

تأثیر پرفشاری خون مدل رنوو اسکولار بر اسپر ماتورنز در موش صحرایی

دکتر ایرج صالحی*، دکتر سید منصور 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 پهلوئی چپ و جداکردن شریان کلیوی بدون نصب گیره نقره‌ای محل عمل بخیه گردید. 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 پلاسما خون حیوانات اندازه‌گیری شد. **نتایج:** اندازه فشارخون سیستولی در حیوانات گروه آزمون بدنبال القای پرفشاری خون 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 ($P < 0.05$). **نتیجه‌نهایی:** 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 منشاء کلیوی می‌باشد. نتایج بدست آمده تأکیدی بر مطالعات قبلی در خصوص وجود یک (RAS) (Rennin-Angiotensin System) کلاسیک در اندام تولیدمثل جنس نر می‌باشد.

کلید واژه‌ها: آنزیم مبدل آنژیوتانسین / اسپر ماتورنز / پرفشاری خون / سیستم رنین - آنژیوتانسین

مقدمه:

نهایتاً موجب تولید آنژیوتانسین II می‌شوند. در بسیاری از بافت‌های مذکور عملکرد بافت تحت تأثیر 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

سیستم‌های بافتی رنین- آنژیوتانسین (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 (ACE) (Angiotensin Converting Enzyme)

* 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

و سپس موهای ناحیه چپ پشت حیوان را بطور کامل تراشیده و شکافی به طول ۱ سانتیمتر در پهلوی چپ حیوان ایجاد می‌نمائیم. پس از خارج نمودن کلیه و مشخص نمودن شریان کلیوی یک گیره نقره‌ای که فضای داخلی آن ۰/۲ 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: فشار خون سیستولیک در هفته‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم بعد از القای فشارخون در گروه‌های 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 پلازما 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 هموزنیزه 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 تعسداد

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 عمومی RAS متأثر 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 آزمون‌سترون (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 ۲۲±۳ 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

نسبت وزن بیضه به وزن بدن و وزن اپیدیدیم در گروه آزمون با گروه‌های شاهد و کنترل سنی تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.05$) در حالیکه اختلاف معنی‌داری در بین گروه شاهد و کنترل سنی از نظر این پارامترها مشاهده نگردید (جدول ۲).

جدول ۱: تاثیر القای پرفشاری خون مدل رنوو اسکولار بر افزایش فشارخون

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

مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد. #: اختلاف با گروه کنترل سنی و شاهد ($P < 0.001$) # اختلاف در همان گروه نسبت به دو هفته قبل ($P < 0.001$).

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

وزن بدن (گرم)	وزن بیضه (گرم)	وزن اپیدیدیم (گرم)	تعداد اسپرم ۱۰ ^۶
کنترل سنی	۳۰۶/۸۳ ± ۹/۰۶	۱/۷۲ ± ۰/۰۷	۱۳۷/۰۱ ± ۵/۱۳
شاهد	۳۰۶/۶۶ ± ۱۶/۳۲	۱/۸۰ ± ۰/۰۵	۱۳۸/۱۴ ± ۵/۱۳
آزمون	۲۷۷/۵۰ ± ۱۰/۸۳	۱/۳۲ ± ۰/۱۳*	۸۶/۷۲ ± ۷/۵۱*

مقادیر بصورت میانگین ± انحراف معیار می‌باشند. تعداد حیوانات در هر گروه ۸ سر می‌باشد. #: اختلاف با گروه کنترل سنی و شاهد ($P < 0.001$).

فعالیت رنین پلاسما: نتایج بدست آمده در خصوص اندازه‌گیری میزان فعالیت رنین پلاسما نشاندهنده اختلاف معنی‌دار بین گروه آزمون با گروه‌های شاهد و کنترل سنی بود ($P < 0.05$). بین میزان فشار خون و میزان فعالیت رنین پلاسما و بین میزان فشارخون و تعداد اسپرم‌های شمارش شده در اپیدیدیم در گروه‌های مورد مطالعه آزمون رگرسیون بعمل آمد که نتایج نشاندهنده وجود اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مورد مطالعه ($P = 0.000$) با $r = 0.85$ بود (شکل ۱ و ۲).

اسپرمتوزوئیدها با استفاده از لام هموسیتومتر شمارش گردیدند (۸۰۹). پس از اعمال ضرایب مربوط به حجم و رقت، تعداد اسپرمتوزوئیدها در واحد حجم مایع بدست آمده از اپیدیدیم محاسبه گردید.

تعیین میزان فعالیت رنین پلاسما: خون گرفته شده بمدت ۲ ساعت در $pH = 6.5$ در دمای $37^{\circ}C$ انکوبه گردیده و سپس میزان آنژیوتانسین I نمونه مورد نظر به عنوان شاخص فعالیت رنین بر حسب نانوگرم توسط روش رادیوایمنواسی و طبق دستورالعمل توصیه شده در کیت تهیه شده از شرکت Dasorin co. کشور آمریکا اندازه‌گیری شد.

روش بررسی آماری: بین میانگین داده‌های حاصل از اندازه‌گیری وزن بیضه‌ها، تعداد اسپرم‌ها، میزان فعالیت رنین پلاسما و اندازه فشار خون سیستولیک در دو گروه آزمون Student t-test انجام و مقادیر $P < 0.05$ معنی‌دار تلقی گردید. همچنین برای ارتباط بین فشارخون کلیوی و تعداد اسپرم‌ها و رنین فعال در پلاسما از روی ضریب همبستگی میزان r تعیین گردید.

نتایج:

میزان فشارخون: میزان فشار خون در گروه‌های آزمون، شاهد و کنترل سنی در زمان شروع آزمایش و با فاصله دو هفته یکبار اندازه‌گیری و ثبت شد. آنالیز واریانس دو طرفه داده‌های حاصل نشاندهنده عدم اختلاف معنی‌دار بین میانگین فشار خون در زیر گروه‌های آزمون ($90 \pm 4/76$) شاهد ($89 \pm 6/55$) و کنترل سنی ($93 \pm 4/23$) در شروع آزمایش می‌باشد، میزان فشارخون سیستولیک در گروه آزمون قبل از عمل جراحی با دو هفته بعد از عمل جراحی در همین گروه ($121 \pm 8/7$) دارای اختلاف معنی‌دار بود، همچنین در همین گروه میزان فشارخون در هفته ششم ($155/6 \pm 4/24$) و در هفته هشتم ($231 \pm 16/99$) بود که دارای اختلاف معنی‌دار با همدیگر و با فشار خون اندازه‌گیری شده در هفته‌های دوم، ششم و هشتم در سایر گروه‌های مورد مطالعه بود (جدول ۱).

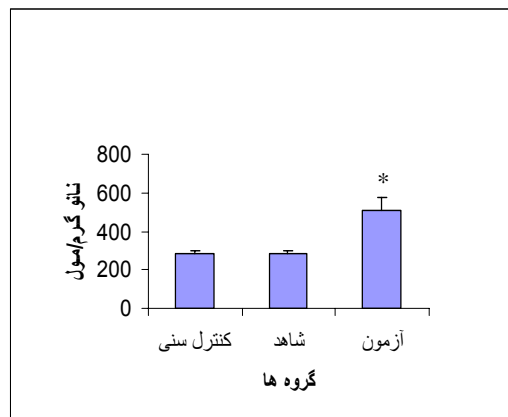
تعداد اسپرم، وزن بیضه‌ها و اپیدیدیم: تعداد اسپرم‌های شمارش شده در اپیدیدیم در گروه آزمون با گروه‌های شاهد و کنترل سنی تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($P < 0.05$) در حالیکه اختلاف معنی‌داری در بین گروه شاهد و کنترل سنی از نظر تعداد اسپرم وجود نداشت.

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.

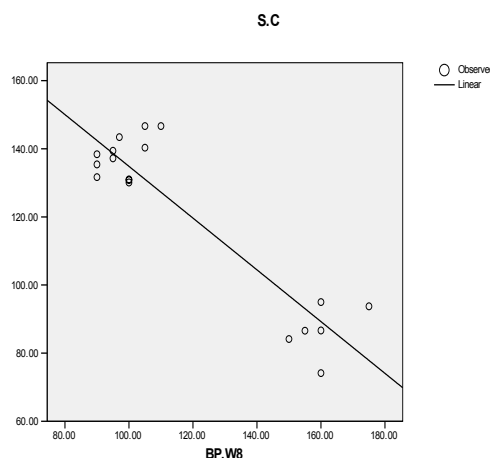
مطالعه حاضر نشان داد که افزایش در فشار سیستمی شریانی ایجاد اثرات منفی بر عمل تولید مثل در رت‌های فشارخونی شده با مدل فشارخونی (2K-1C) می‌نماید که بوسیله کاهش تعداد اسپرم در اپیدیدیم و کاهش وزن بیضه‌ها نشان داده شد.

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-آنژیوتانسینوزن در مغز و بافت‌های محیطی متعدد از جمله در سیستم تولید مثل جنس نر همراه می‌باشد.

علاوه بر نقش سیستم رنین-آنژیوتانسینوزن 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 ساب‌فورنیکال یافت شده اند (۱۴-۱۱). این سیستم بطور کلی یک سیستم با منشاء خونی می‌باشد که فشارخون را مستقیماً بوسیله عمل وازوپرسور خود و بطور غیرمستقیم توسط گروهی از مکانیسم‌های محیطی و مرکزی که هومئوستازیس مایع، الکترولیت‌ها و بالابرنده فشارخون را هماهنگ می‌نمایند، افزایش می‌دهد (۱۵، ۱۶). هورمون‌های مؤثر RAS به طور اصلی شامل AngII، AngIII، AngIV می‌باشند که به ترتیب دارای اهمیت در سیستم رنین-آنژیوتانسینوزن 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 (۱۸، ۱۹). آنژیوتانسینوزن در بافت‌های تولید مثل دارای منشاء اتوکراین/پاراکرینی می‌باشد (۲۰، ۲۱).



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

پروستات (۳۴،۳۵)، نشاندهنده تولید موضعی آنژیوتانسینوزن و رنین در اندام‌های فوق می‌باشد، در حالیکه اثرات رنین با منشاء کلیوی را نمی‌توان نادیده گرفت. با توجه به مطالعه حاضر به نظر می‌رسد RAS موجود در اندام‌های تولیدمثل متاثر از رنین با منشاء کلیوی بوده و این تاثیر موجب کاهش فونکسیون اندام‌های تولید مثل در حیوانات مورد آزمایش گردیده است. نتایج مطالعه حاضر نشاندهنده تاثیر پذیری RAS موضعی از RAS عمومی می‌باشد.

نتیجه نهایی:

نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر حاکی از وجود ارتباط بین MABP القاء شده بوسیله هیپرتانسیون شریانی کلیوی مدل 2K-1C و کاهش تعداد اسپرم در اپیدیدیم می‌باشد. افزایش فشارخون عامل اصلی در کاهش تعداد اسپرم نمی‌تواند باشد زیرا در مطالعات انجام شده قبلی استفاده از نفیدپین بعنوان داروی کاهنده فشارخون تاثیری بر کاهش فعالیت جنسی در این مدل نداشته است (۵). بعلاوه افزایش فعالیت رنین پلاسما می‌تواند یکی از دلایل کاهش تعداد اسپرم تولید شده در این مدل باشد.

- با القای فشارخون مدل 2K-1C یا گلدبلات می‌توان بطور کامل باعث تحریک سیستم عمومی RAS گردیده و از این القاء در مطالعات مربوط به این سیستم استفاده نمود.

- تحریک سیستم عمومی RAS با منشاء کلیوی موجب تحریک سیستم موضعی RAS در اندام‌های تولیدمثل حیوانات مورد مطالعه با مدل 2K-1C می‌گردد.

- از مدل 2K-1C می‌توان در خصوص اثرات RAS بر سیستم تولید مثل در حیوانات نر و ماده، جهت مطالعات در خصوص اثرات داروهای مؤثر بر باروری، مطالعات در خصوص علل ناباروری و کشف داروهای اختصاصی‌تر در درمان ناباروری در جنس نر و ماده استفاده نمود.

سپاسگزاری:

بدینوسیله از مجموعه معاونت پژوهشی و شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان و آزمایشگاه تحصیلات تکمیلی دانشکده پزشکی که در به ثمر رسیدن 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

در مطالعه حاضر القای فشارخون توسط مدل 2K-1C موجب افزایش فشار خون در حیوانات گروه آزمون گردید، این نتیجه مطابق با نتایج مطالعات انجام گرفته در خصوص استفاده از مدل فوق به منظور ایجاد فشار خون از طریق تحریک سیستم RAS بواسطه کاهش خونرسانی به کلیه‌ها و افزایش ترشح رنین از این ارگان می‌باشد (۲۲-۲۴). نتیجه تحریک سیستم رنین- آنژیوتانسین علاوه بر اثرات مشاهده شده در سیستم گردش خون عمومی به علت تحریک ترشح رنین و بدنبال آن افزایش فعالیت این آنزیم در خون و تولید آنژیوتانسین I از آنژیوتانسینوزن و در نهایت افزایش تولید AngII می‌باشد. واسطه تبدیل AngI به AngII آنزیم مبدل آنژیوتانسین یا ACE می‌باشد، فعالیت آنزیم فوق نیز بدنبال القای فشار خون با منشاء عروق کلیوی در خون افزایش می‌یابد (۲۵). در مطالعه حاضر با القای فشارخون گلدبلاتی میزان فعالیت رنین پلاسما در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد و کنترل سنی افزایش معنی‌داری نشان داد، نتیجه فوق مطابق با نتایج گزارش شده در مطالعات سایر محققین می‌باشد (۲۳،۲۶،۲۷).

نتایج حاصله در مطالعه حاضر نشاندهنده کاهش تعداد اسپرم، وزن بیضه‌ها و وزن مجرای دفران در گروه آزمون نسبت به گروه شاهد و کنترل سنی بود، این نتایج مؤید ارتباط بین تحریک سیستم عمومی یا کلاسیک RAS و تحریک موضعی و محیطی RAS در بیضه‌ها و سایر قسمت‌های تولید مثل در جنس نر می‌باشد. نتایج فوق در راستای مطالعات قبلی مبنی بر احتمال وجود یک RAS کلاسیک در بیضه‌ها همراه با اجزای آن شامل رنین، آنژیوتانسینوزن و آنزیم مبدل آنژیوتانسین خاص بیضه‌ها می‌باشد (۲۸،۲۹). همچنین با توجه به افزایش فعالیت رنین پلاسما، تحریک موضعی RAS را می‌توان به آن و یا بدلیل تغییرات ایجاد شده در سیستم عروقی ارگان تولید مثل نسبت داد. از طرفی با توجه به وجود سد خونی - بیضه‌ای، به نظر می‌رسد اثرات تحریک سیستم عمومی رنین - آنژیوتانسین بدلیل اثرات رنین با منشاء خونی در عروق تغذیه‌ای اندام‌های تولید مثل جنس نر می‌باشد.

وجود mRNA رنین و آنژیوتانسینوزن در سلول‌های لیدیک (۳۰،۳۱) و وجود یک سیستم RAS داخلی و حضور AngII، AngI همراه با گیرنده‌های AT1 و AT2 در اپیدیدیم (۳۲،۳۳) و وجود RAS کلاسیک در

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, Reghunandan 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 Kiyō* 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 rennin-angiotensin system: its expression, localization, regulation and potential role in the pancreas. *J Mol Endocrinol* 2001;26:155-164.
18. Poisner AM. The human placental renin-angiotensin 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. Hacıoglu 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.