مقاله پژوهشی

مجله سلول و بافت (علمی - پژوهشی)
جلد ٤، شماره ۲، تابستان ۱۳۹۲، ۱۶۷-۱۵۹

بررسی اثرحفاظتی نانواکسید روی بر پارامترهای هیستولوژیک بیضه در رت های تیمار شده با داکسوروبیسین

پوران بادکوبه هزاوه .Ph.D [۱]، کاظم پریور .Ph.D[۱]، سید مهدی کلانتر .Ph.D [۲*]،
سید داوود حسینی .Ph.D [۳]، علیرضا صلابت .Ph.D [۴]

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران
۲- مرکز تحقیقاتی و درمانی ناباروی، دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی، یزد
۳- موسسه تحقیقات واکسن و سرم سازی رازی، شعبه منطقه مرکزی، اراک
۴- گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه اراک
* پست الکترونیک نویسنده مسئول: smkalantar@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۳/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۶/۱۳

چکیده

هدف: داروی ضد سرطان داکسوروبیسین علی‌رغم کاربرد گسترده، دارای اثرات سمی بر قسمت‌های مختلف بدن از جمله اندام‌های جنسی دارد. هدف از این مطالعه بررسی اثر حفاظتی نانواکسید روی برسمیت تولیدمثلی القا شده توسط داکسوروبیسین بود.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی رت‌های نر بالغ ویستار به طور تصادفی به چهار گروه شامل یک گروه کنترل و سه گروه تجربی تقسیم شدند. گروه کنترل سالین دریافت کرد، در حالی‌که گروه‌های تجربی به ترتیب داکسوروبیسین (۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، نانواکسید روی (۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، و داکسوروبیسین همراه با نانواکسید روی دریافت نمودند. رت‌ها به مدت ۳ روز تحت تیمار قرار گرفتند. ۲۸ روز پس از پایان تیمار تغییرات بافتی سیستم تناسلی مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: داکسوروبیسین در گروه تجربی۱ سبب درهم ریختگی اپی‌تلیوم ژرمینال، دفرمه شدن سلول‌ها و افزایش فضای بینابینی شد. همچنین تعداد اسپرماتوسیت های اولیه، اسپرماتیدها و سلول‌های لایدیگ در این گروه نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد. شاخص تمایز توبولی (TDI) و شاخص اسپرمیوژنز (SPI) نیز نسبت به گروه کنترل کاهش معنی دار پیدا کرد، درحالی‌که درصد توبول‌های تخریب شده افزایش نشان داد. استفاده مشترک نانواکسید و داکسوروبیسین توانست اختلالات فوق را بطور معنی‌داری بهبود بخشد.

نتیجه گیری: یافته‌های این مطالعه نقش نانواکسید روی را در ممانعت از سمیت القا شده توسط داکسوروبیسین در سیستم تولیدمثل نر نشان می‌دهد.

واژگان کلیدی: اسپرماتید، داکسوروبیسین، سیستم تولیدمثل نر

Archive of SID

www.SID.ir

مقدمه

اغلب داروهای ضد سرطان علاوه بر سلول‌های سرطانی بر سایر سلول‌های دارای سرعت تقسیم بالا مانند سلول‌های جنسی نیز اثر می‌کنند. برآورد می‌شود بیش از ۹۰ درصد بیمارانی که دوزهای بالای عوامل شیمی درمانی از جمله داکسوروبیسین (Doxorubicin-Dox) دریافت می‌کنند دچار آزواسپرمی طولانی مدت خواهند شد. بنابراین ناباروری می‌تواند یک عارضه طولانی مدت مهم به‌دنبال شیمی درمانی باشد (۱، ۲ و۳). DOX یکی از رایج‌ترین داروهایی است که بطور گسترده برای درمان انوع مختلف سرطان از جمله سرطان های خونی(هماتوپویتیک)، سرطان بیضه و سایر تومورهای جامد به کار می رود (۴، ۵ و ۶). Manabe و همکاران (۲) نشان دادند که تزریق درون صفاقی داکسوروبیسین در رت‌های نر سبب کاهش وزن بیضه، آتروفی توبول‌ها و کاهش شدید تعداد سلول‌های جنسی می‌شود. در مطالعه دیگری که توسط Zanetti و همکاران (۴) انجام شد، DOX در بیضه رت‌های نر سبب کاهش قطر توبول‌ها و کاهش ضخامت لایه سلول‌های جنسی شده، توان تولیدمثلی را کاهش داد. Yeh و همکاران (۷) نشان دادند که DOX علاوه بر اختلال در اسپرماتوژنز و کاهش تعداد اسپرم سبب افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش فعالیت آنتی اکسیدانتی می‌شود. سایر مطالعات نیز نشان داده‌اند که DOX یک القا کننده درون سلولی استرس اکسیداتیو است و اختلالات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی ناشی از آن می‌تواند نتیجه استرس اکسیداتیو باشد (۶، ۸ و۹). به‌نظر می‌رسد ایجاد گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) و سایر رادیکال‌های آزاد به‌طور کنترل نشده یکی از فاکتورهای اساسی باشد که از طریق استرس اکسیداتیو منجر به کاهش تحرک، قابلیت زیستی و اختلال در واکنش آکروزومی شده و در نهایت منجر به ناباروری می‌گردد (۱۰). بنابراین ممکن است استفاده از یک آنتی اکسیدانت قوی همراه با DOX روش مناسبی برای کاهش عوارض جانبی آن باشد.

روی یک عنصر کم مصرف (Trace element) می‌باشد که مقدار کم آن ضروری است (۱۱)، درحالی که مقادیر بالاتر آن سمی بوده، قادر به القای آپوپتوزیس یا حتی نکروزیس می‌باشد (۱۲). بسیاری از مطالعات نقش آنتی آپاپتوتیک و خواص آنتی اکسیدانتی روی را به اثبات رسانده اند. روی یکی از کوفاکتورهای آنزیم سوپراکساید دیسموتاز (Cu-Zn SOD) می‌باشد که سبب دیسموتاسیون سوپراکساید می‌شود که به‌طور مداوم در طی متابولیسم هوازی ایجاد می‌گردد و آن را به اکسیژن و هیدروژن پراکساید تبدیل می‌کند. علاوه براین با القای سیگنال‌های پاسخ به استرس در مقابله با استرس اکسیداتیو نقش دارد (۱۳). همچنین نقش آن در تولید اسپرم، افزایش قابلیت زیستی آن و ممانعت از تخریب اسپرماتوزوئید اثبات شده است (۱۴). اخیرا نانواکسید روی (nano-ZnO) توجه زیادی را در مطالعات جانوری به خود معطوف نموده است (۱۵). آزمایشات نشان داده اند که عناصر کم مصرف در مقیاس نانو دسترسی بالایی به سلول‌ها داشته (۱۶ و ۱۷)، سمیت آن‌ها با توجه به شاخص‌هایی مانند میانگین دوز سمی، آسیب حاد کبد، میزان بقا و سمیت کوتاه مدت بسیار کمتر است. این نتایج عناصر کم مصرف را در مقیاس نانو به‌عنوان عوامل ضد سرطان و آنتی اکسیدانت‌های قوی با خطر سمیت پایین پیشنهاد می‌کند (۱۸). در مطالعه حاضر اثر نانواکسید روی به‌عنوان یک آنتی اکسیدانت قوی در ممانعت یا کاهش عوارض جانبی ناشی از مصرف داکسوروبیسین از جمله القای استرس اکسیداتیو و اختلال در ساختار و عمل‌کرد بیضه مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

مواد: در این پژوهش داکسوروبیسین شرکت Ebewepharma و نانواکسید روی از شرکت Sigma-Aldrich مورد استفاده قرار گرفت. اتانل، زایلین، پارافین، هماتوکسیلین، ائوزین، تولوئیدن بلو و کلروفرم از شرکت Merck تهیه شدند.

حیوانات: رت های نر بالغ نژاد ویستار به وزن تقریبی ۲۵۰-۲۲۰ گرم و سن تقریبی ۱۲هفته از موسسه رازی (تهران) تهیه شدند. حیوانات در قفس‌های مخصوص با دسترسی راحت به آب و غذا در خانه حیوانات موسسه رازی (شعبه اراک) نگه‌داری شدند. روشنایی محیط به صورت ۱۲ ساعت نور، ۱۲ ساعت تاریکی و دما در محدوده ۲ ±۲۳ تنظیم شد. رت‌ها به‌طور تصادفی به چهار گروه ۶ تایی (یک گروه کنترل و سه گروه تجربی) تقسیم شدند. گروه کنترل، تزریق درون صفاقی (i.p) سالین دریافت نمود. به گروه تجربی۱، ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم DOX (i.p.) تزریق شد، گروه تجربی۲، ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم نانواکسید روی حل شده در سالین دریافت نمود و گروه تجربی۳ ابتدا نانواکسید روی و یک ساعت بعد DOX دریافت کرد. هر چهار گروه به مدت ۳ روز تحت تیمار قرار گرفتند. پس از ۲۸

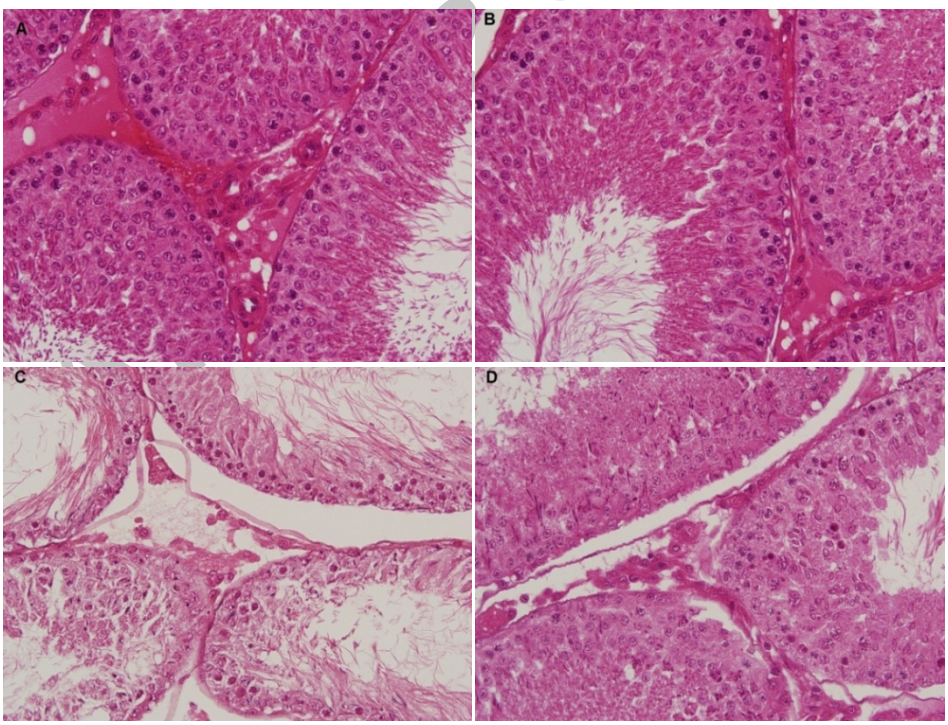
www.SID.ir
Archive of SID

روز رت‌ها با استفاده از کلروفرم بی‌هوش شده، بیضه چپ آن‌ها برداشته شد و پس از شستشو با سرم فیزیولوژیک جهت تثبیت در محلول بوئن قرار گرفت. سپس مراحل پاساژ بافتی، تهیه بلوک‌های پارافینی و تهیه برش‌های ۵ میکرونی انجام شد. رنگ آمیزی لام‌ها با هماتوکسیلین- ائوزین (H&E) و تولوئیدن بلو (جهت مشاهده مست سل‌ها) صورت گرفت. در نهایت سلول‌های مختلف با بزرگ نمایی ۱۰۰× میکروسکوپ نوری بررسی شدند. شمارش سلول‌ها به‌طور تصادفی در ۳ لام از هر نمونه و ۶ توبول در هر لام انجام شد. همچنین در هر نمونه ۱۰۰ لوله سمی نیفر بررسی شد و شاخص تمایز توبولی Tubule Differentiation (Index = TDI) و شاخص اسپرمیوژنز (Spermiation index =SPI) محاسبه شد. TDI عبارت است از درصد لوله‌هایی که حداقل ۳ سلول جنسی تمایز یافته (به شکل اسپرماتوگونی B یا مراحل بعدی) داشته باشند و SPI درصد توبول‌هایی است که اسپرمیوژنز طبیعی نشان می دهند (۱۹ و ۲۰).

آنالیز آماری: اطلاعات با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-14 تحلیل شد. آزمون آماری ANOVA یک طرفه و تست تکمیلی scheffe مورد استفاده قرار گرفت. $P<0/05$ مرز معنی‌دار بودن داده‌ها درنظر گرفته شد.

نتایج

در گروه کنترل و گروه تجربی ۲ (نانواکسید روی) لوله های سمی نیفر به‌طور فشرده و منظم در کنار هم قرار داشتند و سلول‌های آن‌ها از تعدد و تنوع بیشتری برخوردار بودند. هسته سلول‌های سرتولی نیز در قاعده لوله‌های سمی نیفر قرار داشت (شکل ۱، A و B)، اما در گروه تیمار شده با DOX (گروه تجربی۱) فضای بین توبول‌ها افزایش یافته و در اکثر آن‌ها نوعی به‌هم ریختگی مشاهده شد. بین سلول‌های اپی‌تلیوم ژرمینال فضاهای خالی (واکوئل) زیادی مشاهده شد. سلول‌های سرتولی نیز دفرمه شده، هسته آن‌ها از حالت بیضوی تغییر شکل داده، حالت نامنظم به‌خود گرفته و به طرف لومن توبول‌ها کشیده شده بودند (شکل ۱، C). در گروه تجربی ۳ (نانواکسید روی+DOX) اپی تلیوم توبول‌ها نسبت به گروه تجربی ۱ (DOX) ضخامت بیشتری داشت و سلول ها انسجام و پیوستگی بیشتری داشتند و بین آن‌ها فضاهای خالی مشاهده نشد. تنوع سلولی نیز در توبول‌ها بیشتر بود (شکل ۱،D).



شکل ۱: فتومیکروگراف لوله‌های اسپرم‌ساز بیضه رت های گروه: کنترل A، نانواکسید روی B، داکسوروبیسین C، داکسوروبیسین+ نانواکسید روی D (رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین، درشتنمایی ۱۰۰×)

اپی‌تلیوم لوله‌ها و بافت بینابینی در گروه کنترل و نانواکسید روی (A,B) ساختار طبیعی نشان می‌دهند. در گروه داکسوروبیسین (C) کاهش قطر لوله‌ها، کاهش ضخامت و درهم ریختگی اپی‌تلیوم ژرمینال همراه با افزایش فضای بینابینی محسوس است. تیمار با داکسوروبیسین+ نانواکسید روی (D) تقریبا توانسته است ساختار طبیعی بافت را حفظ کند.

www.SID.ir

نتایج حاصل از شمارش سلولی نشان داد که تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی نوع A و B در هیچ یک از گروه‌ها تفاوت معنی‌داری ایجاد نکرد (P>۰/۰۵) (جدول ۱). تعداد اسپرماتوسیت‌های اولیه در گروه تجربی ۱ (DOX) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار P<۰/۰۰۱ نشان داد. تیمار با نانواکسید روی در گروه های تجربی ۲ (نانواکسید روی) و۳ (نانواکسید روی+ DOX) سبب افزایش معنی‌دار P<۰/۰۰۱ تعداد این سلول‌ها نسبت به گروه تجربی (DOX) ۱ شد (جدول ۱). تعداد اسپرماتیدها (گرد و دراز) و اسپرماتوزوئیدها نیز در گروه تجربی ۱ (DOX) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار نشان داد (P< ۰/۰۰۱). در گروه های تجربی۲ و ۳ افزایش معنی‌دار (P < ۰/۰۱) تعداد این سلول ها نسبت به گروه تجربی ۱ مشاهده شد (جدول ۱). در این بررسی DOX سبب کاهش معنی‌دار (P < ۰/۰۰۱) سلول‌های لایدیگ نسبت به گروه کنترل شد. در گروه های تجربی ۲ و ۳ افزایش معنی‌دار (P<۰/۰۱) سلول‌های لایدیگ نسبت به گروه تجربی ۱ مشاهده شد (جدول ۱). تعداد ماستوسیت‌ها در گروه تجربی ۱ نسبت به شاهد افزایش معنی دار (P<۰/۰۰۱) داشت. در گروه های تجربی ۲ و ۳ تعداد ماستوسیت‌ها نسبت به گروه تجربی ۱ بطور معنی‌داری (P< ۰/۰۰۱)کاهش یافت (جدول ۱). تغییر تعداد سلول‌های سرتولی در هیچ یک از گروه ها معنی‌دار نبود (P<۰/۰۵) (جدول ۱).

شاخص های تمایز توبولی(TDI) و اسپرمیوژنز (SPI) در گروه تجربی ۱ نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار (P<۰/۰۱) نشان دادند. استفاده از نانواکسید روی در گروه های تجربی ۲ و ۳ افزایش معنی‌دار (P<۰/۰۰۱) این شاخص‌ها را نسبت به گروه تجربی ۱به دنبال داشت (جدول ۲). همچنین DOX درصد توبول‌های تخریب شده را بطور معنی‌داری (P<۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل افزایش داد. در گروه‌های تجربی ۲ و ۳ تعداد توبول‌های تخریب شده بطور معنی‌داری (P<۰/۰۱) کاهش یافت (جدول ۲).

جدول ۱: نتایج حاصل از شمارش سلول های مختلف بیضه در گروه‌های مورد مطالعه.

گروه	کنترل	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳
	--	(DOX)	(nZnO)	(DOX + nZnO)
اسپرماتوگونی A	۷/۱۶±۰/۸۸	۵/۷۵±۰/۹۱	۷/۳۳±۱/۰۳	۶/۱۷±۱/۰۱
اسپرماتوگونی B	۱۲/۰۸±۰/۹۱	۱۰/۶۲±۱/۳۵	۱۲/۰۳±۱/۱۲	۱۱/۳۰±۴/۲۱
اسپرماتوسیت اولیه	۴۱/۷۲±۳/۷۷	۱۹/۵۲±۱/۹۹[a]	۴۵/۷۴±۲/۲۰[b]	۳۷/۶۵±۳/۲۳[b]
اسپرماتید	۹۹/۹۸±۷/۹۵	۵۱/۱۸±۲/۴۰[a]	۱۱۰/۸۸±۸/۷۶[b]	۸۹/۳۴±۳/۰۵[b]
اسپرماتوزوئید	۱۴۳/۸۶±۵/۰۴	۶۶/۷۱±۷/۹۴[a]	۱۵۴/۶۳±۷/۱۸[b]	۱۲۰/۴۴±۵/۳۸[ab]
سرتولی	۱۳/۸۸±۰/۹۲	۱۲/۸۳±۱/۲۴	۱۴/۴۱±۰/۹۶	۱۳/۳۵±۱/۱۶
لیدیگ	۱۱/۶۳±۱/۰۱	۷/۶۱±۰/۸۲[a]	۱۲/۸۴±۱/۷۵[b]	۱۰/۱۳±۰/۸۵[b]
ماستوسیت	۳/۰۹±۱/۰۸	۶/۴۹±۰/۹۷[a]	۳/۳۹±۰/۶۹[b]	۴/۸۱±۰/۶۵[ab]

یافته‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شده‌اند (سطح معنی‌داری: P <۰/۰۵). [a]معنی‌دار نسبت به گروه کنترل، [b] معنی‌دار نسبت به گروه تجربی ۱ (داکسوروبیسین). DOX: داکسوروبیسین، nZnO: نانواکسید روی.

جدول ۲: نتایج حاصل از مطالعات هیستوپاتولوژیک بیضه در گروه‌های مورد مطالعه.

گروه	کنترل	تجربی ۱	تجربی ۲	تجربی ۳
	--	(DOX)	(nZnO)	(DOX + nZnO)
شاخص تمایز توبولی(٪)	۸۹/۶۷±۳/۰۱	۸۱/۸۳±۲/۴۰[a]	۹۷/۵۰±۱/۰۵[ab]	۹۰/۱۷±۲/۲۳[b]
شاخص اسپرمیوژنز(٪)	۹۳/۵۰±۳/۵۱	۵۹/۶۷±۴/۸۸[a]	۹۴/۸۳±۴/۶۲[b]	۸۲/۵۰±۴/۳۷[ab]
توبول های تخریب شده(٪)	۲/۵۰±۱/۵۰	۱۷/۶۷±۳/۲۶[a]	۱/۶۷±۰/۸۲[b]	۵/۰۰±۰/۸۹[b]

یافته‌ها به صورت میانگین±انحراف معیار نشان داده شده اند (سطح معنی‌داری: P <۰/۰۵). [a]معنی‌دار نسبت به گروه کنترل، [b] معنی‌دار نسبت به گروه تجربی ۱ (داکسوروبیسین). DOX: داکسوروبیسین، nZnO: نانواکسید روی.

Archive of SID

www.SID.ir

بحث

DOX که یک داروی ضد سرطان شناخته شده می‌باشد، یک آنتی بیوتیک آنتراسایکلین است که توسط قارچ Streptomyces peucetius تولید می شود (۴ و ۲۱). بسیاری از گزارش‌ها نشان داده‌اند که DOX سبب ناباروری در نرها می‌شود (۱، ۴ و ۲۱). بنابراین عوارض جانبی این دارو فاکتور محدود کننده‌ای برای استفاده از آن می‌باشد (۵). در مطالعه حاضر اثر DOX بر ساختار بافتی بیضه و نقش نانواکسید روی در ممانعت از سمیت این دارو بررسی شد. در این مطالعه استفاده از داکسوروبیسین سبب کاهش معنی‌دار تعداد اسپرماتوسیت‌های اولیه، اسپرماتیدها و اسپرماتوزوئیدها شد. اثر گنادوتوکسیک DOX در رت‌های نر اسپراگ دالی توسط Manabe و همکاران (۲) نیز مورد مطالعه قرار گرفت. در این مطالعه تزریق DOX به‌صورت داخل صفاقی علاوه بر کاهش وزن بدن و وزن بیضه سبب کاهش شدید تعداد سلول‌های جنسی شد. Zanetti و همکاران (۴) نیز اثر DOX را در کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتوژنیک گزارش نمودند. بررسی این گروه نشان داد که در پاسخ به عوامل شیمی درمانی مختلف از جمله آنتراسایکلین ها تعداد سلول‌های جنسی که دچار آپوپتوزیس می‌شوند، چندین برابر افزایش می‌یابد. در این بین سلول‌های اسپرماتوژنیک اولیه، اسپرماتوگونی نوع A، و اسپرماتوسیت‌های اولیه در حال تقسیم میوز حساس‌ترین سلول‌ها هستند. سایر مطالعات نیز نشان داده‌اند که DOX موجب اختلال در اسپرماتوژنز و کاهش تعداد اسپرم همراه با افزایش شاخص‌های آپوپتوزیس می‌شود (۷). اثر دژنراتیو ترکیبات مورد استفاده به‌عنوان داروهای ضد سرطان بیشتر روی سلول‌هایی می‌باشد که سنتز سریع RNA (اسپرماتوسیت‌های پاکی تن) و تقسیم میوز دارند (۲۲). بنابراین استفاده از DOX می‌تواند منجر به از بین رفتن سلول‌های جنسی غیر بالغ در حال تکثیر و بالاخره اسپرماتوزوئید بالغ شود (۱).

برخلاف مطالعه Zanetti و همکاران (۴)که کاهش تعداد اسپرماتوگونی را با مصرف داکسوروبیسین نشان می‌دهد، در مطالعه ما کاهش معنی‌داری در تعداد اسپرماتوگونی ها مشاهده نشد. سایر بررسی‌ها نشان می‌دهد که استفاده از دوزهای بالای دارو نیز نمی‌تواند همه اسپرماتوگونی ها را از بین ببرد (۲۳). در لوله‌های سمی نیفر دو نوع اسپرماتوگونی اصلی وجود دارد. نوع اول سلول‌های تمایز نیافته بنیادی هستند که به‌عنوان منبع و پشتوانه برای ادامه اسپرماتوژنز عمل می‌کنند. این سلول‌ها به‌ندرت تقسیم شده و نسبت به بسیاری از ترکیبات سمی که روی سایر سلول‌های اسپرماتوژنیک موثرند، مقاوم می‌باشند (۲۴). برخی عوامل که باعث کاهش بسیاری از سلول‌های ژرمینال می شود تکثیر این سلول ها را تحریک می کند (۲۵). بنابراین به‌نظر می‌رسد این سلول‌ها پس از مدتی می توانند با تقسیم خود سلول هایی زایا در توبول‌ها ایجاد کنند (۲۳ و ۲۶).در موش‌ها سلول‌های اسپرماتوگونی باقی مانده می‌توانند مجموعه ای از سلول ها را تشکیل دهند اما نمی‌توانند به سلول‌های دیگر تمایز یابند (۲۳ و ۲۷).

سلول‌های سرتولی ۳ درصد سلول های توبول‌های سمی نیفر بیضه بالغ را تشکیل می‌دهند و تنها سلول‌های سوماتیک موجود در لوله‌ها هستند. این سلول‌ها در ارتباط نزدیک با سلول‌های ژرمینال محیط مناسبی برای اسپرماتوژنز فراهم می سازند و همچنین نقش مهمی در حفظ خاصیت پرتوانی سلول‌های بنیادی اسپرماتوگونی دارند (۲۸).در این مطالعه سلول‌های سرتولی تحت تاثیر DOX تغییرات مورفولوژیک نشان داده و دچار تحلیل شدند، اما تعداد آن‌ها کاهش معنی‌داری نداشت. این موضوع می‌تواند معرف مقاوم بودن این سلول ها باشد که با نتایج مطالعات Aich و Vecino مطابقت دارد (۲۹و ۳۰). Zanetti و همکاران نیز در سال ۲۰۰۷ مشاهده کردند که ۹ هفته بعد از تیمار رت های نر با داکسوروبیسین تنها سلول های باقی مانده در توبول‌های باریک و نازک، سلول‌های سرتولی می باشند (۴). البته برخی مطالعات دیگر که بصورت in vivo و in vitro صورت گرفته‌اند نشان دهنده کاهش معنی‌دار سلول‌های سرتولی تحت تاثیر DOX می باشند (۳۱و۳۲). تفاوت این نتایج می‌تواند به علت تفاوت فاکتورهایی نظیر دوز داروی مصرفی و مدت زمان طی شده پس از مصرف دارو باشد.

در مطالعه حاضراستفاده از DOX تعداد سلول‌های لایدیگ را به‌طور معنی‌دار کاهش داد. این موضوع با یافته‌های سایر محققین مبنی براین‌که داروهای ضد سرطان می‌توانند روی سلول های لایدیگ اثر گذاشته و سبب کاهش تعداد و بلوغ غیرطبیعی آن‌ها شوند مطابقت دارد (۳۳و۳۴). این امر خود می‌تواند توضیح دیگری باشد برای شکست اسپرماتوژنز تحت تاثیر DOX ، چرا که با کاهش تعداد سلول‌های لایدیگ میزان تستوسترون نیز کاهش می‌یابد و این عدم تعادل هورمونی سبب اختلال در اتصال وابسته به تستوسترون اسپرماتیدهای گرد به سلول های سرتولی می‌گردد و بدین ترتیب بلوغ اسپرماتوزوئیدها

Archive of SID

www.SID.ir

دچار اختلال می‌شود (۱۹و۳۵). همچنین گزارش‌های موجود است مبنی بر این‌که سلول‌های لایدیگ به‌عنوان سلول هدف فاکتورهای مختلفی از جمله وازوپرسین، اینترلوکین - 1 (IGF) و فاکتور محرک سلول‌های سرتولی می‌باشد. بنابراین تخریب سلول‌های‌لایدیگ هم باعث‌اختلال در ترشح تستوسترون (مهم‌ترین هورمون جنسی) و هم باعث اختلال در بسیاریاز عملکردهای دیگر بیضه می شود (۳۶). سلول‌های لایدیگ دربرابر عوامل سمی نسبت به سلول‌های ژرمینال بیضه مقاوم‌تر می‌باشند. معمولا آسیب این سلول‌ها بعد از تخریب اپی‌تلیوم ژرمینال رخ می دهد. مکانیسم آسیب سلول‌های لایدیگ پس از شیمی درمانی به درستی مشخص نیست. این تخریب ممکن است به‌طور مستقیم رخ دهد اما شواهدی نیز وجود دارد که نشان می‌دهد آسیب اپی‌تلیوم ژرمینال، کاهش جریان خون بیضه و تغییر کنترل پاراکرین این سلول‌ها به‌طور غیر مستقیم منجر به آسیب آن ها می شود (۳۷).

در این مطالعه همچنین تعداد ماستوسیت‌های بیضه با مصرف DOX افزایش معنی‌دار نشان داد. برخی از مطالعات اخیر افزایش تعداد ماستوسیت‌ها را در بیضه مردان نابارور نشان داده‌اند و تیمار بیماران با داروهای مهار کننده ماستوسیت ها نظیر کتوتیفن موجب بهبود معنی‌دار تعداد اسپرم ها و تحرک آن‌ها شده است (۱۹و۳۸). بنابراین نقش مست‌سل‌ها در اندام‌های تناسلی مهم به‌نظر می‌رسد. مست سل‌ها هیستامین و فاکتورهای التهابی مختلفی تولید می‌کنند (۳۹و۴۰) که بعضی شواهد افزایش آن‌ها را با اختلال عمل‌کرد سد خونی- بیضه ای مرتبط می‌دانند (۴۱). همچنین افزایش تعداد مست سل‌ها با اختلال در اسپرماتوژنز، فعال شدن فیبروبلاست‌ها و افزایش سنتز کلاژن همراه بوده، می‌تواند منجر به فیبروزه شدن بیضه شود. در حقیقت افزایش تعداد مست‌سل ها با افزایش تعداد توبول‌های فیبروزه و اسکلروزه (۳۸) و همچنین کاهش تعداد اسپرم همراه است (۴۱و۴۲). در سال ۲۰۰۳ Weidinger (۴۳) Cincik (۴۴) در دو مطالعه جداگانه نشان دادند که علاوه بر اثرات مستقیم بر بافت بیضه تریپتاز ناشی از مست‌سل‌ها به‌طور غیرمستقیم بر تحرک اسپرم‌ها نیز تاثیر دارد (۴۳و۴۴). Oliva و همکاران (۴۵) نیز نشان دادند که افزایش هیستامین مترشحه از مست سل‌ها می‌تواند باعث کاهش تحرک اسپرم‌ها شود. مکانیسم اثر DOX در افزایش تعداد مست‌سل‌ها مشخص نشده است اما بررسی‌های متعددی تاثیر رادیکال‌های آزاد را بر آزاد سازی هیستامین از مست سل‌ها نشان داده اند (۴۶).

همچنین در مطالعه حاضر کاهش معنی‌دار شاخص‌های تمایز توبولی (TDI) و اسپرمیوژنز (SPI)، و افزایش درصد توبول‌های تخریب شده تحت تاثیر DOX مشاهده شد. Vendramini و همکاران (۴۷) نشان دادند که DOX پس از ۳۰ و ۶۰ روز سبب کاهش درصد تمایز توبولی در رت‌ها می شود. Brilhante و همکاران (۳۳) نیز نشان دادند که تیمار با DOX پس از ۴۰ روز موجب نقصان اسپرمیوژنز در توبول‌ها می‌شود. پارامترهای بافتی نظیر شاخص تمایز توبولی و شاخص اسپرمیوژنز می‌توانند در مورد میزان آسیب بیضه به دلیل مرگ سلول‌های زایا اطلاعات مفیدی در اختیار قرار دهند. به‌طور کلی تکامل ساختاری و بلوغ این سلول‌ها و اسپرمیوژنز اعمال اصلی سلول‌های سرتولی می‌باشد (۴۸). بنابراین هرگونه تغییر در سلول‌های سرتولی می‌تواند منجر به القای ناهنجاری در اسپرماتوژنز و اسپرمیوژنز شود (۴۹). هورمون استروئیدی تستوسترون نیز که نقش مهمی در تکامل و تمایز سلول‌های اسپرم ایفا می‌کند ، توسط سلول‌های لایدیگ ترشح می‌شود. بنابراین با کاهش و آتروفی شدن این سلول‌ها میزان تستوسترون نیز کاهش یافته، اسپرمیوژنز نیز مختل می‌شود (۴۹و۵۰). آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از داروهای ضدسرطان موجب اختلال در استروئیدوژنز توسط سلول‌های لایدیگ می شود (۵۱). با کاهش تستوسترون اسپرماتوژنز (۲۵ و ۳۲) و تمایز سلول‌های زایا هم دچار نقصان شده و در نهایت منجر به کاهش رده‌های سلولی (TDI) و اسپرماتوزوئیدها (SPI) می‌گردد (۵۲). به این ترتیب توبول‌های سمی نیفر بخش اعظم جمعیت سلولی خود را از دست داده و درصد توبول‌های تخریب شده افزایش می‌یابد.

روی یک آنتی اکسیدانت شناخته شده است و به‌عنوان هسته مرکزی آنزیم‌های پاک سازی کننده رادیکال‌های آزاد نظیر سوپراکساید دیسموتاز (SOD) عمل می‌کند. برخی آزمایشات نشان داده‌اندکه در موش‌ها و رت‌های دچار کمبود روی، آسیب اکسیداتیو پروتئین‌ها، لیپیدها و DNA مشاهده می‌شود و نمک‌های روی می‌توانند از آسیب اکسیداتیو و نقصان گلوتاتیون در موش جلوگیری نمایند (۱۱). روی به‌عنوان کوفاکتور بیش از ۳۰۰ متالوآنزیم شرکت کننده در متابولیسم پروتئین ها، لیپیدها، کربوهیدرات‌ها، رونویسی DNA و سنتز پروتئین عمل می‌کند (۱۱ و ۱۳). به دلیل اینکه اهمیت رونویسی DNA در تکوین سلول‌های جنسی، روی عنصری حیاتی برای تولیدمثل محسوب می شود (۵۳). مقادیر روی در دستگاه تناسلی نر به ویژه در غده پروستات و مایع منی پستانداران در مقایسه با سایر

Archive of SID
www.SID.ir

بافت‌ها و مایعات بدن بسیار بالا می باشد (۱۱). این مقدار بالا ممکن است بخاطر اثر حفاظتی این عنصر و آنزیم‌های مربوط به آن در طی اسپرماتوژنز باشد. علاوه بر آن نیاز بیضه به روی در طی بلوغ جنسی و شروع اسپرماتوژنز بیشتر می‌شود. میزان بالای میتوز و مراحل مختلف میوز در لوله‌های منی ساز ممکن است کروموزوم‌ها را نسبت به اثر رادیکال‌های آزاد آسیب پذیرتر کند، بنابراین نیاز به یک سیستم قوی آنتی اکسیدانتی می باشد (۵۴). میانگین روی سمن ارتباط بسیار مستقیم با تحرک، زیستایی و مورفولوژی طبیعی اسپرم ها، و همچنین میزان کاتالاز دارد (۵۵). کمبود روی سبب آتروفی لوله‌های اسپرم ساز شده و باعث اختلال اسپرماتوژنز در رت‌ها می شود (۱۴). سایر آزمایشات نیز تایید نموده‌اند که سطح پایین روی در مایع منی با کاهش باروری ارتباط دارد (۱۱ و ۱۴). Dawei و همکاران (۱۵) اثر نانواکسید روی را برای محافظت سلول‌ها در برابر آسیب ناشی از اکسیداسیون توسط رادیکال‌های آزاد به‌صورت In vitro بررسی نمودند. در این مطالعه از کشت سلول‌های اپی‌تلیوم روده موش استفاده شد. نتایج نشان داد که استفاده از اکسید روی در مقیاس نانو سبب کاهش معنی‌دار مالون دی آلدئید و افزایش معنی دار سوپراکساید دیسموتاز و کاتالاز شد. بنابراین در این مطالعه نانواکسید روی بعنوان یک آنتی اکسیدان قوی توانست سلول‌ها را از آسیب اکسیداتیو محافظت نماید. مطالعه حاضر نیز نشان داد که نانواکسید روی کارایی کافی برای حفاظت ساختار بیضه در برابر آسیب اکسیداتیو DOX داشته، قادر است پارامترهای هیستولوژیک و مورفولوژیک بیضه را بهبود بخشد.

نتیجه گیری

عوامل شیمی درمانی اختلالات زیادی در روند اسپرماتوژنز ایجاد می‌کنند. امروزه رژیم‌های شیمی درمانی موفق به‌میزان زیادی بقای بیمارانی را که از سرطان‌های مختلف مانند سرطان بیضه یا لوسمی رنج می‌برند، افزایش داده است و عمده این افراد بخصوص افراد جوان پس از بهبودی خواهان داشتن فرزند هستند (۵۶). بنابراین اختلالات باروری پس از شیمی درمانی از نظر بالینی اهمیت زیادی دارد. در این مطالعه داروی ضدسرطان DOX موجب کاهش سلول‌های ژرمینال بیضه رت‌های نر شد. همچنین پارامترهای هیستوپاتولوژیک بیضه نظیر شاخص تمایز توبولی و شاخص اسپرمیوژنز کاهش معنی‌دار نشان دادند. استفاده از نانواکسید روی به عنوان آنتی اکسیدانتی با توان حفاظتی بالا توانست کاهش سلول‌ها را جبران نموده، پارامترهای بافتی بیضه را بهبود بخشد. این نتایج می‌تواند زمینه‌ای برای بررسی‌ها و مطالعات جامع تر با دوزها و زمان‌های متفاوت باشد که هدف همه آن ها در نهایت حل مشکلات ناباروری ناشی از شیمی درمانی در مردان است.

منابع

1. Hou M, Chrysis D, Nurmio M, Parvinen M, et al. Doxorubicin Induces Apoptosis in Germ Line Stem Cells in the Immature Rat Testis and Amifostine Cannot Protect against This Cytotoxicity. Cancer Res. 2005; 65(21): 9999-10005.

2. Manabe F, Takeshima H, Akaza H. Protecting Spermatogenesis from Damage Induced by Doxorubicin Using the Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Agonist Leuprorelin: An Image Analysis Study of a Rat Experimental Model. Cancer. 1997; 79: 1014–21.

3. Brougham FH, Kelnar JH, Sharpe M, Wallace B. Male fertility following childhood cancer: current concepts and future therapies. Asian J Androl. 2003; 5: 325-337.

4. Zanetti SR, Maldonado EN, Aveldano MI. Doxorubicin Affects Testicular Lipids with Long-Chain (C18-C22) and Very Long-Chain (C24-C32) Polyunsaturated Fatty Acids. Cancer Res. 2007; 67(14): 6973–80.

5. Ichihara S, Yamada Y, Kawai Y, Osawa T, et al. Roles of oxidative stress and Akt signaling in doxorubicin cardiotoxicity .Biochem&Biophys Res Com. 2007; 359: 27–33.

6. Asmis R, Qiao M, Rossi RR, Cholewa J, et al. Adriamycin promotes macrophage dysfunction in mice. Free Radical Biology & Medicine. 2006; 41(1): 165–174.

7. Yeh Y, Lai H, Ting C, Lee W,et al. Protection by doxycycline against doxorubicin-induced oxidative stress and apoptosis in mouse testes. BiochemPharmacol. 2007; 7: 969-980.

8. Gewirtz DA. A critical evaluation of the mechanisms of action proposed for the antitumor effects of the anthracycline antibiotics adriamycin and daunorubicin. BiochemPharmacol. 1999; 57: 727-741.

9. Horenstein MS, Vander Heide RS, L'Ecuyer TJ. Molecular basis of anthracycline-induced cardiotoxicity and its prevention. Mol Genet Metab. 2000; 71(1-2): 436–444.

10. Agarwal A, Saleh RA. Role of oxidants in male infertility: rationale, significance, and treatment. UrolClin North Am. 2002; 29: 817– 27.

Archive of SID

www.SID.ir

11. Ebisch I, Thomas C, Peters W, Braat D, et al. The importance of folate, zinc and antioxidants in the pathogenesis and prevention of subfertility.Hum Reprod.2007; 13(2): 163-174.

12. Truong-Tran AQ, Ho LH, Chai F, Zalewski PD. Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene-directed cell death. J Nutr. 2000; 130: 1459–1466.

13. Klotz LO, Kröncke K, Buchczyk DP, Sies H. Role of Copper, Zinc, Selenium and Tellurium in the Cellular Defense against Oxidative and Nitrosative Stress. J Nutr. 2003; 133:1448-1451.

14. Hammadeh M, Filippos A, Hamad M. Reactive Oxygen Species and Antioxidant in Seminal Plasma and Their Impact on Male Fertility. IJFS. 2009; 3(3): 87-110.

15. Dawei A, Zhisheng W, Anguo Z. Protective Effects of Nano-ZnO on the Primary Culture Mice Intestinal Epithelial Cells in in vitro Against Oxidative Injury. Int J Nanotech Appli. 2009; 3:1–6.

16. Griffiths NM, Stewart RD, Robinson MF. The metabolism of [75Se] selenomethionine in four women. Br J Nutr. 1976; 35:373–382.

17. Schrauzer GN. Selenomethionine and selenium yeast: appropriate forms of selenium for use in infant formulas and nutritional supplements. J Med Foods. 1998; 1:201–206.

18. Zhang J, Wang X, Xu T. Elemental selenium at nano size (Nano-Se) as a potential chemopreventive agent with reduced risk of selenium toxicity: comparison with se-methylselenocysteine in mice. Toxicol Sci. 2008; 101(1):22-31.

19. Rezvanfar MA, Sadrkhanlou RA, Ahmadi A, Shojaei-Sadee H, 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.Human & Experimental Toxicology. 2008; 27: 901–910.

20. Porter KL, Shetty G, Shuttlesworth GA, Weng CCY. Estrogenenhancesrecoveryfromradiation-induced spermatogonialarrestinrattestes. J Androl. 2009; 30(4): 440–451.

21. Baumgartner A, Schmid TE, emeli1 EC, Anderson D. Parallel evaluation of doxorubicin-induced genetic damage in human lymphocytes and sperm using the comet assay and spectral karyotyping. Mutagenesis. 2004; 19: 313-318.

22. Parvinen LM, Ehdetie J, Parvinen M. Disease, metabolism, and reproduction in the toxic response to drugs and other chemicals. ArchToxicol. 1987; 7: 128-139.

23. Van Keulen CJ, de Rooij DG. Spermatogenetic clones developing from repopulating stem cells surviving a high dose of an alkylating agent. Cell Tissue Kinet. 1975; 8(6): 543-51.

24. Lee K, Frame SR, Sykes GP, Valentin R. Testicular degeneration and spermatid retention in young male rats.Toxicologic Pathology. 1993; 3: 290-302.

25. Clermont Y, Hermo L. Spermatogonial stem cells in the albino rat. Am J Anat. 1975; 142(2):159-75.

26. Akhondi MM, AkbarzadehNajar R, Jeddi-Tehrani M, Sadeghi MR, et al. The Effect of Human Chorionic Gonadotropin Treatment on Recipient Mouse Germ Cell Proliferation Following Spermatogonial Stem Cell Transplantation of Neonatal Donor Mice. Avicenna J of Med Biotech. 2010; 2 (1).

27. Marvin L, Shetty M, Shetty G. Inhibition of Spermatogonial Differentiation by Testosterone. J Androl. 2003; 24(2).

28. Shinohara T, Orwig KE, Avarbock MR, Brinster RL. Restoration of spermatogenesis in infertile mice by sertoli cell transplantation. Biol Reprod.2003;68(3): 1064-71.

29. Vecino P, Uranga JA, Arechaga J. Suppression of spermatogenesis for cell transplantation in adult mice. Protoplasma.2001; 217(4): 191-8.

30. Aich S, Manna CK. Histophysiological changes of the testicular tissue due to busulphan administration in the wild Indian house rat. ActaBiol Hung.2001; 52 (1): 105-16.

31. Takahashi H, Tainakav H, Umezawa M, Takeda K et al. Evaluation of testicular toxicology of doxorubicin based on microarray analysis of testicular specific gene expression. J Toxicol sciences. 2011;36(5): 559-567.

32. Nambu A, Kumamoto Y, Mikuma N. Effects of anti-cancer agents on cultured rat Sertoli cells. Nihon HinyokikaGakkai Zasshi.1995; 86(6): 1132-6.

33. Brilhante O, Stumpp T, Miraglia SM. Long-term testicular toxicity caused by doxorubicin treatment during pre-pubertal phase. Int J Medicine and Medical Sciences. 2011; 3(2): 52-60.

34. Howell SJ, shalet SM. Testicular function after chemotharpy. Hum reprod update. 2001; 7(4): 363-369.

35. Al-hazmi E, Shaker S, Al-sagaff S, Koraium S. Histological changes of testis in mice after administration of Doxorubicin HCL (Adriblastina) cytotoxic drug. Proc 2nd Saudi sci conf. 2005; 1425: 99-117.

Archive of SID

www.SID.ir

36. Benahmad ME, Tabone J, Zaes JM. Role of sertoli cells in leydig cell function. InsermColloqu. 2004; 123: 363-385.

37. Howell SJ, Radford JA, Ryder WDJ, Shalet SM. Testicular Function after Cytotoxic Chemotherapy: Evidence of Leydig Cell Insufficiency. J Clinical Oncology. 1999; 17(5):1493-1498.

38. Yamanaka K, Fujisawa M, Tanaka H, Okada H et al. Significance of human testicular mast cells and their subtypes in male infertility. Hum reprod. 2000; 15(7): 1543-1547.

39. Gaytan F, Carrera G, Pinilla F, Aguilar R, et al. Mast cells in the testis, epididymis and accessory glands of the rat: effects of neonatal steroid treatment. J Androl. 1989; 10(5): 350-358.

40. Han JY, Horie Y, Miura S, Akiba Y. Compound Danshen injection improves endotoxin-induced microcirculatory disturbance in rat mesentery. World J Gastroenterol. 2007; 13(26): 3581-3591.

41. Hashimoto J, Nagai T, Takaba H, Yamamoto M, et al. Increased mast cells in the limiting membrane of seminiferous tubules in testes of patients with idiopathic infertility. Urol Int. 1988; 43:129–132.

42. Roaiah MMF, Khatab H, Mostafa T. Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. Androl. 2007; 39(5): 185–189.

43. Weidinger S, Mayerhofer A, Frungieri MB, Meineke V, et al. Mast cell–sperm interaction: evidence for tryptase and proteinase-activated receptors in the regulation of sperm motility.Hum Reprod. 2003; 18(12): 2519-2524.

44. Cincik M, SezenSC. The mast cells in semen: their effects on sperm motility..Androl. 2003; 49(4): 307-11.

45. Oliva A, Multigner L. Ketotifen improves sperm motility and sperm morphology in male patients with leukocytospermia and unexplained infertility. FertilSteril. 2006; 85: 240–243.

46. Mannaioni PF, Di Bello MG, Raspanti S, Mugnai L, et al. Activation of xenobiotics into free radicals by prostaglandin-H-synthase and by rat liver microsomes. Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res. 1995; 23: 215-7.

47. Vendramini V, Sasso-Cerri E, Miraglia SM. Amifostine reduces the seminiferous epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. ReprodBiol&Endocrin. 2010; 8:3.

48. ShalizarJalali A, Hassanzadeh Sh, Malekinejad H. Chemoprotective effect of Crataegusmonogyna aqueous extract against cyclophosphamide-induced reproductive toxicity. Veter Res Forum. 2011; 2(4) 266 – 273.

49. Hosseini A, Ahmadi A, GhaderiPakdel F, Zare S. Effects of chronic low- dose treatment with cyclophosphamide on the rat testis. PhysiolPharmacol. 2011; 15(3): 351-360.

50. Cao L, Leers-Sucheta S, Azhar S. Aging alters the functional expression of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells. J Steroid BiochemMol Biol. 2004; 88(1): 61-7.

51. Lindi L, Haolin C, Michael A, Trush MD, et al. Aging and the Brown Norway Rat Leydig Cell Antioxidant Defense System. J Androl. 2005; 22: 32-37.

52. Debnath D, Mandal TK. Study of quinalphos (an environmental oestrogenic insecticide) formulation (Ekalux 25 E.C)-induced damage of the testicular tissues and antioxidant defense system in Sprague-Dawleyalbino rats. J ApplToxicol. 2000; 20: 197–204.

53. Favier AE. The role of zinc in reproduction: Hormonal mechanisms. Biol Trace Elem Res. 1992; 32: 363–382.

54. Oldereid NB, Thomassen Y, Purvis K. Selenium in human male reproductive organs. Hum Reprod. 1998; 13: 2172–2176.

55. Alavi-Shoushtari SM, AsriRezai S, Ansari MH, Khaki A. Effects of the Seminal Plasma Zinc Content and Catalase Activity on the Semen Quality of Water Buffalo (Bubalusbubalis) Bulls. Pak J Biol Sci. 2009; 12: 134-139.

56. Mohamadghasemi F, Faghani M, Fallahkarkan M. The Protective Effect of Melatonin on Sperm Parameters, Epididymis and Seminal Vesicle Morphology in Adult Mouse Treated with Busulfan. J Iranian Anatomical Sciences. 2010; 8: 25-36.

Archive of SID

www.SID.ir

Journal of Cell & Tissue (JCT)
Summer 2013; 4(2): 159-167

Original Article

Protective Effect of Nano-Zinc Oxide on Histological Parameters of Testis Following Doxorubicin Treatment

Badkoobeh P. Ph.D.[1], Parivar K. Ph.D.[1], Kalantar S.M. Ph.D.[2*], Hosseini S.D. Ph.D.[3], Salabat A. Ph.D.[4]

1. Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
2. Research and Clinical Center for infertility, Shahid Sadoughi Medical Science University,Yazd, Iran
3. Razi Vaccine & Serum Research Institute, Central Area Branch, Arak, Iran
4. Chemistry Department, Arak University, Arak, Iran

* Email corresponding author: smkalantar@yahoo.com

Received: 13 Jun. 2012 Accepted: 3 Sep. 2012

Abstract

Aim: Doxorubicin (DOX) is one of the most widely used antineoplasic drugs although it is toxic for different parts of the body like reproductive organs. The aim of this study was to investigate the protective effect of nano-Zinc oxide on doxorubicin-induced reproductive toxicity.

Material and Methods: Adult male Wistar rats were divided in four groups including one control and three experimental groups. The control group received Saline (i.p). The experimental groups received Doxorubicin (6 mg/kg), nano-Zinc oxide (5 mg/kg) and Doxorubicin following nano-Zinc oxide respectively. Treatment was performed for 3 days. 28 days after treatment, histological changes in testis were assessed.

Results: The DOX group showed disintegrated germinal epithelium, hypoplasia and deformation of cells, and increased interstitial space. Spermatocyte, spermatid and spermatozoid numbers as well as Leydig cell numbers were reduced. Also Dox increased the number of sloughing tubules while it decreased tubule differentiation index (TDI) and spermiation index (SPI). Nano-Zinc oxide treatment resulted in significant improvement of DOX-induced disorders.

Conclusion: The protective effect of nano-Zinc Oxide is illuminated in DOX-induced male reproductive system toxicity.

Keywords: Doxorubicin, Male reproductive system, Spermatid

Archive of SID

www.SID.ir