اثرات محافظتی سیمواستاتین در برابر تغییرات ناشی از دوکسوروبیسین در بافت بیضه موش

غلامرضا نجفی[1*]، علی شالیزار جلالی[1]، مهلا محمدی[1]

1)گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ دریافت: ۹۵/۱۱/۱۸ تاریخ پذیرش:۹۶/۱/۱۴

چکیده:

مقدمه: دوکسوروبیسین، به عنوان یک ترکیب ضد سرطان به طور گسترده مورد استفاده قرار می گیرد و با آسیب بافت بیضه و نا باروری در ارتباط می‌باشد. این مطالعه در راستای آشکار نمودن اثرات محافظتی احتمالی سیمواستاتین به عنوان یک داروی پایین آورنده چربی واجد فعالیت های آنتی اکسیدانتی و ضد التهابی در برابر تغییرات مورفومتریک- استریولوژیکی بیضه ناشی از درمان با دوکسوروبیسین در موش ها صورت پذیرفت.

مواد و روش‌ها: موش های نر، با سن پنج هفته، به طور تصادفی به چهار گروه شش تایی تقسیم شدند. دوکسوروبیسین به دو گروه از موش‌ها در ۵ نوبت به روش داخل صفاقی در طی یک دوره ۴ هفته‌ای (با دوز ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) تزریق شد. یکی از این گروه‌ها داروی سیمواستاتین را در ۵ نوبت به صورت خوراکی (با دوز ۱۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) همراه با دوکسوروبیسین دریافت نمود. گروه شاهد تحت درمان با حلال و گروه شاهد دریافت کننده سیمواستاتین نیز در نظر گرفته شدند. ارزیابی مورفومتریک با استفاده از عدسی چشمی مدرج کالیبره شده انجام گرفت.

یافته های پژوهش: ارزیابی های هیستو مورفومتریک کاهش قابل توجهی را در قطر لوله های اسپرم ساز و ارتفاع اپی‌تلیوم این لوله ها به همراه افزایش ضخامت کپسول بیضه و اتساع فضای بینابینی در موش‌های تحت درمان با دوکسوروبیسین نشان دادند($P<0/05$). تمام فراسنجه‌های مذکور متعاقب تجویز همزمان سیمواستاتین به شکل قابل توجهی بهبود یافتند($P<0/05$).

بحث و نتیجه گیری: نتایج نشان دادند که سیمواستاتین ممکن است نقشی محافظتی در برابر تغییرات مورفومتریک- استریولوژیکی ناشی از دوکسوروبیسین در بیضه موش داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: دوکسوروبیسین، سیمواستاتین، بیضه، موش

* **نویسنده مسئول:** گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

Email: g.najafi2006@yahoo.com

Copyright © 2017 Journal of Ilam University of Medical Science. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution international 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material, in any medium or format, provided the original work is properly cited.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

مقدمه

سرطان عنوانی است که برای بیماری‌هایی در نظر گرفته می شود که در آن‌ها سلول‌های بخشی از بدن رشد کنترل نشده‌ای را نشان می دهند. عوارض رشد لجام گسیخته این سلول‌های غیر طبیعی غالباً به صورت هجوم به بافت‌های مجاور و متاستاز به سایر قسمت‌های بدن از طریق دستگاه لنفاوی و جریان خون تظاهر پیدا می‌کند. با توجه به اینکه این عارضه ماهیت گسترده و پیچیده‌ای دارد، اتخاذ روش درمانی واحد کارا نبوده و راهبردهای متعددی برای غلبه بر بدخیمی‌ها مد نظر قرار می‌گیرند (۱). شیمی درمانی یکی از این راهکارها می‌باشد که جهت از بین بردن سلول‌های سرطانی، کاهش اندازه تومورها، افزایش طول عمر و بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی کاربرد دارد (۲). دوکسوروبیسین (Doxorubicin) دارویی است که در دهه‌های گذشته به عنوان یک ترکیب ضد سرطان موثر در شیمی درمانی مورد استفاده قرار گرفته است. این دارو علیرغم کارایی درمانی قابل توجه در برابر طیف وسیعی از بدخیمی‌ها، عوارض جانبی ناشی از آن، شیمی درمانی‌های وابسته به این دارو را به موضوعی چالش برانگیز بدل ساخته است. مطالعات گسترده‌ای که در این زمینه صورت گرفته است بر نقش این دارو در بروز مسمومیت‌های قلبی، کلیوی، خونی، کبدی و بیضه‌ای اشاره دارند. مطالعات متعددی بر نقش بارز تنش اکسیداتیو و آزادسازی رادیکال‌های آزاد در ایجاد آسیب های بافتی ناشی از دوکسوروبیسین صحه گذارده‌اند (۵-۳). از این روی، اتخاذ راهبردهای درمانی مناسب به منظور کاهش عوارض جانبی داروی دوکسوروبیسین و در عین حال حفظ کارایی درمانی این دارو امری ضروری به نظر می‌رسد. در همین راستا ترکیبات طبیعی و مصنوعی گوناگونی با خواص آنتی اکسیدانتی به منظور حفاظت از سلول‌ها در برابر اثرات زیانبار رادیکال‌های آزاد تولید شده در جریان درمان با این دارو و نیز کاهش مسمومیت‌های جانبی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. استاتین‌ها، گروهی از داروهای کاهنده چربی می‌باشند که علاوه بر تاثیر بر روی متابولیسم چربی، دارای خواص ضد التهابی بوده (۶) و موجب کاهش تولید رادیکال‌های آزاد می‌گردند (۷). تحقیقات نشان داده است که داروی سیمواستاتین اثرات محافظتی بر روی میزان باروری در موش‌های صحرایی مبتلا به هیپرکلسترولمی (Hypercholesterolemic rats) دارد. در مطالعات بافت شناسی بیضه مشخص شده است که دریافت سیمواستاتین در موش‌های صحرایی مبتلا به هیپرکلسترولمی باعث کاهش میزان آتروفی لوله‌های اسپرم ساز شده است. همچنین، این دارو مانع از کاهش روند اسپرماتوژنز در لوله‌های اسپرم ساز و درصد اسپرم‌های زنده شده است (۸). بعضی از گزارشات نشان می‌دهد که داروی سیمواستاتین مانع ازآسیب بافت بیضه در موش‌های صحرایی دریافت کننده داروی کادمیوم شده است (۹). همچنین نشان داده شده است که تجویز داروی سیمواستاتین در موش‌ها یک هفته قبل از برداشت تخمدان (Ovariectomy) و پیوند آن، باعث کاهش میزان بروز آپوپتوز در فولیکول‌های تخمدانی گردیده است. به علاوه، این دارو اثرات مثبت بر روی تعداد فولیکول‌های مقدماتی و کل فولیکول‌های تخمدانی داشته است (۱۰). مطالعات صورت گرفته بر روی ظرفیت آنتی اکسیدانتی تام نیز نشان داده است که سیمواستاتین در مقایسه با سایر استاتین‌های رایج (فلوواستاتین، آتورواستاتین و پراواستاتین) دارای بالاترین فعالیت مهاری برای رادیکال‌های هیدروکسیل می‌باشد (۱۱). این دارو همچنین موجب مهار بیان TNF-α می‌گردد که در بسیاری از شرایط فیزیوپاتولوژیک که در ارتباط با تنش اکسیداتیو می‌باشد، افزایش می‌یابد (۱۲). بر این اساس، از آن جایی که استاتین‌ها دارای ویژگی‌های آنتی اکسیدانتی قابل ملاحظه ای می‌باشند، قادرند از عوارض فیزیوپاتولوژیک تنش‌های بیوشیمیایی جلوگیری نمایند، بنابراین گزینه مناسبی جهت ارتقاء کارکردهای درمانی داروهایی نظیر دوکسوربیسین در روند شیمی درمانی به نظر می‌رسند. هدف از این مطالعه بررسی اثرات محافظتی تجویز داروی سیمواستاتین در برابر تغییرات هیستولوژیک و هیستومورفومتریک ناشی از تجویز داروی دوکسوروبیسین در بافت بیضه موش می‌باشد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

مواد و روش‌ها

مدل حیوانی: برای انجام این مطالعه تعداد ۲۴ موش نر بالغ نژاد ان ام ار ای (NMRI) ، با میانگین وزنی ۲±۲۰ گرم از مرکز پرورش و نگهداری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دامپزشکی دانشگاه ارومیه تهیه گردید. حیوانات تحت شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای ۲±۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۱۰±۵۰٪ نگهداری شدند. تمام حیوانات در شرایط تغذیه‌ای یکسان با ذرت، گندم، جو و پلت به نسبت‌های برابر تغذیه شده و امکان دسترسی آزاد به آب نیز برای تمامی آنها وجود داشت.

گروه بندی حیوانات: متعاقب یک هفته سازگاری با شرایط محیط و پس از وزن کردن، حیوانات به صورت تصادفی به ۴ گروه ۶ تایی به شکل زیر تقسیم شدند:

گروه شاهد (Control): حیوانات این گروه به عنوان شاهد در نظر گرفته شده و دو میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی سرم فیزیولوژی در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ و پنج میلی لیتر به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی و از طریق دستگاه گاواژ، آب مقطر را چهار ساعت پس از تجویز سرم فیزیولوژی دریافت می‌نمودند.

گروه دوکسوروبیسین (DOX): حیوانات این گروه چهار میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی داروی دوکسوروبیسین را در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ دریافت می‌کردند (۱۵-۱۳).

گروه سیمواستاتین(SIM) : حیوانات این گروه ۱۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی و از طریق دستگاه گاواژ، داروی سیمواستاتین را در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ دریافت می‌کردند (۱۶).

گروه (DOX + SIM): حیوانات این گروه چهار میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی داروی دوکسوروبیسین را در روزهای ۱، ۷، ۱۴، ۲۱ و ۲۸ و ۱۲ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی و از طریق دستگاه گاواژ، داروی سیمواستاتین را چهار ساعت پس از تجویز داروی دوکسوروبیسین دریافت می‌کردند.

مدت زمان این مطالعه نیز ۴ هفته در نظر گرفته شد. علاوه بر این، خاطر نشان کردن این مطلب ضروری به نظر می‌رسد که تمامی دُزها و زمان‌بندی‌های این تحقیق، مطابق با مطالعات پیشین صورت گرفته در این زمینه طرح ریزی گشتند.

نمونه برداری: تمام حیوانات موجود در ۴ گروه ذکر شده، ۲۴ ساعت پس از آخرین تیمار، متعاقب بیهوشی با کتامین، به وسیله گاز CO_2 آسان کشی شدند. پس از وزن کردن حیوانات، بیضه‌ها متعاقب کالبدگشایی با رعایت اصول استریل سریعاً برداشت شده و متعاقب جداسازی بافت‌های اطراف زیر لوپ با بزرگنمایی ۲۰ برابر با استفاده از ترازوی (GF-600, Japan) با دقت یک هزارم گرم وزن گردیدند.

بررسی‌های بافت‌شناسی: پس از ثبوت توسط فرمالین نمکی، نمونه‌های بافتی بیضه به همراه مشخصات درون سبدهای مخصوص قرار گرفتند و با استفاده از غلظت‌های صعودی الکل اتانول آبگیری شدند. پس از آبگیری، نمونه‌ها ابتدا در گزیلل شفاف شده و سپس وارد مرحله آغشتگی با پارافین شدند. پس از طی مراحل پاساژ بافتی، نمونه‌ها با استفاده از پارافین مذاب قالب‌گیری شدند. در مرحله بعد با استفاده از دستگاه میکروتوم(Gmbh, Germany) برش‌هایی به ضخامت ۶ میکرومتر از قالب‌های پارافینی تهیه گردید. در نهایت رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین برای ارزیابی‌های مورفولوژیک و مورفومتریک بافتی مورد استفاده قرار گرفت (۱۷).

ارزیابی‌های هیستومورفومتریک بافت بیضه: پس از تهیه مقاطع بافتی و رنگ آمیزی هماتوکسیلین ائوزین، جهت انجام ارزیابی‌های هیستومورفومتریک بیضه نظیر بررسی قطر لوله‌های اسپرم ساز، ارتفاع اپی تلیوم لوله‌های اسپرم ساز، ضخامت بافت بینابینی و قطر کپسول بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی، عدسی چشمی مدرج مورد استفاده قرار گرفت (۱۸). شمارش تعداد سلول‌های ایمنی تک هسته‌ای در واحد سطح بیضه نیز با استفاده از عدسی چشمی مشبک انجام پذیرفت (۱۹).

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

ارزیابی اسپرماتوژنز در بافت بیضه: برای این منظور تعداد ۱۰۰ لوله اسپرم ساز در هر بیضه جهت ارزیابی شاخص‌های زیر مورد بررسی قرار گرفتند.

ضریب تمایز لوله‌ای (Tubule differentiation index, TDI): جهت مشخص نمودن این شاخص، درصد لوله‌های اسپرم‌سازی که دارای سه و یا بیشتر از سه رده سلول‌های اسپرماتوژنز تمایز یافته از سلول اسپرماتوگونی A بودند، محاسبه گردید (۲۰).

ضریب اسپرمیوژنز (Spermiation index, SPI): این شاخص بیانگر درصد لوله‌های اسپرم ساز دارای اسپرمیوژنز طبیعی (حاوی اسپرم) می‌باشد (۲۱).

ضریب بازسازی (Repopulation index, RI): درصد لوله‌های اسپرم‌سازی که در آن‌ها سلول‌های زایا به رده اسپرماتوگونی بینابینی یا رده‌های پس از آن رسیده بودند، جهت ارزیابی این شاخص محاسبه گردیدند (۲۲).

ارزیابی های آماری: ارزیابی آماری داده‌ها و ترسیم نمودارهای این مطالعه با استفاده از بسته نرم افزاری SPSS نسخه ۱۸ انجام پذیرفت و تمامی نتایج بر اساس میانگین ± انحراف معیار بیان شدند. جهت مقایسه بین گروه‌ها آنالیز واریانس یک‌طرفه و به دنبال آن تست‌های مقایسه‌ای چندگانه توکی مورد استفاده قرار گرفت. مقدار $P <$ ۰/۰۵ برای تعیین سطح معنی داری بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.

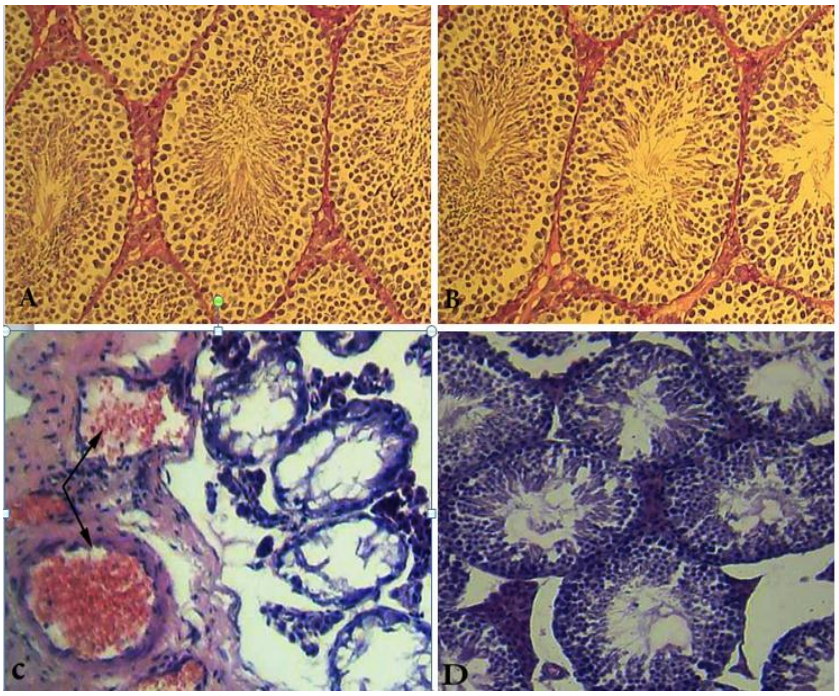
یافته های پژوهش

نتایج بررسی‌های بافت شناسی بافت بیضه

نتایج بافت شناسی بیضه در این مطالعه در گروه‌های مختلف آزمایشی نشان دهنده تغییرات دژنراتیو در بافت بیضه در اثر داروی دوکسوروبیسین است. (شکل C-۱). این تغییرات عبارت بودند از: آتروفی شدید لوله‌های اسپرم ساز، هیپوسلولاریته چشمگیر و از هم گسیختگی مشهود اپی تلیوم زایا، حضور توده‌های کوچک و بزرگی از واکوئل‌ها در اپی تلیوم زایا، پارگی، واکوئل دار شدن و اتساع فضای بین توبولی، فیبروز بافت همبند بینابینی، افزایش ضخامت کپسول بیضه، اتساع و پرخونی عروق خونی موجود در بافت همبند بینابینی و کپسول بیضه، نفوذ بارز سلول‌های ایمنی به همراه تجمع مایعات ناشی از ادم بافتی در بافت همبند بینابینی. به علاوه سلول‌های سرتولی نیز اتصال خود را با سلول‌های زایا از دست داده و به صورت بی قاعده و با هسته‌هایی نامنظم و کوچکتر از معمول مشاهده می‌شدند. در گروهی که داروی دوکسوروبیسین را به همراه سیمواستاتین دریافت کرده بودند (شکل D-۱)، تغییرات دژنراتیو بافت بیضه شدت کمتری داشته و بیشتر به صورت چروکیدگی لوله‌های اسپرم ساز، از هم گسیختگی اپی تلیوم زایا، اتساع بافت همبند بینابینی و نفوذ سلول‌های ایمنی جلب توجه می‌نمود. ارزیابی‌های بافت شناسی بافت بیضه موش‌های گروه شاهد (شکل A-۱) و گروهی که تنها داروی سیمواستاتین دریافت کرده بودند (شکل B-۱) نیز نشان دهنده هیچ گونه تغییر بافتی قابل توجه‌ای در بافت بیضه نبود و لوله‌های اسپرم ساز بافت بیضه حیوانات این گروه‌ها اسپرماتوژنز فعالی را نشان می‌دادند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]



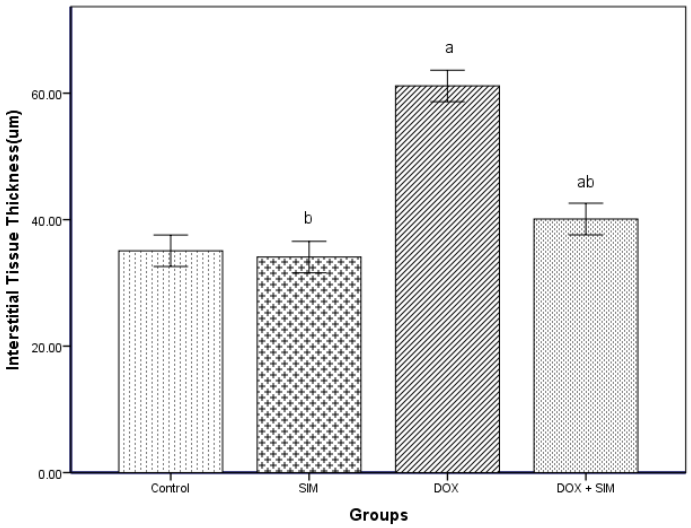
شکل ۱ : برش عرضی از بافت بیضه: لوله‌های اسپرم ساز در بافت بیضه گروه شاهد (A) و گروهی که تنها داروی سیمواستاتین دریافت کرده بودند (B) دارای ساختاری طبیعی بوده و هیچ گونه تغییر نامطلوبی در اپی تلیوم زایا و بافت همبند بینابینی بیضه این دو گروه قابل مشاهده نمی‌باشد. داروی دوکسوروبیسین آتروفی لوله‌های اسپرم ساز، کاهش شدید سلولهای اپی تلیوم زایا به همراه واکوئل‌دار شدن اپی‌تلیوم زایا، افزایش فضای بین لوله‌ای، اتساع بارز کپسول بیضه و اتساع و پرخونی عروقی (پیکان ها) را در بافت بیضه (C) موجب گشته است. تغییرات دژنراتیو در گروهی که داروی دوکسوروبیسین را به همراه سیمواستاتین دریافت کرده بودند (D)، شدت کمتری داشته و بیشتر به صورت چروکیدگی لوله‌های اسپرم‌ساز، از هم گسیختگی اپی‌تلیوم زایا و اتساع بافت همبند بینابینی جلب توجه می‌نماید. رنگ آمیزی هماتوکسیلین- ائوزین (درشت نمایی ۵۸۰ برابر برابر)

یافته‌های هیستومورفومتریک در بافت بیضه

بررسی‌های آماری نتایج ارزیابی‌های هیستومورفومتریک بافت بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی نشان داد که داروی دوکسوروبیسین افزایش معنی‌داری ($P <$ ۰/۰۵) را در ضخامت بافت همبند بینابینی (نمودار۱) و کپسول بیضه (نمودار۲) و نیز کاهش معنی‌داری را در میانگین قطر لوله‌های اسپرم ساز (نمودار۳) و ارتفاع اپی تلیوم لوله‌های اسپرم ساز (نمودار ۴) بیضه موجب می‌گردد. ضخامت بافت همبند بینابینی و کپسول بیضه آن دسته از موش‌هایی که داروی سیمواستاتین را همراه دوکسوروبیسین دریافت کرده بودند، کاهشی معنی‌دار($P <$ ۰/۰۵) و قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و ارتفاع اپی تلیوم لوله‌های اسپرم ساز بیضه این حیوانات افزایشی معنی‌دار ($P <$ ۰/۰۵) را در مقایسه با گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین نشان دادند.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

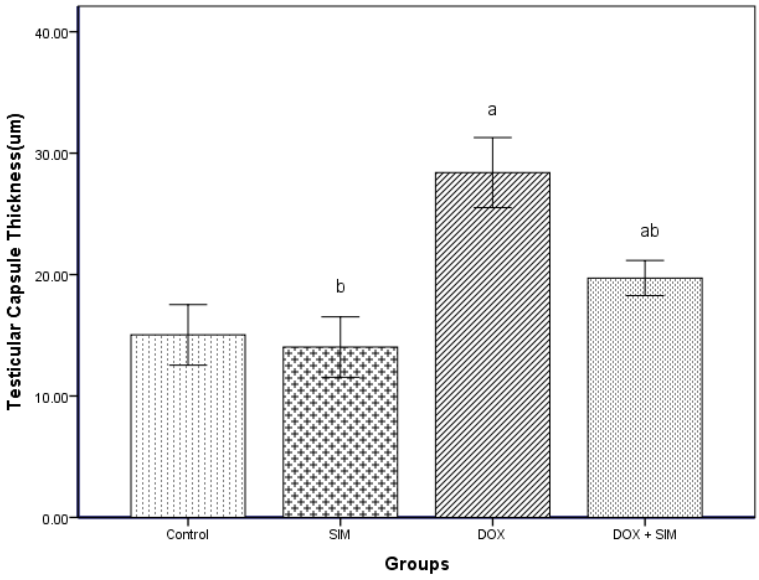


نمودار ۱: مقایسه میانگین ضخامت بافت همبند بینابینی بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی

SIM: سیمواستاتین، DOX: دوکسوروبیسین

a: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد (P <۰/۰۵)

b: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروهی که تنها داروی دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند (P <۰/۰۵)



نمودار۲: مقایسه میانگین قطر کپسول بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی

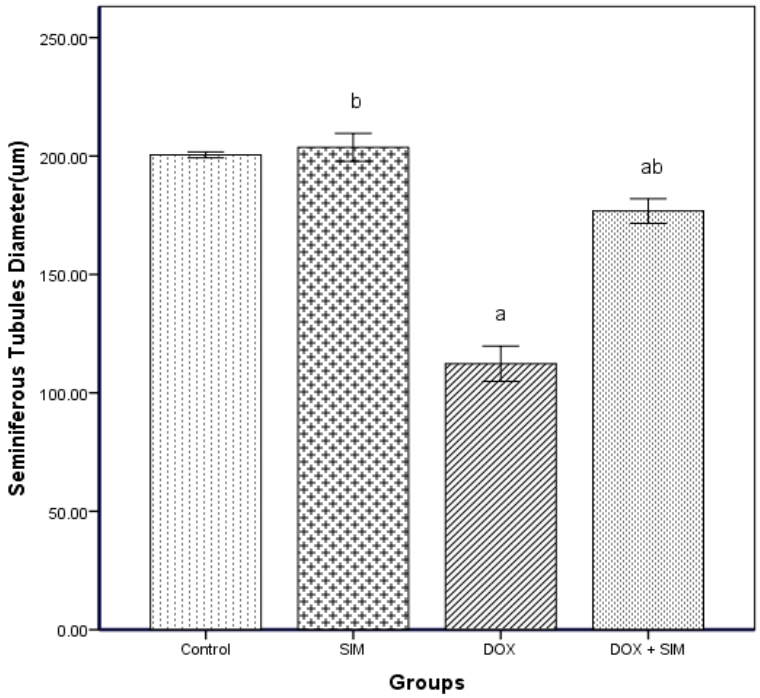
SIM: سیمواستاتین، DOX: دوکسوروبیسین

a: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد (P <۰/۰۵)

b: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروهی که تنها داروی دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند (P <۰/۰۵)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

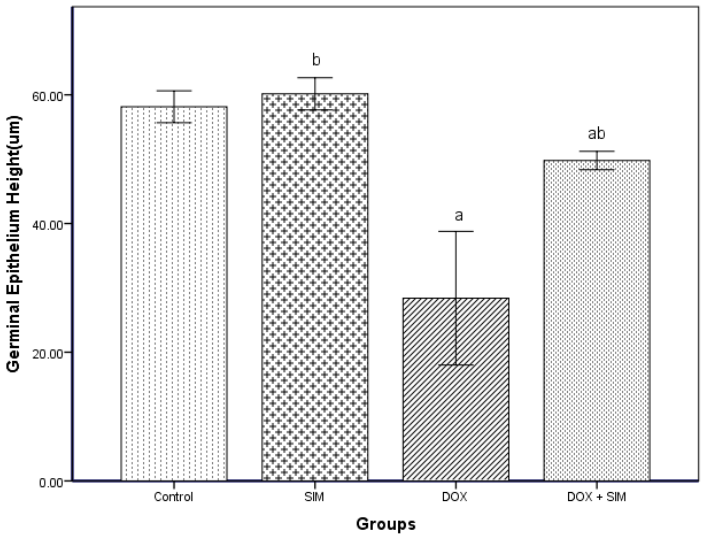


نمودار۳: مقایسه میانگین قطر لوله‌های اسپرم ساز بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی

SIM: سیمواستاتین، DOX: دوکسوروبیسین

a: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد (P <۰/۰۵)

b: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروهی که تنها داروی دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند (P <۰/۰۵)



نمودار۴: مقایسه میانگین ارتفاع اپی تلیوم لوله‌های اسپرم ساز بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی

SIM: سیمواستاتین، DOX: دوکسوروبیسین

a: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد (P <۰/۰۵)

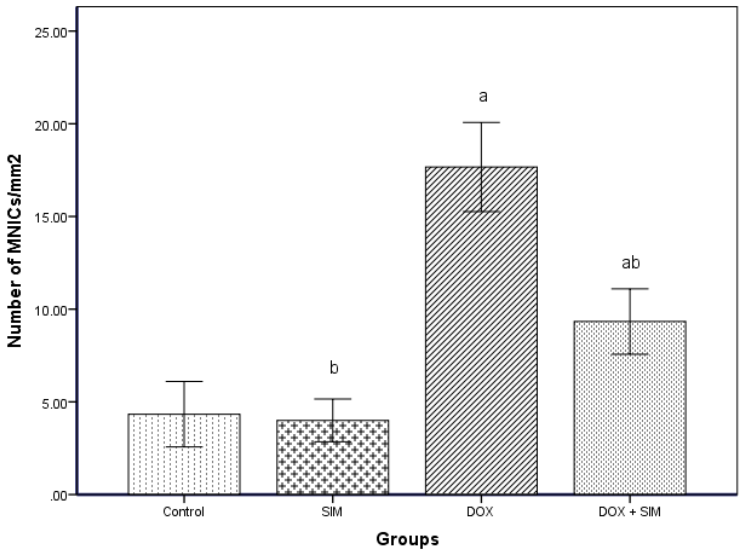
b: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروهی که تنها داروی دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند (P <۰/۰۵)

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

بررسی شمارش سلول‌های ایمنی تک هسته‌ای

بررسی نتایج حاصل از مطالعه و شمارش تعداد سلول-های ایمنی تک هسته‌ای (نمودار ۵) در بافت بیضه نشان داد که میانگین تعداد این سلول‌ها در یک میلی متر مربع از بافت بیضه در گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین افزایش معنی‌داری (P <۰/۰۵)در مقایسه با گروه شاهد پیدا کرده است. حال آن که تجویز سیمواستاتین به همراه دوکسوروبیسین کاهش معنی‌داری (P <۰/۰۵)را در تعداد این سلول‌ها در مقایسه با گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین موجب گشت.



نمودار۵: مقایسه میانگین تعداد سلول‌های ایمنی تک هسته ای در یک میلی متر مربع از بافت بیضه در گروه‌های مختلف آزمایشی
SIM: سیمواستاتین، DOX: دوکسوروبیسین
a: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد (P <۰/۰۵)
b: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروهی که تنها داروی دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند (P <۰/۰۵)

نتایج حاصل از ارزیابی اسپرماتوژنز در بافت بیضه:

بررسی‌های آماری جهت مقایسه مقادیر شاخص‌های اسپرماتوژنز در گروه‌های مختلف آزمایشی آشکار ساخت که داروی دوکسوروبیسین موجب کاهش معنی‌داری (P<۰/۰۵) در ضریب اسپرمیوژنز، ضریب بازسازی و ضریب تمایز لوله‌ای (جدول ۱) درمقایسه با گروه شاهد می‌گردد.

تجویز داروی سیمواستاتین منجر به حفظ سلول‌های زایا در روند اسپرماتوژنز گردید که این امر افزایش معنی‌داری (P <۰/۰۵) را در شاخص‌های ذکر شده در مقایسه با گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین در پی‌داشت.

مطالعات مربوط به وزن بیضه‌ها: جدول ۱، مقایسه میانگین وزن بیضه ها در گروه‌های مختلف را نشان می‌دهد. همان طور که مشاهده می‌شود، وزن بیضه‌ها در گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین در پایان مطالعه به طور معنی‌داری (P <۰/۰۵) نسبت به گروه شاهد کاهش یافته است. چنان چه ملاحظه می‌شود وزن بیضه ها در گروهی که داروی سیمواستاتین را همراه دوکسوروبیسین دریافت کرده بودند، نسبت به گروه دریافت کننده دوکسوروبیسین افزایش معنی‌داری (P <۰/۰۵) را نشان می‌دهد.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]
[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

جدول ۱: مقایسه میانگین وزن بیضه‌ها، RI, TDI و SPI در گروه‌های مختلف آزمایشی

گروه‌های مورد مطالعه	SPI (٪)	TDI (٪)	RI (٪)	وزن بیضه‌ها (میلی گرم)
control	۸۸/۷۴±۰/۸۸	۸۹/۶۶±۰/۹۳	۹۲/۳۰±۰/۳۱	۲۰۹/۲۳±۱/۳۵
SIM	^{b}۹۱/۱۰±۰/۵۷	^{b}۹۲/۰۰±۰/۶۱	^{b}۹۳/۳۳±۰/۳۳	^{b}۲۱۰/۳۴±۱/۵۵
DOX	^{a}۵۱/۰۰±۱/۱۵	^{a}۵۲/۲۳±۱/۱۹	^{a}۵۳/۷۲±۱/۲۰	^{a}۱۰۲/۳۳±۱/۲۵
DOX + SIM	^{ab}۷۷/۳۶±۰/۸۵	^{ab}۷۸/۶۶±۱/۲۰	^{ab}۸۰/۳۳±۱/۴۵	^{ab}۱۷۱/۰۰±۱/۱۸

SIM: سیمواستاتین، DOX: دوکسوروبیسین

a: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروه شاهد ($P <$ ۰/۰۵)

b: بیانگر وجود اختلاف معنی‌دار در مقایسه با گروهی که تنها داروی دوکسوروبیسین را دریافت کرده‌اند ($P <$ ۰/۰۵)

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های حاصل از بررسی حاضر نشان دادند که تجویز داروی دوکسوروبیسین کاهش معنی‌داری را در وزن بیضه موش‌های نر موجب می‌گردد. از آنجا که وزن بیضه به میزان زیادی به توده‌های سلولی تمایزیافته موجود در آن وابسته است، کاهش محسوس در وزن بیضه با کاهش تعداد سلول‌های زایا و میزان پایین اسپرماتوژنز در ارتباط می‌باشد. مشاهده کاهش وزن بیضه، به همراه تغییرات هیستولوژیک از جمله آتروفی واشکال غیر طبیعی لوله‌های اسپرم ساز، ادم و پرخونی در کپسول بیضه و بافت بینابینی لوله‌های اسپرم ساز متعاقب تجویز داروی دوکسوروبیسین نشان دهنده سمیت تولید مثلی این دارو می‌باشد. داروهای شیمی درمانی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی در حال رشد بسیار موثر هستند اما آنها همچنین قادر هستند به سلول‌های سالم آسیب رسانده و موجب یکسری عوارض جانبی در دستگاه‌های مختلف بدن از جمله دستگاه تولید مثلی نر شوند. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که اختلال در عملکرد بیضه، یکی از شایعترین عوارض جانبی شیمی درمانی طولانی مدت در بسیاری از بدخیمی‌ها محسوب می‌گردد (۲۳). بررسی‌های بالینی همچنین نشان داده‌اند که استفاده از داروهای شیمی درمانی در مردان باعث آسیب سلول‌های زایای بیضه و کاهش اسپرم شده و می‌تواند به نازایی موقت یا دائمی و یا تغییرات ژنتیکی طولانی مدت منجر گردد. همچنین علایم اضطراب، تغییرات هورمونی و کاهش میل جنسی هم در مردان و زنان دیده می‌شود(۲۴). یکی از عمده مواردی که در زنان و مردان (در سن باروری) مبتلا به سرطان، باعث اضطراب و نگرانی می‌شود مساله ناباروری است. از این روی، دست‌یابی به روش‌هایی جهت کاهش عوارض سوء داروهای شیمی درمانی و در عین حال حفظ کارآیی‌های درمانی این داروها امری ضروری به نظر می‌رسد. کاربردهای درمانی داروی دوکسوروبیسین به شدت تحت تاثیر سمیت بالقوه این ترکیب برای اندام‌های مختلف از جمله بیضه قرار گرفته است(۲۵،۲۶). مطالعات صورت گرفته سیتوتوکسیسیتی ناشی از دوکسوروبیسین در بافت بیضه را عمدتاً به بروز تنش های اکسیداتیو، شکست DNA و القاء آپوپتوز نسبت می‌دهند(۲۷).

در مطالعه حاضر نشان داده شده است که تجویز داروی دوکسوروبیسین در موش‌ها باعث کاهش قطر و ضخامت اپیتلیوم زایای لوله‌های اسپرم ساز شده است. همچنین مشخص گردید که متعاقب آسیب در رده سلولهای اسپرماتوژنز، کاهش در تولید اسپرماتوزوئیدها اتفاق افتاده که با کاهش ضریب اسپرمیوژنز در لوله‌های اسپرم ساز خود را نشان می‌دهد. همچنین نتایج این مطالعه کاهش ضریب تمایز لوله‌ای و ضریب بازسازی لوله‌ای را نشان می‌دهد. تحقیقات سایر محققین نشان می‌دهد که شیمی درمانی به واسطه از بین بردن سلول‌های زایای بیضه موجب کاهش اسپرم طولانی مدت یا دائمی می‌گردد(۲۸) ، که این کاهش

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

شدید سلول‌های زایا ناشی از داروهای ضد سرطان، کاهشی محسوس را نیز در پارامترهای استریولوژیکی نظیر قطر لوله‌های اسپرم ساز، ارتفاع اپی تلیوم لوله‌های اسپرم ساز و شاخص‌های اسپرماتوژنز در پی خواهد داشت که نمایانگر میزان آسیب وارده به بافت بیضه در نتیجه از بین رفتن سلول‌های زایا می‌باشد(۲۹) که یافته‌های مورفومتریک به دست آمده در مطالعه حاضر نیز این امر را تایید می‌کنند.

در این مطالعه بررسی‌های صورت گرفته در بافت بیضه حیوانات درمان شده با داروی دوکسوروبیسین، افزایش نفوذ پذیری عروق خونی و افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی به درون بافت بیضه را نشان داد. افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی تک هسته‌ای در بافت بیضه حیوانات درمان شده با داروی دوکسوروبیسین نیز می توانند به واسطه تولید سطوح بالای ROS در به وجود آمدن تنش اکسیداتیو در بافت بیضه نقش داشته باشند(۳۰،۳۱) لذا چنین به نظر می‌رسد که تنش های بیوشیمیایی ناشی از داروی دوکسوروبیسین به واسطه مکانیسم‌های مختلفی نظیر تحریک آپوپتوز در سلول‌های اندوتلیال(۳۲،۳۳) و سلول‌های ماهیچه‌ای صاف عروق خونی(۳۴،۳۵)، تخریب گلیکوکالیکس سلول‌های اندوتلیال(۳۶) و نیز افزایش در میزان چسبندگی سلول‌های ایمنی(۳۷) موجب اختلال در عملکرد عروق خونی می‌گردد که این امر افزایش نفوذ پذیری عروق خونی و در نتیجه ادم بافتی را در پی خواهد داشت. مطالعه حاضر نشان داد که داروی سیمواستاتین در مهار و یا کاهش آسیب‌های تولید مثلی ناشی از تجویز داروی دوکسوروبیسین در موش تا حدی موثر بوده طوریکه در بافت بیضه درصد لوله‌های اسپرم ساز آتروفی شده کاهش یافته است. همچنین در این مطالعه، شاخص‌های مربوط به بررسی اسپرماتوژنز در بیضه موش‌های دریافت کننده داروی سیمواستاتین بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش داشته است.اخیراً تلاش‌های روز افزونی در راستای یافتن ترکیباتی که قادر به کاهش عوارض مخرب داروهای شیمی درمانی در دستگاه تولید مثلی نر باشند، صورت پذیرفته است. شواهد متعددی پیرامون کارایی ترکیباتی نظیر GIM-I (Ginseng intestinal metabolite-I) که متابولیت باکتریایی روده‌ای نهایی جینسنگ در انسان بوده و واجد اثرات فارماکولوژیک متعددی نظیر فعالیت‌های ضد استرس، ضد متاستازی و آنتی اکسیدانتی می‌باشد(۳۸) و نیز داکسی سایکلین که آنتی بیوتیک سنتتیکی مشتق شده از تتراسایکلین می‌باشد و دارای ویژگی‌های ضد التهابی بالقوه، ضد آپوپتوزی، ضد فیبروزی و آنتی اکسیدانتی است(۳۹)، در برابر عوارض سوء مصرف داروی دوکسوروبیسین در دستگاه تولید مثلی موش وجود دارند. همچنین مطالعات اخیر نشان داده‌اند که عصاره چای سبز به واسطه خواص آنتی اکسیدانتی قابل توجه قادر به کاهش اختلالات اسپرماتوژنیک ناشی از داروی دوکسوروبیسین در موش می‌باشد(۴۰) و هسپرتین (Hesperetin) که بیوفلاونوئیدی با اثرات ضد التهابی، ضد سرطانی و آنتی اکسیدانتی است، به واسطه کاهش آسیب DNA و آپوپتوز ناشی از تنش اکسیداتیو، قادر به مهار سمیت ناشی از داروی دوکسوروبیسین در سلول‌های زایای بیضه موش صحرایی می‌باشد(۴۱). علاوه بر موارد فوق، مطالعات دیگری نیز که در این راستا انجام پذیرفته است، از ملاتونین(۱۴) و عصاره دانه گریپ فروت(۱۵) نیز به عنوان ترکیباتی موثر جهت کاهش عوارض جانبی داروی دوکسوروبیسین در بافت بیضه موش‌های صحرایی به سبب دارا بودن خصوصیات آنتی اکسیدانتی نام برده‌اند.

نتایج حاصل از مطالعات روز افزون مؤید این مطلب است که اثرات درمانی استاتین‌ها به عنوان کاراترین ترکیبات جهت درمان افزایش چربی خون، تنها منحصر به عملکرد مهاری آنها بر روی بیوسنتز کلسترول نمی‌باشد و علاوه بر فعالیت فوق، استاتین‌ها ویژگی‌های فارماکولوژیک متعددی نظیر خواص آنتی اکسیدانتی و ضد التهابی نیز دارند(۴۵-۴۲). سیمواستاتین به عنوان معمول‌ترین استاتین مورد استفاده نیز دارای ویژگی‌های آنتی اکسیدانتی و ضد التهابی بارزی می‌باشد. همچنانکه تحقیقات صورت گرفته نیز نشان داده است که سیمواستاتین در مدل‌های تجربی گوناگون جراحات بافتی اکسیداتیو و آماسی واجد نقش محافظتی می‌باشد(۴۸-۴۶). همچنین، مطالعات انجام شده آشکار ساخته است که

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

سیمواستاتین به شکل قابل ملاحظه‌ای قادر به کاهش آسیب‌های بافت بیضه ناشی از پیچش بیضه و ایسکمی- خونرسانی (Ischemia– reperfusion) مجدد در موش‌های صحرایی می‌باشد(۴۹). اخیراً نیز مشخص گردیده است که سیمواستاتین به واسطه دارا بودن اثرات ضد التهابی، ضد آپوپتوزی و آنتی اکسیدانتی موجبات افزایش فعالیت سیستم دفاع آنتی اکسیدانتی و مهار تنش‌های بیوشیمیایی توکسیک را فراهم آورده و کاهش صدمات و اختلالات ناشی کادمیوم در بافت بیضه موش صحرایی را سبب می‌گردد(۹). در نهایت، با جمع بندی یافته‌های مطالعه حاضر می توان چنین نتیجه‌گیری کرد که داروی دوکسوروبیسین به واسطه بر هم زدن تعادل اکسیداسیون- احیاء، موجبات بروز تنش‌های بیوشیمیایی توکسیک را فراهم می‌آورد که این تنش‌ها خود به موجب ایجاد اختلال در متابولیسم انرژی، تحریک آپوپتوز و نیز پی ریزی واکنش‌های التهابی و توسعه آن، صدمات و اختلالاتی را در دستگاه تولید مثلی نر سبب می‌گردند. از سوی دیگر چنین بر می‌آید که داروی سیمواستاتین به واسطه دارا بودن اثرات ضد التهابی، ضد آپوپتوزی و آنتی اکسیدانتی قابل توجه، قادر به بهبود نسبی عوارض نامطلوب داروی دوکسوروبیسین در دستگاه تولید مثلی نر بوده و می‌تواند به عنوان گزینه مناسبی جهت ارتقاء کارکردهای درمانی داروهای شیمی درمانی واجد سمیت تولید مثلی مورد استفاده قرار گیرد.

سپاسگزاری

با تشکر و قدردانی از دانشگاه ارومیه به سبب حمایت-های مالی از پایان نامه دکتری عمومی به شماره ثبت ۱۴۰۷.

References

1.Momna H. Introduction to cancer biology. 2nd ed. Bookboon McGraw-Hill Publication2010;P. 7-10.
2. Elsayyad HI, Ismail MF, Shalaby FM, Abouelmagd RF, Gaur RL, Fernando A, et al. Histopathological effects of cisplatin, doxorubicin and 5-flurouracil on the liver of male albino Rats. Int J Biol Sci 2009; 5: 466-473.
3.Chularojmontri L, Wattanapitayakul SK, Herunsalee A, Charuchongkolwongse S, Niumsakul N, Srichairat S. Antioxidative and cardioprotective effects of Phyllanthusurinaria L. on doxorubicin induced cardiotoxicity. Biol Pharm Bull 2005; 28: 1165-71.
4.Prahalathan C, Selvekuma E, Varalakshmi P. Lipoic acid ameliorates adriamycin induced testicular mitochondriopathy. Reprod Toxicol 2005; 20: 111-6.
5.Quiles JL, Huertas JR, Battino M, Mataix J, Ramereztortosa E. Antioxidant nutrients and adriamycin toxicity. Toxicology 2002; 180: 79-95.
6.Weitzschmidt G. Statin as anti inflammatory agent. Trends Pharmacol Sci 2002; 23: 482-6.
7.Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxidedependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2000; 20: 61-9.
8. Shalaby M, El zorba H, Gehan M. Effect of tocopherol and simvastatin on male fertility in hypercholesterolemic rats. Pharmacolo Res 2004; 50:137-42.
9.Fouad AA, Albuali WH, Jresat I. Simvastatin treatment ameliorates injury of rat testes induced by cadmium toxicity. Biol Trace Elem Res 2013;153: 269-78.
10. Jaewang L, Jung R, Hye W, Chang S, Seok H. Effect of preoperative simvastatin treatment on transplantation of cryopreserved warmed Mouse ovarian tissue quality. Theriogenology 2015; 83: 285-93.
11.Franzoni F, Quinonesgalvan A, Regoli F, Ferrannini E, Galeta F. A comparative study of the in vitro antioxidant activity of statins. Int J Cardiol 2003; 90: 317-21.
12. Kupatt C, Habazettl H, Goedecke A, Wolf DA, Zahler S, Boekstegers P, et al. Tumor necrosis factor-α contributes to ischemia and reperfusion induced endothelial activation in isolated heart. Cir Res 1999; 84:392-400.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

13.Shalizar A, Hasanzadeh SH. Crataegus monogyna fruit aqueous extract as a protective agent against doxorubicin-induced reproductive toxicity in male rats. Avicenna J Phytomed 2013; 32: 159-70.
14.Patil L, Balaraman R. Effect of melatonin on doxorubicin induced testicular damage in Rats. Inte J Pharm Tech Res2009;1:879-84.
15.Saalu LC, Osinubi AA, Oguntola JA, Adeneye IO, Benebo AO. The delayed testicular morphologic effects of doxorubicin and the rejuvenating role of grapefruit seed extract. Int J Pharmacol 2010; 6: 192-9.
16.Elbaky NA, Ali AA, Ahmed RA. Cardioprotective effectof simvastatin on doxorubicin-induced oxidative cardiotoxicity in rats. J Basic Appl Sci 2010; 6: 29-38.
17.Mescher AL. Junqueiras Basic Histology. 12th ed. McGraw-Hill Companies USA Publication. 2010; P. 1-2.
18. Elias H, Hyde DM. An elementary introduction to stereology (quantitative microscopy). Am J Anat 1980; 159: 411–447.
19.Gundersen HJ, Jenson EB. The efficiency of systematic sampling in stereology and its prediction. J Microsc1987; 147: 229-63.
20. Porter K L, Shetty G, Meistrich ML. Testicular edema is associated with spermatogonial arrest in irradiated rats. Endocrinology 2006; 147: 1297-305.
21.Rezvanfar MA, Sadrkhanlou RA, Ahmadi A, Shojaeisadee H, Mohammadirad A, Salehnia A, et al. Protection of cyclophosphamide induced toxicity in reproductive tract histology sperm characteristics and DNA damage by an herbal source evidence for role of free radical toxic stress. Hum ExpToxicol 2008; 27: 901-10.
22.Meistrich ML, Vanbeek ME. Spermatogonial stem cells assessing their survival and ability to produce differentiated cells. Methods Toxicol 1993;3: 106-23.
23. Howell SJ, Shalet SM. Testicular functionfollowing chemotherapy. Hum Reprod 2001; 7: 363-369.
24.Sawada T, Tamada H, Mori J. Secretion of testosterone and epidermal growth factor in mice with oligozoospermia caused by doxorubicin hydrochloride. Andrologia 1994; 26: 151-3.
25.Imahie H, Adachi T, Nakagawa Y, Nagasaki T, YamamuraT , Hori M. Effects ofadriamycin, an anticancer drug showingtesticular toxicity on fertility in male rats. J Toxicol Sci 1995; 20:183-93.
26. Kato M, Makino S, Kimura H, Ota T, FuruhashT, Nagamura Y. Sperm motion analysisin rats treated with adriamycin and itsapplicability to male reproductive toxicitystudies. JToxicol Sci 2001; 26: 51-9.
27.Atessahin AI, Karahan G, Turk S, Yilmaz S, Ceribasi AO. Protective role of lycopene on cisplatin induced changes in sperm characteristics, testicular damage and oxidative stress in Rats. Rep Toxicol 2006; 21: 2-7.
28. Meistrich ML. Relationship between spermatogonial stem cell survival and testis function after cytotoxic therapy. Br J Cancer1986; 53: 89-101.
29.Franca LR, Russel LD. The testis of domestic animals in male reproduction a multidisciplinary overview. Madrid Churchill Commun Publication 1998; P.198-219.
30. Aitken RJ, Clarkson JS, Fishel S. Generation of reactive oxygen species lipid peroxidation, and human sperm function. Biol Rep 1989; 41: 183-97.
31.Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa relationships with semen quality. J Androl 2000; 21: 33-44.
32. Dickhout JG, Hossain GS, Pozza LM, Zhou J, Lhotak S, Austin RC. Peroxynitrite causes endoplasmic reticulum stress and apoptosis in human vascular endothelium: implications in atherogenesis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2005; 25: 2623–2629.
33.Mihm MJ, Jing L, Bauer JA. Nitrotyrosine causes selective vascular endothelial dysfunction and DNA damage. J Cardiovasc Pharmacol 2000;36: 182-7.
34.Li J, Li W, Su J, Liu W, Altura BT, Altura BM. Peroxynitrite induces apoptosis in canine cerebral vascular muscle cells: possible relation to neurodegenerative diseases and strokes. Neurosci Lett 2003; 350:1737.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

35.Li J, Li W, Su J, Liu W, Altura BT, Altura BM. Peroxynitrite induces apoptosis in rat aortic smooth muscle cells possible relation to vascular diseases. Exp Biol Med 2004; 229:264-9.

36.Kurzelewski M, Czarnowska E, Beresewicz A. Superoxide and nitric oxide-derived species mediate endothelial dysfunction endothelial glycocalyx disruption, and enhanced neutrophil adhesion in the post ischemic guinea pig heart. J Physiol Pharmacol 2005; 56:163-8.

37.Galkina SI, Dormeneva EV, Bachschmid M, Pushkareva MA, Sudina GF, Ullrich V. Endotheliumleukocyte interactions under the influence of the superoxide nitrogen monoxide system. Med Sci Mon2004;10:307-16.

38.Kang J, Lee Y, No K, Jung E, Sung J, Kim Y, et al. Ginseng intestinal metabolite-I reduces doxorubicin toxicity in the Mouse testis. Rep Toxicol 2002; 16: 291-8.

39. YehYC, Lai HC, Ting CT, Lee WL, Wang LC,Wang KY,et al. Protection by doxycycline against doxorubicin induced oxidative stress and apoptosis in mouse testes. Biochem Pharmacol 2007; 74: 969-80.

40. Sato K, Sueoka K, Tanigaki R, Tajima H, Nakabayashi A, Yoshimura Y, et al. Green tea extracts attenuate doxorubicin inducedspermatogenic disorders in conjunction with higher telomerase activity in Mice. J Ass Rep Genet 2010; 27: 501-8.

41.Trivedi PP, Tripathi DN, Jena, GB. Hesperetin protects testicular toxicity of doxorubicin in rat: Role of NFjB, p38 and caspase-3. Food Chemical Toxicol2011; 49: 838-47.

42.Cumaoglu A, Ozansoy G, Irat AM, Arıcıoglu A, Karasu C, Ari N. Effect of long term, non cholesterol lowering dose of fluvastatin treatment on oxidative stress in brain and peripheral tissues of streptozotocin diabetic Rats. Eur J Pharmacol 2011; 654: 80-5.

43. Deo SH, FisherJ P, Vianna LC, Kim A, Chockalingam A, Zimmerman MC, et al. Statin therapy lowers muscle sympathetic nerve activity and oxidative stress in patients with heart failure. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2012; 303: 377-85.

44.Iwata A, Shirai R, Ishii H, Kushima H, Otani S, Hashinaga K, et al. Inhibitory effect of statins on inflammatory cytokine production from human bronchial epithelial cells. Clin Exp Immunol 2012; 168: 234-40.

45. Heeba GH, Hassan MK, Amin RS. Gastroprotective effect of simvastatin against indomethacin induced gastric ulcer in Rats role of nitric oxide and prostaglandins. Eur J Pharmacol 2009; 607:188-93.

46. Mohamadin AM, Elberry AA, Abdel Gawad HS, Morsy GM, Alabbasi FA. Protective effects of simvastatin a lipid lowering agent against oxidative damage in experimental diabetic Rats. J Lipids 2011; 958-67.

47.Yin H, Shi ZG, Yu YS, Hu J, Wang R, Luan ZP et al. Protection against osteoporosis by statins is linked to a reduction of oxidative stress and restoration of nitric oxide formation in aged and ovariectomized Rats. Eur J Pharmacol 2012; 674:200-6.

48. Yang S, Shih HJ, Chow YC, Wang TY, Tsai PS, Huang CJ. Simvastatin attenuates testicular injury induced by torsion detorsion. J Urol 2010; 184:750-6.

49. Chuang SJ, Chen SC, Liu YH, Chen CF, Hour TC. Simvastatin induces the expression of hemeoxygenase-1 against ischemia reperfusion injury on the testes in Rats. Toxicol Lett 2011; 207: 242-50.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]

Protective Effects of Simvastatin against Doxorubicin-Induced Testicular Tissue Changes in Mice

Najafi G[1], Shalizarjalali A[1], Mohamai M[1]*

Accepted:) **(Received:**

Abstract

Introduction: Doxorubicin (DOX), a widely used antineoplastic compound, is associated with testicular damage and infertility. This study was carried out to disclose the possible preventive effects of simvastatin (SIM), a lipid lowering agent with antioxidant and anti-inflammatory activities, against testicular morphometric-stereological changes due to DOX treatment in mice.

Materials & methods: Male mice, five weeks old, were randomly divided into four groups of six mice each. The DOX was administered to two groups of mice in 5 equal intraperitoneal injections over a period of 4 weeks (4 mg/kg). One of these groups received 5 equal oral doses of SIM (12 mg/kg) along with DOX. A vehicle-treated control group and a SIM control group were also included. Morphometric measurement was determined using calibrated ocular micrometer.

Findings: Histomorphometrical examinations revealed significant reductions in the seminiferous tubules diameters and their epithelial heights along with an increase in testicular capsule thickness and interstitial space widening in DOX-treated mice. All above-mentioned parameters recovered significantly by SIM co-administration.

*Discussion & conclusion*s: These results indicated that SIM may have a preventive role against morphometric-stereological changes caused by DOX in mouse testis.

Keywords: Doxorubicin, Simvastatin, Testis, Mouse

1. Dept of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, UrmiaUniveraity, Urmia, Iran
⁎Corresponding author Email: g.najafi2006@yahoo.com

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2026-11-10]

[DOI: 10.29252/sjimu.25.2.101]