

اثرات استروژن بر اختلال یادگیری و حافظه ی اجتنابی غیر فعال ناشی از آسیب حاد کلیه در Rat های اورکتومی شده

فاطمه شریفی^۱، پرهام رئیسی^۲، مریم ملک^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: هدف از انجام مطالعه ی حاضر، ارزیابی اثرات آسیب حاد کلیه و نقش استروژن در این رابطه، بر یادگیری و حافظه ی اجتنابی غیر فعال در Rat های ماده ی اورکتومی شده، بود.

روش ها: حیوانات مورد آزمایش، ۴۰ Rat ماده ی اورکتومی شده از نژاد Wistar بودند که به چهار گروه Sham - Sham (یا Sham-vehicle یا Sham-V)، Sham - استروژن (Sham-estrogen یا Sham-E)، ایسکمی - رپرفیوژن - حلال (RIR-V یا Renal ischemia reperfusion-vehicle) و ایسکمی - رپرفیوژن - استروژن (RIR-E یا Renal ischemia reperfusion-estrogen)، تقسیم شدند. آسیب حاد کلیه با استفاده از مدل ایسکمی - رپرفیوژن القا گردید. استروژن زیرجلدی (۲۰۰ میکروگرم/کیلوگرم) هر هفته یک بار به مدت ۴ هفته تزریق گردید. سپس، یادگیری و حافظه ی اجتنابی ارزیابی شد.

یافته ها: آسیب حاد کلیه در Rat های اورکتومی شده، میانگین زمان تأخیر ورود به اتاقک تاریک را به صورت معنی داری کاهش داد ($P < 0/010$). تزریق استروژن، اگر چه در پی ایجاد آسیب حاد کلیوی منجر به افزایش سطوح کراتینین و اوره ی خون گردید، اما تفاوت معنی داری در تأخیر ورود به اتاقک تاریک در گروه ایسکمی - رپرفیوژن در مقایسه با گروه حلال نشان نداد ($P = 0/100$).

نتیجه گیری: آسیب حاد کلیه در Rat های ماده ی اورکتومی شده، می تواند بر حافظه ی اجتنابی غیر فعال اثرات مخرب داشته باشد. با این وجود، استروژن در دز مورد مطالعه نتوانست از اختلال حافظه ی اجتنابی غیر فعال ناشی از آسیب حاد کلیه در Rat های ماده ی اورکتومی شده، جلوگیری نماید.

واژگان کلیدی: آسیب حاد کلیه، اورکتومی، حافظه، استروژن

ارجاع: شریفی فاطمه، رئیسی پرهام، ملک مریم. اثرات استروژن بر اختلال یادگیری و حافظه ی اجتنابی غیر فعال ناشی از آسیب حاد کلیه در

Rat های اورکتومی شده. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۱۵): ۹۲-۸۶

مقدمه

انسفالوپاتی اورمیک، اختلال شناخته شده ی ساختاری و عملکردی سیستم عصبی ناشی از افزایش سطوح ازت اوره ی خون و اوره است که می تواند در شرایط آسیب حاد کلیه بروز نماید (۱). آسیب حاد کلیه، به فقدان سریع عملکرد کلیوی در مواردی مانند ایسکمی رپرفیوژن می گویند که ناشی از شوک گردش خون، جراحی ها و پیوند کلیوی رخ می دهد (۲). التهاب در پی تولید سیتوکاین ها و عوامل پیش التهابی در مرحله ی رپرفیوژن، عامل اصلی پیشرفت آسیب حاد کلیه و علاوه بر آن درگیری اعضای دورتر از کلیه نظیر مغز می شود

(۳-۴). هیپوکامپ، به عنوان ساختاری از مغز است که در شکل گیری یادگیری و حافظه، نقش اصلی را به عهده دارد و می تواند متأثر از آسیب حاد کلیه گردد (۳). مشخص شده است که آسیب حاد کلیه، با بروز ضایعات اکسیداتیو و التهاب سیستمیک، می تواند منجر به آسیب سد خونی - مغزی، التهاب، اختلالات ساختاری و بیوشیمیایی و افزایش بیان ژن های آپوپتیک نظیر Bcl-2 و Nuclear factor-kappaB (NF-κB) در هیپوکامپ شود (۵-۶، ۳).

استروژن، به عنوان مهم ترین هورمون جنسی مترشحه از تخمدان، نقش مهمی را در فرایند تولید مثل ایفا می کند. در سال های اخیر،

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

طور کامل بسته شد. پس از بخیه‌ی فاشیا و عضلات، حیوانات جهت طی دوره‌ی ریکاوری یک هفته‌ای به لانه بازگردانده شدند.

الفای آسیب حاد کلیه: در پایان هفته‌ی دوم استروژن‌درمانی، حیوانات تحت جراحی جهت ایجاد مدل آسیب حاد کلیه قرار گرفتند. پس از بیهوشی، هر دو کلیه توسط برشی کوچک در ناحیه‌ی پهلوی راست و چپ حیوان خارج گردیدند و ورید و شریان کلیه در نزدیکی ناف کلیه با استفاده از کلمپ به طور کامل و به مدت ۴۵ دقیقه مسدود شدند. بلافاصله بعد از ایجاد ایسکمی، تغییر رنگ بافت کلیه به سمت تیره شدن تأییدی بر ایجاد ایسکمی در بافت کلیه بود. پس از طی مرحله‌ی ایسکمی، با باز کردن کلمپ و اطمینان از برقراری مجدد جریان خون به کلیه‌ها، مرحله‌ی رپرفیوژن آغاز شد. سپس، کلیه‌ها به داخل حفره‌ی صفاقی باز گردانده و عضله و پوست هر کدام جداگانه بخیه زده شدند (۱۳). پس از طی ۲۴ ساعت از مرحله‌ی رپرفیوژن، خون‌گیری از ورید دمی انجام شد و نمونه‌ی خون جهت جداسازی سرم با سرعت 15000 g به مدت ۲ دقیقه سانتریفیوژ شد و سطح سرمی BUN/Cr Blood urea nitrogen/Creatinine) با استفاده از کیت‌های مربوط (پارس‌آزمون، ایران) جهت تأیید الفای آسیب حاد کلیه اندازه‌گیری شدند.

حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال: دستگاه یادگیری اجتنابی غیر فعال (Shuttle box) شامل دو اتاقک تاریک و روشن است که توسط یک درب گیوتینی به هم مرتبط شده‌اند و کف اتاقک‌ها توسط میله‌های استیل پوشیده شده است. در مرحله‌ی اول آشنایی، Rat‌ها به مدت ۵ دقیقه در دستگاه قرار گرفتند و درب گیوتینی بالا برده شد و حیوان آزادانه وارد هر دو اتاقک می‌شد. در مرحله‌ی یادگیری، Rat در حالی که پششش به سمت درب گیوتینی است، در داخل اتاقک روشن گذاشته می‌شد و ۳۰ ثانیه بعد، درب گیوتینی بالا کشیده می‌شد. بعد از ورود Rat به اتاقک تاریک، درب بسته شد و شوک الکتریکی (۱ میلی‌آمپر، ۵۰ هرتز) از طریق میله‌های فلزی تعبیه شده در کف اتاقک تاریک به مدت ۲ ثانیه به کف پای حیوان اعمال می‌گردد. اولین زمان ورود حیوان به اتاقک تاریک، به صورت زمان تأخیر اولیه در نظر گرفته شد. به منظور ارزیابی حافظه، ۲۴ ساعت بعد از دریافت شوک الکتریکی، حیوان بار دیگر طبق شیوه‌نامه‌ی پیش‌گفته مورد آزمایش قرار گرفت و مدت زمان سپری شده برای ورود Rat به اتاقک تاریک بعد از باز شدن درب به صورت تأخیر زمانی در نظر گرفته شد. ارزیابی حافظه در سقف زمانی ۳۰۰ ثانیه صورت گرفت (۱۴).

روش‌های آماری: تمامی نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شد. $P < 0.05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. جهت واکاوی داده‌های حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال و عوامل بیوشیمیایی، از آزمون One way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد.

سایر نقش‌ها و اثرات متابولیکی این هورمون حیاتی در ساختار و عملکرد اعضای مختلف بدن نظیر کلیه، هیپوکامپ و قشر مغز مورد بررسی قرار گرفته است که شامل نقش حفاظتی عصبی از جمله در زمینه‌ی رفتاری و عملکردهای شناختی است (۷). همچنین، شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد تفاوت جنسیتی در عملکرد کلیه پس از آسیب حاد کلیه وجود دارد که ناشی از تأثیر هورمون‌های جنسی به ویژه استروژن می‌باشد (۸). هر چند برخی مطالعات، اثرات حفاظتی استروژن را بر کلیه در شرایط آسیب حاد کلیه نشان داده‌اند (۹-۱۰)، اما اثرات متناقضی نیز به صورت وابسته به دوز در این مقوله مشخص شده است (۱۱). از طرفی، اثرات استروژن بر یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال ناشی از آسیب حاد کلیه در Rat‌های اورکتومی شده مورد مطالعه قرار نگرفته بود. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی اثرات آسیب حاد کلیه (با تعیین شاخص‌های عملکردی کلیه) و استروژن‌درمانی بر حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال در Rat‌های اورکتومی شده انجام شد.

روش‌ها

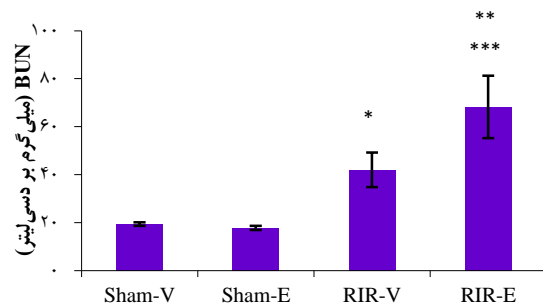
حیوانات: در این مطالعه‌ی تجربی، از ۴۰ سر Rat ماده‌ی نژاد Wistar با میانگین وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم استفاده شد که به طور تصادفی به چهار گروه (۱۰ = n در هر گروه) تقسیم شدند: ۱- گروه ایسکمی رپرفیوژن تحت درمان با حلال استروژن (روغن کنجد به صورت زیر پوستی با دوز ۰/۲ میلی‌لیتر/۱۰۰ گرم وزن بدن یک بار در هفته به مدت چهار هفته (Renal ischemia reperfusion-vehicle یا RIR-V) ۲- گروه Sham ایسکمی رپرفیوژن تحت درمان با حلال استروژن (Sham-vehicle یا Sham-V) ۳- گروه ایسکمی رپرفیوژن تحت درمان با استروژن (Renal ischemia reperfusion-estrogen یا RIR-E) به صورت زیرپوستی با دوز ۲۰۰ میکروگرم/کیلوگرم (معادل ۰/۲ میلی‌لیتر/۱۰۰ گرم وزن بدن) (۱۲) یک بار در هفته به مدت چهار هفته و ۴- گروه Sham ایسکمی رپرفیوژن تحت درمان با استروژن (Sham-estrogen یا Sham-E). حیوانات در شرایط استاندارد و یکسان با چرخه‌ی تاریکی و روشنایی ۱۲ ساعته، تهویه‌ی مطبوع، دمای یکنواخت در محل نگهداری حیوانات در محدوده‌ی 1 ± 23 درجه‌ی سانتی‌گراد و دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری شدند.

شیوه‌نامه‌ها

اورکتومی: در شروع آزمایش جهت اورکتومی در تمامی گروه‌ها، حیوانات با استفاده از تزریق داخل صفاقی مخلوط کانامین (۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) و زایلازین (۵ میلی‌گرم/کیلوگرم) بیهوش شدند و توسط برش کوچکی در ناحیه‌ی میانی تحتانی شکم، تخمدان‌ها خارج و انتهای لوله‌های فالوپ با استفاده از نخ بخیه به

یافته‌ها

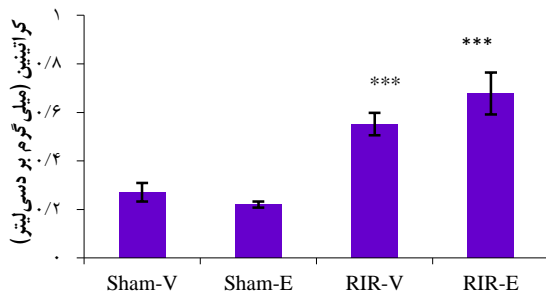
ارزیابی عملکرد کلیه: همان‌گونه که در شکل ۱ مشخص است، به دنبال ایجاد آسیب حاد کلیه، میزان ازت اورهی خون در گروه RIR-V نسبت به گروه Sham-V افزایش معنی‌داری یافته است ($P < 0/050$). علاوه بر آن، در گروه RIR-E، تزریق استروژن باعث افزایش معنی‌داری در سطح ازت اورهی خون نسبت به گروه‌های Sham-V ($P < 0/010$) و RIR-V ($P < 0/010$) شده است.



شکل ۱. بررسی اثر آسیب حاد کلیه و تزریق استروژن بر روی عملکرد کلیه بر حسب بررسی عامل **BUN** (Blood urea nitrogen). جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آماری **One-way ANOVA** استفاده شد. اختلاف معنی‌داری بین گروه‌های Sham-vehicle (**Sham-V**) و **Renal ischemia reperfusion-vehicle** (**RIR-V**) ($P < 0/050$) و گروه **Sham-V** و **Renal ischemia reperfusion-estrogen** (**RIR-E**) ($P < 0/010$) و گروه **RIR-E** و **RIR-V** ($P < 0/010$) مشاهده شد.
RIR-V: Renal ischemia reperfusion-vehicle; RIR-E: Renal ischemia reperfusion-estrogen; Sham-V: Sham-vehicle; Sham-E: Sham-estrogen

در سطوح کراتینین خون (شکل ۲) نیز گروه RIR-V نسبت به گروه Sham-V افزایش معنی‌داری نشان داد ($P < 0/001$); علاوه بر آن، در گروه RIR-E، تزریق استروژن باعث افزایش معنی‌داری در سطح کراتینین نسبت به گروه Sham-V ($P < 0/001$) شده است.

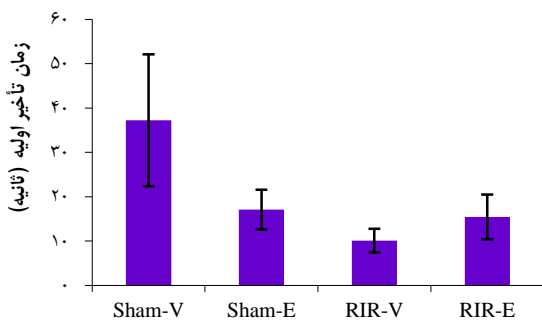
ارزیابی حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال: در مرحله‌ی یادگیری، زمان تأخیر اولیه در هر چهار گروه یکسان بود (شکل ۳). با این وجود، در مرحله‌ی به یادآوری، آسیب حاد کلیه به طور قابل توجهی میانگین زمان تأخیر در ورود به اتاقک تاریک را در گروه RIR-V در مقایسه با گروه Sham-V کاهش داد ($P < 0/010$). تزریق استروژن اگر چه در پی ایجاد آسیب حاد کلیه منجر به افزایش سطوح کراتینین و اورهی خون گردید، اما تفاوت معنی‌داری در تأخیر ورود به اتاقک تاریک در گروه RIR-E در مقایسه با گروه RIR-V نداشت ($P = 0/100$).



شکل ۲. بررسی اثر آسیب حاد کلیه و تزریق استروژن بر روی عملکرد کلیه بر حسب بررسی عامل کراتینین. جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها از آزمون آماری **One-way ANOVA** استفاده شده است. اختلاف معنی‌داری بین گروه Sham-vehicle (**Sham-V**) و **Renal ischemia reperfusion-vehicle** (**RIR-V**) ($P < 0/001$) و گروه **Sham-V** و **Renal ischemia reperfusion-estrogen** (**RIR-E**) ($P < 0/001$) مشاهده شده است.

گروه **RIR-E** و **Sham-E** ($P < 0/001$) مشاهده شده است.
RIR-V: Renal ischemia reperfusion-vehicle; RIR-E: Renal ischemia reperfusion-estrogen; Sham-V: Sham-vehicle; Sham-E: Sham-estrogen

همچنین، تزریق استروژن در گروه Sham-E نسبت به گروه Sham-V ($P = 0/054$) و گروه RIR-E ($P = 0/400$) اختلاف معنی‌داری نشان نداد (شکل ۴).



شکل ۳. زمان تأخیر اولیه در چهار گروه بعد از ایجاد آسیب حاد کلیه و تزریق استروژن و قبل از القای شوک الکتریکی در آزمون اجتنابی غیر فعال. جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون **One-way ANOVA** استفاده گردیده است. هیچ تفاوت معنی‌داری در زمان تأخیر اولیه در ورود به اتاق تاریک بین چهار گروه دید نشد.

RIR-V: Renal ischemia reperfusion-vehicle; RIR-E: Renal ischemia reperfusion-estrogen; Sham-V: Sham-vehicle; Sham-E: Sham-estrogen

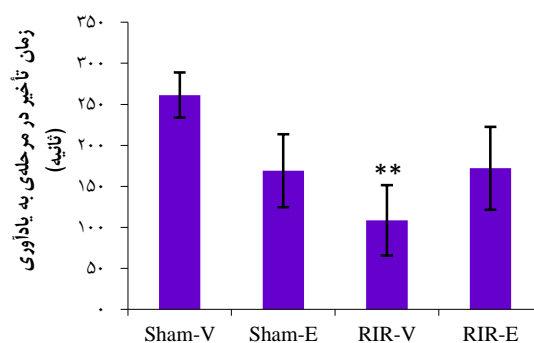
بحث

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، در ارزیابی آزمون یادگیری اجتنابی

بررسی قرار گرفته است، مشخص گردید که هیپوکامپ و قشر پرفورنرال، بیشترین حساسیت را به آسیب‌های اکسیداتیو دارند (۱۵). همچنین، در مطالعه‌ای که به منظور تعیین عوارض پاتوفیزیولوژیک نارسایی کلیه با استفاده از مدل آسیب حاد کلیه با القای ایسکمی - رپرفیوژن انجام شد، مشاهده گردید که آسیب حاد کلیه، منجر به افزایش تعداد سلول‌های میکروگلیای مغز (سلول‌های ماکروفاژی مغز) و تنظیم افزایشی ژن‌های دخیل در التهاب و تنظیم کاهش ژن‌های دخیل در بقای سلولی می‌گردد (۵). در مطالعات دیگر نیز اثر ایسکمی رپرفیوژن کلیه در عملکرد مغزی بررسی شد و مشخص گردید که Acute kidney injury (AKI) باعث التهاب و تغییرات عملکردی در مغز می‌شود. از سوی دیگر، افزایش سطوح مغزی رادیکال‌های آزاد، پس از آسیب حاد کلیه مشاهده شده است که با آسیب‌های عصبی و آپوپتوز مغز مرتبط است (۳). از سوی دیگر، در مطالعه‌ی انجام شده توسط تهمتن و همکاران که به بررسی اثرات اریتروپوئیتین در اختلالات شناختی ناشی از آسیب حاد کلیه در Rat های نر پرداختند، نشان داده شد که آسیب حاد کلیه، منجر به اختلال در عملکردهای شناختی می‌گردد (۱۸). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد اگر چه تزریق استروژن در گروه RIR-E در پی القای آسیب حاد کلیه باعث افزایش شاخص‌های عملکردی کلیه گردید، اما تفاوت معنی‌داری در تأخیر ورود به اتاقک تاریک در گروه RIR-E در مقایسه با گروه RIR-V ایجاد نکرد (شکل ۴). این در حالی است که برخی مطالعات اثرات متناقضی از استروژن را مبنی بر بهبود عملکرد کلیه نشان داده اند (۲۰-۱۹).

در توافق با نتایج حاضر، مشخص شده است که تجویز استروژن پس از منوپوز به صورت وابسته به دز می‌تواند منجر به اختلال عملکرد کلیه شود (۲۱، ۱۱). از این رو، یکی از دلایل احتمالی این تناقض‌ها را می‌توان به میزان دز مصرفی استروژن نسبت داد؛ چرا که درمان جایگزینی استروژن ممکن است باعث فراتر شدن سطح استروژن از سطح فیزیولوژیک آن شود و در نتیجه، باعث کاهش عملکرد کلیه گردد (۱۱). از سوی دیگر، مشخص شده است که استروژن در شرایط التهابی مانند آن چه در آسیب حاد کلیه رخ می‌دهد، می‌تواند با فعال‌سازی و افزایش بیان سیتوکاین‌های التهابی، منجر به تشدید آسیب‌های التهابی گردد (۲۳-۲۲). همچنین، نشان داده شده است که تزریق استروژن می‌تواند میزان التهاب را افزایش دهد (۲۴). با این وجود، در مطالعه‌ی حاضر، تزریق استروژن در عملکرد کلیه در گروه Sham-E تفاوت معنی‌داری با گروه Sham-V ایجاد نکرد، در حالی که تزریق استروژن در گروه RIR-E نسبت به گروه RIR-V منجر به تشدید آسیب حاد کلیه و افزایش در میزان ازت اوره‌ی خون و کراتینین شده است. بنابراین، احتمال می‌رود

غیر فعال، آسیب حاد کلیه منجر به کاهش زمان تأخیر در ورود Rat ها به اتاقک تاریک در گروه RIR-V در مقایسه با گروه Sham-V شد (شکل ۴) که نشانگر اثر مخرب آسیب حاد کلیه در عملکرد شناختی می‌باشد.



شکل ۴. بررسی اثر آسیب حاد کلیه و تزریق استروژن بر زمان تأخیر در مرحله‌ی به یادآوری آزمون اجتنابی غیر فعال. جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون One-way ANOVA استفاده گردید. بین گروه‌های Sham-vehicle (Sham-V) و Renal ischemia reperfusion-vehicle (RIR-V) تفاوت معنی‌داری وجود داشته است ($P < 0.01$).

RIR-V: Renal ischemia reperfusion-vehicle; RIR-E: Renal ischemia reperfusion-estrogen; Sham-V: Sham-vehicle; Sham-E: Sham-estrogen

طولانی‌تر بودن تأخیر زمانی برای ورود به اتاق تاریک در مرحله‌ی ارزیابی حافظه، نشانه‌ی یادگیری بهتر می‌باشد. همچنین، پارامترهای بیوشیمیایی نشان دادند که ایسکمی رپرفیوژن منجر به اختلال در عملکرد کلیه و به دنبال آن القای آسیب حاد کلیه شده است (شکل‌های ۱ و ۲). از پیامدهای آسیب حاد کلیه، آسیب‌های التهابی و اکسیداتیو سیستمیک می‌باشد (۱۵)؛ به طوری که استرس اکسیداتیو ناشی از آسیب حاد کلیه، یکی از دلایل اصلی آسیب‌های بافتی مغز است (۱۵). مکانیسم‌های متعددی در راستای ارتباط متقابل کلیه با مغز وجود دارد که شامل فعال شدن سیستم ایمنی و عوامل التهابی، افزایش در نفوذپذیری سد خونی-مغزی و همچنین، فعال شدن رادیکال‌های آزاد اکسیژن و به دنبال آن، استرس اکسیداتیو می‌باشد (۱۶).

آسیب حاد کلیه ناشی از ایسکمی رپرفیوژن، از جمله عواملی است که می‌تواند منجر به افزایش نفوذپذیری در سد خونی-مغزی گردد (۱۷، ۳). تخریب سد خونی-مغزی در این شرایط، منجر به ورود عوامل التهابی به مغز می‌شود و در نهایت، اختلال در عملکرد مغز را به دنبال دارد (۳). در مطالعه‌ای که بر مبنای اثرات آسیب حاد کلیه بر عوامل التهابی و اکسیداتیو در نواحی مختلف مغزی مورد

عملکرد کلیه نشان نداد. از سوی دیگر، تزریق استروژن نتوانست بر اختلال عملکرد یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال ناشی از آسیب حاد کلیه مؤثر باشد.

بنابراین، پیشنهاد می‌شود که در مطالعات آینده به بررسی مدل‌های متفاوتی از آسیب حاد کلیه و همچنین، دزها و طول دوره‌ی تزریق متفاوت استروژن پرداخته شود و در راستای آن نیز مطالعات سلولی-مولکولی و هیستولوژیک نیز مورد بررسی قرار گیرد. بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، آسیب حاد کلیه می‌تواند در حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال اثرات مخرب داشته باشد. با این وجود، استروژن در دز مورد مطالعه، نتوانست از اختلال حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال ناشی از آسیب حاد کلیه جلوگیری نماید.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد به شماره‌ی ۳۹۶۳۳۷ مصوب معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با حمایت مالی این معاونت به انجام رسیده است.

تزریق استروژن در مطالعه‌ی حاضر در گروه RIR-E منجر به تشدید آسیب‌های انتهایی ناشی از القای آسیب حاد کلیه شده باشد.

با این وجود، استروژن نتوانست در هیچ کدام از گروه‌ها در یادگیری و حافظه‌ی اجتنابی غیر فعال اثرگذار باشد. در مطالعه‌ای در راستای بررسی اثرات طولانی مدت استروژن و پروژسترون بر عملکردهای شناختی، مشخص شد که استروژن درمانی طولانی مدت در محدوده‌ی ۱۰-۳ ماه می‌تواند اثرات بهبودی بیشتری در عملکردهای شناختی Rat‌های اورکتومی شده‌ی تحت درمان با استروژن داشته باشد و همچنین، تزریق استروژن همراه با پروژسترون اثرات بهبودی بیشتری را به همراه دارد (۲۵). از این رو، تفاوت در دوره‌ی تزریق استروژن نیز می‌تواند عامل دیگری در پاسخ‌دهی به هورمون باشد؛ به عبارت دیگر، تزریق استروژن در دوره‌های تزریقی طولانی‌تر دارای پیامدهای بهتری در عملکردهای شناختی است (۲۶). بنابراین تزریق استروژن در دز و طول دوره‌ی تزریق مورد مطالعه و در شرایط آسیب حاد کلیه، منجر به تشدید آسیب کلیه شده است. در صورتی که در شرایط سالم بدون آسیب حاد کلیه، اثر مخربی در

References

- Seifter JL, Samuels MA. Uremic encephalopathy and other brain disorders associated with renal failure. *Semin Neurol* 2011; 31(2): 139-43.
- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury. *Lancet* 2012; 380(9843): 756-66.
- Liu M, Liang Y, Chigurupati S, Lathia JD, Pletnikov M, Sun Z, et al. Acute kidney injury leads to inflammation and functional changes in the brain. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19(7): 1360-70.
- Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int* 2012; 81(10): 942-8.
- Chou AH, Lee CM, Chen CY, Liou JT, Liu FC, Chen YL, et al. Hippocampal transcriptional dysregulation after renal ischemia and reperfusion. *Brain Res* 2014; 1582: 197-210.
- Zhang N, Cheng GY, Liu XZ, Zhang FJ. Expression of Bcl-2 and NF-kappaB in brain tissue after acute renal ischemia-reperfusion in rats. *Asian Pac J Trop Med* 2014; 7(5): 386-9.
- Shughrue PJ, Merchenthaler I. Estrogen is more than just a "sex hormone": Novel sites for estrogen action in the hippocampus and cerebral cortex. *Front Neuroendocrinol* 2000; 21(1): 95-101.
- Kher A, Meldrum KK, Wang M, Tsai BM, Pitcher JM, Meldrum DR. Cellular and molecular mechanisms of sex differences in renal ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2005; 67(4): 594-603.
- Muller V, Losonczy G, Heemann U, Vannay A, Fekete A, Reusz G, et al. Sexual dimorphism in renal ischemia-reperfusion injury in rats: Possible role of endothelin. *Kidney Int* 2002; 62(4): 1364-71.
- Takaoka M, Yuba M, Fujii T, Ohkita M, Matsumura Y. Oestrogen protects against ischaemic acute renal failure in rats by suppressing renal endothelin-1 overproduction. *Clin Sci (Lond)* 2002; 103(Suppl 48): 434S-7S.
- Meng X, Dai X, Liao TD, D'Ambrosio M, Wang F, Yang JJ, et al. Dose-dependent toxic effects of high-dose estrogen on renal and cardiac injury in surgically postmenopausal mice. *Life Sci* 2011; 88(3-4): 178-86.
- Fukuda K, Yao H, Ibayashi S, Nakahara T, Uchimura H, Fujishima M, et al. Ovariectomy exacerbates and estrogen replacement attenuates photothrombotic focal ischemic brain injury in rats. *Stroke* 2000; 31(1): 155-60.
- Lattenist L, Lechner SM, Messaoudi S, Le MA, El Moghrabi S, Prince S, et al. Nonsteroidal Mineralocorticoid receptor antagonist finerenone protects against acute kidney injury-mediated chronic kidney disease: Role of oxidative stress. *Hypertension* 2017; 69(5): 870-8.
- Akbari E, Motamedi F, Naghdi N, Noorbakhshnia M. The effect of antagonization of orexin 1 receptors in CA1 and dentate gyrus regions on memory processing in passive avoidance task. *Behav Brain Res* 2008; 187(1): 172-7.
- Kovalcikova A, Gyuraszova M, Vavrincova-Yaghi D, Vavrinc P, Tothova L, Boor P, et al. Oxidative stress in the brain caused by acute kidney injury. *Metab Brain Dis* 2018; 33(3): 961-7.
- Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol* 2015; 11(12): 707-19.
- Sutton TA. Alteration of microvascular permeability in acute kidney injury. *Microvasc Res* 2009; 77(1): 4-7.

18. Tahamtan M, Sheibani V, Shid Moosavi SM, Asadi-Shekaari M, Esmaeili-Mahani S, Aghaei I, et al. Pre-Treatment with erythropoietin attenuates bilateral renal ischemia-induced cognitive impairments. *Iran J Pharm Res* 2018; 17(2): 601-12.
19. Iran-Nejad A, Nematbakhsh M, Eshraghi-Jazi F, Talebi A. Preventive role of estradiol on kidney injury induced by renal ischemia-reperfusion in male and female rats. *Int J Prev Med* 2015; 6: 22.
20. Mankhey RW, Bhatti F, Maric C. 17beta-Estradiol replacement improves renal function and pathology associated with diabetic nephropathy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 288(2): F399-F405.
21. Ahmed SB, Culleton BF, Tonelli M, Klarenbach SW, Macrae JM, Zhang J, et al. Oral estrogen therapy in postmenopausal women is associated with loss of kidney function. *Kidney Int* 2008; 74(3): 370-6.
22. Bengtsson AK, Ryan EJ, Giordano D, Magaletti DM, Clark EA. 17beta-estradiol (E2) modulates cytokine and chemokine expression in human monocyte-derived dendritic cells. *Blood* 2004; 104(5): 1404-10.
23. Asai K, Hiki N, Mimura Y, Ogawa T, Unou K, Kaminishi M. Gender differences in cytokine secretion by human peripheral blood mononuclear cells: Role of estrogen in modulating LPS-induced cytokine secretion in an ex vivo septic model. *Shock* 2001; 16(5): 340-3.
24. Wang Y, Cela E, Gagnon S, Swezey NB. Estrogen aggravates inflammation in *Pseudomonas aeruginosa* pneumonia in cystic fibrosis mice. *Respir Res* 2010; 11: 166.
25. Gibbs RB. Long-term treatment with estrogen and progesterone enhances acquisition of a spatial memory task by ovariectomized aged rats. *Neurobiol Aging* 2000; 21(1): 107-16.
26. O'Neal MF, Means LW, Poole MC, Hamm RJ. Estrogen affects performance of ovariectomized rats in a two-choice water-escape working memory task. *Psychoneuroendocrinology* 1996; 21(1): 51-65.

The Effects of Estrogen on Passive Avoidance Memory Impairment Induced by Acute Kidney Injury in Ovariectomized Rats

Fatemeh Sharifi¹, Parham Reisi², Maryam Malek³

Original Article

Abstract

Background: The aim of this study was to evaluate the effects of acute kidney injury (AKI) and mediatory role of the estrogen on passive avoidance memory in ovariectomized rats.

Methods: Frothy ovariectomized Wistar rats were subjected to sham-vehicle, sham-estrogen, renal ischemia reperfusion (RIR)-vehicle, and RIR-estrogen groups. AKI was induced by ischemia reperfusion. Estrogen (200 µg/kg in 0.2 ml/100 g body weight) was injected subcutaneously once a week for four weeks. Then, passive avoidance memory was assessed.

Findings: AKI resulted a significant decrease in the mean latency of entering the dark chamber ($P < 0.010$). Although, estrogen therapy following AKI led to elevated blood urea nitrogen (BUN) and creatinine, but, there was no significant difference in the delay in entering the dark chamber in RIR-estrogen group compared to RIR-vehicle group ($P = 0.100$).

Conclusion: The results showed that AKI could have a deleterious effect on passive avoidance memory. However, the studied dose of estrogen cannot prevent passive avoidance memory impairment induced by AKI.

Keywords: Acute kidney injury, Ovariectomy, Memory, Estrogen

Citation: Sharifi F, Reisi P, Malek M. The Effects of Estrogen on Passive Avoidance Memory Impairment Induced by Acute Kidney Injury in Ovariectomized Rats. J Isfahan Med Sch 2019; 37(515): 86-92.

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Maryam Malek, Email: malek_m57@yahoo.com