مقاله مروری
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۲۴، فروردین ۱۴۰۴، ۱۰۳-۸۰

تأثیر جنسیت در بیماری‌های دستگاه عصبی: یک مرور روایی

میلاد سلوکی[۱]، لیلا تقی‌زاده مومن[۱]، فریبا محمودی[۱]، آرش عبدالملکی[۲]

دریافت مقاله: ۱۴۰۳/۰۹/۰۷ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۱۴۰۳/۰۹/۱۹ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۱۴۰۳/۱۲/۱ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱۲/۰۴

چکیده

بیماری‌های دستگاه عصبی، علاوه بر محدودیت‌های ایجاد کرده برای فرد بیمار، هزینه‌های اقتصادی و اجتماعی زیادی را به بار می‌آورند. علی رغم تلاش بسیار در جهت درمان این آسیب‌ها، همچنان بهبود و بازیابی کامل بیماران چالش برانگیز است. به‌دنبال اختلالات عصبی، مجموعه‌ای از وقایع نظیر التهاب، افزایش استرس اکسیداتیو و گسترش آسیب رخ می‌دهد که می‌تواند سبب آسیب به میتوکندری نورون ها، تخریب پروتئین‌ها و آپوپتوز سلولی شود. بررسی نقش جنسیت، به عنوان یک متغیر بیولوژیکی، در مطالعات تحقیقاتی از اهمیت بالایی برخوردار است. توسعه درمان‌های وابسته به جنس ممکن است توانایی ما را برای درمان بیماری‌های دستگاه عصبی بهبود بخشد. بنابراین هدف از این مطالعه‌ی مروری، تعیین نقش جنسیت در بیماری‌های دستگاه عصبی است.

در مطالعه مروری حاضر، مقالات چاپ شده در پایگاه‌های علمی Google Scholar، PubMed، Scopus و Science Direct با توجه به کلید واژه‌های مختلفی از جمله جنسیت، بیماری‌های دستگاه عصبی، هورمون‌های جنسی و تفاوت‌های جنسیتی در بروز و درمان بیماری‌های نوروژنراتیو، مورد بررسی و تحلیل قرار گرفتند. تفاوت‌های جنسیتی منجر به ایجاد تفاوت در عملکرد و پاسخ‌دهی به محرک‌ها در سیستم عصبی می‌شود. در نتیجه در بیماری‌های مختلف دستگاه عصبی شیوع و علائم بیماری، میزان و سرعت پاسخ‌دهی به درمان در مردان و زنان می‌تواند متفاوت باشد. در این مقاله، به نقش جنسیت به عنوان نوعی متغیر بیولوژیکی در بیماری‌های دستگاه عصبی تأکید شده است. مقایسه جنسیت‌ها می‌تواند زمینه را برای توسعه‌ی پزشکی شخصی و روش‌های درمانی در ضایعات دستگاه عصبی، بسیار هموار گرداند.

واژه‌های کلیدی: جنسیت، بیماری‌های نورودژنراتیو، هورمون‌های جنسی، دستگاه عصبی

ارجاع: سلوکی م، تقی‌زاده مومن ل، محمودی ف، عبدالملکی آ. تأثیر جنسیت در بیماری‌های دستگاه عصبی: یک مرور روایی. *مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان*، سال ۱۴۰۴، دوره ۲۴ شماره ۱، صفحات: ۱۰۳-۸۰.

مقدمه

مغز به‌عنوان پیچیده‌ترین عضو بدن، مرکز پردازش اطلاعات و کنترل تمامی فعالیت‌های حیاتی به شمار می‌رود. این اندام متشکل از میلیاردها نورون و سیناپس است که در تعامل با یکدیگر رفتارها، احساسات و توانایی‌های شناختی را هدایت می‌کنند. با وجود ساختار واحد، مغز زنان و مردان از نظر بیولوژیکی و

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه محقق اردبیلی، اردبیل، ایران
۲- (نویسنده مسئول) گروه بیوفیزیک، دانشکده فناوری‌های نوین، دانشگاه محقق اردبیلی، نمین، ایران
تلفن: ۰۴۵-۳۱۵۰۵۱۸۷، پست الکترونیکی: abdolmalekiarash1364@gmail.com

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

عملکردی تفاوت‌هایی دارد که این تفاوت‌ها به عوامل هورمونی، ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی مرتبط است (۱). جنسیت، به‌عنوان یک متغیر بیولوژیکی، اثرات گسترده‌ای بر ساختار و عملکرد مغز دارد. بررسی‌های تصویربرداری مغزی نشان داده‌اند که تفاوت‌هایی در حجم نواحی خاص مغز مانند هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پیش‌پیشانی بین زنان و مردان وجود دارد. این تفاوت‌ها به تغییرات در عملکردهای شناختی، رفتاری و احساسی منجر می‌شوند که می‌توانند نقش مهمی در بروز و پیشرفت بیماری‌های مختلف ایفاء کنند (۲). علاوه بر این، تفاوت‌های جنسی در ساختار مغز، مانند حجم هیپوکامپ، آمیگدال و قشر پیش‌پیشانی، می‌تواند به تفاوت‌های رفتاری، شناختی و پاسخ به درمان منجر شود. این تفاوت‌ها نقش مهمی در بروز و پیشرفت بیماری‌های نورولوژیک ایفاء می‌کنند (۳).

در سال‌های اخیر، نقش جنسیت بر روی مکانیسم‌های مولکولی مورد مطالعه قرار گرفته است که این امر منجر به تحقیق گسترده در زمینه تأثیر جنسیت بر انواع سیستم‌های بدن از جمله دستگاه عصبی شده است. مکانیسم‌های مرتبط با سیستم عصبی که منجر به جهت‌گیری جنسی در بروز بیماری‌های دستگاه عصبی می شوند، بسیار پیچیده است و تحت تأثیرهورمون‌ها و همچنین اثرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی می‌باشد (۴). علاوه بر این، تفاوت‌های دستگاه عصبی مرکزی در دو جنس نیز می‌تواند زمینه ساز جهت گیری جنسی در بیماری های دستگاه عصبی با پاسخ‌هایی متفاوت به آسیب باشد. اثرات قوی جنسیت در بروز و احتمالاً فعالیت و پیشرفت اختلالات خودایمنی دستگاه عصبی مرکزی نشان می‌دهد که برای اثربخشی بهتر، باید برای هر یک از جنس‌ها درمان خاصی طراحی شود. با این حال، تا به امروز به دلیل فقدان مطالعات طبقه بندی شده در مورد پاسخ های درمانی در مردان و زنان، شواهد در این زمینه هنوز پراکنده است. مطالعاتی که تفاوت‌های جنسی را در نظر می‌گیرند، می‌توانند راه را برای درمان جنس خاص و بنابراین درمان افراد هموار کنند (۵).

بیماری‌های نورودژنراتیو انسانی، که در آن‌ها ساختار یا عملکرد نورون از بین می‌رود و یا نورون دچار مرگ می‌شود، با تفاوت‌های جنسیتی از نظر شروع و پیشرفت بیماری همراه است. اما دانش کنونی اجازه نمی‌دهد تا عوامل مرتبط با جنسیت را دقیقاً در این بیماری‌ها تعریف کنیم. نقشی که استروئیدهای جنسی در عملکرد مغز زنان و مردان ایفاء می‌کند، نیز مبهم است. بنابراین توانایی ما برای درک میزان اثرگذاری تمایز جنسی جنینی مغز با ایجاد آسیب پذیری جنسی در بزرگسالی ناکافی است (۶). دانش امروزی اجازه نمی‌دهد که به طور قطع به استروئیدهای جنسی به عنوان یک مؤلفه مستقیم یا غیر مستقیم برای فعالیت‌های محافظتی یا مضر در این بیماری‌ها اشاره شود. تستوسترون، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین هورمون‌های جنسی مردانه، نقش‌های کلیدی در تنظیم عملکرد سیستم عصبی ایفاء می‌کند. این هورمون نه‌تنها بر رشد و تکامل مغز در دوره جنینی تأثیر می‌گذارد، بلکه در بزرگسالی نیز بر فرآیندهایی مانند نورون‌زایی، تنظیم استرس، و عملکرد شناختی مؤثر است. با این حال، اثرات تستوسترون می‌تواند وابسته به شرایط باشد؛ به‌طوری که در برخی موارد به‌عنوان یک عامل محافظتی عمل می‌کند و در برخی شرایط پاتولوژیک، مانند بیماری پارکینسون، ممکن است اثرات متفاوتی ایجاد کند. همچنین، این هورمون از طریق تعامل با گیرنده‌های آندروژنی، تنظیم فرآیندهای التهابی و متابولیکی در سیستم عصبی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۷). پیچیدگی عملکردهای فیزیولوژیکی استروئیدهای جنسی، تعداد سلول‌های عصبی بالقوه‌ی درگیر، عوامل اپی ژنتیک و همچنین عوامل محیطی، درک جنسیت را در

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

بیماری‌های دستگاه عصبی دشوار ساخته است. به عنوان مثال بروز بیماری آلزایمر در زنان بیشتر از مردان است؛ در حالی که پارکینسون بیشتر در مردان بروز پیدا می کند. همچنین آتروفی عضلانی ستون فقرات فقط در مردان مشاهده می‌شود (۸).

بررسی کمبود استروژن‌ها در بیماری‌های دستگاه عصبی، می تواند برای اثر بخشی درمان های ترمیمی به خصوص در زنان مؤثر باشد (۹). استروژن‌ها در فعالیت‌های خود به شدت پلیوتروپیک هستند. در نورون‌ها، استروژن‌ها با افزایش سنتز درون‌زای مولکول های ضد آپوپتوز و افزایش بیان فاکتورهای مختلفی از جمله فاکتور رشد عصبی از مرگ نورون‌ها جلوگیری می‌کنند (۱۰). استروژن همچنین فعالیت بیوانرژیک نورون‌ها را بهبود بخشیده و در بهبود شرایط سیناپس‌ها و زنجیره‌ی انتقال الکترون مؤثرند (۱۱). استروژن‌ها با تنظیم پاسخ به محرک‌های ناخوشایند، تسریع گردش پروتئین‌های آسیب دیده و تنظیم تکثیر میکروگلیا روی فعالیت سلول های غیر عصبی بافت عصبی نیز مؤثرند. توانایی ما برای درک عملکرد هورمون‌های جنسی در دستگاه عصبی به دلیل تعداد زیاد اهداف سلولی و پیچیدگی عملکرد و فعالیت آن‌ها دشوار است (۱۲).

پروژسترون، یکی از هورمون‌های کلیدی جنسی در زنان، نقش‌های گسترده‌ای فراتر از سیستم تولیدمثل ایفاء می‌کند و اثرات قابل‌توجهی بر سیستم عصبی دارد. این هورمون با تنظیم رشد و ترمیم نورون‌ها، کاهش التهاب عصبی و محافظت در برابر آسیب‌های اکسیداتیو، به حفظ سلامت سیستم عصبی کمک می‌کند. همچنین پروژسترون با فعال‌سازی گیرنده‌های اختصاصی خود، در فرآیند میلین‌سازی نقش مهمی ایفاء می‌کند که این ویژگی به‌ویژه در بیماری‌هایی مانند مولتیپل اسکلروزیس(MS) مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این، پروژسترون می‌تواند از طریق کاهش آپوپتوز نورونی، اثرات محافظتی در برابر بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون داشته باشد (۱۳).

مطالعات انجام گرفته به مفهوم سازی انواع مختلفی از تفاوت های جنسیتی در دستگاه عصبی و در نتیجه به در نظر گرفتن جنسیت به عنوان یک متغیر بیولوژیکی در جهت کشف درمان های جدید کمک شایانی کرده است. روش‌های تصویربرداری رایج در ارزیابی مکانیسم‌های عصبی مرتبط با بیماری‌های دستگاه عصبی مؤثر واقع نمی‌شوند. بنابراین استفاده از مدل‌های حیوانی ضروری است (۱۴). در حال حاضر به دلیل داده‌های ناکافی و طبقه بندی نشده و فقدان شواهد کافی، لازم است که مطالعات جدید این تفاوت‌ها را در نظر بگیرند، تا در نتیجه راه برای توسعه روش های درمانی خاص جنسی هموار شود. این موضوع می‌تواند زمینه را برای حرکت به سمت پزشکی شخصی فراهم کند (۱۵).

جنسیت یک فرد نه تنها بر ویژگی‌های تولید مثلی، بلکه بر عملکرد و پاسخ دهی سلول‌ها و بافت‌های غیرجنسی نیز اثر می گذارد. تفاوت‌های جنسی در سلول‌های پشتیبان غیر عصبی همانند سلول‌های عصبی نیز قابل مشاهده است. شبکه‌ی پیچیده از میکروگلیاها و هورمون‌ها و نواحی ورودی اطلاعات حسی به قسمت‌های مختلف مغز، عملکرد و سازگاری مغز را از نظر جنسی متمایز می‌کند. بسیاری از محققان از اثر تفاوت‌های جنسی بر بیماری‌های دستگاه عصبی بی‌اطلاع هستند و بسیاری از کارهای پیش بالینی در مورد بیماری‌های دستگاه عصبی همچنان بر روی حیوانات نر جوان متمرکز است (۱۶). ارتقاء دانش ما در مورد مکانیسم‌های مولکولی وابسته به جنسیت در مردان و زنان به منظور بهینه‌سازی درمان‌های بیماری‌های دستگاه عصبی به شدت مورد نیاز است. بنابراین هدف مطالعه حاضر، تعیین نقش جنسیت به‌عنوان یک متغیر بیولوژیکی در بیماری‌های دستگاه عصبی و

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

بررسی تفاوت‌های جنسیتی در بروز، پیشرفت و پاسخ به درمان در این بیماری‌ها است. این مطالعه همچنین تأثیر هورمون‌های جنسی مانند استروژن، پروژسترون و تستوسترون را بر عملکرد مغز در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک تحلیل می‌کند تا مسیرهای جدیدی برای توسعه روش‌های درمانی شخصی‌سازی‌شده فراهم شود.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع مروری است و منابع داده‌های جمع‌آوری شده شامل مقالات چاپ شده در پایگاه‌های علمی Google Scholar، PubMed، Scopus و Science Direct می‌باشد. مقالات بدون محدودیت زمانی به منظور دسترسی به یک دید جامع از تحقیقات انجام شده در این زمینه جستجو و انتخاب شدند. همچنین کلید واژه‌های مختلفی از جمله جنسیت، بیماری‌های دستگاه عصبی، هورمون‌های جنسی، تفاوت‌های جنسیتی در بروز و درمان بیماری‌های نوروژنراتیو و غیره جستجو شدند و مقالات مورد نظر انتخاب و مورد بررسی و تحلیل قرار گرفتند.

تفاوت‌های جنسی در اضطراب‌ها و افسردگی‌ها

تفاوت‌های جنسی در اختلالات افسردگی و اضطراب‌ها به خوبی مشخص شده است. با این حال مکانیسم‌هایی که سبب این تفاوت ها می‌شوند، به خوبی مورد مطالعه قرار نگرفته‌اند. اختلالات اضطرابی، از جمله اختلال استرس پس از سانحه و اختلال اضطراب فراگیر، در زنان شایع‌تر از مردان است (۱۷).

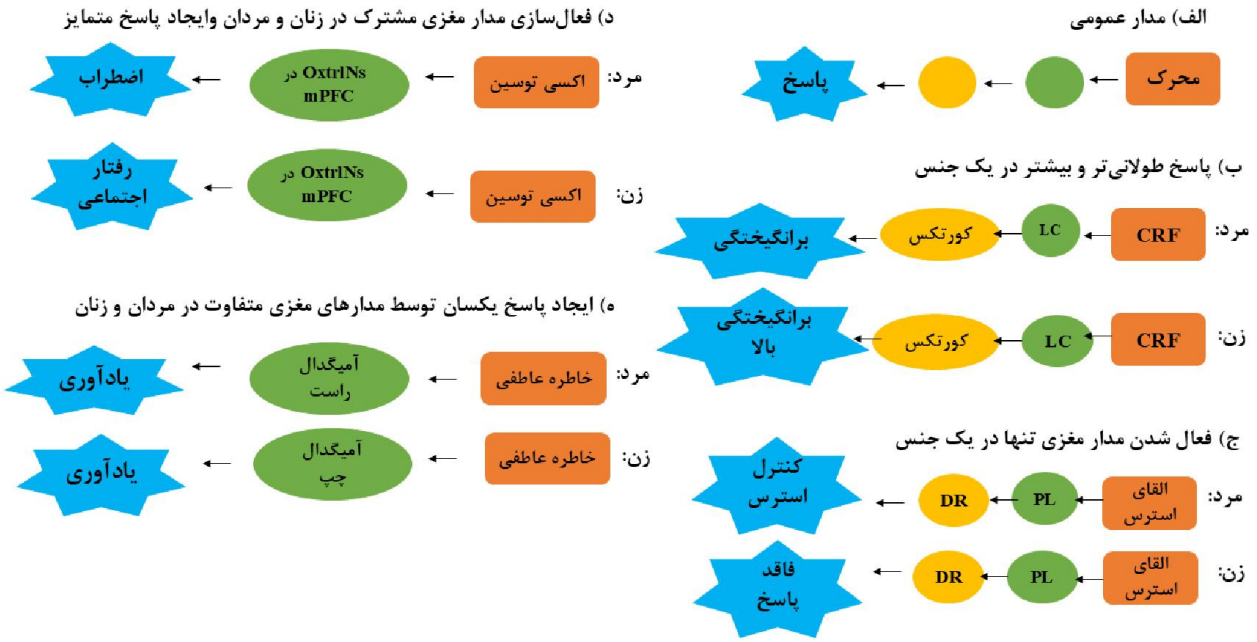
در زنان نسبت به مردان افسردگی زودتر شروع شده اما بهبود سریعتری دارد. تفاوت‌های جنسی در پاسخ‌های درمانی نیز وجود دارد. به طوری که نشان داده شده که زنان به مهارکننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین، واکنش بهتری نشان می‌دهند (۱۸).

در بررسی مکانیسم بیولوژیکی اضطراب و افسردگی با توجه به مدارهای مغزی می‌توان بیان نمود که به صورت کلی یک محرک منجر به فعال سازی یک مدار مغزی و در ادامه ایجاد پاسخ رفتاری یا فیزیولوژیکی می‌شود. در یک سری از موارد مدارهای مغزی مشابهی در زن و مرد درگیر می‌شود، اما پاسخ در یک جنس گسترده‌تر و طولانی‌تر است. به عنوان مثال، فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین باعث فعال شدن بیشتر سیستم برانگیختگی لوکوس سرولئوس (locus coeruleus) در زنان نسبت به مردان می شود (۲۰، ۱۹). در القای نوعی استرس در هر دو جنس مشاهده شد که برآمدگی پری لیمبیک (prelimbic) تا رافه پشتی (dorsal raphe) در مردان و نه زنان فعال می‌شود تا منجر به کنترل استرس شود. گاهی اوقات یک مدار رفتارهای کاملاً متفاوتی را در مردان و زنان انجام می‌دهد. آزماش‌ها نشان می‌دهند که فعال شدن اکسی‌توسین از نورون های حاوی گیرنده اکسی‌توسین در قشر پیش پیشانی داخلی باعث واکنش رفتاری متمایز در مردان و زنان می شود. گاهی نیز اثرات فیزیولوژیکی و/یا رفتاری در هر دو جنس یکسان می‌باشد، اما مدارها و/یا مکانیسم‌هایی که توسط آن‌ها این اثرات به دست می‌آیند بین مردان و زنان متفاوت است. به عنوان مثال، یادآوری خاطره احساسی باعث فعال شدن آمیگدال راست در مردان و آمیگدال چپ در زنان می‌شود (شکل ۱) (۲۱، ۲۰).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED



شکل ۱- انواع مختلفی از تفاوت‌های جنسیتی در مدارهای مغزی مرتبط با محرک‌های گوناگون (۲۰)

یکی از ریشه‌های تفاوت‌های جنسی، کروموزوم‌های جنسی در زنان و مردان است. مشخصا برخی از ژن‌ها فقط در کروموزوم Y بیان می‌شوند و برخی از ژن‌های در زنان نسبت به مردان، مقدار بالاتری بیان می‌شوند (۲۲). همچنین دختران، ترکیبی از ژن‌های کروموزوم X پدر و مادر خود را دریافت می‌کنند که ممکن است اثرات مفید و مضر ژن‌های کروموزوم X را کاهش دهند (۲۳). اما نقش ژن‌های کروموزوم‌های جنسی در ایجاد تفاوت‌های جنسی در مکانیسم‌های مؤثر در اختلالات اضطرابی و افسردگی مورد بررسی قرار نگرفته است. به طور مثال یکی از ژن‌هایی که فقط در کروموزوم Y یافت می‌شود، SRY (sex-determining region Y) است که فاکتور رونویسی تشکیل دهنده بیضه را رمزگذاری می کند. تخمدان‌ها در غیاب این فاکتور تشکیل می‌شوند و سطوح مختلفی از هورمون‌ها را در مقایسه با مردان تولید می‌کنند (۲۴). هورمون‌های جنسی در هر دو جنس مغز را از نظر جنسی متمایز می‌کنند و تغییرات دائمی و مکانیسم‌های دیگری را فعال می‌کنند که با سطوح هورمون‌ها مرتبط است (۲۵).

سیگنال دهی اکسی‌توسین در مرکز قشرجلویی پیشانی هم می تواند واسطه‌ی رفتار متفاوت جنسیتی باشد. فعال سازی این نورون ها در موش‌های نر فعالیت‌های اجتماعی آن‌ها را تغییر نمی‌دهد و ترجیحا برای زنان را تغییر می‌دهد. درعوض رفتارهای مشابه اضطراب را در موش‌های نر افزایش می‌دهد. بنابراین این نورون‌ها واسطه‌ی رفتار اجتماعی در زنان و رفتارهای مرتبط با اضطراب در مردان می‌باشند (۲۶). مکانیسم این نورون‌ها با واسطه رفتار شبه اضطرابی در مردان شامل تنظیم فاکتور آزادکننده‌ی کورتیکوتروپین در ارتباط است. این نورون‌ها با تولید پروتئین‌های متصل شونده به فاکتورآزادکننده باعث محدود کردن دسترسی آن فاکتور و کاهش فعالیت گیرنده‌های آن می‌شوند که فقط در مردان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

باعث رفتار شبه اضطرابی شده که احتمالاً یک مکانیسم مولکولی متفاوت در زنان باید دخیل باشد (۲۷).

در اختلال پس از حادثه که با تروما همراه است اغلب می‌تواند باعث ایجاد خاطرات منفی شود. این فرآیند را می‌توان مدل سازی کرد و با یک محرک ترسناک، ترس را شرطی کرد (۲۰). از بین بردن ترس جزئی از مواجهه‌ی درمانی مورد استفاده برای درمان بسیاری از اختلالات از جمله فوبیا و اختلال پس از حادثه می‌باشد. چرخه‌هایی که درشرایط ترس درگیر می‌شوند شامل قشرجلویی پیشانی و آمیگدال می‌باشد. در زنان فرونتولیمبیک اتصالات بیشتری نسبت به مردان دارد. علاوه بر این در داخل آمیگدال، نوع جانبی شدن نیمکره‌ی وابسته به حافظه، برای یادآوری محتوای احساسی وجود دارد. این مطالعات نشان داد در زنان بروز سطوح پایین‌تری از رفتارهای ثابت به عنوان شاخصی برای مقابله با ترس رقم می‌خورد (۲۸).

شواهدی وجود دارد که افراد مبتلا به اختلالات اضطراب، فاکتورآزادکننده‌ی کورتیکوتروپین را بیش از حد ترشح می‌کنند. یکی از اهداف این فاکتور برانگیختگی توسط لوکوس سرولئوس می‌باشد. لوکوس سرولئوس منبع اصلی نورآدرنالین برای مغز است. در طی یک رویداد استرس زا، فاکتور کورتیکوتروپین در لوکوس آزاد می‌شود که این امر باعث افزایش سرعت شلیک نورون‌های لوکوس و به دنبال آن افزایش سطح نورآدرنالین می‌شود. این فعال سازی یک پاسخ انطباقی و سازگاری است زیرا مهم است که در طی وقایع استرس‌زا هوشیار باشیم (۲۹). نورون‌های لوکوس در زنان نسبت به مردان حساسیت بیشتری به فاکتورکورتیکوتروپین دارند. به طوری که دوز پایین این فاکتور نمی‌تواند شلیک نورون لوکوس را در موش‌های نر افزایش دهد ولی در ماده‌ها افزایش حساسیت زنان به دلیل گیرنده جفت شده با پروتئین سبب سیگنال دهی بیشتر می‌شود. در حالی که در مردان گیرنده کورتیکوتروپین به پروتئین دیگری به نام بتا ارستین متصل می شود. مسیرهای سیگنال دهی مختلف منجر به رویدادهای سلولی مختلف می‌شود. بنابراین سیگنال دهی مخصوص هر جنس باعث هدایت پاسخ خاصی در برابر استرس می‌شود (۳۰).

یکی از متعادل کننده‌های رفتار اجتماعی اکسی‌توسین می باشد. اکسی‌توسین هم اثر مثبت و هم می‌تواند اثر منفی داشته باشد. اکسی‌توسین در مردان باعث افزایش تعاملات اجتماعی و در زنان باعث کاهش تعاملات اجتماعی می‌شود. در مجموع این یافته ها پیامدهای مهمی دارند. اکسی‌توسین در انسان اگر کنترل نشود منجر به اجتناب اجتماعی نامناسب خواهد شد. درواقع در زنان مبتلا به افسردگی، اکسی‌توسین افزایش می‌یابد. اگرچه واضح نیست این امر تحت تأثیر محیط بوده یا خیر (۳۱). همچنین، یک مطالعه بالینی نشان داده است که مسدودشدن گیرنده‌های اکسی‌توسین می‌تواند باعث افزایش رفتارهای اجتماعی در زنان دارای استرس باشد (۲۶).

همچنین افراد مبتلا به افسردگی، سطوح بالا تری از گلوتامات و گلوتامین را در چندین ناحیه‌ی مغز از جمله قشر جلوی پیش پیشانی ،آمیگدال پشتی میانی و هیپوکامپ دارند (۳۳، ۳۲). نشان داده شده است که زنان مبتلا به اختلال افسردگی اساسی دارای سطوح بالاتری از بیان ژن گیرنده‌ی گلوتامات هستند. علاوه بر این، زنان مبتلا به افسردگی پس از زایمان در مقایسه با افراد سالم، افزایش گلوتامات جلوی پیشانی را نشان می‌دهند. بنابراین شواهدی برای افزایش بی نظمی در سیستم گلوتامات زنان مبتلا به اختلال افسردگی وجود دارد (۳۴).

همچنین موش‌های ماده افزایش گلوتامات را در پاسخ به استرس حاد نشان می‌دهند. در حالی که نرها این افزایش را نشان

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

نمی‌دهند. تغییرات ژنتیکی در سیستم گلوتامات می‌تواند منجر به علائم افسردگی شود (۳۵). تحقیقات نشان داده است که موش های ماده‌ی بالغ میزان گلوتامات را روی گیرنده‌های آن افزایش داده‌اند که ممکن است منجر به افزایش اضطراب و رفتارهای شبه افسردگی شود. مطالعات به وضوح نقش بی نظمی در سیستم گلوتامات را در بیماری‌های وابسته به جنس نشان می‌دهند (۳۶).

داده‌های کمی که در دسترس است، نشان می‌دهد که زنان گلوتامات را در مقایسه با مردان افزایش داده‌اند که این می‌تواند در برخی موارد آسیب پذیری را افزایش و در موارد دیگر محافظت کننده باشد. برای رسیدن به این هدف، مطالعات پیش بالینی بیشتری با هدف تعیین تفاوت های جنسیتی ضروری است. از آنجایی که اکثر کارهای پیش بالینی فقط بر روی جوندگان انجام شده است بررسی بیشتر چگونگی فعالیت و اختلال در عملکرد گلوتامات می‌تواند منجر به راه‌های جدیدی برای توسعه‌ی درمان بیماری‌های دستگاه عصبی شود (۳۷).

تأثیر جنسیت بر استرس در سیستم عصبی

پاسخ به استرس، یک فرآیند پیچیده است که به طور قابل‌توجهی تحت تأثیر جنسیت قرار دارد. سیستم هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال (HPA)، به‌عنوان محور اصلی تنظیم استرس، فعالیت متفاوتی در زنان و مردان دارد. زنان معمولاً فعالیت محور HPA بیشتری نشان می‌دهند که با سطوح بالاتر گلوکوکورتیکوئیدها و افزایش حساسیت به استرس مزمن همراه است. این افزایش فعالیت می‌تواند علت بروز بیشتر اختلالات مرتبط با استرس در زنان، مانند اختلال اضطراب فراگیر و اختلال استرس پس از سانحه (PTSD)، باشد (۳۹، ۳۸).

تأثیر هورمون‌های جنسی در تنظیم پاسخ‌های استرسی نیز حائز اهمیت است. استروژن می‌تواند فعالیت محور HPA را افزایش دهد، در حالی که تستوسترون به کاهش پاسخ‌های استرسی کمک می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که استروژن از طریق تنظیم گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی، باعث افزایش پاسخ‌های التهابی و حساسیت بیشتر زنان به استرس مزمن می‌شود. از سوی دیگر، تستوسترون به‌واسطه مهار فعالیت نورآدرنالین و کورتیزول، اثرات محافظتی در برابر استرس حاد در مردان دارد (۴۱، ۴۰).

تأثیر جنسیت بر اختلالات خواب در سیستم عصبی

اختلالات خواب به‌طور قابل‌توجهی تحت تأثیر جنسیت قرار دارند و این تفاوت‌ها با تغییرات هورمونی، چرخه شبانه‌روزی و ساختارهای مغزی مرتبط هستند. زنان در مراحل مختلف زندگی، از جمله بارداری، یائسگی و چرخه قاعدگی، به دلیل نوسانات هورمونی، بیشتر در معرض بی‌خوابی و اختلالات خواب قرار دارند. به‌ویژه، کاهش استروژن در دوران یائسگی می‌تواند منجر به اختلال در ریتم شبانه‌روزی و کاهش کیفیت خواب شود (۴۳، ۴۲).

در مردان، آپنه خواب انسدادی (OSA) شایع‌تر است و این موضوع به ویژگی‌های فیزیکی و تغییرات در تنظیم عضلات تنفسی مرتبط است. مطالعات نشان داده‌اند که تستوسترون می‌تواند باعث کاهش کیفیت خواب و افزایش خطر آپنه خواب شود. همچنین، تفاوت‌های ساختاری در هیپوتالاموس، که مسئول تنظیم چرخه‌های خواب و بیداری است، نقش مهمی در تفاوت‌های جنسیتی در اختلالات خواب ایفاء می‌کند (۴۴).

پارکینسون

پارکینسون عمدتاً بر سلول‌های دوپامینرژیک مغزی تأثیر می گذارد. پارکینسون به طور معمول افراد بالای ۶۵ سال را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۴۵). از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک منجر به لرزش، اختلال در تکلم وحافظه می‌شود. به نظر می‌رسد

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

زیر مجموعه‌ای از بیماران الگوی ارثی اتوزوم غالب را دنبال می کنند، اگرچه در اکثر موارد الگوی ارثی قابل تشخیص نیست (۴۶).

در مردان نسبت به زنان ۲ برابر بیشتر پارکینسون تشخیص داده شده است (۷). تأثیر محافظتی استروژن ممکن است باعث بهبود نسبی زنان در مرحله پیش بالینی بیماری شود. اگرچه استروژن ممکن است علائم پارکینسون را به تاخیر بیندازد، اما تفاوت محسوسی در پیشرفت این بیماری در زنان و مردان وجود ندارد. تحقیقات در مورد تفاوت‌های جنسیتی و نقش محافظتی استروژن در بیماری پارکینسون همچنان مبهم است. ویژگی‌های فنوتیپی این بیماری از نظر جنسی دو شکلی است، زیرا زنان در شروع علائم معمولا مسن تر از مردان هستند و غالباً دارای سیر کندتر بیماری هستند (۴۷). همچنین ژن اختصاصی کروموزوم Y یعنی SRY با بیان در نورون‌های مردان، سنتز دوپامین و متابولیسم مرتبط با آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد. بنابراین پیشنهاد شده است که ویژگی‌های ذاتی مرتبط با بیان ژن SRY، مردان را مستعد اختلالات مرتبط با ناهنجاری‌های دوپامینرژیک در پارکینسون یا اسکیزوفرنی کند. تفاوت‌های مرتبط با جنسیت در مدل‌های حیوانی پارکینسون نیز مشاهده شد. همچنین از دست دادن نورون‌های دوپامینرژیک و کاهش سطح دوپامین در جسم مخطط مردان بیشتر رخ می‌دهد (۴۸). همچنین سلول‌های کشت شده زنانه، برای مدت طولانی‌تری زنده می‌مانند درحالی که اتوفاژی و مرگ سلولی در سلول‌های مردانه بیشتر است. همچنین در زنان نسبت به مردان بهبود عملکرد میتوکندریایی و فعالیت زنجیره انتقال الکترون و کاهش استرس اکسیداتیو گزارش شد (۴۹).

مشخص شده است که رگ زایی با واسطه‌ی فاکتور رشد آندوتلیال پس از فعال شدن گیرنده‌ی استروژن مغز افزایش می‌یابد و توسط استرادیول تنظیم می‌شود. شواهد پیش بالینی نشان داده است که استروژن‌ها، نوروتوکسین‌ها را در جسم سیاه موش‌های ماده کاهش داده و در جلوگیری از مرگ نورون‌های جسم سیاه مؤثر هستند. برخلاف عملکرد استروژن در زنان، تجویز استروژن در مردان، اثر سو در نورون‌های مغزی دارد. بنابراین تیمار با استروژن پاسخ‌های متفاوتی را ایجاد می‌کند (۵۰).

تفاوت در بروز پارکینسون در بین دو جنس ممکن است ناشی از تمایزات اساسی در مردان و زنان بالغ در ترکیب و واکنش سیستم نورون‌های جسم سیاه در مغز میانی باشد که توسط نورون‌های دوپامینرژیک ایجاد می‌شود. بیماری پارکینسون با مرگ نورون‌های دوپامینرژیک در این ناحیه مشخص می‌شود (۵۱). تفاوت‌های ژنتیکی، هورمونی، بیوشیمیایی، نوروآندوکرینی و مولکولی در مردان و زنان منجر به ایجاد محافظت عصبی یا افزایش تمایل به تخریب عصبی در بیماری پارکینسون شود. از این رو ضروری است که بینشی کامل از هر یک از این جنبه‌ها به دست آوریم تا استراتژی‌های درمانی جدید برای درمان بیماری پارکینسون به صورت جداگانه برای هر دو جنس طراحی شود (شکل ۲) (۵۲).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED



شکل ۲- فاکتورهای متمایز کننده بیماری پارکینسون با توجه به جنسیت (٥٤)

آلزایمر

آلزایمر یا بیماری فراموشی، نوعی اختلال مغزی با تضعیف تدریجی است که عملکردها و توانایی‌های ذهنی فرد بیمار تحلیل می‌رود. در آلزایمر به طور معمول ابتدا اختلال حافظه به وقایع اخیر رخ می‌دهد و متاسفانه یک علت یا درمان مناسب در دسترس نیست (۵۴). شواهد جمع‌آوری شده این فرضیه را تأیید می‌کند که استرس اکسیداتیو تولید شده توسط مکانیسم‌های مختلف ممکن است از جمله عوامل اصلی تقویت کننده‌ی تخریب عصبی باشند (۵۵). تجمع پلاک‌های آمیلوئیدی یکی از عوامل شناخته شده‌ی ایجاد آلزایمر است که در تمام قسمت‌های مغزی این بیماران یافت می‌شود و در محیط‌های آزمایشگاهی نیز از آمیلوئید بتا برای القاء آلزایمر در موش‌ها استفاده می‌شود (۵۶). در آلزایمر، اختلال در تنظیم سد خونی-مغزی منجر به جداشدن عروق عصبی و به دنبال آن هیپوپرفیوژن مغزی، هیپوکسی و التهاب می‌شود (۵۷).

در آمریکا بیش از دو سوم افرادی که مبتلا به آلزایمر تشخیص داده می‌شوند، زنان هستند که این اتفاق می‌تواند ناشی از افزایش بروز آلزایمر در زنان در مقایسه با مردان باشد. زنان در سنین پیری، بروز آلزایمر بالاتری دارند. چندین دلیل بیولوژیکی و اجتماعی برای توضیح شیوع آلزایمر در زنان پیشنهاد شده است، از جمله اینکه زنان بیشتر از مردان عمر می‌کنند و سن بالاتر بزرگترین عامل خطر برای آلزایمر است. از سوی دیگر مردانی که عمر بیشتری دارند احتمالا از نظر قلبی عروقی سالم‌تر می‌باشند و در نتیجه خطر ابتلاء به زوال عقل کمتری در آن‌ها نسبت به زنان هم سن وجود دارد (۳).

تحقیقات اخیر نشان می‌دهد که زنان با داشتن آلل آپولیپوپروتئین که خطر ابتلاء به آلزایمر را ۱۵ درصد افزایش می

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

دهد، احتمال بیشتری به ابتلا به آلزایمر دارند (۵۸). همچنین، چاقی با تأثیر بیشتر در زنان سبب واکنش‌های التهابی بزرگتر، نسبت به مردان می‌شود و منجر به اختلال بیشتر در سد خونی - مغزی می‌شود (۵۹). استروژن‌ها دارای طیف وسیعی از اقدامات مفید در مغز و سایر بافت‌ها هستند که کاهش آن‌ها، خطر ابتلاء به آلزایمر را افزایش می‌دهد. بر همین اساس برخی تحقیقات نشان می‌دهد، که کاهش استروژن در بزرگسالی در زنان با افزایش خطر ابتلا به آلزایمر مرتبط است (۶۰). مطالعه‌ی آزمایشگاهی نیز نشان می‌دهد، استروژن کنترل شده، بیان ناقل گلوکز سد خونی مغزی را تنظیم کرده و می‌تواند بر انتقال گلوکز به مغز تأثیر بگذارد. در زنان به دنبال یائسگی انتقال گلوکز به مغز و در نتیجه متابولیسم گلوکز مغز دچار مشکل می‌شود. همچنین مطالعات پیش بالینی نشان داده است که استروژن تولید گونه‌های فعال اکسیژن را کاهش داده و در نتیجه با کاهش بیان انواع پروتئین‌ها و اختلال در سد خونی-مغزی مقابله می‌کند (۶۱).

آلزایمر با کاهش خلق و خو و میل جنسی همراه است. مشاهدات نشان می‌دهد به موازات کاهش استروژن در زنان، کاهش تستوسترون در مردان نیز باعث ایجاد آلزایمر می‌شود. داده‌های آزمایشگاهی نیز رابطه‌ی کاهش تستوسترون و خطر ابتلاء به آلزایمر را حداقل قبل از تشخیص بالینی زوال عقل آشکار ساخت. به نظر می‌رسد این موضوع، به جنسیت ارتباط دارد زیرا سطوح تستوسترون افراد مبتلا به آلزایمر تفاوت معنی‌داری با افراد سالم نداشت (۶۲).

مردان و زنان تفاوت‌هایی در ابتلاء و پیشرفت بیماری آلزایمر نشان می‌دهند. عوامل زمینه ساز تفاوت‌های جنسیتی در آلزایمر به خوبی شناخته نشده‌اند. در زنان رویدادهایی که سبب استروژن پایین در طول زندگی می‌شود، عموماً با افزایش خطر ابتلاء به بیماری آلزایمر همراه هستند. اما در مردان کاهش استروژن با خطر ابتلاء به آلزایمر مرتبط نیست. در عوض کاهش تستوسترون مرتبط با سن در پلاسما و مغز، آسیب بیشتری را در برابر آلزایمر احتمال می‌دهد. آندروژن‌ها محافظت عصبی در مغز بزرگسالان اعمال می کنند که عملکرد عصبی را بهبود می‌بخشند (۶۳). هورمون‌های جنسی ممکن است از طریق مکانیسم‌های مختص به خود سبب ایجاد تفاوت‌های جنسی در آلزایمر شوند. تفاوت‌های رشدی و فیزیولوژی به طور قابل توجهی سبب تفاوت‌هایی در آسیب‌پذیری، پیشرفت بیماری می‌شود. درک نقش تفاوت‌های جنسی نه تنها برای شناسایی افراد در معرض خطر، بلکه برای توسعه پیشگیری و مداخلات درمانی ضروری است (۶۴).

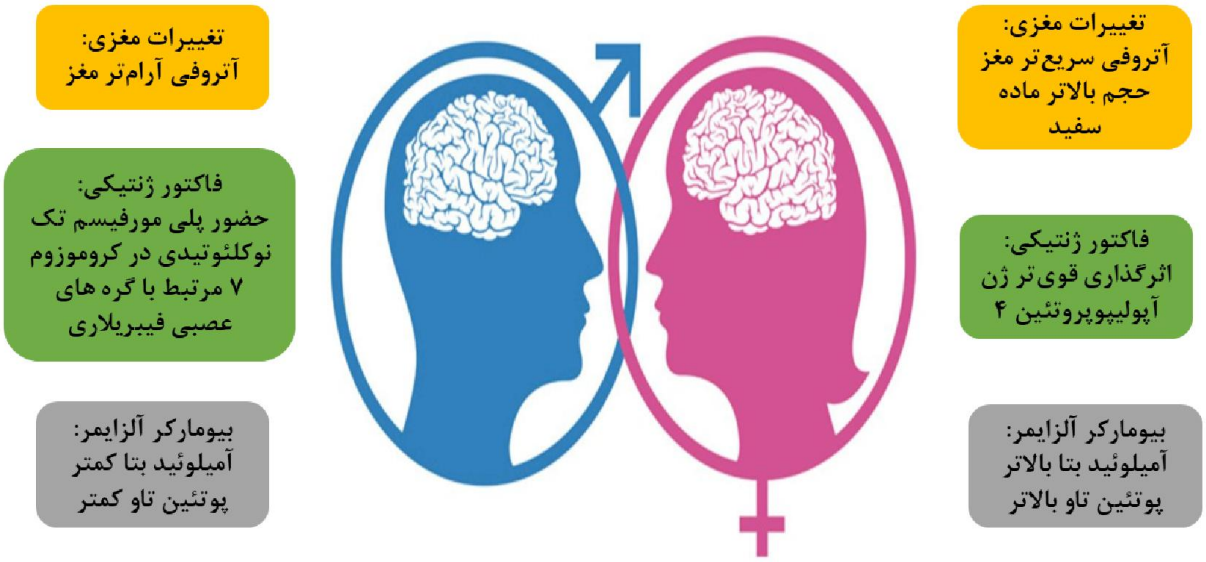
همان‌طور که تفاوت‌های جنسی در بیماران مبتلا به آلزایمر مشاهده می‌شود، تفاوت‌های جنسی در فنوتیپ‌های آلزایمر در مدل‌های موشی این بیماری نیز مشاهده می‌شود (۶۵). مشخص شد که اختلالات در حافظه فضایی در موش‌های ماده زودتر از موش‌های نر ظاهر می‌شود. علاوه بر این موش‌های ماده به دنبال بیان بیش از حد فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین، در مقایسه با نرها، نقص بیشتری در عملکرد شناختی نشان می‌دهند. در مدل دیگری از آلزایمر، موش‌های ماده سطح بیشتری از پروتئین آمیلوئید بتا و سیتوکاین‌های التهابی را در مقایسه با موش‌های جهش یافته نر نشان می‌دهند (۶۶).

کاهش یادگیری و تشکیل پلاک آمیلوئیدی از جمله علائم آلزایمر است که دراثر اختلال در سیستم مربوط به گلوتامات رخ می‌دهد. این نشان می‌دهد که گلوتامات و به ویژه گیرنده‌های گلوتامات ممکن است در پاتوژنز آلزایمر دخیل باشند. تفاوت‌های جنسی در رشد آلزایمر می‌تواند به دلیل سیستم مربوط به گلوتامات با هورمون‌های جنسی نیز باشد (شکل ۳) (۶۷)

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED



شکل ۳- خلاصه‌ای از اثرات آلزایمر در سطوح مغزی، ژنتیکی و بیوشیمیایی با توجه به تفاوت جنسیتی (۶۷)

مالتیپل اسکلروزیس

بیماری مالتیپل اسکلروزیس (MS) ناشی از فعل و انفعالات ژن و محیط، رژیم غذایی، نورخورشید، عفونت‌ها و ژنتیک می‌باشد (۶۹). علی رغم پیشرفت‌های امیدوارکننده در درک بیماری‌های نوین جزئیات دقیق در مورد فرآیندهای التهابی همچنان در دسترس نیست. MS یک بیماری التهابی از بین برنده سیستم‌های عصبی مرکزی به خصوص در بزرگسالان است که سبب بی‌حسی و از دست دادن بینایی می‌شود. در تعاریف اولیه بیماری MS به عنوان بیماری که در آن التهاب اطراف رگ‌های خونی و آسیب به میلین دیده می‌شود توصیف می‌شد (۷۰).

ثابت شده است که زنان بیشتر تحت تأثیر برخی از بیماری‌های خود ایمنی قرار می‌گیرند. تفاوت در ترکیب کروموزومی، اندام‌های تولید مثل و هورمون‌های جنسی در پاسخ‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های خارجی و خودی تأثیر می‌گذارند، که در زنان منجر به پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر می‌شود؛ به عنوان مثال باعث اقزایش فعالیت لنفوسیت T و تولید آنتی بادی‌های بیشتر می‌شود. این نه تنها باعث کنترل بهتر عفونت‌ها در زنان شده، بلکه باعث بروز بیشتر بیماری‌های خودایمنی در آن‌ها، از جمله بیماری‌هایی که بر سیستم عصبی مرکزی تأثیر می‌گذارند، می‌شود (۷۱). نشان داده شده است که مردان ممکن است نسبت به زنان کمتر مستعد MS باشند. این می‌تواند مربوط به اثرات محافظتی تستوسترون یا ژن‌های کروموزوم Y باشد که حساسیت را کاهش می‌دهد (۷۲). میانگین سنی ابتلا به MS، ۳۰ سال است و ۲۵ سال پس از تشخیص بیماری تقریبا ۵۰ درصد افراد بیمار، ویلچر نشین می‌شوند.

زنان تقریباً سه برابر بیشتر از مردان سطح شدیدتری از این بیماری را نشان می‌دهند، که نشان می‌دهد جنسیت به یکی از عوامل خطرساز اصلی برای ابتلاء به MS تبدیل شده است. علاوه براین،

CCBY-NC.4.0 DEED

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]
[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

در دوران بلوغ، زنان در مقایسه با مردان به احتمال بیشتری به MS مبتلا می‌شوند (۷۳).

یک مشاهده جالب که از مقایسه مطالعات اپیدمیولوژیک (همه گیری) در چندین دهه به دست آمده این است که به نظر می‌رسد بروز بیماری MS در زنان نسبت به مردان در حال افزایش است که این امر با گذشت زمان منجر به افزایش نسبت جنسیتی مبتلایان می‌شود. یک مطالعه گسترده ۶۰ ساله (۲۰۰۹-۱۹۵۰) در دانمارک نشان می‌دهد که بروز MS در زنان ۱۱۴درصد افزایش یافته، در حالی که در مردان تنها ۳۰ درصد افزایش یافته است. مطالعات گروهی متعددی نیز نشان داده است که نسبت زنان به مردان مبتلا به MS در نیمه دوم قرن بیستم افزایش یافته است .در حال حاضر به نظر می‌رسد که این پدیده احتمالاً در مکان‌های جغرافیایی با شیوع بالا تثبیت شده است (۷۲). برخلاف اینکه بروز، شیوع، فعالیت التهابی و عودهای بیماری MS ، غالبیت را در زنان نشان می‌دهد، به نظر نمی‌رسد انحطاط سیستم عصبی در زنان، بارزتر باشد. به عنوان مثال در مطالعه‌ای نشان داده شد که به طور کلی بیماران مرد در مقایسه با زنان، پس از شروع بیماری سریعتر به نقاط عطف ناتوانی جسمی می‌رسند (۷۴). گزارشات دیگر نیز نشان داد که مردان با فنوتیپ بیماری شدیدتری همراه هستند، که این موضوع با ناتوانی سریع تر و پیشرفت سریع تر بیماری در مردان قابل تأیید است. علاوه بر افزایش ناتوانی، پارامترهای عصبی مانند آتروفی موضعی مغز و اختلال عملکرد شناختی می‌توانند اقدامات جایگزینی مناسبی برای اثبات تخریب عصبی در بیماران MS ارائه دهند. در اینجا نیز به نظر می‌رسد که مردان بیمار وضعیت بدتری دارند (۷۵). به عنوان مثال، یک مطالعه جدید نشان داد که مردان دارای بیماری MS در مقایسه با زنان بیمار، نمرات پایین‌تری را در چندین آزمون شناختی از قبیل سن، تحصیلات و شدت بیماری کسب کردند. با تأیید نتایج بالینی یک مطالعه اخیر در مقایسه گروه کنترل همسان با جنس، حجم‌های کوچک تر مغز را در چندین ساختار ماده خاکستری عمیق در بیماران مرد نسبت به بیماران زن در گروه‌های کنترلی نشان داد. اما اثرات محافظتی درمان با آندروژن در بیماری MS به خوبی مشخص نشده است (۷۶). در یک مطالعه مشخص شد که مردان مبتلا به اختلالات هویت جنسی که تحت تغییر جنسیت از مرد به زن قرار گرفته بودند، در مقایسه با زنانی که تحت تغییر جنسیت از زن به مرد بودند میزان ابتلاء به MS در آن‌ها افزایش یافت؛ این موضوع دلالت بر اثر تستوسترون و بروز MS داشت. تستوسترون اثرات محافظتی در فازهای اولیه‌ی MS دارد اما اگر در فاز مزمن بیماری استفاده شود، می‌تواند اثرات زیان باری روی سلول‌های عصبی داشته باشد که این مورد در بیماران مرد MS مشاهده شده است (۷۳). در مجموع، هورمون‌های جنسی اثرات پیچیده‌ی مستقیم و غیرمستقیم بر عملکرد سلول‌های ایمنی دارند که احتمالاً در جهت گیری جنسی در بروز بیماری‌های خودایمنی دستگاه عصبی مرکزی نقش دارد (۷۷).

در یک مطالعه حیوانی، موش‌های نر با بیماری ژنتیکی دستگاه عصبی مرکزی در مقایسه با موش‌های بیمار ماده، بدون توجه به پس‌زمینه ژنتیکی سیستم ایمنی، شدت بیماری MS بیشتر و تخریب عصبی بارزتری را نشان دادند. این فنوتیپ همچنین با افزایش بیان ژن Tlr7 مرتبط با X در نورون‌های XY در مقایسه با نورون های XX ارتباط داشت (۷۸). مطالعه دیگری نشان داد که موش‌های نر در مقایسه با موش‌های ماده، اختلال در میلین سازی جسم پینه‌ای داشتند (۷۹).

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

این یافته‌ها نشان می‌دهد که فعل و انفعالات بین التهاب و تخریب عصبی می‌تواند بسیار پیچیده باشد و اینکه جنسیت می تواند اثرات متفاوت و حتی متضاد بر جنبه‌های مختلف آسیب شناسی اختلالات دستگاه عصبی مرکزی انسان داشته باشد (۸۰). تفاوت جنسی در بروز و شیوع اختلالات التهابی دستگاه عصبی مرکزی از جمله MS آشکارا نشان می‌دهد که بیماران مرد و زن ممکن است در پاسخ به درمان متفاوت باشند یا حتی به روش‌های درمانی متفاوتی نیاز داشته باشند. متأسفانه، تا به امروز اطلاعات کمی در مورد نقش جنسیت در درمان بیماری با توجه به پاسخ به درمان وجود دارد (۸۱).

با تلاش برای توسعه درمان‌های مبتنی بر هورمون در بیماری MS که مثالی از اختلالات التهابی دستگاه عصبی مرکزی است، می‌توان رویکرد درمانی خاصی برای هر جنسیتی نشان داد. به عنوان مثال آزمایش‌های بالینی برای تستوسترون در بیماران مرد مبتلا به MS و استروژن در بیماران زن مبتلا به MS انجام شده است. رویکرد درمان بیماران مرد MS با تستوسترون عمدتاً بر اساس مشاهدات بالینی است، که در آن مردان کمتر در معرض خطر ابتلا به MS هستند؛ آزمایش‌های تجربی در مدل حیوانی MS نشان دهنده پتانسیل درمانی تستوسترون در بیماری‌های دستگاه عصبی مرکزی است (۸۲).

سکته‌ی مغزی

سکته‌ی مغزی که در اثر عدم خون‌رسانی به قسمتی از مغز ایجاد می‌شود، نوعی اختلال نورولوژیک است. تولید رادیکال‌های آزاد یکی از علائم رایج در سکته مغزی می‌باشد (۸۳). اگرچه احتمال سکته‌ی مغزی در مردان بیشتر از زنان است اما در زنان شدت سکته‌ی مغزی و مرگ و میر ناشی از آن بیشتر است. به خصوص از سن ۱۹ تا ۳۰ و همچنین از ۴۵ تا ۵۴ احتمال سکته‌ی مغزی در زنان بیشتر است (۸۴). یک توضیح قابل قبول برای افزایش خطر سکته‌ی مغزی در این دوره‌های زمانی، تغییر در وضعیت استروژن است. در دوران بارداری، جفت استروژن فراوانی می‌سازد که پس از زایمان مقدار این هورمون کاهش پیدا می‌کند. این تغییرات سریع، احتمال بروز سکته‌ی مغزی را افزایش می‌دهد (۸۵). در بازه‌ی زمانی دوم نیز علت تغییرات استروژن، یائسگی است که همراه با علائمی مانند گرگرفتگی و تعریق می‌باشد. حتی در جمعیت‌های نوزادان، زمانی که تفاوت‌های حداقلی در سطح هورمون‌ها بین دو جنس وجود دارد، به نظر می‌رسد که مردان دارای فنوتیپ «حساس به ایسکمی» هستند. تا سن ۴۵ سالگی نیز مردان بیشتر از زنان در معرض خطر سکته‌ی مغزی هستند. مطالعات پیش بالینی نیز نشان داده‌اند که در موش‌های ماده‌ی جوان، سکته مغزی کمتر و جریان خون مغزی بهتری نسبت به نرهای هم سن دارند (۸۶).

تحقیقات در مورد مکانیسم‌های مرگ سلولی، محققان را به این باور رسانده است که فرآیند مرگ سلولی از طریق آپوپتوز به طور متفاوت در سلول‌های زنان و مردان فعال می‌شود (۸۷). گرچه مرگ سلولی پس از سکته مغزی در هر دو جنس اتفاق می‌افتد، پاسخ به آسیب نیز در هر دو جنس متفاوت است. تصور می‌شود که مرگ سلولی ایسکمیک عمدتاً توسط مکانیسم‌های واسطه کاسپاز در زنان و مکانیسم‌های مستقل از کاسپاز در مردان رخ می دهد (۸۸). شواهد جدید نشان می‌دهد که کاسپازها ممکن است باعث آسیب بیشتری در مغز زن پس از یک سکته‌ی مغزی شوند اگرچه این مسیر به وضوح می‌تواند در هر دو جنس رخ دهد. بهترین شواهد برای حساسیت ذاتی ماده‌ها به مرگ سلولی با واسطه کاسپاز با مطالعه نوعی مهارکننده انتخابی پان کاسپاز (Pan-caspase inhibitor)، که منجر به مهار کاسپاز و آپوپتوز

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

می‌گردد، بدست آمده است که در موش‌های ماده بالغ پس از آسیب ایسکمیک نقش محافظت کننده عصبی داشت، اما در نرها تأثیری نشان نداد (۸۹). همچنین، نورون‌های مشتق‌شده از موش ماده آزادسازی اولیه سیتوکروم از میتوکندری و فعال‌سازی آبشار کاسپاز و تکه تکه‌شدن DNA الیگونوکلئوزومی را نشان دادند که همگی با مرگ سلولی اولیه با واسطه کاسپاز مطابقت داشتند. در نورون‌های مشتق شده از موش نر با فعال سازی مسیر پلی (آدنوزین دی‌فسفات-ریبوز) پلیمراز-۱/ فاکتور القاکننده آپوپتوز (PARP-1/AIF) و مسیرهای مرگ سلولی با واسطه غیرکاسپاز مشاهده شد (۹۰).

شکل جدیدی از مرگ سلولی که اخیراً توسط محققان سکته مغزی مورد مطالعه قرار گرفته، اتوفاژی است. جالب اینجاست که در کشت‌های عصبی خاص جنسی که با محرومیت از مواد مغذی به چالش کشیده می‌شوند، نورون‌های مشتق شده از مردان به آسانی دچار اتوفاژی شده و می‌میرند. در حالی که نورون‌های مشتق شده از زنان، اسیدهای چرب و تری‌گلیسرید را انباشته می‌کنند، قطرات چربی تشکیل می‌دهند و مدت بیشتری زنده می‌مانند. نکته مهم این است که مهارکننده‌های اتوفاژیک ترجیحاً از نورون‌های مشتق شده از مردان محافظت می‌کنند. اگرچه هنوز مشخص نیست که آیا این تفاوت‌های جنسی در داخل بدن نیز دیده می‌شوند یا خیر. بنابراین، تفاوت‌های جنسی نه تنها در مسیرهای PARP-1 یا کاسپاز، بلکه در مکانیسم‌های مختلف مرگ سلولی نیز وجود دارد (۹۱).

اثرات هورمون‌های استروئیدی جنسی بر سکته مغزی با مطالعات حیوانی به بهترین شکل نشان داده شده است. احتمال سکته مغزی در موش‌های ماده‌ای که تخمدان آن‌ها برداشته شد در مقایسه با موش‌های ماده با عملکرد تخمدان دست نخورده بالاتر بود. درمان با استروژن در اکثر مدل‌های حیوانی، اندازه سکته مغزی را کاهش می‌دهد (۹۲). اخیراً نقش تستوسترون در حساسیت ایسکمیک بررسی شده است. از نظر بالینی، افزایش تستوسترون درون زا با افزایش خطر سکته مغزی در پسران جوان برخلاف دختران جوان مرتبط است (۹۳). در حیوانات، دوزهای پایین تستوسترون تجویز شده به اخته‌ها، سکته مغزی را کاهش داد، در حالی که دوزهای بالاتر سکته مغزی را تشدید کرد. در زنان نیز، عدم وجود آروماتاز، آنزیمی که آندروژن‌ها را به استروژن تبدیل می‌کند، باعث افزایش سکته مغزی می‌شود (۹۴). تغییرات پیچیده هورمونی و وابسته به جنس در طول زندگی، مستلزم توجه کامل در توسعه‌ی درمان‌های سکته‌ی مغزی است. دستکاری هورمون‌ها به تنهایی، در بهبود نتایج سکته‌ی مغزی در انسان ناکارآمد است، بنابراین جنسیت به عنوان یک متغیر بیولوژیکی در مطالعات حیوانی باید گنجانده شود تا زمینه‌ای برای تحقیق بیشتر برای درمان بیماران سکته مغزی باشد (۹۵).

نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه تأیید می‌کند که جنسیت نقش تعیین‌کننده‌ای در بروز، پیشرفت و پاسخ به درمان بیماری‌های دستگاه عصبی دارد. شواهد نشان می‌دهد که تفاوت‌های ساختاری مغز، تعاملات هورمونی و مسیرهای سیگنالینگ عصبی در دو جنس متفاوت بوده و این تفاوت‌ها بر شدت و پیشرفت بیماری‌های عصبی تأثیر می‌گذارند. به‌طور کلی، زنان در برابر برخی بیماری‌های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و MS آسیب‌پذیرتر هستند، در حالی که مردان بیشتر مستعد ابتلاء به پارکینسون و سکته مغزی هستند. این تفاوت‌ها به عوامل متعددی مانند تنظیم هورمونی، فعالیت التهابی، استرس اکسیداتیو و تفاوت‌های ژنتیکی وابسته به کروموزوم‌های جنسی مرتبط است.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

هورمون‌های جنسی نقش دوگانه‌ای در تنظیم عملکرد عصبی دارند؛ استروژن دارای اثرات محافظتی بر نورون‌ها، کاهش استرس اکسیداتیو و افزایش انعطاف‌پذیری سیناپسی است، در حالی که تستوسترون می‌تواند بسته به شرایط، اثرات محافظتی یا مخرب بر سیستم عصبی داشته باشد. به‌عنوان مثال، تستوسترون ممکن است از پیشرفت MS جلوگیری کند اما در مراحل مزمن این بیماری می‌تواند اثرات زیانباری داشته باشد. از سوی دیگر، مسیرهای مولکولی مانند محور HPA، سیستم ایمنی، مسیرهای وابسته به کاسپاز و PARP-1/AIF در تنظیم پاسخ‌های جنسیتی به بیماری‌های عصبی نقش مهمی دارند.

عدم توجه کافی به تفاوت‌های جنسیتی در مطالعات پیش‌بالینی و بالینی می‌تواند منجر به ناکارآمدی برخی درمان‌ها شود. بسیاری از تحقیقات دارویی و درمانی عمدتاً روی مدل‌های حیوانی نر انجام شده‌اند که ممکن است منجر به نتایج غیرقابل تعمیم به زنان شود. درمان‌هایی مانند هورمون‌درمانی هدفمند، به‌ویژه در MS و آلزایمر، می‌توانند نتایج بالینی را بهبود بخشند. در نهایت، درک عمیق‌تر مکانیسم‌های وابسته به جنسیت در بیماری‌های عصبی نه‌تنها به توسعه درمان‌های مؤثرتر کمک خواهد کرد، بلکه می‌تواند راه را برای ارتقای کیفیت زندگی بیماران و کاهش بار اقتصادی این بیماری‌ها هموار سازد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان بدینوسیله از تمامی افرادی که در دانشگاه محقق اردبیلی در انجام این تحقیق یاری کردند تشکر می‌کنند.

تعارض در منافع: نویسندگان مقاله، هیچ‌گونه تعارض منافعی را گزارش نمی‌کنند.

حمایت مالی: این مطالعه فاقد حامی مالی می‌باشد.

ملاحظات اخلاقی (کداخلاق): در مطالعه حاضر شرکت کننده انسانی یا حیوانی وجود نداشته است. با توجه به نوع مطالعه، کد اخلاق نیز وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان:

طراحی ایده: آرش عبدالملکی

روش کار: میلاد سلوکی، لیلا تقی‌زاده مومن

جمع‌آوری داده‌ها: میلاد سلوکی، لیلا تقی‌زاده مومن

تجزیه و تحلیل داده‌ها: میلاد سلوکی

نظارت: آرش عبدالملکی، فریبا محمودی

مدیریت پروژه: آرش عبدالملکی، فریبا محمودی

نگارش پیش نویس مقاله: میلاد سلوکی

نگارش – بررسی و ویرایش: لیلا تقی‌زاده مومن

References

1. Becker JB, Koob GF. Sex differences in animal models: focus on addiction. *Pharmacological Reviews* 2016; 68(2): 242-63.

2. McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, Vries DGJ. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *Journal of Neuroscience* 2012; 32(7): 2241-7.

3. Ferretti MT, Iulita MF, Cavedo E, Chiesa PA, Dimech AS, Chadha AS, et al. Sex differences in Alzheimer disease—the gateway to precision

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

medicine. *Nature Reviews Neurology* 2018; 14(8): 457-69.

4. Kalinski AL, Yoon C, Huffman LD, DunckerPC, Kohen R, Passino R, et al. Analysis of the immune response to sciatic nerve injury identifies efferocytosis as a key mechanism of nerve debridement. *Elife* 2020; 9: e60223.

5. Qian C, Yuan C, Li C, Liua H, Wang X. Multifunctional nano-enabled delivery systems in Alzheimer's disease management. *Biomaterials Science* 2020; 8: 5538-54.

6. Dion-Albert L, Binder LB, Daigle B, Hong-Minh A, Lebel M, Menard C. Sex differences in the blood-brain barrier: implications for mental health. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2022; 65: 100989.

7. Jurado-Coronel JC, Cabezas R, Rodríguez MFA, Echeverria V, García-Segura LM, Barreto GE. Sex differences in Parkinson's disease: features on clinical symptoms, treatment outcome, sexual hormones and genetics. *Frontiers in Neuroendocrin_ ology* 2018; 50: 18-30.

8. Reynolds HR, Merz CNB, Berry C, Samuel R, Saw J, Smilowitz NR, et al. Coronary Arterial Function and Disease in Women with No Obstructive Coronary Arteries. *Circulation Research* 2022; 130(4): 529-51.

9. Koduri S, Keep RF, Hua Y, Chaudhary N, Pandey AS, Xi G. The Two Faces of Estrogen in Experimental Hemorrhagic Stroke. *Translational Stroke Research* 2021; 13(3): 362-63.

10. Soluki M, Mahmoudi F, Abdolmaleki A. Therapeutic Factors in Ischemic Stroke Control. *Shefaye Khatam* 2022; 10(4): 77-91. [Farsi]

11. Zafer D, Aycan N, Ozaydin B, Kemanli P, Ferrazzano P, Levine JE, et al. Sex differences in hippocampal memory and learning following neonatal brain injury: is there a role for estrogen receptor-α? *Neuroendocrinology* 2019; 109(3): 249-56.

12. Sohrabji F. Estrogen-IGF-1 interactions in neuroprotection: ischemic stroke as a case study. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2015; 36: 1-14.

13. Schumacher M, Hussain R, Gago N, Oudinet JP, Mattern C, Ghoumari AM. Progesterone synthesis in the nervous system: implications for myelination and myelin repair. *Frontiers in neuroscience* 2012; 6: 10.

14. Lee CS, Leong KW. Advances in microphysiological blood-brain barrier (BBB) models towards drug delivery. *Current Opinion in Biotechnology* 2020; 66: 78-87.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

15. Fels JA. Manfredi G. Sex differences in ischemia/reperfusion injury: the role of mitochondrial permeability transition. *Neurochemical research* 2019; 44(10): 2336-45.

16. Rexrode K. Sex differences in sex hormones, carotid atherosclerosis, and stroke. *Am Heart Assoc* 2018; 17-9.

17. Mir FR, Rivarola MA. Sex Differences in Anxiety and Depression: What Can (and Cannot) Preclinical Studies Tell Us? *Sexes* 2022; 3(1): 141-63.

18. Quitkin FM, Stewart JW, McGrath PJ, Taylor BP, Tisminetzky MS, Petkova E, et al. Are there differences between women's and men's antidepressant responses? *American Journal of Psychiatry* 2002; 159(11): 1848-54.

19. Becker JB, Koob GF. Sex Differences in Animal Models: Focus on Addiction. *Pharmacol Rev* 2016; 68(2): 242-63.

20. Bangasser DA, Cuarenta A. Sex differences in anxiety and depression: circuits and mechanisms. *Nature Reviews Neuroscience* 2021; 22(11): 674-84.

21. McCarthy MM, Arnold AP, Ball GF, Blaustein JD, Vries DGJ. Sex differences in the brain: the not so inconvenient truth. *J Neurosci* 2012; 32(7): 2241-47.

22. Hagen SV, Henseling F, Hennesen J, Savel H, Delahaye S, Richert L, et al. Heterogeneous escape from X chromosome inactivation results in sex differences in type I IFN responses at the single human pDC level. *Cell Reports* 2020; 33(10): 108485.

23. Yamazaki W, Tan SL, Taketo T. Role of the X and Y Chromosomes in the Female Germ Cell Line Development in the Mouse (Mus musculus). *Sexual Development* 2022; 16(5-6): 355-64.

24. Colom-Lapetina J, Li AJ, Pelegrina-Perez TC, Shansky RM, et al. Behavioral diversity across classic rodent models is sex-dependent. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2019; 13: 45.

25. Valentino RJ, Reyes B, Bockstaele EV, Bangasser D. Molecular and cellular sex differences at the intersection of stress and arousal. *Neuropharmaco_logy* 2012; 62(1): 13-20.

26. Lukas M, Toth L, Reber SO, Slattery DA, Veenema AH, Neumann ID. The neuropeptide oxytocin facilitates pro-social behavior and prevents social avoidance in rats and mice. *Neuropsychopharmaco_logy* 2011; 36(11): 2159-68.

27. Seney ML, Huo Z, Cahill K, French L, Puralewski R, Zhang J, et al. Opposite molecular signatures of

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

depression in men and women. *Biological Psychiatry* 2018; 84(1): 18-27.

28. Labonté B, Engmann O, Purushothaman I, Menard C, Wang J, Tan C, et al. Sex-specific transcriptional signatures in human depression. *Nature Medicine* 2017; 23(9): 1102-11.

29. Mauvais-Jarvis F, Merz NB, Barnes PJ, Brinton RD, Carrero JJ, DeMeo DL, et al. Sex and gender: modifiers of health, disease, and medicine. *The Lancet* 2020; 396(10250): 565-82.

30. Monteggia LM, Heimer H, Nestler EJ. Meeting report: can we make animal models of human mental illness? *Biological Psychiatry* 2018; 84(7): 542-45.

31. Cagna FD, Fusar-Poli L, Damiani S, Rocchetti M, Giovanna G, Mori A, et al. The role of intranasal oxytocin in anxiety and depressive disorders: a systematic review of randomized controlled trials. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2019; 17(1): 1-11.

32. Carrey N, MacMaster FP, Fogel J, Sparkes S, Waschbusch D, Sullivan S, Schmidt M. Metabolite changes resulting from treatment in children with ADHD: a 1H-MRS study. *Clinical Neuropharma_ cology* 2003; 26(4): 218-21.

33. Carrier N, Kabbaj M. Sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine. *Neurophar_ macology* 2013. 70: 27-34.

34. Leistedt SJJ, Linkowski P, Lanquart JP, Mietus JE, Davis RB, Goldberger AL, et al. Decreased neuroautonomic complexity in men during an acute major depressive episode: analysis of heart rate dynamics. *Translational Psychiatry* 2011; 1(7): e27.

35. Jenkins AK, Paterson C, Wang Y, Hyde TM, Kleinman JE, Law AJ. Neurexin 1 (NRXN1) splice isoform expression during human neocortical development and aging. *Molecular Psychiatry* 2016; 21(5): 701-06.

36. Kokras N, Antoniou K, Polissidis A, Papadopoulou-Daifoti Z. Antidepressants induce regionally discrete, sex-dependent changes in brain's glutamate content. *Neuroscience Letters* 2009; 464(2): 98-102.

37. Borella VCM, Seeman MV, Cordeiro RC, Santos JVD, Souza MRMD, Fernandes ENDS, et al. Gender and estrous cycle influences on behavioral and neurochemical alterations in adult rats neonatally administered ketamine. *Developmental Neurobiology* 2016; 76(5): 519-32.

38. Bangasser DA, Valentino RJ. Sex differences in stress-related psychiatric disorders: neurobiological

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

perspectives. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2014; 35(3): 303-19.

39. McEwen BS. The ever-changing brain: Cellular and molecular mechanisms for the effects of stressful experiences. *Developmental Neurobiology* 2012; 72(6): 878-90.

40. Valentino RJ, Bangasser D, Bockstaele EJV. Sex-biased stress signaling: the corticotropin-releasing factor receptor as a model. *Molecular Pharmacology* 2013; 83(4): 737-45.

41. Handa RJ, Weiser MJ. Gonadal steroid hormones and the hypothalamo–pituitary–adrenal axis. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2014; 35(2): 197-220.

42. Mong JA, Baker FC, Mahoney MM, Paul KN, Schwartz MD, Semba K, et al. Sleep, rhythms, and the endocrine brain: influence of sex and gonadal hormones. *Journal of Neuroscience* 2011; 31(45): 16107-16.

43. Baker FC, Driver HS. Circadian rhythms, sleep, and the menstrual cycle. *Sleep medicine* 2007; 8(6): 613-22.

44. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005; 28(3): 309-14.

45. Salehpour F, Hamblin MR. Photobiomodulation for Parkinson's disease in animal models: A systematic review. *Biomolecules* 2020; 10(4): 610.

46. Jankovic J, Lang AE. Diagnosis and assessment of Parkinson disease and other movement disorders. *Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book* 2021; 310-33.

47. Iwaki H, Blauwendraat C, Leonard HL, Makarious MB, Kim JJ, Liu G, et al. Differences in the presentation and progression of Parkinson's disease by sex. *Movement Disorders* 2021; 36(1): p. 106-117.

48. Tremblay C, Abbasi N, Zeighami Y, Yau Y, Dadar M, Rahayel Sh, et al. Sex effects on brain structure in de novo Parkinson's disease: a multimodal neuroimaging study. *Brain* 2020; 143(10): 3052-66.

49. Tan EK, Chao YX, West A, Chan LL, Poewe W, Jankovic J. Parkinson disease and the immune system—associations, mechanisms and therapeutics. *Nature Reviews Neurology* 2020; 16(6): 303-18.

50. Blauwendraat C, Iwaki H, Makarious MB, Bandres-Ciga S, Leonard HL, Grenn FP, et al. Investigation of

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

autosomal genetic sex differences in Parkinson's disease. *Annals of Neurology* 2021; 90(1): 35-42.

51. Balestrino R, Schapira A. Parkinson disease. *European Journal of Neurology* 2020; 27(1): 27-42.

52. Cerri S, Mus L, Blandini F. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *Journal of Parkinson's Disease* 2019; 9: 501-15.

53. Vaidya B, Dhamija K, Guru P, Sharma SS. Parkinson's disease in women: Mechanisms underlying sex differences. *European Journal of Pharmacology* 2021; 895: 173862.

54. Nicholas LH, Langa KM, Bynum JPW, Hsu JW. Financial presentation of Alzheimer disease and related dementias. *JAMA Internal Medicine* 2021; 181(2): 220-227.

55. Vaillant-Beuchot L, Mary A, Pardossi-Piquard R, Bourgeois A, Lauritzen I, Eysert F, et al. Accumulation of amyloid precursor protein C-terminal fragments triggers mitochondrial structure, function, and mitophagy defects in Alzheimer's disease models and human brains. *Acta Neuropathologica* 2021; 141(1): 39-65.

56. Chang J, Ren Y, Wang R, Li Ch, Wang Y, Chu XP. Transcranial low-level laser therapy for depression and AlzheimerÃ¢ Â Â s disease. *Neuropsychiatry* 2018; 8(2): 477-83.

57. Zhang R, Zhou T, Liu L, Ohulchanskyy TY, Qu J. Dose-effect relationships for PBM in the treatment of Alzheimer's disease. *Journal of Physics D: Applied Physics* 2021; 54(35): 3001

58. Nyarko JNK, Quartey MO, Pennington PR, Heistad RM, Dea D, Poirier J, et al. Profiles of β-amyloid peptides and key secretases in brain autopsy samples differ with sex and APOE ε4 status: impact for risk and progression of Alzheimer disease. *Neuroscience* 2018; 373: 20-36.

59. Buckley RF, Waller M, Masters CL, Dobson A. To what extent does age at death account for sex differences in rates of mortality from Alzheimer disease? *American Journal of Epidemiology* 2019; 188(7): 1213-23.

60. Prokai-Tatrai K. Prokai L. 17β-Estradiol as a neuroprotective agent. *Sex Hormones in Neurodegenerative Processes and Diseases* 2018; 21-39.

61. El Haj M, Boutoleau-Bretonnière C, Gallouj K. The past as seen by women and men with Alzheimer disease: Sex differences in autobiographical memory. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2020; 34(2): 170-174.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

62. Rahman A, Schelbaum E, Hoffman K, Diaz I, Hristov H, Andrews R, et al. Sex-driven modifiers of Alzheimer risk: a multimodality brain imaging study. *Neurology* 2020; 95(2): e166-e78.

63. Sundermann EE, Panizzon MS, Chen X, Andrews M, Galasko D, Banks SJ, et al. Sex differences in Alzheimer's-related Tau biomarkers and a mediating effect of testosterone. *Biology of sex Differences* 2020; 11(1): 1-10.

64. Tensil M, Hessler JB, Gutsmiedl M, Riedl L, et al. Sex differences in neuropsychological test performance in Alzheimer's disease and the influence of the ApoE genotype. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 2018; 32(2): 145-49.

65. Zhu D, Montagne A, Zhao Z. Alzheimer's pathogenic mechanisms and underlying sex difference. *Cellular and Molecular Life Sciences* 2021; 78(11): 4907-20.

66. Mayeda ER. Invited commentary: examining sex/gender differences in risk of Alzheimer disease and related dementias—challenges and future directions. *American Journal of Epidemiology* 2019; 188(7): 1224-27.

67. Tower J, Pomatto LC, Davies KJ. Sex differences in the response to oxidative and proteolytic stress. *Redox Biology* 2020; 31: 101488.

68. Lutshumba J, Wilcock DM, Monson NL, Stowe AM, et al. Sex-based differences in effector cells of the adaptive immune system during Alzheimer's disease and related dementias. *Neurobiology of Disease* 2023; 184: 106202.

69. Bar-Or A, Pender MP, Khanna R, Steinman L, Hartung HP, Maniar T, et al. Epstein–Barr virus in multiple sclerosis: theory and emerging immunotherapies. *Trends in Molecular Medicine* 2020; 26(3): 296-310.

70. Filippi M, Preziosa P, Langdon D, Lassmann H, Paul F, Rovira A, et al. Identifying progression in multiple sclerosis: New perspectives. *Annals of Neurology* 2020; 88(3): 438-52.

71. Stys PK. Myelocortical multiple sclerosis: a new disease subtype? *The Lancet Neurology* 2018; 17(10): 832-34.

72. Koch-Henriksen N, Thygesen LC, Stenager E, Laursen B, Magyari M, et al. Incidence of MS has increased markedly over six decades in Denmark particularly with late onset and in women. *Neurology* 2018; 90(22): e1954-e63.

73 Rotstein DL, Chen H, Wilton AS, Kwong JC, Marrie RA, Gozdyra P, et al. Temporal trends in multiple sclerosis prevalence and incidence in a large population. *Neurology* 2018; 90(16): e1435-e41.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

74. Voskuhl RR. The effect of sex on multiple sclerosis risk and disease progression. *Multiple Sclerosis Journal* 2020; 26(5): 554-60.

75. Umair M, Fazazi MR, Rangachari M. Biological Sex as a Critical Variable in CD4+ Effector T Cell Function in Preclinical Models of Multiple Sclerosis. *Antioxidants & Redox Signaling* 2022; (1-3): 135-49.

76. Krysko KM, Graves JS, Dobson R, Altintas A, Amato MP, Bernard J, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Therapeutic advances in Neurological Disorders* 2020; 13: 1756286420936166.

77. Ryan L, Mill KH. Sex differences regulate immune responses in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *European Journal of Immunology* 2022; 52(1): 24-33.

78. Gilli F, DiSano KD, Pachner AR. SeXX matters in multiple sclerosis. *Frontiers in Neurology* 2020; 11: 616.

79. Magyari M, Sorensen PS. The changing course of multiple sclerosis: rising incidence, change in geographic distribution, disease course, and prognosis. *Current Opinion in Neurology* 2019; 32(3): 320-26.

80. Amezcua L, Rivas E, Joseph S, Zhang J, Liu L. Multiple sclerosis mortality by race/ethnicity, age, sex, and time period in the United States, 1999–2015. *Neuroepidemiology* 2018; 50(1-2): 35-40.

81. Voskuhl RR, Patel K, Paul F, Gold SM, Scheel M, Kuchlinget J, et al. Sex differences in brain atrophy in multiple sclerosis. *Biology of Sex Differences* 2020. 11(1): p. 1-10.

82. Avila M, Bansal A, Culberson J, Peiris AN, et al. The role of sex hormones in multiple sclerosis. *European Neurology* 2018; 80(1-2): 93-99.

83. Howe MD, Furr JW, Munshi Y, Roy-O'Reilly MA, Maniskas ME, Koellhoffer EC, et al. Transforming growth factor-β promotes basement membrane fibrosis, alters perivascular cerebrospinal fluid distribution, and worsens neurological recovery in the aged brain after stroke. *GeroScience* 2019; 41(5): 543-59.

84. Bushnell Ch, McCullough LD, Awad IA, Chireau MV, Fedder WN, Furie KL, et al. Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45(5): 1545-88.

85. Lee J, Lee J, Lee M, Lim JS, Kim JK, Yu KH, et al. Association between Serum Insulin-Like Growth

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

Factor-1 and Neurological Severity in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)* 2021; 17(2): 206.

86. Hsieh YC, Hsieh FI, Chen YR, Hu CJ, Jeng JS, Tang SC, et al. Associations of estradiol levels and genetic polymorphisms of inflammatory genes with the risk of ischemic stroke. *Journal of Biomedical Science* 2017; 24(1): 1-8.

87. Mabley JG, Horváth EM, Murthy KGK, Zsengellér Z, Vaslin A, Benko R, et al. Gender differences in the endotoxin-induced inflammatory and vascular responses: potential role of poly (ADP-ribose) polymerase activation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2005; 315(2): 812-20.

88. Manwani B, McCullough LD. Sexual dimorphism in ischemic stroke: lessons from the laboratory. *Women's Health* 2011; 7(3): 319-39.

89. Kwan P, Pikula A. Ischemic stroke in a transgender woman receiving estrogen therapy. *Canadian Journal of Neurological Sciences* 2019; 46(1): 145-46.

90. Bonkhoff AK, Karch A, Weber R, Wellmann J, Berger K, et al. Female stroke: sex differences in acute treatment and early outcomes of acute ischemic stroke. *Stroke* 2021. 52(2): 406-15.

91. Philips MA, Abramov U, Lilleväli K, Luuk H, Kurrikoff K, Raud S, et al. Myg1-deficient mice display alterations in stress-induced responses and reduction of sex-dependent behavioural differences. *Behavioural Brain Research* 2010; 207(1): 182-95.

92. Spychala MS, Honarpisheh P, McCullough LD. Sex differences in neuroinflammation and neuroprotection in ischemic stroke. *Journal of Neu_roscience Research* 2017; 95(1-2): 462-71.

93. Hu J, Lin JH, Jiménez MC, Manson JE, Hankinson SE, Rexrode KM. Plasma Estradiol and Testosterone Levels and Ischemic Stroke in Postmenopausal Women. *Stroke* 2020; 51(4): 1297-1300.

94. Westberry JM, Trout AL, Wilson ME. Epigenetic regulation of estrogen receptor α gene expression in the mouse cortex during early postnatal development. *Endocrinology* 2010; 151(2): 731-40.

95. Samai AA, Martin-Schild S. Sex differences in predictors of ischemic stroke: current perspectives. *Vascular Health and Risk Management* 2015; 11: 427.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

CCBY-NC.4.0 DEED

The Influence of Gender on Diseases of the Nervous System: A Narrative Review

Milad Soluki[1], Leila Taghizadeh Momen [1], Fariba Mahmoudi[1], Arash Abdolmaleki[2]

Received: 27/11/24 Sent for Revision: 09/12/24 Received Revised Manuscript: 19/02/25 Accepted: 22/02/25

Diseases of the nervous system, in addition to the limitations they create for the patient, bring a lot of economic and social costs. Despite a lot of efforts to treat these injuries, it is still challenging to improve and fully recover the patients. Following neurological disorders, a series of events such as inflammation, increased oxidative stress, and damage spreading occur, which can lead to neuronal mitochondrial damage, protein degradation, and cell apoptosis. Investigating the role of gender, as a biological variable, is of great importance in research studies. The development of sex-specific therapies may improve our ability to treat the nervous system diseases. Therefore, the purpose of this review study is to investigate the role of gender in neurological diseases.

In the present review, articles published in the scientific databases such as Google Scholar, PubMed, Scopus, and Science Direct were reviewed and analyzed according to various keywords including gender, nervous system diseases, sex hormones, and gender differences in the incidence and treatment of neurodegenerative diseases. Gender differences lead to differences in the functioning and response to stimuli in the nervous system. As a result, in different nervous system diseases, the prevalence and symptoms of the disease and the rate and speed of response to treatment in men and women can be different. In this article, the role of gender as a biological variable in nervous system diseases is emphasized. Comparison of genders can pave the way for the development of personalized medicine and treatment methods in nervous system lesions.

Keywords: Gender, Neurodegenerative diseases, Sex hormones, Nervous system

Funding: This study did not have any funds.

Conflict of interest: None declared.

Ethical considerations: Not applicable.

Authors' contributions:

- Conceptualization: Arash Abdolmaleki

- Methodology: Milad Soluki, Leila Taghizadeh Momen

- Data collection: Milad Soluki, Leila Taghizadeh Momen

- Formal analysis: Milad Soluki

- Supervision: Arash Abdolmaleki, Fariba Mahmoudi

- Project administration: Arash Abdolmaleki, Fariba Mahmoudi

- Writing - original draft: Milad Soluki

- Writing - review and editing: Leila Taghizadeh Momen

Citation: Soluki M, Taghizadeh Momen L, Mahmoudi F, Abdolmaleki A. The Influence of Gender on Diseases of the Nervous System: A Narrative Review. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2025; 24 (1): 80-103. [Farsi]

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2026-11-18]

[DOI: 10.61186/jrums.24.1.80]

1- Dept. of Biology, Faculty of Science, University of Mohaghegh Ardabili, Ardabil, Iran
2- Depat. of Biophysics , Faculty of Advanced Technologies, University of Mohaghegh Ardabili, Namin, Iran
ORCID: 0000-0003-2858-4098
(Corresponding Author) Tel: (045) 31505187, E-mail: abdolmalekiarash1364@gmail.com

CCBY-NC.4.0 DEED