

مقاله پژوهشی

اثر آتورواستاتین بر میزان هورمون‌های جنسی و شاخص استرس اکسیداتیو در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القا شده توسط لتروزول در موش‌های صحرایی ماده بالغ نژاد ویستار

شمسی زواری^۱، اکرم عیدی^{۱*}، پژمان مرتضوی^۲، شهربانو عریان^۳

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه دامپزشکی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- گروه نورواندوکرینولوژی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران

*مسئول مکاتبات: akram_eidi@yahoo.com

DOI: 10.22034/ascij.2022.1963114.1404

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۸/۰۹

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۴/۲۵

چکیده

آتورواستاتین در حال حاضر یکی از رایج‌ترین داروهای بیماری‌های قلبی عروقی است و به‌طور عمده برای کنترل عوامل خطر در بیماری‌های قلبی عروقی به خوبی اثر بخشی‌اش مورد استفاده قرار می‌گیرد. سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک اختلال شایع غدد درون ریز در زنان در سن باروری است و اغلب با یک سندرم متابولیک همراه است. در مطالعه حاضر اثر آتورواستاتین بر سندرم تخمدان القاء شده با لتروزول در موش‌های رت بالغ نژاد ویستار مورد بررسی قرار گرفت. در این مطالعه تجربی، رت‌ها به‌صورت تصادفی به ۸ گروه تقسیم بندی شدند. کنترل سالم، آتورواستاتین به تنهایی (دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌طور خوراکی به‌صورت روزانه)، آتورواستاتین (۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت خوراکی و روزانه) همراه با لتروزول (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌طور خوراکی و روزانه) مصرف می‌کردند و تیمار به ترتیب انجام شد. تجویز آتورواستاتین ۳۰ دقیقه قبل از دوز اول لتروزول آغاز شد و تا ۳۰ روز ادامه داشت. حیوانات ۲۴ ساعت بعد از آخرین دوز تیمار تشریح شدند. نمونه‌های خون از طریق خونگیری از قلب جمع‌آوری شد. سرم برای تعیین میزان استرادیول، LH، FSH، تستوسترون جدا و ارزیابی شد. علاوه بر این فعالیت آنتی‌اکسیدانی به‌وسیله اندازه‌گیری سطوح سوپراکسید دسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوکاتیون پراکسیداز (GPX) و مالون دی‌آلدئید (MDA) در تخمدان هموژن شده آزمایش و بررسی شد. تیمار با آتورواستاتین به‌صورت معنی‌داری اختلال هورمونی PCOS القاء شده را بهبود بخشید. آتورواستاتین میزان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی شامل SOD، CAT، GPX را افزایش داد در حالی که میزان MDA را کاهش داد. مطالعات فوق اثرات محافظتی آتورواستاتین را بر روی PCOS القاء شده با لتروزول در رت‌های آسیب دیده اثبات کرد. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که تیمار با آتورواستاتین ممکن است بر PCOS القاء شده با لتروزول در رت‌ها سودمند است.

کلمات کلیدی: آتورواستاتین، لتروزول، سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، موش صحرایی.

مقدمه

سندرم تخمدان پلی‌کیستیک (PCOS) یک اختلال غدد درون‌ریز و بیماری ژنتیکی در زنان و شایع‌ترین علت نازایی ناشی از عدم تخمک‌گذاری می‌باشد. نام‌گذاری این سندرم به دلیل وجود تخمدان‌های -

به میزان کمتر از ۲ درصد از راه ادرار دفع می‌شود. آتورواستاتین مشابه تمامی استاتین‌ها، با مهار آنزیم HMG-COA ردوکتاز عمل می‌کند. آنزیم HMG-COA ردوکتاز کاتالیزور ۳-هیدروکسی ۳-متیل کوآنزیم A به موالات است که سبب بیوستتز کلسترول کبدی می‌شود. با مهار این آنزیم، سنتز کلسترول کاهش و تعداد گیرنده‌های LDL در سلول‌های کبدی افزایش می‌یابد. افزایش جذب LDL توسط سلول‌های کبدی موجب کاهش میزان LDL در خون می‌شود. استاتین‌ها در دوزهای بالا، اثرات ضدالتهابی، کاهش تشکیل هسته پلاک نکروتیک و بهبود عملکرد اندوتلیال در عروق رادارند و منجر به تثبیت پلاک و گاهی دگرسیون پلاک (عقب‌نشینی پلاک) می‌شوند (۲۴).

در مطالعه حاضر اثر تیمار خوراکی آتورواستاتین در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک القایی به‌وسیله لتروزول در موش‌های ماده صحرایی بالغ نژاد ویستار بررسی شد و در این راستا میزان هورمون‌های LH، FSH، استرادیول، تستوسترون و همچنین میزان پارامترهای استرس اکسیداتیو در بافت تخمدان مورد ارزیابی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه تجربی تعداد ۴۸ سر موش ماده صحرایی بالغ نژاد ویستار با محدوده وزنی ۲۰-۲۲۰ گرم از انستیتو پاستور تهران خریداری شدند. موش‌ها در اتاق حیوانات با دمای 22 ± 2 درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۵۰-۶۰ درصد و دوره نوری ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شدند. بعد از آداپته شدن موش‌ها با محیط، به‌منظور یکسان‌سازی در روز اول کلورپروستونول با دوز ۹/۳۷۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن به‌صورت داخل صفاقی و پروژسترون در دوز ۳/۱۲۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن

بزرگ محتوی تعداد زیادی کیست کوچک است که در لایه بیرونی هر تخمدان قرار گرفته است. تقریباً ۶ تا ۱۰ درصد از زنان در سنین باروری (۱۵ تا ۴۵ ساله) به آن مبتلا می‌شوند. آمار این بیماری در ایران بر اساس معیار سازمان ملی سلامت آمریکا (NIH) ۷ درصد گزارش شده است (۵، ۶۲). افراد مبتلا به PCOS در معرض عوارض جدی مانند افزایش خطر سرطان آندومتر و پستان، دیس‌لیپیدمی، هیپرتانسیون، بیماری‌های قلبی و عروقی و دیابت می‌باشند. شیوع چاقی و دیس‌لیپیدمی در مبتلایان به PCOS بیشتر از زنان سالم می‌باشد. ۴۰ درصد زنان مبتلا، دچار چاقی مفرط و ۷۵ درصد نازا می‌باشند. در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک، غده هیپوفیز مقادیر بالای هورمون LH و تخمدان‌ها مقادیر بالای آندروژن‌ها را تولید می‌نمایند (۴۳). PCOS خطر بروز دیابت تیپ دو را ۷ برابر افزایش می‌دهد (۳۱). عوارض بیماران مبتلا به PCOS به‌طور معمول شامل دیابت غیروابسته به انسولین، افزایش فشارخون، دیس‌لیپیدمی، آترواسکلروز و سایر بیماری‌های عروقی می‌باشد (۳۶).

چاقی و افزایش انسولین از مشخصات افراد مبتلا به PCOS می‌باشد که در اکثر موارد با هم همراهی دارند (۱۷). چاقی از چند طریق بر تظاهرات بالینی و بیوشیمیایی PCOS تأثیر می‌گذارد. در این بیماران میزان پروتئین انتقال‌دهنده هورمون‌های جنسی (SHBG) کمتر و تستوسترون آزاد بیشتر از حد طبیعی در سرم وجود دارد (۱۶، ۳۹).

آتورواستاتین بانام تجاری Lipitor عضو خانواده داروهای استاتین می‌باشد. امروزه به‌عنوان یک عامل کاهنده و تنظیم‌کننده لیپیدهای سرمی و برای پیشگیری از بیماری‌های قلبی و عروقی استفاده می‌شود (۴۴). آتورواستاتین سریعاً از طریق گلیکوپروتئین موجود در روده جذب می‌شود. نیمه‌عمر آتورواستاتین تقریباً ۱۴ ساعت است و نهایتاً به‌طور عمده از طریق صفرا و

نتایج

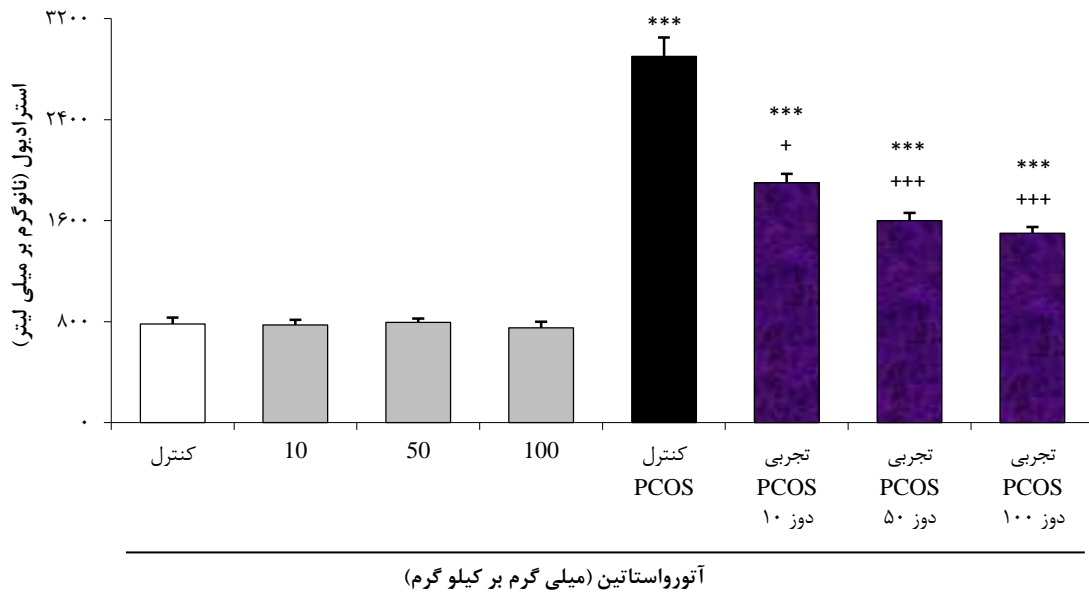
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری بر میزان هورمون‌های استرادیول، تستوسترون و نسبت LH/FSH در سرم موش‌های سالم در مقایسه با کنترل سالم ایجاد نموده است. نتایج حاضر نشان داد که میزان هورمون‌های استرادیول، تستوسترون و نسبت LH/FSH در حیوانات کنترل PCOS در مقایسه با کنترل سالم افزایش معنی‌داری نموده است. تیمار آتورواستاتین در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب کاهش معنی‌داری بر میزان هورمون‌های استرادیول، تستوسترون و نسبت LH/FSH در مقایسه با کنترل PCOS شده است (نمودارهای ۱ تا ۴).

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری بر میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، SOD و GPX در تخمدان موش‌های سالم در مقایسه با کنترل سالم ایجاد نموده است. نتایج حاضر نشان داد که میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، SOD و GPX در حیوانات کنترل PCOS در مقایسه با کنترل سالم کاهش معنی‌داری نموده است. تیمار آتورواستاتین در دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش معنی‌داری بر میزان فعالیت آنزیم‌های کاتالاز، SOD و GPX در مقایسه با کنترل PCOS شده است (نمودار ۵ تا ۷).

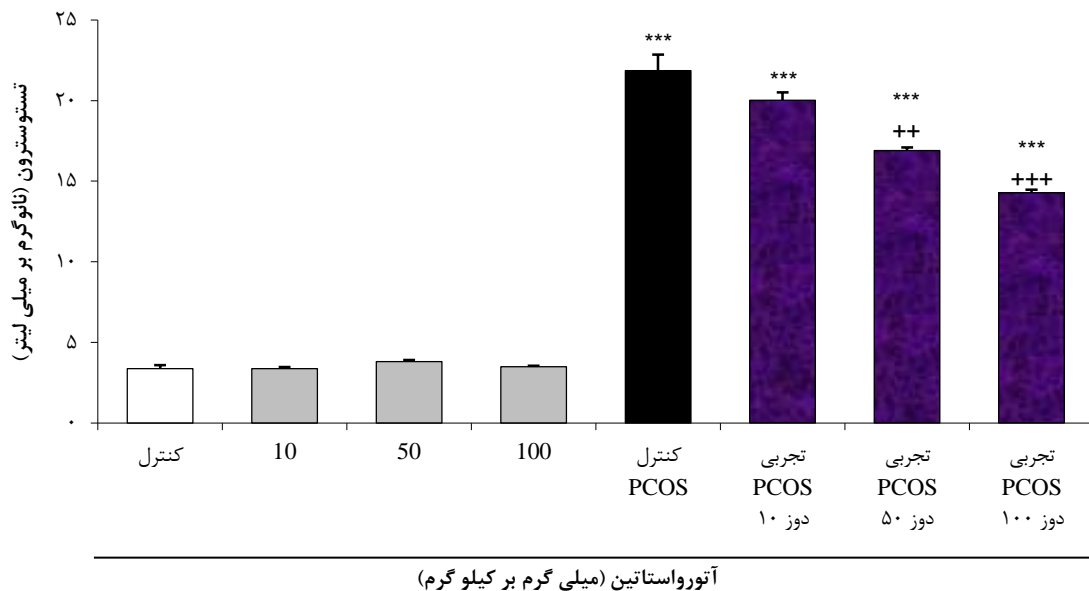
نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن تغییر معنی‌داری بر میزان MDA در تخمدان موش‌های سالم در مقایسه با کنترل سالم ایجاد نموده است. نتایج حاضر نشان داد که میزان MDA در حیوانات کنترل PCOS در مقایسه با کنترل سالم افزایش معنی‌داری نموده است. تیمار آتورواستاتین در

بدن به صورت زیر جلدی تزریق گردید و سپس در روز سوم کلپروستنول با دوز ۹/۳۷۵ میکروگرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت داخل صفاقی تزریق شد و سه روز بعد موش‌ها همسان‌سازی شدند. موش‌ها به صورت تصادفی به هشت گروه شش‌تایی تقسیم شدند: ۱- حیوانات کنترل سالم: که هیچ‌گونه تیماری دریافت نکردند. ۲، ۳، ۴- حیوانات تجربی سالم: آتورواستاتین را در دوزهای ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بر وزن بدن به صورت گاوژ کردن دریافت نمودند. ۵- حیوانات کنترل PCOS: لتروزول با دوز ۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ به مدت ۳۰ روز دریافت کردند. ۶، ۷، ۸- حیوانات تجربی PCOS: علاوه بر لتروزول، آتورواستاتین را در دوزهای ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن به صورت گاوژ دریافت نمودند. حلال آتورواستاتین آب مقطر و حلال لتروزول کلروفرم بود. پس از انجام ۳۰ روز تیمار، حیوانات با استفاده از اتر بی‌هوش شدند و خون‌گیری از قلب صورت گرفت. خون به دست آمده با دور ۳۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ گردید. سرم جدا شده و میزان هورمون‌های استرادیول، تستوسترون، LH و FSH به روش ELISA با استفاده از کیت‌های Roche-Germany اندازه‌گیری شدند. بافت تخمدان خارج و هموزن شد. میزان فعالیت آنزیم‌های سوپراکسید دیسموتاز (SOD)، کاتالاز (CAT)، گلوکاتیون اکسیداز (GPX) و میزان مالون دی‌آلدئید (MDA) در هموزنات بافت تخمدان با استفاده از کیت‌های ZellBio اندازه‌گیری شدند. نتایج به دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS-21 و آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-way ANOVA) و همچنین آزمون Tukey با در نظر گرفتن سطح معنی‌داری ($p < 0/05$) مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. نتایج به صورت میانگین \pm انحراف معیار ارائه شده است.

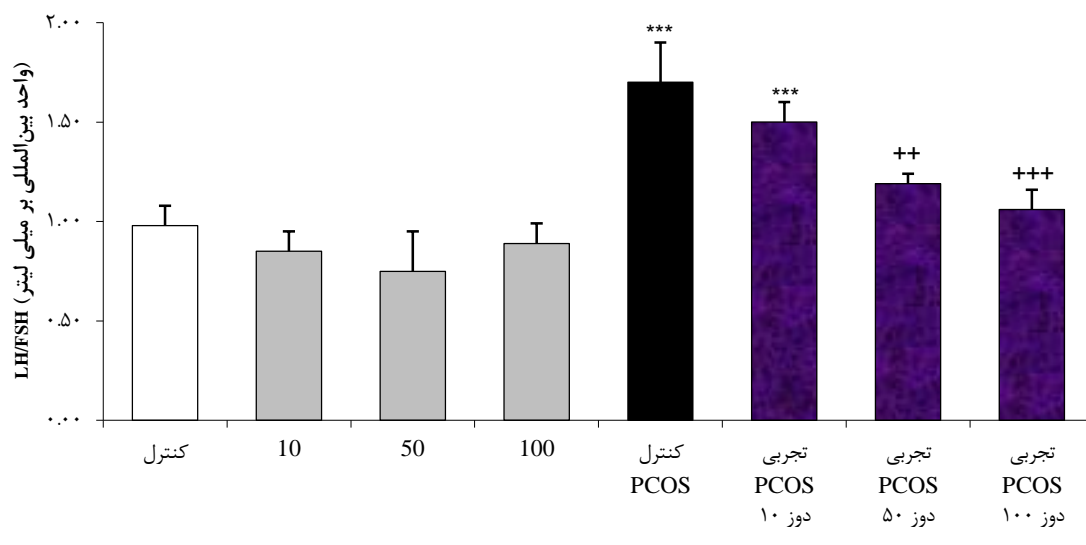
دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن با کنترل PCOS شده است (نمودار ۸).
 موجب کاهش معنی‌داری بر میزان MDA در مقایسه



نمودار ۱- بررسی اثر تیمار آندرواستاتین بر میزان هورمون استرادیول در موش‌های صحرایی سالم و پلی‌کیستیک (PCOS) شده. آندرواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت گاوآژ به مدت ۳۰ روز تیمار شدند. $p < 0.001$ و $p < 0.05$ اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهند. $p < 0.001$ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.

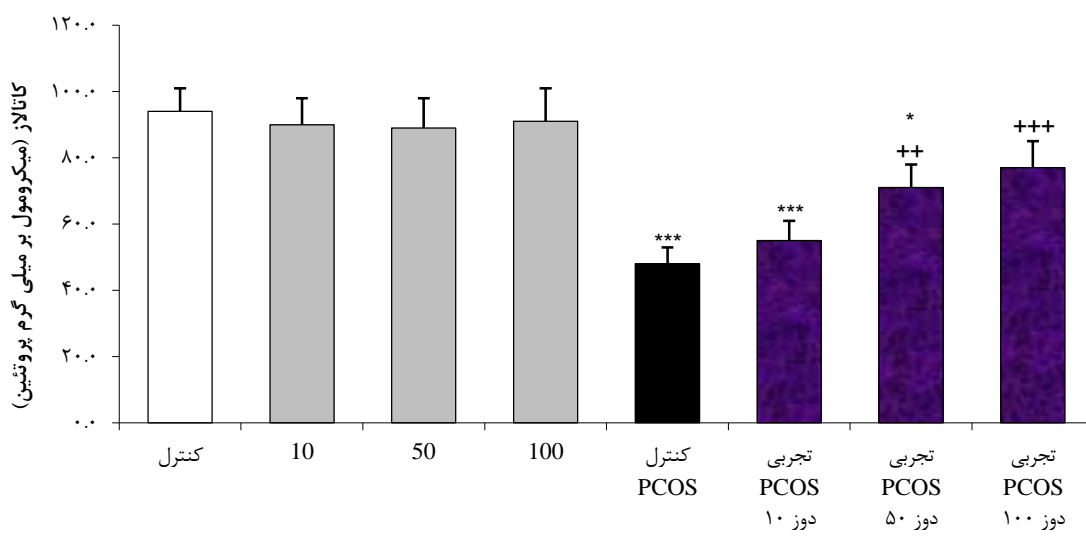


نمودار ۲- بررسی اثر تیمار آندرواستاتین بر میزان هورمون تستوسترون در موش‌های صحرایی سالم و پلی‌کیستیک شده. آندرواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت گاوآژ به مدت ۳۰ روز تیمار شد. $p < 0.001$ و $p < 0.05$ اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهند. $p < 0.001$ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.



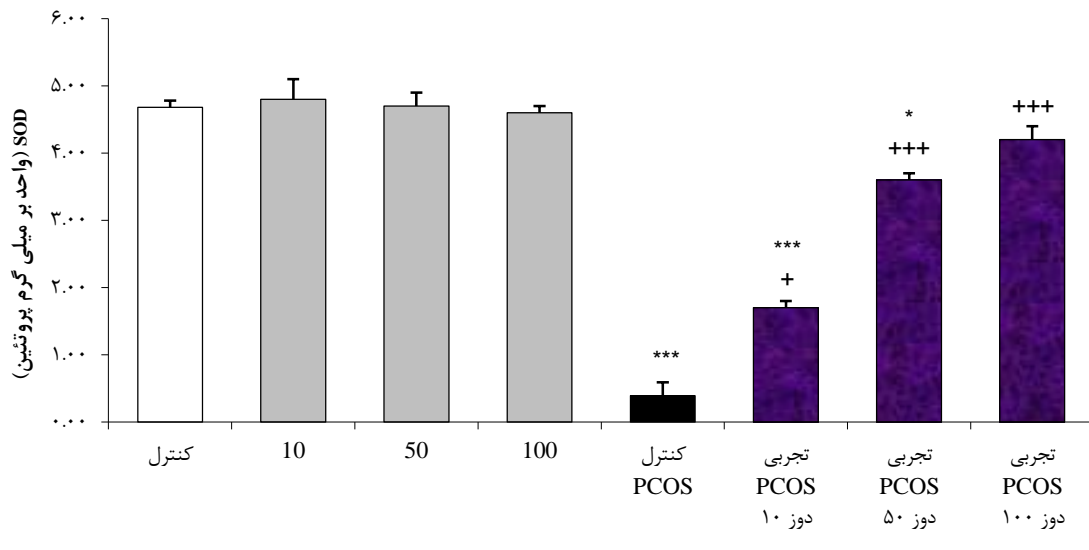
آتورواستاتین (میلی گرم بر کیلو گرم)

نمودار ۳- بررسی اثر تیمار آتورواستاتین بر نسبت LH/FSH در موش‌های صحرایی سالم و پلی‌کیستیک (PCOS) شده. آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاوژ به مدت ۳۰ روز تیمار شد. $p < 0.001$ و $p < 0.05$ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$ +++ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.



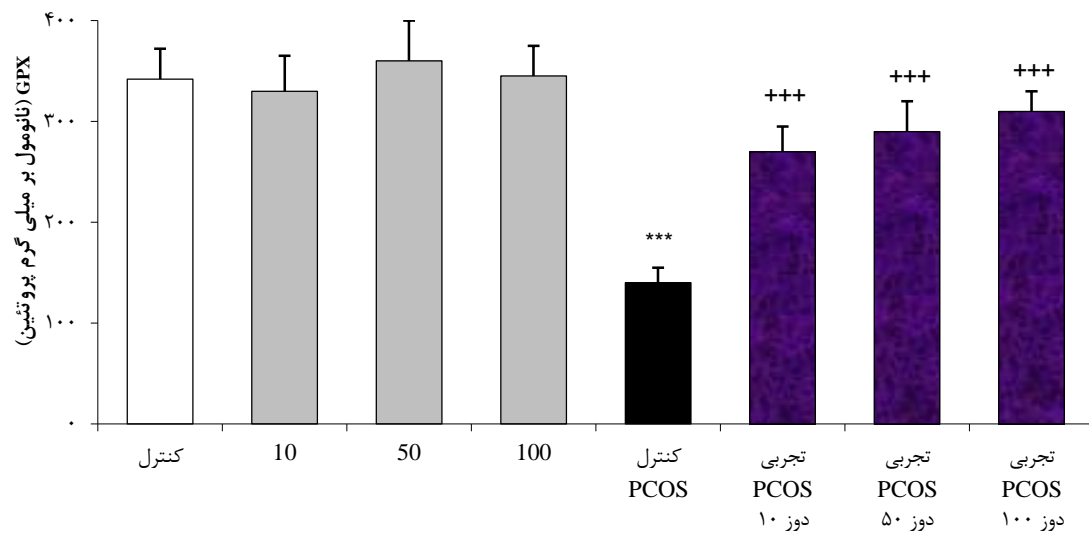
آتورواستاتین (میلی گرم بر کیلو گرم)

نمودار ۴- بررسی اثر تیمار آتورواستاتین بر میزان فعالیت آنزیم کاتالاز در موش‌های صحرایی سالم و پلی‌کیستیک (PCOS) شده. آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاوژ به مدت ۳۰ روز تیمار شد. $p < 0.001$ و $p < 0.05$ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$ +++ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.



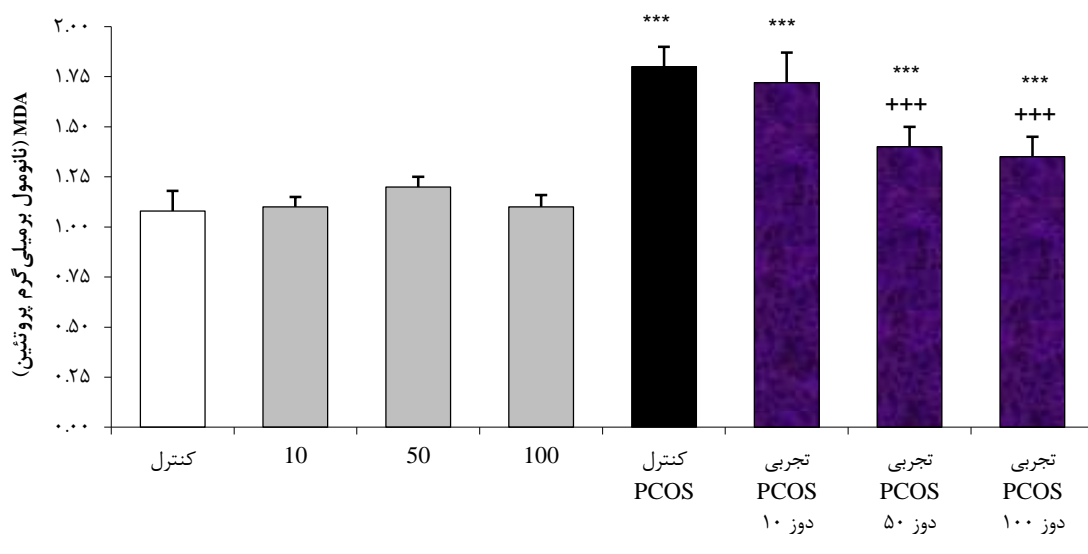
آتورواستاتین (میلی گرم بر کیلو گرم)

نمودار ۵- بررسی اثر تیمار آتورواستاتین بر میزان فعالیت آنزیم SOD در موش‌های صحرایی سالم و پلی کیستیک (PCOS) شده. آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت گاوآژ به مدت ۳۰ روز تیمار شد. $p < 0.001$ و $p < 0.05$ * اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$ +++ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.



آتورواستاتین (میلی گرم بر کیلو گرم)

نمودار ۶- بررسی اثر تیمار آتورواستاتین بر میزان فعالیت آنزیم GPX در موش‌های صحرایی سالم و پلی کیستیک (PCOS) شده. آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم به صورت گاوآژ به مدت ۳۰ روز تیمار گردید. $p < 0.001$ و $p < 0.05$ *** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$ +++ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.



آتورواستاتین (میلی گرم بر کیلو گرم)

نمودار ۷- بررسی اثر تیمار آتورواستاتین بر میزان MDA در موش‌های صحرایی سالم و پلی‌کیستیک (PCOS) شده. آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به صورت گاوآژ به مدت ۳۰ روز تیمار شد. $p < 0.001$ *** اختلاف از گروه کنترل سالم را نشان می‌دهد. $p < 0.001$ +++ اختلاف از گروه کنترل PCOS را نشان می‌دهد.

بحث

زنان با تخمدان‌های طبیعی شود (۳۸). Azziz در سال ۲۰۱۸ همسو با تحقیق حاضر نشان داد ناباروری زنان در ارتباط با سندرم تخمدان پلی-کیستیک موجب ایجاد اختلال در روند تخمک‌گذاری می‌شود که در نهایت به افزایش تعداد فولیکول‌های نابالغ و نارس در تخمدان می‌انجامد (۴). مطالعه Okon و همکارانش در سال ۱۹۹۸ نشان داده است که افزایش غلظت آندروژن پلازما (هورمون‌هایی مانند تستوسترون) با کاهش غلظت پروتئین‌های آندومتر در فاز ترشحی و شکست در لانه‌گزینی همراه است. با پیشرفت جسم زرد و نزدیک شدن سیکل قاعدگی به اواخر مرحله لوتئال غلظت سرمی استرادیول، پروژسترون و اینهیبین A تا مقادیر پایه کاهش یافته و محور هیپوتالاموس-هیپوفیز از آثار تجمعی بازخورد منفی این هورمون‌ها رهانده، فرکانس ترشح GnRH افزایش یافته و باعث ترشح FSH از هیپوفیز می‌گردد و این افزایش سبب می‌شود،

در راستای نتایج این پژوهش Sheehan در سال ۲۰۰۴ نشان داد که اختلال سندرم تخمدان پلی-کیستیک یکی از تظاهرات مهم نازایی است. از طرفی در صورت بارداری میزان سقط سه‌ماهه اول در زنان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بین ۳۰ تا ۵۰ درصد می‌باشد و این سبب سخت شدن مدیریت باروری در این افراد می‌شود. سیستم اندوکرینی محیطی که در طی یک دوره تکامل فولیکول نقش اساسی در رسیدگی اووسیت قبل از تخمک‌گذاری ایفاء می‌کند، در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک غیرطبیعی سلول‌های گرانولوزا همراه است. گزارش‌هایی از مشخصه‌های غیرطبیعی اندوکرینی در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک مانند مقاومت بالا به انسولین در سلول‌ها، افزایش غلظت LH و هیپراندرژیسم نیز در دست است که ممکن است باعث واکنش متفاوت تخمدان در زنان با PCOS به رژیم‌های درمانی تحریک تخمک‌گذاری نسبت به

ماده می‌شوند. که به مدت ۲۱ روز برای القاء PCOS تحت تیمار با لتروزول (۱ میلی‌گرم بر کیلوگرم) قرار گرفتند که همسو با تحقیق حاضر است (۳۴).

Sasikala. در سال ۲۰۰۹ نشان داد که استفاده از لتروزول جهت القاء PCOS به صورت وابسته به دوز باعث ایجاد تغییرات زیادی در گنادوتروپین‌ها (FSH و LH) و همچنین تغییر در میزان استروژن و پروژسترون می‌شود که همسو با تحقیق حاضر است (۳۵).

Tsilchorozidoun در سال ۲۰۰۴ نشان داد فرایند عدم تخمک‌گذاری در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک علت اصلی ناباروری در زنان PCOS است. تغییرات تخمدان در جریان سیکل جنسی وابستگی کامل به هورمون‌های گنادوتروپیک FSH و LH دارد. از آنجایی‌که در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک میزان هورمون‌های LH و FSH و همچنین هورمون‌های جنسی دچار اختلال شده است و از طرفی دیگر ماکزیم ترشح LH هم در میانه سیکل وجود ندارد فرآیند تخمک‌گذاری و در نتیجه بارداری نیز دچار اختلال خواهد شد. کاهش میزان ترشح هورمون‌های جنسی باعث کاهش فعالیت تخمدان‌ها شده که این موضوع می‌تواند باعث ایجاد بی‌نظمی در سیکل شود در تحقیق حاضر میزان هورمون‌های گنادوتروپین در گروه PCOS تغییر کرده و افزایش معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و شم را نشان می‌دهند (۴۱).

همچنین Engmann و همکاران در سال ۲۰۰۶ نتایج تحقیق خود گزارش کردند که افزایش غلظت پلاسمایی LH فاز فولیکولی در زنان با سندرم PCOS دلیل تاریخیچه ضعیف باروری و افزایش سقط در این زنان است. که با تحقیق حاضر همخوانی داشته و در گروه PCO افزایش معنی‌داری در هورمون LH نسبت به گروه کنترل نشان داده است (۱۰).

Wu و همکارانش در سال ۲۰۱۴ به بررسی سندرم

گروه تازه‌ای از فولیکول‌های آنترال کوچک از مرگ برنامه‌ریزی‌شده از طریق آپوپتوزیس نجات‌یافته و به سمت رشد و تکامل فولیکول جدید هدایت شوند (۲۹).

Speroff در سال ۲۰۱۱ خاطر نشان کرد که کاهش میزان استرادیول که به طور طبیعی در اواخر مرحله لوتئال رخ می‌دهد نوعی پیش‌نیاز برای افزایش FSH در میانه سیکل است که موج تازه‌ای از تکامل فولیکولی را باعث می‌شود میزان ثابت و حضور مداوم بازخورد منفی استروژن در بیماران PCOS می‌تواند مانع افزایش معنی‌دار FSH شده و منجر به عدم تخمک‌گذاری مزمن شود که با مطالعه حاضر همسو بوده و FSH افزایش معنی‌داری نسبت به گروه سالم و تیمار شده با آتورواستاتین دارد (۴۰).

همچنین همسو با تحقیق حاضر Horie و همکارانش در سال ۱۹۹۲ گزارش کردند که آندروژن‌ها با اثرات مخرب روی تکامل اندومتر می‌توانند باعث افزایش سقط شود (۱۵).

در مطالعه‌ای Doi و همکارانش در سال ۲۰۰۵ نشان داده است که افزایش غلظت آندروژن‌های سرم در زنان با سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با افزایش غیرطبیعی LH همراه است که با تحقیق حاضر همسو بوده و گروه PCO افزایش معنی‌داری در LH نسبت به گروه کنترل و تیمار با آتورواستاتین نشان داده است (۳).

طی تحقیقاتی که Laird و همکارانش در سال ۲۰۱۷ انجام دادند نشان دادند که تستوسترون رشد فولیکول را تحریک کرده و رشد FSH را تقویت می‌کنند که با تحقیق حاضر همخوانی داشته و افزایش تستوسترون و FSH باعث ایجاد بیماری PCOS می‌شود (۲۲).

طی تحقیقاتی که Saiyed و همکارانش در سال ۲۰۱۶ انجام دادند نشان دادند که لتروزول باعث القاء سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در موش‌های صحرایی

را بهبود نمی‌بخشد. حال در این تحقیق از داروی آتورواستاتین استفاده شد که باعث مهار LH در گروه PCO شد و باعث توقف رشد فولیکول‌های نارس متوقف شد (۲۳).

Sekhon در سال ۲۰۱۰ و بر اساس نتایج نشان داد که استرس اکسیداتیو در بیماری‌زایی PCOS و ناباروری زنان نقش مؤثری دارد. استرس اکسیداتیو نوعی عدم تعادل میان تولید رادیکال‌های آزاد و دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن است و احتمالاً در افزایش تولید انسولین و آندروژن‌ها در تخمدان و اختلال در تولید فولیکول‌ها دخالت دارد (۳۷).

در سال ۲۰۰۹ توسط Kusca افزایش استرس اکسیداتیو در بیماران PCOS مشاهده شده است (۲۱).

در سال ۲۰۰۳ Ulicna پژوهش‌های پیشین نشان داده‌اند داروی آتورواستاتین سبب مهار استرس اکسیداتیو در بسیاری از بافت‌های بدن می‌شود اگرچه مکانیسم‌های محافظتی درون سلولی به میزان زیادی آسیب‌های ناشی از ROS را کاهش می‌دهند اما به علت فراوانی تولید این رادیکال‌های آزاد وجود راه‌های محافظتی دیگری به‌ویژه آنتی‌اکسیدان‌ها برای سلامت انسان بسیار مهم می‌باشد (۷).

ادیب مرادی در سال ۲۰۱۵ همسو با تحقیق حاضر نشان داد که افزایش سطح بسیاری از آنتی‌اکسیدان‌ها، در نتیجه کاهش سطح گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) در سندرم تخمدان پلی‌کیستیک می‌شوند و باعث بهبود در این بیماران می‌شوند ضروری است که درمان ناباروری با استفاده از عوامل مؤثری از جمله آنتی‌اکسیدان‌ها که در این تحقیق از آنتی‌اکسیدان آتورواستاتین استفاده شده است انجام گیرد. آنتی‌اکسیدان‌ها ترکیباتی هستند که باعث سرکوب شدن و از بین رفتن گونه‌های اکسیژن فعال شوند (۱). Akalin و همکارانش در سال ۲۰۱۵ گزارش کردند که آتورواستاتین یک داروی بسیار مفیدی است که از

تخمدان پلی‌کیستیک و مداخله تمرینی در مدل حیوانی پرداختند. آن‌ها نشان دادند که سطح سرمی استروژن و تستوسترون در موش‌های صحرایی مبتلا به این سندرم به مراتب بیشتر از موش‌های صحرایی سالم می‌باشد که با تحقیق حاضر همخوانی دارد (۴۵). در تحقیقی که Rafiei و همکارانش در سال ۲۰۱۶، بر روی سطح سرمی هورمون‌های LH استرادیول و تستوسترون در گروه شاهد مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک در مقایسه با گروه شاهد انجام دادند مشخص شد که افزایش معنی‌داری و سطح سرمی LH داشته و هورمون FSH به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. مشخص شده است که سندرم تخمدان پلی‌کیستیک در نتیجه ایجاد اختلالات اندوکرینی موجب افزایش سطح سرمی تستوسترون و بتا استرادیول می‌شود و این امر زمینه‌ساز بروز اختلال در تخمک‌گذاری و ناباروری است که با تحقیق حاضر که القا از طریق لئروزول بوده است همخوانی دارد و سطح هورمون تستوسترون و استروژن LH نسبت به گروه کنترل سالم و تیمار شده افزایش معنی‌داری داشته است و در مورد FSH همخوانی نداشته و باعث افزایش معنی‌داری شده است (۳۰).

همسو با تحقیق حاضر نیونی و همکاران در مطالعه خود در سال ۲۰۱۵ گزارش کردند که در موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک تغییرات سرولوژیک به‌صورت کاهش FSH روزسترون و افزایش LH استرادیول و تستوسترون می‌باشد (۲۸).

علیزاده و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان دادند تغییرات هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک به‌صورت افزایش معنی‌دار LH استرادیول و تستوسترون می‌باشد (۲). مطالعه Ludwig در سال ۱۹۹۹ نشان داده است که استفاده از آگونیست‌های GnRH برای مهار LH اثر مثبتی بر روی کیفیت رویان دارد اما سرانجام حاملگی

در مطالعه‌ای که Sabuncu و همکاران در سال ۲۰۰۱ بررسی کردند، میزان فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در بافت تخمدان موش‌های صحرایی مبتلا به تخمدان پلی‌کیستیک کاهش و میزان پراکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد. گزارش شده است افزایش استرس اکسیداتیو در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک با افزایش فشار خون، دیابت و کاهش تخمک‌گذاری رابطه مستقیم دارد که با تحقیق حاضر همسو بوده و تروزلو با خاصیت استرسی که ایجاد کرده باعث کاهش ایجاد تخمک در گروه‌های PCOS شده است (۳۳).

همچنین در سال ۲۰۰۳ Fenkci و همکارانش گزارش کرده‌اند که در بافت تخمدان مبتلا به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک پراکسیداسیون لیپیدی افزایش و فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی کاهش می‌یابد که با تحقیق حاضر همخوانی داشته است (۱۲).

Vallejo-vaz در سال ۲۰۱۸ خواص آنتی‌اکسیدانی آتورواستاتین‌ها را همسو با مطالعه حاضر نشان داد که یکی از مهم‌ترین مواد مؤثر، در از بین بردن کلسترول خون و تری‌گلیسیرید بدن می‌باشد و از آنجایی که یکی از عوارض مهم در بیماری سندرم تخمدان پلی‌کیستیک کلسترول بالاست باید توجه کرد که نقش مهمی می‌تواند در کاهش چربی بدن و این بیماری داشته باشد (۴۲).

Malhotra و همکارانش در سال ۲۰۱۴ بررسی کردند، در مبتلایان به تخمدان پلی‌کیستیک مقدار سرمی شاخص‌های استرس اکسیداتیو همچون ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل، میزان گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن و رادیکال هیدورکسیل غیرطبیعی است و استرس اکسیداتیو بیش از حد می‌تواند با هیپرپلازی مزانشیم تخمدان و اختلال در عملکرد آن موجب کاهش تخمک‌گذاری شود که با تحقیق حاضر همسو بود (۲۵).

استرس اکسیداتیو جلوگیری کرده و این خاصیت به خاطر وجود استاتین در این دارو می‌باشد (۸).

Kishore و همکارانش در سال ۲۰۱۳ بررسی کردند که استاتین‌ها داروهای کاهش کلسترول مصرفی هستند که در درمان بیماری‌های قلبی عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرند. استاتین نه تنها کلسترول را کاهش می‌دهد بلکه باعث کاهش التهاب، بهبود عملکرد اندوتلیال، اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی را دارا هستند (۱۴).

Kocak و همکارانش در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که آتورواستاتین نقش محافظت‌کنندگی در برابر آسیب‌های ایسکمی در مدل‌های تجربی موش‌های آزمایشگاهی دارد که همسو با تحقیق حاضر است (۱۹).

در تحقیقی که کریمیان و همکارانش در سال ۱۳۹۲ همسو با تحقیق حاضر انجام دادند اثر داروی آتورواستاتین بر بافت پانکراس موش صحرایی نر به مدت ۴۵ روز تحت تیمار با داروی آتورواستاتین در دوزهای ۲۰، ۳۰ و ۴۰ میلی‌گرم را بررسی کردند. نشان دادند که تجویز آتورواستاتین سبب افزایش تعداد سلول‌های جزایر لانگرهانس می‌شود و افزایش سلول‌ها نیز سبب افزایش ترشح انسولین می‌گردد و در نتیجه قند خون کاهش می‌یابد (۱۸).

Koh و همکارانش در سال ۲۰۱۱ و محمدی و همکارانش در سال ۲۰۱۳ نشان داده‌اند که استاتین‌ها با وجود تأثیرات سودمند بر کاهش کلسترول خون، دارای برخی اثرات ضد استرس اکسیداتیو، ضدالتهاب و محافظتی نوروئی در برخی شرایط پاتولوژیک هستند و می‌تواند با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی گلوتاتیون، گلوتاتیون ردوکتاز، گلوتاتیون پراکسیداز و کاتالاز سلول‌ها را در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت کند که با تحقیق حاضر همسان بوده است (۲۰، ۲۷).

آتورواستاتین قادر است سیستم آنتی‌اکسیدانی کلیه را طی نفروپاتی دیابتی تقویت کند. لذا به نظر می‌رسد آتورواستاتین با مهار تولید رادیکال‌های آزاد از نفروپاتی ناشی از هیپرگلیسمی جلوگیری می‌کند که این با تحقیق حاضر همخوانی داشته و آتورواستاتین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود و مهار رادیکال‌های آزاد از تولید فولیکول نارس و پیشرفت PCOS جلوگیری نماید و سطح آنزیم مالون‌دی‌آلدئید (MDA) را کاهش داده که این کاهش معنی‌دار بوده است و همچنین باعث افزایش معنی‌داری در آنزیم کاتالاز بوده که با تحقیق ما همخوانی داشته است (۱۱).

Papas در سال ۱۹۹۹ نشان داد که آنتی‌اکسیدان‌ها پاک‌سازی‌کننده رادیکال‌های آزادند که عنوان خط دفاعی دوم بدن عمل کرده و مسئول مهار تشکیل زنجیره‌های اتواکسیداسیون و شکستن این زنجیره‌ها می‌باشند. آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز، گلووتاتیون پراکسیداز، و... مولکول‌های زیستی را در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کنند و آتورواستاتین با خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود با دوزهای مختلف در این تحقیق توانست باعث بهبود در گروه PCOS شود و باعث افزایش معنی‌دار آنتی‌اکسیدان کاتالاز، و گلووتاتیون پراکسیداز گردند (۶).

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار آتورواستاتین باعث کاهش میزان هورمون‌های استرادیول، تستوسترون و نسبت حیوانات PCOS در مقایسه کنترل PCOS شد. همچنین میزان LH/FSH نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تیمار آتورواستاتین در دوزهای ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن موجب افزایش فعالیت آنزیم‌های GPX، SOD، CAT و کاهش میزان MDA در حیوانات PCOS در مقایسه با حیوانات کنترل PCOS می‌باشد. دوز اپتیموم تیمار

در پژوهشی که Duleba در سال ۲۰۱۲ گزارش کرد، مشخص شد مقدار لیپیدهای خون از جمله تری-گلسیرید و میزان لیپیدهای اکسیدشده در مبتلایان به سندرم تخمدان پلی‌کیستیک بالا است. همچنین گزارش‌شده است در نتیجه تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در این بیماران، لیپیدهای بدن در برابر اکسیداسیون محافظت نمی‌شوند، از این رو با توجه به افزایش غلظت لیپیدهای خون و تضعیف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، شانس آسیب اکسیداتیو لیپیدها افزایش یافته و به‌صورت افزایش میزان سرمی مالون‌دی‌آلدئید نمایان می‌شود که با تحقیق حاضر همسو بوده و در گروه مبتلا به پلی‌کیستیک میزان آنزیم مالون‌دی‌آلدئید افزایش یافته است (۹).

بسیاری از مطالعات از جمله مطالعه Mohamadi و Sabuncu و همکارانشان بالا بودن سطح سرمی مالون‌دی‌آلدئید (MDA) و کاهش ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی سرم (Total antioxidant capacity (TAC) به همراه الگوی لیپیدی مختل را در بیماران PCOS نشان داده‌اند که همگی با تحقیق حاضر همسو می‌باشند (۳۲، ۳۳). Gong و همکارانش در سال ۲۰۱۴ گزارش کردند که آتورواستاتین میزان فعالیت آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) را (به‌عنوان یکی از اجزای سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی) افزایش می‌دهد. که با تحقیقی حاضر همخوانی دارد در گروه‌های PCO تیمار شده با آتورواستاتین این افزایش معنی‌دار نشان داده شده است (۱۳).

Faghihi و همکارانش در ۲۰۱۵ سال در یک مطالعه تجربی گزارش کردند که آتورواستاتین به‌طور معنی‌داری کراتینین خون حیوانات دیابتی را کاهش داد ($p \leq 0/05$). در نهایت، در حیوانات دیابتی درمان شده، فعالیت آنزیم کاتالاز افزایش (۵۲ درصد) و غلظت MDA کاهش پیدا کرد ($0/03 \pm 0/01$ نانومول بر میلی‌گرم پروتئین). یافته‌های این مطالعه نشان داد

and health. *Free Radical Biology and Medicine*, 27(1):241.

7. Bosek P., Nakano M. 2003. Hepatoprotective effect of rooibos tea (*Aspalathus linearis*) on CCl₄-induced liver damage in rats. *Physiological Research*, 52(4):461-466.

8. Çiftçi G.A., Ertorun İ., Akalin A., Alataş İ.Ö., Musmul A. 2015. The effects of atorvastatin on antioxidant/antiinflammatory properties of HDLs in hypercholesterolemics. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 45(2):345-351.

9. Duleba A.J. 2012. Medical management of metabolic dysfunction in PCOS. *Steroids*, 77(4):306-311.

10. Engmann L., Siano L., Schmidt D., Nulsen J., Maier D., Benadiva C. 2006. GnRH agonist to induce oocyte maturation during IVF in patients at high risk of OHSS. *Reproductive Biomedicine Online*, 13(5):639-644.

11. Faghihi N., Mohammadi M.T., Salem F. 2015. Effect of atorvastatin on hyperglycemia-induced brain oxidative stress and neuropathy induced by diabetes. *Journal of Birjand University of Medical Sciences*, 22(1):48-58.

12. Fenkci V., Fenkci S., Yilmazer M., Serteser M. 2003. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertility and Sterility*, 80(1):123-127.

13. Gong X., Ma Y., Ruan Y., Fu G., Wu S. 2014. Long-term atorvastatin improves age-related endothelial dysfunction by ameliorating oxidative stress and normalizing eNOS/iNOS imbalance in rat aorta. *Experimental Gerontology*, 52:9-17.

14. Gundapaneni K.K., Shyamala N., Galimudi R.K., Sahu S.K., Hanumanth S.R. 2016. A therapeutic effects of atorvastatin on genetic damage in coronary artery disease. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 10(6):OC28.

با آتورواستاتین ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن بود. تیمار با آتورواستاتین با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن عوارض جانبی ضعف عضلانی در رت‌ها ایجاد نمود. به این ترتیب ماحصل تحقیق نشان می‌دهد که تیمار با آتورواستاتین می‌تواند اثرات مثبتی بر درمان بیماری تخمدان پلی‌کیستیک داشته باشد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله نویسندگان از تمامی همکاران محترم دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات که ما را در اجرای این طرح یاری نمودند قدردانی و تشکر می‌کنند.

منابع

1. Adibmoradi M., Morovvati H., Moradi H.R., Sheybani M.T., Amoli J.S., Mazaheri Nezhad Fard R. 2015. Protective effects of wheat sprout on testicular toxicity in male rats exposed to lead. *Reproductive System and Sex Disorders*, 4(4):1-9.
2. Alizadeh F., Azarnia M., Mirabolghasemi G., Karampoor P. 2015. Effect of fruit heracleum persicum extract on changes in serum levels of sex hormones in rats with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Armaghane Danesh*, 20(1):31-42.
3. Al-Zaid M, Towers P, Scott C, Al-Shoumer K. 2005. Ovarian steroids modulate neuroendocrine dysfunction in polycystic ovary syndrome. *Journal of Endocrinological Investigation*, 28(1):882-892.
4. Azziz R. 2018. Polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology*, 132(2):321-336.
5. Baillargeon J.P. 2005. Use of insulin sensitizers in polycystic ovarian syndrome. *Current Opinion in Investigational Drugs*, 6(10):1012-1022.
6. Bendich A., Papas A.M. 1999. Book Review--//Antioxidant status, diet, nutrition,

23. Ludwig M., Finas D., Al-Hasani S., Diedrich K., Ortmann O. 1999. Oocyte quality and treatment outcome in intracytoplasmic sperm injection cycles of polycystic ovarian syndrome patients. *Human Reproduction*, 14(2):354-358.
24. Macedo A.F., Taylor F.C., Casas J.P., Adler A., Prieto-Merino D., Ebrahim S. 2014. Unintended effects of statins from observational studies in the general population: systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 12(1):1-13.
25. Malhotra N., Gongdashetti K., Dada R., Singh N. 2014. Oxidative stress biomarkers in follicular fluid of women with PCOS and tubal factor infertility-is there a correlation with in-vitro-fertilization outcome? *Fertility and Sterility*, 102(3):e86.
26. Mehrabian F., Khani B., Kelishadi R., Ghanbari E. 2011. The prevalence of polycystic ovary syndrome in Iranian women based on different diagnostic criteria. *Endokrynologia Polska*, 62(3):238-242.
27. Mohammadi M.T., Amini R., Jahanbakhsh Z., Shekarforoush S. 2013. Effects of atorvastatin on the hypertension-induced oxidative stress in the rat brain. *Iranian Biomedical Journal*, 17(3):152.
28. Nabiuni M., Mohammadi S., Kayedpoor P., Karimzadeh L. 2015. The effect of curcumin on the estradiol valerate-induced polycystic ovary in rats. *Feyz Journal of Kashan University of Medical Sciences*, 18(6): 515-523.
29. Okon M.A., Laird S.M., Tuckerman E.M., Li T.C. 1998. Serum androgen levels in women who have recurrent miscarriages and their correlation with markers of endometrial function. *Fertility and Sterility*, 69(4):682-690.
30. Rafiei S., Edalatmanesh M.A. 2016. The effect of exercise training on serum level of β -Estradiol, testosterone, and cognitive deficit in rats with letrozole-induced polycystic ovary syndrome. *Shafaye Khatam*, 4(2):11-18.
15. Horie K., Takakura K., Fujiwara H., Suginami H., Liao S., Mori T. 1992. Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. *Human Reproduction*, 7(2):184-190.
16. Insenser M., Murri M., Del Campo R., Martinez-Garcia M.A., Fernandez-Duran E., Escobar-Morreale H.F. 2018. Gut microbiota and the polycystic ovary syndrome: influence of sex, sex hormones, and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 103(7):2552-2562.
17. Iuorno M.J., Nestler J.E. 2001. Insulin-lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 28(1):153-164.
18. 34. Karimian M, Pourahmadi M, Jelodar G, Mehrab F, Mohammadi Z. 2013. The Effect of Atorvastatin on the Pancreatic Tissue of Male Rats. *Armaghane Danesh*, 18(1):44-49.
19. Kocak F.E., Kucuk A., Ozyigit F., Tosun M., Kocak C., Kocak A. 2015. Protective effects of simvastatin administered in the experimental hepatic ischemia-reperfusion injury rat model. *Journal of Surgical Research*, 199(2):393-401.
20. Koh K.K., Sakuma I., Quon M.J. 2011. Differential metabolic effects of distinct statins. *Atherosclerosis*, 215(1):1-8.
21. Kuşçu N.K. Var A. 2009. Oxidative stress but not endothelial dysfunction exists in non-obese, young group of patients with polycystic ovary syndrome. *Acta obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 88(5):612-617.
22. Laird M., Thomson K., Fenwick M., Mora J., Franks S., Hardy K. 2017. Androgen stimulates growth of mouse preantral follicles in vitro: interaction with follicle-stimulating hormone and with growth factors of the TGF β superfamily. *Endocrinology*, 158(4):920-935.

- management. *Clinical Medicine and Research*, 2(1):13-27.
39. Shen L.Y., Liang C.M., Yang W.J., Pan L., Li H., Hu H. 2018. Acupuncture treatment of polycystic ovarian syndrome patients with abdominal obesity by regulating dai meridian: a randomized controlled clinical trial. *Zhen ci yan jiu: Acupuncture Research*, 43(4):255-259.
40. Speroff L., Fritz M. 2011. Clinical gynecology and infertility 8th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer Lippincott Williams and Wilkins.
41. Tsilchorozidou T., Overton C., Conway G.S. 2004. The pathophysiology of polycystic ovary syndrome. *Clinical Endocrinology*, 60(1):1-17.
42. Vallejo-Vaz A.J., Fayyad R., Boekholdt S.M., Hovingh G.K., Kastelein J.J., Melamed S. 2018. Triglyceride-rich lipoprotein cholesterol and risk of cardiovascular events among patients receiving statin therapy in the TNT trial. *Circulation*, 138(8):770-781.
43. Vasiljević M. 2000. The role of insulin and hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome. *Srpski Arhiv za Celokupno Lekarstvo*, 128(9-10):335-339.
44. Williams D., Feely J., 2002. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clinical Pharmacokinetics*, 41(5):343-370.
45. Wu C., Lin F., Qiu S., Jiang Z. 2014. The characterization of obese polycystic ovary syndrome rat model suitable for exercise intervention. *PloS One*, 9(6):e99155.
31. Reddy K.S. 2004. Cardiovascular disease in non-Western countries. *New England Journal of Medicine*, 350(24):2438-2440.
32. Ruder E.H., Hartman T.J., Blumberg J., Goldman M.B. 2008. Oxidative stress and antioxidants: exposure and impact on female fertility. *Human reproduction update*, 14(4):345-357.
33. Sabuncu T., Vural H., Harma M., Harma M. 2001. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clinical Biochemistry*, 34(5):407-413.
34. Saiyed A., Jahan N., Makbul S.A.A., Ansari M., Bano H., Habib S.H. 2016. Effect of combination of *Withania somnifera* Dunal and *Tribulus terrestris* Linn on letrozole induced polycystic ovarian syndrome in rats. *Integrative Medicine Research*, 5(4):293-300.
35. Sasikala S., Shamila S. 2009. A novel Ayurvedic medicine-Asokarishtam in the treatment of letrozole induced pcos in rat. *Journal of Cell and Tissue Research*, 9(2):1903.
36. Schachter M., Raziel A., Friedler S., Strassburger D., Bern O., Ron-El R. 2003. Insulin resistance in patients with polycystic ovary syndrome is associated with elevated plasma homocysteine. *Human Reproduction*, 18(4):721-727.
37. Sekhon L.H., Gupta S. Kim Y., Agarwal A. 2010. Female infertility and antioxidants. *Current Women's Health Reviews*, 6(2):84-95.
38. Sheehan M.T. 2004. Polycystic ovarian syndrome: diagnosis and

Effect of Atorvastatin on the Levels of Sex Hormones and Oxidative Stress Index in Letrozole-induced Polycystic Ovary Syndrome in Adult Female Wistar Rats

Shamsi Zavari¹, Akram Eidi^{1*}, Pejman Mortazavi², Shahrbanoo Oryan³

1- Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Department of Veterinary, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Department of Biology, Faculty of Biology Science, Kharazmi University, Tehran

Abstract

Atorvastatin is currently one of the most commonly used drugs in the clinics for the treatment of coronary heart disease and is mainly used for the control of risk factors in coronary heart disease as well as in the improvement of prognosis. Polycystic ovary syndrome (PCOS) is a prevalent endocrinological disorder in reproductive-age women and is often associated with metabolic syndrome. In the present study, the effect of atorvastatin on letrozole-induced PCOS was investigated in adult female Wistar rats. The rats were randomly divided into 8 groups: normal control, atorvastatin (10, 50, and 100 mg/kg intragastrically, daily) alone, PCOS control rats (letrozole, 1 mg/kg, intragastrically, daily), atorvastatin (10, 50, and 100 mg/kg intragastrically, daily) together with (letrozole 1 mg/kg, intragastrically, daily), and administration was performed accordingly. Administration of atorvastatin was started 30 min. before the first dose of letrozole and continued for up to 30 days. The animals were euthanized 24 h after the last dose of the administration. Blood samples were collected by cardiac puncture. Serum was separated and evaluated for determination of estradiol, LH, FSH, and testosterone levels. Moreover, antioxidant activity was tested by measuring using superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), and malondialdehyde (MDA) levels in ovary homogenate. Our results showed that the administration of atorvastatin significantly improved PCOS-induced hormonal impairment. Also, the administration of atorvastatin increased the levels of antioxidant enzymes, including SOD, CAT, and GPX, while decreasing MDA levels. Taken together, the results of this study suggest that atorvastatin administration may be beneficial in letrozole-induced PCOS in rats.

Keywords: Atorvastatin, Letrozole, PCOS, Rat.

