# ارزیابی اثرات ضد باروری دو استر هیدروپیریدین در موش صحرایی نر

محسن وثوقی[۱]
حمیدرضا صادقی پور رودسری[۲*]
محسن امینی[۳]
سیروس سیمی[۴]

۱- گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲-گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۳-گروه شیمی دارویی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۴-دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نشانی: گروه فیزیولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
تلفن: ۶۶۴۱۹۴۸۴
پست الکترونیک:a1006@sina.tums.ac.ir*

## چکیده

***زمینه و هدف***: فعالیت ضد باروری مردانه گوسیپول (ماده فعال غوزه پنبه دانه)، ایده تکوین و عرضه دارو با فعالیت ضد باروری مردانه را مطرح نمود. در این مطالعه اثرات ضد باروری دو مشتق ایزوپروپیل و ایزوبوتیل دی هیدروپیریدین که از طرفی مشابه کلرامفنیکل و همچنین مشتقات دی هیدروپیریدینی است مورد بررسی و ارزیابی قرار دادیم.

***روش بررسی***: تجویز مشتقات ایزوبوتیل و ایزوپروپیل روزانه بصورت تزریق زیر جلدی به مقدار **۱۰mg/kg/day** به موشهای صحرایی نر انجام شد. بعد از ۶۰ روز از اولین تزریق شاخص های باروری ارزیابی شد.

***یافته ها***: یافته ها با دو گروه کنترل و شاهد که به ترتیب سرم فیزیولوژی و پروپیلن گلیکول تزریقی دریافت کرده بودند مقایسه گردید. نتایج نشان داد که هر دو دارو اثرات مهاری بر سیستم تولید مثل موش صحرایی نردارند.

***نتیجه گیری***: اثر مهاری معنی دار مشتقات مورد نظر بر شاخص های فیزیولوژیک مؤید نظر قبلی ما در مورد مطلوب بودن فعالیت آنها جهت استفاده بعنوان ترکیب رهبر **(lead compound)** برای سنتز و تهیه ترکیبات جدیدتر با فعالیت ضد باروری مردانه می باشد.

***کلمات کلیدی***: دی هیدروپیریدین – فعالیت ضد باروری مردانه – موش صحرایی نر



[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

## مقدمه

رشد بی رویه جمعیت بویژه در کشورهای جهان سوم[۱] و مشکلات ناشی از آن از جمله : مسایل فرهنگی، اجتماعی، سیاسی و محدودیت منابع طبیعی و مسکن سبب برنامه‌ریزی کشورها برای کنترل گسترده جمعیت گردیده است. تکوین و عرضه قرص های ضد بارووری خوراکی Oral Contraceptive Pills(OCP) منجر به تحول چشمگیری در برنامه ریزی هوشمندانه خانواده ها جهت کنترل جمعیت گردید.

گرچه امروزه روش های دیگری از قبیل استفاده از وسیله داخل رحمی (Intra Uterine Device (IUD، بستن لوله های رحمی در زنان و استفاده از کاندوم و وازکتومی در آقایان مورد استفاده می باشند. ولی مسئولیت محوری جلوگیری از باروری بطور عمده بر عهده خانمها است و نقش آقایان، در این زمینه کمرنگ می باشد.[۱] لذا به نظر می رسد که برنامه ریزی برای قبول مسئولیت بیشتر برای آقایان بی مورد نباشد.[۱]

محدودیت گزینه های کاربردی جلوگیری در آقایان، به تدریج توجه دانشمندان را معطوف به تحقیقات و بررسی مشتقات مختلف با فعالیت مهاری بر شاخص های باروری نمود. بررسی بالینی گوسیپول ماده مؤثره غوزه پنبه دانه در چین و مشتقات۲و۴ دی آمینوپیریمیدین ها، نیتروفورانها و برخی مشتقات دیگر از این جمله می باشند.

تحقیقات انجام شده نشان می دهد که داروهای Nimodipine, Amlodipine, Nifedipine که از ترکیبات دی هیدروپیریدن هستند دارای فعالیت ضد باروری مردانه قابل قبولی می باشند.[۱-۶] در این پژوهش ما با تغییر بر روی ساختمان دی هیدروپیریدین ترکیبات مورد نظر را سنتز نموده و فعالیت ضد باروری آنها را مورد ارزیابی قرار دادیم.

## روش بررسی

این مطالعه از نوع مورد- شاهد می باشد. مشتقات مورد استفاده با نام عمومی ۴و۱- دی هیدرو ۲ و۶- دی متیل - ۴- (پارا- نیتروفنیل) ۵ و۳- پیریدین دی کربوکسیلیک اسید دی آلکیل استر هستند که در دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران سنتز و تهیه شده اند، و در این مقاله با نام های اختصاری ایزوبوتیل و ایزوپروپیل به آنها اشاره خواهد شد (شکل شماره۱). در این مطالعه مورد – شاهدی، تعداد ۵۴ سر موش صحرایی نر از نژاد Sprague dawley با وزن تقریبی ۳۰۰-۲۵۰ گرم از انستیتو پاستور ایران خریداری گردیدند، آنها را به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم و به شرح زیر مورد آزمایش قرار دادیم. قابل ذکر است که نکات اخلاقی مورد نظر دانشگاه در مورد نگهداری و کار با حیوانات رعایت گردیده است. تعداد دوازده موش در هر یک از گروههای اول و دوم برای مدت ۶۰ روز به ترتیب تحت تاثیر زیر جلدی ml/kg ۱ سرم فیزیولوژی و پروپیلن گلیکول قرار گرفتند و همچنین تعداد ۱۵ موش در هر یک از گروههای سوم و چهارم به ترتیب تحت تاثیر زیر جلدی مقدار mg/kg ۱ استرایزوپروپیل برای گروه سوم و استرایزوبوتیل برای گروه چهارم که در حجمی معادل حجم حلال مورد استفاده در گروه دوم حل شده بودند قرار گرفتند.

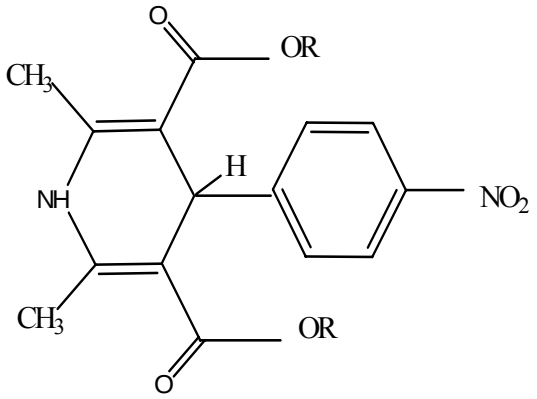
بعد از گذشت ۶۰ روز از اولین تزریق، از هر گروه ۹ سر موش را بوسیله گیوتین کشتیم و خون آنها را به طور جداگانه در لوله های آزمایش تمیز جهت اندازه گیری تستوسترون سرم، به روش رادیوایمینواسی (RIA) جمع آوری نمودیم. در ضمن پس از باز نمودن شکم حیوان شاخص های زیر را



[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

برای تعیین فعالیت های ضد باروری مورد بررسی و مطالعه قرار دادیم.

منظور از دی متیل حرکت پیش رونده اسپرم به طرف جلو بوده و تعیین نسبت اسپرمهای متحرک به غیر متحرک است و به صورت درصد بیان می شود. بدین ترتیب تعداد اسپرم های متحرک را به کل اسپرم های موجود در زیر میدان دید میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی ۴۰ محاسبه نمودیم. و این کار را برای چندین میدان دید تکرار کردیم، آنگاه میانگین نتایج را بدست آوردیم.[۷]




**شکل ۱- ساختمان کلی ترکیبات مورد آزمایش**

alkyl = iso-Propyl = iso-Butyl

1,4-dihydro-2,6-dimethyl-4-(p-nitrophenyl)-3,5 pyridine dicarboxylic acid dialkyl esters

اسپرم های زنده رنگ را جذب نمی کنند در حالی که اسپرم های مرده رنگ را جذب می کنند. پس از رنگ آمیزی گسترش های تهیه شده از اسپرم ها با رنگ ائوزین نگروزین، با میکروسکوپ نوری و بزرگ نمایی ۴۰ تعداد اسپرم هائیکه در زمان رنگ آمیزی زنده بودند، نسبت به کل اسپرم های موجود در میدان دید محاسبه و یادداشت گردید. این کار برای چند میدان دید تکرار شد و میانگین نتایج محاسبه گردید.[۸و۹]

برای تعیین مقدار ذخیره اسپرمی اپیدیدیم از مایع حاصل از هموژنیزه شدن اپیدیدیم، رقت یک صدم توسط سرم فیزیولوژی بدست آمد، سپس قطره ای از محلول رقیق شده بر روی لام نئوبار قرار گرفت و بوسیله میکروسکوپ نوری با بزرگ نمایی ۴۰ ، تعداد اسپرم ها شمارش گردید.[۱۰] برای این منظور از مایع حاصل از هموژنیزه شدن بیضه ها، رقت یک دهم بدست آمد و قطره ای از محلول حاصل بر روی لام نئوبار قرار داده شد. آنگاه به وسیله میکروسکوپ نوری و با بزرگ نمایی ۴۰ تعداد اسپرمها شمارش گردید. چون در موش صحرایی نر رشد اسپرماتوزوئیدها تقریبا" ۶/۳ روز در حین اسپرماتوژنز طول می کشد، بنابراین از تقسیم مقادیر اسپرم بدست آمده برای هر گرم، به ۶/۳ میزان تولید کل اسپرم برای یک روز بدست می آید.[۱۱و۱۲]

با توجه به این که وزن موش صحرایی یکی از شاخص های مهم در ارتباط با سلامتی حیوان است، بدین لحاظ جهت بررسی اثرات احتمالی داروهای مورد مصرف بر روندهای متابولیکی و یا ایجاد عارضه در سیستم های حیاتی حیوان، وزن موشهای هر گروه روزانه ثبت می شد.[۱۳و۱۴]

برای بررسی تغییرات وزن بیضه به وزن بدن Gonado Somatic Index (GSI) و نیز بررسی اثرات احتمالی داروها بر بیضه و محاسبه شاخص (GSI)، نسبت وزن دو بیضه حیوان به وزن کل بدن را در ۱۰۰ ضرب و محاسبه می کنیم.



[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

میزان تستوسترون سرمی(STC) بدست آمده از نمونه های خون حیوان با روش (RIA) اندازه گیری شد. برای بررسی میزان باروری از روش گزارش شده توسط ابرلاندر و همکاران (Oberlander et al) استفاده شد. که عبارت است از نسبت نقاط لانه گزینی جنین ها در رحم به کل تعداد جسم های زرد تخمدانی و به صورت درصد بیان می شود. برای انجام آزمایش جفت کردن (Mating test) هر موش نر را با سه موش ماده به مدت ۱۰ روز جفت کردیم تا شاخص باروری هر موش نر تعیین و ارزیابی شود.

همچنین یکی از بیضه ها را در فرمالین ۱۰٪ ثابت (fix) نمودیم تا برای مطالعات بافت شناسی مورد استفاده قرار گیرند. در این مورد از روشهای stereology برای مطالعه بافت سنجی استفاده شد تا شاخص هایی نظیر مساحت، محیط لوله سمینیفر، مساحت و محیط مقطع بیضه، قطر لوله سمینیفر، تعداد لوله سمینیفر در واحد میلی متر مربع در مقطع بیضه محاسبه گردید.

محاسبات آماری و تعیین اختلافات معنی دار بین گروه های مورد آزمایش با گروه کنترل و شاهد (Mean ±SEM) از طریق آزمون توکی (Tukey test) و روش One way ANOVA انجام گرفت.

## یافته‌ها

نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که اثر داروهای ایزوپروپیل و ایزوبوتیل بر میزان تحرک اسپرمها (Motility)، میزان درصد اسپرمهای زنده (Viability)، میزان ذخیره اپیدیدیم (ESR/g) و میزان باروری (Fertility) با $P<0.001$ (***) معنی دار می باشد، که شاخص تغییرات وزن بدن B.W.D و G.S.I به ترتیب برای مشتق ایزوپروپیل با $P<0.001$ و برای ایزوبوتیل برای $P<0.05$ معنی دار بود (جدول شماره ۱).

تولید روزانه اسپرم و محتوای تستوسترون سرمی برای مشتق ایزوبوتیل با $P<0.001$ معنی دار و برای ایزوپروپیل نتایج معنی داری نبود (جدول شماره ۱). بررسی های بافت سنجی حاکی است که تمام شاخص های بافت سنجی با $p<0.001$ در گروه ایزوبوتیل نسبت به گروههای کنترل شاهد و حتی گروه ایزوپروپیل معنی دار می باشد (جدول شماره ۲)



[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

**جدول ۱- اثر iso - Butyl و iso – Propyl بر شاخص های باروری موش صحرایی نر**

| ردیف | شاخص های باروری گروهها | Serum testosterone (ng/dl) | Fertility (%) | D.S.P/gr $\times 10^6$ | E.S.R/gr $\times 10^6$ | Sperm Viability (%) | Sperm motility (%) | G.S.I | Body weight differences (gr) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | نرمال سالین | Mean= ۱۷۶/۱۶۷ SEM=۲۲/۴ | Mean=۹۱/۶۶۷ SEM=۴ | Mean=۲/۵۲۵ SEM=۰/۱۲ | Mean=۸۰۳/۶۶۷ SEM=۵۸ | Mean=۹۶/۶۶ SEM=۰/۸۸۲ | Mean=۸۲/۰۸۳ SEM=۲/۹ | Mean=۰/۹۳ SEM=۰/۰۶ | Mean=۶۱/۶۶ SEM=۱۳/۷ |
| ۲ | Propyle neglycol | Mean=۱۷۱/۶۶ SEM=۱۷/۶۸ | Mean=۸۸/۱۳ SEM=۴/۲۷ | Mean=۲/۰۱۷ SEM=۰/۰۹۸ | Mean=۷۱۳/۶۶۷ SEM=۶۰ | Mean= ۹۴/۱۶۷ SEM=۱/۸۲ | Mean=۷۹/۵۸۷ SEM=۲/۵ | Mean=۰/۹۴۲ SEM=۰/۰۳ | Mean=۶۵ SEM=۱۶/۴۸ |
| | مقایسه گروههای ۱ و ۲ | N.S | N.S | N.S | N.S | N.S | N.S | N.S | N.S |
| ۳ | iso – Propyl | Mean=۱۴۵/۴ SEM=۳۰ | Mean=۳۳/۱۵ SEM=۱۱/۶۹ | Mean=۲/۱۴ SEM=۰/۱۱۸ | Mean=۴۶۱/۷۷۸ SEM=۸۶ | Mean= ۴۳/۳۵۱ SEM=۲/۹ | Mean=۵۵/۸۶۷ SEM=۲/۸ | Mean=۰/۷۹۲ SEM=۰/۰۲ | Mean= ۱۰۱/۵۵ SEM=۹/۸ |
| | مقایسه با گروه ۲ | N.S | *** | N.S | *** | *** | *** | **** | *** |
| ۴ | iso – But | Mean=۳۹۸/۲ SEM=۱۳۱/۱۶ | Mean=۲۹/۷۵ SEM=۱۲/۲۷ | Mean=۱/۵۷ SEM=۰/۱۱ | Mean=۳۰۸/۵۵۶ SEM=۴۶ | Mean= ۴۸/۲۷۲ SEM=۱/۹ | Mean=۵۸/۸۶۳ SEM=۴/۵ | Mean=۰/۸۸۷ SEM=۰/۰۲۹ | Mean=۸۰/۲ SEM=۴/۳۵ |
| | مقایسه با گروه ۲ | *** | *** | *** | *** | *** | *** | * | * |
| | مقایسه گروههای ۳ و ۴ | *** | N.S | *** | *** | *** | N.S | *** | ** |

(*)P<0.05
(**)P<0.01
(***) P<0.001



[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

**جدول ۲ - نتایج حاصل از بررسی تاثیر داروهای iso - But و iso – Propyl به شاخص های بافتی در موش صحرایی**

| ردیف | شاخص های بافتی<br>بیضه گروهها | قطر لوله سمینیفر<br>(µm) | تعداد لوله سمینیفر در هر<br>(mm)2 | محیط لوله سمینیفر<br>(µm) | محیط مقطع بیضه<br>در 104×µm | مساحت لوله سمینیفر<br>µm2 ×104 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ۱ | **نرمال سالین** | Mean=٤٦٦/٢٥٢<br>SEM=١٥/٣٩٥<br>n=٥ | Mean=٩/٣٨<br>SEM=٠/٥١٩<br>n=٥ | Mean=١١٣٥/٧٤<br>SEM=١٩/٥٦<br>n=٥ | Mean=٣/٣٠٧<br>SEM=٠/٠٨٩<br>n=٥ | Mean=١٠/٢٤<br>SEM=٠/٤١<br>n=٥ |
| | **Propyleneglycol** | Mean=٤٥٠/٦<br>SEM=١٩/٩٠٢<br>n=٥ | Mean=٧/٧٠٩<br>SEM=٠/٣٦٣<br>n=٥ | Mean=١٢٨٧/١٧٧<br>SEM=١٠/٢٤<br>n=٥ | Mean=٣/٣٢٩<br>SEM=٠/٠٨٣٨<br>n=٥ | Mean=١١/٧٥٨<br>SEM=٠/٥٣٨<br>n=٥ |
| | **مقایسه گروههای ۲ و ۱** | N.S | * | * | N.S | * |
| ۳ | **iso – Propyl…** | Mean=٤٩٨/٢٤٧<br>SEM=٣٨/٢٠١<br>n=٥ | Mean=٧/٨٩٤<br>SEM=٠/٦٨٧<br>n=٥ | Mean=١٤٤٧/٥١٨<br>SEM=١٠٠/٥١٣<br>n=٥ | Mean=٣/٣٤<br>SEM=٠/٠٦٧٢<br>n=٥ | Mean=١٠/٩٤<br>SEM=٠/٧<br>n=٥ |
| | **مقایسه با گروه ۲** | * | * | * | N.S | N.S |
| ۴ | **iso – Butyl…** | Mean=٢٣٤/٥٤<br>SEM=٩/٨٨٤<br>n=٥ | Mean=٢١/٦٠١<br>SEM=١/١٩<br>n=٥ | Mean=٦٩٠/١٦<br>SEM=١٨/٦٧<br>n=٥ | Mean=٢/٣٤<br>SEM=٠/٠٨١٧<br>n=٥ | Mean=٣/٤٢<br>SEM=٠/١٦٤<br>n=٥ |
| | **مقایسه گروه با ۲** | *** | *** | *** | *** | *** |
| | **مقایسه گروههای ۳و ۴** | *** | *** | *** | *** | *** |

(*)P<0.05
(**)P<0.01
(***) P<0.001

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

## بحث

مطالعات و پژوهشهای انجام شده حاکی از وجود انواع مختلف کانال های کلسیمی وابسته به ولتاژ در آکروزم اسپرم ها می باشد.[۱۵-۱۷] در این تحقیق ما قصد داشتیم تا با تغییر ساختار ترکیبات دی هیدروپیریدین، مشتقات جدیدی را که دارای اثرات ضد باروری مردانه باشند سنتز و تهیه کنیم. آرنولد و دیگران[۱۸-۲۱] عنوان می کنند که چسبیدن اسپرمها به ناحیه پلوسیدای تخمک یک مرحله اساسی در آغاز واکنش های آکروزومی اسپرم می باشد.

۱- در این مرحله تماس ناحیه پلوسیدا سبب فعال سازی گذرای پاسخ یون کلسیم در اسپرم می شود که به زمان وابسته بوده و دارای حساسیت آنتاگونیستی مورد انتظار در مورد کانال های کلسیمی فعال شده با ولتاژ کم می باشد. ۲- این کانال ها در اسپرم ظرفیت نیافته (Uncapacitated) به علت حالت پیوسته وابسته به ولتاژ برای باز شدن در دسترس نیستند. ۳- هیپرپلاریزاسیون غشاء در خلال ظرفیت پذیری اسپرم برای بجرگه در آوردن کانال ها به حالت بسته کافی است. که در این حالت پس از لقاح تخمک برای باز شدن در دسترس خواهند بود. ۴- شرایط وضعیت هدایت کانال ها ممکن است شاخصی برای تعیین کارآیی که به وسیله آن آنتاگونیست های کانال لقاح را مهار می کنند به حساب آید.[۲۲]

در نهایت بر اساس شواهد ارائه شده پایه فعال سازی کانال های کلسیمی اسپرم در خلال اتصال گامت ها را می توان مکانیسم مناسبی از لحاظ تنظیم باروری اسپرم در خلال فرآیند ظرفیت پذیری از طریق در دسترس بودن کانال ها در نظر گرفت در ضمن این نتایج می توانند وضعیت هدایت کانال را به عنوان یک خصوصیت محوری در طراحی آنتاگونیست های کانال های کلسیمی برای مهار عملکرد اسپرم مطرح سازند. نتایج ارائه شده در جدول شماره ۱ مؤید نتایج زیر می باشد.

تفاوت وزن حیوانات (B.W.D) و شاخص نسبت وزن بیضه ها نسبت به وزن بدن (G.S.I) به ترتیب با $P<0.001$ برای ایزوپروپیل و $P<0.05$ برای ایزوبوتیل معنی دار است و نشان می دهد که مشتقات در طی دوره انجام آزمایشات در فرآیند طبیعی حیات و زیست حیوانات و همچنین فیزیولوژی بیضه ها اثر سویی ندارد.

بررسی شاخص های درصد تحرک اسپرمها (Motility)، درصد اسپرمهای زنده (Viability) و میزان ذخیره اپیدیدیم اسپرم (ESR/g) و شاخص باروری (Fertility) نشان می دهد که در مقایسه با گروه کنترل با $P<0.001$ معنی دار می باشند. و بیانگر این واقعیت است که مشتقات مورد نظر همگی دارای اثرات و فعالیت Post testicular مطلوبی هستند.

این نتیجه بر این اساس استوار است که اسپرمها پس از تولید در بیضه ها به اپیدیدیم منتقل شده و قابلیت های لازم از قبیل تحرک، قدرت باروری و ظرفیت پذیری را کسب می کنند[۲۳-۲۶] که کاهش معنی دار این شاخص ها ناشی از اثرات دو مشتق بر فرآیند بلوغ و ظرفیت پذیری اسپرمها در اپیدیدیم می باشد. در نهایت می توان داروهای فوق را به عنوان داروهای موثر Post testicular در نظر گرفت و از آن در تحقیقات آتی به عنوان یک داروی رهبر (Lead Compound) استفاده نمود.



[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

## References


۱. آموزش مفاهیم جمعیت( گروه مولفین). وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکي - وزارت آموزش و پروش ۱۳۷۵;شماره ۳, ص ۲۳.

2. Saha L, Bhargava V K, Garg S k, Majumdar S. Effect of Nimodipine on male reproductive functions in rats. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2000; 44: 449-455.
3. Almeida S A, Teofilo J M. Antireproductive effect of the calcium channel blocker amlodipine in male rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2000; 52:353-6.
4. Waites G M H. Male fertility regulation: the challenges for the year 2000. *Br Med Bull* 1993; 49, 210-221.
5. Waites G M H. Male fertility regulation: recent advances. Bulletin of the WHO 1993; 64: 151-158.
6. Schlegel P N, Chang T S, Marshall F F. Antibiotics: potential hazards to male Fertility. *Fertil Steril*1991; 55:235-242.
7. Oberlander G, Yeung C H, Cooper T G. Induction of reversible infertility in male rats by oral ornidazole and its effect on sperm motility and epididymal secretions. *J of Reprod and Fertile*. 1994; 100:551-559.
8. Archana S. Evaluation of STS-557 as an oral contraceptive in male rats. *Contraception* 1987; 36:253-272.
9. Nishimura T, Aze Y, Ozeki y. Effects of Nitrofurazone on spermatogenesis and reproductive toxicity in male rats. *J Toxicol Sci* 1995; 20:341-349.
10. Ford W C L, Waites G M H. The effect of high doses of 6-Chloro-6- Deoxyglucose on the rat. *Contraception* 1981; 24: 577-585.
11. Robb G W, Amann R P, Killiam G J. Daily sperm production and epididymal sperm reserves of pubertal adult rats. *J of Reprod and Fertility* 1979; 54:103-107.
12. Majumder G C, Biswas R. Evidence for the occurrence of an ecto-(adenosine- triphosphatase) in rat epididymal spermatozoa. *Biochem J* 1979; 183:737-743.
13. Majumder G C. Occurrence of a cyclic AMP – dependent protein kinase on the outer surface of rat epididymal spermatozoa. *Biochem*. *Biophys Res Commun* 1978; 83:829-836.
14. Sorensen A M. Breeding soundness evaluation: animal reproduction principles and practices. New york: Mc Grow-Hill Book Comapany: 1974.
15. Cosentino M J, Pakyz R E, Fried J. Pyrimethamine; an approach to the development of a male contraceptive. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87: 1431-1435.
16. Carr D W,Usslman MC,Acott TS. Effects of pH, lactate and viscoelastic drag on sperm motility:a species Comparison. *Biol of Repord* 1985; 33: 588-595.
17. Tash J S, Kakar SS, Means AR. Flagellar motility requires the cAMP-dependent phosphorylation of a heat-stable NP-40-Soluble 56-kd protein, axokinin. *Cell* 1984; 38, 551-559.
18. Acott T S, Katz DF, Hoskins DD. Movement characteristics of bovine epididymal spermatozoa: effects of forward motility protein and epididymal maturation. *Biol of Reprod* 1983; 26, 389-399.
19. Lamb J C, Foster P M D. Physiology and toxicology of male reproduction. London: Academic Press Inc: 1988.
20. Cutler S J, Cocolas G H, Cardiovacular agents In:Block J H, Beale, J M. Wilson and Gisvold's Textbook of Organic Medicinal and Pharmaceutical Chemistry. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins: 2004; p. 627-632.
21. Kochegarov A A. Pharmacological modulators of voltage-gated calcium channels and their therapeutical application. *Cell Calcium* 2003; 33:145-162.
22. Arnoult C, Kazam I G, Visconti P E, Kopf G S& et al. Control of the low voltage- activated calcium channel of mouse sperm by egg ZP3 and by membrane hyperpolarization during capacitation. *Proc Natl Acad Sci USA Cell Biology* 1999; 96: 6757-6762.
23. Lee JH, Kim H, Kim DH, Gye MC. Effects of calcium channel blockers on the spermatogenesis and gene expression in peripubertal mouse testis. *Arch Androl* 2006; 52:311-318.
24. Goodwin Lo, Leeds NB, Hurley I, Mandel FS& et al. Isolation and Characterization of the primary structure of testis-specific L- type calcium channel: implications for contraception. *Molecular Human Reproduction* 1997; 3:255-268.
25. Kirkman- Brown JC, Punt EL, Baratt CLR, Publicover SJ. Zona pellucida and progesterone induced $Ca^{2+}$ signaling and acrosome reaction in human spermatozoa. *Journal of Andrology* 2002; 23:3, 1-26.
26. Zang Di, Gopalakrishnan M. Sperm ion channels: Molecular targets for the next generation of contraceptive medicines. *J Androl* 2005; 26:643-653.




[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]

Tehran University Medical Journal; Vol. 64, No. 7, Oct 2006: 28-36

# Antifertility activity evaluation of two derivatives of dihydropyridine compounds on male rats

M. Vosooghi[1*]
H. Sadeghipour Roodsari[2]
A, Amini[3]
S, Simi[4]

*1-Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Research Centre*
*2-Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Medicin*
*3-Associate Professor, Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy*
*4-Department of Pharmacology, Faculty of Pharmacy*

*Tehran University of Medical Sciences*

*Department of physiology faculty of -medicine -Tehran University of Medical sciences
Email:*a1006@sina.tums.ac.ir

## Abstract

***Background*:** The male antifertility activity of Gossypol, the active ingredient of cotton seed, inspired the idea for development of an agent with male contraceptive activity. The result of subsequent studies lead to the discovery of several class of compounds with antifertility activity. In this study the antifertility activity of iso-Propyl and iso-Butyl derivatives of dihydropridine were evaluated.

***Methods*:** The two aforementioned compounds were administered subcutaneously in (10 mg/kg/day) dose to male rats. The animals were treated and kept according to the TUMS committee recommendations on ethical and animal maintenance considerations. Sixty days after the first injection the following fertility and histological indices were evaluated, animal's body weight difference (B.W.D), sperms motility, sperm viability, ESR (epididymal sperm reserve), DSP (daily sperm production), serum testosterone concentration, fertility index, GSI (gonado somatic index).

Histological indices are respectively the area and circumference of seminiferous tubules, each testis and their crosswise dissections, the diameter of seminiferous tubules and the number of seminiferous tubules per square millimeter, that were determined.

***Results*:** The values of the two test groups were determined and compared with the results of normal group that were using normal saline only and the blank that were receiving propyllenglycol only.

***Conclusion*:** The significant inhibitive activity of candidate compounds on animal's physiologic indices were in accordance of our pervious estimation of compounds activity as (lead compound) for synthesis and preparation of new compounds with male contraceptive activity

***Keywords:*** Dihydropyridine, male antifertility activity, male rats

[ Downloaded from tumj.tums.ac.ir on 2026-03-25 ]