Original Article

Effects of methanol extract of soy on the apoptosis of hippocampal cells in ovariectomized rats

Nasirzadeh MR[1*], Babapour V[2], Ahmadi-Asl N[3], Roshangar L[4], Nazemieh H[5]

1- Department of Physiology, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, I. R. Iran.
2- Department of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University, Tehran, I. R. Iran.
3- Department of Basic Sciences, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I. R. Iran.
4- Department of Histology, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I. R. Iran.
5- Department of Pharmacognosy, Faculty of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, I. R. Iran.

Received January 31, 2011; Accepted June 19, 2011

Abstract:

Background: The decline in estrogen level after menopause results in a decrease in life quality and different neurological disorders such as memory impairment. However, hormone replacement therapy remains controversial. Some studies have been investigated the effects of soy phytoestrogens (e.g. genistein) on cognitive brain functions. This study aimed to examine the effect of oral administration of soy extract on the apoptosis of hippocampus cells.

Materials and Methods: In this study, 30 rats were randomly allocated into 3 equal groups: 1) Sham (surgery without ovariectomy); 2) ovariectomized (OVX) and 3) treatment (OVX+soy extract). The animals in the treatment group received soy extract (60mg/kg) daily in drinking water by gavage for six weeks. At the end of treatment, brain samples of all animals were collected for tissue sectioning. Apoptosis in hippocampal cell was studied using the TUNEL method and a light microscopy.

Results: Oral administration of soy extract significantly decreased the number of apoptotic (neuronal and glial) cells ($P<0.05$), while ovariectomy significantly increased the number of apoptotic cells in the ovariectomized group compared to the Sham ($P=0.034$) and treatment groups ($P=0.016$).

Conclusion: Results of this study indicate that the oral administration of soy extract in ovariectomized rats had neuroprotective effects by decreasing the number of apoptotic cells.

Keywords: Soy extract, Ovariectomy, Apoptosis, Rat, Hippocampal cells

* **Corresponding Author.**
Email: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir
Tel: 0098 914 101 5108
Fax: 0098 411 637 3935

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences January, 2013; Vol. 16, No 6, Pages 501-506

Please cite this article as: Nasirzadeh MR, Babapour V, Ahmadi-Asl N, Roshangar L, Nazemieh H. Effects of methanol extract of soy on the apoptosis of hippocampal cells in ovariectomized rats. ***Feyz*** 2013; 16(6): 501-6.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-04-20]

تأثیر عصاره متانولی سویا بر آپوپتوزیس سلول‌های هیپوکامپ در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده

محمدرضا نصیرزاده [1*]، وهاب باباپور [2]، ناصر احمدی اصل [3]، لیلا روشنگر [4]، حسین ناظمیه [5]

خلاصه:

سابقه و هدف: حذف هورمون استروژن در دوران یائسگی باعث کاهش کیفیت زندگی و بروز اختلالات متعدد نورولوژیک از جمله اختلال در حافظه می‌گردد. هنوز نسبت خطر به فایده استفاده از هورمون درمانی برای جلوگیری از عوارض دوران یائسگی قابل بحث است. برخی مطالعات اثرات فیتواستروژن‌های سویا از جمله جنیستئین را بر روی فعالیت‌های ذهنی بررسی کرده‌اند. اما اثرات عصاره تام سویا بر روی آپوپتوزیس در هیپوکامپ بررسی نشده است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه حیوانات در ۳ گروه ۱۰ تایی شم (ایجاد برش جراحی در تهیگاه و بستن آن)، اواریکتومی شده (برداشت تخمدان‌های هر دو طرف) و درمان (اواریکتومی+دریافت عصاره سویا) به‌طور تصادفی گروه‌بندی شدند. حیوانات گروه درمان، عصاره سویا را روزانه به‌میزان ۶۰ mg/kg به صورت محلول در آب و از طریق گاواژ دریافت نمودند. در پایان ۶ هفته از نمونه‌های مغزی هر ۳ گروه مقاطع بافتی تهیه گردیده و با کیت تشخیصی تانل جهت ارزیابی آپوپتوزیس با میکروسکوپ نوری مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: تجویز خوراکی عصاره سویا در گروه درمان، تعداد سلول‌های آپوپتوتیک عصبی و غیر عصبی (گلیال) را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($P<0/05$). در حالی‌که اواریکتومی باعث افزایش تعداد سلول‌های آپوپتوتیک عصبی و غیر عصبی در گروه اواریکتومی شد و این اختلاف از نظر آماری در مقایسه با گروه‌های درمان ($P=0/016$) و شم ($P=0/034$) معنی‌دار بود.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که تجویز عصاره سویا به‌روش خوراکی قادر است تعداد سلول‌های آپوپتوتیک عصبی و غیر عصبی را در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده کاهش داده و اثرات محافظت عصبی را اعمال نماید.

واژگان کلیدی: عصاره سویا، اواریکتومی، آپوپتوزیس، موش صحرایی، سلول‌های هیپوکامپ

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره شانزدهم، شماره ۶، بهمن و اسفند ۱۳۹۱، صفحات ۵۰۶-۵۰۱

مقدمه

استروژن از طریق مکانیسم‌های مختلف از قبیل ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانی، کاهش ورود کلسیم القاءشده با گلوتامات از طریق کانال‌های کلسیمی و بیان ژن‌هایی که در تولید فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز، فاکتور رشد عصبی و فاکتور نوروتروفیک سلول‌های گلیال نقش دارند، تحلیل نورونی را مهار کرده و از طریق مکانیسم‌های ذکر شده به‌ویژه در هیپوکامپ با ممانعت از آپوپتوز در آن، در حافظه و یادگیری نقش مثبتی ایفا می‌کند [۲،۱]. در دوران یائسگی و با حذف استروژن، تشکیل پروتئین بتا آمیلوئید و خطر بیماری‌های تحلیل برنده عصبی افزایش می‌یابد.

[1] دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تبریز، گروه فیزیولوژی، تبریز

[2] دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران

[3] دانشیار، گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[4] دانشیار، گروه بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

[5] دانشیار، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز

* **نشانی نویسنده مسئول:**

تبریز، جاده تهران، سه راهی اهر، دانشکده دامپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد تبریز

تلفن: ۰۹۱۴ ۱۰۱۵۱۰۸ **دورنویس:** ۰۴۱۱۶۳۷۳۹۳۵

پست الکترونیک: mr.nasirzadeh@iaut.ac.ir

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۱/۴ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۹۰/۳/۲۹

بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از قبیل آلزایمر معمول‌ترین علت فراموشی در این دوران است. هورمون درمانی اثرات مفیدی در به تأخیر انداختن بیماری‌های تحلیل‌برنده عصبی دارد، اما تجویز طولانی مدت استروژن با عوارض جانبی از قبیل انواع سرطان‌ها همراه است [۴،۳]. دانه سویا و مکمل‌های آن یک منبع غنی از فیتواستروژن‌ها می‌باشد. فیتواستروژن‌ها در ۲ گروه اصلی قرار دارند: فلاونوئیدها و غیرفلاونوئیدها که فیتواستروژن‌های مصرفی در غذای انسانی در گروه فلاونوئیدها قرار داشته و شامل ایزوفلاون‌ها به‌ویژه جنیستئین (Genistein) و دایدزئین (Daidzein) هستند [۵]. Jacob و همکاران دریافتند که کومسترول (نوعی فیتواستروژن) اعمال آنتی استروژنیک در مغز و هیپوفیز موش صحرایی داشته و این اعمال به‌وسیله گیرنده‌های آلفای استروژن انجام می‌پذیرد [۶]. Choi و Lee نیز نشان داده‌اند که تجویز مزمن جنیستئین در دوزهای بالا باعث آپوپتوز و سمیت در مغز موش صحرایی می‌گردد [۷]. در مقابل مطالعات دیگری اثرات مفید فیتواستروژن‌ها را بر روی بقاء نورونی و محافظت عصبی نشان می‌دهند. بیان شده است که جنیستئین همانند ۱۷- بتا استرادیول ویژگی‌های ضد آپوپتوزی در

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-04-20]

نورون‌های قشر مغز داشته و این اعمال از طریق گیرنده‌های استروژنی میانجی‌گری می‌شوند [۸]. هم‌چنین، مشخص شده است که فیتواستروژن‌های سویا محافظت کننده عصبی هستند [۹]. Perez-Martin و همکاران نشان داده‌اند که مغز موش‌های صحرایی پیر هم قادر به افزایش تولید سلول‌های جدید در پاسخ به استرادیول و عصاره سویا هستند [۱۰]. اکثر مطالعات صورت گرفته اثرات ترکیبات مختلف مجود در سویا را به تنهایی و با دوزهای متفاوت بر روی آپوپتوزیس در نقاط مختلف سیستم عصبی مرکزی بررسی نموده‌اند، و این در حالی است که سویا با داشتن ترکیب این مواد با هم، که می‌توانند اثرات آگونیستی و یا آنتاگونیستی داشته باشند، مورد استفاده عموم قرار دارد. لذا، با توجه به اهمیت هیپوکامپ در حافظه و استعداد آسیب‌پذیری آن با حذف هورمون استروژن، در مطالعه حاضر اثرات عصاره سویا بر روی میزان آپوپتوزیس سلول‌های هیپوکامپ در موش‌های صحرایی اواریکتومی شده، مورد بررسی قرار گرفت.

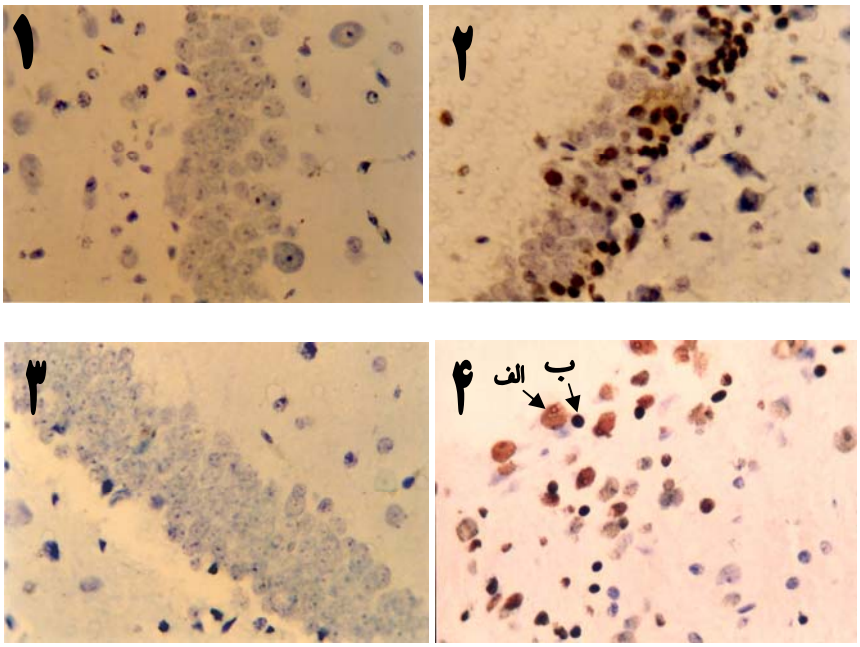
مواد و روش‌ها

در این مطالعه تعداد ۳۰ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار با وزن ۳۰±۲۵۰ گرم از مرکز پرورش حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی تبریز تهیه شده و به‌طور تصادفی در ۳ گروه به شرح زیر تقسیم شدند: ۱) گروه شم که در هر دو تهیگاه یک برش جراحی ایجاد و مجددا بسته شد؛ ۲) گروه اواریکتومی و ۳) گروه درمان که حیوانات هر دو گروه مورد جراحی قرار گرفته و هر دو تخمدان خارج شدند [۱۱]. پس از ۲ هفته و بعد از بهبودی کامل حیوانات تجویز عصاره سویا آغاز گردید. حیوانات گروه درمان روزانه ۶۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن عصاره سویا را از طریق گاواژ و به‌صورت محلول در آب به‌مدت ٦ هفته دریافت نمودند. در گروه‌های شم و اواریکتومی نیز هم حجم عصاره، حلال عصاره (آب) گاواژ می‌گردید [۱۰]. جهت تهیه عصاره متانولی سویا مقدار کافی از دانه‌های سویا آسیاب گردید و پودر حاصل ابتدا توسط هگزان چربی زدایی شده و سپس توسط متانول صد درصد عصاره‌گیری گردید. پس از تبخیر حلال توسط دستگاه روتاری اواپراتور تحت دما و فشار کم، باقیمانده عصاره به‌عنوان عصاره تام مورد استفاده قرار گرفت [۱۲]. در پایان دوره تجویز عصاره، مغز حیوانات پس از بیهوش کردن آنها خارج شده و نمونه‌ها در فرمالین ۱۰ درصد ثابت شدند و سپس در پارافین قالب‌گیری گردیدند. در مرحله مقطع گیری، مقاطع متوالی از نمونه‌های مغزی تا رسیدن به ناحیه هیپوکامپ انجام گرفت. از مقاطع مغزی هر گروه، تعداد ۱۰ نمونه انتخاب شده و با استفاده از تکنیک تشخیصی تانل (TUNEL)، سلول‌های آپوپتوتیک در ناحیه هیپوکامپ مشخص شدند. مشخصه این کیت که ساخت شرکت Roche کشور آلمان می‌باشد، جستجوی مرگ سلولی یا آپوپتوزیس با مشخص نمودن قطعات شکسته شده DNA در سلول‌های انفرادی به‌وسیله میکروسکوپ نوری می‌باشد که روشی بسیار سریع، حساس و از روش‌های اختصاصی مطالعه سلول‌های آپوپتوتیک با استفاده از میکروسکوپ نوری است. اساس این آزمایش نشان‌دار کردن انتهای آزاد ۳´-OH در DNA شکسته شده بوده و به تکنیک تانل مشهور است [۱۳]. سلول‌های آپوپتوتیک در نتیجه اجرای تکنیک تانل با رنگ قهوه‌ای از سلول‌های سالم متمایز می‌شوند. سلول‌های عصبی به لحاظ اندازه بزرگتر و وجود هستک مشخص از سلول‌های گلیال که اندازه کوچک‌تری داشته و فاقد هستک بودند، به‌راحتی قابل تشخیص بودند که در زیر میکروسکوپ نوری در محدوده هیپوکامپ به تفکیک شمارش گردیدند (شکل‌های شماره ۱ تا ٤). مقایسه بین گروه‌های مورد مطالعه از نظر میانگین تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در هیپوکامپ به روش تجزیه واریانس یک‌طرفه و با پس آزمون Tukey صورت گرفت. در بررسی آماری نتایج $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

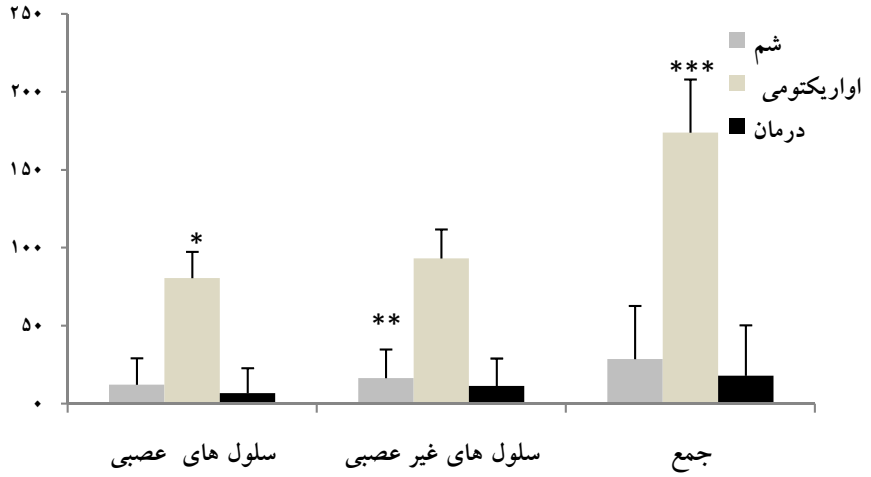
نتایج

بررسی آماری داده‌های به‌دست آمده از شمارش سلول‌های آپوپتوتیک هیپوکامپ نشان داد که تعداد نورون‌های آپوپتوتیک در گروه‌های شم و درمان نسبت به گروه اواریکتومی کمتر بود و این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار بود (به‌ترتیب $P=۰/۰۵$ و $P=۰/۰۲٤$) (نمودار و جدول شماره ۱). هم‌چنین، تعداد سلول‌های گلیال آپوپتوتیک در گروه‌های شم و درمان نسبت به گروه اواریکتومی شده کمتر بود و اختلاف معنی‌داری بین گروه اواریکتومی با گروه‌های شم ($P=۰/۰٤۱$) و درمان ($P=۰/۰۲۱$) وجود داشت (نمودار و جدول شماره ۱). بررسی آماری گروه‌های مورد مطالعه از نظر شمارش کل سلول‌های آپوپتوتیک (اعم از عصبی و گلیال) نشان داد که در گروه‌های شم و درمان تعداد کل سلول‌های آپوپتوتیک نسبت به گروه اواریکتومی کمتر بود و ابن اختلاف نیز از نظر آماری معنی‌دار بود (به‌ترتیب $P=۰/۰۳٤$ و $P=۰/۰۱٦$) (نمودار و جدول شماره ۱).

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-04-20]



شکل ۱تا ٤) نمای میکروسکوپی ناحیه هیپوکامپ در گروه‌های مورد مطالعه (بزرگ‌نمایی ٧٤٤ برابر). ۱) گروه شم (بافت طبیعی مغز)؛ ۲) گروه اواریکتومی شده (فراوانی سلول‌های آپوپتوتیک در هیپوکامپ)؛ ۳) گروه درمان (کاهش تعداد سلول‌های آپوپتوتیک در هیپوکامپ)؛ و ٤) سلول‌های آپوپتوتیک که در نتیجه اجرای تکنیک تانل با رنگ قهوه‌ای مشخص شده‌اند. الف- سلول آپوپتوتیک عصبی و ب- سلول آپوپتوتیک غیرعصبی (گلیال)



نمودار شماره ۱- میانگین تعداد سلول‌های آپوپتوتیک شمارش شده در هیپوکامپ گروه‌های مورد مطالعه، مقادیر به‌صورت MEAN±SEM گزارش شده‌اند ($P\leq$ ۰/۰۵). *: تفاوت معنی‌دار با گروه‌های شم و درمان؛ **: تفاوت معنی‌دار با گروه‌های شم و درمان؛ و ***: تفاوت معنی‌دار با گروه‌های شم و درمان

جدول شماره ۱- میانگین تعداد سلول‌های آپوپتوتیک (نورون و غیر نورون) در گروه‌های مورد مطالعه

نام گروه	میانگین سلول‌های عصبی آپوپتوتیک	میانگین سلول‌های غیرعصبی آپوپتوتیک	مجموع
شم	۱۷/۰۱±۱۲/۲۲	۱۸/۵٤±۱٦/۱٦٤٤/٤٤	۳٤/۱٤±۲۸/٦٦
اواریکتومی	۱۷/۰۱±۸۰/۵۵	۱۸/۵٤±۹۳/۲۲	۳٤/۱٤±۱۷۳/۷۷
درمان	۱٦/۱۳۷±٦/۷	۱۷/۵۹±۱۱/٤	۳۲/۳۸±۱۸/۱
مقادیر P	سلول آپوپتوتیک عصبی	سلول آپوپتوتیک غیر عصبی	مجموع
شم- اواریکتومی	۰/۰۵	۰/۰٤۱	۰/۰۳٤
شم- درمان	۰/۹۹	۱	۰/۹۹
درمان- اواریکتومی	۰/۰۲٤	۰/۰۲۱	۰/۰۱٦

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-04-20]

بحث

نتایج به‌دست آمده از بررسی آپوپتوزیس در سلول‌های هیپوکامپ نشان داد که بین گروه‌های شم و درمان با گروه اواریکتومی اختلاف معنی‌داری وجود داشت ($P<۰/۰۵$). بنابراین عصاره سویا قادر بوده است مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده را در سلول‌های هیپوکامپ کاهش دهد. به‌عبارت دیگر مطالعه حاضر نشان داد که عصاره سویا دارای قدرت محافظت عصبی از طریق کاهش آپوپتوزیس می‌باشد. وجود اختلاف معنی‌دار در میزان آپوپتوزیس بین دو گروه شم و اواریکتومی نشان داد که موافق با مطالعات دیگر، استروژن در محافظت عصبی و جلوگیری از آپوپتوزیس دارای نقش مثبت است. مطالعات متعددی نشان داده‌اند که استروژن از طریق مکانیسم‌های مختلف از قبیل افزایش فاکتور نوروتروفیک مشتق از مغز (BDNF)، فاکتور رشد عصبی (NGF) و تنظیم بیان ژن Bcl-X در هیپوکامپ با کاهش مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده و جلوگیری از تحلیل نورونی، در حافظه و محافظت عصبی مؤثر بوده و بروز بیماری‌های تحلیل برنده عصبی از قبیل بیماری آلزایمر را به تعویق می‌اندازد [۲،۱٤،۱۵]. هم‌چنین، این مطالعه نشان داد که تعداد کل سلول‌های آپوپتوتیک در گروه درمان در مقایسه با گروه اواریکتومی کمتر بوده و این اختلاف از نظر آماری معنی‌داری بود که مؤید این مطلب است که عصاره سویا توانسته است اثراتی مشابه استروژن اعمال نموده و از آپوپتوزیس و تحلیل نورونی جلوگیری نماید. موافق با یافته‌های این مطالعه نشان داده شده است که فیتواستروژن‌های غذایی می‌توانند دانسیته زوائد در نورون‌های هرمی قشر پره فرونتال و ناحیه CA1 هیپوکامپ را افزایش دهند [۱٦]. هم‌چنین، نشان داده شده است که ایزوفلاون‌های سویا می‌توانند سنتز استیل کولین، تنظیم بیان ژن Bcl-2 (ژن مهارکننده آپوپتوز نورونی) و فاکتورهای نوروتروفیک از جمله BDNF و NGF را همانند استروژن در مغز موش‌های صحرایی ماده تحت تأثیر قرار دهند؛ به‌طوری‌که در موش‌های صحرایی دریافت‌کننده ایزوفلاون سویا سطوح RNA پیامبر BDNF در قشر فرونتال نسبت به موش‌های صحرایی اواریکتومی شده بالاتر است [۱۷،۱]. Zeng و همکاران بیان نموده‌اند که تمامی موارد ایجاد شده به‌وسیله تیمار با بتاآمیلوئید ۳۵- ۲۵ از جمله کاهش بقاء سلولی، قطعه قطعه شدن DNA و فعالیت Caspas-3 توسط جنیستئین معکوس می‌گردند [۱۸]. هم‌چنین، مشخص شده است که کومسترول در بیان BDNF در مغز اثراتی متضاد با استرادیول دارد [٦]. به‌علاوه، طی یک مطالعه نشان داده شده است که جنیستئین در دوزهای بالا به‌عنوان عامل القاء آپوپتوزیس عمل می‌نماید [۱۹]. Zhao و همکاران با آنالیز پتانسیل نوروتروفیکی جنیستئین و دایدزئین یعنی دو فیتواستروژنی که کاهش معنی‌داری در آزادسازی لاکتات دهیدروژناز (آنزیمی که در اثر آسیب غشاء پلاسمایی آزاد می‌شود) ایجاد می‌کنند، نشان دادند که هیچ‌یک از این دو مولکول، به تنهایی باعث اختلاف معنی‌دار در شاخص‌های مورفولوژیکی نورون‌های هیپوکامپی در شرایط برون تنی نمی‌شوند [۲۰]. سویا یک منبع غنی از فیتواستروژن‌ها می‌باشد که به سهولت در دسترس مردم قرار داشته و یک منبع غذایی به‌ویژه در جوامع شرقی محسوب می‌شود [٦]. اثرات بیولوژیکی مصرف خوراکی سویا بر سیستم عصبی خیلی کمتر مورد بررسی قرار گرفته و مکانیسم اثر ترکیبات فیتواستروژنیک هنوز ناشناخته مانده است [۱٦]. این احتمال وجود دارد که فارماکوکینتیک عصاره سویا در تجویز خوراکی با تزریقی آن متفاوت بوده و لذا اثرات بیولوژیکی متفاوتی ایجاد نماید [۳]. هم‌چنین، اکثر مطالعات صورت گرفته اثرات ترکیبات مختلف سویا را به تنهایی بررسی نموده‌اند، در حالی که در جوامع انسانی سویا به‌طور گسترده به‌عنوان یک جایگزین برای هورمون درمانی در زنان یائسه مصرف می‌شود [۲۱].

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر مشخص گردید که سویا می‌تواند اثرات بسیار خوبی در جلوگیری از آپوپتوزیس در هیپوکامپ موش‌های صحرایی اواریکتومی شده داشته باشد. لذا، از این نظر شاید مصرف خوراکی سویا بتواند از بروز برخی از عوارض دوران یائسگی مثل اختلالات نورولوژیک جلوگیری نماید.

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان نامه است. بدین‌وسیله از زحمات و راهنمایی‌های استاد ارجمند جناب آقای دکتر جعفر سلیمانی راد صمیمانه سپاسگزاری می‌نمائیم.

References:

[1] Anderson S. Nuclear receptor functions in the central nervous system: clues from Knockout mice. *Department of biosciences and nutrition Karolinska institute* 2006;

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-04-20]

Available at: http://mend.endojournals.org/cgi/content/full/21/1/126
[2] Smith RG, Betancourt L, Sun Y. Molecular endocrinology and physiology of the aging central nervous system. ***Endocr Rev*** 2004; 26(2): 203-250.
[3] Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto–oestrogens. ***Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*** 2003; 17(2): 253-71.
[4] Henderson VW. Hormone therapy and Alzheimer's disease: benefit or harm? ***Expert Opin Pharmacother*** 2004; 5(2): 389-406.
[5] MacLusky NJ. Estrogen and Alzheimer's Disease: The Apo lipoprotein Connection. ***Endocrinology*** 2004; 145(7): 3062-4.
[6] Jacob DA, Temple JL, Patisaul HB, Young LJ, Rissman EF. Coumestrol antagonizes neuroendocrine actions of estrogen via the estrogen receptor alpha. ***Exp Biol Med (Maywood)*** 2001; 226(4): 301-6.
[7] Choi E, lee BH. Evidence for genistein mediated cytotoxicity and apoptosis in rat brain. ***Life Sci*** 2004; 75(4): 499-509.
[8] Lin ford NJ, Dorsa DM. 17beta – estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium–ATPase inhibitor thapsigargin. ***Steroids*** 2002; 67(13-14): 1029-40.
[9] Azcoitia I, Moreno A, Carrero P, Palacios S, Garcia-Segura LM. Neuroprotective effects of soy phytoestrogens in rat brain. ***Gynecol Endocrinol*** 2006; 22(2): 63-9.
[10] Perez-Martin M, Salazar V, Castillo C, Ariznavarreta C, Azcoitia I, Garcia-Segura LM, et al. Estradiol and soy extract increase the production of new cells in the dentate gyrus of old rats. ***Exp Gerontol*** 2005; 40(5): 450-3.
[11] Varga H, Németh H, Toth T, Kis Z, Farkas T, Toldi J. Weak if any effect of estrogen on spatial memory in rats. ***Acta Biologica Szegediensis*** 2002; 46 (1-2): 13 -6.
[12] Choi EM, Suh KS, Kim YS, Choue RW. Soy been ethanol extract increases the function of osteoblastic $MC_3T_3-E_1$ cells. ***Phytochemistry*** 2001; 56(7): 733-39.
[13] Liu Z, Gastard M, Verina T, Bora S, Mouton PR, Koliatsos VE. Estrogens modulate experimentally induced apoptosis of granule cells in the adult hippocampus. ***J Comp Neurol*** 2001; 441(1): 1-8.
[14] Stoltzner SE, Berchtold NC, Cotman CW, Pike CJ. Estrogen regulates bcl-x expression in rat hippocampus. ***Neuro Report*** 2001; 12(13): 2797-800.
[15] McEwen BS, Alves SE. Estrogen Actions in the Central Nervous System. ***Endocr Rev*** 1999; 20(3): 279-307.
[16] Luine V, Attalla S, Mohan G, Costa A, Frankfurt M. Dietary phytoestrogens enhance spatial memory and spine density in the hippocampus and prefrontal cortex of ovariectomized rats. ***J Brain Res*** 2006; 1126(1): 183- 7.
[17] Hughes I, Woods H. Phytoestrogens and Health. The Food Standards Agency Committee on Toxicity 2003.
Available at: http://www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/phytoreport 0503.
[18] Zeng H, Chen Q, Zhao B. Genistein ameliorates beta-amyloid peptide (25-35)-induced hippocampal neuronal apoptosis. ***Free Radic Biol Med*** 2004; 36(2): 180-188.
[19] Lee YB, Lee HJ, Sohn HS. Soy isoflavones and cognition function. ***J Nutr Biochem*** 2005; 16(11): 641- 49.
[20] Zhao L, Chen Q, Diaz Brinton R. Neuroprotective and neurotrophic efficacy of phytoestrogens in cultured hippocampal neurons. ***Exp Biol Med (Maywood)*** 2002; 227(7): 509-19.
[21] Fournier LR, Ryan Borchers TA, Robison LM, Wiediger M, Park JS, Chew BP, et al. The effects of soy milk and isoflavones supplements on cognitive performance in healthy, postmenopausal women. ***J Nutr Health Aging*** 2007; 11(2): 155-64.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2024-04-20]