View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by shahrekord university of medical scinces

مجله دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد/ دوره ۱۳، شماره ۶/ بهمن و اسفند ۱۳۹۰/ ۷-۱

مقاله پژوهشی

تاثیر سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ بر روی اسپرماتوژنز موش های کوچک آزمایشگاهی نا بالغ

دکتر مسعود ملکی[۱*]، دکتر کاظم پریور[۲]، دکتر هما محسنی کوچصفهانی[۳]، دکتر عباس شکروی[۴]، دکتر مرتضی پیری[۵]

[۱] گروه زیست شناسی- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تبریز، آذربایجان شرقی، ایران، [۲] گروه زیست شناسی- دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران، [۳] گروه زیست شناسی – دانشگاه تربیت معلم تهران، تهران، ایران، [۴] گروه شیمی- دانشگاه تربیت معلم تهران، تهران، ایران، [۵] گروه زیست شناسی- دانشگاه آزاد اسلامی واحد اردبیل، اردبیل، ایران.

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۰/٤ اصلاح نهایی: ۸۹/۱۲/۱۵ تاریخ پذیرش: ۹۰/۱/۲۸

چکیده:

زمینه و هدف: **کراون اترها ملکول های میزبان برای یون های فلزی و غیر فلزی هستند. توانایی کراون اترها در کنترل سیکل و تغییر فعالیت برخی از آنزیم ها گزارش شده است. در این مطالعه اثر یک کراون اتر جدید (سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷) بر روی بافت بیضه و اسپرماتوژنز مورد بررسی قرار گرفته است.**

روش بررسی: **در این مطالعه ۲٤ سر موش نابالغ کوچک آزمایشگاهی (Balb/C) به سه گروه کنترل (هیچ ماده ای دریافت نکردند)، شم (فقط توئین ۸۰ دریافت کردند) و تجربی (سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ دریافت کردند) تقسیم شدند. Lethal dose 50 (LD_{50}) دارو، به میزان ٤۰ میلی گرم بر کیلوگرم تعیین شد. بر این اساس، دوز ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم از این کراون اتر به روش درون صفاقی هر روز به مدت یک هفته به گروه تجربی تزریق شد. دو هفته پس از آخرین تزریق، حیوانات بیهوش شده و کشته شدند. خون جهت اندازه گیری هورمون از قلب گرفته شد. بافت بیضه، استخراج شد و جهت مطالعات بافت شناسی فیکس گردید. داده ها توسط آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و به دنبال آن تست توکی آنالیز شدند.**

یافته ها: **تزریق درون صفاقی سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ (۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم) تغییر معنی داری در تعداد اسپرماتوگنی نوع A و B، اسپرماتوسیت اولیه و سلول های لیدیک در گروه تجربی در مقایسه با گروه کنترل و شم نشان نداد. افزایش هورمون جنسی مردانه، تستوسترون ($P<۰/۰۰۱$) و کاهش تعداد اسپرماتیدها ($P<۰/۰۵$) و اسپرماتوزوآ ($P<۰/۰۰۱$) در گروه تجربی نسبت به کنترل و شم معنی دار بود.**

نتیجه گیری: **نتایج نشان می دهد که سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ فعالیت سیستم تولید مثلی را کاهش می دهد و احتمالاً می تواند به عنوان ماده ای جهت کنترل موالید، مفید واقع شود.**

واژه های کلیدی: اسپرماتوژنز، کراون اتر، ماکروسیکل، موش کوچک آزمایشگاهی.

مقدمه:

در جهان امروز، توسعه اقتصادی نیاز به جمعیت مناسب با کارآیی بالا دارد. متاسفانه در بسیاری از کشورهای جهان سوم بدلیل رشد سریع جمعیت، برنامه های توسعه اقتصادی و اجتماعی یک قدم از کشورهای پیشرفته عقب است، لذا این مسئله که پیشگیری از بارداری صرفاً مسئولیت زنان است ، تغییر کرده و مردان نیز در برنامه کاهش جمعیت مشارکت دارند. با توجه به اطلاعات فراوانی که در باره دستگاه تولید مثل مردان وجود دارد، تحقیقات وسیع و گسترده ای برای کشف و مطالعه عوامل ضد باروری مردانه انجام می گیرد. بطور ایده آل هر کس میل دارد که دارویی در اختیار داشته باشد که غیر سمی بوده و بدون عارضه جانبی باعث مهار تولید اسپرماتوزوئیدها گردد (۱).

***نویسنده مسئول:** تبریز- زعفرانیه-رجایی شهر- دانشگاه علوم و تحقیقات آذربایجان شرقی- واحد پژوهش -گروه زیست شناسی- تلفن: ۰۹۱٤٤۳۱۸۵۲۲،
E-mail:Maleki.Masoud@gmail.com

کراون اتر ها ترکیباتی می باشند که برای اولین بار در سال ۱۹۶۷ توسط پدرسن سنتز شدند. این ترکیبات پلی اترهای حلقوی با ۹ الی ۶۰ اتم هستند که دارای ۳ الی ۲۰ اتم اکسیژن در حلقه خود می باشند. کراون اترها می توانند به عنوان میزبان یون های فلزی و غیر فلزی عمل می نمایند (۴،۳،۲). تاکنون اثرات زیستی متعددی برای کراون اترها گزارش شده است. برخی از کراون اترها مانند بیس (پروپارگیلیک) سولفون (bis(propargylic)sulfone) در حضور یون سدیم و پتاسیم می توانند سوپرکویل ملکول DNA را بشکافند، این توانایی موجود در این کراون اترها باعث می شود این ترکیبات حالت سیتوتوکسیک داشته باشند و به عنوان کاندیدایی برای درمان سرطان مطرح گردند (۷،۶،۵). علاوه بر بیس (پروپارگیلیک) سولفون برخی دیگر از کراون اترها مانند آنالوگ اکتینومایسین D نیز دارای فعالیت ضد توموری می باشد (۸،۷،۶). گزارشاتی نیز وجود دارد که نشان می دهد کراون اترها می توانند عملکرد آنزیم ها را تحت تاثیر قرار دهند. به عنوان نمونه گزارش شده است که ۱۸-کراون-۶ می تواند فعالیت آلفا- کیموتریپسین را افزایش داده و از این طریق تولید دی پپتیدها را افزایش دهد (۹،۱۰،۱۱). مطالعات پیشین همچنین نشان می دهند که برخی از کراون اترها دارای خاصیت ضد جهشی می باشند و می توانند احتمال بروز جهش ها را کاهش دهند (۱۲). یکی دیگر از اثرات زیستی که برای برخی از کراون اترها مانند کراون اترهای، ۱۵- کراون- ۵ و ۱۸- کراون- ۶ گزارش شده این است که این ترکیبات مانع رشد سلول های مغز استخوان موش های Balb/C می شوند که این اثر مهاری در حضور آدنوزین مونو فسفات حلقوی و یا ترکیبات PO4H2Na و PO4H2K بر طرف می گردد (۸،۷).

با توجه اینکه کران اترها خود به آسانی از غشاء دولایه لیپیدی عبور می نمایند و همراه با خود تعدادی از یون ها را نیز از عرض غشاء عبور می دهند (۱۳) و با در نظر گرفتن گزارشات متعددی که نشان دهنده توانایی کراون اترها در کنترل سیکل سلولی و تغییر فعالیت برخی از آنزیم ها می باشد، این احتمال مطرح می گردد که شاید بتوان از کراون اترهای مختلف به عنوان پیش ساز برخی داروها استفاده کرد. لازمه استفاده از این ترکیبات به عنوان پیش سازهای دارویی بررسی همه جانبه روی خصوصیات و عملکرد کراون اترهای مختلف می باشد. در این راستا در این مطالعه اثر یک کراون اتر تازه سنتز شده بنام سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ بر روی بافت بیضه و میزان اسپرماتوژنز مورد بررسی قرار گرفته است. با توجه به اینکه فعلاً ترکیبی که بتواند به صورت کارآمد جلوی باروری مردان را بگیرد و فاقد عوارض جانبی باشد شناسایی نشده است، این مطالعه با این هدف انجام می گیرد که قدرت ضد باروری این کراون اتر جدید را بررسی نماید.

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی از موش‌های نابالغ Balb/C در محدوده سنی ۲۸ الی ۳۰ روزه که از سرم سازی رازی (کرج- ایران) خریداری شده بودند استفاده شد. حیوان ها در حیوانخانه تحقیقاتی دانشگاه تربیت معلم تهران که دمای آن بین ۳±۲۲ درجه سانتی گراد متغیر بود و شرایط ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی در آن مراعات می شد، نگهداری شدند و در طول آزمایش ها آب و غذای کافی در اختیار داشتند.

در این تحقیق از یک کراون اتر جدید موسوم به سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ که توسط شکروی و همکارانش در آزمایشگاه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه تربیت معلم تهران برای اولین بار سنتز شده است استفاده شد (۴). روغن توئین ۸۰ به عنوان حلال این ترکیب استفاده شده است.

پس از تعیین LD_{50} (۴۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن موش)، حیوانات مورد آزمایش به صورت تصادفی به سه گروه ده تایی کنترل، شم و تجربی تقسیم شدند (هر گروه ۸ سر موش) و بر اساس نصف دوز LD_{50} یعنی ۲۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن، برای گروه های

تجربی، تزریق محلول سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ به صورت روزانه و به مدت یک هفته انجام شد. گروه شم در این مدت حلال یعنی روغن توئین ۸۰ (۱۰ میلی لیتر بر کیلوگرم) را به روش درون صفاقی دریافت نمود. گروه کنترل نیز در شرایط یکسان از نظر زمان و مکان با سایر گروه ها نگهداری شدند و هیچ تزریقی در مورد آنها انجام نشد.

دو هفته بعد از آخرین تزریق (تقریباً در ۵۰ روزگی حیوان) موش ها توسط کلروفرم بیهوش شدند و خون گیری از بطن چپ آنها انجام شد و سرم خون بعد از سانتریفوژ، در فریز در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد به منظور ارسال به آزمایشگاه جهت اندازه گیری هورمون تستوسترون به روش سنجش رادیوایمنولوژیکی (Radioimmuno assay) نگهداری شد. همزمان بیضه ها نیز خارج شده و پس از انجام مراحل تیمار و آماده سازی بافتی که در طی آن برش های ۵ میکرومتری به عمل آمد و رنگ آمیزی به روش رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین انجام گرفت. سپس نمونه ها به صورت تصادفی در حیوانات مختلف از هر گروه انتخاب شده و در زیر میکروسکوپ (۲۰ میدان دید) مورد بررسی قرار گرفتند. مقاطع بافتی از نظر تعداد سلول های اسپرماتوگونی نوع A و B، اسپرماتوسیت اولیه، اسپرماتید، اسپرماتوزوئید و سلول های لیدیک مورد بررسی قرار گرفتند.

تعداد سلول های اسپرماتوگونی نوع A و B، اسپرماتوسیت های اولیه، اسپرماتیدها، اسپرماتوزوئیدها و سلول های لیدیک و همچنین سطح تستوسترون پلاسما به صورت میانگین و خطای معیار استاندارد ثبت گردید. در مرحله بعد آزمون کولموگرف- اسمیرنوف (Kolmograph-Smirnov) برای مشخص شدن نرمال بودن توزیع متغییر ها انجام شد و بعد از اطمینان از نرمال بودن توزیع متغییر ها، به منظور تعیین وجود اختلاف معنا دار بین گروه های شم و تجربی با گروه کنترل از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و آزمون مکمل توکی استفاده گردید.

یافته ها:

نتایج آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که تیمار موش های کوچک آزمایشگاهی نر نابالغ با سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ به صورت روزانه و به مدت هفت روز اثر معنی‌داری بر روی تعداد اسپرماتوگونی نوع A و B، اسپرماتوسیت اولیه و سلول های لایدیگ ندارد، اما به صورت معنی داری تعداد اسپرماتیدها، تعداد

جدول شماره ۱: اثر تیمار هفت روزه با سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ بر متغیرهای مورد بررسی در موش نابالغ Balb/C

گروه / متغیر	کنترل	شم (روغن توئین ۸۰)	تجربی*	Pvalue**
اسپرماتوگونی نوع A	۲/۹۱±۰/۳۱۲۲	۲/۸۳±۰/٤۳	۲/٦٦±۰/۳۹	P>۰/۰۵
اسپرماتوگونی نوع B	۱٦/۱۲۵±۰/۸۰	۱۷/۰٤±۰/۸٦	۱٦/۷۵±۰/۵۹	P>۰/۰۵
اسپرماتوسیت اولیه	۲٦/۰٤±۵/٦۳	۲۵/۷۳± ٦/۲٤	۲٤/۸۳±٦/۱۲	P>۰/۰۵
اسپرماتید	٤۲/۵۸±۱/٦۱	٤۳/۷۹± ۲/۵۱	۳٦/۷۹±۱/۹۰	P<۰/۰۵
اسپرماتوزوئید	٤۹/٤۱±۱/۹۳	٤۷/۲۳±۲/۷۵	۲۷/۹۱±۲/۵۰	P<۰/۰۰۱
سلول های لایدیگ	۱٤/۵±۰/۹۵	۱۳/٦۲ ±۱/۲۷	۱۳/٤۵±۰/٦۹	P>۰/۰۵
تستوسترون	۱/٤۰±۰/۳۳	۱/۱۸±۰/۲٦	۲/٤۲±۰/۱٦	P<۰/۰۰۱

*داده ها به صورت "انحراف معیار±میانگین" می باشد. n=۸ در هر گروه *تزریق داخل صفاقی، ۲۰ میلی گرم به کیلوگرم به غیر از تستوسترون که واحد آن نانو گرم بر میلی لیتر است، تعداد بقیه متغیرها در میدان دید میکروسکوپ گزارش شده است. **P گزارش شده مربوط به مقایسه دو به دو میانگین های گروه تجربی با گروه کنترل در آزمون مکمل توکی می باشد.*

اسپرماتوزوئیدها و سطح تستوسترون پلاسما را تغییر می دهد. انجام آزمون مکمل توکی نشان داد که تیمار گروه‌های تجربی با سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ به صورت معنی‌داری تعداد اسپرماتید ($P<۰/۰۵$) و تعداد اسپرماتوزوئیدها ($P<۰/۰۰۱$) را کاهش داده و سطح تستوسترون پلاسما را افزایش می‌دهد. این در حالی بود که در هیچ کدام از متغییرها بین گروه کنترل و شم اختلاف معنی دار وجود نداشت (جدول شماره ۱).

بحث:

نتایج این تحقیق نشان داد که تزریق سولفوکسو- بی لاکتام- ۲۱- کراون-۷ (۲۰ میلی گرم بر کیلو گرم) به صورت داخل صفاقی به مدت ۷ روز در دوره نابالغی موش های Balb/C باعث افزایش سطح تستوسترون و کاهش تعداد اسپرماتیدها و اسپرماتوزوئیدها می شود، اما بر روی تعداد سایر سلول ها نظیر سلول های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و سلول های لایدیک اثر معنی داری ندارد، این نتایج نشان می دهند که این کراون اتر جدید اثر مهاری بر روی مرحله نهایی اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنز دارد، اما مراحل اولیه فرآیند اسپرماتوژنز را تحت تاثیر قرار نمی دهد. گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد کراون اترهایی مانند ۲۱- کراون -۷ قادر به ایجاد کمپلکس با یون های لیتیوم، سدیم، پتاسیم و کلسیم می باشند، این پدیده را شیمی میزبان- مهمان (Host-guest chemistry) می‌گویند که در آن کراون اترها میزبان و یون های فلزی میهمان هستند (۳). علاوه بر این کراون اترها دارای قدرت سیتوتوکسیک می باشند (۷). این احتمال وجود دارد که سولفوکسید- بی لاکتام - ۲۱ - کراون - ۷ هم مانند ۲۱- کراون- ۷ بتواند با یون های فلزی سدیم، پتاسیم و کلسیم کمپلکس تشکیل دهد. یون کلسیم در ساختار ملکول های چسباننده سلولی از جمله کادهرین‌ها، انتقال پیام درون سلولی (Signal transduction)، مسیرهای رشد و نمو، تقسیم هسته و سیتوپلاسم نقش دارد (۱۰).

بنابراین این احتمال وجود دارد که سولفوکسید- بی لاکتام - ۲۱ - کراون - ۷ بخشی از اثرات مهاری خود بر روی مراحل نهایی اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنز را از طریق یون کلسیم اعمال نماید. به نظر می‌رسد که به دام افتادن یون های فلزی از جمله یون های کلسیم و منیزیم باعث طولانی شدن چرخه های سلولی و عمل اسپرماتوژنز شده و دلیل کم بودن اسپرماتیدها باشد که در پی آن اختلال در مسیر تکوینی اسپرمیوژنز رخ داده و تعداد اسپرماتوزوییدها هم کاهش یافته است. البته باید توجه داشت که کراون اترها بعد از استفاده به راحتی باز گردانده نمی شوند بنابر این کاربرد محدودی دارند (۱۵،۱۴). علاوه بر مسیر کلسیم گزارشاتی وجود دارد که نشان می دهد که کراون اترها می توانند روی پیک ثانویه آدنوزین مونو فسفات حلقوی تاثیر بگذارند و باعث کاهش آن گردند، با توجه به اینکه آدنوزین مونوفسفات حلقوی به واسطه فعال کردن فسفوکیناز A فعالیت طیف وسیعی از آنزیم های درون سلولی را تغییر می دهد (۱۷،۱۶) این احتمال مطرح می شود که مهار این مسیر برخی از اثرات این کراون اتر بر روی روند اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنز را تحت تاثیر قرار داده باشد (۱۹،۱۸). علت افزایش هورمون تستوسترون در اثر تیمار با سولفوکسید- بی لاکتام - ۲۱ - کراون - ۷ نیاز به بررسی بیشتری دارد، هر چند این احتمال وجود دارد که این افزایش تستوسترون یک پاسخ ثانویه باشد که در اثر کاهش تولیر اسپرماتید ها و اسپرماتوزوئیدها رخ داده تا این کاهش را جبران نماید. مطالعات نشان می دهد که کاهش تولید اسپرم در لوله های سمنیفر باعث افزایش تولید گنادوتروپین ها از هیپوفیز قدامی می‌گردد، که خود افزایش گنادوتروپین‌های در مرحله بعد می تواند، تولید تستوسترون را افزایش دهد. این اثرات توسط هورمون اینهبین تولید شده توسط سلول های سرتولی میانجی گری می شود (۲۲،۲۱،۲۰). بدین ترتیب که تولید اینهیبین که مهار کننده تولید گنادوتروپین ها می باشد رابطه عکس با میزان تولید اسپرم در لوله های سمنیفر دارد، یعنی هر چه روند تولید

اسپرم سریع تر باشد تولید اینهیبین افزایش یافته و تولید گنادوتروپین ها و به تبع آن تستوسترون را کاهش می‌دهد، بالعکس کاهش تولید اسپرم بواسطه افزایش تولید گنادوتروپین ها می تواند تولید تستوسترون را نیز افزایش دهد (۲۳،۲۲،۲۱).

نتیجه گیری:

نتایج ما در این تحقیق نشان می دهد که کراوان اتر جدید استفاده شده در این تحقیق (سولفوکسید- بی لاکتام - ۲۱- کراون-۷) می‌تواند مراحل نهایی اسپرماتوژنز و فرآیند اسپرمیوژنز را مهار نموده و تولید اسپرماتیدها و اسپرماتوزوئیدها را کاهش دهد، همچنین نتایج ما مشخص نمود که این ترکیب مقدار تستوسترون را افزایش می دهد. این نتایج نشان می دهد که کراون اتر بکار رفته مستقیماً فرآیندهای اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنز را در لوله های سمنیفر تحت تاثیر قرار می‌دهد و به واسطه کاهش هورمون های جنسی عمل نمی نماید. همچنین افزایش تستوسترون به احتمال قوی پاسخ ثانویه ای می باشد که در پاسخ به کاهش تولید اسپرم از طریق افزایش تولید اینهبین اعمال شده است.

تشکر و قدردانی:

بدینوسیله از زحمات خانم ها معصومه قریشی و مریم السادات شاهین که ما را در آماده سازی این مقاله یاری نموده اند، تقدیر و تشکر می شود.

منابع:

1. Ahmadi A, Nasiri Nejad F, Parivar K. [Effect of aqueous extract of the aerial part of the ruta graveolens on the spermatogenesis of immature Balb/C Mice. Razi J Med Sci. 2007; 14(56): 13-20.]Persian

2. Binauld S, Hawker CJ, Fleury E, Drockenmuller E. A modular approach to functionalized and expanded crown ether based macrocycles using click chemistry. Angew Chem Int Ed Engl. 2009; 48(36): 6654-8.

3. Holm AI, Hvelplund P, Kadhane U, Larsen MK, Liu B, Nielsen SB, et al. On the mechanism of electron-capture-induced dissociation of peptide dications from 15n-labeling and crown-ether complexation. J Phys Chem A. 2007 Oct; 111(39): 9641-3.

4. Shockravi A, Bavili ST, Rostami E, Yousefi A, tohidi R. Synthesis of new dibenzosulfide macro cyclic compounds. J Inclus Pheom Macrocycl Chemist. 2004; 49(1): 163-7.

5. Tian M, Ihmels H, Benner K. Selective detection of Hg2+ in the microenvironment of double-stranded DNA with an intercalator crown-ether conjugate. Chem Commun (Camb). 2010 Aug; 46(31): 5719-21.

6. McPhee MM, Kerwin SM. Synthesis, DNA cleavage and cytotoxicity of a series of bis (propargylic) sulfone crown ethers. Bioorg Med Chem. 2001 Nov; 9(11): 2809-18.

7. Arenaz P, Bitticks L, Pannell KH, Garcia S. Genotoxic potential of crown ethers in mammalian cells: induction of sister-chromatid exchanges. Mutat Res. 1992 Aug; 280(2): 109-15.

8. Karawajew L, Glibin EN, Maleev VY, Czerwony G, Dorken B, Davies DB, et al. Role of crown-like side chains in the biological activity of substituted-phenoxazone drugs. Anticancer Drug Des. 2000 Oct; 15(5): 331-8.

9. Hahn FE, Langenhahn V, Lugger T, Pape T, Le Van D. Template synthesis of a coordinated tetracarbene ligand with crown ether topology. Angew Chem Int Ed Engl. 2005 Jun; 44(24): 3759-63.

10. Le Roux X, Sinoquet H, Vandame M. Spatial distribution of leaf dry weight per area and leaf nitrogen concentration in relation to local radiation regime within an isolated tree crown. Tree Physiol. 1999 Mar; 19(3): 181-8.

11. Van Unen DJ, Engbersen JF, Reinhoudt DN. Large acceleration of alpha-chymotrypsin-catalyzed dipeptide formation by 18-crown-6 in organic solvents. Biotechnol Bioeng. 1998 Sep; 59(5): 553-6.

12. Cai MY, Arenaz P. Antimutagenic effect of crown ethers on heavy metal-induced sister chromatid exchanges. Mutagenesis. 1998 Jan; 13(1): 27-32.

13. Naumowicz M, Petelska AD, Figaszewski ZA. The effect of the presence of crown ether on ion transport across the lipid bilayer. Cell Mol Biol Lett. 2003; 8(2): 383-9.

14. Ge Z, Hu J, Huang F, Liu S. Responsive supramolecular gels constructed by crown ether based molecular recognition. Angew Chem Int Ed Engl. 2009; 48(10): 1798-802.

15. Hui JK, Frischmann PD, Tso CH, Michal CA, Maclachlan MJ. Spontaneous hierarchical assembly of crown ether-like macrocycles into nanofibers and microfibers induced by alkali-metal and ammonium salts. Chemistry. 2010 Feb; 16(8): 2453-60.

16. Bjarnadottir U, Nielsen JE. Calculating pKa values in the cAMP-dependent protein kinase: the effect of conformational change and ligand binding. Protein Sci. 2010 Dec; 19(12): 2485-97.

17. Cassina P, Sellers J, Neill JD. Effect of cAMP on GnRH stimulated LH secretion from individual pituitary gonadotropes. Mol Cell Endocrinol. 1995 Oct; 114(1-2): 127-35.

18. Winters SJ, Ghooray D, Fujii Y, Moore JP Jr, Nevitt JR, Kakar SS. Transcriptional regulation of follistatin expression by GnRH in mouse gonadotroph cell lines: evidence for a role for cAMP signaling. Mol Cell Endocrinol. 2007 Jun; 271(1-2): 45-54.

19. Yoshida H, Paruthiyil S, Butler P, Weiner RI. Role of cAMP signaling in the mediation of dopamine-induced stimulation of GnRH secretion via D1 dopamine receptors in GT1-7 cells. Neuroendocrinology. 2004; 80(1): 2-10.

20. Eldar-Geva T, Liberty G, Chertin B, Fridmans A, Farkas A, Margalioth EJ, et al. Relationships between FSH, inhibin B, anti-Mullerian hormone, and testosterone during long-term treatment with the GnRH-agonist histrelin in patients with prostate cancer. Eur J Endocrinol. 2010 Jan; 162(1): 177-81.

21. Casper FW, Seufert RJ, Pollow K. Inverse correlation between baseline inhibin B and FSH after stimulation with GnRH: a study of serum levels of inhibin A and B, pro alpha-C and activin A in women with ovulatory disturbances before and after stimulation with GnRH. Eur J Endocrinol. 2000 Jul; 143(1): 77-84.

22. Gonzalez-Bulnes A, Santiago-Moreno J, Garcia-Garcia RM, Souza CJ, Lopez-Sebastian A, McNeilly AS. Effect of GnRH antagonist's treatment on gonadotrophin secretion, follicular development and inhibin a secretion in goats. Theriogenology. 2004 Apr; 61(5): 977-85.

23. Sehested A, Andersson AM, Muller J, Skakkebaek NE. Serum inhibin A and inhibin B in central precocious puberty before and during treatment with GnRH agonists. Horm Res. 2000; 54(2): 84-91.

Journal of Shahrekord University of Medical Sciences
(J Shahrekord Univ Med Sci) 2012 Feb, March; 13(6): 1-7.

Original article

The effect of sulfoxo-bilactam-21-crown -7 on spermatogenesis in immature Balb/c mice

Maleki M (PhD)[1]*, Parivar K (PhD)[2], Mohseni-Kouchesfahani H (PhD)[3], Shockravi A (PhD)[4], Piri M (PhD)[5]

[1]Biology Dept, Islamic Azad University, Sciences and Research Branch, Tabriz, Iran, [2]Biology Dept, Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran, Iran, [3]Biology Dept, Tarbiat Moallem University, Tehran, Iran, [4]Chemistry Dept, Tarbiat Moallem University, Tehran, Iran, [5]Biology Dept, Islamic Azad University, Ardabil, Iran.

Received: 27/Dec/2010 Revised: 5/May/2010 Accepted: 17/Apr/2011

Background and aims: Crown ethers are host molecules of metallic and nonmetallic ions. The capability of crown ether in the controling of cellular cycle and changing the activiti of some enzyme has been reported. In this study the effect of new crown ether (sulfoxo-bilactam-21-crown -7) on testis tissue and spermatogenesis has been investigated.

Methods: In this experimental study, 24 mice were allocated to three groups. Control group did not receive anything, while Sham-operated group received Tween 80 and experimental group received new crown ether (sulfoxo-bilactam-21-crown-7). LD_{50} of drug was considered as 40 mg/kg. Then dose of 20 mg/kg crown ether was injected intraperitoneally once every day for one week. Two weeks after the last injection, animals were anesthetized and dissected. Blood was collected intracardically for hormonal assay. The testis were extruded and then fixed for histological studies. Data were analyzed using one-way analysis of variance (ANOVA) followed by Tukey test.

Results: Intraperitoneal injection of sulfoxo-bilactam-21-crown-7 (20 mg/kg) did not show significant changes in the number of type A and B spermatogonia, primary spermatocytes and leydig cells in the experimental group compared to the control and Sham-operated groups. There was a significant increase in the level of testosterone ($P<0.001$) and a significant reduction was seen in the number of spermatids ($P<0.05$) and spermatozoa ($P<0.001$) in the experimental group compared to the control and Sham-operated groups.

Conclusion: The results indicate that sulfoxo-bilactam-21-crown-7 diminishes the reproductive system activity and might be useful as a substance for birth control process.

Keywords: **Balb/c mice, Crown ether, Spermatogenesis, Macrocycle**.

Cite this article as: Maleki M, Parivar K, Mohseni-Kouchesfahani H, Shockravi A, Piri M. [The effect of sulfoxo-bilactam-21-crown -7 on spermatogenesis in immature Balb/c mice. J Sharekord Univ Med Sci. 2012 Feb, March; 13(6): 1-7.]Persian

***Corresponding author:**

Biology Dept, Islamic Azad University, Sciences and Research Branch, RajaeeShahr, Zafaraneh, Tabriz, Iran, Tel: 00989144318522, E-mail:maleki.masoud@gmail.com