifernom nervnom sistemu (2). Rezultati savremenih istraživanja na humanoj populaciji su potvrdili anatomske i fiziološke polno-zavisne razlike u brojnim moždanim strukturama unutar i van tradicionalnih „reproduktivnih“ centara (2, 3, 4).

POLNI STEROIDI I EKSPERIMENTALNI MODELI MOŽDANE ISHEMIJE

Poslednjih decenija pažnja brojnih eksperimentalnih studija je usmerena ka izučavanju vulnerabilnosti mozga mužjaka i ženke, kao i ka utvrđivanju protektivnih ili negativnih efekata primene ženskih polnih steroida na ishod moždane ishemije (5, 6). U istraživanjima su primenjivani različiti eksperimentalni modeli moždane ishemije, uključujući fokalnu ishemiju usled tranzitorne ili trajne okluzije srednje moždane arterije (a. cerebri media), tranzitornu ishemiju „forbrain-a“, kao i tranzitornu globalnu ishemiju. U eksperimentalnom modelu fokalne moždane ishemije najveća oštećenja se mogu registrovati u strijatumu (kaudatus/putamen) i neokorteksu. U modelu tranzitorne globalne moždane ishemije, koji je najčešće izazvan okludiranjem četiri velika krvna suda — obe karotidne i obe vertebralne arterije, najizraženija vulnerabilnost je primećena u elementima arhikorteksa: CA1 neuronima hipokampusa, zatim u CA2-4 neuronima, kao i u neuronima gyrusa dentatusa. Polni steroidi su primenjivani na hirurški kastriranim ili intaktnim životinjama oba pola. U većini studija je utvrđeno da ženski polni steroidi deluju neuroprotektivno, iako je opisan i njihov negativan efekat.

Pre više od jedne decenije je pokazano da ženke pacova u poređenju sa mužjacima iste starosti trpe manje ishemično oštećenje korteksa i strijatuma posle tranzitorne okluzije srednje moždane arterije, delom zbog očuvanja moždanog krvnog protoka u strijatumu. Navedena razlika između polova se gubila sa ovariektomijom, tj. sa gubitkom endogenih ženskih polnih steroida, ukazujući na njihovo neuroprotektivno delovanje (7). Međutim, relativno mali broj studija o neuroprotektivnom delovanju estrogena u eksperimentalnom modelu tranzitorne ishemijske „forbrain-a“, dalo je različite rezultate. U jednoj od studija je registrovan veći gubitak neurona strijatuma i hipokampusa kod ovariektomisanih ženki pacova u poređenju sa intaktnim ženkama (90% vs. 45%), pokazujući neuroprotektivno delovanje endogenih estrogena i u ovom modelu moždane ishemijske (8). Međutim, u drugoj studiji uzvedenoj na istom modelu tranzitorne ishemijske „forbrain-a“ kod pacova nisu nađeni dokazi za neuroprotektivno delovanje estrogena. Pokazano je da ne postoji razlika u stepenu nekroze neurona hipokampusa kod intaktnih ženki pacova i ovariektomisanih ženki pacova tretiranih egzogenim 17-beta-estradiolom (E_2) ukoliko je ishemijska trajala deset minuta. Međutim, skraćivanjem okluzije na pet minuta smanjen je gubitak CA1 neurona hipokampusa samo kod ovariektomisanih ženki pacova (32%), dok je kod intaktnih ženki pacova i ovariektomisanih ženki pacova tretiranih egzogenim E_2 nađen veći stepen gubitka ćelija hipokampusa (54% i 49%). Navedeni rezultati su pokazali negativan efekat i endogenih i egzogenih estrogena u ovom modelu moždane ishemijske, ukazujući da je efekat estrogena vrlo kompleksan (9).

Sa druge strane, pokazano je da efekti egzogenih ženskih polnih steroida na moždanu ishemijsku zavise od više faktora, uključujući primenjenu dozu hormona, vreme primene hormona (pre nastanka ishemijske ili tokom faze reperfuzije), dužinu aplikacije hormona (jednokratno ili kontinuirano tokom više dana), kao i lokalizaciju moždane lezije (kortikalno ili subkortikalno) (10). Prema većini istraživanja, neuroprotektivno delovanje postignuto primenom manjih doza estrogena (kojim se obezbeđuju fiziološki nivoi hormona u cirkulaciji) eliminisano je primenom visokih doza hormona (kojim se postižu suprafiziološki nivoi hormona u cirkulaciji). Pokazano je da primena E_2 kontinuirano tokom 7–10 dana pre tranzitorne fokalne ishemijske značajno smanjuje volumen ishemijskog tkiva korteksa i strijatuma kod mužjaka i ovariektomisanih ženki pacova (5, 6). Kod ovariektomisanih ženki pacova ovakav rezultat je postignut primenom male doze E_2 (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TT), dok je kod mužjaka isti rezultat ostvaren različitim terapijskim dozama E_2 (25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TT i 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TT). Takođe, interesantno je zapažanje da je posle jednokratne primene visoke doze E_2 (1 mg/kg TT) neposredno pre tranzitorne fokalne moždane

ishemijske primećen neuroprotektivni efekat samo kod mužjaka, ali ne i kod ženki pacova. Androgene ne možemo smatrati odgovornim za ovakav rezultat, obzirom da ga kastracija nije izmenila (5, 6).

U modelu tranzitorne ishemijske „forbrain-a“ je pokazano da primena E_2 u dozi od 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ TT/dan kontinuirano tokom 2 sedmice pre nastanka ishemijske smanjuje gubitak neurona hipokampusa (oko 60%) i povećava stopu preživljavanja ovariektomisanih ženki pacova. Posle primene petostruko veće dnevne doze E_2 navedeni pozitivan efekat je izostao, potvrđujući da je neuroprotektivno delovanje egzogenih estrogena dozno-zavisno (5). Kod skočimiša, primena E_2 pre tranzitorne ishemijske „forbrain-a“ takođe je umanjila gubitak CA1 neurona hipokampusa na dozno-zavisan način (11). Nasuprot navedenom, pojedine studije ukazuju na negativno delovanje egzogenih estrogena u istom modelu moždane ishemijske (9).

Neuroprotektivni potencijal progesterona (PRG) je daleko manje izučavan u odnosu na estrogene, ali je u dosadašnjim istraživanjima takođe dokazan. Primenom PRG kod mužjaka pacova 2 sata posle tranzitorne okluzije srednje moždane arterije (u dozi od 8 mg/kg TT, ali ne i dozi od 32 mg/kg TT) značajno je umanjen volumen ishemijske i neurološki deficit (12, 13). Takođe, primenom male doze PRG (8 mg/kg TT) kod mužjaka pacova posle tranzitorne ili trajne fokalne ishemijske (u 2, 6. i 24. satu reperfuzije) smanjen je edem ishemijskog tkiva korteksa (14). Primenom male doze PRG-a (8 mg/kg TT) kod mužjaka pacova posle tranzitorne globalne moždane ishemijske umanjeno je gubitak CA1 i CA2 neurona hipokampusa (15).

Nasuprot tome, neuroprotektivni efekat izostaje primenom visokih doza PRG (30 mg/kg TT ili 60 mg/kg TT) primenjenih 30 minuta pre tranzitorne okluzije srednje moždane arterije. Šta više, kontinuirana primena visoke doze PRG (7–10 dana) pre tranzitorne fokalne ishemijske kod ovariektomisanih ženki pacova povećala je ishemijsku u strijatumu, na osnovu čega je izneta pretpostavka da upravo prekid kontinuirane primene visokih doza PRG, odnosno nagli pad nivoa hormona u plazmi (tzv. „sindrom povlačenja“), doprinosi oštećenju strijatuma (16).

Od značaja je da pojedini klinički radovi ukazuju da kod bolesnika sa traumatskom povredom mozga lečenih intravenskom primenom PRG dolazi do značajnog smanjenja moždanog edema, inflamacije, kao i gubitka neurona (17).

MEHANIZMI INTERAKCIJE ŽENSKIH POLNIH STEROIDA I MOŽDANOG TKIVA

Dugi niz godina održavao se stav da moždano tkivo nije sposobno za značajne strukturalne izmene u odrasloj dobi i da se polne razlike u moždanim strukturama

programiraju u ranom razvojnem periodu. Ipak, prema novim saznanjima, centralni nervni sistem i u odraslom dobu zadržava izvestan stepen „plasticiteta“ koji je, između ostalog, pod uticajem delovanja polnih steroida (3, 18).

Polni steroidi mogu da ispoljavaju sporije (genomske) efekte vezivanjem za receptore unutar ćelije, i brze (negenomske) efekte vezivanjem za receptore na plazma membrani ciljne ćelije, uključujući neuron i gliju (19). Vezivanje steroidnog hormona za svoj receptor u citosolu dovodi do aktiviranja receptora i translokacije u nukleus, gde potom inicira transkripciju ciljnih gena. Estrogenski nuklearni receptori nisu u značajnoj koncentraciji prisutni u strijatumu i hipokampusu, ali su u izraženoj koncentraciji prisutni u amigdalama (20). Progesteronski receptori su široko zastupljeni u hipotalamusu, preoptičkoj regiji, mezencefalonu, korteksu, amigdalama, hipokampusu, strijatumu i cerebelumu (12).

Prema rezultatima opsežnih istraživanja, neuroprotektivno delovanje ženskih polnih steroida se ostvaruje višestrukim mehanizmima koji uključuju regulaciju ekspresije gena, sinaptogenezu, modulaciju neurotransmiterskih sistema, inhibiciju apoptoze, antiinflamatorni efekat i delovanje na faktore oksidativnog stresa (21, 22). Od značaja je istaći različitost u mehanizmima delovanja endogenih i egzogenih estrogena. Primenom laser dopler floumetrije, metode merenja protoka krvi na nivou mikrocirkulacije tkiva, pokazano je da endogeni estrogeni svoj neuroprotektivni efekat barem delimično ostvaruju očuvanjem krvnog protoka u ishemičnom tkivu strijatuma (ne i korteksa), dok povezanost između delovanja egzogenih estrogena i očuvanja krvnog protoka u ishemičnom tkivu mozga nije pokazana (5, 6).

Prema podacima dobijenim u eksperimentalnim studijama, hormoni u mozgu odraslih životinja utiču na već formirane strukturalne razlike, kao i na neurohemijske procese. Tako se medijalno jedro amigdala, veće kod mužjaka pacova, kastracijom smanjuje do volumena jedra kod ženki (23). Hormoni takođe utiču na sinaptogenezu van klasičnih „reproduktivnih“ centara, te je pokazano da estrogeni indukuju nove sinapse u hipokampusu i ventro-medijalnom jedru hipotalamusa kod odraslih ženki pacova (24, 25). Povećano formiranje sinapsi indukovano delovanjem estrogena ciklično se menja u zavisnosti od nivoa estrogena tokom estrusa, kao i primenom različitih doza egzogenih estrogena *in vivo* (26). Osim toga, dugotrajna primena estrogena kod kastriranih mužjaka i ženki povećava nivo sintaze azot oksida u endotelu krvnih sudova mozga, što dovodi do vazodilatacije (27). Primena PRG kod mužjaka miša značajno smanjuje stvaranje neurotoksičnog azot oksida i faktora nekroze tumora-alfa u ćelijama mikroglije (28). Prema citogenetskoj analizi efekata različitih koncentracija E_2 u kulturi limfocita periferne krvi, samo visoke koncentracije E_2 (7×10^{-6}

M i veće) deluju genotoksično, indukujući aneuploidiju i klastogeni efekat (29).

Višestruki mehanizmi neuroprotekcije posredovane ženskim polnim steroidima uključuju i direktnu interakciju polnih steroida i neurotransmiterskih sistema. Pokazano je da estrogeni smanjuju ishemijskom pokrenut mehanizam ekscitotoksičnosti, pre svega posredstvom interakcije sa jonotropnim N-metil-D-aspartat glutamatnim receptorima (30). Međutim, estrogeni mogu i da depolarizuju kortikalne neurone i stimulišu N-metil-D-aspartat receptore (31), i ovaj efekat se povezuje sa mehanizmom trajne tolerancije na ishemijsku preko subletalnog porasta koncentracije jona kalcijuma (32). Progesteron takođe inhibira glutamatnu ekscitotoksičnost (33), ali i pojačava inhibični efekat gamma-aminobuterne kiseline (GABA), s obzirom na to da su metaboliti PRG pozitivni modulatori GABA-ergičkih receptora (34). E_2 takođe direktno podiže nivo serotonina i njegovih metabolita u različitim regionima mozga kod ovariektomisanih ženki pacova (35).

Od značaja je istaći da se u cilju razumevanju razlika u vulnerabilnosti mozga mužjaka i ženki pred istraživače postavlja i fenomen polnog dimorfizma u odgovoru na ishemijsku, nezavisnog od delovanja polnih hormona (36). Pokazano je da se u kulturama tkiva u uslovima simulirane ishemijske XX i XY ćelije različito ponašaju (37), kao i da je u kulturi astrocita u uslovima deprivacije kiseonika i glukoze stepen nekroze ćelija manji ukoliko one potiču iz mozga ženki (38). Pojedina *in vitro* i *in vivo* istraživanja takođe ukazuju na fundamentalnu razliku u putevima koji vode ka ishemijskoj smrti ćelije u mozgu mužjaka i ženki: dok je mozak ženki izuzetno osetljiv na put koji pokreće apoptozu posredovanu kaspazama, u mozgu mužjaka okidač za apoptozu je kaspaza-nezavisan put (39).

ZAKLJUČAK

Većina eksperimentalnih radova, uglavnom u modelima fokalne ishemijske, ukazuje na pozitivan, odnosno neuroprotektivan efekat ženskih polnih steroida, iako su prisutni i radovi koji ukazuju na njihovo negativno delovanje. Faktori koji determinišu balans između neuroprotektivnog i negativnog delovanja polnih steroida na moždanu ishemijsku ostaju nedovoljno poznati. Ekstrapolacija rezultata sa eksperimentalnih studija na humanu populaciju uvek se odvija uz poteškoće. Ipak, važno je istaći da tokom poslednje decenije primena ženskih polnih steroida kod oštećenja mozga različite etiologije postaje tema kliničkih studija. Buduće bazične studije, kao i randomizirane kliničke studije su neophodne u razumevanju interakcije ženskih polnih steroida i moždane ishemijske, kao i u cilju otkrivanja mogućnosti primene ovih hormona kao novih terapijskih strategija.

SKRAĆENICE

CNS = centralni nervni sistem

E₂ = 17-beta-estradiol

GABA = gama-aminobuterna kiselina

5-HT = 5-hidroksitriptamin

PRG = progesteron

Abstract**NEUROPROTECTIVE EFFECTS OF FEMALE SEX STEROIDS
IN CEREBRAL ISCHEMIA**

Drača Sanja

College of Applied Sciences Kruševac, Serbia

The central and peripheral nervous system are important targets of sex steroids. Sex steroids affect the brain development and differentiation, and influence neuronal functions. Recent evidence emphasizes a striking sex-linked difference in brain damage after experimental stroke, as well as the efficacy of hormones in treating cerebral stroke injury. Several different models of cerebral ischemia have been utilized for hormone neuroprotection studies, including transient or permanent middle cerebral artery occlusion, transient global ischemia, and transient forebrain ischemia. Extensive experimental studies have shown that female sex steroids such as progesterone and 17 β -estradiol exert neuroprotective effects in the experimental models of stroke, although deleterious effects have also been reported. Also, a significance of numerous factors, including gender and age

of experimental animals, localization of brain lesion, duration of ischemia and precise dose of steroids has been pointed out. There are multiple potential mechanisms that might be invoked to explain the beneficial effects of female sex steroids in brain injury, involving neuroprotection, anti-inflammatory properties, effects on vasculature and altered transcriptional regulation. A several clinical trials on the effects of sex hormones to traumatic brain injury have been performed, suggesting that hormone therapy may represent a new therapeutic tool to combat certain diseases, such as traumatic brain injury. Further basic science studies and randomized clinical trials are necessary to reveal a potential application of these molecules as a new therapeutic strategy.

Key words: Sex steroids, neuroprotection, cerebral ischemia.

LITERATURA

- Berthold AA. Transplantation der Hoden. Arch Anat Physiol Wiss Med. 1849; 16: 42–60.
- Melcangi RC, Panzica GC. Neuroactive steroids: old players in a new game. Neuroscience. 2006; 138: 733–9.
- Drača S. Gender-Specific Functional Cerebral Asymmetries and Unilateral Cerebral Lesion Sequelae. Rev Neurosci. 2010; 21: 421–5.
- Drača S. Differences in cerebrogenic cardiac disturbance in men and women. Lancet Neurol. 2012; 11: 842.
- Toung TJK, Traystman RJ, Hurn PD. Estrogen-mediated neuroprotection after experimental stroke in male rats. Stroke. 1998; 29: 1666–70.
- Rusa R, Alkayed NJ, Crain BJ, Traystman RJ, Kimes AS. 17 β -estradiol reduces stroke injury in estrogen-deficient female animals. Stroke. 1999; 30: 1665–70.
- Alkayed NJ, Harakuni I, Kimes AS et al. Gender-linked brain injury in experimental stroke. Stroke. 1998; 29: 159–66.
- Wang Q, Santizo R, Baughman VL, Pelligrino DA. Estrogen provides neuroprotection in transient forebrain ischemia through perfusion-independent mechanism in rats. Stroke. 1999; 30: 630–7.
- Harakuni I, Hurn PD, Crain BJ. Deleterious effect of β -estradiol in a rat model of transient forebrain ischemia. Brain Research. 2001; 900: 137–42.
- Drača S. Are female sex steroids neuroprotective in experimental stroke? Med Hypotheses. 2009; 73: 1051–2.
- Plahta WC, Clark DL, Colbourne F. 17beta-estradiol pretreatment reduces CA1 sector cell death and the spontaneous hyperthermia that follows forebrain ischemia in the gerbil. Neuroscience. 2004; 129: 187–93.
- Jiang N, Chopp M, Stein D, Feit H. Progesterone is neuroprotective after transient middle cerebral artery occlusion in male rats. Brain Research. 1996; 735: 101–7.
- Chen J, Chopp M, Li Y. Neuroprotective effects of progesterone after transient middle cerebral artery occlusion in rat. J Neurol Sci. 1999; 171: 24–30.
- Gibson CL, Constantin D, Prior MJW, Bath PMW, Murphy SP. Progesterone suppresses the inflammatory response and nitric oxide synthase-2 expression following cerebral ischemia. Exp Neurol. 2005; 193: 522–30.
- Morali G, Letechipia-Vallejo G, Lopez-Loeza E et al. Post-ischemic administration of progesterone in rats exerts neuroprotective effects on the hippocampus. Neurosci Lett. 2005; 382: 286–90.
- Murphy SJ, Traystman RJ, Hurn PD. Progesterone exacerbates striatal stroke injury in progesterone-deficient female animals. Stroke. 2000; 31: 1173–8.
- Cekic M, Stein DG. Progesterone Treatment for Brain Injury: An Update. Future Neurology. 2010; 5: 37–46.
- McEwen BS. Permanence of brain sex differences and structural plasticity of the adult brain. Proc Natl Acad Sci USA. 1999; 96: 7128–30.
- McEwen BS, Milner TA. Hippocampal formation: Shedding light on the influence of sex and stress on the brain. Brain Res Rev. 2007; 55: 343–55.

20. McEwen BS, Alves SH. Estrogen actions in the central nervous system. *Endocrinol Rev.* 1999; 20: 279–307.
21. Manthey D, Behl C. From structured biochemistry to expression profiling: neuroprotective activities of estrogen. *Neuroscience.* 2006; 138: 845–50.
22. Drew PD, Chavis JA. Female sex steroids; effects upon microglial cell activation. *J Neuroimmunol.* 2000; 111: 77–85.
23. Cooke BM, Tabibnia G, Breedlove SM. A brain sexual dimorphism controlled by adult circulating androgens. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 7538–40.
24. Frankfurt M, Gould E, Woolley C, Mc Ewen BS. Gonadal steroids modify dendritic spine density in ventromedial hypothalamic neurons: a Golgi study in the adult rat. *Neuroendocrinology.* 1990; 51: 530–5.
25. Frankfurt M, McEwen BS. Estrogen increases axodendritic synapses in the VMN of rats after ovariectomy. *Neuroreport.* 1991; 2: 380–2.
26. Woolley C, Mc Ewen BS. Estradiol mediates fluctuation in hippocampal synapse density during the estrous cycle in the adult rat. *J Neurosci.* 1992; 12: 2549–54.
27. McNeill AM, Zhang C, Stanczyk FZ, Duckles SP, Krause DN. Estrogen increases endothelial nitric oxide synthase via estrogen receptors in rat cerebral blood vessels Effect preserved after concurrent treatment with medroxyprogesterone acetate or progesterone. *Stroke.* 2002; 33: 1685–91.
28. Bruce-Keller AJ, Keeling JL, Keller JN, et al. Antiinflammatory effects of estrogen on microglial activation. *Endocrinology.* 2000; 141: 3646.
29. Djelić N, Spremo-Potparević B, Marković B, Živković L, Djelić D. Cell cycle kinetics and cytogenetic changes in human lymphocytes exposed to oestradiol *in vitro*. *Acta Veterinaria.* 2006; 56: 37–48.
30. Waeber CE, Park-Chung M, Gibbs TT, Farb DH. 17 β -estradiol protects against NMDA-induced cytotoxicity by direct inhibition of NMDA receptors. *Brain Res.* 1997; 4761: 338–41.
31. Connel BJ, Crosby KM, Richard MJP, Mayne MB, Saleh TM. Estrogen-mediated neuroprotection in the cortex may require NMDA receptor activation. *Neuroscience.* 2007; 146: 160–9.
32. Bickler PE, Fahlman CS. Moderate increases in intracellular calcium activate neuroprotective signals in hippocampal neurons. *Neuroscience.* 2004; 127: 673–83.
33. Smith SS. Progesterone administration attenuates excitatory amino acid responses of cerebellar purkinje cells. *Neuroscience.* 1991; 42: 309–20.
34. Majewska MD, Harrison NL, Schwartz RD, Barker JL, Paul SM. Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. *Science.* 1986; 232: 1004–7.
35. Sumner BEH, Fink G. Estrogen increases the density of 5- hydroxytryptamine (2A) receptors in cerebral cortex and nucleus accumbens in the female rats. *J Steroid Biochem & Molecul Biol.* 1995; 54: 15–20.
36. Rosamond W, Flegal K, Friday G, et al. Heart disease and stroke statistics–2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2007; 115: 69–171.
37. Bushnell CD, Hum P, Colton C, Miller V, del Zoppo G, Elkind MSV. Advancing the study of stroke in women. *Stroke.* 2006; 37: 2387–9.
38. Li H, Pin S, Zeng Z, Wang M, Andreasson K, McCullough LD. Sex differences in cell death. *Ann Neurol.* 2005; 58: 317–21.
39. Renolleau S, Fau S, Goyenvalle C, et al. Specific caspase inhibitor Q-VDOPh prevents neonatal stroke in P7 rat: a role for gender. *J Neurochem.* 2007; 100: 1062–71.

Correspondence to/Autor za korespondenciju

Prim. dr sc med. Sanja Drača, naučni saradnik

Profesor strukovnih studija

Visoka škola strukovnih studija

Ćirila i Metodija 22–24

Kruševac 37000, Srbija

Tel + 38137423050

Fax + 38137420761

E-mail: sanjadraca9@gmail.com