

## مدل پره‌اکلامپسی القا شده بوسیله کاهش جریان خون رحمی در موش‌های بزرگ آزمایشگاهی منجر به عوارض متابولیکی وابسته به جنس در نوزادان می‌شود

محمد مهدی حسن زاده طاهری (Ph.D)<sup>۱</sup>، مهتاب محمدی فرد (MD)<sup>۱</sup>، زهرا عرفانیان (MD)<sup>۱</sup>، مهران حسینی (PhD)<sup>۱،۲</sup>

۱- مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، گروه علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

۲- گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

مهران حسینی: mehranhosseiny@yahoo.co.in

### چکیده

هدف: فرزندان متولد شده از مادران پره اکلامپتیک مستعد ابتلا به چاقی، دیابت و پرفشاری خون در سنین بالا هستند. با این وجود، مطالعات محدودی به بررسی ساز و کارهای دخیل در این امر پرداخته‌اند. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر کاهش پرفیوژن جفتی-رحمی (مدل حیوانی پره‌اکلامپسی: RUPP) بر پیامدهای متابولیک در فرزندان موش‌های بزرگ آزمایشگاهی بود.

مواد و روش‌ها: موش‌های بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار در روز چهاردهم بارداری مورد عمل جراحی کاهش پرفیوژن رحمی-جفتی و یا عمل جراحی شم قرار گرفتند. نوزادان در ۱۴ روزگی (دوران کودکی) و ۶۰ روزگی (جوانی) از نظر پارامترهای مرتبط با تحمل گلوکز (IPGTT) مورد بررسی قرار گرفتند. هم‌چنین در ۶۰ روزگی پارامترهای تست تحمل گلوکز، شاخص هموستاتیک مقاومت به انسولین (HOMA-IR)، بررسی ایمونوهیستوشیمی جزایر پانکراس، فشارخون شریانی و غلظت پروتئین ادرار ۲۴ ساعته (24hUP) اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در ۶۰ روزگی و در مقایسه با گروه شم، فقط در نوزادان نر متولد شده از مادران پره‌اکلامپتیک اختلال تحمل گلوکز، کاهش انسولین و بیان انسولین در جزایر پانکراس مشاهده شد. در قیاس با گروه شم، نوزادان نر موش‌های پره اکلامپتیک در ۴۲ روزگی دچار جهش معنی‌دار وزن شدند اما این تفاوت آماری وابسته به جنس نبود. سطح گلوکاگون (فقط در نرها) و گرلین (هر دو جنس ولی بیشتر در نرها) در نوزادان موش‌های پره‌اکلامپتیک به‌طور معنی‌داری در بازه ۱۴ الی ۶۰ روزگی افزایش یافته بود، درحالی‌که، در نوزادان گروه شم سطح گلوکاگون یک روند کاهشی و سطح گرلین یک روند بدون تغییر را نشان داد. تفاوت معنی‌داری در پارامترهای فشار خون، شاخص هموستاتیک مقاومت به انسولین و غلظت پروتئین ۲۴ ساعته بین گروه‌ها مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که تنظیم طبیعی انسولین، گلوکاگون و گرلین به‌طور وابسته به جنس (نرها) در نوزادان موش‌های بزرگ آزمایشگاهی دچار پره‌اکلامپسی آسیب می‌بیند و در بلندمدت (بعد از بلوغ) باعث می‌شود این نوزادان مستعد ابتلا به چاقی و دیابت شوند.

واژه‌های کلیدی: پره‌اکلامپسی، نوزادان، اختلالات رشد، اختلالات متابولیسم، دیابت، گرلین



# The maternal reduced uteroplacental perfusion model of preeclampsia induces sexually dimorphic metabolic responses in rat offspring

Mohammadmehdi Hassanzadeh-Taheri (Ph.D)<sup>1</sup>, Mahtab Mohammadifard (MD)<sup>1</sup>, Zahra Erfanian (MD)<sup>1</sup>, Mehran Hosseini (PhD student)<sup>2,1\*</sup>

1- Cellular and Molecular Research Center, Department of Anatomical Sciences, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

2- Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran.

Mehran Hosseini: mehranhosseini@yahoo.co.in

**Introduction:** Offspring born to preeclamptic mothers are prone to obesity, diabetes, and hypertension in later life, but still, studies investigating the underlying mechanism are still limited. Here, we aimed to investigate the impact of the reduced uteroplacental perfusion (RUPP) rat preeclampsia model on offspring metabolic outcomes.

**Methods and Materials:** Timed pregnant Wistar rats underwent RUPP or sham surgeries on day 14 of gestation. Glucometabolic parameters were evaluated on postnatal days (PND), 14 (childhood), and 60 (young adult). In addition, intraperitoneal glucose tolerance test (IPGTT), homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), immunohistochemical staining for insulin in pancreatic islets, arterial blood pressure and 24-h urine protein (24hUP) excretion were performed at PND60.

**Results:** Male, but not female, young adult rats (PND60) of RUPP dams exhibited an impaired IPGTT, decreased circulatory insulin, and weakened pancreatic insulin immunoreactivity. Compared to the male offspring of the sham group, the body mass of male RUPP offspring significantly caught up after PND42, but it was not sex-specific. RUPP pups also exhibited upregulations in glucagon (only males) and ghrelin (both sexes with a more significant increase in males) during PND14–PND60. However, in sham offspring (both sexes), glucagon levels were downregulated and ghrelin levels were unchanged during PND14–PND60. The blood pressure, HOMA-IR, and 24hUP values did not alter in RUPP pups.

**Conclusions:** The overall results suggest that maternal RUPP has negative and sex-specific impacts on insulin, glucagon, and ghrelin regulations in offspring and that, as young adults, male RUPP rats may be more prone to develop obesity and diabetes.

**Keywords:** Preeclampsia, Offspring, Growth disorders, Metabolic dysfunction, Diabetes, Ghrelin

