

بررسی اثرات لاکتو فرین در کاهش مسمومیت رویانی ناشی از سیکلو فسفامید: مطالعه باروری آزمایشگاهی در موش

پریسا سقایی^۱، شاپور حسن زاده^{*}، حسن ملکی نژاد^۱، علی شالیزار جلالی^۱

(۱) گروه علوم پایه، دانشکده دام پزشکی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

تاریخ پذیرش: ۹۶/۷/۲۴

تاریخ دریافت: ۹۶/۴/۱۷

چکیده

مقدمه: سیکلو فسفامید به عنوان یک داروی شیمی درمانی که به صورت گسترده مورد استفاده قرار می گیرد اثرات جانبی متعددی نظیر سمیت های تولید مثلی را موجب می گردد. هدف مطالعه حاضر ارزیابی اثرات محافظتی احتمالی لاکتو فرین با ویژگی های ضد التهابی و آنتی اکسیدانت در برابر سمیت تولید مثلی سیکلو فسفامید در موش می باشد.

مواد و روش ها: برای انجام این مطالعه تجربی، ۳۲ موش ماده بالغ نژاد NMRI به چهار گروه هشت تایی تقسیم شدند. دو گروه از موش ها سیکلو فسفامید را به میزان ۲۰۰ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی در روز های ۱ و ۱۴ دریافت کردند. یک گروه از گروه های فوق، لاکتو فرین را به میزان ۰/۲ میلی گرم بر کیلو گرم وزن بدن به صورت خوراکی چهار ساعت پس از تجویز سیکلو فسفامید دریافت می نمود. گروه شاهد و گروهی که تنها لاکتو فرین را دریافت می کرد نیز در نظر گرفته شد. باروری آزمایشگاهی پس از ۲۸ روز در تمامی حیوانات مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته های پژوهش: تجویز سیکلو فسفامید کاهش معنی داری را در میزان باروری و بلاستوسیت زایی سبب گردید. تجویز هم زمان لاکتو فرین با سیکلو فسفامید فراسنجه های فوق را به سمت مقادیر طبیعی سوق داد.

بحث و نتیجه گیری: از یافته های این پژوهش چنین بر می آید که لاکتو فرین می تواند واجد اثرات محافظتی بالقوه ای در سمیت های تولید مثلی ناشی از سیکلو فسفامید باشد.

واژه های کلیدی: سیکلو فسفامید، لاکتو فرین، باروری، موش

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

Email: s.hasanzadeh@urmia.ac.ir

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.

مقدمه

بر روی تخمدان و نیز حفظ توان باروری در بیمارانی که از این شیوه درمانی بهره می‌برند، مطرح نموده‌اند (۱۵). از این روی با توجه به فقدان ارزیابی‌های تجربی، مطالعه حاضر در راستای ارزیابی اثرات محافظتی احتمالی لاکتوفرین در برابر عوارض ناشی از سیکلوفسفامید در فرآیند باروری و روند رشد جنین موش طرح ریزی گردید.

مواد و روش‌ها

گروه بندی حیوانات: برای انجام این مطالعه تجربی، ۳۲ موش ماده بالغ نژاد NMRI با میانگین سنی هشت هفته و وزن متوسط 20 ± 2 گرم از مرکز پرورش و نگه داری حیوانات آزمایشگاهی دانشکده دام پزشکی دانشگاه ارومیه تهیه گردید. حیوانات تحت شرایط استاندارد ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی، دمای 25 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی $50 \pm 10\%$ 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. متعاقب یک هفته سازگاری با شرایط محیط، حیوانات به صورت تصادفی به چهار گروه هشت‌تایی تقسیم شدند: حیوانات گروه شاهد، ۱ میلی‌لیتر به ازای هر موش به صورت خوراکی آب مقطر را در روزهای ۱ و ۱۴ دریافت می‌نمودند. حیوانات گروه سیکلوفسفامید، ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل‌صفاقی داروی سیکلوفسفامید را در روزهای ۱ و ۱۴ دریافت می‌کردند (۱۵). حیوانات گروه سیکلوفسفامید + لاکتوفرین، ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل‌صفاقی داروی سیکلوفسفامید را در روزهای ۱ و ۱۴ و ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی لاکتوفرین را چهار ساعت پس از تجویز دارو دریافت می‌نمودند. حیوانات گروه لاکتوفرین نیز تنها ۰/۲ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به صورت خوراکی این ترکیب را در روزهای ۱ و ۱۴ دریافت می‌کردند. مدت زمان این مطالعه نیز ۲۸ روز در نظر گرفته شد.

بسیاری از دارو‌هایی که به منظور شیمی درمانی مورد استفاده قرار می‌گیرند اثرات جانبی متعددی نظیر سمیت‌های تولید مثلی را موجب می‌گردند و زمینه بروز اختلال در غدد جنسی را فراهم می‌آورند (۱). سیکلوفسفامید به عنوان ترکیبی آلکیل‌کننده به شکل گسترده‌ای در شیمی درمانی مورد استفاده قرار گرفته است و دارای ویژگی‌های ضد توموری و سرکوب‌کنندگی دستگاه ایمنی می‌باشد (۲). سمیت سلولی ناشی از سیکلوفسفامید به واسطه آلکیل‌اسیون DNA در جایگاه N₇ گوانین و شکل‌گیری اتصالاتی غیر طبیعی DNA-DNA، DNA-DNA- پروتئین و شکست تک رشته DNA صورت می‌پذیرد که با آسیب DNA و مهار همانندسازی آن و اختلال در چرخه سلولی همراه است (۳). در این راستا، مطالعات پیشین نشان داده است که درمان با سیکلوفسفامید، کاهش جمعیت فولیکول‌های تخمدانی، افزایش میزان فولیکول‌های تحلیل رفته (Atretic)، تخریب سلول‌های گرانولوزا، اختلالات عملکردی تخمدان و ناباروری را در پی داشته است (۴-۶). بر این اساس، دست‌یابی به راه کارهای درمانی کارا جهت کاهش عوارض جانبی تولید مثلی سیکلوفسفامید و نیز در عین حال ارتقاء عملکرد دارویی این ترکیب امری حائز اهمیت می‌باشد. هم‌چنان که گزارشات متعددی کارایی ترکیبات واجد ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانت و ضد آماسی را در برابر آسیب‌های تولید مثلی سیکلوفسفامید به تایید رسانده است (۷-۱۰). لاکتوفرین گلیکو پروتئینی متصل - شونده به آهن با عملکردهایی متعدد می‌باشد که در مایعات زیستی مانند شیر و خون و نیز محتویات دانه - های نوتروفیلی یافت می‌شود و واجد فعالیت‌های ضد باکتریایی، ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانت می‌باشد (۱۳-۱۱). علاوه بر این، مطالعات صورت گرفته در این زمینه نشان داده است که لاکتوفرین موجود در مایع فولیکولی نقش مهمی در افزایش میزان باروری و ارتقاء کیفیت جنین ایفاء می‌کند (۱۴). هم‌چنین، پژوهش‌های صورت گرفته در این زمینه لاکتوفرین را به عنوان گزینه مناسبی جهت کاهش عوارض سوء شیمی درمانی

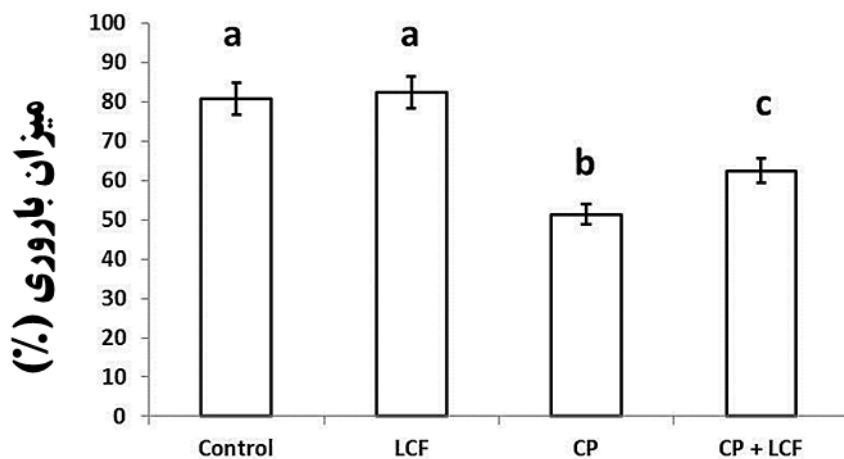
داده ها، تعداد گروه های مستقل مورد ارزیابی و نیز متعاقب اطمینان از نرمال بودن توزیع داده ها با استفاده از آزمون کلموگروف-اسمیرنوف، نتایج این مطالعه با استفاده از بسته نرم افزاری SPSS نسخه ۱۸ مورد ارزیابی آماری قرار گرفتند. جهت مقایسه بین گروه ها آنالیز واریانس یک طرفه و به دنبال آن تست های مقایسه ای چند گانه توکی مورد استفاده قرار گرفت. مقدار $P < 0.05$ برای تعیین سطح معنی داری بین گروه ها در نظر گرفته شد.

یافته های پژوهش

متعاقب بررسی نتایج مطالعه حاضر مشخص گردید که درصد لقاح در گروهی که تنها سیکلو فسفامید را دریافت کرده بودند، کاهش معنی داری ($P < 0.05$) را نسبت به گروه های شاهد و لاکتو فرین نشان می دهد. حال آن که تجویز لاکتو فرین متعاقب تجویز سیکلو فسفامید، افزایش معنی داری ($P < 0.05$) را در میزان باروری در مقایسه با گروهی که تنها سیکلو فسفامید را دریافت کرده بودند، سبب گردید (شکل ۱).

لقاح داخل آزمایشگاهی: به منظور ارزیابی آزمایشگاهی میزان باروری و رشد جنین، ۲۴ ساعت پس از آخرین تیمار، متعاقب بیهوشی با کتامین و آسان کشی، تخمک ها از ناحیه آمپول لوله های رحمی موش های ماده خارج و پس از شست و شو با محیط کشت HTF، به قطرات لقاح در زیر روغن معدنی که حاوی محیط کشت HTF بودند، انتقال یافتند. سپس اسپرم هایی که مرحله ظرفیت یابی را طی کرده بودند، به تعداد یک میلیون به ازای هر میلی-لیتر محیط کشت به قطرات لقاح افزوده شدند. عمل لقاح حدود ۴ تا ۶ ساعت پس از اضافه کردن اسپرم ها، با مشاهده دو پیش هسته نر و ماده توسط میکروسکوپ معکوس (Model IX 70; Olympus Co., Tokyo, Japan) مورد ارزیابی قرار گرفت. سلول های تخم پس از شست و شو، به محیط کشت تازه ای که از قبل به تعادل رسیده بود، منتقل گشته و ۹۶-۱۲۰ ساعت پس از لقاح، درصد بلاستوسیست ها و بلاستوسیست های هج شده مورد ارزیابی قرار گرفتند (۱۶).

ارزیابی آماری: تمامی نتایج بر اساس میانگین \pm انحراف معیار بیان شدند. با توجه به کمی و پیوسته بودن



شکل ۱: مقایسه میانگین درصد لقاح در گروه های مختلف آزمایشی

Control: شاهد، LCF: لاکتوفرین، CP: سیکلو فسفامید

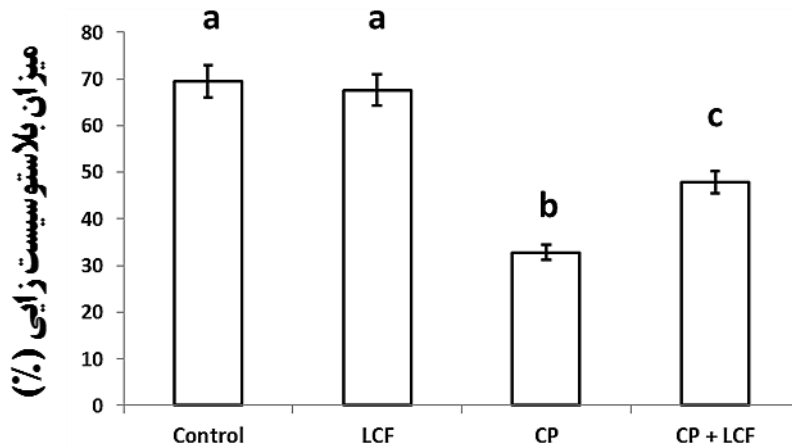
حروف غیر مشابه نمایانگر اختلاف معنی دار در سطح $P < 0.05$ می باشند.

افزایش معنی داری ($P < 0.05$) را در میزان بلاستوسیست زایی در مقایسه با گروهی که تنها سیکلو فسفامید دریافت کرده بودند، سبب گشت (شکل ۲). به علاوه، سیکلو فسفامید موجب کاهش قابل-

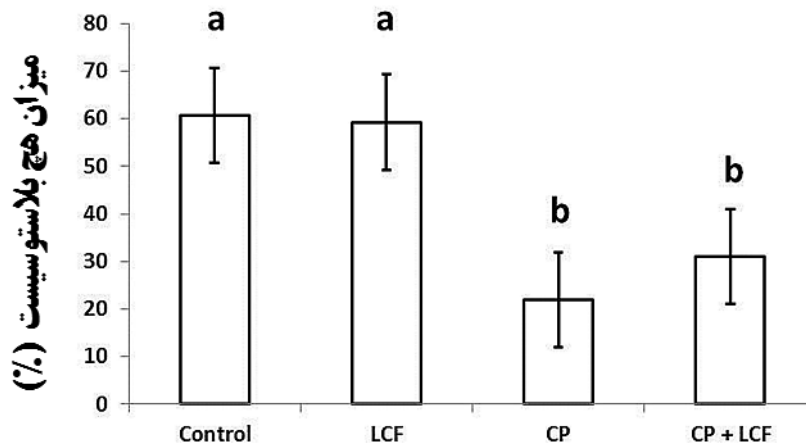
هم چنین، درصد بلاستوسیست ها نیز در گروه دریافت کننده سیکلو فسفامید در مقایسه با گروه های شاهد و لاکتو فرین به شکل معنی داری کاهش یافت ($P < 0.05$). تجویز لاکتو فرین به همراه سیکلو فسفامید،

لاکتوفرین را نیز دریافت کرده بودند، نسبت به گروه دریافت کننده سیکلوفسفامید به تنهایی، فاقد افزایش معنی داری ($P > 0.05$) بود (شکل ۳) و (شکل ۴).

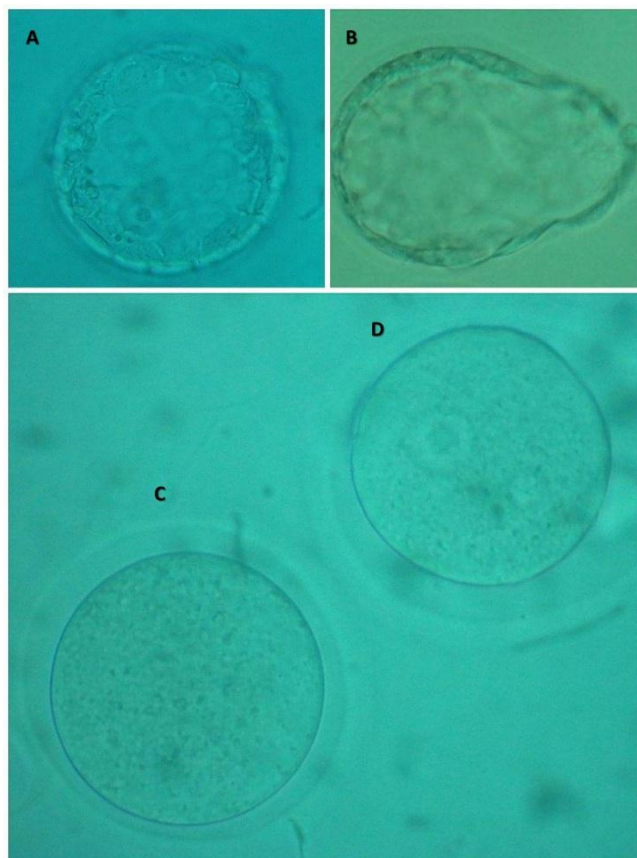
ملاحظه‌ای ($P < 0.05$) در درصد بلاستوسیت‌های هیچ‌شده در مقایسه با گروه‌های شاهد و لاکتوفرین گردید. این میزان در گروهی که همراه با سیکلوفسفامید،



شکل ۲: مقایسه میانگین درصد بلاستوسیت زایی در گروه‌های مختلف آزمایشی Control: شاهد، LCF: لاکتوفرین، CP: سیکلوفسفامید حروف غیر مشابه نمایانگر اختلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ می‌باشند.



شکل ۳: مقایسه میانگین درصد بلاستوسیت‌های هیچ‌شده در گروه‌های مختلف آزمایشی Control: شاهد، LCF: لاکتوفرین، CP: سیکلوفسفامید حروف غیر مشابه نمایانگر اختلاف معنی‌دار در سطح $P < 0.05$ می‌باشند.



شکل ۴: رشد رویان در شرایط آزمایشگاهی:

بلاستوسیست (A)، بلاستوسیست هج شده (B)، اووسیت بارور نشده (C)، اووسیت بارور شده (D)

بحث و نتیجه گیری

نتایج ارزیابی های پژوهش حاضر آشکار ساخت که لاکتو فرین قادر به کاهش مسمومیت رویانی و بهبود باروری در موش های ماده تحت درمان با سیکلو فسفامید می باشد. با وجود پیشرفت های چشم گیر اخیر در زمینه درمان بدخیمی ها، بی تردید یکی از مهم ترین عواملی که کارکرد درمانی دارو های شیمی درمانی را با چالش مواجه ساخته است، آسیب غدد جنسی و نا باروری ناشی از این ترکیبات می باشد (۱۷). تحقیقات متعدد صورت پذیرفته در انسان و حیوانات آزمایشگاهی نشان داده است که مصرف سیکلو فسفامید به عنوان یکی از کار آمد ترین ترکیبات آلکیله کننده مورد استفاده در شیمی درمانی با اختلالات شدید ساختاری و عملکردی تخمدان و کاهش میزان باروری همراه است که این امر با یافته های پژوهش حاضر نیز هم خوانی دارد (۱۸-۲۰). مطالعات پیشین سمیت تولید مثلی ناشی از سیکلو فسفامید در بافت تخمدان را در رابطه با تداخل این دارو و متابولیت های سمی آن با دستگاه

های آنتی اکسیدانتی داخل سلولی که نقش مهمی در مهار گونه های فعال اکسیژن دارا می باشند، می دانند (۲۱). هم چنین، گزارش شده است که تنش اکسیداتیو ناشی از سیکلو فسفامید منجر به کاهش قابل توجه کیفیت اووسیت خواهد شد (۲۲) که بی شک این نوع از اووسیت ها متعاقب لقاح داخل آزمایشگاهی اختلالات باروری را در روند باروری و تکامل جنین رقم خواهند زد (۲۳). بر این اساس، به کار گیری ترکیبات واجد خواص آنتی اکسیدانت می تواند به عنوان راهبرد درمانی نوینی در راستای کاهش سمیت های تولید مثلی سیکلو فسفامید مد نظر قرار گیرد. هم چنان که بررسی هایی که در این زمینه صورت پذیرفته است کارآیی اسپیرولینا که جلبکی با ویژگی های آنتی اکسیدانت و ضد آپوپتوزی می باشد (۹) و نیز میرتازاپین (Mirtazapine) را به عنوان داروی ضد افسردگی دارای فعالیت آنتی اکسیدانت (۱۰) در برابر آسیب های اکسیداتیو ناشی از سیکلو فسفامید در بافت تخمدان موش صحرایی به تایید رسانده اند. از یافته های مطالعه

فسفامید در موش ایفاء کند (۱۵) که این امر مؤید یافته‌های بررسی حاضر نیز می‌باشد که هم‌راستا با گزارشات پیشین در این زمینه نشان دادند که لاکتوفرین ممکن است به سبب قابلیت مهار تنش‌های بیوشیمیایی در برابر سمیت‌های رویانی ناشی از سیکلوفسفامید در موش واجد اثرات محافظتی باشد (۲۶).

از جمله محدودیت‌های مطالعه حاضر می‌توان فقدان سنجش شاخص‌های تنش اکسیداتیو و نیز سیتوکین‌های پیش‌التهابی در بافت تخمدان موش‌های گروه‌های مختلف آزمایشی را بر شمرد. در نهایت، از یافته‌های این مطالعه چنین برمی‌آید که لاکتوفرین می‌تواند در سمیت‌های تولیدمثلی ناشی از سیکلوفسفامید در موش‌های ماده واجد اثرات محافظتی بالقوه باشد. با این وجود، آشکار شدن دقیق کارایی درمانی لاکتوفرین جهت ارتقاء بهینه‌شیمی‌درمانی‌های وابسته به سیکلوفسفامید نیازمند طرح ریزی مطالعات تجربی گسترده و نیز کار آزمایشی‌های بالینی می‌باشد.

حاضر نیز چنین برمی‌آید که لاکتوفرین ممکن است به مدد دارا بودن عملکردهای آنتی‌اکسیدانت و ضد آماسی قادر به مهار و یا کاهش سمیت‌های تولیدمثلی سیکلوفسفامید در موش‌های ماده باشد (۱۳، ۱۲). چنین به نظر می‌رسد که لاکتوفرین به واسطه تقویت فعالیت دستگاه دفاع آنتی‌اکسیدانت و کاهش آسیب‌های اکسیداتیو اووسیت‌ها و نیز ارتقاء کیفیت آن‌ها، قادر به بهبود نسبی اختلالات تولیدمثلی ناشی از سیکلوفسفامید در موش‌های ماده می‌باشد. در این راستا، مطالعات اخیر نیز آشکار ساخته است که لاکتوفرین به سبب ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانت و ضدالتهابی قابل‌توجه موجبات کاهش تنش اکسیداتیو و سمیت سلولی ناشی از آب اکسیژنه در سلول‌های اندوتلیال ورید نافی انسان را فراهم می‌آورد (۲۴) و در برابر آسیب کلیوی حاد ناشی از کروم در موش‌های صحرایی دارای اثرات محافظتی می‌باشد (۲۵). هم‌چنین، ارزیابی‌های مولکولی نیز آشکار ساخته است که لاکتوفرین به واسطه مهار کاهش بیان ژن‌های Adamts1 و Sohlh1 می‌تواند نقش به‌سزایی در بهبود روند تخمک‌گذاری متعاقب تجویز سیکلو

References

- Ademuyiwa FO, Cyr A, Ivanovich J, Thomas MA. Managing breast cancer in younger women: challenges and solutions. *Breast Cancer Dove Med* 2016; 8: 1-12.
- Selvakumar E, Prahalthan C, Mythili Y, Varalakshmi P. Protective effect of DL- α -lipoic acid in cyclophosphamide induced oxidative injury in rat testis. *Reprod Toxicol* 2004; 19: 163-7.
- Crook TR, Souhami RL, Mclean AE. Cytotoxicity DNA cross linking, and single strand breaks induced by activated cyclophosphamide and acrolein in human leukemia cells. *Cancer Res* 1986; 46: 5029-34.
- Jarrell J, Lai EV, Barr R, McMahon A, Belbeck L, Oconnell G. Ovarian toxicity of cyclophosphamide alone and in combination with ovarian irradiation in the rat. *Cancer Res* 1987; 47: 2340-3.
- Bokser L, Szende B, Schally AV. Protective effects of D-Trp6-luteinising hormone releasing hormone microcapsules against cyclophosphamide-induced gonadotoxicity in female Rats. *Br J Cancer* 1990; 61: 861-5.
- Farokhi F, Sadrkhanlou R, Hasanzadeh S, Sultanalinejad F. Morphological and morphometrical study of cyclophosphamide-induced changes in the ovary and uterus in the Syrian mice. *Iran J Vet Res* 2007; 8: 337-42.
- Jalali AS, Hasanzadeh S, Malekinejad H. Achillea millefolium inflorescence aqueous extract ameliorates cyclophosphamide-induced toxicity in rat testis: stereological evidences. *Chin J Nat Med* 2012; 10: 247-54.
- Jalali AS, Hasanzadeh S, Malekinejad H. Chemoprotective effect of *Crataegus monogyna* aqueous extract against cyclophosphamide-induced reproductive toxicity. *Vet Res Forum* 2011; 2: 266-73.
- Yener NA, Sinanoglu O, Ilter E, Celik A, Sezgin G, Midi A, et al. Effects of Spirulina on cyclophosphamide-induced ovarian

- toxicity in rats: biochemical and histomorphometric evaluation of the ovary. *Biochem Res Int* 2013; 2013: 1-6.
10. Khedr NF. Protective effect of mirtazapine and hesperidin on cyclophosphamide-induced oxidative damage and infertility in rat ovaries. *Exp Biol Med Maywood* 2015; 240: 1682-9.
11. Tsuchiya T, Takeuchi T, Hayashida K, Shimizu H, Ando K, Harada E. Milk-derived lactoferrin may block tolerance to morphine analgesia. *Brain Res* 2006; 1068:102-8.
12. Baveye S, Ellass E, Mazurier J, Spik G, Legrand D. Lactoferrin: a multifunctional glycoprotein involved in the modulation of the inflammatory process. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37:281-6.
13. Mulder AM, Connellan PA, Oliver CJ, Morris CA, Stevenson LM. Bovine lactoferrin supplementation supports immune and antioxidant status in healthy human males. *Nutr Res* 2008; 28: 583-9.
14. Yanaihara A, Mitsukawa K, Iwasaki S, Otsuki K, Kawamura T, Okai T. High concentrations of lactoferrin in the follicular fluid correlate with embryo quality during in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril* 2007; 87: 279-82.
15. Horiuchi Y, Higuchi T, Tatsumi K, Takakura K, Fujii S, Konishi I. Lactoferrin is associated with a decrease in oocyte depletion in mice receiving cyclophosphamide. *Fertil Steril* 2009; 91: 2069-78.
16. Jalali AS, Najafi G, Hosseini M, Sedighnia A. Royal jelly alleviates sperm toxicity and improves in vitro fertilization outcome in Stanozolol-treated mice. *Iran J Reprod Med* 2015; 13: 15-22.
17. Watson AR, Taylor J, Rance CP, Bain J. Gonadal function in women treated with cyclophosphamide for childhood nephrotic syndrome: a long-term follow-up study. *Fertil Steril* 1986; 46: 331-3.
18. Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001; 7: 535-43.
19. Tomao F, Spinelli GP, Panici PB, Frati L, Tomao S. Ovarian function, reproduction and strategies for fertility preservation after breast cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 76: 1-12.
20. Hassanpour A, Yousefian S, Askaripour M, Sharififar F, Ezzatabadipour M. Ovarian protection in cyclophosphamide treated mice by fennel. *Toxicol Rep* 2017; 4: 160-4.
21. Tsaiturton M, Luong BT, Tan Y, Luderer U. Cyclophosphamide-induced apoptosis in COV434 human granulosa cells involves oxidative stress and glutathione depletion. *Toxicol Sci* 2007; 98: 216-30.
22. Jeelani R, Shaeib F, Thakur M, Khan S, Abusoud HM. Effects of cyclophosphamide and mesna on metaphase II mouse oocyte quality. *Fertil Steril* 2016; 105: 23.
23. Tamura H, Takasaki A, Miwa I, Taniguchi K, Maekawa R, Asada H, et al. Oxidative stress impairs oocyte quality and melatonin protects oocytes from free radical damage and improves fertilization rate. *J Pineal Res* 2008; 44: 280-7.
24. Safaeian L, Javanmard SH, Mollanoori Y, Dana N. Cytoprotective and antioxidant effects of human lactoferrin against H₂O₂ induced oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. *Adv Biomed Res* 2015; 4: 188.
25. Hegazy R, Salama A, Mansour D, Hassan A. Renoprotective effect of lactoferrin against chromium-induced acute kidney injury in Rats involvement of IL-18 and IGF-1 inhibition. *PLoS One* 2016; 11: 0151486.
26. Shoji H, Oguchi S, Shinohara K, Shimizu T, Yamashiro Y. Effects of iron-unsaturated human lactoferrin on hydrogen peroxide induced oxidative damage in intestinal epithelial cells. *Pediatr Res* 2007; 61: 89-92.

Study of the Effects of Lactoferrin in Reduction of Cyclophosphamide-induced Embryotoxicity: In Vitro Fertilization Study in Mouse

Saghaei P¹, Hasanzadeh S^{1*}, Malekinejad H¹, Shalizarjalali¹ A

(Received: July 8, 2017 Accepted: October 16, 2017)

Abstract

Introduction: Cyclophosphamide (CP) as a widely used chemotherapeutic agent causes several side effects including reproductive toxicities. The Objective of this study was to evaluate the possible protective effects of lactoferrin (LFN) with anti-inflammatory and antioxidant properties against CP-evoked reproductive toxicity in mouse.

Materials & methods: In this experimental study, 32 adult female NMRI mice were divided into 4 groups of 8. Cyclophosphamide was administered to two groups of mice at a dose of 200 mg/kg intraperitoneally on days 1 and 14. One of these groups received LFN at a dose of 0.2 mg/kg orally four hours after CP treatment. Vehicle-treated control group and LFN-only treated group were also included. In

vitro fertilization was evaluated in all animals after 28 days.

Findings: Cyclophosphamide administration resulted in significant reduction in fertilization and blastulation rates. Co-administration of LFN with CP restored above-mentioned parameters toward normal values.

Discussion & conclusions: These findings indicate that LFN can have potential protective effects in CP-induced reprotoxicities.

Keywords: Cyclophosphamide, Lactoferrin, Fertility, Mouse

1. Dept of Basic Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Urmia University, Urmia, Iran
* Corresponding author Email: s.hasanzadeh@urmia.ac.ir