

## اثرات بازوی وازودپرسور در مقابل بازوی وازوپرسور سیستم رنین – آنژیوتانسین بر تنظیم همودینامیک کلیوی در آسیب ایسکمی – ری پرفیوژن کلیه؛ تفاوت جنسیت

فرزانه کریمی<sup>۱</sup>، طاهره صفری<sup>۲</sup>، مهدی نعمت بخش<sup>۳</sup>، ناهید ماسپی<sup>۴</sup>، مریم ملکی<sup>۵</sup>

### مقاله مروری

### چکیده

مکانیسم‌های دقیق دخیل در آسیب حاد کلیوی (Acute kidney injury) ناشی از ایسکمی – ری پرفیوژن کلیوی (IR (Ischemia-reperfusion) به طور کامل شناخته نشده است. با این وجود، مشخص شده که سیستم رنین – آنژیوتانسین (RAS (Renin-angiotensin system) می‌تواند نقش مهمی در AKI مرتبط با IR ایفا نماید. RAS به عنوان یکی از مهم‌ترین سیستم‌های وازواکتیو اندوکراین، پاراکراین و اینتراکراین در نظر گرفته می‌شود که در تنظیم فیزیولوژیکی عملکردهای قلبی – عروقی، فشارخون، تعادل مایع و الکترولیت‌ها حائز اهمیت است. این سیستم، مجموعه‌ای از اثرات سودمند و یا ناسازگار عروقی و کلیوی را اعمال می‌کند. دو بازوی اصلی RAS شامل آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، آنژیوتانسین II، رسپتور AT<sub>1</sub> (بازوی وازوکانستریکتور) و ACE2، آنژیوتانسین ۱-۷، رسپتور AT<sub>2</sub> و رسپتور Mas (بازوی وازودیلاتور) می‌باشند. ایسکمی – ری پرفیوژن و برون‌دادهای آن وابسته به جنس گزارش شده است، از طرفی عملکرد RAS سیستمیک و موضعی در تنظیم همودینامیک کلیوی نیز می‌تواند تحت تأثیر جنسیت قرار گیرد. در واقع جنسیت و هورمون‌های جنسی، حساسیت به آنژیوتانسین II و آنژیوتانسین ۱-۷ را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این مقاله‌ی مروری به بررسی نقش رسپتورهای بازوی وازودپرسور جدید در مقابل بازوی وازوپرسور کلاسیک RAS و تداخل عملکرد آن‌ها و همچنین تفاوت‌های جنسی در فعالیت این سیستم و اثر آن‌ها بر جریان خون کلیوی در آسیب ایسکمی – ری پرفیوژن کلیه پرداخته است.

**واژگان کلیدی:** سیستم رنین – آنژیوتانسین؛ ایسکمی؛ آسیب ری پرفیوژن؛ ویژگی‌های جنسی؛ گردش خون کلیوی؛ رسپتورها؛ آنژیوتانسین

**ارجاع:** کریمی فرزانه، صفری طاهره، نعمت بخش مهدی، ماسپی ناهید، ملکی مریم. اثرات بازوی وازودپرسور در مقابل بازوی وازوپرسور سیستم رنین – آنژیوتانسین بر تنظیم همودینامیک کلیوی در آسیب ایسکمی – ری پرفیوژن کلیه؛ تفاوت جنسیت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۱؛

۴۰ (۶۶۸): ۲۶۲-۲۷۱

### مقدمه

آسیب حاد کلیوی (Acute kidney injury) AKI، به عنوان کاهش ناگهانی در عملکرد کلیوی تعریف می‌شود که با کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی (GFR (Glomerular filtration rate) در طی چند ساعت تا چند روز، اختلال در دفع مواد زائد، تغلیظ ادرار، حفظ و ثابت نگه داشتن الکترولیت‌ها، حفظ تعادل مایعات در بدن و هومئوستاز اسید- باز مشخص می‌شود (۱).

بار جهانی مرگ و میر ناشی از AKI بسیار بیشتر از سرطان سینه، نارسایی قلبی یا دیابت می‌باشد و مرگ و میر در طول ۵۰ سال گذشته

همچنان بالا بوده است (۲). احتمال پیشرفت این بیماران به مرحله‌ی نهایی بیماری کلیوی (ESRD (End stage renal disease) در مقایسه با بیماران بدون سابقه‌ی AKI بیشتر است.

ایسکمی – ری پرفیوژن (IR (Ischemia-reperfusion) یکی از مدل‌های مورد استفاده برای مطالعات مداخله‌ی بنیادی و درمانی در AKI است (۱). ایسکمی شامل یک توالی از رویدادهای مرتبط به هم و پیچیده است که باعث آسیب کلیه می‌شود، اگرچه ری پرفیوژن (خون‌رسانی مجدد) برای بقا کلیه ایسکمیک ضروری است اما خود باعث آسیب احتمالی مضاعفی می‌شود که در آسیب کلیوی مرتبط با

۱- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بهبهان، بهبهان، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- استادیار، گروه انگل‌شناسی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

۵- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: مریم ملکی؛ استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، مرکز تحقیقات بیماری‌های غیرواگیر، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، ایلام، ایران

Email: maryammaleki777@yahoo.com

AKI ایسکمیک، یک اختلال پیچیده است که با وازوکانستریکشن کلیوی، نارسایی فیلتراسیون، انسداد و نشت توبولی، اختلال عملکرد کلیه و کاهش RBF مشخص می‌شود (۷). اختلالات خون‌رسانی، شایع‌ترین دلیل AKI می‌باشد که نتیجه‌ی کاهش شدید فشارخون، اختلالات قلبی و انقباض شدید عروق کلیوی است (۸). چندین فاکتور برای تعدیل تون عروق کلیوی بعد از IR پیشنهاد شده است. به عنوان مثال، شواهد نشان می‌دهد که اختلال بازجذب سدیم توبول پروگزیمال در شرایط IR، فیدبک توبولی-گلوومرولی (Glomerular tubular feedback) TGF و انقباض عروقی ناشی از آدنوزین را فعال می‌کند (۸). به علاوه، بعد از آسیب IR، گروهی از انقباض‌کننده‌های عروقی از جمله سیستم عصبی سمپاتیک، RAS، اندوتلین A، پروستاگلندین‌ها و فاکتورهای فعال‌کننده‌ی پلاکت فعال می‌شوند که در کاهش RBF ناشی از IR مؤثر می‌باشند (۸). اندوتلیوم، نقش مهمی در بیولوژی عروق و تنظیم عملکرد کلیه دارد. سلول‌های اندوتلیال سالم با آزاد کردن نیتریک اکسید (Nitric oxide) NO باعث گشاد شدن عروق می‌شوند و در صورت آسیب، می‌توانند فنوتیپ انقباض عروقی، التهاب و انعقاد را ایجاد کنند که نقش مهمی در فرایند no-reflow در AKI ایسکمیک بازی دارد (۹).

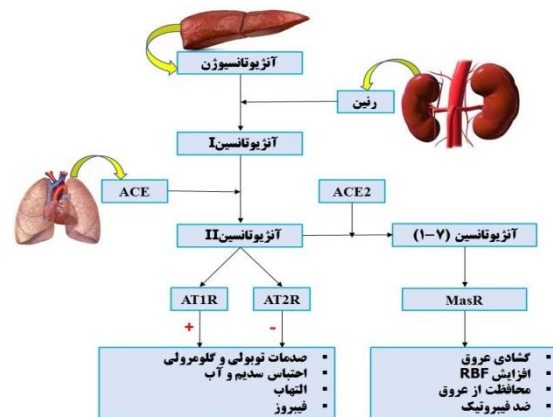
اختلال خون‌رسانی ناشی از ایسکمی، بسته به دوره‌ی ایسکمی، متفاوت است به طوری‌که اگر دوره‌ی ایسکمی به اندازه‌ی کافی طولانی باشد، حتی با حذف عواملی که باعث ایسکمی شده‌اند، بازگرداندن منبع خون منجر به ترمیم کامل RBF نمی‌شود و RBF تا حدودی کاهش می‌یابد که این کاهش RBF ناشی از تغییرات پاتولوژیک در عملکرد بستر عروق کلیه است (۱۰). چنین تغییرات پاتولوژیکی منجر به فقدان خودتنظیمی RBF، افزایش پاسخ وازوکانستریکتوری به تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، اختلال در واکنش به اجزای گشادکننده‌ی عروق، جذب و چسبندگی سلول‌ها در بستر عروقی کلیه و گرفتگی خون در مویرگ‌ها می‌شود (۱۰).

مطالعه‌ی میکروسکوپی الکترونی نشان داد که ۱۰ دقیقه پس از شروع ری پرفیوژن، فرایندهای مخرب در میتوکندری سلول‌های اندوتلیال تحریک و منجر به اختلال در ساختار زیرین آن‌ها می‌شود. علاوه بر این، ۱۰ دقیقه پس از شروع ری پرفیوژن، کاهش RBF منجر به عدم اکسیژن‌رسانی کافی به سلول‌ها می‌شود (۱۰).

RAS، به عنوان یکی از مهم‌ترین سیستم‌های وازواکتیو اندوکراین، پاراکراین و ایتراکراین در نظر گرفته می‌شود که در تنظیم فیزیولوژیکی عملکردهای قلبی-عروقی، فشارخون، تعادل مایع و الکترولیت‌ها حائز اهمیت است (۱۱). با وجود عملکردهای مفید RAS، فعال شدن بیش از حد و نامناسب آن نقش بسزایی در فرایند IR و AKI مرتبط با آن دارد (۵). RAS شامل انواعی از پپتیدها،

IR نقش بسزایی ایفا می‌کند. IR ممکن است از تنگی شریان کلیوی یک طرفه یا دو طرفه ایجاد شود (۱).

ایسکمی کلیوی و بی‌ثباتی همودینامیکی ناشی از آن منجر به پیشرفت AKI می‌شود که توسط تغییر جریان خون کلیوی (Renal blood flow) RBF و مقاومت عروق کلیوی (Renal vascular resistance) RVR مشخص می‌شود (۳). هر چند مکانیسم‌های دقیق دخیل در AKI ناشی از IR به طور کامل شناخته نشده، اما در مطالعات، به نقش مهم سیستم رنین-آنژیوتانسین (Renin angiotensin system) RAS اشاره شده است (۴) (شکل ۱).



شکل ۱. سیستم رنین-آنژیوتانسین (ACE): آنزیم مبدل آنژیوتانسین،

AT1R: رسپتور نوع ۱ آنژیوتانسین، AT2R: رسپتور نوع ۲

آنژیوتانسین، MasR: رسپتور Mas، RBF: جریان خون کلیوی

RAS از دو بازوی اصلی شامل آنژیوتانسین آنزیم مبدل آنژیوتانسین (Angiotensin-converting enzyme) ACE و رسپتور AT1 (AT1R) که به بازوی وازوکانستریکتور معروف است و بازوی وازودیلاتور شامل آنژیوتانسین ۱-۷، ACE2، رسپتور AT2 (AT2R) و رسپتور Mas (MasR) تشکیل شده است (۵). فعال شدن RAS به عنوان یک فاکتور اصلی در پیشرفت بیماری‌های کلیوی است (۴). بررسی نقش رسپتورهای RAS و تداخل عملکرد آن‌ها و همچنین تفاوت‌های جنسی در فعالیت این سیستم و اثر آن‌ها بر جریان خون کلیوی از حیثه‌های کاربردی و جذاب تحقیقاتی می‌باشد، که در این مقاله‌ی مروری به آن پرداخته شده است.

### ایسکمی-ری پرفیوژن و RAS

آسیب ایسکمی هنگام قطع خون‌رسانی کلیه و در شرایط بالینی مانند پیوند کلیه، جراحی کلیه به منظور برداشتن تومور، کاهش حجم خون و شوک سپتیک رخ می‌دهد. برقرار شدن مجدد جریان خون را ری پرفیوژن گویند (۶).

سازشی برای حفظ جریان خون است و کلیه را در برابر آسیب ایسکمیک محافظت می‌نماید (۱۹، ۲۰). آنژیوتانسین II احتمالاً قابلیت دسترسی به NO را تغییر می‌دهد به طوری که با افزایش تولید نیتریک اکسید سنتاز اندوتلیالی (Endothelial nitric oxide synthases) eNOS تولید NO را تنظیم میکند (۲۱). مطالعات نشان داده‌اند که مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های رسپتور آنژیوتانسین II اثرات محافظتی بر روی آسیب ناشی از IR در کلیه دارند. بین بیماری‌های مزمن کلیه و استرس اکسیداتیو ارتباط مستقیمی وجود دارد. در بیماری‌های کلیوی با افزایش مقدار آنژیوتانسین II، استرس اکسیداتیو توسط تحریک (Nicotinamide adenine dinucleotide) NADPH (phosphate hydrogen) اکسیداز افزایش می‌یابد. به علاوه به دلیل این که گلبول‌های قرمز یک جزء آنتی‌اکسیدانی مهم خون می‌باشند، آنتی‌اکسیداتیو در بیماری‌های مزمن کلیه به استرس اکسیداتیو کمک می‌کند. سوپر اکسید با تشکیل (Proxynitrit) ONOO به سمت کاهش مقدار NO در دسترس پیش می‌روند. از طرفی به دلیل این که NO به عنوان یک عامل سرکوب‌کننده تنفس میتوکندری عمل می‌کند، کاهش مقدار NO توسط استرس اکسیداتیو موجب تحریک تنفس سلولی و جدایی آن از مسیرهای تولید انرژی و در نتیجه هیپوکسی بافت می‌شود (۲۲، ۲۳).

#### عملکرد رسپتورهای آنژیوتانسین II ( $AT_1R$ و $AT_2R$ ) در

**آسیب IR** تفاوت‌های ناحیه‌ای در سطوح آنژیوتانسین II بین قشر کلیه و مدولا وجود دارد به طوری که میزان بالاتر آنژیوتانسین II در مدولا می‌تواند بر روی عملکرد توبولی و هومودینامیک مدولای کلیه اثرگذار باشد (۲۴). فراوانی  $AT_1R$  در مدولا نسبت به قشر، بسیار بالاتر است (۲۴). مهارکننده‌های  $AT_1R$  نه تنها اثرات آنژیوتانسین II را در سطح رسپتور مهار می‌کنند، بلکه ممکن است تجمع داخل کلیوی آنژیوتانسین II را نیز کاهش دهند و از این طریق به افزایش RBF کمک کنند (۲۴).  $AT_1R$  در سراسر بافت کلیه از جمله سلول‌های عضله صاف شریان‌های قوسی، بین لوبولی، شریانچه‌های اوران و وایبران، وازارکتا، سلول‌های مزانژیال، پودوسیت‌های گلومرول، بخش‌های اپیکال و قاعده‌ای - جانبی سلول‌های توبول پروگزیمال، قوس هنله، توبول دیستال و مجاری جمع‌کننده قشری یافت می‌شود (۲۵، ۲۶).

ایسکمی کلیوی، باعث تغییر بیان اجزای RAS می‌شود به گونه‌ای که بعد از ایسکمی کلیوی، افزایش سطوح آنژیوتانسین II داخل کلیوی، تنظیم کاهشی آنژیوتانسینوزن قشری و mRNA مربوط به  $AT_1R$  در توبول پروگزیمال مشاهده شد (۵). مطالعات نشان داده‌اند که مهارکننده‌های ACE و مهارکننده‌های  $AT_1R$  باعث کاهش فشار دیاستولیک و سیستمیک همراه با افزایش RBF و کاهش

آنزیم‌ها و رسپتورها است (۵). شناخته‌شده‌ترین اجزای RAS شامل آنژیوتانسینوزن (AGT)، رنین، آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE)، آنژیوتانسین II و دو رسپتور مربوط به آنژیوتانسین II است. AGT یک پروتئین ۴۵۲ اسید آمینه‌ای است که توسط رنین به آنژیوتانسین I شکسته می‌شود. آنژیوتانسین II، اکتاپتید بسیار مهم RAS است که از شکست و تجزیه‌ی آنژیوتانسین I توسط ACE تشکیل می‌شود و از طریق اتصال به رسپتورهای عملکردی خود شامل رسپتور نوع یک آنژیوتانسین II ( $AT_1R$ ) (Angiotensin II receptor type 1) و رسپتور نوع دو آنژیوتانسین II ( $AT_2R$ ) (Angiotensin II receptor type 2) عملکرد خود را انجام می‌دهد (۵). یکی از مؤلفه‌های جدیدی که در این سیستم کشف شده، ACE2 است که همولوگ ACE می‌باشد و آنژیوتانسین II را به آنژیوتانسین ۱-۷ تبدیل می‌کند. آنژیوتانسین ۱-۷ از طریق MasR عمل می‌کند (۵).

در تنظیم عملکرد، ساختار و حفظ یکپارچگی عروق و سرانجام برقراری جریان خون، سیستم‌های پیچیده‌ای درگیر می‌شوند که می‌توان به عوامل وازواکتیو شامل مقبض‌کننده‌های عروق، گشادکننده‌های عروق و فاکتورهای رشد اشاره کرد (۱۲). عدم تعادل در مواد وازواکتیو به خصوص مقبض‌کننده‌های عروقی داخل کلیوی در ایجاد هیپوکسی مزمن به خصوص در مراحل ابتدایی بیماری‌های کلیوی قبل از پیشرفت تغییرات هیستولوژیکی در فضای بینابینی دخالت دارند (۱۳). در میان مواد وازواکتیو، فعالیت RAS و به ویژه آنژیوتانسین II در AKI ناشی از IR از اهمیت بالایی برخوردار است (۵). IR کلیوی تعادل میان دو محور RAS شامل  $AngII-ACE-AT_1R$  و  $AngI-7-ACE_2-MasR$  را در کلیه تغییر می‌دهد (۵). فعال شدن نامناسب RAS و افزایش سطح آنژیوتانسین II بعد از ایسکمی، فاکتور اصلی خطرناک در IR کلیوی می‌باشد (۱۴). فعال شدن RAS سیستمیک و موضعی باعث آزاد شدن آنژیوتانسین II می‌شود که از طریق فعال کردن  $AT_1R$  مکانیسم‌های مهم نفروپاتی ایسکمیک از جمله انقباض عروق کلیوی، احتباس آب و سدیم، التهاب، فیبروزیس و آسیب توبولی را میانجی‌گری می‌کند (۵). همچنین، آنژیوتانسین II از طریق افزایش حساسیت عروقی به تحریک سیستم عصبی سمپاتیک، استرس اکسیداتیو، القای آپوپتوز، تحریک تکثیر (پرولیفراسیون) سلول‌های مزانژیال کلیوی، انقباض شریانچه وایبران و در نتیجه کاهش پرفیوژن بافت کلیه، منجر به هیپوکسی بافت توبولوایتروستیشیال و آسیب کلیه می‌شود (۱۵، ۱۶).

انقباض عروق داخل کلیوی می‌تواند ناشی از افزایش اندوتلین و یا کاهش NO باشد (۱۷، ۱۸). سطح NO هم در فاز حاد ایسکمی و هم در فاز مزمن ایسکمی به ویژه در کلیه‌ای که شریان آن تنگ نشده است، افزایش می‌یابد (۱۹). NO یک تنظیم‌کننده مهم تون عروقی و فشار بافتی است. افزایش تولید NO در اثر ایسکمی، یک مکانیسم

این آسیب باشند (۳۴، ۳۵).

#### عملکرد رسپتور آنژیوتانسین ۱-۷ (MasR) در آسیب IR

MasR در بافت‌های مختلف بدن از جمله عروق خونی، قلب، کلیه، و مغز بیان می‌شود (۳۶، ۳۷). MasR در سلول‌های مزانژیال، سلول‌های اپی‌تلیالی توبول‌های کلیوی و در کورتکس و مدولای کلیه، توبول پروگزیمال، مجاری جمع‌کننده قشری، بازوی ضخیم صعودی قوس هنله، شریان آوران و ابران و وازارکتا مشاهده شده است (۳۸-۴۰). mRNA مربوط به MasR در سلول‌های قشر کلیه، سلول‌های توبول پروگزیمال، شریانچه‌ی آوران و اپی‌تلیوم توبولی موش یافت شده است (۴۱). به علاوه، بیان پروتئین MasR در سلول‌های توبولی و مزانژیال کشت داده شده در انسان هم مشخص شده است (۴۲، ۴۳). MasR به عنوان رسپتور آنژیوتانسین ۱-۷ جایگاه اتصال اختصاصی با تمایل بالایی برای آنژیوتانسین ۱-۷ دارد. اتصال آنژیوتانسین ۱-۷ به MasR باعث وازودیلاسیون عروق گلومرول و شریانچه‌های آوران در کلیه و در نتیجه افزایش RBF می‌شود که با آنتاگونیست MasR، A779، مهار می‌گردد (۴۴، ۴۵).

مطالعات، نقش اندوژن MasR در AKI ناشی از IR را در موش‌هایی که این رسپتور به صورت ژنتیکی حذف شده بود ( $Mas^{-/-}$ ) و موش‌هایی که از نظر وجود رسپتور طبیعی بودند ( $Mas^{+/+}$ ) را بررسی کردند. در موش‌های فاقد MasR، تغییرات همودینامیکی از جمله کاهش RBF و افزایش RVR مشاهده شد (۴۶، ۴۷). ایسکمی-ری پرفیوژن بیان و غلظت MasR در سلول‌های توبول پروگزیمال، گلومرول واقع در کورتکس و بخش ضخیم بالارونده‌ی لوپ هنله در مدولا را افزایش می‌دهد. افزایش بیان MasR در طی آسیب IR احتمالاً یک پاسخ جبرانی به آسیب کلیوی است (۴۷). ۴۵ دقیقه ایسکمی و ۴ ساعت ری پرفیوژن همراه با نفرکتومی کلیه‌ی راست، علاوه بر افزایش داخل کلیوی آنژیوتانسین II، باعث کاهش آنژیوتانسین ۱-۷ می‌شود (اگرچه سطوح پلاسمایی هر دو در اثر ایسکمی تغییر نکرد) (۴۸).

آنژیوتانسین ۱-۷ از طریق MasR باعث آزادسازی NO می‌شود. NO آزاد شده از سلول‌های اندوتلیال از طریق مسیر (cGMP-dependent protein kinase) cGMP-PKG باعث گشاد شدن عضله‌ی صاف عروق می‌شود. این اثرات توسط A779 مهار می‌شود (۴۹). بعد از ایسکمی فعالیت آنزیماتیک ACE و نپریلیزین (Nepilysin) (آنزیمی که در تولید آنژیوتانسین ۱-۷ از آنژیوتانسین I شرکت می‌کند) کاهش می‌یابد (۵۰). حذف ژنتیکی MasR باعث اختلال عملکرد اندوتلیال، افزایش فشارخون، فشارخون بالا گلومرولی و همچنین تغییرات مولکولی و ساختاری می‌شود که فیروز کلیوی را تحریک می‌کند (۵۱).

مقاومت عروقی می‌شوند (۲۴). فعال شدن  $AT_1R$  توسط لیگاند درونی آنژیوتانسین II باعث انقباض عروق و در نتیجه کاهش RBF می‌شود (۲۷). با مهار این رسپتور توسط آنتاگونیست لوزارتان، اثر وازوکانستریکتوری آنژیوتانسین II از طریق این رسپتور مهار و در نتیجه، RBF افزایش می‌یابد (۵).

Allred و همکاران گزارش داده‌اند، ایسکمی با کاهش بیان  $AT_1R$  باعث کاهش عملکرد وازوکانستریکتوری و در نتیجه آنژیوتانسین II در نواحی عروقی و توبولی کلیه‌ی ایسکمیک می‌شود (۲۸).

عملکردهای وازوکانستریکتوری مخرب در حضور سطوح بافتی بالای آنژیوتانسین II تا حدی توسط بعضی مکانیسم‌های وازودیلاتور مانند NO تضعیف می‌شود. NO یک اتوکوئید وازودیلاتور است که علاوه بر کنترل فشارخون، تون عروق کوچک کلیه را به روش پاراکرین نیز کنترل می‌کند (۲۹). برای مثال، مهار حاد و مزمن NO منجر به افزایش اساسی در مقاومت عروق کلیوی می‌شود که نقش NO را در تعدیل RBF کلیوی تأیید می‌کند. NO توسط سه ایزوفرم NO سنتاز، تولید می‌شود.

ایزوفرم نورونی NO (Neuronal nitric oxide synthases) nNOS نقش محافظتی مهمی در عروق کلیوی دارد. مهار انتخابی nNOS باعث افزایش فشارخون بالا و حساس شدن گذرای فیدبک توبولی گلومرولی (Tubulo-glomerular feedback) TGF می‌شود که نشان‌دهنده‌ی نقش تعدیلی NO مشتق شده از سلول‌های ماکولادنسا بر روی تون شریانی و فیدبک توبولی گلومرولی است (۳۰). همچنین به نظر می‌رسد nNOS در مقابله کردن کاهش GFR ناشی از آنژیوتانسین III از طریق تعدیل انقباض آرتریول آوران ناشی از TGF مهم باشد و یک اثر مهمی بر تون آرتریول و ابران دارد (۳۱، ۳۲). آنژیوتانسین II به صورت مستقیم رادیکال‌های آزاد را افزایش می‌دهد که آن‌ها NO سرم را کاهش می‌دهند. لوزارتان با مهار  $AT_1R$ ، غلظت NO سرم را افزایش و در نتیجه RBF را افزایش می‌دهد (۳۳).

$AT_2R$  توزیع کم‌تری در کلیه دارد و عمدتاً در بخش‌های توبولی و عروقی به ویژه توبول پروگزیمال قرار گرفته است. mRNA این رسپتور در شریان بین لوبولی، شریان‌های قوسی، شریانچه‌ی آوران و وازارکتا دیده شده است. تعادل بین فعال شدن این دو رسپتور عملکردی آنژیوتانسین II، می‌تواند نقش مهمی در تنظیم عملکردهای فیزیولوژیکی کلیه داشته باشد. افزایش بیان  $AT_2R$  در AKI ایسکمیک نقش این رسپتور را در روند بهبودی آسیب نشان می‌دهد (۳۴). به این ترتیب، ایسکمی کلیوی بیان  $AT_1R$  را کاهش و بیان  $AT_2R$  را افزایش می‌دهد. به علاوه، آنژیوتانسین II با اتصال به  $AT_2R$  باعث افزایش NO می‌شود. احتمالاً، این تغییر بیان رسپتورها و سطح NO در اثر ایسکمی مکانیسم جبرانی کلیه برای محافظت از خود در برابر

عملکرد RAS سیستمیک و موضعی نیز می‌تواند متأثر از جنسیت باشد. در واقع جنسیت و هورمون‌های جنسی حساسیت به آنژیوتانسین II را تحت تأثیر قرار می‌دهند و این اختلاف مربوط به اختلاف در RAS از جمله اختلاف در فعالیت ACE، حساسیت AT<sub>1</sub>R و یا هر دو می‌باشد و احتمالاً هورمون‌های جنسی با اثر مستقیم بر روی سلول‌های مزانژیال در پیشرفت بیماری‌های کلیوی شرکت می‌کنند (۱۳، ۶۶). تستوسترون از طریق پرولیفراسیون سلول‌های مزانژیال، تجمع ماتریکس و همچنین سنتز و رهایی سیتوکین‌ها، مواد وازواکتیو و فاکتورهای رشد در پاتوژنز بیماری‌های کلیوی مؤثر است. وجود رسپتورهای هسته‌ای در سلول‌های آرتریول، گلوومرول و توبول‌های کلیوی برای استرادیول، استروژن و تستوسترون مشخص گردیده است (۶۶).

افزایش عملکرد RAS در اثر کمبود استروژن، نقش کلیدی در پیشرفت بیماری‌های کلیوی دارد (۲۲، ۶۷). استروژن با مهار RAS سطوح بافتی آنژیوتانسین II را کاهش می‌دهد و این کار با مهار ACE و کاهش بیان AT<sub>1</sub>R انجام می‌گیرد (۶۸-۷۰). این اثر مسؤول نقش حمایت‌کننده استروژن در بیماری‌های کلیوی در جنس ماده است (۷۱). تجویز استروژن، موجب افزایش غلظت سوپسترای رنین (آنژیوتانسینوژن) و بنابراین افزایش غلظت آنژیوتانسین II و آلدوسترون می‌شود (۶۹، ۷۰). در رات نر، سطح آنژیوتانسینوژن کبدی و کلیوی بیشتر از رات ماده است و افزایش سطوح داخل کلیوی آنژیوتانسین سبب تشدید بیماری‌های کلیوی می‌شود (۷۲). سطوح پلاسمایی آنژیوتانسینوژن، آنژیوتانسین II و آلدوسترون و همچنین RNA رنین توسط تستوسترون هم افزایش می‌یابد (۷۱). تعداد رسپتورهای آنژیوتانسین نیز تحت تأثیر جنسیت است (۷۲).

به طوری که پاسخ قوی‌تر به آنژیوتانسین II در جنس نر نسبت به ماده به علت تفاوت در بیان متفاوت رسپتورهای RAS در هر دو جنس است (۷۰، ۷۳). تعداد AT<sub>1</sub>R که مسؤول وازوکانستریکشن و احتباس سدیم توسط آنژیوتانسین II است در کلیه جنس نر بیشتر از ماده می‌باشد (۷۰، ۷۳). همچنین در آسیب‌های کلیوی ناشی از آنژیوتانسین II مسیرهای سیگنالینگ و فاکتورهای رشد از جمله TGF $\beta$  و فاکتورهای هسته‌ای (k $\beta$ NF-k $\beta$  و JAK/STAT) دخالت دارند که این مسیرها تحت تأثیر اجزاء کروموزومال جنسی هستند (۷۴، ۷۵). در هنگام تولد بیان ژن تمامی اجزاء RAS بالاست، اما با افزایش سن این اجزاء به استثناء ACE در دو جنس کاهش می‌یابد (۷۶). از طرفی بیان رسپتورهای محور وازودیلاتوری RAS شامل AT<sub>2</sub>R و MasR در کلیه جنس ماده بیشتر است که می‌تواند به عنوان دلیلی جهت اختلاف در فشار شریانی و بیماری‌های قلبی-عروقی و کلیوی بین دو جنس مطرح باشد. همچنین در طول رشد و تکامل فرد از جنینی تا

مطالعات نشان داده‌اند در حیوانات فاقد RBF، MasR، کاهش می‌یابد (۴۷). همچنین، بلوک فارماکولوژیکی MasR یا درمان مزمن با مهارکننده‌های ACE<sub>2</sub> نیز RBF را کاهش می‌دهند (۵۲).

تداخل عملکرد آنژیوتانسین ۷-۱ با کینین‌ها و افزایش پاسخ وازودیلاتوری برادی کینین در مطالعات مطرح شده است. کینین‌ها وازودیلاتورهای اندوژن قوی هستند که با رهایش NO، فاکتور هیپر پلاریزه کننده و پروستاگلاندین‌ها موجب اتساع عروق می‌شوند (۵۳-۵۵). آنژیوتانسین ۷-۱ می‌تواند با اتصال به جایگاه فعال ACE موجب غیر فعال شدن این آنزیم و در نتیجه مانع تجزیه برادی کینین و افزایش غلظت آن می‌شود (۵۶). همچنین آنژیوتانسین ۷-۱ از طریق MasR باعث تولید پروستاگلاندین‌ها و یا فاکتور شل‌کننده هیپرپلاریزه کننده‌ی وابسته به اندوتلیوم و افزایش NO در نتیجه موجب اتساع عروق می‌شود (۵۶).

### تفاوت جنسیت

میزان شیوع و پیشرفت بیماری‌های کلیوی میان دو جنس متفاوت است (۵۷). عملکرد کلیه در جنس ماده در تمامی دوران جوانی حفظ می‌شود و تنها در اواخر زندگی کاهش می‌یابد. در صورتی که در جنس نر، عملکرد کلیه به صورت پیش‌رونده کاهش می‌یابد (۵۸، ۵۹). به طوری که افزایش حساسیت جنس نر در برابر آسیب‌های حاد و مزمن به خوبی قابل مشاهده است. ایسکمی-ری پرفیوژن و بروندادهای آن در مدل‌های آزمایشگاهی وابسته به جنس است؛ طوری که اختلافات جنسی در اثر نقش غالب یک جنس بر جنس دیگر در ایسکمی-ری پرفیوژن کلیوی و عوارض آن مشهود است. ماهیت دی مورفیک جنسی در بیماری‌های کلیوی ایسکمیک از نظر بالینی تشخیص داده شده است (۶۰).

مطالعات نشان داده‌اند، اساس همودینامیک کلیه دی مورفیک است و ماده‌ها در مقایسه با نرها، گلوومرول بیشتری به ازای هر گرم وزن کلیه دارند و مقاومت عروق کلیوی هم در آن‌ها بالاتر است و میزان GFR کاملاً پایین‌تر و جریان پلاسمای کلیوی کمتری دارند و این اثرات پس از اوارکتومی تقریباً عکس می‌گردند (۶۰). در مواجهه با ایسکمی، ماده‌ها نسبت به نرها بقای بیشتری نشان می‌دهند (۶۱). نرها دچار صدمه‌ی عملکردی و بافتی بیشتری در اثر ایسکمی کلیه می‌گردند (۶۱).

پاسخ‌های ایمنی و التهابی به ایسکمی در چندین ارگان از جمله کبد، مغز، قلب و کلیه وابسته به جنس و هورمون‌های استروئیدی هستند (۶۰-۶۳). به نظر می‌رسد این تفاوت جنسیت در اثر نقش حفاظتی هورمون جنسی استروژن بر کلیه‌ها در زنان است و در مقابل تستوسترون موجب وخامت وضعیت کلیه در برابر بیماری‌های کلیوی در جنس نر می‌شود (۶۴، ۶۵).

سلول به دوره‌ی عدم تحریک و انقباض می‌گردد و سرانجام سبب شل شدن عضلات می‌شود که این فاکتورها در زنان غالب‌ترند (۸۸) و در زمان ایسکمی نیز افزایش می‌یابند (۸۹).

آنژیوتانسین II در حضور مهارکننده‌ی A779, RBF را در گروه‌های نر و ماده مدل ایسکمی-ری پرفیوژن کاهش داده است (۹۰). همچنین، در رت‌های نر مبتلا به فشارخون بالا، مدل 2K1C (kidney 1-clip) که تحت ۴۵ دقیقه ایسکمی و ری پرفیوژن بوده‌اند، انفوزیون آنژیوتانسین II در حضور مهارکننده‌ی MasR (A779) باعث کاهش RBF شده است (۹۱).

### نتیجه‌گیری

تغییر اجزا و عملکرد RAS به ویژه رسپتورهای آن در آسیب ایسکمی-ری پرفیوژن مشاهده شده است. تغییرات بیان، عملکرد رسپتورهای RAS و ایتراکشن بین آن‌ها به صورت وابسته به جنس است به طوری که حساسیت بیشتر جنس نر به بیماری‌های کلیوی، خصوصاً از دیدگاه همودینامیک کلیوی، مطرح و نشان داده شده است. در آسیب ایسکمی-ری پرفیوژن کلیوی تغییر وضعیت همودینامیک کلیه‌ها می‌تواند متأثر از تغییر بیان رسپتورهای RAS باشد که آن هم به نوبه‌ی خود، متأثر از مدت زمان و نوع مدل ایسکمی و ری پرفیوژن است. با توجه به تفاوت جنسی مطرح شده در مطالعات در زمینه‌ی تنظیم همودینامیک کلیوی، چنین به نظر می‌رسد که استفاده از آگونیست‌ها و آنتاگونیست‌های رسپتورهای RAS با در نظر گرفتن تفاوت جنسیت می‌تواند مسیری جدید با هدف قرار دادن RAS باشد و یک پتانسیل امیدوارکننده در آینده برای مدیریت ایسکمی در شرایط جراحی‌های کلیوی، پیوند کلیه و دیگر شرایط مرتبط با ایسکمی-ری پرفیوژن کلیوی را فراهم نماید.

### تشکر و قدردانی

از تمامی افرادی که با مشاوره‌ی علمی خود ما را یاری دادند تشکر می‌شود. همچنین از حمایت گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات بیماری‌های غیر واگیر دانشگاه علوم پزشکی ایلام قدردانی می‌گردد.

بزرگسالی، تعداد AT<sub>2</sub>R در کلیه رت‌های نر کاهش می‌یابد (۷۷، ۷۸). پاسخ متفاوت به بلوکرهای RAS در دو جنس: با استفاده از مهارکننده‌های AT<sub>1</sub>R پاسخ‌های همودینامیک کلیوی به آنژیوتانسین II آگروژن در زنان پس از ۴ هفته از بین می‌رود اما در مردان این پاسخ‌ها همچنان وجود دارند (۶۸، ۷۹). زنان در مقایسه با مردان حساسیت بیشتری به مهارکننده‌های رسپتورهای آنژیوتانسین II دارند که با تفاوت جنسیت در بیان AT<sub>2</sub>R ارتباط دارد (۸۰). زن AT<sub>2</sub>R بر روی کروموزم X قرار گرفته است و بیان این رسپتور در کلیه‌ی جنس نر کمتر از جنس ماده می‌باشد و از طرفی در رت‌های ماده، بیان آن وابسته به استروژن است (۷۰). همچنین، مشخص شده است که نسبت AT<sub>1</sub>R/AT<sub>2</sub>R در کلیه‌ی جنس ماده کمتر است که احتمالاً ناشی از تأثیر ۱۷-β استرادیول می‌باشد (۷۰، ۷۳، ۷۷). شواهدی وجود دارد که استروژن با افزایش بیان AT<sub>2</sub>R اثرات حفاظتی خود را بر کلیه اعمال می‌کند (۸۱، ۸۲).

ریلکسیشن ناشی از فعالیت AT<sub>2</sub>R، علاوه بر استروژن نیاز به جزء جنسی کروموزوم XX دارد.

Hilliard و همکاران (۸۳) نشان داده‌اند، در مدل رت، مهار AT<sub>2</sub>R باعث افزایش اثرات واسطه شده با AT<sub>1</sub>R به وسیله‌ی آنژیوتانسین II می‌شود که احتمالاً اثرات مهار AT<sub>2</sub>R در عروق پیش گلوامرولی برجسته‌تر است که منجر به کاهش وازودیلاسیون ناشی از AT<sub>2</sub>R و در نتیجه کاهش RBF می‌گردد (۸۴).

گزارش شده است که سطح باندینگ AT<sub>1</sub>R با آنژیوتانسین II در رت‌های جنس نر بیشتر از جنس ماده است که این اختلاف جنسی را به وجود استروژن در جنس ماده نسبت داده‌اند که سبب می‌شود، میزان باندینگ AT<sub>1</sub>R را در این جنس کاهش دهد (۸۵).

Maleki و Nematbakhsh نشان داده‌اند، پاسخ RBF به انفوزیون دوزهای مختلف آنژیوتانسین II در حضور آنتاگونیست AT<sub>2</sub>R در مدل ایسکمی-رپرفیوژن وابسته به جنس است (۸۶). در مطالعات دیگر نیز عملکرد کلیوی AT<sub>2</sub>R را وابسته و متأثر از جنسیت ذکر نموده‌اند (۸۴، ۸۷).

اثرات وازودیلاتوری AT<sub>2</sub>R علاوه بر NO می‌تواند ناشی از فاکتورهای هیپریلاریزه کننده‌ی مشتق از اندوتلیوم باشد که این فاکتورها از طریق هیپریلاریزه کردن سلول‌های عضلانی، سبب ورود

### References

1. Le Clef N, Verhulst A, D'Haese PC, Vervaeke BA. Unilateral renal ischemia-reperfusion as a robust model for acute to chronic kidney injury in mice. *PloS One* 2016; 11(3): e0152153.
2. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1): 52.
3. Kapitsinou PP, Haase VH. Molecular mechanisms of ischemic preconditioning in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 309(10): F821-34.
4. Lima NK, Farias WRA, Cirilo MAS, Oliveira AG, Farias JS, Aires RS, et al. Renal ischemia-reperfusion

- leads to hypertension and changes in proximal tubule Na<sup>+</sup> transport and renin-angiotensin-aldosterone system: Role of NADPH oxidase. *Life Sci* 2021; 266: 118879.
5. Sharma N, Anders HJ, Gaikwad AB. Fiend and friend in the renin angiotensin system: an insight on acute kidney injury. *Biomed Pharmacother* 2019; 110: 764-74.
  6. Hasanein P, Rahdar A, Barani M, Bains F, Yari S. Oil-in-water microemulsion encapsulation of antagonist drugs prevents renal ischemia-reperfusion injury in rats. *Appl Sci* 2021; 11(3): 1264.
  7. Andreucci M, Faga T, Pisani A, Perticone M, Michael A. The use of renal biomarkers in acute kidney injury and the use of renal biomarkers in clinical practice. *Eur J Intern Med* 2017; 39: 1-8.
  8. Basile DP, Yoder MC. Renal endothelial dysfunction in acute kidney ischemia reperfusion injury. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 2014; 14(1): 3-14.
  9. Wang H, Zheng Z, Zhang N, Zhou Y, Jin S. Regular transient limb ischemia protects endothelial function against hypercholesterolemic damage in rabbits. *Sci Prog* 2021; 104(3): 00368504211036858.
  10. Jankauskas SS, Andrianova NV, Alieva IB, Prusov AN, Matsievsky DD, Zorova LD, et al. Dysfunction of kidney endothelium after ischemia/reperfusion and its prevention by mitochondria-targeted antioxidant. *Biochemistry (Mosc)* 2016; 81(12): 1538-48.
  11. Labandeira-Garcia JL, Valenzuela R, Costa-Besada MA, Villar-Cheda B, Rodriguez-Perez AI. The intracellular renin-angiotensin system: Friend or foe. Some light from the dopaminergic neurons. *Prog Neurobiol* 2021 ;199: 101919.
  12. Callera G, Tostes R, Savoia C, Muscara M, Touyz RM. Vasoactive peptides in cardiovascular (patho) physiology. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2007; 5(3): 531-52.
  13. Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, Ohse T, Miyata T, Inagi R, et al. Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(5): 1277-88.
  14. Chalian M, Xia J, Gholamrezanezhad A, Hong K, Mathews W, Szabo Z. Angiotensin II subtype 1 receptor imaging in renal ischemia reperfusion. *J Nucl Med* 2011; 52(Suppl 1): 346.
  15. Corriere MA, Edwards MS. Revascularization for atherosclerotic renal artery stenosis: the treatment of choice? *J Cardiovasc Surg (Torino)* 2008; 49(5): 591-608.
  16. Efrati S, Berman S, Hamad RA, Siman-Tov Y, Ilgiyaev E, Maslyakov I, et al. Effect of captopril treatment on recuperation from ischemia/reperfusion-induced acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27(1): 136-45.
  17. Maleki M, Samadi M, Khanmoradi M, Nematbakhsh M, Talebi A, Nasri H. The role of S-methylisothiourea hemisulfate as inducible nitric oxide synthase inhibitor against kidney iron deposition in iron overload rats. *Adv Biomed Res* 2016; 5: 96.
  18. Xiong W, He FF, You RY, Xiong J, Wang YM, Zhang C, et al. Acupuncture application in chronic kidney disease and its potential mechanisms. *Am J Chin Med* 2018; 46(6): 1169-85.
  19. Wierema TK, Houben AJ, Kroon AA, Koster D, VAN Der Zander K, VAN Englshoven JM, et al. Nitric oxide dependence of renal blood flow in patients with renal artery stenosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(9): 1836-43.
  20. Maleki M, Hasanshahi J, Moslemi F. The role of vasodilator receptors of renin-angiotensin system on nitric oxide formation and kidney circulation after angiotensin ii infusion in renal ischemia/reperfusion rats. *Adv Biomed Res* 2018; 7: 25.
  21. Covic A, Gusbeth-Tatomir P. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in renal artery stenosis, renovascular hypertension, and ischemic nephropathy: diagnostic implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 52(3): 204-8.
  22. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(1): 288-96.
  23. Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(1): 17-25.
  24. Navar LG, Harrison-Bernard LM, Imig JD, Cervenka L, Mitchell KD. Renal responses to AT1 receptor blockade. *Am J Hypertens* 2000; 13(1 pt 2): 45S-54S.
  25. Rianto F, Hoang T, Revoori R, Sparks MA. Angiotensin receptors in the kidney and vasculature in hypertension and kidney disease. *Mol Cell Endocrinol* 2021; 529: 111259.
  26. Chapman CL, Johnson BD, Parker MD, Hostler D, Pryor RR, Schlader Z. Kidney physiology and pathophysiology during heat stress and the modification by exercise, dehydration, heat acclimation and aging. *Temperature (Austin)* 2021; 8(2):108-59.
  27. Spasov A, Yakovlev D, Brigadirova A. Angiotensin AT<sub>1</sub> receptors and their ligands. *Pharm Chem J* 2017; 51(1): 1-8.
  28. Allred AJ, Chappell MC, Ferrario CM, Diz DI. Differential actions of renal ischemic injury on the intrarenal angiotensin system. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000; 279(4): F636-45.
  29. Abadir PM, Foster DB, Crow M, Cooke CA, Rucker JJ, Jain A, et al. Identification and characterization of a functional mitochondrial angiotensin system. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011; 108(36): 14849-54.
  30. Ortíz MC, Fortepiani LA, Ruiz-Marcos FM, Atucha NM, García-Estañ J. Role of AT1 receptors in the renal papillary effects of acute and chronic nitric oxide inhibition. *Am J Physiol* 1998; 274(3): R760-6.
  31. Dautzenberg M, Keilhoff G, Just A. Modulation of the myogenic response in renal blood flow autoregulation by NO depends on endothelial nitric oxide synthase (eNOS), but not neuronal or inducible NOS. *J Physiol* 2011; 589(Pt 19): 4731-44.
  32. Burke M, R Pabbidi MR, Farley J, Roman RJ. Molecular mechanisms of renal blood flow autoregulation. *Current vascular pharmacology*. 2014;12(6):845-58.
  33. Cervenka L, Wang CT, Mitchell KD, Navar LG. Proximal tubular angiotensin II levels and renal functional responses to AT1 receptor blockade in

- nonclipped kidneys of Goldblatt hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 33(1): 102-7.
34. Matakelli LC, Siragy HM. AT2 receptor activities and pathophysiological implications. *J Cardiovasc Pharmacol* 2015; 65(3): 226-32.
  35. Fang C, Stavrou E, Schmaier AA, Grobe N, Morris M, Chen A, et al. Angiotensin 1-7 and Mas decrease thrombosis in Bdkrb2<sup>-/-</sup> mice by increasing NO and prostacyclin to reduce platelet spreading and glycoprotein VI activation. *Blood* 2013; 121(15): 3023-32.
  36. van Kats JP, de Lannoy LM, Danser AJ, van Meegen JR, Verdouw PD, Schalekamp MA. Angiotensin II Type 1 (AT1) receptor-mediated accumulation of angiotensin II in tissues and its intracellular half-life in vivo. *Hypertension* 1997; 30(1 Pt 1): 42-9.
  37. Navar LG. Counterpoint: Activation of the intrarenal renin-angiotensin system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol* (1985) 2010; 109(6): 1998-2000.
  38. Weight SC, Furness PN, Bell PF, Nicholson ML. A new model of renal warm ischaemia reperfusion injury. *Transplant Proc* 1997; 29(7): 3002-3.
  39. Pinheiro SVB, Simões e Silva AC. Angiotensin converting enzyme 2, Angiotensin-(1-7), and receptor MAS axis in the kidney. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 414128.
  40. Bussard RL, Busse LW. Angiotensin II: a new therapeutic option for vasodilatory shock. *Ther Clin Risk Manag* 2018; 14: 1287-98.
  41. Su Z, Zimpelmann J, Burns K. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2212-8.
  42. Chappell MC, Modrall JG, Diz DI, Ferrario CM. Novel aspects of the renal renin-angiotensin system: angiotensin-(1-7), ACE2 and blood pressure regulation. *Contrib Nephrol* 2004; 143: 77-89.
  43. Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) activates growth-stimulatory pathways in human mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009; 296(2): F337-46.
  44. Ren Y, Garvin JL, Carretero OA. Vasodilator action of angiotensin-(1-7) on isolated rabbit afferent arterioles. *Hypertension* 2002; 39(3): 799-802.
  45. Gwathmey TM, Alzayadneh EM, Pendergrass KD, Chappell MC. Novel roles of nuclear angiotensin receptors and signaling mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302(5): R518-30.
  46. Barroso LC, Silveira KD, Lima CX, Borges V, Bader M, Rachid M, et al. Renoprotective effects of AVE0991, a nonpeptide Mas receptor agonist, in experimental acute renal injury. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 808726.
  47. Pinheiro SV, Ferreira AJ, Kitten GT, Da Silveira KD, Da Silva DA, Santos SH, et al. Genetic deletion of the angiotensin-(1-7) receptor Mas leads to glomerular hyperfiltration and microalbuminuria. *Kidney Int* 2009; 75(11): 1184-93.
  48. da Silveira KD, Pompermayer Bosco KS, Diniz LR, Carmona AK, Cassali GD, Bruna-Romero O, et al. ACE2-angiotensin-(1-7)-Mas axis in renal ischaemia/reperfusion injury in rats. *Clin Sci (Lond)* 2010; 119(9): 385-94.
  49. Zhang F, Tang H, Sun S, Luo Y, Ren X, Chen A, et al. Angiotensin-(1-7) induced vascular relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Nitric Oxide* 2019; 88: 1-9.
  50. Navar LG, Kobori H, Prieto-Carrasquero M. Intrarenal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2003; 5(2): 135-43.
  51. Kostenis E, Milligan G, Christopoulos A, Sanchez-Ferrer CF, Heringer-Walther S, Sexton PM, et al. G-protein-coupled receptor Mas is a physiological antagonist of the angiotensin II type 1 receptor. *Circulation* 2005; 111(14): 1806-13.
  52. Povlsen AL, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. The vasoactive Mas receptor in essential hypertension. *J Clin Med* 2020; 9(1): 267.
  53. Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Effects of angiotensin-(1-7) on forearm circulation in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Hypertension* 2001; 38(1): 90-4.
  54. Sampaio WO, Nascimento AAS, Santos RAS. Systemic and regional hemodynamic effects of angiotensin-(1-7) in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(6): H1985-94.
  55. Li P, Chappell MC, Ferrario CM, Brosnihan KB. Angiotensin-(1-7) augments bradykinin-induced vasodilation by competing with ACE and releasing nitric oxide. *Hypertension* 1997; 29(1): 394-8.
  56. Heitsch H, Brovkovich S, Malinski T, Wiemer G. Angiotensin-(1-7)-stimulated nitric oxide and superoxide release from endothelial cells. *Hypertension* 2001; 37(1): 72-6.
  57. Giandalia A, Giuffrida AE, Gembillo G, Cucinotta D, Squadrito G, Santoro D, et al. Gender differences in diabetic kidney disease: focus on hormonal, genetic and clinical factors. *Int J Mol Sci* 2021; 22(11): 5808.
  58. Haley DP, Bulger RE. The aging male rat: structure and function of the kidney. *Am J Anat* 1983; 167(1): 1-13.
  59. Blantz RC, Peterson OW, Blantz ER, Wilson CB. Sexual differences in glomerular ultrafiltration: effect of androgen administration in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1988; 122(3): 767-73.
  60. Hutchens MP, Dunlap J, Hum PD, Jarnberg PO. Renal ischemia: does sex matter? *Anesth Analg* 2008; 107(1): 239-49.
  61. Park KM, Kim JI, Ahn Y, Bonventre AJ, Bonventre JV. Testosterone is responsible for enhanced susceptibility of males to ischemic renal injury. *J Biol Chem* 2004; 279(50): 52282-92.
  62. 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-7.
  63. Hutchens MP, Fujiyoshi T, Komers R, Herson PS, Anderson S. Estrogen protects renal endothelial barrier function from ischemia-reperfusion in vitro and in vivo. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012; 303(3): F377-85.
  64. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal



- disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11(2): 319-29.
65. Metcalfe PD, Meldrum KK. Sex differences and the role of sex steroids in renal injury. *J Urol* 2006; 176(1): 15-21.
  66. Davidoff M, Caffier H, Schiebler TH. Steroid hormone binding receptors in the rat kidney. *Histochemistry* 1980; 69(1): 39-48.
  67. Chatauret N, Badet L, Barrou B, Hauet T. Ischemia-reperfusion: From cell biology to acute kidney injury. *Prog Urol* 2014; 24(Suppl 1): S4-12.
  68. Miller JA, Cherney DZ, Duncan JA, Lai V, Burns KD, Kennedy CR, et al. Gender differences in the renal response to renin-angiotensin system blockade. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(9): 2554-60.
  69. Owonikoko TK, Fabucci ME, Brown PR, Nisar N, Hilton J, Mathews WB, et al. In vivo investigation of estrogen regulation of adrenal and renal angiotensin (AT1) receptor expression by PET. *J Nucl Med* 2004; 45(1): 94-100.
  70. Armando I, Jezova M, Juorio AV, Terrón JA, Falcón-Neri A, Semino-Mora C, et al. Estrogen upregulates renal angiotensin II AT(2) receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283(5): F934-43.
  71. Macova M, Armando I, Zhou J, Baiardi G, Tyurmin D, Larrayoz-Roldan IM, et al. Estrogen reduces aldosterone, upregulates adrenal angiotensin II AT2 receptors and normalizes adrenomedullary Fra-2 in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology* 2008; 88(4): 276-86.
  72. Silbiger SR, Neugarten J. The impact of gender on the progression of chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 1995; 25(4): 515-33.
  73. Sullivan JC. Sex and the renin-angiotensin system: inequality between the sexes in response to RAS stimulation and inhibition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2008; 294(4): R1220-6.
  74. Bissell DM, Roulot D, George J. Transforming growth factor  $\beta$  and the liver. *Hepatology* 2001; 34(5): 859-67.
  75. Böttinger EP, Bitzer M. TGF- $\beta$  signaling in renal disease. *JASN* 2002; 13(10): 2600-10.
  76. Sampson AK, Moritz KM, Denton KM. Postnatal ontogeny of angiotensin receptors and ACE2 in male and female rats. *Gen Med* 2012; 9(1): 21-32.
  77. Baiardi G, Macova M, Armando I, Ando H, Tyurmin D, Saavedra JM. Estrogen upregulates renal angiotensin II AT1 and AT2 receptors in the rat. *Regul Pept* 2005; 124(1-3): 7-17.
  78. Ciuffo G, Viswanathan M, Seltzer AM, Tsutsumi K, Saavedra JM. Glomerular angiotensin II receptor subtypes during development of rat kidney. *Am J Physiol* 1993; 265(2): F264-71.
  79. McInnes GT. Angiotensin II antagonism in clinical practice: experience with valsartan. *J Cardiovasc Pharmacol* 1999; 33(Suppl 1): S29-32.
  80. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger T. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors. *Pharmacol Rev* 2000; 52(3): 415-72.
  81. Bosnyak S, Welungoda IK, Hallberg A, Alterman M, Widdop RE, Jones ES. Stimulation of angiotensin AT2 receptors by the non-peptide agonist, Compound 21, evokes vasodepressor effects in conscious spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol* 2010; 159(3): 709-16.
  82. Li XC, Widdop RE. AT2 receptor-mediated vasodilatation is unmasked by AT1 receptor blockade in conscious SHR. *Br J Pharmacol* 2004; 142(5): 821-30.
  83. Hilliard LM, Nematbakhsh M, Kett MM, Teichman E, Sampson AK, Widdop RE, et al. Gender differences in pressure-natriuresis and renal autoregulation: role of the angiotensin type 2 receptor. *Hypertension* 2011; 57(2): 275-82.
  84. Carey RM, Howell NL, Jin XH, Siragy HM. Angiotensin type 2 receptor-mediated hypotension in angiotensin type-1 receptor-blocked rats. *Hypertension* 2001; 38(6): 1272-7.
  85. Rogers JL, Mitchell AR, Maric C, Sandberg K, Myers A, Mulroney SE. Effect of sex hormones on renal estrogen and angiotensin type 1 receptors in female and male rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007; 292(2): R794-9.
  86. Maleki M, Nematbakhsh M. Gender difference in renal blood flow response to angiotensin II administration after ischemia/reperfusion in rats: the role of AT2 receptor. *Adv Pharmacol Sci* 2016; 2016: 7294942.
  87. Sampson AK, Hilliard LM, Moritz KM, Thomas MC, Tikellis C, Widdop RE, et al. The arterial depressor response to chronic low-dose angiotensin II infusion in female rats is estrogen dependent. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 302(1): R159-65.
  88. Pessôa BS, Slump DE, Ibrahim K, Grefhorst A, van Veghel R, Garrelds IM, et al. Angiotensin II type 2 receptor-and acetylcholine-mediated relaxation: the essential contribution of female sex hormones and chromosomes. *Hypertension* 2015; 66(2): 396-402.
  89. Marrelli SP. Altered endothelial  $ca^{2+}$  regulation after ischemia/reperfusion produces potentiated endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated dilations. *Stroke* 2002; 33(9): 2285-91.
  90. Maleki M, Nematbakhsh M. Mas receptor antagonist (A799) alters the renal hemodynamics responses to angiotensin II administration after renal moderate ischemia/reperfusion in rats: gender related differences. *Res Pharm Sci* 2019; 14(1): 12-9.
  91. Karimi F, Nematbakhsh M. Mas receptor blockade promotes renal vascular response to ang II after partial kidney ischemia/reperfusion in a two-kidney-one-clip hypertensive rats model. *Int J Nephrol* 2021; 6618061.

## Effects of Vasodepressor vs. Vasopressor Arms of Renin Angiotensin System on Renal Hemodynamic Regulation in Renal Ischemia-Reperfusion Injury; Sex Difference

Farzaneh Karimi<sup>1</sup>, Tahereh Safari<sup>2</sup>, Mehdi Nematbakhsh<sup>3</sup>, Nahid Maspi<sup>4</sup>, Maryam Maleki<sup>5</sup>

### Review Article

#### Abstract

The exact mechanisms involved in acute renal injury (AKI) due to renal ischemia-reperfusion (IR) are not fully understood, although it has been shown that the renin-angiotensin system (RAS) may play an important role in IR-associated AKI. RAS is considered as one of the most important vasoactive systems of endocrine, paracrine and intracrine, which is important in the physiological regulation of cardiovascular function, blood pressure, fluid and electrolytes balance. This system exerts a set of beneficial or adverse vascular and renal effects. The two main arms of RAS include "ACE, angiotensin II, AT1 receptor" (vasoconstrictor arm) and "ACE2, angiotensin 1-7, AT2 receptor and Mas receptor" (vasodilator arm). IR and its outputs have been reported to be sex-dependent. On the other hand, systemic and local RAS function in the regulation of renal hemodynamics can also be affected by gender. In fact, sex and sex hormones affect sensitivity to angiotensin II and angiotensin 1-7. This review article examines the role of RAS receptors of the new vasopressor arm versus the classic vasopressor arm and their function interference, as well as sex differences and its influence on renal blood flow in renal IR Injury.

**Keywords:** Renin-Angiotensin System; Ischemia; Reperfusion injury; Sex Characteristics; Renal Circulation; Receptors; Angiotensin

**Citation:** Karimi F, Safari T, Nematbakhsh M, Maspi N, Maleki M. Effects of Vasodepressor vs. Vasopressor Arms of Renin Angiotensin System on Renal Hemodynamic Regulation in Renal Ischemia-Reperfusion Injury; Sex Difference. J Isfahan Med Sch 2022; 40(668): 262-71.

1- Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medical Sciences, Behbahan University of Medical Sciences, Behbahan, Iran

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

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

4- Assistant Professor, Department of Parasitology, School of Allied Medical Sciences, Ilam University of Medical sciences, Ilam, Iran

5- Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Non-Communicable Diseases Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran

**Corresponding Author:** Maryam Maleki, Assistant Professor, Department of Physiology, Faculty of Medicine, Non-Communicable Diseases Research Center, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran; Email: maryammaleki777@yahoo.com