

تأثیر سم حشره کش متوکسی کلر بر تولید هورمون های گنادوتروپین در موش صحرائی نر بالغ

سعید رضایی زارچی^۱، صابر ایمانی^{۲*}، حکمت علیخانی مهرجردی^۱، بهرام حمیدی^۲، علی محمد زند^۲، غلامرضا اولاد^۳

^۱گروه زیست شناسی، دانشگاه پیام نور یزد، یزد، ایران؛ ^۲دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکزی، باشگاه پژوهشگران جوان، تهران،

ایران؛ ^۳گروه زیست شناسی، دانشگاه جامع امام حسین (ع)، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۹۰/۹/۷ اصلاح نهایی: ۹۱/۲/۲۵ تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۲۰

چکیده:

زمینه و هدف: حشره کش متوکسی کلر به طور وسیع بجای DDT مورد استفاده قرار می گیرد و یکی از معدود مواد شیمیایی است که از نظر سمیت بیولوژیکی مورد آزمایش قرار گرفته است. در مطالعه حاضر تاثیر احتمالی متوکسی کلر بر میزان هورمون های LH، FSH، تستوسترون و اسپرماتوژنز و نقش احتمالی آن در ناباروری جنس نر بررسی شد.

روش بررسی: در این مطالعه ی تجربی ۴۸ رت نژاد ویستار در شش گروه ۸ تایی در قالب گروه های مورد و شاهد تحت مطالعه قرار گرفتند. به گروه های مورد غلظت های متفاوت (۵، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ گرم در لیتر) از حشره کش متوکسی کلر برای هر روز تزریق شد. پس از ۱۵ روز نمونه های خونی از تمامی گروه ها گرفته شد و میزان این هورمون ها بررسی گردید. داده ها با کمک آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و وابسته تجزیه و تحلیل شدند و $P < 0/05$ از لحاظ آماری معنی دار گزارش شد.

یافته ها: تزریق غلظت های ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ گرم در لیتر متوکسی کلر باعث کاهش معنی داری در میزان FSH و تستوسترون شد ولی میزان LH تنها در گروه های ۵۰۰ و ۱۰۰۰ گرم در لیتر متوکسی کلر کاهش معنی داری نشان داد. بررسی های بافتی نشان داد میزان تراکم سلول های اسپرم در مرکز لوله های اسپرم ساز در گروه دریافت کننده غلظت ۱۰۰۰ گرم در لیتر نسبت به گروه شاهد کاهش قابل ملاحظه ای داشته است. نتیجه گیری: حشره کش متوکسی کلر با کاهش دادن غلظت پلاسمایی هورمون های LH، FSH و تستوسترون، وزن بدن، وزن بیضه ها و تراکم اسپرم می تواند اختلالات جنسی در افراد مذکر ایجاد نماید.

واژه های کلیدی: اسپرماتوژنز، تستوسترون، متوکسی کلر، DDT، LH، FSH.

مقدمه:

مقابله با آفت های گوناگون مورد استفاده قرار می گیرند. با توجه به سهم ۲۶ درصدی کشاورزی در اقتصاد کشور، مصرف این مواد شیمیایی نیز از میزان قابل توجهی برخوردار است. به طوری که در سال ۱۳۷۵ فروش سموم کشاورزی در کشور به ۱۵/۸ تن و در سال ۱۳۸۰ این میزان به ۲۷/۲ تن افزایش یافته است. این میزان مصرف بالای سموم کشاورزی سرانه مصرف ۱۴۶ کیلوگرم را رقم زده است که در مقایسه با سرانه مصرف

آلودگی محیط زیست از منابع گوناگون صورت می گیرد؛ طی پنجاه سال گذشته مقدار زیادی مواد شیمیایی توسط انسان وارد محیط زیست شده است و فقط تعداد اندکی از آنها از نظر سمیت و اثرات زیان آور بیولوژیکی مورد آزمایش قرار گرفته اند. بخشی از این ترکیبات شیمیایی که به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرند آفت کش ها، علف کش ها و سموم شیمیایی هستند که در بخش کشاورزی برای

*نویسنده مسئول: تهران- دانشگاه علوم پزشکی بقیه اله (عج)- مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی- تلفن: ۰۲۱-۵۲۱۶۱۳۳

E-mail: imani.saber@yahoo.com

روی سلول‌های انسانی متعددی به منظور کاهش اثرات سمی آنها مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات صورت گرفته نشان می‌دهد که متوکسی کلر سبب مهار فعالیت سیتوکروم P450 2B1 می‌شود، این سیتوکروم برای عملکرد برخی از آنزیم‌های دخیل در سنتز آندروژن‌ها از جمله دسمولاز و ۱۷ هیدروکسیلاز ضروری است. با کاهش فعالیت این سیتوکروم، فعالیت این آنزیم‌ها نیز کاهش می‌یابد که نتیجه این امر کاهش سنتز هورمون تستوسترون است. همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهد متوکسی کلر می‌تواند تأثیرات چندگانه‌ای را اعمال نماید، این تأثیرات چندگانه بر روی سیستم عصبی، فعالیت بعضی از آنزیم‌ها را تحت تأثیر قرار داده، کاهش سطح ترشح گنادوتروپین‌ها و هورمون‌هایی نظیر LH را موجب می‌گردد (۹-۶). در این تحقیق، با توجه به مطالعات کمی که در کشور در این زمینه، آن هم در موارد مشابه صورت گرفته است و نیز ایجاد پایه‌ای برای شروع تحقیقات بیشتر در سطح مولکولی و سلولی، تأثیر احتمالی متوکسی کلر و ددت به عنوان حشره‌کش‌های رایج مصرفی در کشور که از میزان مصرف بالایی نیز برخوردارند بر میزان تولید هورمون‌های LH، FSH، تستوسترون و اسپرما توژنز و نقش احتمالی آن در نابرابری جنس نر بررسی می‌شود.

روش بررسی:

در این مطالعه تجربی ۴۸ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد Wistar با میانگین وزن تقریبی 250 ± 10 گرم و سن متوسط حدود ۳ ماه انتخاب شدند. موش‌ها در قفس و در دمای محیطی و سیکل تاریکی و روشنایی (هر یک ۱۲ ساعت) به مدت ۳ شبانه روز نگهداری شدند تا آماده آزمایش گردند. در طول این مدت دسترسی به آب و مواد غذایی برای همه موش‌ها یکسان بود.

کیت Immuneradiometric Assay به منظور بررسی اثر متوکسی کلر بر میزان تولید سرمی هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون از شرکت

کشورهای عضو اتحادیه اروپا با ۷۰ کیلوگرم و آمریکا با ۸۰ کیلوگرم بسیار بالاست. با توجه به همبستگی نزدیکی که بین شیوع انواع مختلف سرطان‌های دستگاه گوارش و میزان مصرف سموم شیمیایی در استان‌های پرمصرف کشور از لحاظ مصرف این سموم وجود دارد، مطالعه‌ی بیشتر در زمینه اثرات این سموم شیمیایی ضروری به نظر می‌رسد (۱، ۲).

یک گروه مهم از سموم کشاورزی که کاربرد گسترده‌ای نیز دارند هیدروکربن‌های کلردار می‌باشند که به علت داشتن سمیت بالا برای حشرات و گیاهان کاربرد گسترده‌ای را به عنوان آفت‌کش پیدا کرده‌اند. پایداری بالای این ترکیبات سبب کندی تجزیه آن‌ها در طبیعت می‌گردد. این ترکیبات عموماً به شکل اختصاصی عمل نمی‌کنند، لذا انسان و سایر گروه‌های جانوری را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهند. از طرف دیگر به علت داشتن بنیان کربنی تمایل بالایی نسبت به تجمع در بافت‌های چربی دارند (۵-۳). هیدروکربن‌های کلردار شامل ددت (DDT) و آنالوگ‌های آن نظیر متوکسی کلر (Methoxychlor)، گامکسان (Gameksan)، سیکلودین‌ها (Cyclodienes) نظیر دی آلدترین (Dieldrin)، پلی‌کلروپن‌ها (Polychloroprene) و توکسافن (Toxaphene) می‌باشد.

به علت قدرت آلوده‌کنندگی بالا، تجمع در بافت‌های چربی و مقاوم شدن حشرات در برابر ددت، ترکیبات دیگری که از نظر اندازه و شکل مشابه این آفت‌کش بودند، جایگزین آن شدند. ترکیب جایگزین DDT در سال ۱۹۴۵ با نام تجاری متوکسی کلر (Methoxychlor) و مارلیت روانه بازار گردید. ترکیب یاد شده تا حد قابل قبولی از نظر زیستی تخریب‌پذیر بوده و به جای تجمع در بافت‌ها دفع می‌گردد. این ترکیب یکی از آنالوگ‌های مهم ددت به شمار می‌رود و در مقایسه با آن اثر بیشتری بر روی حشرات داشته و خاصیت تجمی آن در بافت چربی و شیر کمتر از ددت است (۵).

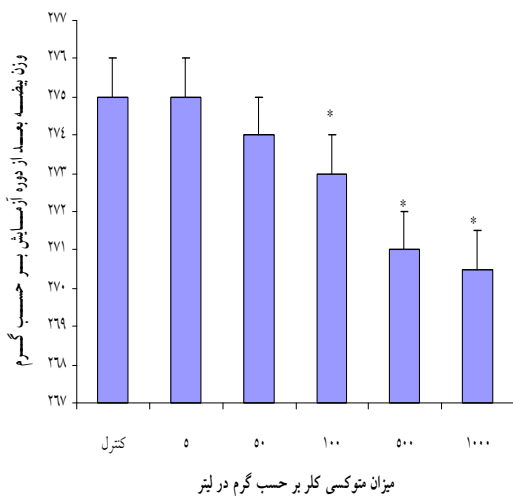
مکانیسم تأثیر این خانواده از حشره‌کش‌ها بر

به دست با میکروسکوپ نوری مدل Olympus H504/0113 مجهز به دوربین دیجیتال بررسی شدند و عکسبرداری از آنها صورت گرفت. به منظور تجزیه و تحلیل داده ها از آزمون های آماری آنالیز واریانس یک طرفه، LSD و Paired t-test استفاده گردید و مقدار $P < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها:

بررسی تاثیر غلظت های متفاوت ماده متوکسی کلر بر وزن بدن نشان می دهد که میانگین وزن بدن در گروه های دریافت کننده مقادیر مختلف ماده متوکسی کلر در غلظت های ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ گرم در لیتر کاهش معنی داری ($P < 0.05$) نسبت به گروه کنترل داشته است (نمودار شماره ۱).

اثر غلظت های متفاوت ماده متوکسی کلر بر وزن بیضه ها در تصویر شماره ۲ نشان داده شده است. همان گونه که در این تصویر مشخص است، میانگین وزن بیضه ها در گروه های دریافت کننده مقادیر



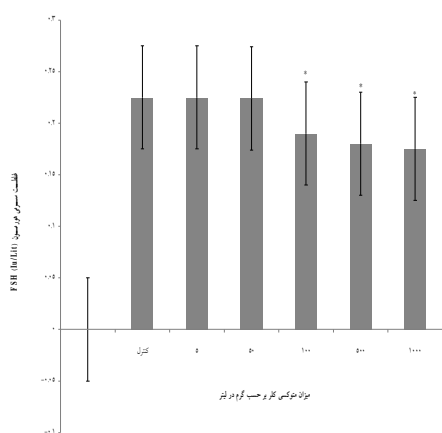
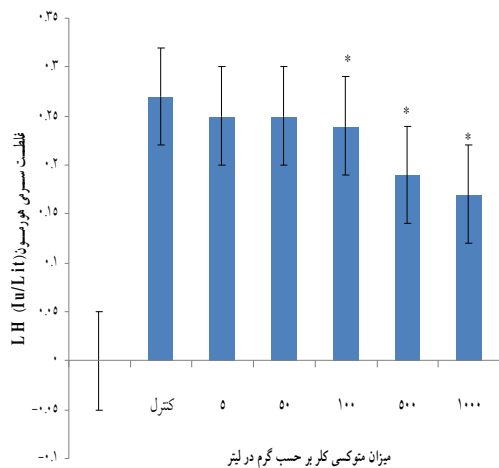
نمودار شماره ۱: مقایسه میانگین وزن بدن به دنبال دریافت مقادیر مختلف متوکسی کلر با گروه شاهد. مقادیر به صورت میانگین \pm خطای معیار می باشند. * اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) بین گروه های شاهد و مورد است، واحد غلظت متوکسی کلر گرم بر لیتر می باشد.

Diagnostic Systems Laboratories آمریکا خریداری شد. برای بررسی آپتوز سلول های زاینده نیز از کیت تشخیصی Klenow Frag EL DNA Fragmentation که از شرکت Oncogen آمریکا خریداری شده بود، استفاده گردید.

در این تحقیق موش ها در قالب شش گروه هشت تایی شامل یک گروه هشت تایی شاهد و پنج گروه هشت تایی مورد تقسیم گردیدند. با توجه به شرایط سنی، تغذیه و نگهداری یکسان موش ها تفاوتی بین موش های دسته بندی شده قبل از آزمایش وجود نداشت و انتخاب انجام شده با توجه به یکسان بودن موش ها تصادفی انجام شد. به گروه های مورد پنج تایی به ترتیب متوکسی کلر با غلظت ۵، ۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰، ۵۰۰۰ و ۱۰۰۰۰ گرم در لیتر (حاصل از بررسی مقالات مشابه) تزریق گردید و به گروه شاهد هیچ نوعی تزریقی از متوکسی کلر انجام نشد. شرایط محیطی و میزان علایم حیاتی موش ها در دوره های ۱ روزه بررسی شد و هر گونه تغییر احتمالی ثبت گردید.

۵ روز بعد از تزریق وزن موش ها و نیز وزن بیضه های راست و چپ در هر دو گروه با استفاده از ترازوی دیجیتال مدل Sartorius AY5101 وزن شدند. همچنین به منظور اندازه گیری میزان سرمی هورمون های LH، FSH و تستوسترون، ۵ سی سی خون از موش ها گرفته شد و با استفاده از کیت مربوطه اندازه گیری ها صورت گرفت. این آزمایش برای بررسی میزان ترشح هر هورمون سه مرتبه تکرار شد.

به منظور تعیین اثر متوکسی کلر بر میزان تراکم سلول های اسپرم در مرکز لوله های اسپرم ساز مقاطع بافتی با ضخامت تقریباً ۵/۰ میکرومتری با دستگاه نمونه برداری Microm HM 325 از گروه مورد دریافت کننده دوز ۱۰۰۰ گرم در لیتر (بالا ترین دوز) و گروه شاهد تهیه گردید. از هر ۱۶ نمونه (دو گروه هشت تایی) برش های لازم تهیه شد و بعد از مراحل تثبیت از هر نمونه ۳ برش مناسب برای رنگ آمیزی انتخاب گردید. در نهایت برش های بافتی انتخاب شده با استفاده از روش هماتوکسین اتوزین رنگ آمیزی شد. نمونه های مناسب



نمودار شماره ۳: مقایسه غلظت سرمی هورمون LH و FSH به دنبال دریافت مقادیر مختلف متوکسی کلر با گروه شاهد.

مقادیر به صورت "میانگین \pm خطای معیار" می باشند. * اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) بین گروه‌های شاهد و مورد است.

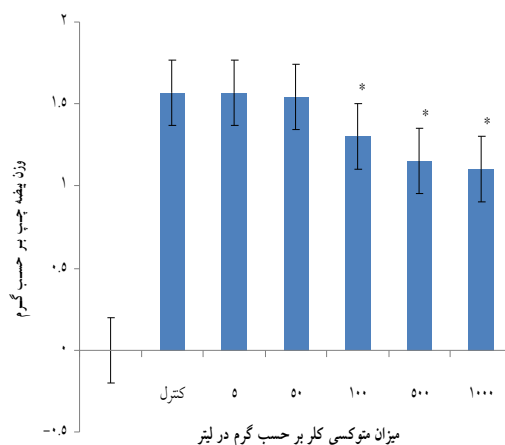
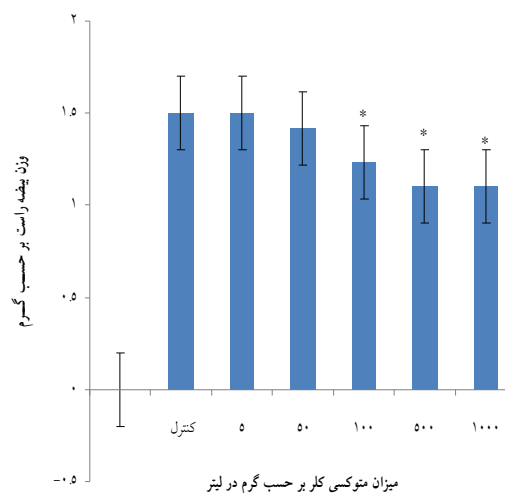
لیتر، کاهش معنی داری در غلظت این هورمون‌ها نسبت به گروه شاهد مشاهده می شود ($P < 0.05$) و در دیگر غلظت‌ها این تفاوت معنی دار نیست ($P > 0.05$) (نمودار شماره ۴).

همچنین از مقایسه این دو نمودار می توان نتیجه گرفت که کاهش غلظت سرمی هورمون LH کمی بیشتر از هورمون FSH می باشد.

بررسی اثر مقادیر مختلف ماده متوکسی کلر بر غلظت هورمون تستوسترون نشان می دهد که در

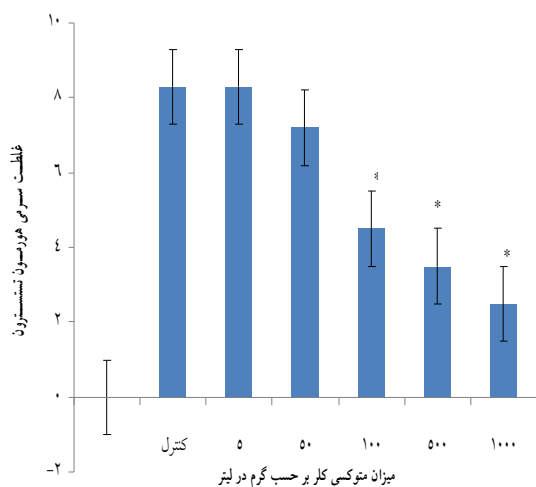
مختلف متوکسی کلر در غلظت‌های ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ گرم در لیتر کاهش معنی داری نسبت به گروه کنترل نشان می دهد ($P < 0.05$). مقایسه دو نمودار اختلاف قابل ملاحظه‌ای را در این مورد در بیضه‌های راست و چپ نشان نمی دهد.

بررسی تاثیر غلظت‌های مختلف ماده متوکسی کلر بر مقادیر سرمی هورمون های LH و FSH نشان داد که در غلظت‌های ۵۰۰ و ۱۰۰۰ گرم در



نمودار شماره ۲: مقایسه میانگین وزن بیضه راست و چپ به دنبال دریافت مقادیر مختلف متوکسی کلر با گروه شاهد.

مقادیر نشان دهنده "میانگین \pm خطای معیار" می باشد، مقادیر به صورت میانگین \pm خطای معیار می باشند. * اختلاف معنی دار ($P < 0.05$) بین گروه‌های شاهد و مورد است.



نمودار شماره ۴: مقایسه غلظت سرمی هورمون تستوسترون به دنبال دریافت مقادیر مختلف متوکسی کلر با گروه شاهد.

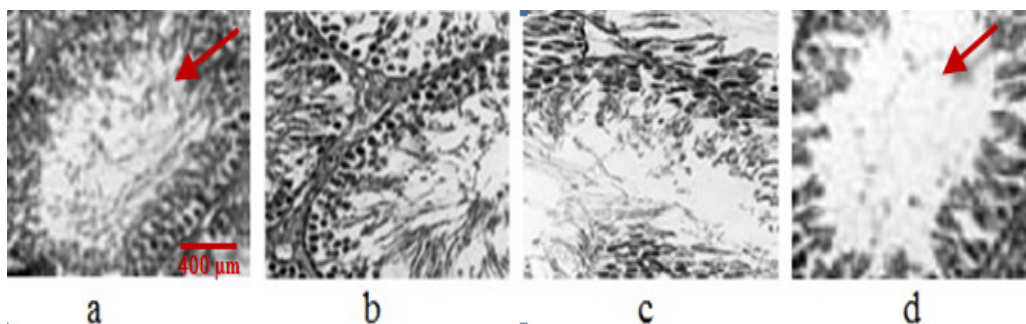
مقادیر به صورت "میانگین ± خطای معیار" می باشند.

* اختلاف معنی دار ($P < 0/05$) بین گروه های شاهد و مورد است.

مقادیر ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ گرم در لیتر بین گروه های مورد و شاهد کاهش معنی داری دیده می شود ($P < 0/05$). این کاهش در مقادیر دیگر معنی دار نمی باشد ($P > 0/05$) (نمودار شماره ۴). نتایج نشان دهنده کاهش بیشتر غلظت تستوسترون نسبت به دو هورمون LH و FSH است.

بررسی برش های بافتی نشان می دهد که میزان تراکم سلول های اسپرم در مرکز لوله های اسپرم ساز در گروه های مورد (برای غلظت ۱۰۰۰ گرم در لیتر) نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است (تصویر شماره ۱).

لازم به ذکر است که کاهش تراکم سلول های اسپرم در مرکز لوله های اسپرم ساز در غلظت های پایین تر از ۱۰۰۰ گرم در لیتر نیز مشاهده می شود. با این حال، این کاهش به میزانی نیست که بتوان با استفاده از میکروسکوپ نوری آن را به طور واضح نشان داد بلکه این امر نیازمند بررسی با میکروسکوپ الکترونی است (نتایج نشان داده نشده است).



تصویر شماره ۱: تراکم سلول های اسپرم در مرکز لوله های اسپرم ساز (نوک فلش) در گروه شاهد (a و b) نسبت به گروه مورد با غلظت ۱۰۰۰ گرم در لیتر (c و d).

بحث:

می گیرد. در موش های صحرایی اکثر نورون های ترشح کننده GnRH در نواحی جلویی هسته های پیش بصری فوق کیاسمایی و نواحی سپتال تمرکز یافته اند. این مطالعه نشان داد که متوکسی کلر سبب کاهش در وزن بیضه های راست و چپ نمونه های مورد

سیستم عصبی مرکزی، دستگاه تولید مثلی در هر دو جنس نر و ماده را هدایت و کنترل می نماید. این عمل از طریق ترشح هورمون دکاپتیدی به نام هورمون آزاد کننده گنادوتروپین (GnRH) به داخل سیستم گردش خون باب هیپوفیز-هیپوتالاموس صورت

مطالعه شده است، کاهش وزن بیضه‌ها احتمالاً مربوط به اثرات آنتی‌آندروژنی متوکسی کلر است که متعاقباً کاهش تستوسترون را نیز در بردارد (۱۰-۱۳).

کاهش تستوسترون مرتبط با اثرات آنتی‌آندروژنی (۱۴-۱۶) و همچنین اثرات استروژنی متوکسی کلر (MTX) است (۱۷). این امر از طریق کاهش سنتز پروتئین‌ها و افزایش هورمون T_3 ، سبب القای فرآیندهای لیپولیزی و پروتئولیزی می‌گردد که در نهایت کاهش وزن بیضه‌ها را به دنبال دارد. برخی مطالعات نشان داده‌اند که بسیاری از حشره‌کش‌ها کاهش وزن بیضه‌ها در موش صحرائی را موجب می‌شوند که نتایج این مقاله نیز تأیید کننده این امر است (۱۸-۲۰).

به نظر می‌رسد حشره‌کش‌های کلردار نظیر متوکسی کلر علاوه بر تأثیر گذاری بر سیستم عصبی با بسیاری از پروتئین‌ها و آنزیم‌های بدن نیز بر هم‌کنش‌هایی را ایجاد می‌نمایند. به عنوان مثال با کاستن از فعالیت آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز کاهش وزن بیضه‌ها، کیسه منی و مجاری اپی دیدیم را موجب می‌شوند. هورمون تستوسترون توسط آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز به ۵-آلفا دی-هیدروتستوسترون (DHT) تبدیل می‌شود. تستوسترون و DHT به گیرنده‌های درون سیتوپلاسمی متصل شده و مجموعه حاصله با اتصال به جایگاه‌های ویژه در هسته سلول با نسخه برداری از برخی ژن‌ها افزایش ساخت پروتئین را موجب می‌گردد (۲۱-۲۳). کاهش تولید پروتئین‌ها و نیز افزایش فرآیند لیپولیز، کاهش وزن بیضه‌ها را به دنبال خواهد داشت که کاملاً مورد انتظار است.

نتایج سایر تحقیقات انجام شده در مورد هورمون LH نشان می‌دهد که با کاهش تستوسترون ناشی از متوکسی کلر، غلظت هورمون LH از طریق مکانیسم فیدبک منفی بالا می‌رود، اما مطالعه انجام شده نشان می‌دهد تأثیرات چندگانه متوکسی کلر بر روی سیستم عصبی، همچنین فعالیت بعضی از آنزیم‌ها کاهش گنادوتروپین‌هایی نظیر LH را به همراه دارد و به

این ترتیب اثر تعدیلی خود را اعمال می‌نماید (۹-۶). اثر مهارى MTX بر ترشح LH در این مطالعه با خصوصیات استروژنی این حشره‌کش در ارتباط است (۱۰، ۱۶، ۲۴، ۲۵، ۲۶). سطوح طبیعی استروژن باعث کاهش آزاد سازی LH می‌گردد (۲۹-۲۷). افزایش محتوای سروتونینی در هیپوتالاموس قدامی می‌تواند در اثرات مهارى MTX در ترشح LH دخیل باشد چرا که سلول‌های هیپوتالاموسی آزاد کننده سروتونین سبب مهار ترشح GnRH می‌گردند (۳۰). با این حال سطوح کاهش یافته LH پلاسمایی مشاهده شده در موش‌های بالغ در معرض قرار گرفته با MTX، به افزایش محتوای نور اپی نفرینی در سطح هیپوتالاموسی وابسته نیست (۳۱). این اثر می‌تواند در ارتباط متقابل با تغییرات مشاهده شده در سوخت و ساز و محتوای سروتونینی هیپوتالاموس قدامی باشد و یا توسط سایر انتقال دهنده‌های عصبی (دوپامین، GABA، POE، Ach) که در این تحقیق مورد مطالعه قرار نگرفته است، صورت گیرد. اثر مهارى بر LH می‌تواند با در نظر گرفتن افزایش غلظت دوپامین در هیپوتالاموس قدامی توضیح داده شود (۱۶، ۳۲). این کاتکول آمین، آزاد سازی GnRH در سطح هیپوتالاموس را مهار می‌کند (۳۳، ۳۴). علاوه بر این اثر مهارى مشاهده شده می‌تواند با اثر تحریک کننده آفت‌کش در آزاد سازی پرولاکتین نیز مرتبط باشد (۱۶، ۳۲، ۳۵).

با توجه به تغییرات غلظت هورمون FSH در گروه‌های تیمار شده با متوکسی کلر نسبت به گروه شاهد می‌توان گفت که متوکسی کلر با تأثیر بر سیستم عصبی مرکزی، کاهش GnRH هیپوتالاموسی را موجب می‌گردد. به دنبال کاهش این هورمون متعاقباً سطح پلاسمایی FSH نیز کاهش می‌یابد. همچنین به احتمال زیاد کاهش و تغییر در غلظت هورمون FSH به وسیله متوکسی کلر با تأثیر این ماده بر تولید هورمون‌های اینهیبین (Inhibin)، اکتیوین (Ectoine) و فولیستاتین (Follistatin) که نقش تنظیم‌کنندگی مرکزی در تولید GnRH را دارند، مرتبط است (۶، ۷).

شیمیایی وابستگی مستقیم به سطح دوز مورد استفاده آنها دارد. به گونه ای که با افزایش دوز سم، شدت اثرات آن افزایش می یابد، لذا به نظر می رسد اگر این گونه سموم به مدت طولانی وارد بدن شوند، ممکن است علاوه بر آسیب به دستگاه های مختلف بدن بر سیستم تناسلی نیز تاثیر بگذارند.

نتیجه گیری:

با توجه به نتایج حاصل از این تحقیق می توان نتیجه گیری نمود که حشره کش متوکسی کلر باعث کاهش غلظت پلاسمایی هورمون LH، FSH و تستوسترون، وزن بدن، وزن بیضه ها و تراکم اسپرم می شود و می تواند اختلالات جنسی در افراد مذکر ایجاد نماید.

تشکر و قدردانی:

نویسندگان این مقاله از مرکز تحقیقات آسیب های شیمیایی و مرکز نانوفناوری استان یزد به خاطر حمایت های مالی از این پروژه تشکر کرده و تمام کاستی های این مقاله را قبول می نمایند.

نتایج به دست آمده در بررسی تاثیر متوکسی کلر بر غلظت هورمون تستوسترون نشان می دهد که متوکسی کلر کاهش معنی داری را در غلظت این هورمون ایجاد می نماید. این امر می تواند ناشی از اثر این ماده بر فعالیت آنزیم ۵-آلفا هیدروکورتاز باشد. چرا که کاهش فعالیت این آنزیم سبب کاهش غلظت پلاسمایی هورمون دی هیدروتستوسترون، شکل فعال تستوسترون، در بافت ها می گردد. علاوه بر این، متوکسی کلر می تواند کاهش حساسیت بافت ها به هورمون های آندروژنی و همچنین کاهش فعالیت هورمون های آندروژنی نظیر تستوسترون را از طریق مهار آنزیم های آروماتاز و ۵-آلفا هیدروکورتاز موجب گردد (۸). همچنین با توجه به نتایج حاصل از بررسی بافت بیضه، میزان تراکم اسپرم در گروه های تیمار شده با متوکسی کلر نسبت به گروه شاهد کاهش یافت. به نظر می رسد متوکسی کلر از طریق مهار واکنش های آکروزومی القاء شده توسط پروژسترون، کاهش تراکم اسپرم را ایجاد می نماید. همچنین احتمال می رود این ماده از طریق اثرات استروژنیک نیز بتواند میزان تولید اسپرم در جنس نر را تحت تاثیر قرار دهد (۳۶). نتایج مطالعه حاضر نشان می دهد که عملکرد سموم

منابع:

1. Smith Andrew G. Chlorinated hydrocarbon insecticides. In: Wayland J, Hayes Jr, Edward R, Laws Jr. Handbook of Pesticide Toxicology. Classes of Pesticides. NY: Academic Press Inc. 1991; 3.
2. US. EPA Health Advisory Summaries. Methoxychlor. Office of Water. 1989.
3. Howard, Philip H. Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. 3rd ed. Chelsea: Lewis.
4. US. EPA Health Advisories for 16 Pesticides. Office of Drinking Water. 1987.
5. Von Oettingen WF. The halogenated hydrocarbons, toxicity and potential dangers. United States: Health Service Bull.
6. Khan UA, Aslam M, Saeed SA. Effect of beta adrenergic antagonist on the production of testosterone by rat's Leydig cells. J Ayub Med Coll Abbottabad. 2004; 16(4): 26-8.
7. Khorasani AM, Cheung CY. Cholesterol inhibitory effects on human sperm-induced acrosome reaction. J Andrology. 2000; 21: 586-94.
8. Malini T, Vanithakumari G. Comparative study of the effects of beta-sitosterol, estradiol and progesterone on selected biochemical parameters of the uterus of ovariectomised rats. J Ethnopharmacol. 1992 Feb; 36(1): 51-5.

9. Malini T, Vanithakumari G. Effect of beta-sitosterol on uterine biochemistry: a comparative study with estradiol and progesterone. *Biochemistry and Molecular Biology International*. 1993; 31(4): 659.
10. Gray LE, Ostby J, Ferrell J, Rehnberg G, Linder R, Cooper R, et al. A dose-response analysis of methoxychlor-induced alterations of reproductive development and function in the rat. *Fundamental and Applied Toxicology*. 1989; 12(1): 92-108.
11. Muroso EP, Derk RC. The effects of the reported active metabolite of methoxychlor, 2,2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane, on testosterone formation by cultured Leydig cells from young adult rats. *Reprod Toxicol*. 2004 Nov; 19(1): 135-46.
12. Muroso EP, Derk RC. The reported active metabolite of methoxychlor, 2, 2-bis(p-hydroxyphenyl)-1,1,1-trichloroethane, inhibits testosterone formation by cultured Leydig cells from neonatal rats. *Reprod Toxicol*. 2005 Nov-Dec; 20(4): 503-13.
13. Lafuente A, Cabaleiro T, Caride A, Esquifino A. Toxic effects of methoxychlor administered subcutaneously on the hypothalamic-pituitary-testicular axis in adult rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2008; 46(5): 1570-5.
14. Kelce WR., Stone CR., Laws SC, Gray LE, Kempainen JA., Wilson, E.M., Persistent DDT metabolite p,p'DDE is a potent androgen receptor antagonist. *Nature*. 1995 Jun; 375(6532): 581-5.
15. Maness SC, McDonnell DP, Gaido KW. Inhibition of androgen receptor-dependent transcriptional activity by DDT isomers and methoxychlor in HepG2 human hepatoma cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1998 Jul; 151(1): 135-42.
16. Lafuente A, Marquez N, Pousada Y, Pazo D, Esquifino A. Possible estrogenic and/or antiandrogenic effects of methoxychlor on prolactin release in male rats. *Arch Toxicol*. 2000 Jul; 74(4-5): 270-5.
17. Goldman J, Cooper R, Rehnberg G, Hein J, McElroy W, Gray L. Effects of low subchronic doses of methoxychlor on the rat hypothalamic-pituitary reproductive axis. *Toxicol Appl Pharmacol*. 1986 Dec; 86(3): 474-83.
18. Sugano M, Morioka H, Ikeda I. A comparison of hypocholesterolemic activity of beta-sitosterol and beta-sitostanol in rats. *J Nutr*. 1977 Nov; 107(11): 2011-9.
19. Malini T, Vanithakumari G. Rat toxicity studies with beta-sitosterol. *J Ethnopharmacol*. 1990 Feb; 28(2): 221-34.
20. Malini T, Vanithakumari G. Ethnopharmacol. Antifertility effects of beta-sitosterol in male albino rats. *J Ethnopharmacol*. 1991; 35(2): 149-53.
21. Shelby MD, Newbold RR, Tully DB, Chae K, Davis VL. Assessing environmental chemicals for estrogenicity using a combination of in vitro and in vivo assays. *Environ Health Perspect*. 1996 Dec; 104(12): 1296-300.
22. Registry of Toxic Effects of Chemical Substances, U. S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control. National Institute for Occupational Safety and Health. 1985-86.
23. Wilt TJ, MacDonald R, Ishani A. Beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review. *BJU Int*. 1999 Jun; 83(9): 976-83.
24. Cummings AM. Methoxychlor as a model for environmental estrogens. *Crit Rev Toxicol*. 1997 Jul; 27(4):367-79.
25. Laws SC, Carey SA, Ferrell JM, Bodman GJ, Cooper RL. Estrogenic activity of octylphenol, nonylphenol, bisphenol A and methoxychlor in rats. *Toxicol Sci*. 2000 Mar; 54(1): 154-67.
26. Takagi H, Shibutani M, Lee KY, Masutomi N, Fujita H, Inoue K, Mitsumori K, Hirose M. Impact of maternal dietary exposure to endocrine-acting chemicals on progesterone receptor expression in microdissected hypothalamic medial preoptic areas of rat offspring. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2005 Oct; 208(2): 127-36.

27. Lewis CE, Fink G, Dow RC, Morris JF. Hyperprolactinemia induced by pituitary isografts suppresses the priming effect of LH-releasing hormone in normal and hypogonadal mice. *Neuroendocrinology*. 1986; 43(5): 584-9.
28. Finkelstein JS, O'Dea LS, Whitcomb RW, Crowley WF Jr. Sex steroid control of gonadotropin secretion in the human male. II. Effects of estradiol administration in normal and gonadotropin-releasing hormone-deficient men. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991 Sep; 73(3): 621-8.
29. Lindzey J, Wetsel WC, Couse JF, Stoker T, Cooper R, Korach KS. Effects of castration and chronic steroid treatments on hypothalamic gonadotropin-releasing hormone content and pituitary gonadotropins in male wild-type and estrogen receptor-alpha knockout mice. *Endocrinology*. 1998 Oct; 139(10): 4092-101.
30. Rasmussen DD, Jacobs W, Kissinger PT, Malven PV. Plasma luteinizing hormone in ovariectomized rats following pharmacologic manipulation of endogenous brain serotonin. *Brain Res*. 1981 Dec; 229(1): 230-5.
31. Gallo RV. Further studies on norepinephrine-induced suppression of pulsatile luteinizing hormone release in ovariectomized rats. *Neuroendocrinology*. 1984 Aug; 39(2): 120-5.
32. Lafuente A, Cabaleiro T, Cano P, Esquifino AI. Toxic effects of methoxychlor on the episodic prolactin secretory pattern: possible mediated effects of nitric oxide production. *J Circadian Rhythms*. 2006 Mar; 4: 3.
33. Sarkar DK, Smith GC, Fink G. Effect of manipulating central catecholamines on puberty and the surge of luteinizing hormone and gonadotropin releasing hormone induced by pregnant mare serum gonadotropin in female rats. *Brain Res*. 1981 Jun; 213(2): 335-49.
34. Bertrand F, Viguíe C, Picard S, Malpoux B. Median eminence dopaminergic activation is critical for the early long-day inhibition of luteinizing hormone secretion in the ewe. *Endocrinology*. 1998 Dec; 139(12): 5094-102.
35. Lafuente A, González-Carracedo A, Romero A, Esquifino AI. Methoxychlor modifies the ultradian secretory pattern of prolactin and affects its TRH response. *Med Sci Monit*. 2003 May; 9(5): PI37-42.
36. Gray LE Jr, Ostby J, Cooper RL, Kelce WR. The estrogenic and antiandrogenic pesticide methoxychlor alters the reproductive tract and behavior without affecting pituitary size or LH and prolactin secretion in male rats. *Toxicol Ind Health*. 1999 Jan-Mar; 15(1-2): 37-47.

Effect of insecticide poisoning of methoxychlor on the production of gonadotropin hormones in adult male rats

Rezaei-Zarchi S (PhD)¹, Imani S (PhD student)^{2*}, Alikhani-Mehrjerdi H (PhD)¹, Hamidi B (MSc)³, Zand AM (PhD Student)³, Olad GR (PhD)³

¹Biology Dept., Payame Noor University, Yazd, I.R. Iran; ² Young Researchers club, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R. Iran; ³Biology Dept., Imam Hossein University, Tehran, I.R. Iran.

Received: 27/Nov/2011 Revised: 14/May/2012 Accepted: 9/Jul/2012

Background and aims: Methoxychlor pesticide is widely used to replace DDT. In this study, the possible effect of Methoxychlor was investigated on the hormone level of LH, FSH, testosterone, spermatogenesis and its possible role in male infertility.

Methods: In this experimental study, 48 Wistar male rats were studied in six groups of 8. Different concentrations of the substance were injected in the experimental groups, i.e. 5, 50, 100, 500 and 1000 grams per liter per day. After 15 days, blood samples were taken and the levels of the hormone were checked. Normal distribution and statistical evaluation of data respectively was performed using ANOVA one-way analysis of variance and Paired t-test. P less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results: Results showed a significant decrease in the amount of FSH and testosterone concentrations in the experimental group injected 100, 500 and 1000 grams per liter Methoxychlor, but LH levels in groups of 500 and 1000 grams per liter Methoxychlor showed a significant decrease. Due to chlorine in the group 1000 mg per liter. The density of sperm cells in the center of the spermatogenesis tube in the experimental group which received 1000mg/lit methoxychlor decreased compared to the control group.s

Conclusion: Methoxychlor causes male sexual imbalances by changing in LH, FSH hormones concentrations, sperm condense, body and testes weight.

Keywords: Methoxychlor, DDT, LH, FSH, Testosterone, Spermatogenes.

Cite this article as: Rezaei-Zarchi S, Imani S, Alikhani-Mehrjerdi H, Hamidi B, Zand AM, Olad GR. Effect of insecticide poisoning of methoxychlor on the production of gonadotropin hormones in adult male rats. J Sharekord Univ Med Sci. 2013 Feb, March; 14(6): 10-19.

***Corresponding author:**

Poison Pathology Research Center, Bageyatallah University of Medical Sciences, Tehran I.R. Iran.
Tel: 0098215216133, E-mail: Imani.saber@yahoo.com