

Review Article

Pathophysiology of A1 Adenosine Receptor Inhibition in Acute Kidney Injury Induced by Ischemia-Reperfusion: a Review Study

Omidian N¹, Najafi H^{*2}

1. Student Research Committee, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

2. Medical Biology Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

**Corresponding author.* Tel: +988334274618, Fax: +988334274623, E-mail: hnajafi@kums.ac.ir

Received: May 1, 2021 Accepted: Jun 20, 2021

ABSTRACT

Background & objectives: One of the most important causes of acute kidney injury is ischemia-reperfusion (IR). Some studies have shown that adenosine A1 receptor inhibition have protective effects against Ischemia-reperfusion induced renal injuries, while other studies have demonstrated the opposite. The aim of the present study was to review the methodology of these studies to reach a final conclusion about the effects of adenosine A1 receptor on ischemia-reperfusion-induced renal injuries.

Methods: Data base motors including Scopus, PubMed, Google Scholar, Science Direct and Embase were searched. The terms and keywords used included ischemia-reperfusion, acute kidney injury, acute renal failure, A1 adenosine receptor and their combination.

Results: Increased adenosine levels following renal Ischemia-reperfusion cause vasoconstriction in afferent arteriole and vasodilatation in efferent arteriole through A1 adenosine receptor activation, which in turn reduces glomerular filtration rate (GFR). Inhibition of A1 adenosine receptor leads to short-term correction of renal functional parameters following renal Ischemia-reperfusion, by increasing renal blood flow and thus improving GFR. But this increase in GFR exacerbates kidney damages through the kidneys workload enhancement, which will show up in the next few hours.

Conclusions: Although selective inhibition of A1 adenosine receptor in the short term improves renal function parameters, but exacerbates renal damages in the following hours. Therefore, adenosine A1 receptor stimulation has protective effects against IR-induced kidney injury.

Keywords: A1 Adenosine Receptor; Acute Kidney Injury; Acute Renal Failure; Ischemia-Reperfusion

مقاله مروری

پاتوفیزیولوژی مهار گیرنده A1 آدنوزین در آسیب حاد کلیوی القا شده توسط ایسکمی - خونرسانی مجدد: مطالعه مروری

ندا/امیدیان^۱، هوشنگ نجفی^{۲*}

۱. کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۸۳۳۴۲۷۴۶۱۸ فاکس: ۰۸۳۳۴۲۷۴۶۲۳ پست الکترونیکی: hnajafi@kums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: یکی از مهمترین علل آسیب حاد کلیوی ایسکمی - خونرسانی مجدد است. برخی محققان نشان داده‌اند مهار گیرنده A1 آدنوزین اثرات محافظت‌کنندگی در برابر آسیب‌های القا شده توسط ایسکمی - خونرسانی مجدد کلیوی دارد، در حالی که مطالعات دیگر عکس آن را نشان داده‌اند. هدف مطالعه حاضر مرور متدولوژیک این مطالعات جهت دستیابی به یک نتیجه‌گیری نهایی در خصوص اثرات گیرنده A1 آدنوزین بر آسیب‌های کلیوی القا شده توسط ایسکمی - خونرسانی مجدد می‌باشد.

روش کار: پایگاه‌های اطلاعات شامل Science Direct، Google Scholar، PubMed، Scopus و Embase مورد جستجو قرار گرفتند. واژه‌های مورد استفاده شامل Acute renal failure، Acute kidney injury، Ischemia reperfusion، A1 adenosine receptor و ترکیب آن‌ها بود.

یافته‌ها: افزایش سطح آدنوزین متعاقب ایسکمی - خونرسانی مجدد کلیوی از طریق تحریک گیرنده A1 آدنوزین سبب تنگی شریانچه آوران و گشادی شریانچه وایران کلیه و در نتیجه کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی می‌گردد. مهار گیرنده A1 آدنوزین با افزایش جریان خون کلیه‌ها و در نتیجه بهبود GFR، منجر به تصحیح غلظت پارامترهای عملکردی کلیه بصورت کوتاه مدت متعاقب ایسکمی - خونرسانی مجدد می‌گردد. اما این افزایش GFR با افزایش بار کاری کلیه‌ها سبب تشدید آسیب‌های کلیوی می‌شود که در ساعات بعدی خود را نشان می‌دهد.

نتیجه‌گیری: گرچه مهار انتخابی گیرنده A1 آدنوزین در کوتاه مدت سبب بهبود پارامترهای عملکردی کلیه‌ها می‌شود، اما منجر به تشدید آسیب‌های کلیوی در ساعات بعدی می‌گردد. بنابراین تحریک گیرنده A1 آدنوزین دارای اثرات محافظتی در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی - خونرسانی مجدد در کلیه است.

واژه‌های کلیدی: گیرنده A1 آدنوزین، آسیب حاد کلیوی، نارسایی حاد کلیوی، ایسکمی - خونرسانی مجدد

دریافت: ۱۴۰۰/۲/۸ پذیرش: ۱۴۰۰/۳/۳۰

مقدمه

آسیب حاد کلیوی^۱ یک مشکل بالینی با شیوع زیاد در بیماران بستری در بیمارستان می‌باشد [۱]. مرگ و

میر ناشی از آسیب حاد کلیوی سهم قابل توجهی را به خود اختصاص داده [۲،۳] و در طی ۵۰ سال گذشته روند درمان آن پیشرفت قابل توجهی نداشته است [۴]. شیوع AKI در جوامع با درآمد متفاوت نیز متغیر

^۱ Acute Kidney Injury: AKI

است، به صورتی که در جوامع با درآمد کم یا متوسط نسبت به جوامع با درآمد بالا شیوع بیشتری را نشان می‌دهد [۵]. میزان شیوع AKI بین ۱ تا ۶۶ درصد می‌باشد و در ۱۰ تا ۱۵ سال گذشته بخاطر افزایش اعمال جراحی، روش‌های رادیولوژیک مختلف و افزایش میانگین سنی جامعه، روندی صعودی داشته است [۵-۷]. همچنین، عوامل مستعدکننده‌ای مانند سن بالای ۶۵ سال، ابتلا به دیابت ملیتوس، نارسایی قلبی، آنمی، سپسیس و یا انجام جراحی‌های بزرگ و دریافت نفروتوکسین‌ها خطر ابتلا به AKI را افزایش می‌دهند [۵].

حدود چهل درصد از موارد ابتلای بیمارستانی به AKI مربوط به اعمال جراحی است [۸،۹] که از جمله می‌توان عمل‌های جراحی قلب (۱۸/۷٪)، جراحی عمومی (۱۳/۲٪) و توراسیک (۱۲٪) را نام برد. علاوه، AKI بین ۱۰ تا ۳۰ درصد بیماران تحت مراقبت‌های ویژه را نیز درگیر می‌کند [۱۰،۱۱]. مطالعات انجام‌شده بر روی بهبودی پس از AKI نیز نشان داده که ۵۹ درصد از افراد بعد از ترخیص از بیمارستان بهبود نیافته‌اند [۱۲]. از طرف دیگر، آن دسته از بیمارانی که از نارسایی حاد کلیوی جان سالم به در می‌برند ریسک بالایی برای ابتلا به نارسایی مزمن کلیه و ESRD^۱ دارند [۱۳،۱۴]. گزارش شده که ۱۴ درصد از این بیماران نیازمند عمل پیوند کلیه می‌باشند [۴،۷]. بنابراین تلاش جهت یافتن روش‌های درمانی موثر برای آسیب حاد کلیوی بسیار ضروری و حائز اهمیت می‌باشد.

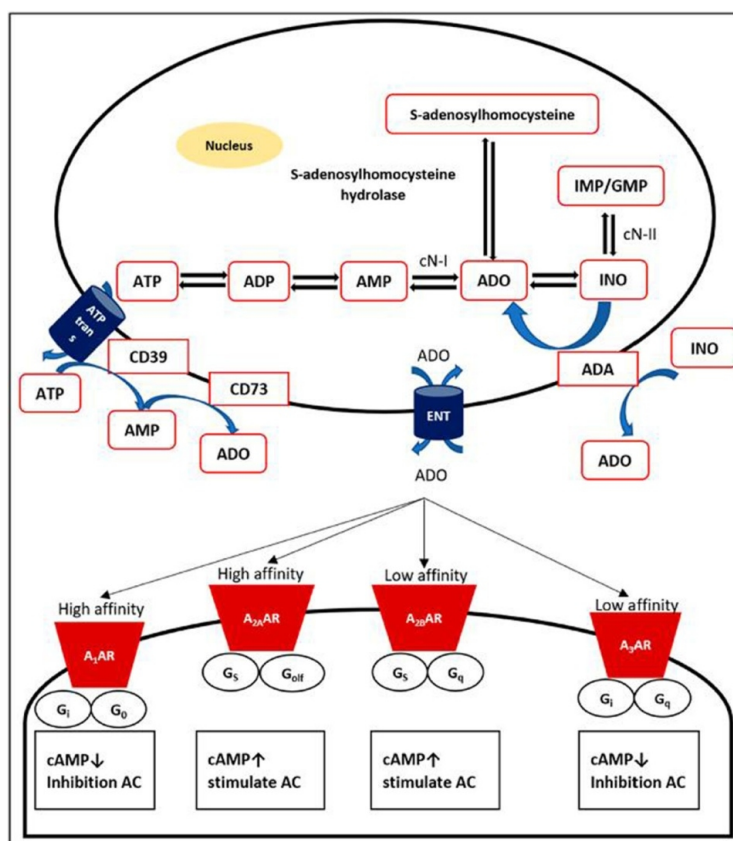
آدنوزین یک ترکیب نوکلئوزیدی است که از قند ریبوز و باز آدنین تشکیل شده است. این ترکیب هم در فضای داخل سلولی و هم خارج سلولی حضور دارد و در هر بافتی از بدن یافت می‌شود. در کلیه آدنوزین سبب تنظیم تون عروقی، فیلتراسیون گلومرولی، آزادسازی رنین، فیدبک توبولی-

گلومرولی و همچنین فرایندهای انتقالی در توبول‌ها و مجاری جمع‌کننده می‌شود [۱۵-۱۸]. سطح آدنوزین در کلیه توسط افزایش مصرف ATP، هیپوکسی و کاهش میزان خونرسانی بالا می‌رود. در زمان هیپوکسی یا ایسکمی، مقدار زیادی ATP یا ADP از سلول‌هایی که دچار نکروز یا آپوپتوز شده‌اند آزاد می‌شود. از طرف دیگر، افزایش مصرف ATP متعاقب بالارفتن فعالیت سلولی نیز سبب افزایش تولید آدنوزین می‌گردد [۱۹]. گرچه گزارش شده برخی سلول‌ها توانایی انتقال آدنوزین را به فضای خارج سلولی دارند، اما شواهدی وجود ندارد که نشان دهد سلول‌های کلیوی هم این توانایی را داشته باشند [۲۰]. در فضای خارج سلولی ATP یا ADP تحت تاثیر آنزیم اکتونوکلئوزید تری فسفات دی فسفوهدرولاز-۱، که CD39 نیز گفته می‌شود به AMP تبدیل می‌گردد. سپس، همانگونه که در شکل ۱ نشان داده شده است، AMP توسط آنزیم اکتو-۵-نوکلئوتیداز (یا CD73) به آدنوزین تبدیل می‌شود [۲۱-۲۳]. بنابراین کاتابولیسم خارج سلولی نوکلئوتیدها یک منبع مهم برای تولید آدنوزین در خلال وضعیت‌های فیزیولوژیک و پاتولوژیک می‌باشد [۲۴، ۲۵]. در کلیه آدنوزین دارای نیمه عمر کوتاهی است، زیرا توسط یکسری ترانسپورترها به داخل سلول‌ها انتقال پیدا می‌کند و تحت تاثیر آنزیم آدنوزین دآمیناز به اینوزین و یا توسط آنزیم آدنوزین کیناز به AMP تبدیل می‌شود [۱۸]. این ترانسپورترها که بازجذب آدنوزین از لومن به جریان خون را میانجی‌گری می‌کنند، در غشای اپیکال و بازولترال سلول‌های اپی‌تلیال کلیوی وجود دارند [۲۶]. آدنوزین از طریق مشارکت در ساخت ATP و ADP نقش بسیار مهمی در چرخه انرژی سلولی دارد. همچنین آدنوزین در تشکیل ترکیباتی از جمله cAMP نیز نقش دارد که در انتقال پیام و تنظیم عملکردهای سلولی نقش بسیار مهمی ایفا می‌کند [۱۹]. در صورتی که میزان عرضه خون و در نتیجه اکسیژن و مواد غذایی به بافت‌ها

^۱ End Stage Renal Disease

کاهش یابد، ATP شکسته می‌شود و تولید آدنوزین می‌نماید که این آدنوزین از طریق گشاد کردن عروق آن بافت، جریان خون را افزایش می‌دهد. اما برعکس، در کلیه آدنوزین از طریق تحریک گیرنده A1 در شریانچه آوران سبب تنگی آن می‌گردد [۲۷]. بنابراین آدنوزین تشکیل شده متعاقب ایسکمی کلیوی سبب تداوم ایسکمی در کلیه‌ها می‌گردد. این اثر متناقض آدنوزین در کلیه نسبت به بقیه بافت‌ها سبب مطرح شدن این ایده گردید که ممکن است مهار انتخابی گیرنده A1 آدنوزین سبب محافظت از کلیه‌ها در برابر ایسکمی گردد. برخی محققان نشان

دادند که مهار انتخابی گیرنده A1 سبب افزایش جریان خون کلیوی و در نتیجه بهبود پارامترهای عملکردی آن می‌گردد [۲۸،۲۹]. اما مطالعات دیگر نشان دادند تحریک گیرنده A1 آدنوزین دارای اثرات مفید در برابر ایسکمی کلیوی است [۳۰،۳۱]. بنابراین در این مطالعه مروری، با بررسی متدولوژیک مقالات مرتبط با این موضوع، سعی گردید علت این تناقض مشخص و تاثیر تحریک و مهار گیرنده A1 آدنوزین بر آسیب‌های کلیوی القا شده توسط ایسکمی-خونسازی مجدد کلیوی بررسی شود.



شکل ۱. تولید، انتقال و متابولیسم آدنوزین. آدنوزین داخل سلولی از طریق دفسفریلاسیون AMP و هیدرولیز S-آدنوزیل هوموسیستین تولید می‌گردد. تشکیل خارج سلولی آدنوزین در نتیجه زنجیره‌های آنزیمی از جمله انتقال ATP، هیدرولیز ATP و ADP توسط CD39 جهت تشکیل AMP و دفسفریلاسیون AMP توسط CD73 است (۲۵)

روش کار

مطالعه حاضر یک مطالعه مروری بود و جستجوی مقالات با استفاده از کلیدواژه‌های

Acute Kidney Injury Ischemia Reperfusion
A1 Adenosine Receptor Acute Renal Failure
و ترکیب آن‌ها در پایگاه‌های اطلاعات شامل Scopus

PubMed, Google Scholar, Science Direct و Embase انجام شد. سپس مقالات کاملاً مرتبط با موضوع انتخاب و از نظر روش کار، طول مدت زمان دوره خونرسانی مجدد و نتایج بدست آمده مورد بررسی قرار گرفتند و بر اساس آنها نتیجه‌گیری نهایی بعمل آمد. تعداد مقالات کاملاً مرتبط که در این مقاله مروری مورد استفاده قرار گرفت ۴۸ مقاله و در فاصله زمانی بین سال‌های ۱۹۸۷ تا ۲۰۲۰ بود.

یافته‌ها

تعریف و سبب شناسی آسیب حاد کلیه

آسیب حاد کلیوی سندرم یا مجموعه‌ای از سندرم‌ها می‌باشد که با کاهش سریع عملکرد کلیوی مشخص می‌گردد [۳۲، ۳۳]. این عارضه که تاکنون درمان دارویی یا بالینی قطعی برای آن شناخته نشده است، با کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR)، کاهش برون‌ده ادراری و افزایش سطح اوره- نیتروژن و کراتینین پلاسما همراه است [۳۴]. افزایش کراتینین پلاسما و کاهش برون‌ده ادراری خود به عنوان معیاری برای نشان دادن مراحل نارسایی کلیوی در انواع مدل‌های طبقه‌بندی AKI به کار می‌روند [۳۵].

اکثر طبقه‌بندی‌ها برای آسیب حاد کلیوی بر مبنای غلظت کراتینین سرم است که خود می‌تواند یکی از علل افزایش مرگ و میر ناشی از AKI باشد؛ زیرا گزارش شده افزایش غلظت کراتینین سرم در زمان طولانی‌تری بعد از آسیب کلیه اتفاق می‌افتد [۳۶]. عوامل ایجادکننده AKI در سه دسته پیش کلیوی، داخل کلیوی و پس کلیوی جای می‌گیرد. آسیب‌های پیش کلیوی و داخل کلیوی با دارا بودن سهمی بین ۶۰ تا ۷۰ درصد، نقش قابل توجهی در ایجاد این بیماری دارند [۳۷]. لازم به ذکر است که در این بین تنها AKI داخل کلیوی نشان دهنده بیماری واقعی کلیه می‌باشد و AKI پیش کلیوی و پس کلیوی نشان‌دهنده بیماری‌های غیر کلیوی و تاثیرشان بر GFR می‌باشد که اگر ادامه پیدا کنند می‌توانند به آسیب سلول‌های

بافتی کلیه و در نهایت بیماری داخل کلیوی منجر شوند [۳۸]. نوع پیش کلیوی AKI به دنبال کاهش پرفیوژن کلیوی ایجاد می‌شود که سبب کاهش GFR می‌گردد [۳۹]. از آنجایی که کلیه حدود ۲۵ درصد برون‌ده قلب یا ۱۲۰۰ میلی‌لیتر در دقیقه جریان خون دریافت می‌کند، لذا هرگونه نارسایی در حجم گردش خون عمومی (به دنبال وضعیت‌هایی همچون عروقی) و یا نقص در گردش خون داخل کلیوی (انقباض عروق کلیوی متعاقب مصرف داروهای منقبض‌کننده عروقی) می‌تواند تاثیر عمیقی در کاهش میزان پرفیوژن کلیوی داشته باشد [۳۳]. نوع پس کلیوی AKI با انسداد حاد جریان ادراری مشخص می‌شود. انسداد حاد مجاری ادراری با افزایش فشار داخل توبولی و همچنین از طریق ایجاد فرایندهای التهابی و نقص در جریان خون کلیوی باعث کاهش GFR می‌شود. هائپرتروفی پروستات، سرطان پروستات، سرطان رحم، آسیب رتروپریتونئال، سنگ کلیه، و کارسینومای مثانه از جمله علل زمینه‌ساز انسداد جریان ادراری و در نتیجه AKI پس کلیوی می‌باشند [۳۴]. آسیب حاد داخل کلیوی یک عارضه چند فاکتوری است و طی آن چهار ساختار کلیوی شامل گلومرول، عروق، فضای بینابینی و توبول درگیر می‌گردند [۴۰]. آسیب گلومرولی به دنبال گلومرولونفریت حاد ناشی از بیماری‌های سیستمیک (مثل لوپوس اریترماتوز سیستمیک) ایجاد می‌شود. هیپرتانسیون بدخیم و بیماری‌های ترومبوآمبولیک نیز سبب آسیب عروق داخل کلیوی می‌شوند [۴۱]. التهاب حاد فضای بینابینی به دنبال واکنش‌های آلرژیک به داروهای مختلف و عفونت‌ها ایجاد می‌گردد [۳۸] و در نهایت مصرف نفروتوکسین‌ها (آمینو گلیکوزیدها، سیس پلاتین) و ایسکمی (کاهش شدید یا طولانی مدت پرفیوژن کلیوی) منجر به نکرز حاد توبولی (ATN) می‌گردند [۳۴]. مطالعه تادانی^۱ و همکاران نشان داد

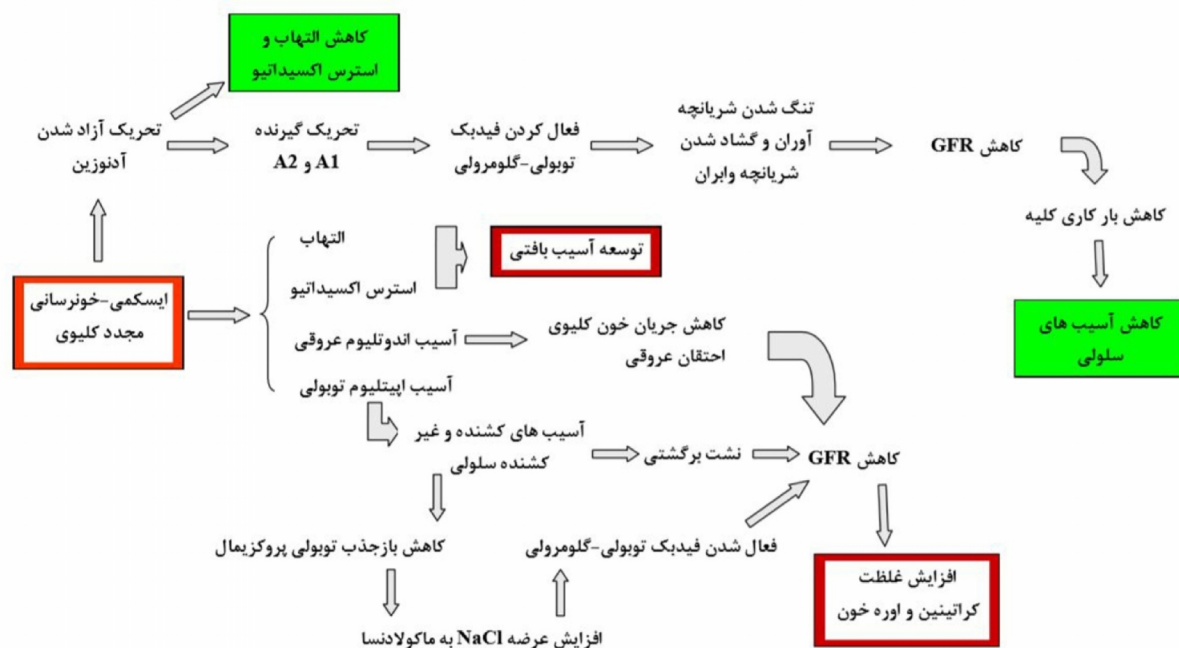
^۱ Thadhani

بیش از ۵۰ درصد بیماران که به علت AKI در بیمارستان بستری هستند از آسیب داخل کلیوی ناشی از ایسکمی رنج می‌برند [۴۲]. برای بافت ایسکمیک خونرسانی مجدد ضروری است اما خود آسیب مضاعفی را ایجاد می‌کند که تحت عنوان آسیب‌های ناشی از ایسکمی-خونرسانی مجدد (IR) خوانده می‌شود [۴۳].

آسیب‌های ناشی از ایسکمی-خونرسانی مجدد در کلیه

ایسکمی کلیوی طی وقفه کامل یا جزئی جریان خون ایجاد می‌شود و سبب آسیب اولیه سلولی و بافتی می‌گردد [۴۴]. متعاقب آن در زمان خونرسانی

مجدد، به علت پاسخ‌های التهابی همراه با آزادسازی کموکاین‌ها و سیتوکاین‌ها از سلول‌های توبولی و اینفیلتراسیون لکوسیت‌ها به فضای بینابینی، این آسیب‌های اولیه کلیوی تشدید می‌شوند [۴۵]. عدم تناسب عرضه و تقاضای اکسیژن موضعی بافتی از طریق انباشت محصولات زائد متابولیک سبب القای درجات مختلفی از آسیب سلول‌های هدف و اختلالات عملکردی می‌گردد [۴۴]. همانگونه که در شکل ۲ نشان داده شده، این آسیب‌ها را می‌توان در چهار سطح اندوتلیوم عروقی، اپیتلیوم توبولی، التهاب فضای بینابینی و استرس اکسیداتیو بررسی کرد [۴۶، ۴۷].



شکل ۲. خلاصه آسیب‌های کلیوی ایجاد شده توسط ایسکمی-خونرسانی مجدد و تاثیر آدنوزین بر روی آنها.

آسیب اندوتلیوم عروقی

در طول دوره خونرسانی مجدد میزان جریان خون کلیوی کاهش می‌یابد. علت این کاهش، انقباض عروق کلیوی است که خود ناشی از بهم خوردن تعادل بین فاکتورهای منبسط کننده و منقبض کننده عروقی می‌باشد. این عدم تعادل از طریق فرآیندهایی همچون تغییر مکانیسم‌های ذاتی انقباض، کاهش تولید

وازودیلاتورها، افزایش تولید وازوکانستریکتورها و یا تغییر پاسخ‌دهی به این فاکتورها، منجر به انقباض عروقی و در نتیجه کاهش جریان خون کلیوی می‌گردد [۳۴]. این کاهش در مدولا و خصوصاً مدولای خارجی که در حالت نرمال هم میزان پرفیوژن کم است برجسته‌تر می‌باشد [۴۸، ۴۹]. دومین اتفاقی که به دنبال IR در اندوتلیوم عروقی

ایجاد می‌شود افزایش مولکول‌های اتصال و در نتیجه چسبیدن لکوسیت‌ها و گلبول‌های قرمز به اندوتلیوم است که سبب احتقان عروقی می‌گردد [۵۰، ۲۸].

آسیب‌های توبولی

ایسکمی - خون‌رسانی مجدد باعث آسیب‌های کشنده و غیر کشنده در سلول‌های اپیتلیوم توبولی می‌گردد که آسیب‌های کشنده شامل نکروز و آپوپتوز است و آسیب‌های غیر کشنده نیز شامل از بین رفتن لبه برسی^۱، انسجام سلولی و اتصالات محکم بین سلولی است [۵۱]. طی هر دو آسیب کشنده و غیر کشنده، عملکرد حصاری و قطبیت غشای سلولی مختل می‌شود که از بین رفتن قطبیت غشای سلولی خود مانع از انتقال یک طرفه آب و املاح در توبول‌ها می‌شود. این سلول‌های توبولی و لبه‌های برسی تخریب شده همراه با پروتئین‌ها تشکیل قالب‌های پروتئینی داخل توبولی^۲ را می‌دهند که مانع جریان مایع در توبول‌ها می‌شود. توقف جریان توبولی منجر به افزایش فشار کپسول بومن می‌شود که همراه با نشت برگشتی از اپیتلیوم آسیب‌دیده توبول‌ها سبب کاهش GFR در AKI می‌شود [۴۳]. از طرف دیگر، کاهش بازجذب در توبول پروگزیمال و در نتیجه افزایش عرضه به ماکولادنسا نیز از طریق فعال کردن فیدبک توبولی - گلومرولی در کاهش GFR نقش دارد [۵۲].

التهاب فضای بینابینی

آسیب سلولی و فراورده‌های مولکولی ترشح‌شده از این سلول‌های آسیب دیده باعث شروع روند التهاب پس از IR می‌شود. سلول‌های نکروتیک یکسری فاکتورها به فضای خارج سلولی آزاد می‌کنند که سبب فعال شدن سلول‌های پارانشیم کلیوی و سلول‌های دندریتیک (DCs) می‌شود. این سلول‌های فعال شده با ترشح کموکاین‌ها سبب پاسخ التهابی در AKI می‌شوند. ایسکمی همچنین منجر به تنظیم افزایشی

مولکول‌های چسبندگی (از جمله ICAM-1, E-selectin, P-selectin) در اندوتلیوم عروق و سنتز سیتوکاین‌های پیش التهابی همچون IL-1, IL-6 و TNF- α می‌گردد. این پاسخ‌های التهابی ناشی از ایسکمی در توسعه آسیب بافتی مشارکت دارند [۵۳].

استرس اکسیداتیو

کاهش جریان خون در مویرگ‌های دور توبولی که به دنبال IR ایجاد می‌شود منجر به استرس هیپوکسیک توبولار و در نهایت استرس اکسیداتیو می‌گردد. این تغییر جریان خون در کلیه یکنواخت نیست، به طوری که نواحی دارای جریان خون نرمال و نواحی هیپوکسیک در مجاورت هم قرار گرفته و اینتراکشن بین این دو ناحیه تولید گونه‌های فعال اکسیژنی را موجب می‌شود [۵۳].

علیرغم انجام مطالعات متعدد، تاکنون هیچ استراتژی موثری برای تضعیف آسیب‌های ناشی از IR کلیوی شناخته نشده است [۵۴]. مطالعات متعدد نشان داده است که آدنوزین در آسیب حاد کلیوی ناشی از IR نقش مهمی ایفا می‌کند [۵۶، ۵۵] در نتیجه تحقیقات در مورد سیگنالینگ آدنوزین در AKI یک پتانسیل درمانی بالقوه ایجاد کرده است.

اثرات آدنوزین بر کلیه در سلامت و بیماری

گیرنده‌های آدنوزین در کلیه

آدنوزین از طریق ۴ گیرنده جفت شده با G-پروتئین سیگنال‌های خود را منتقل می‌کند که شامل A1AR, A2aAR, A2bAR و A3AR است. این گیرنده‌ها دارای ۷ قسمت ترانس ممبران می‌باشند و پیامبر ثانویه آن‌ها cAMP است [۱۸]. در حالت کلی A1AR و A3AR با زیرواحد Gi همراه شده‌اند و سبب مهار آدنيلات سیکلاز و سنتز cAMP می‌شوند [۲۷]. اما گیرنده‌های A2a و A2b با زیر واحد Gs جفت شده‌اند و در نتیجه سبب تحریک سنتز cAMP می‌شوند [۲۷، ۵۷]. گیرنده‌های A1 و A2a تمایل بالایی برای آدنوزین دارند و توسط سطوح

¹ Brush Border

² Cast

فیزیولوژیک آدنوزین (۱۰ تا ۱۰۰ نانومول) تحریک می‌شوند (شکل ۱). اما گیرنده‌های A2b و A3 تا میل پایینی برای آدنوزین داشته و تحت شرایط پاتولوژیک (مانند ایسکمی یا هیپوکسی) و سطح آدنوزین بیشتر از یک میکرومول فعال می‌گردند [۲۵،۵۸،۵۹].

اثرات آدنوزین در کلیه تحت شرایط نرمال

گیرنده A1 آدنوزین به‌طور وسیع در توبول پروگزیمال، مجاری جمع‌کننده، اپیتلیوم سطحی پاپیلاری، بخش دیستال آرتریول آوران و سلول‌های مزانشیال یافت می‌شود [۱۸]. تحریک A1AR باعث اعمال متعددی در اندام‌های مختلف می‌شود [۶۰] و در کلیه تحریک A1AR سبب تنظیم تون عروقی، فیدبک توبولی- گلومرولی و ترشح رنین از طریق کاهش سطح cAMP و افزایش غلظت کلسیم داخل سلولی می‌گردد [۶۱]. در یک مطالعه آگمون^۱ و همکاران نشان دادند که تزریق آدنوزین به داخل کلیه سبب کاهش جریان خون به کورتکس کلیه می‌شود، اما جریان خون مدولا را ابتدا اندکی کاهش و سپس افزایش می‌دهد. همین گروه نشان دادند تزریق آگونیست اختصاصی گیرنده A1 سبب کاهش جریان خون کورتکس و مدولای کلیه می‌شود، در حالی که آگونیست گیرنده A2 سبب افزایش جریان خون مدولا می‌گردد ولی بر جریان خون کورتکس هیچ اثری نداشت [۶۲]. این جریان خون کاهش یافته به‌دنبال تزریق آگونیست A1AR اغلب ناشی از انقباض عروق ریز پیش گلومرولی است [۶۴،۶۳]. بنابراین آدنوزین از طریق گیرنده A1 سبب تنگی شریانچه آوران کلیه و در نتیجه کاهش میزان GFR و بار کاری کلیه می‌گردد ولی بواسطه گیرنده‌های A2a و A2b در شریانچه و ابران سبب گشاد شدن عروق مدولا و در نتیجه افزایش جریان خون مغذی مدولا می‌گردد (شکل ۲). البته مطالعات بعدی نشان دادند که تاثیر آدنوزین بر روی GFR در تمام نفرون‌ها

یکسان نیست بلکه آدنوزین میزان GFR در نفرون‌های قشری را کاهش و در نفرون‌های جنب مرکزی را افزایش می‌دهد [۱۸].

علاوه بر این، گیرنده A1 فیدبک توبولی- گلومرولی را میانجی‌گری می‌کند [۶۵]. به دنبال افزایش غلظت NaCl در توبول دیستال، میزان آدنوزین خارج سلولی افزایش می‌یابد [۶۶-۶۹]. آدنوزین در نهایت به گیرنده A1 در سطح سلول‌های مزانشیال خارج گلومرولی متصل شده و با افزایش غلظت کلسیم سیتوزولی سبب انقباض آرتریول‌های آوران و در نتیجه کاهش GFR می‌شود [۷۰،۷۱]. همچنین A1AR با تحریک بازجذب سدیم، بیکربنات و مایعات در توبول پروگزیمال [۷۲-۷۵]، مهار بازجذب NaCl در قطعه ضخیم صعودی لوب هنله [۷۶-۷۸] و تحریک بازجذب منیزیم و کلسیم در مجاری جمع‌کننده قشری [۷۹-۸۱] تاثیر مستقیمی بر انتقال مایعات و الکترولیت‌ها در توبول‌های کلیوی دارد. علاوه بر این‌ها گزارش شده گیرنده A1 آدنوزین دارای اثر فیدبک منفی بر روی خروجی سمپاتیک [۸۲]. آزاد شدن رنین از سلول‌های ترشح‌کننده رنین [۸۳، ۸۴] و افزایش فشار پرفیوژن داخل کلیوی [۸۵] است.

گیرنده A2a آدنوزین در اپیتلیوم و عروق گلومرولی و همچنین در توبول پروگزیمال یافت می‌شود [۱۸]. این گیرنده با تحریک آدنیلات سیکلاز سبب افزایش ساخت cAMP می‌گردد [۸۶]. از جمله عملکردهای این گیرنده در کلیه تحریک آزادسازی رنین و اتساع عروقی است [۸۷]. این گیرنده خصوصاً سبب افزایش جریان خون و کاهش انتقال مواد محلول در مدولا و افزایش فیلتراسیون گلومرولی می‌شود [۱۸،۸۸]. تحریک گیرنده A2a آدنوزین سبب محافظت از کلیه در برابر آسیب‌های القا شده توسط ایسکمی- خونرسانی مجدد می‌گردد [۵۷،۸۹]. نشان داده شده که این اثر محافظت‌کنندگی کلیوی تحریک گیرنده

^۱ Agmon

نقش گیرنده A1 آدنوزین در آسیب حاد کلیوی الفاشده توسط ایسکمی- خونرسانی مجدد

ایسکمی- خونرسانی مجدد کلیوی منجر به افزایش غلظت کراتینین و اوره- نیتروژن پلاسما می گردد. با توجه به اینکه غلظت کراتینین و اوره- نیتروژن پلاسما رابطه عکس با GFR دارد، بنابراین افزایش غلظت کراتینین و اوره- نیتروژن پلاسما بخاطر کاهش GFR است. عوامل مختلفی در کاهش GFR بدنال ایسکمی- خونرسانی مجدد نقش دارند که از بین آنها می توان نشت برگشتی^۲ مواد فیلتره شده (ناشی از آسیب سلول های اپیتلیوم توبولی)، فعال شدن فیدبک توبولی- گلومرولی بخاطر افزایش عرضه NaCl به ماکولادنسا و افزایش مقاومت عروقی را نام برد [۹۹،۱۰۰]. افزایش مقاومت عروق کلیوی متعاقب IR بخاطر فعال شدن فیدبک توبولی- گلومرولی، سیستم سمپاتیک، سیستم رنین- آنژیوتانسین، پروستاگلندین ها، فاکتور فعال کننده پلاکتی و اختلال عملکرد اندوتلیوم است [۹۹،۱۰۱]. ایسکمی- خونرسانی مجدد باعث افزایش غلظت آدنوزین در کلیه می گردد و اثرات تحریک گیرنده A1 آدنوزین در کلیه با بقیه اندام ها متفاوت است [۲۷]. بطوری که تحریک گیرنده A1 آدنوزین در کلیه سبب تنگی شریانه آوران و در نتیجه افزایش مقاومت عروقی و کاهش بیشتر GFR می گردد (شکل ۲). بنابراین به نظر می رسد که مهار گیرنده A1 آدنوزین بتواند سبب بهبود علائم آسیب حاد کلیوی القا شده توسط ایسکمی- خونرسانی مجدد گردد. مطالعات اولیه ای که با استفاده از تئوفیلین بعنوان آنتاگونیست غیرانتخابی گیرنده آدنوزین بر روی این فرضیه انجام شد نشان داد که تحریک گیرنده A1 سبب توسعه آسیب های کلیوی ناشی از ایسکمی- خونرسانی مجدد می گردد [۲۹] و تئوفیلین سبب بهبود عملکرد کلیه متعاقب ایسکمی- خونرسانی مجدد ناشی از پیوند کلیوی می شود اما بر روی سطح سایتوکاین های سرم و یا

A2a آدنوزین در برابر ایسکمی- خونرسانی مجدد از طریق مهار التهاب میانجی گری می گردد [۲۷،۸۷،۹۰]. تحت شرایط فیزیولوژیک، گیرنده A2b آدنوزین در اپیتلیوم و عروق کلیوی یافت می شود [۹۱]. این گیرنده نیز از طریق فعالسازی Gs- پروتئین و افزایش ساخت cAMP سبب گشادی عروق کلیوی، افزایش ساخت NO، افزایش ترشح رنین و کاهش التهاب بافتی می گردد (۵۵). تزریق آکونیست و آنتاگونیست هر دو زیر واحد گیرنده A2 آدنوزین در رت ها نشان داده A2bAR اثر قوی تری در اتساع عروق پیش گلومرولی کلیوی دارد، زیرا A2bAR در بافت عروق ریز پیش گلومرولی به میزان بیشتری بیان شده است و لذا نقش موثرتری در اتساع عروق آوران کلیوی ایفا می کند [۹۲]. نشان داده شده که دوره های کوتاه و متوالی ایسکمی و سپس برقراری جریان خون^۱ سبب محافظت از کلیه در برابر آسیب های القا شده توسط ایسکمی- خونرسانی مجدد می گردد و در نبود گیرنده A2b این محافظت از بین می رود [۹۳]. بنابراین تحریک گیرنده A2b آدنوزین نیز دارای اثر محافظت کنندگی در برابر ایسکمی- خونرسانی مجدد کلیوی است.

گیرنده A3 آدنوزین تنها گیرنده آدنوزینی است که پیش از شناسایی فارماکولوژیک کلون شده است و در مجاری جمع کننده و یا توبول ضخیم صعودی وجود ندارد اما گزارش شده در توبول پروگزیمال یافت می شود [۹۴،۹۵]. تاکنون عملکرد اختصاصی A3AR در کلیه شناخته نشده است اما محققان نشان داده اند این گیرنده تأثیری بر روی انتقال املاح و مایعات توسط کلیه ها ندارد [۹۶]. برخی مطالعات نشان داده اند که A3AR با Gi و Gq هردو همراه است [۹۷]. تحریک گیرنده A3 آدنوزین سبب افزایش نکروز توبولی، آپوپتوز و التهاب پس از ایسکمی- خونرسانی مجدد کلیوی می گردد و مهار اختصاصی آن منجر به کاهش این آسیب ها می شود [۹۸].

² Back-Leak

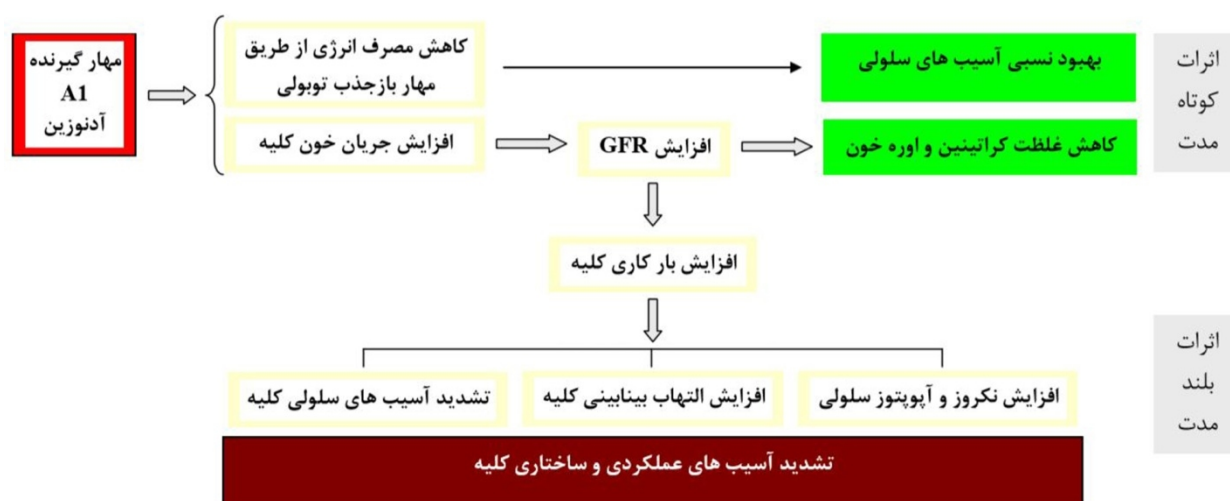
¹ Ischemic Preconditioning

التهاب بافتی تأثیری ندارد [۱۰۲]. همچنین، مطالعات دیگر با استفاده از آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A1 آدنوزین نشان دادند که مهار این گیرنده سبب کاهش آسیب‌های کلیوی ناشی از هیپوکسی، مواد حاجب و نفروتوکسین‌ها می‌گردد [۱۰۶-۱۰۳]. همچنین موسوی و همکاران در مطالعه خود نشان دادند انفوزیون مداوم آنتاگونیست اختصاصی گیرنده A1 سبب بهبود قابل ملاحظه آسیب‌های عملکردی و ساختاری و همچنین همودینامیک کلیه متعاقب ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۴ ساعت خونرسانی مجدد می‌گردد [۲۸]. شایان ذکر است که در تمام مطالعاتی که اثر محافظت‌کنندگی برای مهار گیرنده A1 آدنوزین در برابر آسیب‌های ناشی از ایسکمی-خونرسانی مجدد نشان دادند، طول دوره خونرسانی مجدد متعاقب ایسکمی حداکثر ۴ ساعت بوده است.

از طرف دیگر، برخی مطالعات نشان دادند حذف ژنتیکی تولید آدنوزین خارج سلولی در موش‌ها سبب افزایش ریسک ابتلا به AKI نسبت به گروه کنترل می‌گردد [۳۱،۳۰]. همچنین، مطالعات متعددی نشان دادند که تحریک گیرنده A1 آدنوزین سبب محافظت از کلیه در برابر آسیب‌های کلیوی ناشی از ایسکمی و ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد می‌گردد. لی^۱ و همکاران نشان دادند خاموش کردن ژن گیرنده A1 آدنوزین یا مهار اختصاصی آن سبب تشدید آسیب‌های کلیوی ناشی از ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد می‌گردد و تحریک این گیرنده منجر به کاهش التهاب و نکروز می‌شود [۱۰۷]. بعلاوه، در مطالعه دیگری لی و همکاران نشان دادند فعالسازی گیرنده A1 آدنوزین سبب کاهش التهاب، نکروز و آپوپتوز القا شده توسط ۳۰ دقیقه ایسکمی و ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد می‌گردد [۱۰۸].

با توجه به مطالعات مذکور نوعی تناقض در اثرات گیرنده A1 آدنوزین بر آسیب‌های کلیوی ناشی از ایسکمی-خونرسانی مجدد ایجاد گردید به نحوی که به نظر می‌رسید تحریک گیرنده A1 آدنوزین دارای اثرات مضر بر کلیه در ساعات ابتدایی خونرسانی مجدد متعاقب ایسکمی است اما در ساعات بعدی (۲۴ ساعت) دارای اثر محافظت‌کنندگی است. جهت روشن‌شدن این تناقض، مطالعات بعدی روند تغییرات آسیب‌های کلیوی ناشی از ایسکمی-خونرسانی مجدد را در فاصله ۴ تا ۲۴ ساعت پس از القای ایسکمی مورد بررسی قرار دادند [۴۳،۱۰۹]. در این مطالعات مشخص گردید که مهار اختصاصی گیرنده A1 آدنوزین سبب بهبود نسبی آسیب‌های کلیوی ناشی از ایسکمی-خونرسانی مجدد تا ۱۲ ساعت پس از شروع خونرسانی مجدد می‌گردد، اما پس از آن اثرات محافظت‌کنندگی کم‌کم کاهش می‌یافت؛ بطوری‌که در گروه با ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد، بکارگیری مهارکننده اختصاصی گیرنده A1 آدنوزین سبب تشدید آسیب‌های کلیوی گردید. این محققان اینگونه نتیجه‌گیری کردند که در ساعات اولیه خونرسانی مجدد (۴ ساعت)، افزایش غلظت آدنوزین سبب فعال شدن گیرنده A1 می‌گردد که از یک طرف سبب کاهش بیشتر جریان خون کلیوی می‌گردد و از طرف دیگر مصرف انرژی را از طریق تحریک بازجذب توبولی افزایش می‌دهد و در نتیجه سبب توسعه آسیب‌های کلیوی ناشی از ایسکمی-خونرسانی مجدد می‌گردد. اما با گذشت زمان اثرات ضدالتهابی آدنوزین سبب کاهش اینفیلتراسیون لکوسیت‌ها و تولید سیتوکاین‌ها می‌گردد که این اثر در طولانی مدت (۲۴ ساعت) بر اثرات اولیه آن غلبه می‌کند و منجر به کاهش آسیب‌های عملکردی و ساختاری کلیه می‌گردد (شکل ۳).

^۱ Lee



شکل ۳. اثرات کوتاه مدت و بلند مدت مهار گیرنده A1 آدنوزین بر آسیب های کلیوی ایجاد شده بدنبال اعمال ایسکمی- خونرسانی مجدد

بحث

علیرغم مطالعات متعددی که بر روی آسیب حاد کلیوی انجام شده است، هنوز یک درمان قطعی برای آن پیدا نشده و تناقض های زیادی در خصوص آن وجود دارد. عوامل مختلفی می توانند منجر به ایجاد و توسعه آسیب حاد کلیوی در افراد شوند که یکی از شایع ترین آنها ایسکمی- خونرسانی مجدد است. ایسکمی- خونرسانی مجدد سبب آسیب به سلول های اپیتلیوم توبولی، اندوتلیوم عروقی و همچنین ایجاد التهاب در فضای بینابینی می گردد [۴۶، ۴۷]. قطع جریان خون و هیپوکسی حاصل از آن سبب افزایش تشکیل آدنوزین می گردد که از یک طرف با تنگ کردن شریانچه آوران کلیه سبب کاهش میزان GFR و در نتیجه بار کاری کلیوی می گردد و از طرف دیگر با گشاد کردن شریانچه وابران در نفرون های جنب مرکزی سبب افزایش جریان خون مدولا می شود تا عرضه اکسیژن و مواد غذایی به سلول های مدولاری را که در حالت نرمال میزان جریان خون بسیار پایینی دارند افزایش دهد [۶۲]. اما این کاهش GFR خود منجر به افزایش بیشتر غلظت مواد زائد نیتروژنی خون در ساعات اولیه خونرسانی مجدد متعاقب ایسکمی می شود. تحریک گیرنده های A2a و A2b آدنوزین از طریق مهار التهاب باعث کاهش

آسیب های کلیوی ناشی از ایسکمی- خونرسانی مجدد می شود [۵۷، ۸۹، ۹۳]؛ اما نشان داده شده که تحریک گیرنده A3 آدنوزین سبب افزایش نکروز توبولی، آپوپتوز و التهاب پس از ایسکمی- خونرسانی مجدد کلیوی می گردد و مهار اختصاصی آن منجر به کاهش این آسیب ها می شود [۹۸].

در خصوص اثرات تحریک گیرنده A1 آدنوزین بر آسیب های کلیوی القا شده توسط ایسکمی- خونرسانی مجدد نوعی تناقض وجود دارد که بخاطر اثرات تحریک این گیرنده بر جریان خون کلیوی و فرآیندهای التهابی می باشد و در مطالعات با طول دوره خونرسانی مجدد متفاوت این تناقض آشکار گردید. مطالعات اخیر مشخص کردند که در ساعات اولیه خونرسانی مجدد متعاقب ایسکمی، افزایش غلظت آدنوزین سبب فعال شدن گیرنده A1 می گردد که از طریق کاهش بیشتر جریان خون کلیوی و افزایش مصرف انرژی ناشی از تحریک بازجذب توبولی، سبب توسعه آسیب های کلیوی ناشی از ایسکمی- خونرسانی مجدد می گردد. بنابراین مهار گیرنده A1 آدنوزین در این مرحله اثرات مفید نشان می دهد. اما با گذشت زمان اثرات ضد التهابی آدنوزین سبب کاهش اینفیلتراسیون لکوسیت ها و تولید سیتوکاین ها می گردد که این اثر در طولانی

انرژی، سبب بهبود پارامترهای عملکردی آن می‌گردند، اما از طریق افزایش بار کاری کلیه‌ها و تشدید التهاب منجر به تشدید آسیب‌های کلیوی در ساعات بعدی می‌شوند که این اثر مضر در طولانی‌مدت بر اثر بهبوددهنده آن غلبه می‌کند. بنابراین تحریک گیرنده A1 آدنوزین دارای اثرات محافظت‌کنندگی در برابر آسیب‌های القا شده توسط IR در کلیه است.

این مطالعه از نظر متدولوژی و اخلاق در پژوهش،
توسط معاونت تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی
کرمانشاه مورد تصویب قرار گرفت (طرح شماره
۴۰۰۱۹۵ به‌شناسه اخلاق
IR.KUMS.REC.1400.034).

بکارگیری مهارت‌کننده‌های انتخابی گیرنده A1 آدنوزین گرچه در کوتاه‌مدت از طریق افزایش جریان خون کلیه و کاهش بازجذب توپولی و در نتیجه مصرف

- 1- Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre JV, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Nov; 16(11):3365-70.
- 2- Lameire N, Vanholder R. Pathophysiologic features and prevention of human and experimental acute tubular necrosis. *J Am Soc Nephrol*. 2001 Feb; 12(suppl 17):20-32.
- 3- Frank RS, Frank TS, Zelenock GB, D'Alecy LG. Ischemia with intermittent reperfusion reduces functional and morphologic damage following renal ischemia in the rat. *Ann Vasc Surg*. 1993 Mar; 7(2):150-5.
- 4- Jones DR, Lee HT. Perioperative renal protection. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2008 Mar; 22(1):193-208.
- 5- Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, Zarbock A, Palevsky PM, Bagshaw SM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol*. 2018 Oct; 14(10): 607-25.
- 6- Hoste EAJ, Kellum JA, Katz NM, Rosner MH, Haase M, Ronco C. Epidemiology of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2010 Apr; 165: 1-8.
- 7- Hoste EAJ, Kellum JA. Incidence, classification, and outcomes of acute kidney injury. *Contrib Nephrol*. 2007; 156:32-8.
- 8- Thakar CV. Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Jan; 20(1): 67-75.
- 9- Grams ME, Sang Y, Coresh J, Ballew S, Matsushita K, Molnar MZ, et al. Acute kidney injury after major surgery: a retrospective analysis of veterans health administration data. *Am J Kidney Dis*. 2016 Jun; 67(6):872-80.
- 10- Gameiro J, Fonseca JA, Neves M, Jorge S, Lopes JA. Acute kidney injury in major abdominal surgery: incidence, risk factors, pathogenesis and outcomes. *Ann Intensive Care*. 2018 Feb; 8(1):22-31.
- 11- Chawla LS, Bellomo R, Bihorac A, Goldstein SL, Siew ED, Bagshaw SM, et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the acute disease quality initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol*. 2017 Apr; 13(4):241-57.

- 12- Kellum JA, Sileanu FE, Bihorac A, Hoste EAJ, Chawla LS. Recovery after acute kidney injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Mar; 195(6):784-91.
- 13- Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, Eggers PW, Kimmel PL, Molitoris BA, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Jan; 20(1):223-8.
- 14- Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2012 Mar; 81(5):442-8.
- 15- Kim JY, Kim M, Ham A, Brown KM, Greene RW, D'Agati VD, et al. IL-11 is required for A1 adenosine receptor-mediated protection against ischemic AKI. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Oct; 24(10):1558-70.
- 16- Eltzschig HK, Ibla JC, Furuta GT, Leonard MO, Jacobson KA, Enjyoji K, et al. Coordinated adenine nucleotide phosphohydrolysis and nucleoside signaling in posthypoxic endothelium: role of ectonucleotidases and adenosine A2B receptors. *J Exp Med*. 2003 Sep; 198(5):783-96.
- 17- Bauerle JD, Grenz A, Kim JH, Lee HT, Eltzschig HK. Adenosine generation and signaling during acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol*. 2011 Jan; 22(1):14-20.
- 18- Vallon V, Osswald H. Adenosine receptors and the kidney. *Handb Exp Pharmacol*. 2009; 193:443-70.
- 19- Vallon V, Muhlbauer B, Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev*. 2006 Jul; 86(3):901-40.
- 20- Fredholm BB, Abbracchio MP, Burnstock G, Daly JW, Harden TK, Jacobson KA, et al. Nomenclature and classification of purinoceptors. *Pharmacol Rev*. 1994 Jun; 46(2):143-56.
- 21- Trautmann A. Extracellular ATP in the immune system: more than just a "danger signal". *Sci Signal*. 2009 Feb; 2(56):6-8.
- 22- Colgan SP, Eltzschig HK, Eckle T, Thompson LF. Physiological roles for ecto-5'-nucleotidase (CD73). *Purinergic Signal*. 2006 Jun; 2(2):351-60.
- 23- Thompson LF, Eltzschig HK, Ibla JC, Van De Wiele CJ, Resta R, Morote-Garcia JC, et al. Crucial role for ecto-5'-nucleotidase (CD73) in vascular leakage during hypoxia. *J Exp Med*. 2004 Dec; 200(11):1395-405.
- 24- Oyarzun C, Garrido W, Alarcon S, Yanez A, Sobrevia L, Quezada C, et al. Adenosine contribution to normal renal physiology and chronic kidney disease. *Mol Aspects Med*. 2017 Jun; 55:75-89.
- 25- Effendi WI, Nagano T, Kobayashi K, Nishimura Y. Focusing on adenosine receptors as a potential targeted therapy in human diseases. *Cells*. 2020 Mar; 9(3):785.
- 26- Elwi AN, Damaraju VL, Baldwin SA, Young JD, Sawyer MB, Cass CE. Renal nucleoside transporters: physiological and clinical implications. *Biochem Cell Biol*. 2006 Dec; 84(6):844-58.
- 27- Vincent IS, Okusa MD. Adenosine 2A receptors in acute kidney injury. *Acta physiol (Oxf)*. 2015 Jul; 214(3):303-10.
- 28- Moosavi SMS, Bayat G, Owji SM, Panjehshahin MR. Early renal post-ischaemic tissue damage and dysfunction with contribution of A1-adenosine receptor activation in rat. *Nephrology (Carlton)*. 2009 Apr; 14(2):179-88.
- 29- Lin JJ, Churchill PC, Bidani AK. Effect of theophylline on the initiation phase of postischemic acute renal failure in rats. *J Lab Clin Med*. 1986 Aug; 108(2):150-4.
- 30- Grenz A, Zhang H, Hermes M, Eckle T, Klingel K, Huang DY, et al. Contribution of E-NTPDase1 (CD39) to renal protection from ischemia-reperfusion injury. *FASEB J*. 2007 Sep; 21(11):2863-73.
- 31- Grenz A, Zhang H, Eckle T, Mittelbronn M, Wehrmann M, Kohle C, et al. Protective role of ecto-5'-nucleotidase (CD73) in renal ischemia. *J Am Soc Nephrol*. 2007 Mar; 18(3):833-45.
- 32- Kellum JA. Why are patients still getting and dying from acute kidney injury?. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Dec; 22(6):513-9.
- 33- Martin RK. Acute kidney injury advances in definition, pathophysiology, and diagnosis. *AACN Adv Crit Care*. 2010 Oct-Dec; 21(4):350-6.
- 34- Basile DP, Anderson MD, Sutton TM. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2011 Apr; 2(2):1303-53.
- 35- Srisawat N, Hoste EEA, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury. *Blood Purif*. 2010 Feb; 29(3):300-7.

- 36- Tyagi A, Luthra A, Kumar M, Das S. Epidemiology of acute kidney injury and the role of urinary [TIMP-2]·[IGFBP7]: a prospective cohort study in critically ill obstetric patients. *Int J Obstet Anesth*. 2018 Nov; 36:77-84.
- 37- Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2012 Oct; 86(7):631-9.
- 38- Makris K, Spanou L. Acute kidney injury: definition, pathophysiology and clinical phenotypes. *Clin Biochem Rev*. 2016 May; 37(2):85-98.
- 39- Badr KF, Ichikawa I. Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N Engl J Med*. 1988 Sep; 319(10):623-9.
- 40- Gonzalez SR, Cortes AL, da Silva RC, Lowe J, Prieto MC, da Silva Lara L. Acute kidney injury overview: From basic findings to new prevention and therapy strategies. *Pharmacol Ther*. 2019 Aug; 200:1-12.
- 41- Farrar A. Acute kidney injury. *Nurs Clin North Am*. 2018 Dec; 53(4):499-510.
- 42- Thadhani R, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med*. 1996 May; 334(22):1448-60.
- 43- Najafi H, Shid moosavi SM. Contribution of A1-adenosine receptor in the development of renal functional disturbances during the early hours of reperfusion following ischemia in anaesthetized rats. *J Arak Uni Med Sci*. 2010 Summer; 13(2):141-54. [Full text in Persian]
- 44- Kusch A, Hoff U, Bubalo G, Zhu Y, Fechner M, Schmidt-Ullrich R, et al. Novel signaling mechanisms and targets in renal ischemia and reperfusion injury. *Acta Physiol (Oxf)*. 2013 May; 208(1):25-40.
- 45- Kinsey GR, Li L, Okusa MD. Inflammation in acute kidney injury. *Nephron Exp Nephrol*. 2008 Sep; 109(4):102-7.
- 46- Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*. 2007 Aug; 357(8):797-805.
- 47- Doi K, Rabb H. Impact of acute kidney injury on distant organ function: recent findings and potential therapeutic targets. *Kidney Int*. 2016 Mar; 89(3):555-64.
- 48- Dorze ML, Legrand M, Payen D, Ince C. The role of the microcirculation in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Dec; 15(6):503-8.
- 49- Molitoris BA, Sandoval R, Sutton TA. Endothelial injury and dysfunction in ischemic acute renal failure. *Crit Care Med*. 2002 May; 30(Suppl 5):235-40.
- 50- Kribben A, Edelstein CL, Schrier RW. Pathophysiology of acute renal failure. *J Nephrol*. 1999 Jul-Aug; 12(Suppl 2):142-51.
- 51- Havasi A, Borkan SC. Apoptosis and acute kidney injury. *Kidney Int*. 2011 Jul; 80(1): 29-40.
- 52- Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest*. 2011 Nov; 121(11):4210-21.
- 53- Najafi H, Mohamadi Yarijani Z, Changizi-Ashtiyani S, Mansouri K, Modarresi M, Madani SH, et al. Protective effect of *Malva sylvestris* L. extract in ischemia-reperfusion induced acute kidney and remote liver injury. *PLoS One*. 2017 Nov 20; 12(11):e0188270.
- 54- Xiong B, Li M, Xiang S, Han L. A1AR-mediated renal protection against ischemia/reperfusion injury is dependent on HSP27 induction. *Int Urol Nephro*. 2018 Jul; 50(7):1355-63.
- 55- Kinsey GR, Huang L, Jaworska K, Khutsishvili K, Becker DA, Ye H, et al. Autocrine adenosine signaling promotes regulatory T cell-mediated renal protection. *J Am Soc Nephrol*. 2012 Sep; 23(9):1528-37.
- 56- Day YJ, Marshall MA, Huang L, McDuffie MJ, Okusa MD, Linden J. Protection from ischemic liver injury by activation of A2A adenosine receptors during reperfusion: inhibition of chemokine induction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2004 Feb; 286(2):285-93.
- 57- Hasko G, Linden J, Cronstein B, Pacher P. Adenosine receptors: therapeutic aspects for inflammatory and immune diseases. *Nat Rev Drug Discov*. 2008 Sep; 7(9):759-70.
- 58- Fredholm BB, Irenius E, Kull B, Schulte G. Comparison of the potency of adenosine as an agonist at human adenosine receptors expressed in Chinese hamster ovary cells. *Biochem Pharmacol*. 2001 Feb; 61(4):443-8.

- 59- Fredholm BB. Adenosine, an endogenous distress signal, modulates tissue damage and repair. *Cell Death Differ.* 2007 Jul; 14(7):1315-23.
- 60- Lv YC, Gao AB, Yang J, Zhong LY, Jia B, Ouyang SH, et al. Long-term adenosine A1 receptor activation-induced sortilin expression promotes α -synuclein upregulation in dopaminergic neurons. *Neural Regen Res.* 2020 Apr; 15(4):712-723.
- 61- Rabadi MM, Lee HT. Adenosine receptors and renal ischemia reperfusion injury. *Acta Physiol (Oxf).* 2015 Jan; 213(1):222-31.
- 62- Agmon Y, Dinour D, Brezis M. Disparate effects of adenosine A1-and A2-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am J Physiol.* 1993 Dec; 265(6 Pt 2):802-6.
- 63- Holz FG, Steinhausen M. Renovascular effects of adenosine receptor agonists. *Renal Physiol.* 1987; 10(5):272-82.
- 64- Joyner WL, Mohama RE, Myers TO, Gilmore JP. The selective response to adenosine of renal microvessels from hamster explants. *Microvasc Res.* 1988 Jan; 35(1):122-31.
- 65- Brown R, Ollerstam A, Johansson B, Skott O, Gebre-Medhin S, Fredholm B, et al. Abolished tubuloglomerular feedback and increased plasma renin in adenosine A1 receptor-deficient mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2001 Nov; 281(5):1362-7.
- 66- Bell PD, Lapointe JY, Sabirov R, Hayashi S, Peti-Peterdi J, Manabe KI, et al. Macula densa cell signaling involves ATP release through a maxi anion channel. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003 Apr 1; 100(7):4322-7.
- 67- Komlosi P, Peti-Peterdi J, Fuson AL, Fintha A, Rosivall L, Bell PD. Macula densa basolateral ATP release is regulated by luminal [NaCl] and dietary salt intake. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2004 Jun; 286(6):1054-8.
- 68- Lorenz JN, Dostanic-Larson I, Shull GE, Lingrel JB. Ouabain inhibits tubuloglomerular feedback in mutant mice with ouabain-sensitive $\alpha 1$ Na, K-ATPase. *J Am Soc Nephrol.* 2006 Sep; 17(9):2457-63.
- 69- Thomson S, Bao D, Deng A, Vallon V. Adenosine formed by 5'-nucleotidase mediates tubuloglomerular feedback. *J Clin Invest.* 2000 Jul; 106(2):289-98.
- 70- Olivera A, Lamas S, Rodriguez-Puyol D, Lopez-Novoa JM. Adenosine induces mesangial cell contraction by an A1-type receptor. *Kidney Int.* 1989 Jun; 35(6):1300-5.
- 71- Ren Y, Carretero OA, Garvin JL. Role of mesangial cells and gap junctions in tubuloglomerular feedback. *Kidney Int.* 2002 Aug; 62(2):525-31.
- 72- Takeda M, Yoshitomi K, Imai M. Regulation of Na (+)-3HCO₃-cotransport in rabbit proximal convoluted tubule via adenosine A1 receptor. *Am J Physiol.* 1993 Oct; 265(4 Pt 2):511-19.
- 73- Cai H, Batuman V, Puschett DB, Puschett JB. Effect of KW-3902, a novel adenosine A1 receptor antagonist, on sodium-dependent phosphate and glucose transport by the rat renal proximal tubular. *Life Sci.* 1994; 55(10):839-45.
- 74- Cai H, Puschett DB, Guan S, Batuman V, Puschett JB. Phosphate transport inhibition by KW-3902, an adenosine A1 receptor antagonist, is mediated by cyclic adenosine monophosphate. *Am J Kidney Dis.* 1995 Nov; 26(5):825-30.
- 75- Tang Y, Zhou L. Characterization of adenosine A1 receptors in human proximal tubule epithelial (HK-2) cells. *Recept Channels.* 2003; 9(2):67-75.
- 76- Torikai S. Effect of phenyl isopropyl adenosine on vasopressin-dependent cyclic AMP generation in defined nephron segments from rat. *Renal Physiol.* 1987; 10(1):33-9.
- 77- Burnatowska-Hledin MA, Spielman WS. Effects of adenosine on cAMP production and cytosolic Ca²⁺ in cultured rabbit medullary thick limb cells. *Am J Physiol.* 1991 Jan; 260(1 Pt 1):143-50.
- 78- Beach RE, Good DW. Effects of adenosine on ion transport in rat medullary thick ascending limb. *Am J Physiol.* 1992 Sep; 263(3 Pt 2):482-7.
- 79- Hoenderop JG, Hartog A, Willems PH, Bindels RJ. Adenosine-stimulated Ca²⁺ reabsorption is mediated by apical A1 receptors in rabbit cortical collecting system. *Am J Physiol.* 1998 Apr; 274(4):736-43.
- 80- Hoenderop JG, De Pont JJ, Bindels RJ, Willems PH. Hormone-stimulated Ca²⁺ reabsorption in rabbit kidney cortical collecting system is cAMP-independent and involves a phorbol ester-insensitive PKC isotype. *Kidney Int.* 1999 Jan; 55(1):225-33.

- 81- Kang HS, Kerstan D, Dai LJ, Ritchie G, Quamme GA. Adenosine modulates Mg²⁺ uptake in distal convoluted tubule cells via A1 and A2 purinoceptors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Dec; 281(6):F1141-7.
- 82- Li DP, Chen SR, Pan HL. Adenosine inhibits paraventricular pre-sympathetic neurons through ATP-dependent potassium channels. *J Neurochem*. 2010 Apr; 113(2):530-42.
- 83- Jackson EK, Raghvendra DK. The extracellular cyclic AMP-adenosine pathway in renal physiology. *Annu Rev Physiol*. 2004; 66:571-99.
- 84- Kim SM, Mizel D, Huang YG, Briggs JP, Schnermann J. Adenosine as a mediator of macula densa-dependent inhibition of renin secretion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 May; 290(5):F1016-23.
- 85- Schweda F, Segerer F, Castrop H, Schnermann J, Kurtz A. Blood pressure-dependent inhibition of renin secretion requires A1 adenosine receptors. *Hypertension*. 2005 Oct; 46(4):780-6.
- 86- Herve D, Levi-Strauss M, Marey-Semper I, Verney C, Tassin JP, Glowinski J, et al. G(olf) and Gs in rat basal ganglia: possible involvement of G(olf) in the coupling of dopamine D1 receptor with adenylyl cyclase. *J Neurosci*. 1993 May; 13(5):2237-48.
- 87- Okusa MD. A2A adenosine receptor: a novel therapeutic target in renal disease. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2002 Jan; 282(1):10-18.
- 88- Levens N, Beil M, Jarvis M. Renal actions of a new adenosine agonist, CGS 21680A selective for the A2 receptor. *J Pharmacol Exp Ther*. 1991 Jun; 257(3):1005-12.
- 89- Linden J. New insights into the regulation of inflammation by adenosine. *J Clin Invest*. 2006 Jul; 116(7):1835-7.
- 90- Day YJ, Huang L, Ye H, Linden J, Okusa MD. Renal ischemia-reperfusion injury and adenosine 2A receptor mediated tissue protection: role of macrophages. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2005 Apr; 288(4):F722-31.
- 91- Eckle T, Faigle M, Grenz A, Laucher S, Thompson LF, Eltzschig HK. A2B adenosine receptor dampens hypoxia-induced vascular leak. *Blood*. 2008 Feb; 111(4):2024-35.
- 92- Feng MG, Navar LG. Afferent arteriolar vasodilator effect of adenosine predominantly involves adenosine A2B receptor activation. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2010 Aug; 299(2):F310-15.
- 93- Grenz A, Osswald H, Eckle T, Yang D, Zhang H, Tran ZV, et al. The reno-vascular A2B adenosine receptor protects the kidney from ischemia. *PLoS Med*. 2008 Jun 24; 5(6):e137.
- 94- Gessi S, Merighi S, Varani K, Borea PA. Adenosine receptors in health and disease. *Adv Pharmacol*. 2011; 61:41-75.
- 95- Jackson EK, Mi Z, Zhu C, Dubey RK. Adenosine biosynthesis in the collecting duct. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Dec; 307(3):888-96.
- 96- Mozaffari MS, Abebe W, Warren BK. Renal adenosine A3 receptors in the rat: assessment of functional role. *Can J Physiol Pharmacol*. 2000 May; 78(5):428-32.
- 97- Fredholm BB, IJzerman AP, Jacobson KA, Linden J, Muller CE. International union of basic and clinical pharmacology. LXXXI. Nomenclature and classification of adenosine receptors-an update. *Pharmacol Rev*. 2011 Mar; 63(1):1-34.
- 98- Lee HT, Ota-Setlik A, Xu H, D'Agati VD, Jacobson MA, Emala CW. A3 adenosine receptor knockout mice are protected against ischemia-and myoglobinuria-induced renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2003 Feb; 284(2):F267-73.
- 99- Basile DP, Yoder MC. Renal endothelial dysfunction in acute kidney ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2014; 14(1):3-14.
- 100- Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med*. 2007 Aug; 357(8):797-805.
- 101- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol*. 2012 Apr; 2(2):1303-53.
- 102- Grenz A, Baier D, Petroktistis F, Wehrmann M, Kohle C, Schenk M, et al. Theophylline improves early allograft function in rat kidney transplantation. *J Pharmacol Exp Ther*. 2006 May; 317(2):473-9.

- 103- Nishiyama A, Miyatake A, Aki Y, Fukui T, Rahman M, Kimura S, et al. Adenosine A1 receptor antagonist KW-3902 prevents hypoxia-induced renal vasoconstriction. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999 Dec; 291(3):988–93.
- 104- Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, Matsumoto A, Hayashi K, Matsuda H, et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int*. 1996 May; 49(5):1199–2006.
- 105- Lee HT, Jan M, Bae SC, Joo JD, Goubaeva FR, Yang J, et al. A1 adenosine receptor knockout mice are protected against acute radiocontrast nephropathy in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Jun; 290(6): F1367–75.
- 106- Knight RJ, Collis MR, Yates MS, Bowmer CJ. Amelioration of cisplatin-induced renal failure with 8-cyclopentyl-1,3-dipropylxanthine. *Br J Pharmacol*. 1991 Dec; 104(4):1062–8.
- 107- Lee HT, Xu H, Nasr SH, Schnermann J, Emala CW. A1 adenosine receptor knockout mice exhibit increased renal injury following ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2004 Feb; 286(2):F298-306.
- 108- Lee HT, Gallos G, Nasr SH, Emala CW. A1 adenosine receptor activation inhibits inflammation, necrosis, and apoptosis after renal ischemia-reperfusion injury in mice. *J Am Soc Nephrol*. 2004 Jan; 15(1):102-11.
- 109- Najafi H, Owji SM, Kamali-Sarvestani E, Shid Moosavi SM. A1-Adenosine receptor activation has biphasic roles in development of acute kidney injury at 4 and 24 h of reperfusion following ischemia in rats. *Exp Physiol*. 2016 Jul; 101(7):913-31.