

## The Protective Effect of Antioxidant and Anti-inflammatory Nanoparticles in Renal Ischemia-Reperfusion Damage

Banaei S\*

Department of Physiology, School of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.

\* *Corresponding author.* Tel: +984533534692, Fax: +984533534703, E-mail: s.banaei75@gmail.com

Received: Apr 26, 2022

Accepted: Jun 14, 2022

### ABSTRACT

**Background& objectives:** Renal ischemia-reperfusion (IR) damage occurs during renal transplantation in end-stage renal disease (ESRD) patients which activate immune responses. Inflammatory responses by increased levels of cytokines can lead to acute kidney injury (AKI) that contributes to the loss of renal grafts and graft dysfunction. The purpose of this study was to review the therapeutic effects of nanoparticles in AKI.

**Methods:** A comprehensive search strategy was identified relevant studies on AKI models, using the Scopus, PubMed and Google Scholar databases, from 2000 until 2020. The search strategy included keywords like ischemia-reperfusion and nanoparticles.

**Results:** Oxygen free radicals are produced during the reperfusion phase, which cause lipid peroxidation and promote tissue damage. Oxidative damage to DNA and proteins and lipid membrane peroxidation can cause cell death and apoptosis. Some strategies to reduce the tissue damage caused by ischemia-reperfusion are nanoscale materials. Antioxidant nanoparticles reduce oxidative stress in tissues. Also, they have flexibility in the delivery of therapeutic agents and drugs to the ischemic cells, and imaging of the ischemic regions at the molecular or cellular level.

**Conclusion:** This potential of antioxidant and anti-inflammatory nanoparticles in the diagnosis and treatment of renal ischemic regions is an innovation in the development of new therapies and a unique achievement in recent medical advances.

**Keywords:** Nanoparticles; Anti-inflammation; Antioxidant; Ischemia-Reperfusion; Kidney

# اثر حفاظتی نانوذرات ضد التهابی و ضد اکسیدان در آسیب ایسکمی - رپرفیوژن کلیه

شکوفه بنائی \*

گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران  
\* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۴۵۳۳۵۳۴۶۹۲ فاکس: ۰۴۵۳۳۵۳۴۷۰۳ پست الکترونیک: s.banaei75@gmail.com

## چکیده

**زمینه و هدف:** آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن در بالین در طول پیوند کلیه به بیماران مرحله نهایی بیماری کلیه رخ می‌دهد باعث فعال شدن سیستم ایمنی می‌شود. پاسخ‌های التهابی با افزایش سطح سایتوکاین‌ها منتهی به آسیب حاد کلیه می‌شوند که در کاهش عملکرد پیوند و پس زدن کلیه پیوندی دخیل هستند. هدف این مطالعه، مرور اثرات درمانی نانوذرات در آسیب حاد کلیه بود.

**روش کار:** با استفاده از بانک‌های اطلاعاتی اسکوپوس، پابمد، گوگل اسکولار یک استراتژی جستجوی جامع در مورد مطالعات مرتبط با مدل‌های آسیب حاد کلیه از سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ انجام گرفت. استراتژی جستجو شامل کلمات کلیدی برای مدل‌های آسیب حاد کلیه، از جمله ایسکمی- رپرفیوژن و نانوذرات می‌شد.

**یافته‌ها:** رادیکال‌های آزاد اکسیژن در طول فاز رپرفیوژن تولید می‌شوند باعث پراکسیداسیون لیپیدی و تسریع آسیب بافتی می‌گردند. آسیب اکسیداتیو DNA، پروتئین‌های سلول و پراکسیداسیون لیپیدی غشاء می‌تواند باعث مرگ سلولی و آپوپتوزیس شود. برخی استراتژی‌ها جهت کاهش آسیب بافتی ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن استفاده از مواد ریز در حد نانو می‌باشد. نانوذرات آنتی‌اکسیدان باعث کاهش استرس اکسیداتیو بافت‌ها می‌شوند و نیز قابلیت تحویل داروها و عامل‌های درمانی به سلول‌های ایسکمیک و تصویربرداری از نواحی ایسکمیک در سطح سلولی و مولکولی را دارند.

**نتیجه‌گیری:** این پتانسیل نانوذرات آنتی‌اکسیدان و ضد التهاب در تشخیص و درمان نواحی ایسکمیک کلیه یک نوآوری در توسعه درمان‌های جدید و دستاورد منحصر به فرد در پیشرفت‌های پزشکی اخیر محسوب می‌شود.

**واژه‌های کلیدی:** نانو ذرات، ضد التهاب، ضد اکسیدان، ایسکمی- رپرفیوژن، کلیه

پذیرش: ۱۴۰۱/۳/۲۴

دریافت: ۱۴۰۱/۲/۶

## مقدمه

جراحی‌های عروقی اتفاق می‌افتد. ایسکمی بروز محدودیت و کاهش تامین خون بافت‌هاست که باعث کاهش اکسیژن مورد نیاز برای متابولیسم سلولی می‌شود و بطور کلی ایسکمی در اثر آسیب عروق خونی ایجاد می‌شود و باعث آسیب یا اختلال عملکرد بافت می‌گردد. اغلب در اثر انسداد عروق به علت

ایسکمی اندام در اثر کاهش اکسیژن‌رسانی کافی و به دنبال آن رپرفیوژن یا برقراری مجدد جریان، آبخاری از واکنش‌های التهابی و استرس اکسیداتیو را ایجاد می‌کند که در شرایط بالینی مختلف از قبیل پیوند عضو، نارسایی کلیوی، سکته مغزی و قلبی و

تنگی، ترومبوز یا آمبولی ایجاد می‌شود. ایسکمی نه فقط باعث کمبود اکسیژن می‌شود بلکه تامین مواد مغذی و برداشت ضایعات متابولیکی را کاهش داده و منتهی به سمیت سلولی می‌شود. موانع اصلی در درمان آسیب ایسکمی - رپرفیوژن، فقدان ابزارهای تشخیصی جهت پی بردن به وقایع سیگنالینگ بویژه در فاز حاد ایسکمی، تعیین نواحی بافتی مبتلا شده و تحویل صحیح داروها و آنتی اکسیدان‌ها و ضد التهاب‌ها به نواحی متاثر یا نیازمند درمان می‌باشد [۱].

به حداقل مقیاس ابعاد مواد ۱ الی ۱۰۰ نانو متر، نانو ذرات گفته می‌شود. خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد نانوذرات فلزی موجب شده این ترکیبات در سال‌های اخیر مورد توجه زیادی قرار گیرند و کاربرد وسیعی در بخش‌های زیست پزشکی داشته باشد. نانوذرات فلزی نه تنها دارای کاربرد در تشخیص باکتری‌ها و خالص‌سازی پروتئین‌ها می‌باشند بلکه نقش حیاتی در درمان سرطان، انتقال هدفمند دارو، تصویربرداری، ژن درمانی و سایر بخش‌های تشخیصی و درمانی دارند. از سوی دیگر نانوذرات آنتی اکسیدان و ضدالتهاب، پتانسیل بالایی در تحویل دارو و اهداف تشخیصی و درمانی نشان می‌دهند. نانوذرات آنتی اکسیدان باعث کاهش استرس اکسیداتیو بافت‌ها می‌شوند و نیز قابلیت تحویل داروها و عامل‌های درمانی به سلول‌های ایسکمیک و تصویربرداری از آسیب ایسکمی - رپرفیوژن در سطح سلولی و مولکولی را دارند. این پتانسیل نانوذرات آنتی اکسیدان و ضدالتهاب در تشخیص و درمان بافت‌ها و نواحی ایسکمیک یک نوآوری در توسعه درمان‌های جدید و دستاورد منحصر به فرد در پیشرفت‌های پزشکی اخیر محسوب می‌شود [۲،۳].

یکی از مراحل اجتناب ناپذیر در عمل پیوند و برخی جراحی‌های اورولوژیک، مرحله ایسکمی<sup>۱</sup> کلیه است که با برقراری جریان مجدد خون یا رپرفیوژن<sup>۲</sup> تخریبی

وسیع‌تر از مرحله ایسکمی رخ می‌دهد. از طرفی درمان‌های طبی مختلفی جهت بهبود کارکرد کلیه پیوندی تحت مطالعه و بررسی‌های بالینی قرار گرفته‌اند. با توجه به هزینه‌های اقتصادی سنگین اعمال جراحی پیوند کلیه و تمهیدات لازم برای این عمل از قبیل: تعیین سازگاری بافتی، تضعیف سیستم ایمنی با داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی، آنتی بیوتیک‌های پروفیلاکتیک، اسکن و سونوگرافی کلیه و آزمایشات متعددی که قبل از عمل پیوند صورت می‌گیرد و نیز عوارض پیوند شامل: عوارض قلبی - عروقی، پس زدن کلیه پیوندی، عوارض لنفاتیکی، عفونت ریوی و محل جراحی می‌باشد. عوارض عفونی به علت درمان با داروهای تضعیف کننده سیستم ایمنی و عوارض اورولوژیک مثل کاهش دفع ادرار بعد از عمل به علت وجود لخته در داخل حالب یا مثانه، عفونت‌های سیستم ادراری و غیره در بیماران بعد از عمل پیوند هستند. بنابراین لازم است پژوهش‌های دقیق و مستمر در زمینه پیشگیری و درمان عوامل زمینه ساز نارسایی حاد کلیه قبل از رسیدن بیمار به مرحله نهایی بیماری کلیه و از بین رفتن کلیه‌ها یا پس زدن کلیه پیوندی و شروع همودیالیز صورت گیرد. یقیناً نتایج این تحقیقات منتهی به افزایش طول عمر بیماران کلیوی و کاهش بودجه بهداشتی - درمانی کشور خواهد شد [۴،۵].

بنابراین هدف اصلی این مطالعه، انجام یک مرور کلی در مورد اثرات حفاظتی و خصوصیات درمانی نانوذرات در مطالعات بالینی آسیب حاد کلیه ناشی از ایسکمی - رپرفیوژن است. همچنین نانو مواد آنتی اکسیدان و ضدالتهاب در مقابل آسیب ایسکمی نقش حفاظتی دارند و عملکرد کلیه پیوندی را در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه بهبود می‌بخشند.

## روش کار

مطالعه حاضر که یک مطالعه مروری است مقالات مرتبط با موضوعات آسیب ایسکمی - رپرفیوژن کلیه و نانو مواد را مورد بررسی قرار داد و با استفاده از

<sup>1</sup> Ischemia

<sup>2</sup> Reperfusion

بانک‌های اطلاعاتی اسکوپوس، پابمد، گوگل اسکولار یک استراتژی جستجوی جامع در مورد مطالعات مرتبط با مدل‌های آسیب حاد کلیه از سال‌های ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۰ انجام گرفت. استراتژی جستجو شامل کلمات کلیدی برای مدل‌های آسیب حاد کلیه، از جمله آسیب ایسکمی- رپرفیوژن<sup>۱</sup>، کلیه<sup>۲</sup>، ضدالتهاب<sup>۳</sup>، ضداکسیدان<sup>۴</sup> و نانوذرات<sup>۵</sup> می‌شد. در مرحله اول عنوان و چکیده مقالات دریافت شده از پایگاه‌های ذکر شده توسط یک محقق مورد بررسی قرار گرفت و از بین آن‌ها مقالاتی که مرتبط با عنوان و هدف مطالعه بودند مورد بررسی قرار گرفتند. مطالعات مروری و اصیل پژوهشی چاپ شده به زبان انگلیسی و متناسب با اهداف این مطالعه مروری مورد مطالعه قرار گرفتند.

## یافته‌ها

### آسیب حاد کلیه<sup>۶</sup>

آسیب حاد کلیه اختلال شایعی است که با کاهش ناگهانی در عملکرد کلیه مشخص می‌شود. از آنجا که این عارضه با کاهش فیلتراسیون گلومرولی توام است افزایش اوره و کراتینین پلاسما و کاهش دفع ادرار از اولین یافته‌های بیماری است. نارسایی حاد کلیه ممکن است به علت کاهش خونرسانی کلیه متعاقب کاهش برون ده قلبی، انسداد شریان کلیه و کلامپ شریان کلیه در جریان عمل جراحی پیوند و یا انسداد جریان ادرار بعد از پارانشیم بافت کلیه ایجاد شود. کاهش خونرسانی و نکروز حاد توبولی<sup>۷</sup> تقریباً هفتاد درصد علل نارسایی کلیه را تشکیل می‌دهند. نکروز حاد توبولی یک سندروم بالینی است که با افت ناگهانی و پایدار میزان فیلتراسیون گلومرولی که ظرف چند دقیقه تا چند روز رخ می‌دهد مشخص می‌گردد و

علل آن یک عامل نفروتوکسیک و یا ایسکمیک حاد می‌باشد. کاهش جریان خون کلیه در اثر کاهش حجم خون یا برون ده قلب و یا انسداد شریان کلیه شایع‌ترین علت نکروز حاد توبولی است. تغییرات بافت شناسی در نکروز حاد توبولی در توبول‌های کلیه بروز می‌کند نکروز توبولی باعث تخریب غشای پایه سلول‌های اپی‌تلیال توبول‌ها شده و مواد گرانوله و پیگمانته در داخل توبول‌ها رسوب می‌کند. کاهش فشار هیدروستاتیک گلومرولی ناشی از کاهش فشار خون سیستمیک یا در اثر افزایش مقاومت آرتریول آوران یا انسداد شریان کلیه باعث ایجاد نکروز حاد توبولی ناشی از ایسکمیک می‌گردد [۶،۷].

### نانوذرات

برخی استراتژی‌ها جهت کاهش آسیب بافتی ناشی از ایسکمیک- رپرفیوژن استفاده از مواد ریز در حد نانو می‌باشد. بررسی‌های متعدد آزمایشگاهی ایسکمیک و تدابیر فارماکولوژیکی در شرایط بالین مورد ارزیابی قرار گرفته‌اند و نتایج ثابت شده یافته‌های آزمایشگاهی در مورد بیماران موثر بوده‌اند. پیشرفت سریع نانو تکنولوژی، چشم انداز موفقی را در زمینه درمان بافت‌ها در شرایط ایسکمیک- رپرفیوژن ایجاد کرده است. خواص فیزیکی-شیمیایی مواد نانو امکان تحویل آن‌ها را به بافت‌های متعدد ایسکمیک امکان پذیر ساخته است. بنابراین پروتوکول حفاظتی مناسبی جهت کاربرد پزشکی بالینی محسوب می‌شوند. اهمیت تحویل دارو در سکنه مغزی، قلبی و بیماری‌های ایسکمیک خصوصاً در محدوده زمانی خاص مهم‌ترین چالش بعد از آسیب‌های ایسکمیک می‌باشد. کاهش جریان خون در بافت‌های تحت ایسکمیک یا متابولیزه شدن سریع دارو توسط کبد، تحویل و دسترسی دارو به اندام ایسکمیک را کاهش می‌دهد و روند بهبودی در آسیب ایسکمیک اندام‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهد. نانو مواد یا نانوپارتیکل‌ها پتانسیل لازم برای تجزیه لخته، تحویل سلول‌های بنیادی و مولکول‌های آنتی‌اکسیدان به نواحی و بافت‌های ایسکمیک را داشته

<sup>1</sup> Ischemia-Reperfusion

<sup>2</sup> Kidney

<sup>3</sup> Anti-Inflammation

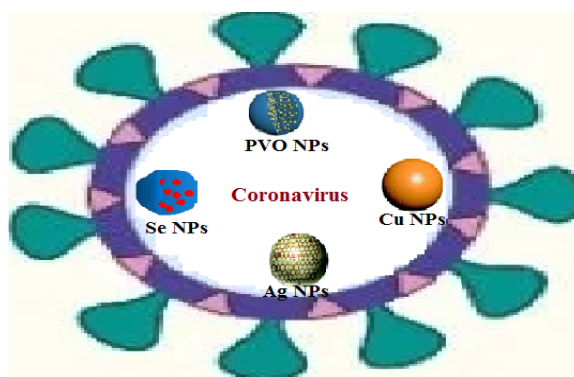
<sup>4</sup> Antioxidant

<sup>5</sup> Nanoparticles

<sup>6</sup> Acute Kidney Injury

<sup>7</sup> Acute Tubular Necrosis

اکسیداتیو و مرگ سلولی مرتبط با آن می‌شود را کاهش می‌دهند. به این علت که نانوذرات، متابولیسم سلول‌های عصبی را تحت تاثیر قرار داده و التهاب را که عامل اصلی اثرات مضر است را ساپرس می‌کنند این التهاب مغزی ناشی از سکتة مغزی می‌تواند انباشت بیش از حد مایع را ایجاد کند که منجر به افزایش فشار داخل جمجمه‌ای و علائم بالینی سکتة مغزی شود. همچنین نانوذرات سلنیوم مکانیسم‌های مولکولی را که باعث از بین رفتن سلول‌های مغز بعد از سکتة مغزی هستند را مهار می‌کند [۳].



شکل ۱. مثال‌هایی از نانوذرات پلی وانیلین اگزالات (PVO NPs)، سلنیوم (Se)، نقره (Ag)، مس (Cu) جهت تصویربرداری

همچنین میزان متابولیسم کبدی آنها کم است و برخی خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی دارند که در بافت‌های ایسکمیک جهت حفاظت و کاهش آسیب‌های بافتی ناشی از ایسکمی موثر هستند [۸-۱۰].

برای مثال یک دستاورد جدید نانوذرات، در مورد سکتة مغزی نه فقط به بهبود آسیب مغزی ایجاد شده در اثر سکتة مغزی کمک می‌کند بلکه وسعت آسیب را بوسیله محافظت سلول‌های مغزی در طی سکتة مغزی محدود می‌کند. نانو مواد به هنگام سکتة مغزی، جریان خون مغز محدود شده که منجر به آسیب

### نانوذرات آنتی‌اکسیدان

سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدان داخلی بدن ما شامل سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز و گلووتاتیون پراکسیداز اثرات سمی گونه‌های فعال اکسیژن را خنثی می‌کنند. از طرفی منابع خارجی آنتی‌اکسیدان نظیر پلی فنول‌های گیاهی در مقابل آسیب اکسیداتیو با اثر روی مسیرها سگنالینگ سلولی و بیان سیستم آنتی‌اکسیدان داخلی نقش مهمی ایفا می‌کنند. با توجه به ویژگی‌های خاص برخی نانوپارتيكل‌ها، نسبت بالای الکترون‌های فعال موجود در سطح خارجی آنها در نتیجه افزایش فعالیت کاتالیزوری یعنی فعالیت آنتی‌اکسیدانی این مواد، آنها می‌توانند به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های فعال بیولوژیکی مورد استفاده قرار گیرند. برای مثال نانومواد فلزی در حذف گونه‌های فعال اکسیژن و واکنش‌های سمیت‌زدایی می‌توانند موثر باشند در سال‌های اخیر مطالعات متعددی ثابت کرده‌اند که نانومواد، خواص

آزیم‌های آنتی‌اکسیدان را در مهار آپوپتوز و افزایش بقای سلولی بعد از آسیب ایسکمی - رپرفیوژن تقلید می‌کنند [۱۱،۲].

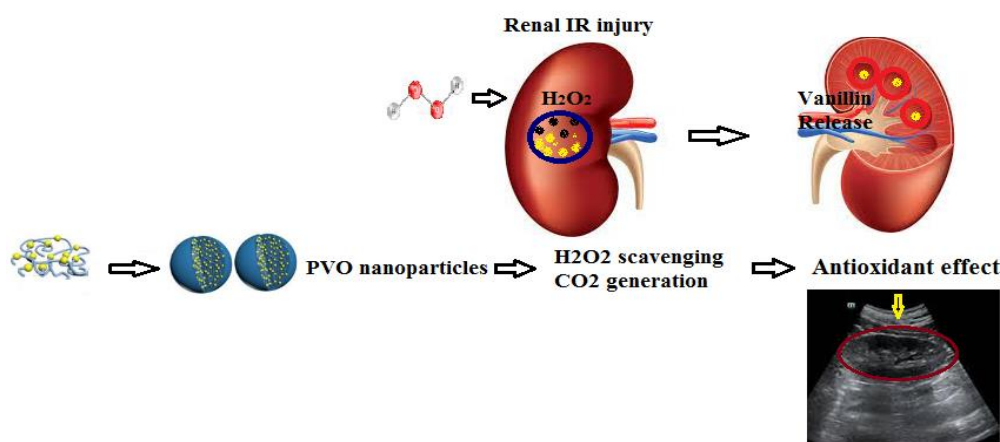
افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن<sup>۱</sup> از قبیل پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ ) منتهی به استرس اکسیداتیو، التهاب، آسیب و مرگ سلولی می‌شود.  $H_2O_2$  یکی از پایدارترین و فراوان‌ترین رادیکال آزاد اکسیژن هست و استرس اکسیداتیو ناشی از  $H_2O_2$  مدیاتور اصلی آسیب سلولی و بافتی در طول آسیب ایسکمی - رپرفیوژن<sup>۲</sup> محسوب می‌شود. بنابراین  $H_2O_2$  به عنوان بیومارکر تشخیصی و اهداف درمانی در وضعیت‌های التهابی مرتبط با استرس اکسیداتیو از قبیل آسیب ایسکمی پتانسیل قوی دارد. تصویر ۲ یک نانوپارتيكل جدید که قادر به تصویربرداری

<sup>1</sup> Reactive Oxygen Species= ROS

<sup>2</sup> Ischemia-Reperfusion= IR

داده و نیز آسیب کلیه را با مهار التهاب و آپوپتوز از بین می‌برند. بهترین توضیح اینکه، پاسخ  $H_2O_2$  به PVO تولید حباب‌های دی‌اکسید کربن است که به‌صورت عامل‌های کنتراست اولتراسوند عمل می‌کنند و نیز اثرات درمانی اعمال می‌کنند. بنابراین نانوپارتيكل‌های آنتی‌اکسیدان PVO با اسکاونج راديكال آزاد  $H_2O_2$  گاز دی‌اکسید کربن تولید می‌کنند که پتانسیل بالایی برای تصویربرداری اولتراسوند دارند و بیماری‌های مرتبط با  $H_2O_2$  را درمان می‌کنند [۱۲].

اولتراسوند و همزمان اثرات درمانی در آسیب ایسکمی - رپر فیوژن کلیه است را نشان می‌دهد. بطوری که  $H_2O_2$  محرک تولید گاز دی‌اکسید کربن و آنتی‌اکسیدان پلی وانیلین اگزالات (PVO) می‌شود نانوپارتيكل‌های PVO با اسکاونج  $H_2O_2$  دی‌اکسید کربن تولید و وانیلین ریلیز می‌شود که وانیلین اثرات ضدالتهابی و ضداکسیدانی اعمال می‌کند. دریافت و ریدی نانوپارتيكل‌های PVO سیگنال اولتراسوند را درمحل آسیب ایسکمی کبد افزایش



شکل ۲. نانوپارتيكل پلی وانیلین اگزالات (PVO) جهت حذف راديكال‌های پراکسید هیدروژن ( $H_2O_2$ )، تصویربرداری از نواحی آسیب و تشکیل گاز دی‌اکسید کربن ( $CO_2$ )

می‌کنند. ویتامین C یک آنتی‌اکسیدان محلول در آب و ویتامین E یک آنتی‌اکسیدان محلول در چربی است این ویتامین‌ها باعث کاهش آترواسکلروز عروق شده از افزایش فشار خون جلوگیری می‌کنند. افزایش فشار خون باعث آسیب کلیه‌ها و نارسایی حاد کلیه می‌شود که در صورت عدم درمان تبدیل به نارسایی مزمن کلیه خواهد شد. بنابراین این ویتامین‌ها با کاهش فشار خون شریانی باعث بهبود همودینامیک کلیه می‌شوند [۱۳، ۱۴].

ملاطونین هورمون مترشح از غده پینه‌آل، که در بدن انسان در تنظیم خواب، ریتم سیرکادین و در سیستم ایمنی نقش دارد. یک اسکاونجر یا حذف کننده قوی گونه‌های فعال اکسیژن است ملاطونین و

### نقش آنتی‌اکسیدان‌ها و ضد التهاب‌ها در آسیب ایسکمی - رپر فیوژن

عامل‌های آنتی‌اکسیدان باعث کاهش گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن می‌شوند همچنین باعث کاهش سطح اوره و کراتینین پلاسما بعد از ایسکمی - رپر فیوژن شده و مرگ سلولی ناشی از فعال شدن فرآیندهای آپوپتوزیس را کاهش می‌دهند. ویتامین‌های E و C یکی از آنتی‌اکسیدان‌های مهم می‌باشند که باعث تثبیت غشاهای سلولی و حفظ سایتواسکتون از طریق جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی می‌شوند. این ویتامین‌ها باعث بهبود عملکرد کلیه در مراحل اولیه رپر فیوژن شده و به عنوان یک محافظ آنتی‌اکسیدانی در جراحی پیوند کلیه عمل

متابولیت‌های آن خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی قوی دارند. ملاتونین نه فقط گونه‌های فعال اکسیژن و نیترژن را خنثی می‌کند بلکه همچنین از طریق تحریک سیستم آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان یعنی گلوتاتیون پراکسیداز، سوپراکسید دیسموتاز و کاتالاز و غیره وارد عمل شده و باعث تثبیت غشاهای سلولی با جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی غشاهای و حفظ سایتواسکلتون می‌شود. بنابراین ملاتونین باعث کاهش آسیب ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن در جریان عمل پیوند کلیه در بیماران با کاهش تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و مهار فرآیندهای آپوپتوزیس شده و عملکرد کلیه پیوندی را بهبود می‌بخشد [۱۶،۱۵].

اریتروپوئیتین یک گلیکوپروتئین است که توسط کلیه‌ها ترشح می‌شود و باعث تولید و تکثیر گلبول‌های قرمز خون می‌شود در بالین جهت درمان کم‌خونی یا آنمی مورد استفاده قرار می‌گیرد. همچنین اریتروپوئیتین باعث کاهش فعالیت کاسپاز ۳<sup>۱</sup> که یک عامل آپوپتوزیس است می‌شود. بنابراین فرآیند آپوپتوزیس در توپول‌های کلیه را کاهش داده و از انفیلتراسیون و تجمع سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های التهابی در اثر ایسکمی و رپرفیوژن در جریان پیوند کلیه جلوگیری می‌کند و مانع پس‌زدن کلیه پیوندی می‌شود [۱۷].

انسولین یک هورمون مترشح از غده پانکراس، که در تنظیم قند خون نقش ایفا می‌کند و با فعال کردن حاملین گلوکز در غشای سلول‌ها خصوصاً سلول‌های عضلانی و چربی باعث ورود گلوکز به سلول‌ها و متابولیسم آن در میتوکندری‌ها، در نتیجه کاهش قند خون می‌شود. انسولین همچنین اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی دارد تولید فاکتورهای التهابی و بیان اینترلوکین‌ها را کاهش می‌دهد. پس با کاهش تولید مدیاتورهای التهابی ناشی از ایسکمی در جریان پیوند کلیه موثر بوده باعث حفظ کلیه پیوندی در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه می‌شود [۱۹،۱۸].

از جمله داروهای آنتی‌اکسیدان، ۵- آمینوسالیسیلیک اسید است که به عنوان اسکاونجر قوی رادیکال‌های آزاد اکسیژن مثل رادیکال هیدروکسیل و سوپراکسید عمل می‌کند به علت خواص آنتی‌اکسیدانی، این دارو در بیماری‌های التهابی روده و التیام زخم‌های کولونی که دارای پاتوفیزیولوژی رادیکال‌های آزاد هستند استفاده می‌شود. همچنین اسکاونجر رادیکال‌های نیترژن نظیر پراکسی نیتریت است و باعث کاهش آپوپتوزیس ناشی از پراکسی نیتریت که یک اکسیدان قوی است شده و باعث مهار مسیرهای سیکلو‌اکسیژناز و لیپو‌اکسیژناز و مهار تولید پروستاگلندین‌ها می‌شود. فعالیت سلول‌های ایمنی را تنظیم و به این ترتیب باعث مهار فرآیندهای التهابی می‌گردد. استفاده آن، با جلوگیری از آسیب ایسکمی و رپرفیوژن که مسئله اجتناب ناپذیر در طول پیوند است باعث کاهش تولید اکسیدان‌ها و التهاب و حفظ کلیه پیوندی می‌شود [۲۰].

#### نقش MicroRNA در ایسکمی کلیه

میکروآرناها<sup>۲</sup> یک زنجیره RNA با ۲۲ نوکلئوتید در سلول‌ها هستند و بیان ژنی را با تبدیل به mRNA<sup>۳</sup> در هسته سلول تنظیم می‌کنند. میکروآرناها یکی از مهمترین تنظیم‌کنندگان بیان ژنی هستند حدود ۷۰۰ میکروآرنا در انسان شناخته شده که شناسایی آنها روزبه‌روز در حال افزایش است. تقریباً یک گروه از آنها ممکن است حداقل ۳۰ درصد بیان ژنی را در یک سلول تنظیم کنند. بررسی‌ها نشان می‌دهد میکروآرناها ممکن است یک سوم ژنوم پستانداران را تنظیم کنند. آن‌ها در تنظیم عملکردهای مختلف سلول نظیر رشد، متابولیسم سلول، تمایز، تکامل، حیات و مرگ سلول‌ها در اثر تکروز و آپوپتوزیس دخیل هستند. پس به عنوان نانوذرات تنظیم‌کننده اصلی در فیزیولوژی تکامل و بیماری‌ها نقش ایفا می‌کنند [۲۱].

<sup>۲</sup> microRNAs

<sup>۳</sup> messengerRNA

<sup>۱</sup> Caspase-3

گزارش شده است. مهار کمپلمان ۳ (C3) با SiRNA از آسیب ایسکمی در جریان پیوند جلوگیری می‌کند. همچنین SiRNA می‌تواند بیان کلیوی کمپلمان ۵ (C5) را مهار کند تحویل C5-SiRNA به بافت‌های کلیه از آسیب ایسکمی- رپرفیوژن، کلیه را محافظت می‌کند [۲۴].

سیستم کمپلمانی شامل بیش از ۳۰ پروتئین است که در یک توالی به ترتیب فعال شده و Cascade کمپلمان در نهایت باعث لیز و تخریب سلول می‌شود. گزارش شده است C5-SiRNA بیان ژنی C5 را مهار کرده و فعال شدن Cascade کمپلمان را کاهش می‌دهد و نیز کاهش بیان ژنی C3 با SiRNA باعث کاهش ترشح سایتوکاین‌ها و انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها در اثر ایسکمی- رپرفیوژن می‌شود و از بروز فرآیندهای التهابی در کلیه جلوگیری می‌کند. همانطور که قبلاً بیان شد آسیب ایسکمی- رپرفیوژن که در طول جراحی پیوند اعضا رخ می‌دهد باعث بیان سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای التهابی می‌شود. TNF- $\alpha$  یک سایتوکاین التهابی قوی است که در سلول‌های پارانشیم کلیه بیان می‌شود و با انفیلتراسیون نوتروفیلی و آسیب کلیه ارتباط دارد [۲۵]. مهار C3 با C3-SiRNA بیان کلیوی TNF- $\alpha$  را کاهش می‌دهد و نیز مهار C5 با C5-SiRNA بیان TNF- $\alpha$  را بعد از آسیب ایسکمیک مهار می‌کند. این نشان می‌دهد بیان TNF- $\alpha$  به فعال شدن سیستم کمپلمان مربوط می‌شود. بنابراین اثرات درمانی C3-SiRNA و C5-SiRNA بخشی مربوط به کاهش ترشح کموکاین‌ها و سایتوکاین‌ها در آسیب ایسکمیک کلیه با اثر روی سیستم کمپلمانی می‌شود. سلول‌های اندوتلیال و اپیتلیال کلیه هر دو قادر به سنتز اجزای سیستم کمپلمان هستند که افزایش بیان اجزای این سیستم در پس زدن کلیه پیوندی نقش دارد (جدول ۱) [۲۶].

سیگنالینگ Toll Like Receptor باعث افزایش بیان ژن‌های آنتی‌آپوپتوز و کاهش بیان ژن‌های دخیل در فرآیند آپوپتوز سلول‌ها شده و با این مکانیسم اثر نفروپروتکتیو ایفا می‌کنند. چون میکروآرناها فرآورده طبیعی داخل سلول هستند برای سلول‌ها غیرسمی بوده و به عنوان استراتژی جدید تشخیصی در حفظ پیوند کلیه در بیماران مبتلا به نارسایی کلیه مورد توجه قرار گرفته‌اند [۲۲].

ایسکمی- رپرفیوژن در طول عمل پیوند کلیه منتهی به افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و تحریک انفیلتراسیون مدیاتورهای التهابی در بافت کلیه شده و منتهی به نارسایی کلیه می‌شود. گونه‌های فعال اکسیژن با مکانیسم‌های مختلف و با کاهش بیان میکروآرناها مسئول پس زدن پیوند هستند. در صورت حفظ بیان گونه‌های میکروآرناها از قبیل microRNA-21 که اثر آنتی‌آپوپتوزیس دارد و microRNA-146 که اثر ضدالتهابی با مهار مسیرهای سیگنالینگ NF- $\kappa$ B و اینترلوکین یک (IL-1) اعمال می‌کند و microRNA-1 که اثر آنتی‌اکسیدانی با تحریک تولید آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان و افزایش مکانیسم دفاعی در مقابل رادیکال‌های آزاد دارد، استراتژی‌های تشخیصی و درمانی موثری در مقابل آسیب ایسکمیک کلیه و جلوگیری از نارسایی کلیه و بهبود کارکرد پیوند خواهد داشت [۲۳].

#### نقش SiRNA در ایسکمی کلیه

SiRNA<sup>۱</sup> در خاموشی و توقف بیان ژنی در سلول‌های پستانداران بعد از عمل نسخه برداری نقش مهمی دارند. بویژه که بیان ژن‌های با قدرت اثر بالا را مهار می‌کنند وارد کردن SiRNA داخل بافت‌های کبد و کلیه به روش سیستمیک در جلوگیری از آسیب‌های ایسکمیک این اندام‌ها موثر است. فعال شدن کمپلمان‌ها در اثر ایسکمی- رپرفیوژن و جلوگیری از آسیب با مهار کمپلمان‌های خاص سیستم کمپلمانی

<sup>۱</sup> Small Interfering RNA



جدول ۱. نانوذرات با اثرات ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی

نانوذرات	نمونه	اثرات
Se (سلنیم)	حیوانی	کاهش استرس اکسیداتیو و فاکتورهای التهابی در آسیب ایسکمی- رپرفیوژن
Va (وانیلین)	حیوانی	نانوذرات وانیلین شدت اکسو را برای تصویربرداری اولتراسوند افزایش می‌دهند و کاهش رادیکال آزاد پراکسید هیدروژن را باعث می‌شوند.
Au (طلا)	حیوانی	کاهش میزان آسیب، افزایش بیان سایتوکاینهای ضدالتهابی و پروتئینهای ضد آپوپتوز در مدل ایسکمی- رپرفیوژن
Cu (مس)	حیوانی	به عنوان ابزار تشخیص و تصویربرداری از محل آسیب ایسکمیک استفاده می‌شوند.
Pt (پلاتینیوم)	انسانی	دارای اثر آنتی اکسیدانی با حذف رادیکالهای آزاد آنیون سوپراکسید و پراکسی نیتريت و مهار پراکسیداسیون لیپیدی هستند.
MicroRNA-21	انسانی	کاهش آپوپتوز و مهار بیان کاسپاز-۳ در آسیب ایسکمی- رپرفیوژن
MicroRNA-146	حیوانی	کاهش التهاب با مهار بیان اینترلوکین یک و NF- $\kappa$ B (Nuclear factor- kappa $\beta$ )
MicroRNA-1	حیوانی	تحریک تولید آنزیمهای آنتی اکسیدان و افزایش مکانیسم دفاعی در استرس اکسیداتیو
C3-SiRNA	محیط کشت سلولی	مهار بیان کمپلمان ۳ و کاهش ترشح سایتوکاینها و انفیلتراسیون نوتروفیلی
C5-SiRNA	محیط کشت سلولی	مهار بیان کمپلمان ۵ و کاهش ترشح کموکاین‌ها و TNF- $\alpha$ (Tumor necrosis factor- alpha)

## بحث

در طول مدت پیوند، کلیه‌ها برای یک دوره زمانی فاقد جریان خون می‌شوند. ۳۰ دقیقه ایسکمی یا نرسیدن خون باعث کاهش عملکرد کلیه و در نتیجه افزایش سطح اوره و کراتینین سرم می‌شود. بدنبال آن رپرفیوژن یا برقراری مجدد جریان خون به کلیه ایسکمیک باعث آسیب بافتی می‌گردد. در مراحل اولیه رپرفیوژن، تشکیل رادیکال‌های آزاد اکسیژن و متعاقباً پراکسیداسیون لیپیدی در بروز آسیب دخیل می‌باشند و در مراحل بعدی رپرفیوژن، انفیلتراسیون نوتروفیل‌ها و لکوسیت‌ها باعث تغییرات بافتی می‌شوند [۲۷].

نوع نکروز و آپوپتوزیس مرگ سلولی همزمان در بافت‌های ایسکمیک کلیه مشاهده می‌شوند. میزان مرگ سلولی در اثر نکروز و یا آپوپتوزیس بستگی به شدت آسیب و میزان کاهش آدنوزین تری فسفات (ATP) سلول دارد. شناخت مولکول‌های دخیل در مسیرهای مرگ سلولی در طراحی تداخلات درمانی موثر بوده و مهار مسیرهای نکروز و آپوپتوزیس،

آسیب ایسکمیک کلیه را بهبود می‌بخشد. یکی از مولکول‌های دخیل در مسیرهای مرگ سلولی، رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشند که نقش مهمی در آسیب‌های بعد از ایسکمی در اثر انسداد موقتی جریان کلیه در جریان عمل پیوند و پس زدن کلیه پیوندی دارند. تولید رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن در اولین دقایق بعد از رپرفیوژن یا برقراری مجدد جریان خون افزایش یافته و مکانیسم‌های دفاعی علیه این رادیکال‌های آزاد کاهش می‌یابند. از قبیل کاهش سطوح آنزیم‌های آنتی اکسیدان: سوپراکسید دیسموتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز [۲۹،۲۸].

گونه‌های فعال اکسیژن یا رادیکال‌های آزاد باعث از بین رفتن سایتواسکتون و پراکسیداسیون لیپیدی در غشاهای سلولی و میتوکندری و افزایش مالون دی‌آلدئید که مارکر میزان پراکسیداسیون لیپیدی است آسیب DNA و مرگ سلول‌های بافت می‌شوند. از دیگر مولکول‌های دخیل در مسیرهای مرگ سلولی عامل‌های التهابی هستند. آسیب ناشی از ایسکمی-

شده است در حالی که مشخص شده افزایش بیان میکروآرناها در مقابل آسیب ایسکمی در طول پیوند اندامها نقش حفاظتی ایفا می‌کند. الگوی نحوه بیان آنها در اثر ایسکمی- رپرفیوژن در جریان پیوند کلیه به عنوان نانومارکر درصد حفظ و بقاء پیوند عمل می‌کند [۳۵،۳۴].

نانوذرات SiRNA باعث کاهش سنتز کلیوی برخی اجزای سیستم کمپلمان نظیر C3 و C5 شده و به این ترتیب از بروز فرایندهای التهابی جلوگیری می‌کنند. این نتایج نشان می‌دهند که استفاده از SiRNA مثل C3-SiRNA یا C5-SiRNA و غیره یک پروتوکل درمانی جدید جهت پیشگیری از نارسایی کلیه در موارد پیوند کلیه و سایر وضعیت‌های مربوط با آسیب کلیه ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن است [۲۵].

بطور خلاصه، مهار آبخش التهابی بوسیله نانومواد ضدالتهابی و مهار تولید رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های فعال اکسیژن بوسیله نانوذرات آنتی‌اکسیدان از قبیل فلزات پلاتینیوم، سلنیوم و طلا و غیره، ویتامین‌های E و C همچنین هورمون‌ها نظیر اریتروپوئیتین، ملاتونین و غیره و داروهای آنتی‌اکسیدان یک استراتژی درمانی سودمند در مدل‌های نارسایی حاد کلیه ناشی از ایسکمی و رپرفیوژن و یک مداخله بالینی موثر در حفاظت کلیه پیوندی از آسیب ایسکمیک که در طول پیوند ایجاد می‌شود خواهد بود. بنابراین در این مقاله مروری نویسنده سعی کرده است مقالات مرتبط با موضوع را انتخاب و در مطالعه وارد نماید. با این وجود نمی‌توان ادعا کرد که مقاله مرتبطی از قلم نیفتاده باشد. محدودیت قابل ذکر در این مطالعه، وجود محدودیت در دسترسی به برخی مقالات (فول‌تکست) و تعدادی از پایگاه‌های جمع‌آوری اطلاعات بود.

### نتیجه‌گیری

آسیب کلیه ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن در بالین در طول جراحی‌های اورولوژیک و پیوند کلیه در بیماران

رپرفیوژن علت عمده نارسایی حاد کلیه بعد از جراحی‌های بزرگ یا پیوند کلیه است که به نظر می‌رسد در اثر هیپوکسی ناشی از اختلال در رپرفیوژن و متعاقباً رپرفیوژن منتهی به تغییرات التهابی حاد می‌گردد. مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیکی واکنش‌های التهابی با بیان مولکول‌های Adhesion و بدنبال آن انفیلتراسیون لکوسیت‌ها، فعالیت پروتئازها و تولید سایتوکاین‌ها مشخص می‌شود. مهاجرت اینترکین‌ها از غشای پایه به غشای راسی سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده، از هم گسیختگی و انسداد توبولی را تسهیل می‌کند. فعال شدن لکوسیت‌ها در جریان فرآیندهای التهابی باعث تولید اینترلوکین‌ها، کموکاین‌ها،  $TNF-\alpha$ <sup>1</sup> و  $NF-\kappa\beta$ <sup>2</sup> می‌شود [۳۰-۳۲].

نانوپارتنیکل‌ها یا نانوذرات دارای اثرات بی‌نظیر و قابل توجه درمانی هستند. اثر نوروپروتکتیو دارند نواحی ایسکمیک اندام‌ها نظیر نواحی ایسکمیک مغز و قلب و غیره را هدف قرار می‌دهند. از این نظر که نواحی سالم را در مغز یا اندام‌های دیگر تحت تاثیر قرار نمی‌دهند، عوارض جانبی‌شان کاهش می‌یابد. بنابراین این نانوذرات بر داروهای رایج مورد استفاده مزیت دارند. آن‌ها می‌توانند بطور اختصاصی برای نواحی آسیب دیده مغز یا سایر اندام‌ها طراحی شوند. در حالیکه داروهای رایج اغلب سراسر بدن پخش می‌شوند و همه اندام‌ها را تحت تاثیر قرار می‌دهند البته نانوذرات درمانی هنوز در مرحله آزمایشی هستند و در آینده کارآیی این داروهای جدید در بیماران بررسی بیشتر خواهد شد [۳۳].

تغییر در بیان میکروآرناها در اثر تولید گونه‌های فعال اکسیژن در طول ایسکمی- رپرفیوژن اندام‌ها، آنها را تبدیل به نانومارکرهای تشخیصی جدید در شناسایی آسیب ناشی از ایسکمی- رپرفیوژن در جریان پیوند اعضا کرده است. کاهش بیان آنها در جریان ایسکمی- رپرفیوژن مغز، قلب، کبد و کلیه گزارش

<sup>1</sup> Tumor Necrosis Factor- $\alpha$

<sup>2</sup> Nuclear Factor- $\kappa\beta$

ایسکمیک و بافت‌های دچار استرس اکسیداتیو ناتوان و بی‌تاثیر بوده‌اند. حلالیت و عبور ضعیف آن‌ها از سد خونی- مغزی، عوارض جانبی اغلب داروهای آنتی‌اکسیدان و متابولیسم سریع آن‌ها باعث کاهش اثر این داروها در آسیب‌های ایسکمیک بافت‌ها می‌شود. از طرفی نانو مواد با خواص فیزیکی و شیمیایی خاص، فقدان اثرات جانبی، عبور سریع از سدهای بدن و نفوذ به نواحی ایسکمیک در سال‌های اخیر جهت اهداف تصویربرداری موثر مولکولی، درمان نارسای‌های کبدی و کلیوی، سکنه‌های مغزی و قلبی ناشی از ایسکمی مورد توجه قرار گرفته‌اند.

### تشکر و قدردانی

این مطالعه از نظر اخلاق در پژوهش توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اردبیل مورد تصویب قرار گرفت (شناسه اخلاق: IR.ARUMS.AEC.1401.013).

همودیالیز رخ می‌دهد که باعث فعال شدن سیستم ایمنی و مدیاتورهای التهابی می‌شود. پاسخ‌های التهابی با افزایش سطح اینترلوکین‌ها و کموکاین‌ها منتهی به نارسایی حاد کلیه می‌شوند. رادیکال‌های آزاد اکسیژن در طول فاز رپرفیوژن ایسکمی تولید می‌شوند که در پاتوفیزیولوژی تغییرات بافتی در طول آسیب ایسکمیک کلیه دخیل هستند و باعث اختلال عملکرد پیوند و پس زدن کلیه پیوندی می‌شوند. بنابراین نانوذرات آنتی‌اکسیدان و ضد التهاب که این مسیرها را مهار می‌کنند در مقابل آسیب ایسکمی- رپرفیوژن نقش حفاظتی دارند. در سراسر دنیا تلاش‌های زیادی در زمینه طراحی ابزار و مواد جدید برای درمان و تشخیص آسیب ایسکمی- رپرفیوژن صورت گرفته است چرا که علت اصلی بیماری‌های ناتوان‌کننده مثل نارسایی کلیه، سکنه مغزی و قلبی ایسکمیک می‌باشد. متاسفانه عامل‌ها و داروهای حفاظت‌کننده زیادی در ایجاد اثر سودمند تشخیصی و درمانی در نواحی

### References

- 1- Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A. Combination antioxidant effect of erythropoietin and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Iran J Basic Med Sci*. 2013 Dec; 16(12):1209–16.
- 2- Amani H, Habibey R, Hajmiresmail S, Latifi S, Pazoki-Toroudi H, Akhavan O. Antioxidant nanomaterials in advanced diagnoses and treatments of ischemia reperfusion injuries. *J Mater Chem B*. 2017 Dec 28;5(48):9452-76.
- 3- Amani H, Habibey R, Shokri F, Hajmiresmail SJ, Akhavan O, Mashaghi A, et al. Selenium nanoparticles for targeted stroke therapy through modulation of inflammatory and metabolic signaling. *Sci Rep*. 2019 Apr 15;9(1):6044.
- 4- Kunzendorf U, Haase M, Rölver L, Haase-Fielitz A. Novel aspects of pharmacological therapies for acute renal failure. *Drugs*. 2010 Jun 18;70(9):1099-114.
- 5- Thuillier R, Favreau F, Celhay O, Macchi L, Milin S, Hauet T. Thrombin inhibition during kidney ischemia-reperfusion reduces chronic graft inflammation and tubular atrophy. *Transplantation*. 2010 Sep 27;90(6):612-21.
- 6- Alvarez S, Suazo C, Boltansky A, Ursu M, Carvajal D, Innocenti G, et al. Urinary exosomes as a source of kidney dysfunction biomarker in renal transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(10):3719-23.
- 7- Cura-Esquivel I, Delgado-Chávez E, García-Narro J, Torres-González L, Alarcón-Galván G, Moreno-Peña D, et al. Attenuation of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress by misoprostol in renal ischemia/reperfusion in rats. *Pharmazie*. 2018 Sep 1;73(9):537-40.
- 8- Hong A, Aguilar MI, Del Borgo M, Sobey C, Broughton B, Forsythe JS. Self-assembling injectable peptide hydrogels for emerging treatments of ischemic stroke. *J Mater Chem B*. 2019;7:3927-43.

- 9- Zhang M, Zang X, Wang M, Li Z, Qiao M, Hu H, et al. Exosome-based nanocarriers as bio-inspired and versatile vehicles for drug delivery: recent advances and challenges. *J Mater Chem B*. 2019 Apr;7(15):2421-33.
- 10- Zhang BF, Jiang H, Chen J, Hu Q, Yang S, Liu XP. Silica-coated magnetic nanoparticles labeled endothelial progenitor cells alleviate ischemic myocardial injury and improve long-term cardiac function with magnetic field guidance in rats with myocardial infarction. *J Cell Physiol*. 2019 Aug;234(10):18544-59.
- 11- Ma Z, Qian P, Shen R, Hu B, He X, Gao F, et al. Pharmacological Signatures of the Exenatide Nanoparticles Against Hepatic Ischemia/Reperfusion-induced Pancreatic Injury. *Transplant Proc*. 2019 Apr;51(3):960-65.
- 12- Kang C, Cho W, Park M, Kim J, Park S, Shin D, et al. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-triggered bubble generating antioxidant polymeric nanoparticles as ischemia/reperfusion targeted nanotheranostics. *Biomaterials*. 2016 Apr;85:195-203.
- 13- Seifi B, Kadkhodae M, Karimian SM, Zahmatkesh M, Shams S, Bakhshi E. Reduction of kidney damage by supplementation of vitamins C and E in rats with deoxycorticosterone-salt-induced hypertension. *Iran J Kidney Dis*. 2009 Oct;3(4):197-202.
- 14- Rodrigues AF, Roecker R, Junges GM, de Lima DD, da Cruz JG, Wyse AT, et al. Hypoxanthine induces oxidative stress in kidney of rats: protective effect of vitamins E plus C and allopurinol. *Cell Biochem Funct*. 2014 Jun;32(4):387-94.
- 15- Banaei S, Ahmadiasl N, Alihemmati A. Comparison of the protective effects of erythropoietin and melatonin on renal ischemia-reperfusion injury. *Trauma Mon*. 2016 Jul;21(3):e23005.
- 16- Banaei S, Ahmadiasl N, Alihemmati A. Combination anti-apoptotic effect of erythropoietin and melatonin on ischemia reperfusion-induced renal injury in rats. *Acta Med Iran*. 2016 Oct;54(10):624-30.
- 17- Ahmadiasl N, Banaei S, Alihemmati A, Baradaran B, Azimian E. Effect of a combined treatment with erythropoietin and melatonin on renal ischemia reperfusion injury in male rats. *Clin Exp Nephrol*. 2014 Dec;18(6):855-64.
- 18- Melo RS, Visoná I, Almeida WS, Campos AH. Glucose-insulin infusion reduces kidney injury in an experimental model of ischemic nephropathy. *Am J Nephrol*. 2010;32(6):603-9.
- 19- Melin J, Hellberg O, Larsson E, Zezina L, Fellström BC. Protective effect of insulin on ischemic renal injury in diabetes mellitus. *Kidney Int*. 2002 Apr;61(4):1383-92.
- 20- Banaei S. The effect of 5-aminosalicylic acid on renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Indian J Pharmacol*. 2016 Mar-Apr;48(2):196-9.
- 21- Banaei S. Novel role of microRNAs in renal ischemia reperfusion injury. *Ren Fail*. 2015 Aug;37(7):1073-9.
- 22- Xu X, Jiao X, Song N, Luo W, Liang M, Ding X, et al. Role of miR-21 on vascular endothelial cells in the protective effect of renal delayed ischemic preconditioning. *Mol Med Rep*. 2017 Sep;16(3):2627-235.
- 23- Wilflingseder J, Reindl-Schwaighofer R, Sunzenauer J, Kainz A, Heinzl A, Mayer B, et al. MicroRNAs in kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Jun;30(6):910-7.
- 24- Zheng X, Zang G, Jiang J, He W, Johnston NJ, Ling H, et al. Attenuating ischemia-reperfusion injury in kidney transplantation by perfusing donor organs with siRNA cocktail solution. *Transplantation*. 2016 Apr;100(4):743-52.
- 25- Zheng X, Zhang X, Feng B, Sun H, Suzuki M, Ichim T, et al. Gene silencing of complement C5a receptor using siRNA for preventing ischemia/reperfusion injury. *Am J Pathol*. 2008;173(4):973-80.
- 26- Yang C, Zhao T, Zhao Z, Jia Y, Li L, Zhang Y, et al. Serum stabilized naked caspase-3 siRNA protects auto-transplant kidneys in a porcine model. *Mol Ther*. 2014 Oct;22(10):1817-28.
- 27- Wang S-w, Xu Y, Weng Y-y, Fan X-y, Bai Y-f, Zheng X-y, et al. Astilbin ameliorates cisplatin-induced nephrotoxicity through reducing oxidative stress and inflammation. *Food Chem Toxicol*. 2018 Apr;114:227-36.

- 28- Ishimoto Y, Tanaka T, Yoshida Y, Inagi R. Physiological and pathophysiological role of reactive oxygen species and reactive nitrogen species in the kidney. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018 Nov;45(11):1097-1105.
- 29- Zhang H, Zhang W, Jiao F, Li X, Zhang H, Wang L, et al. The nephroprotective effect of MS-275 on lipopolysaccharide (LPS)-induced acute kidney injury by inhibiting reactive oxygen species (ROS)-oxidative stress and endoplasmic reticulum stress. *Med Sci Monit*. 2018 Apr;24:2620-30.
- 30- Lee HH, Kim SY, Na JC, Yoon YE, Han WK. Exogenous pentraxin-3 inhibits the reactive oxygen species-mitochondrial and apoptosis pathway in acute kidney injury. *PLoS One*. 2018 Apr;13(4):e0195758.
- 31- Panah F, Ghorbanihaghjo A, Argani H, Zarmehri MA, Ahmad SNS. Ischemic acute kidney injury and klotho in renal transplantation. *Clin Biochem*. 2018 May;55:3-8.
- 32- Zhang Z, Zhang H, Chen R, Wang Z. Oral supplementation with ursolic acid ameliorates sepsis-induced acute kidney injury in a mouse model by inhibiting oxidative stress and inflammatory responses. *Mol Med Rep*. 2018 May;17(5):7142-48.
- 33- So PW, Ekonomou A, Galley K, Brody L, Sahuri-Arisoylu M, Rattray I, et al. Intraperitoneal delivery of acetate-encapsulated liposomal nanoparticles for neuroprotection of the penumbra in a rat model of ischemic stroke. *Int J Nanomedicine*. 2019 Mar;14:1979-91.
- 34- Li X, Liao J, Su X, Li W, Bi Z, Wang J, et al. Human urine-derived stem cells protect against renal ischemia/reperfusion injury in a rat model via exosomal miR-146a-5p which targets IRAK1. *Theranostics*. 2020 Jul;10(21):9561-78.
- 35- Huang Y, Wang H, Wang Y, Peng X, Li J, Gu W, et al. Regulation and mechanism of miR-146 on renal ischemia reperfusion injury. *Pharmazie*. 2018 Jan;73(1):29-34.