

تفاوت جنسی در بیان فاکتورهای تنظیم کننده ژن های ساعت هیپوتالاموسی و کلیوی در بیماری مزمن کلیوی تجربی

دکتر شهرزاد سادات افتخار واقفی^{۱،۲،۳،۴،۵*} (Ph.D.)، دکتر محمد خاکساری حداد^{۱،۶} (Ph.D.)، دکتر زهرا سلطانی^{۱،۶} (Ph.D.)، دکتر شهریار دبیری^۱ (M.D.)، دکتر فاطمه موسوی^{۵،۶} (M.D.)، دکتر رضا ملک پور افشار^۲ (M.D.)، دکتر غلامرضا اسدی کرم^۶ (Ph.D.)، دکتر منظومه شمسی میمندی^{۱،۲} (Ph.D.)

۱- گروه فیزیولوژی و فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۲- مرکز تحقیقات پاتولوژی و سلول های بنیادی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۳- گروه فیزیولوژی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمان

۴- مرکز تحقیقات علوم اعصاب و نوروفارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۵- مرکز تحقیقات فیزیولوژی و نوروفارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی کرمان

۶- مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی کرمان

شهرزاد سادات افتخار واقفی: shahrzadsadat.eftekhavarvaghefi@gmail.com

چکیده

هدف: بیماری مزمن کلیوی، یک مشکل مهم بهداشتی می باشد که در سرتاسر جهان رو به افزایش است. اجزای دستگاه ژن ساعت از جمله فاکتورهای رونویسی (PER1 و BMAL1) در حفظ عملکرد مناسب ساعت محیطی (از جمله کلیه ها) نقش دارند و در بیماری هایی از جمله CKD، تغییراتی در این دستگاه گزارش شده است. استروژن به عنوان یک هورمون جنسی زنانه و تستوسترون به عنوان یک هورمون جنسی مردانه، نقش مهمی در پیشرفت و پروگنوز CKD ایفا کرده و بر میزان بیان فاکتورهای تنظیم کننده ژن های ساعت هیپوتالاموسی و کلیوی در CKD مؤثر هستند. هدف این مطالعه بررسی اثر جنس و هورمون های جنسی زنانه بر بیان فاکتورهای تنظیم کننده رونویسی کننده از ژن های ساعت هیپوتالاموسی و کلیوی در مدل تجربی بیماری مزمن کلیوی است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، از ۲۴ سر موش بزرگ آزمایشگاهی نر و ۴۸ سر موش بزرگ آزمایشگاهی ماده نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد که به شش گروه ۱۲ تایی تقسیم شدند. در هر گروه، دو زیرگروه شش تایی برای بررسی متغیرهای مطالعه در دو زمان ۱۲ ظهر و ۱۲ شب مورد بررسی قرار گرفتند. CKD به وسیله گاواژ آدنین القا شد و فاکتورهای (BMAL1 و PER1) بررسی شدند.

یافته ها: به دنبال CKD، افزایش معنی داری در نسبت وزن کلیه به وزن بدن، میزان اوره و کراتینین پلاسما، میزان TGF-β1 کلیوی، شاخص های هیستوپاتولوژیک و میزان PER1 هیپوتالاموسی و کلیوی به همراه کاهش کمتری در ملاتونین پلاسما و BMAL1 هیپوتالاموسی و کلیوی مشاهده شد.

نتیجه گیری: اثرات و تغییرات تنظیم کننده های ژن های ساعت در CKD در روز بیشتر از شب آشکار بوده و در حیوانات جنس نر و ماده ی فاقد تخمدان، بارزتر از ماده دست نخورده می باشند. هورمون های جنسی (استروژن و پروژسترون) نقش محافظتی در بهبود عملکرد کلیوی داشته، در حالی که میزان بالای تستوسترون برای عملکرد کلیه مضر است.

واژه های کلیدی: بیماری مزمن کلیوی، هیپوتالاموس، جنسیت، ملاتونین، ژن های ساعت



Investigating Sexual Differences on the Levels of Renal and Hypothalamic Clock Genes Regulator Factors in Experimental Chronic Kidney Disease

Shahrzad Sadat Eftekhari Vaghefi^{*1,2,3,4,5} (Ph.D.), Mohammad Khaksari Haddad^{1,6} (Ph.D.), Zahra Soltani^{1,6} (Ph.D.), Shahriar Dabiri² (M.D.), Fatemeh Mousavi^{5,6} (M.D.), Reza Malekpour Afshar² (M.D.), Gholamreza Asadikaram⁶ (Ph.D.), Manzume Shamsi Meymandi^{1,2} (Ph.D.)

1- Department of Physiology and Pharmacology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

2- Pathology and Stem Cell Research Center, Department of Pathology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

3- Department of Physiology, Kerman Medical Science Branch, Islamic Azad University, Kerman, Iran

4- Neuroscience Research Center, Institute of Neuropharmacology, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

5- Physiology Research Center, Institute of Neuropharmacology, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

6- Endocrine and Metabolism Research Center, Institute of Basic and Clinical Physiology Sciences, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Shahrzad Sadat Eftekhari Vaghefi: shahzadsadat.eftekhari.vaghefi@gmail.com

Introduction: Chronic Kidney Disease (CKD) is a pressing health concern that is escalating across the world. The clock gene apparatus, which comprises transcription factors like PER1 and BMAL1, play a vital role in preserving the optimal functioning of peripheral clocks (such as kidney clock), which have been observed to fluctuate during diseases like CKD. Estrogen, a female sex hormone, and testosterone, a male sex hormone, have been shown to play an important role in CKD prognosis. This study aimed to investigate the effect of sex and the role of female sex steroids on the expression of clock genes transcription regulatory factors in the hypothalamus and kidney tissues in experimental CKD.

Method and Materials: In this experimental study, 24 male and 48 female Wistar rats weighing 200-250 g were used, which were divided into six groups containing 12 rats. Each group was divided into two subgroups containing six animals to investigate the study variables twice. CKD was induced by Adenine Gavage and factors (BMAL1 & PER1) were investigated.

Results: A significant elevation in renal to body weight ratio, plasma urea and creatinine, renal TGF- β 1 levels, histopathological parameters, and hypothalamic and renal PER1 levels associated with a less reduction in plasma melatonin and hypothalamic and renal BMAL1 levels following CKD was observed.

Conclusion: The study revealed two main findings. Firstly, the effects and modifications of clock gene regulators in CKD are more noticeable during the daytime than at night. Secondly, these results and changes are more significant in males and those who have undergone ovariectomy than in intact females. Sex hormones (estrogen and progesterone) play a protective role in improving kidney function, while high levels of testosterone may harm it.

Keywords: Chronic Kidney Disease, Hypothalamus, Sex, Melatonin, Clock Genes

