Downloaded from sjh.umsha.ac.ir at 16:29 +0330 on Friday November 24th 2017

مقاله پژوهشی

تاثیر پرفشاری خون مدل رنوواسکولار بر اسپرماتوژنز در موش صحرایی

دکتر ایرج صالحی *، دکتر سیدمنصور ملکوتی** ، دکتر بهنام حشمتیان**

دریافت : ۸۷/۳/۱۹ ، پذیرش : ۸۷/۹/۲۶

چکیده:

مقدمه و هدف: تغییر در عملکرد سیستم‌های بافتی و عمومی رنین- آنژیوتانسین بافتی از مهمترین عوامل دخیل در بیماری‌های قلبی- عروقی و از جمله پرفشاری خون اولیه می‌باشد. مطالعات اخیر نشان می‌دهد که سیستم عمومی رنین- آنژیوتانسین در پاسخ‌های فوری و کوتاه‌مدت و سیستم بافتی یا موضعی رنین- آنژیوتانسین در فرایندهای طولانی‌مدت کنترل‌کننده قلب و عروق نقش دارند. این مطالعه به منظور شناخت تغییرات ایجاد شده در عملکرد سیستم رنین- آنژیوتانسین موضعی در عروق اندام تولیدمثل جنس نر بدنبال افزایش فعالیت عمومی این سیستم در اثر القای پرفشاری خون کلیوی مدل گلدبلاتی انجام گرفت.

روش کار: در این مطالعه تجربی تعداد ۳۰ سر موش صحرایی بطور تصادفی در سه گروه آزمون، شاهد و کنترل سنی قرار گرفتند در حیوانات گروه آزمون بعد از بیهوشی با تیوپنتال سدیم(50mg/kg, I.p) با گذاشتن گیره نقره‌ای در شریان کلیوی سمت چپ، پرفشاری خون کلیوی در این گروه القاء گردید. در حیوانات گروه شاهد بعد از بیهوشی و شکاف پهلوی چپ و جداکردن شریان کلیوی بدون نصب گیره نقره‌ای محل عمل بخیه‌گردید. بعد از پایان زمان آزمایشات، بدنبال بیهوشی با تیوپنتال سدیم (50mg/kg, I.p) اقدام به خون‌گیری از حیوانات و سپس بیضه‌ها همراه با مجاری دفران خارج و پس از وزن نمودن، تعداد اسپرمهای موجود در این مجاری شمارش گردیدند. فعالیت رنین پلاسما با استفاده از کیت در پلاسمای خون حیوانات اندازه‌گیری شد.

نتایج: اندازه فشارخون سیستولی در حیوانات گروه آزمون بدنبال القای پرفشاری‌خون با قبل از القا در این گروه و با فشارخون حیوانات گروه‌های شاهد و کنترل سنی تفاوت معنی‌داری داشت($P<0.05$). تعداد اسپرم در مجاری دفران، وزن بیضه‌ها و میزان فعالیت رنین پلاسما در گروه آزمون با حیوانات گروه‌های شاهد و کنترل سنی تفاوت معنی‌داری داشت($P<0.05$).

نتیجه نهایی: نتایج حاصله از این مطالعه نشاندهنده القای فعالیت سیستم رنین- آنژیوتانسین بافتی یا موضعی بدنبال افزایش فعالیت سیستم رنین- آنژیوتانسین عمومی در اثر افزایش فعالیت رنین با منشاءِ کلیوی می‌باشد. نتایج بدست آمده تاکیدی بر مطالعات قبلی در خصوص وجود یک RAS (Rennin-Angiotensin System) کلاسیک در اندام تولیدمثل جنس نر می‌باشد.

کلید واژه ها : آنزیم مبدل آنژیوتانسین / اسپرماتوژنز / پرفشاری خون / سیستم رنین ـ آنژیوتانسین

مقدمه :

سیستم‌های بافتی رنین- آنژیوتانسین Renin Angiotensin System (RAS) در بسیاری از بافت‌های بدن از جمله مغز، قلب و عروق، مغز استخوان، جفت، تخمدان‌ها، پروستات و بیضه‌ها حضور دارند. (۱) در این سیستم‌ها با بیان ژن آنژیوتانسینوژن، آنزیم مبدل آنژیوتانسین Angiotensin Converting Enzyme (ACE) نهایتا موجب تولید آنژیوتانسین II می‌شوند. در بسیاری از بافت‌های مذکور عملکرد بافت تحت تاثیر فعالیت سیستم‌های رنین- آنژیوتانسین بافتی قرار می‌گیرند(۱). شناخت نقش این سیستم‌ها در عملکرد بافتی در شرایط فیزیولوژیک و پاتولوژیک توجه بسیاری از محققین را به خود معطوف نموده است. در این میان با توجه به حضور نوع ویژه‌ای از آنزیم ACE در بیضه‌ها (۱) دخیل بودن این

* استادیار گروه هوشبری دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان(Irsalehi@yahoo.com)

* استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان

*** استادیار گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

Downloaded from sjh.umsha.ac.ir at 16:29 +0330 on Friday November 24th 2017

آنزیم در اسپرماتوژنز(۲) و همچنین بدست آمدن شواهدی دال بر فعالیت سیستم‌های بافتی RAS در بیضه‌ها (۳) احتمال مؤثر بودن روند اسپرماتوژنز از سیستم‌های مذکور را تقویت می‌نماید. بعلاوه فعالیت سیستم‌های بافتی RAS از سیستم عمومیRAS متاثر می‌باشد(۱) لذا با ایجاد تنگی در شریان کلیوی یکی از دو کلیه سالم می‌توان تولید آنژیوتانسین II در بافت‌ها را نیز تقویت کرد(۴) چرا که بسیاری از سیستم‌های بافتی وابسته به رنین تولید شده از سیستم عمومی RAS می‌باشند(۱). بجز دلایل مذکور، مختل شدن اسپرماتوژنز در حیوانات مبتلا به پرفشاری خون، دخیل بودن سیستم‌های RAS بافتی از آزمونوسترون (۳) و مختل شدن اسپرماتوژنز در موش‌های مستعد به پرفشاری خون(۵) از ادله تقویت‌کننده احتمال تغییر اسپرماتوژنز در مدل تجربی Two Kidney-One clip (2K-1C) می‌باشد.

این مطالعه با هدف شناخت تغییرات ایجاد شده در عملکرد سیستم رنین- آنژیوتانسین موضعی در عروق اندام تولیدمثل جنس نر بدنبال افزایش فعالیت عمومی این سیستم در اثر القای پرفشاری خون کلیوی مدل گلدبلاتی انجام گرفت.

روش کار:

گروه‌های مورد مطالعه و شرایط نگهداری حیوانات: این مطالعه از نوع تجربی می‌باشد که در آن تعداد ۳۰ سر موش صحرایی نر بالغ ۳ ماهه نژاد Spragw Dawly تهیه شده از انستیتوپاستور بطور تصادفی به سه گروه آزمون (A) و شاهد جراحی(B) و گروه کنترل سنی بدون مداخله(C) تقسیم شدند. حیوانات گروه A با نصب گیره نقره‌ای بر روی شریان کلیوی راست به پرفشاری خون کلیوی مبتلا و حیوانات گروه B با انجام عمل جراحی مشابهی بدون نصب گیره نقره‌ای بعنوان گروه شاهد جراحی در نظر گرفته شدند. محل نگهداری حیوانات مورد آزمایش در مرکز نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده پزشکی بوده، حیوانات محدودیتی در دسترسی به آب و غذا نداشتند و در شرایط نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی با درجه حرارت ۳±۲۲ درجه سانتیگراد نگهداری می‌شدند.

روش القای پرفشاری خون کلیوی : جهت ایجاد فشارخون ناشی از انسداد شریان کلیوی (2K-1C) ابتدا حیوان را توسط داروی پنتوباربیتال سدیم (۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن) بصورت تزریق داخل صفاقی بیهوش نموده و سپس موهای ناحیه چپ پشت حیوان را بطور کامل تراشیده و شکافی به طول ۱ سانتیمتر در پهلوی چپ حیوان ایجاد می نمائیم. پس از خارج نمودن کلیه و مشخص نمودن شریان کلیوی یک گیره نقره‌ای که فضای داخلی آن۰/۲ میلی‌متر است، در اطراف شریان کلیوی قرار داده و سپس کلیه را بازگردانده و شکاف ایجاد شده را ضد عفونی کرده و بخیه می‌زنیم. در گروه کنترل جراحی (شاهد) پس از بیهوش نمودن حیوان و تراشیدن موضع و ایجاد شکاف و یافتن شریان کلیوی بدون نصب گیره شکاف را ضد عفونی و بخیه می‌نماییم. در گروه کنترل، حیوانات تحت هیچگونه جراحی قرار نگرفته و تنها از جهت سن و شرایط نگهداری نظیر گروه‌های مذکور می‌باشند(۴).

روش اندازه‌گیری فشار خون سیستولی : فشارخون سیستولیک در هفته های دوم، چهارم، ششم و هشتم بعد از القای فشارخون در گروه های مورد مطالعه اندازه گرفته شد. جهت اندازه‌گیری فشار خون سیستولی حیوانات از روش Tail cuff استفاده شد. این کار تحت بیهوشی با تزریق داخل صفاقی 50mg/kg پنتوباربیتال سدیم در دمای 37°c و بوسیله فیزیوگراف NARCO-Bio Systems MK-111-S انجام شد. تشخیص نبض در این روش بوسیله Pneumatic Pulse Transducer انجام شد. در هر نوبت فشار خون سیستولی سه بار پشت سر هم اندازه‌گیری شده و میانگین این سه بار بعنوان میزان فشار خون شریانی محاسبه شد (۶).

روش جمع‌آوری بافت و خون : پس از پایان مدت آزمایش (انتهای هفته هشتم) حیوانات ابتدا وزن گردیده و با تزریق داخل صفاقی 50mg/kg پنتوباربیتال سدیم بیهوش گردیدند و پس از انسزیون شکم اقدام به گرفتن خون از ورید اجوف تحتانی گردید. بیضه‌ها و اپیدیدیم در آورده شده و وزن گردیدند، به خون درناژ شده ماده ضد انعقادی اضافه شده و به یخچال ۷۰- درجه سانتیگراد به منظور تعیین میزان فعالیت رنین پلاسما منتقل گردید.

روش بررسی اسپرماتوژنز : بوسیله شمارش اسپرماتوزوئید در اپیدیدیم انجام گرفت، اپیدیدیم خارج شده را پس از تعیین وزن در محلول فیزیولوژیک با استفاده از تیغ بیستوری بطور کامل ریز نموده و سوسپانسیون هموژنیزه تهیه نمودیم(۷). پس از آن مقدار معینی سرم فیزیولوژیک (به نسبت ۱ به ۱۰) به سوسپانسیون به منظور بدست آمدن رقت مناسب در محلول اضافه نموده و تعداد

Downloaded from sjh.umsha.ac.ir at 16:29 +0330 on Friday November 24th 2017

اسپرماتوزوئیدها با اسـتفاده از لام هموسـیتومتر شـمارش گردیدند (۸،۹). پس از اعمال ضرایب مربـوط بـه حجـم و رقت، تعداد اسپرماتوزوئیدها در واحد حجـم مـایع بدسـت آمده از اپیدیدیم محاسبه گردید.

تعیین میزان فعالیت رنین پلاسما : خون گرفته شده بمدت ۲ ساعت در pH=6.5 در دمایc ° 37 انکوبه گردیده و سپس میـزان آنژیوتانـسین I نمونـه مـورد نظـر بـه عنـوان شاخص فعالیـت رنـین بـر حـسب نـانوگـرم توسـط روش رادیوایمنواسی و طبق دستورالعمل توصیه شـده در کیـت تهیـه شـده از شـرکت Dasorin co. کـشور آمریکـا اندازه‌گیری شد.

روش بررســـی آمـــاری : بـــین میـــانگین داده‌هـــای حاصـل از انـدازه‌گیـری وزن بیـضه‌هـا، تعـداد اسـپرم‌هـا، میزان فعالیت رنین پلاسما و اندازه فشار خون سیستولیک در دو گـروه آزمـون Student t-test انجـام و مقـادیر P< 0.05 معنی‌دار تلقـی گردیـد. همچنـین بـرای ارتبـاط بین فشارخون کلیوی وتعداد اسپرم‌هـا و رنـین فعـال در پلاسـما از روی ضـریب همبـستگی میـزان r تعیـین گردید.

نتایج :

میزان فشارخون : میزان فشار خون در گروه‌های آزمـون، شاهد و کنترل‌سنی در زمان شروع آزمایش و با فاصـله دو هفته یکبار اندازه‌گیـری و ثبـت شـد . آنـالیز واریـانس دو طرفه داده‌های حاصل نشاندهنده عـدم اخـتلاف معنـی‌دار بـین میـانگین فـشار خـون در زیـر گـروه‌هـای آزمـون (۹۰±۴/۷۶) شاهد (۸۹±۶/۵۵) و کنترل سنی(۹۳±۴/۲۳) در شروع آزمایش می‌باشد، میزان فشارخـون سیـستولیک در گروه آزمون قبل از عمل جراحی با دو هفته بعد از عمل جراحی در همین گروه (۱۲۱±۸/۷) دارای اخـتلاف معنـی دار بود، همچنین در همین گروه میزان فشارخون در هفته ششم (۱۵۵/۶±۴/۲۴) و در هفتـه هـشتم (۲۳۱±۱۶/۹۹) بود که دارای اختلاف معنی‌دار با همدیگر و با فـشار خـون اندازه گیری شده در هفتـه‌هـای دوم، شـشم و هـشتم در سایر گروه‌های مورد مطالعه بود (جدول ۱).

تعداد اسپرم، وزن بیضه‌ها و اپیدیـدیم : تعـداد اسـپرم‌هـای شمارش شده در اپیدیدیم در گروه آزمـون بـا گـروه‌هـای شـاهد و کنتـرل سـنی تفـاوت معنـی‌داری را نـشان داد (P<0.05) در حالیکه اخـتلاف معنـی‌داری در بـین گـروه شاهد و کنترل سنی از نظر تعداد اسپرم وجود نداشت.

نسبت وزن بیـضه بـه وزن بـدن و وزن اپیدیـدیم در گروه آزمون با گـروه‌هـای شـاهد و کنتـرل سـنی تفـاوت معنـی‌داری را نـشان داد (P<0.05) در حالیکـه اخـتلاف معنی‌داری در بین گروه شاهد و کنترل سنی از نظـر ایـن پارامترها مشاهده نگردید (جدول ۲).

جدول ۱: تاثیر القای پرفشاری خون مدل رنوواسکولار بر افزایش فشارخون

	فشار خون			
	قبل از القای پرفشاری	هفته دوم بعد از القای پرفشاری	هفته چهارم بعد از القای پرفشاری	هفته هشتم بعد از القای پرفشاری
کنترل سنی	۱۰۰ ±۸/۱	۹۹/۱±۱۰/۲	۹۸/۳ ±۸/۱	۹۸/۶ ±۳/۸
شاهد	۱۰۱/۶ ±۸/۱	۱۰۴/۱ ±۷/۳	۹۳/۳ ±۸/۷	۹۷/۵ ±۸/۸
آزمون	۹۵/۸ ±۵/۸	۱۲۴/۱ ±۵/۸*	۱۴۱/۶ ±۶/۸#	۱۶۰ ±۸/۳ #

مقادیر بصورت میانگین±انحراف معیار می باشند. تعداد حیوانات در هـر گـروه ۸ سـر مـی باشـد. *: اخـتلاف بـا گـروه کنتـرل سـنی و شـاهد(P<۰۰۰۱) #: اختلاف در همان گروه نسبت به دو هفته قبل(P<۰۰۰۱).

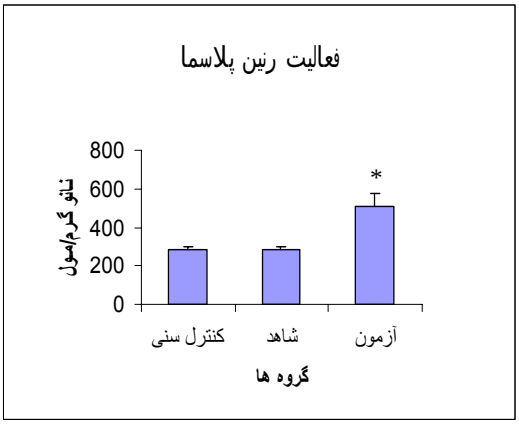
جدول ۲: تاثیر پرفشاری خون مدل رنوواسکولار بر وزن بدن، بیضه‌ها، اپیدیدیم و تعداد اسپرم بعد از ۸ هفته

	وزن بدن (گرم)	وزن بیضه (گرم)	وزن اپیدیدیم (گرم)	تعداد اسپرم 10^{-6}
کنترل‌سنی	۳۰۶/۸۳±۹/۰۶	۱/۷۲ ±۰/۰۷	۰/۶۶ ±۰/۰۳	۱۳۷/۰۱ ±۵/۱۳
شاهد	۳۰۶/۶۶±۱۶/۳۲	۱/۸۰ ±۰/۰۵	۰/۶۷ ±۰/۰۳	۱۳۸/۱۴ ±۵/۱۳
آزمون	۲۷۷/۵۰ ±۱۰/۸۳	۱/۳۲±۰/۱۳*	۰/۵۱±۰/۰۱*	۸۶/۷۲ ±۷/۵۱*

مقادیر بصورت میانگین±انحراف معیار می باشند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سـر مـی باشـد. *: اخـتلاف بـا گـروه کنتـرل سـنی و شـاهد (P<۰۰۰۱).

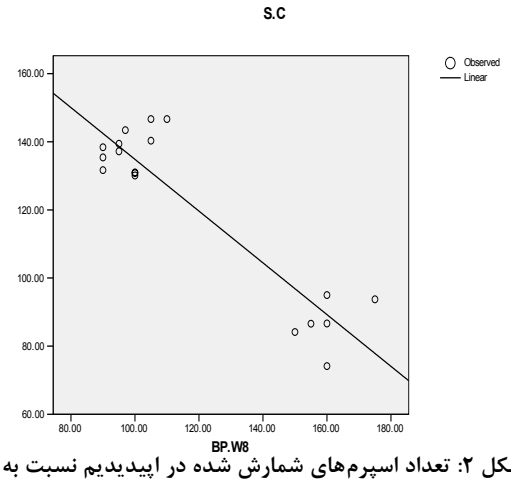
فعالیـت رنـین پلاسـما : نتـایج بدسـت آمـده در خـصوص انـدازه‌گیـری میـزان فعالیـت رنـین پلاسـما نـشاندهنده اخـتلاف معنـی‌دار بـین گـروه آزمـون بـا گـروه‌هـای شـاهد و کنتـرل سـنی بـود (P<0.05) . بـین میـزان فشار خون و میزان فعالیـت رنـین پلاسـما و بـین میـزان فـشارخـون و تعـداد اسـپرم‌هـای شـمارش شـده در اپیدیدیم در گروه‌هـای مـورد مطالعـه آزمـون رگرسـیون بعمل آمد که نتایج نـشاندهنده وجـود اخـتلاف معنـی‌دار بین گروه‌هـای مـورد مطالعـه (P=0.000) بـا r=0.85 بـود (شکل ۱ و ۲).

Downloaded from sjh.umsha.ac.ir at 16:29 +0330 on Friday November 24th 2017



شکل ۱: تاثیر القای پرفشاری خون مدل رنوواسکولار بر میزان فعالیت رنین پلاسما.

*: اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل سنی و شاهد



شکل ۲: تعداد اسپرم‌های شمارش شده در اپیدیدیم نسبت به فشارخون اندازه‌گیری شده در هفته هشتم آزمایش، ارتباط معنی‌دار بین دو متغیر وجود داشت (0.81, P=0.000=)

بحث:

یافته‌های اصلی این مطالعه شامل موارد زیر می‌باشد:

الف- افزایش معنی‌دار فشارخون شریانی در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد و کنترل سنی

ب- کاهش معنی‌دار در تعداد اسپرم‌های شمارش شده در اپیدیدیم در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد و کنترل سنی

ج- کاهش معنی‌دار در وزن بیضه‌ها در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد و کنترل سنی

د- افزایش معنی‌دار در فعالیت رنین پلاسما در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد و کنترل سنی

این یافته‌ها نشان‌دهنده تاثیر عمل جراحی در القای فشارخون در حیوانات توسط مدل گلدبلات می‌باشد. عدم وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه شاهد و کنترل سنی از نظر میزان فشارخون اندازه‌گیری شده و تعداد اسپرم‌های شمارش شده بعد از اتمام آزمایش، نشاندهنده این می‌باشد که انجام عمل جراحی بدون نصب گیره نقره‌ای به تنهایی علت ایجاد تغییرات فشارخون نبوده است.

مطالعه حاضر نشان داد که افزایش در فشار سیستولی شریانی ایجاد اثرات منفی بر عمل تولید مثل در رت‌های فشارخونی شده با مدل فشارخونی (2K-1C) می نماید که بوسیله کاهش تعداد اسپرم در اپیدیدیم و کاهش وزن بیضه‌ها نشان داده شد.

مدل تجربی هیپرتانسیون عروق کلیوی یک مدل جهانی برای افزایش فشارخون بطور تجربی در مدل‌های حیوانی می‌باشد. علاوه بر نقش سیستم این مدل با افزایش فعالیت سیستم رنین- آنژیوتانسینوژن در مغز و بافت‌های محیطی متعدد از جمله درسیستم تولید مثل جنس نر همراه می‌باشد.

علاوه بر نقش سیستم رنین- آنژیوتانسینوژن در کنترل فشار خون ، نقش این سیستم در تنظیم فعالیت تولیدمثلی نشان داده شده است(۱۰). AngII و گیرنده‌های آن در نواحی از مغز که مرتبط با کنترل اعمال تولیدمثل می‌باشند مانند ناحیه پری‌اپتیک میانی و هسته آمیگدالوئید میانی و نواحی نورونی مرتبط با کنترل فشارخون مانند هسته دسته منزوی و ارگان ساب فورنیکال یافت شده اند (۱۴-۱۱). این سیستم بطورکلی یک سیستم با منشاء خونی می‌باشد که فشار خون را مستقیما بوسیله عمل وازوپرسور خود و بطور غیرمستقیم توسط گروهی از مکانیسم‌های محیطی و مرکزی که هومئوستازیس مایع، الکترولیت‌ها و بالابرنده فشار خون را هماهنگ می نمایند، افزایش می‌دهد(۱۵،۱۶). هورمون‌های مؤثر RAS به طور اصلی شامل AngII، AngIII، AngIV می‌باشند که به ترتیب دارای اهمیت در سیستم رنین ـ آنژیوتانسینوژن می‌باشند. با اینحال اعمال RAS فراتر از سیستم قلبی- عروقی بوده و این سیستم اهدافی مانند پانکراس (۱۷) و اجزای متعدد سیستم‌های تولید مثل نر و ماده را در بر می‌گیرد(۲،۱۸،۱۹). آنژیوتانسینوژن در بافت‌های تولید مثل دارای منشاء اتوکرین/ پاراکرینی می‌باشد(۲۱،۲۰).

Downloaded from sjh.umsha.ac.ir at 16:29 +0330 on Friday November 24th 2017

در مطالعه حاضر القای فشارخون توسط مدل 2K-1C موجب افزایش فشار خون در حیوانات گروه آزمون گردید، ایـن نتیجـه مطـابق بـا نتـایج مطالعـات انجـام گرفتـه در خصوص استفاده از مدل فوق به منظور ایجاد فشار خون از طریق تحریک سیستم RAS بواسطه کاهش خونرسانی بـه کلیه‌هـا و افـزایش ترشـح رنـین از ایـن ارگـان مـی‌باشـد (۲۴-۲۲). نتیجـه تحریـک سیـستم رنـین- آنژیوتانـسین علاوه بر اثرات مـشاهده شـده در سیـستم گـردش خـون عمومی به علت تحریک ترشح رنین و بـدنبال آن افـزایش فعالیـت ایـن آنـزیم در خـون و تولیـد آنژیوتانـسیون I از آنژیوتانسینوژن و در نهایت افزایش تولید AngII می‌باشـد. واسطه تبدیل AngI به AngII آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا ACE می‌باشد، فعالیت آنزیم فوق نیز بدنبال القـای فـشار خون با منشاء عروق کلیـوی در خـون افـزایش مـی یابـد (۲۵). در مطالعه حاضر با القای فشارخون گلدبلاتی میزان فعالیت رنین پلاسما در گروه آزمون نسبت به گروه شـاهد و کنترل سنی افزایش معنی‌داری نـشان داد، نتیجـه فـوق مطابق با نتایج گزارش شـده در مطالعـات سـایر محققـین می‌باشد (۲۳،۲۶،۲۷).

نتایج حاصـله در مطالعـه حاضـر نـشاندهنده کـاهش تعداد اسپرم، وزن بیضه‌ها و وزن مجـرای دفـران در گـروه آزمون نسبت به گروه شاهد و کنترل سنی بود، این نتـایج مؤید ارتباط بین تحریـک سیـستم عمـومی یـا کلاسـیک RAS و تحریک موضـعی و محیطـی RAS در بیـضه‌هـا و سایر قسمت‌های تولید مثل در جنس‌نـر مـی‌باشـد. نتـایج فوق در راستای مطالعات قبلی مبنی بر احتمال وجود یک RAS کلاسیک در بیضه‌ها همراه با اجزای آن شامل رنین، آنژیوتانسینوژن و آنزیم مبدل آنژیوتانسین خاص بیـضه‌هـا می‌باشد (۲۸،۲۹). همچنین با توجـه بـه افـزایش فعالیـت رنین پلاسما، تحریک موضعی RAS را می‌توان به آن و یـا بدلیل تغییرات ایجاد شده در سیستم عروقی ارگان تولیـد مثل نسبت داد. از طرفی با توجه بـه وجـود سـد خـونی ـ بیضه‌ای، به نظر می‌رسد اثرات تحریـک سیـستم عمـومی رنین ـ آنژیوتانسین بدلیل اثرات رنین با منـشاء خـونی در عروق تغذیه‌ای اندام‌های تولید مثل جنس نر می باشد.

وجـــود mRNA رنـــین و آنژیوتانـــسینوژن در سلول‌های لیـدیک (۳۰،۳۱) و وجـود یـک سیـستم RAS داخلی و حضور AngI، AngII همراه با گیرنده‌های AT1 و AT2 در اپیدیدیم (۳۲،۳۳) و وجود RAS کلاسیـــک در پروستات(۳۴،۳۵)، نشاندهنده تولید موضعی آنژیوتانسینوژن و رنین در اندام‌های فوق می‌باشد، در حالیکه اثرات رنین با منشاء کلیوی را نمی‌توان نادیده گرفت. با توجه به مطالعـه حاضر به نظر می‌رسد RAS موجود در اندام‌های تولیدمثل متاثر از رنین با منشاء کلیـوی بـوده و ایـن تـاثیر موجـب کاهش فونکسیون اندام‌های تولید مثل در حیوانـات مـورد آزمایش گردیده است. نتاج مطالعه حاضر نشاندهنده تـاثیر پذیری RAS موضعی از RAS عمومی می‌باشد.

نتیجه نهایی :

نتایج بدست آمده در مطالعه حاضـر حـاکی از وجـود ارتباط بین MABP القاء شده بوسیله هیپرتانسیون شریان کلیوی مدل 2K-1C و کاهش تعـداد اسـپرم در اپیدیـدیم می باشد. افزایش فشارخون عامل اصلی در کـاهش تعـداد اسپرم نمی‌تواند باشد زیرا در مطالعات انجـام شـده قبلـی اسـتفاده از نفیـدیپین بعنـوان داروی کاهنـده فـشارخون تاثیری بر کـاهش فعالیـت جنـسی در ایـن مـدل نداشـته است(۵). بعلاوه افزایش فعالیت رنین پلاسما می‌تواند یکی از دلایل کاهش تعـداد اسـپرم تولیـد شـده در ایـن مـدل باشد.

- با القای فشارخون مـدل 2K-1C یـا گلـدبلات مـی‌تـوان بطور کامل باعث تحریک سیستم عمومی RAS گردیـده و از این القاء در مطالعات مربوط بـه ایـن سیـستم اسـتفاده نمود.
- تحریک سیستم عمومی RAS با منشاء کلیـوی موجـب تحریک سیستم موضـعی RAS در انـدام‌هـای تولیـدمثـل حیوانات مورد مطالعه با مدل 2K-1C می‌گردد.
- از مدل 2K-1C مـی‌تـوان در خـصوص اثـرات RAS بـر سیستم تولید مثل در حیوانات نر و ماده ، جهت مطالعـات در خصوص اثرات داروهای مؤثر بـر بـاروری، مطالعـات در خصوص علل ناباروری و کشف داروهـای اختـصاصی‌تـر در درمان ناباروری در جنس نر و ماده استفاده نمود.

سپاسگزاری :

بدینوسـیله از مجموعـه معاونـت پژوهـشی و شـورای پژوهـشی دانـشگاه علـوم پزشـکی همـدان و آزمایـشگاه تحصیلات تکمیلی دانشکده پزشکی که در به ثمر رسـیدن این طرح ما را یاری نمودند کمال تشکر و سپاس را داریم.

منابع :

1. Ganong WF. Review of medical physiology. 18th ed. Vol 2. Stamford: Appleton & Lange, 1997: 427

Downloaded from sjh.umsha.ac.ir at 16:29 +0330 on Friday November 24th 2017

2. Speth RC, Daubert DL, Grove KL. Angiotensin II: a reproductive hormone too? Regul Pept 1999 Jan;79 (1):25-40.
3. Kon Y, Endoh D, Murakami K, Yamashita T, Watanabe T, Hashimoto Y, et al. Expression of renin in coagulating glands is regulated by testosterone. Anat Rec 1995 Apr;241(4):451-60.
4. Heshmatian B, Karimian M, Sharifi AM. [Response of mesenteric vascular system in renovascular hypertension rats]. [dissertation]. Tehran : Tehran University, 2000. Persian
5. Akagashi K, Kumamoto Y, Itoh N, Tsukamoto T, Suzuki T, Ohta Y. Manidipine improves spermatogenesis in the stroke-prone spontaneously hypertensive rat. J Androl 1997 Mar-Apr;18(2):210-6.
6. Gerhard V. Drug discovery and evaluation. London: Spinger – Verlag, 1997: 630-635
7. Majumder PK, Kumar VL. Inhibitory effects of formaldehyde on the reproductive system of male rats. Indian J Physiol Pharmacol 1995 Jan;39(1):80-2.
8. Sood S, Reghunandanan R, Reghunan-danan V, Marya RK, Singh PI. Effect of vitamin D repletion on testicular function in vitamin D-deficient rats. Ann Nutr Metab 1995;39(2):95-8.
9. Hibi H, Yamamoto M, Miyake K. Effect of alpha-blockers on epididymal sperm concentration, motility and testicular productivity in the rat. Hinyokika Kiyo 1996 May; 42(5):357-60.
10. Vinson GP, Saridogan E, Puddefoot JR, Djahanbakhch O. Tissue renin–angiotensin systems and reproduction. Hum Reproduct 1997; 12: 651–662.
11. Jöhren O, Imboden H, Häuser W, Maye I, Sanvitto GL, Saavedra JM. Localization of angiotensin-converting enzyme, angiotensin II, angiotensin II receptor subtypes and vasopressin in the mouse hypothalamus. Brain Res 1997; 757: 218–227.
12. Jöhren O, Sanvitto GL, Egidy G, Saavedra JM. Angiotensin II AT1A receptor mRNA expression is induced by estrogen–progesterone in dopaminergic neurons of the female rat arcuate nucleus. J Neurosci 1997; 17(21): 8283-8292.
13. Plunkett LM, Saavedra JM. Increased angiotensin II binding affinity in the nucleus tractus solitarius of spontaneously hypertensive rats. Proc Nat Acad Sci 1985; 82: 7721–7724.
14. Hendel MD, Collister JP. Contribution of the subfornical organ to angiotensin II - induced hypertension, Am J Physiol Heart Circ Physiol 2005; 288: H680–H685.
15. Stroth U, Unger T. The renin–angiotensin system and its receptors. J Cardiovasc Pharm 1999; 33 (Suppl 1) :21–28.
16. De Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, Wright JW, Unger TH Angiotensin II receptors. Pharmacol Rev 2000 ;52:415–472.
17. Leung PS, Carlsson PO. Tissue renninangiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. J Mol Endocrinol 2001;26:155-164.
18. Poisner AM. The human placental reninangiotensin system. Front Neuroendocrinol 1998; 19: 232–252.
19. Vinson GP, Puddefoot JR, Ho MM, Barker S, Mehta J, Saridogan E, et al. Angiotensin II stimulates sperm motility. Regul Pept 1996; 67: 131–135.
20. Deschepper CF, Mellon SH, Cumin F, Baxter JD, Ganong WF. Analysis by immunocytochemistry and in situ hybridization of renin and its mRNA in kidney, testis, adrenal, and pituitary of the rat. PNAS 1986; 83: 7552–7556.
21. Campbell DJ. Circulating and tissue angiotensin systems. J Clin Invest 1987; 79:1-6.
22. Nakada T, Kubota Y, Suzuki H, Sasagawa I, Watanabe M, Ishigooka M. Suppression of sympathetic nervous system attenuates the development of two-kidney, one-clip Gold blat hypertension. J Urol 1996;156 (4):1480-4.
23. Welch WJ, Patel K, Modlinger P, Mendonca M, Kawada N, Dennehy K, et al. Roles of vasoconstrictor prostaglandins, COX-1 and -2, and AT1, AT2, and TP receptors in a rat model of early 2K,1C hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2007 Nov;293(5):H2644-9.
24. Khan AI, Kato J, Kitamura K, Kangawa K, Eto T. Hypotensive effect of chronically infused adrenomedullin in conscious Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Pharmacol Physiol 1997 Feb; 24(2):139-42.
25. Sharifi AM, Akbarlo N. [Assessment of tissue and circulatory angiotensin converting enzyme role in induce and development of renovascular hypertension in rat]. J Physiol Pharmacol 2002; 6 (2): 173-181. Persian
26. Breigeiron MK, Lucion AB, Sanvitto GL. Effects of renovascular hypertension on reproductive function in male rats. Life Sci. 2007 Apr 3;80(17):1627-34.
27. Hacioglu G, Kose O, Aslan M, Agar A. Beneficial effects of docosahexaenoic acid on active avoidance performance in 1K-1C hypertensive rats. Neurobiol Learn Mem 2007 Jan;87(1): 159-65.
28. Dinh DT, Frauman AG, Somers GR, Ohishi M, Zhou J, Casley DJ, et al. Evidence for activation of the renin–angiotensin system in the human prostate: increased angiotensin II and reduced AT1 receptor expression in benign prostatic hyperplasia. J Pathol 2002;196:213-219.
29. Esther CR, Marino EM, Bernstein KE. The role of angiotensin-converting enzyme in blood pressure control, renal function, and male fertility. Trends Endocrinol Metabol 1997;8:181-186.

30. Hagaman JR, Moyer JS, Bachman ES, Sibony M, Magyar PL, Welch JE, et al. Angiotensin-converting enzyme and male fertility. PNAS 1998; 95 2552–2557.
31. Pandey KN, Misono KS, Inagami T. Evidence for intracellular formation of angiotensins: co-existence of renin and angiotensin-converting enzyme in Leydig cells of rat testis. Biochem Biophys Res Commun. 1984; 122: 1337-1343.
32. Pinterova L, Krizanova O, Zorad S. Rat epididymal fat tissue express all components of the renin–angiotensin system. Gen Physiol Biophys 2000; 19: 329-334.
33. Dinh DT, Frauman AG, Casley DJ, Johnston CI, Fabiani ME. Angiotensin AT(4) receptors in the normal human prostate and benign prostatic hyperplasia. Mol Cell Endocrinol Newslett 2001;184:187-192.
34. Wong PY, Chan HC, Leung PS, Chung YW, Wong YL, Lee WM, et al. Regulation of anion secretion by cyclo-oxygenase and prostanoids in cultured epididymal epithelia from the rat. J Physiol 1999;514:809-820.
35. Dinh DT, Frauman AG, Sourial M, Casley DJ, Johnston CI, Fabiani ME. Identification, distribution and expression of angiotensin II receptors in the normal human prostate and benign prostate hyperplasia. Endocrinology 2001; 142: 1349-1356.

Downloaded from sjh.umsha.ac.ir at 16:29 +0330 on Friday November 24th 2017