Association of Atorvastatin with Increased Growth and Quality of Immature Mouse Oocytes *In-Vitro*

Morteza Sadeghi[1], Fatemeh Sabbaghziarani[2], Pourya Soleimani[3], Mohammad Reza Ashtarimajelan[4], Fariba Zafari[5]

1. Assistant Professor, Human Genetics Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran. ORCID ID: 0000-0003-3453-0010
2. Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5167-3569
3. Bsc Student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. ORCID ID: 0000-0002-5937-6390
4. Msc, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran. ORCID ID: 0000-0002-3186-6486
5. Assistant Professor, Cellular and Molecular Research Center, Research Institute for Prevention of Non-Communicable Diseases, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, Iran., (Corresponding author), Tel: +98-28-33336001, Email: f.zafari@qums.ac.ir, ORCID ID: 0000-0001-6673-278X

ABSTRACT

Background and Aim: Atorvastatin is one of the medicines used for the treatment of high blood cholesterol which recently has been shown to have antioxidant effects in the cell. The aim of this study was to evaluate the effect of atorvastatin on the growth and quality of immature mouse oocytes in vitro.

Materials and Methods: 400 oocytes were prepared from ovaries of 40 NMRI mice and divided into two groups of control (culture medium) and atorvastatin (culture medium + 2 µM atorvastatin). Then oocyte qualitative parameters including zona pellucida thickness (ZP), Perivitelline space size (PVS) and oocyte diameter (OD) were determined using invert microscope and image-J software.

Results: Quantitative parameters of zona pellucida thickness and oocyte diameter were increased in the atorvastatin group compared to those in the control group. In the evaluation of oocytes quality, the number of oocytes exhibiting +1 score in the atorvastatin and control groups were (70%) and (55.4%) respectively, which showed a significant difference between the two groups ($P \leq 0.05$). The numbers of polar bodies exhibiting +1 score in the atorvastatin and control groups were (36.18%) and (18.5%) respectively ($P \leq 0.05$).

Conclusion: Use of atorvastatin had a significant effect on the growth and final quality of the immature oocytes in vitro and it can possibly be used to increase the efficiency of in vitro fertilization in the future.

Keywords: Atorvastatin, Oocyte, Maturation, Infertility

Received: Dec 10, 2019 **Accepted:** Mar 1, 2021

How to cite the article: Morteza Sadeghi, Fatemeh Sabbaghziarani, Pourya Soleimani, Mohammad Reza Ashtarimajelan, Fariba Zafari. Association of Atorvastatin with Increased Growth and Quality of Immature Mouse Oocytes in Vitro. SJKU 2021;26(4):30-37.

Copyright © 2018 the Author (s). Published by Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان / دوره بیست و شش / مهر و آبان ۱۴۰۰-۳۷/۳۰

ارتباط آتورواستاتین با افزایش رشد و کیفیت تخمک‌های نارس موش در محیط *In-Vitro*

مرتضی صادقی[۱]، فاطمه صباغ زیارانی[۲]، پوریا سلیمانی[۳]، محمدرضا اشتری ماجلان[۴]، فریبا ظفری[۵]

۱. استادیار، پژوهشگاه ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله، تهران، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۳-۳۴۵۳-۰۰۱۰

۲. استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۲-۵۱۶۷-۳۵۶۹-۰۰۰۰

۳. دانشجوی کارشناسی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۵۹۳۷-۶۳۹۰

۴. کارشناسی ارشد، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران. کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۲-۳۱۸۶-۶۴۸۶

۵. استادیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده پیشگیری از بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران (نویسنده مسئول)، تلفن: ۰۲۸-۳۳۳۳۶۰۰۱، پست الکترونیک: f.zafari@qums.ac.ir، کد ارکید: ۰۰۰۰-۰۰۰۱-۶۶۷۳-۲۷۸x

چکیده

زمینه و هدف: آتورواستاتین از داروهای مورد استفاده در درمان کلسترول بالای خون است که به تازگی مشخص شده دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی در سلول است. در این مطالعه هدف بررسی اثر آتورواستاتین بر رشد و کیفیت تخمک‌های نارس موش در محیط *in vitro* است.

مواد و روش‌ها: ۴۰۰ تخمک از ۴۰ سر موش سوری نژاد NMRI تهیه شد و به دو گروه کنترل (محیط کشت) و آتورواستاتین (محیط کشت + ۲ میکرومولار آتورواستاتین) تقسیم بندی شدند، پارامترهای کیفی ضخامت زونا پلوسیدا (ZP)، اندازه فضای پری ویتیلین (PVS) و قطر تخمک (OD) به وسیله میکروسکوپ اینورت و نرم‌افزار image- J بررسی شد.

یافته‌ها: پارامترهای کمی ضخامت زونا پلوسیدا و قطر اووسیت در گروه آتورواستاتین نسبت به گروه کنترل افزایش یافته بود. در بررسی کیفیت تخمک‌ها تعداد تخمک‌های اسکور ۱+ در گروه آتورواستاتین وگروه کنترل به ترتیب برابر (۷۰٪) و (۵۵/۴٪) بود و اختلاف بین دو گروه معنی‌دار بود (P≤۰/۰۵). تعداد اجسام قطبی دارای اسکور ۱+ در گروه آتورواستاتین و گروه کنترل به ترتیب برابر با (۳۶/۱۸٪) و (۱۸/۵٪) بود (P≤۰/۰۵).

نتیجه‌گیری: استفاده از آتورواستاتین تاثیر قابل توجهی در رشد و کیفیت نهایی تخمک‌های نارس در محیط آزمایشگاهی دارد و احتماالا درآینده بتوان از آن برای افزایش بازدهی لقاح in vitro استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: آتورواستاتین، تخمک، بلوغ، نازایی

وصول مقاله:۹۸/۹/۱۹ اصلاحیه نهایی:۹۹/۱۱/۲۹ پذیرش:۹۹/۱۲/۱۱

(ZP)

مقدمه

نازایی یکی از موضوعات سلامت عمومی و رو به گسترش در جهان است که با سلامت عمومی و روانی زوجین در ارتباط است، طبق آمار جهانی به‌طور متوسط ۱۲ تا ۱۴ درصد از زوج‌ها نابارور هستند(۱). IVM (In vitro Maturation) یکی از تکنیک‌های درمان نازایی با استفاده از رشد خارج رحمی تخمک است، امروزه IVM برای بیمارانی که در معرض ریسک بالای سندرم تحریک پذیری بالای تخمدان هستند مانند زنانی که مبتلا به تخمدان پلی-کیستیک هستند یا بیمارانی که نیاز به آغاز درمان‌های گنادوتوکسیک دارند و بیمارانی که تومورهای حساس به هورمون دارند کاربرد حیاتی دارد (۲). از مهم‌ترین محدودیت‌های IVM که باعث کاهش لقاح تخمک در این تکنیک می‌شود تفاوت‌های محیط آزمایشگاه با محیط داخل رحمی و بلوغ ناقص و همچنین کندی رشد تخمک‌ها در محیط آزمایشگاه نسبت به محیط داخل رحم است(۳). رادیکال‌های آزاد (ROS)، یکی از مهم‌ترین عواملی هستند که تاثیرات مخربی بر رشد تخمک در محیط آزمایشگاه دارند و باعث القاء آپوپتوز و مرگ تخمک‌ها می‌شود(۴). آتورواستاتین دارویی از دسته‌ی استاتین‌ها است که برای کاهش میزان کلسترول خون تجویز می‌شود(۵). مطالعات نشان می دهد آتورواستاتین از طریق مهار آنزیم NOX_2 با اثرات رادیکال‌های ازاد و استرس‌های اکسیداتیو مقابله می-کند و به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی در سلول ایفای نقش می‌کند، علاوه بر این اثرات ضد التهابی برای آتورواستاتین گزارش شده است(۶) همچنین گزارش شده است که پس از مصرف آتورواستاتین، پارامترهای خونی ناشی از استرس اکسیداتیو مانند MDA در نمونه های خون بیماران به طور معنی‌داری کاهش می‌یابد به علاوه کلسترول بالا که خود یکی از عوامل استرس اکسیداتیو در بدن محسوب می‌شود توسط آتورواستاتین کاهش می‌یابد(۷). مصرف آتورواستاتین با دوز بالا با بسیاری از عوارض مانند نفروتوکسیک(۸) و آسیب بیضه(۹) همراه است؛ اما آتورواستاتین با دوز کم عوارض جانبی در باروری و تولید مثل ندارد(۱۰) و اثرات محافظتی دوز پایین آتورواستاتین در برابر نفروتوکسیک(۱۱)، سمیت بیضه(۱۲) و سمیت تخمدان(۱۳) گزارش شده است. در مطالعه‌ای بر روی بررسی اثرات آتورواستاتین بر قدرت باروری مردان، تاثیر قابل توجه آتورواستاتین در افزایش تعداد اسپرم و میزان تحرک اسپرم‌ها و بهبود مورفولوژی اسپرم‌ها گزارش شد(۱۴). همچنین گزارش شده است که آتورواستاتین باعث افزایش بیانVEGF در تخمدان‌ها می‌شود و از این طریق باعث افزایش تعداد فولیکول‌ها و افزایش تخمک زائی می‌شود(۱۵) و آتورواستاتین باعث ترمیم آسیب‌های ناشی از داروی ضد سرطان سیکلوفسفامید بر روی تخمدان ها می‌شود و به بازگشت تخمدان ها به حالت فعال کمک می-کند(۱۶). با توجه به افزایش روز افزون ناباروری و نیاز بهبود کارائی تکنیک‌های باروری بر پایه IVM و همچنین تاثیرات مثبت آتورواستاتین در تخمک‌زایی در این مطالعه ما تصمیم به بررسی تاثیر آتورواستاتین بر کیفیت رشد و بلوغ تخمک‌های نابالغ موش سوری در محیط آزمایشگاه گرفتیم.

مواد و روش‌ها

تهیه حیوانات و جمع‌آوری تخمک:

در این مطالعه که از نوع تجربی بود از ۴۰ سر موش سوری ۴-۶ هفته نژاد NMRI تهیه شده از موسسه‌ی واکسن و سرم‌سازی رازی استفاده شد، به منظور تطابق با شرایط محیطی جدید موش‌ها به مدت یک هفته در حیوان خانه دانشگاه علوم پزشکی قزوین در قفس مخصوص موش سوری به ابعاد ۲۷×۲۱×۱۴سانتی‌متر و به مساحت ۳۳۶ سانتی‌متر مربع به صورت گروه‌های ۵ تایی و تحت شرایط استاندارد کنترل شده ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی و دسترسی آسان به آب، غذا و رطوبت و دمای مناسب نگهداری شدند. موش‌ها به صورت تصادفی به ۲ گروه ۲۰ تایی تقسیم شده و هر گروه در ۴ قفس (مساحت

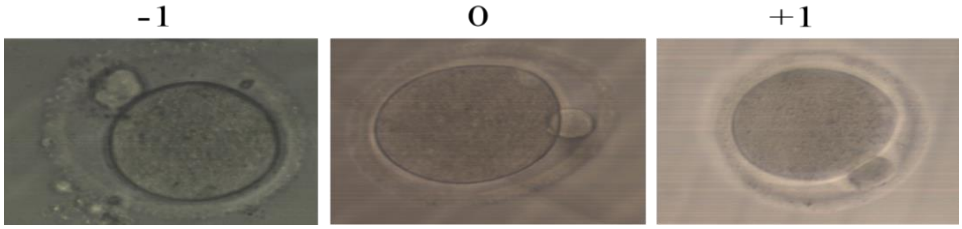
برای هر موش ۶۷/۲ سانتی‌متر مربع) نگهداری شدند، جهت تحریک تخمک‌گذاری از ۷/۵ واحد بین‌المللی PMSG به‌صورت تزریق داخل صفاقی برای هر موش استفاده شد. ۲۴ ساعت پس از تزریق PMSG موش‌ها با رعایت ملاحظات اخلاقی با روش کشش گردنی کشته و پس از باز کردن شکم، تخمدان‌ها در شرایط استریل از بدن خارج و بعد از آماده‌سازی با عمل پی پتینگ، سلول‌های کومولوس اطراف تخمک برداشته و جداسازی تخمک از فولیکول آنترال تخمدانی صورت گرفت. سپس تخمک‌ها پس از سه مرحله شستشو به قطرات ۵۰ میکرولیتری محیط کشت انتقال داده شدند.

گروه‌بندی و بررسی تخمک‌ها:

تخمک‌ها پس از تهیه و افزودن محیط کشت به دو گروه زیر تقسیم شدند گروه کنترل: محیط کشت حاوی ۸۵٪ αMEM، ۱۰٪ HCG، ۵٪ FBS و ۲ میکرومولار فاکتور رشد EGF وFGF. گروه آتورواستاتین: محیط کشت حاوی ۸۵٪ αMEM، ۱۰٪ HCG، ۵٪ FBS و ۲ میکرومولار فاکتور رشد EGF وFGF و ۲ میکرو مولار آتورواستاتین. تخمک‌های دو گروه ۲۴ ساعت داخل انکوباتور قرار گرفتند و سپس با استفاده از میکروسکوپ اینورت تخمک‌هایی که تقسیم میوز اول را طی کرده و دارای جسم قطبی اول بودند شمارش و عکس‌برداری شدند. تخمک‌ها در گروه‌ها بر اساس جدول اسکوربندی (اندازه قطر تخمک و مشخصات جسم قطبی، الگوی سیتوپلاسمی، ضخامت زونا پلوسیدا و اندازه فضای پره ویتیلن) گرید بندی شده و سپس داده‌ها مورد بررسی قرار گرفتند، تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از آزمون کای دو و نرم افزار SPSS نسخه ۱۲ انجام شد (شکل ۱).

اندازه‌گیری و اسکوربندی تخمک‌ها:

برای اسکوربندی و بررسی رشد تخمک‌ها ۲۰۰ تخمک از گروه کنترل و۲۰۰ تخمک از گروه تحت درمان با آتورواستاتین به‌صورت تصادفی انتخاب شدند و سپس با دوربین Optika و میکروسکوپ (XDS-2ITALY) از تخمک‌ها عکس‌برداری شد و تصاویر حاصل به کمک نرم‌افزار Image j بررسی شد. در اسکوربندی تخمک‌ها شش پارامتر (مورفولوژی تخمک، اندازه‌ی تخمک، الگوی سیتوپلاسم، فضای پری وتلین، زونا پلاسیدا (ZP) و مورفولوژی جسم قطبی مورد بررسی قرار گرفت. برای هر پارامتر طبق معیار استاندارد تعریف شده سه امتیاز عالی(۱+)، متوسط(۰) و ضعیف (۱-) در نظر گرفته شد(۱۷).



شکل۱. تصویر سه تخمک با درجات مختلف کیفیت. کیفیت عالی (۱+)، کیفیت متوسط (۰) و کیفیت بد (۱-)، در تخمک ۱+ موروفولوژی و بلوغ کامل تر است و جسم قطبی به خوبی تشکیل شده است.

یافته‌ها

بررسی رشد و اندازه تخمک‌ها:

در بررسی رشد و کیفیت تخمک‌ها پارامترهای ضخامت زونا پلوسیدا (ZP)، قطر تخمک، فضای پری ویتلین(PVS)، مورفولوژی تخمک و مورفولوژی جسم قطبی مورد بررسی قرار گرفت که نتایج به‌صورت زیر بود:

ضخامت زونا پلوسیدا:

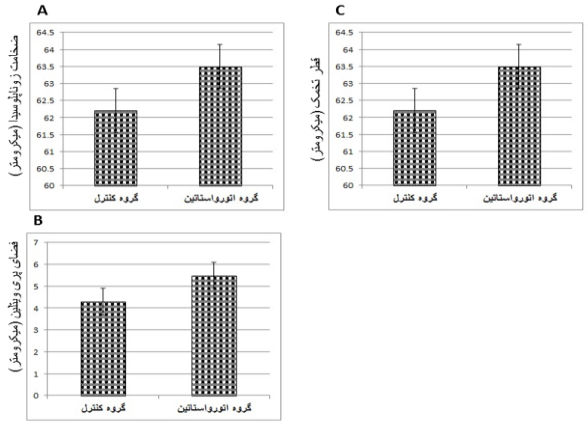
میانگین اندازه‌ی زونا پلوسیدا (ZP) در گروه کنترل و گروه آتورواستاتین به ترتیب برابر ۶/۷ و ۷/۲ میکرومتر بود که میزان زونا پلوسیدا در تخمک‌هایی که به محیط کشت آن‌ها آتورواستاتین اضافه‌شده بود افزایش جزیی داشت (شکل ۲ قسمت A).

میزان فضای پری ویتلین:

میانگین فضای پری ویتلین (PVS) در گروه آتورواستاتین و گروه کنترل به ترتیب برابر با ۵/۵ و ۴/۳ میکرومتر بود که در گروه آتورواستاتین میزان افزایش جزیی داشت (شکل ۲ قسمت B).

قطر تخمک

میانگین قطر تخمک‌های کشت شده در گروه کنترل و گروه آتورواستاتین به ترتیب برابر ۶۲/۲ و ۶۳/۵ میکرومتر بود که در گروه آتورواستاتین میزان قطر تخمک‌ها افزایش یافته بود (شکل ۲ قسمت C).



شکل ۲. بررسی شاخص‌های کیفی تخمک در گروه‌های مورد مطالعه، (A) ضخامت زونا پلوسیدا، (B) ضخامت فضای پری ویتلین و (C) قطر اووسیت، هر ستون نمودار نشان دهنده مقادیر میانگین ± انحراف معیار پارامتر مورد نظر است، مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شده است.

بررسی پارامترهای کیفی تخمک‌ها:

مورفولوژی تخمک:

مورفولوژی تخمک‌هایی که در محیط کشت حاوی آتورواستاتین کشت داده شده بودند به طور معنی‌داری بهبود یافته بود، به طوری که در گروه آتورواستاتین و گروه کنترل به ترتیب۱۴۰ (۷۰٪) و ۱۱۲ (۵۶٪) تخمک دارای اسکور +۱ بودند و اختلاف دو گروه از لحاظ آماری معنی-دار بود ($P\leq$ ۰/۰۵).

مورفولوژی جسم قطبی:

مورفولوژی جسم قطبی (PB) در گروه‌های آتورواستاتین نسبت به گروه کنترل بهبود قابل توجهی یافته بود و در گروه آتورواستاتین و گروه کنترل به ترتیب ۷۳ (۳۶/۵٪) و ۳۷ (۱۸/۵٪) جسم قطبی دارای اسکور +۱ بودند و اختلاف دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P\leq$ ۰/۰۵).

الگوی سیتوپلاسمی:

در بررسی پارامتر الگوی سیتوپلاسمی در دو گروه مورد مطالعه تعداد تخمک های دارای اسکور +۱ در گروه آتورواستاتین و گروه کنترل به ترتیب برابر ۸۳ (۴۱/۵٪) و

۱۱۱ (۵۵٪/۵) تخمک بود که تعداد تخمک‌های دارای اسکور +۱ در گروه آتورواستاتین افزایش داشت؛ ولی اختلاف دو گروه از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

جدول۱. بررسی شاخص‌های کیفی مورفولوژی تخمک و مرفولوژی جسم قطبی و الگوی سیتوپلاسمی در گروه‌های مورد مطالعه. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطح معنی‌داری آماری در نظر گرفته شده است.* نشان‌دهنده میزان P< ۰/۰۵ در مقایسه با گروه کنترل است.

شاخص	گروه کنترل	گروه آتورواستاتین
مورفولوژی تخمک	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
-۱	۴۰ (۲۰)	۲۰ (۱۰)
۰	۴۸ (۲۴)	۴۰ (۲۰)
+۱	۱۱۲ (۵۶)	*۱۴۰ (۷۰)
مورفولوژی جسم قطبی		
-۱	۸۹ (۴۴/۵)	۶۹ (۳۴/۵)
۰	۷۴ (۳۷)	۵۸ (۲۹)
+۱	۳۷ (۱۸/۵)	*۷۳ (۳۶/۵)
الگوی سیتوپلاسمی		
-۱	۴۳ (۲۱/۵)	۴۳ (۲۱/۵)
۰	۷۴ (۳۷)	۴۶ (۲۳)
+۱	۸۳ (۴۱/۵)	۱۱۱ (۵۵/۵)

بحث

در این مطالعه ما به بررس اثرات آتورواستاتین در کیفیت و رشد تخمک‌های موش در محیط آزمایشگاهی پرداختیم طبق یافته های این مطالعه تیمار تخمک‌های اولیه موش با غلظت ۲ میکرومولار آتورواستاتین سبب افزایش رشد و اندازه کلی تخمک‌ها و همچنین بهبود پارامترهای کیفی تخمک می‌شود. کیفیت تخمک در محیط آزمایشگاهی از مهم‌ترین فاکتورهایی است که به طور مستقیم با کارایی لقاح خارج رحمی (IVF) در ارتباط است و به عوامل مختلفی از جمله میزان رادیکال‌های آزاد موجود در محیط بستگی دارد(۱۸)، مشخص شده است مصرف آتورواستاتین با دوز بالا با عوارضی مانند آسیب‌های بیضه و کلیه(۹)؛ اما مصرف آتورواستاتین با دوز کم عوارض جانبی در باروری و تولید مثل ندارد(۱۰). استفاده از آتورواستاتین در موش باعث کاهش رادیکال‌های آزاد و در نتیجه باعث افزایش زنده ماندن سلول‌ها در موش می‌شود و مشخص شده است که دوزهای پائین آتورواستاتین دارای اثرات انتی اکسیدانی و ضدالتهابی قوی است(۱۹) همچنین مشخص شده است که دوزهای پائین آتورواستاتین از طریق کاهش التهاب باعث درمان بافت های آسیب دیده تخمدان‌ها می‌شود و از این طریق به ایجاد تخمک‌های سالم‌تر و بلوغ بهتر تخمک‌ها کمک می‌کند(۲۰). در این مطالعه مشخص شد که دوز ۲ میکرو مولار آتورواستاتین در محیط کشت باعث رشد بهتر تخمک‌ها و افزایش معنی‌دار پارامترهای کیفی تخمک می‌شود که این تاثیر می‌تواند ناشی از حذف رادیکال‌های آزاد (ROS) محیط توسط آتورواستاتین باشد. Pons-Rejraji و همکاران (۲۰۱۴) در مطالعه‌ای بر روی ۱۷ مرد سالم گزارش کردند که استفاده از آتورواستاتین با غلظت ۱۰ میلی گرم به مدت ۵ ماه باعث افزایش کیفیت و میزان تولید اسپرم در انسان می‌شود که این اثر می‌تواند ناشی از اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آتورواستاتین باشد(۲۱). Hamzeh و همکاران (۲۰۱۸) در مطالعه‌ای بر روی اثرات

محافظتی آتورواستاتین بر روی تخمدان‌های موش آسیب دیده در اثر سیکلوفسفامید گزارش کردند که آتورواستاتین به طور معنی‌داری باعث افزایش استروژن و پروژسترون در تخمدان‌های آسیب دیده می‌شود و از طریق اثر آنتی اکسیدانی و کاهش رادیکال‌های آزاد باعث کاهش التهاب و بهبود تخمدان‌ها و تخمک گزاری در موش می‌شود (۱۶). Sathyapalan و همکاران (۲۰۱۹) گزارش کردند که مصرف روزانه ۱۵۰۰ میلی گرم آتورواستاتین در زنان دارای تخمدان پلی کیستیک باعث کاهش چشمگیر میزان چربی تخمدان‌ها و تنظیم سطح هورمونی می‌شود که منجر به ایجاد تخمک‌های با کیفیت‌تر و تخمک‌زایی بهتر در این زنان می‌شود (۲۲)؛ که این یافته‌ها با یافته‌های ما در مورد تخمک‌های موش هم راستا بود.

نتیجه‌گیری

طبق یافته‌های این مطالعه اضافه کردن ۲۰ میکرومولار آتورواستاتین به محیط کشت تاثیر مثبت قابل توجهی بر روی کیفیت نهایی و رشد تخمک‌ها دارد که می‌تواند ناشی از اثرات ضد التهابی آتورواستاتین باشد و به نظرمی‌رسد در آینده بتوان از آتورواستاتین جهت آماده‌سازی بهتر تخمک-ها جهت تکنیک‌های لقاح آزمایشگاهی استفاده کرد، بر اساس آخرین یافته‌های ما این مطالعه اولین مطالعه در خصوص تاثیر مستقیم آتورواستاتین بر روی تخمک در محیط آزمایشگاهی است.

تشکر و قدردانی

در این قسمت از کمیته تحقیقات دانشجویی دانشکده پزشکی و مرکز تحقیقات سلولی مولکولی دانشگاه علوم پزشکی قزوین به خاطر فراهم کردن امکانات مورد نیاز انجام این مطالعه صمیمانه تشکر می‌شود، طرح تحقیقاتی این مطالعه با کد اخلاق IR.QMS.REC.1398.186 در دانشگاه علوم پزشکی قزوین تصویب شده و هیچ کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد و یا مراکز حامی تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

منابع

1. Cates W, Farley TM, Rowe PJ. Worldwide patterns of infertility: is Africa different?. The Lancet. 1985; 14;326(8455):596-8.
2. Mather JP. Making Informed Choices: Medium, Serum, and Serum-Free Medium How to Choose the Appropriate Medium and Culture System for the Model You Wish to Create. Method Cell Biol. 1998; 31;57:19-30.
3. Yalçınkaya E, Çalışkan E, Budak Ö. In vitro maturation may prevent the cancellation of in vitro fertilization cycles in poor responder patients: A case report. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2013;14(4):235.
4. Ríos GL, Buschiazzo J, Mucci NC, Kaiser GG, Cesari A, Alberio RH. Combined epidermal growth factor and hyaluronic acid supplementation of in vitro maturation medium and its impact on bovine oocyte proteome and competence. Theriogenology. 2015;83(5):874-80.
5. Forst T, Wilhelm B, Pfützner A, Fuchs W, Lehmann U, Schaper F, et al. Investigation of the vascular and pleiotropic effects of atorvastatin and pioglitazone in a population at high cardiovascular risk. Diab Vasc Dis Res. 2008;5(4):298-303.
6. Violi F, Cangemi R, Calvieri C. Pneumonia, thrombosis and vascular disease. J Thromb Haemost . 2014; 1;12(9):1391-400.
7. ÇİFTÇİ GA, Ertorun I, Akalin A, ALATAŞ İÖ, Musmul A. The effects of atorvastatin on antioxidant/antiinflammatory properties of HDLs in hypercholesterolemics. Turk J Med Sci . 2015;45(2):345-51.

8. Nasri H, Hasanpour Z, Nematbakhsh M, Ahmadi A, Rafieian-Kopaei M. The effect of the various doses of atorvastatin on renal tubular cells; an experimental study. J Nephropathol. 2016; 5: 111-115.
9. Klinefelter GR, Laskey JW, Amann RP. Statin drugs markedly inhibit testosterone production by rat Leydig cells in vitro: Implications for men. Reprod Toxicol. 2014; 45: 52-58.
10. Dostal LA, Whitfield LR, Anderson JA. Fertility and general reproduction studies in rats with the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin. Fundam Appl Toxicol. 1996; 32: 285-292.
11. Talebpour Amiri F, Hamzeh M, Naeim RA, Ghasemi A, Hosseinimehr SJ. Radioprotective effect of atorvastatin against ionizing radiation-induced nephrotoxicity in mice. Int J Radiat Biol. 2018; 94: 106-113.
12. Naeimi RA, Talebpour Amiri F, Khalatbary AR, Ghasemi A, Zargari M, Ghesemi M, et al. Atorvastatin mitigates testicular injuries induced by ionizing radiation in mice. Reprod Toxicol. 2017; 72: 115-121.
13. Parlakgumus HA, Aka Bolat F, Bulgan Kilicdag E, Simsek E, Parlakgumus A. Atorvastatin for ovarian torsion: effects on follicle counts, AMH, and VEGF expression. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 175: 186-190.
14. Dostal LA, Juneau P, Rothwell CE. Repeated analysis of semen parameters in beagle dogs during a 2-year study with the HMG-CoA reductase inhibitor, atorvastatin. Toxicological Sciences. 2001; 1;61(1):128-34.
15. Parlakgumus A, Aka Bolat F, Kilicdag EB, Simsek E. Atorvastatin for ovarian torsion: effects on follicle counts, AMH, and VEGF expression H. Eur J Obstet Gynecol. 2014;175:186–190
16. Hamzeh M, Hosseinimehr SJ, Mohammadi HR, Yaghubi Beklar S, Dashti A, Talebpour Amiri F. Atorvastatin attenuates the ovarian damage induced by cyclophosphamide in rat: An experimental study. Int J Reprod BioMed. 2018;16(5):323-334.
17. Lazzaroni-Tealdi E, Barad DH, Albertini DF, Yu Y, Kushnir VA, Russell H, et al. Emanuela Lazzaroni-Tealdi, David H. Barad, Oocyte Scoring Enhances Embryo-Scoring in Predicting Pregnancy Chances with IVF Where It Counts Most. PLoS One. 2015; 2;10(12).
18. Hatırnaz S, Ata B, Hatırnaz ES, Dahan MH, Tannus S,Tan J, Lin Tan S. Oocyte in vitro maturation: A sytematic review. Turk J Obstet Gynecol. 2018;15:112-25.
19. Crevar-Sakac M, Vujić Z, Kotur-Stevuljević J, Ivanisević J, Jelić-Ivanović Z, Milenković M, et al. Effects of atorvastatin and artichoke leaf tincture on oxidative stress in hypercholesterolemic rats. Vojnosanit Pregl. 2016; 73: 178-187.
20. Parlakgumus HA, Aka Bolat F, Bulgan Kilicdag E, Simsek E, Parlakgumus A. Atorvastatin for ovarian torsion: effects on follicle counts, AMH, and VEGF expression. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2014; 175: 186-190.
21. Pons-RejrajiH, Brugnon F, Sion B, Maqdasy S, Gouby G, Pereira B, et al. Evaluation of atorvastatin efficacy and toxicity on spermatozoa, accessory glands and gonadal hormones of healthy men: a pilot prospective clinical trial. Reprod Biol Endocrinol. 2014 12:65.
22. Sathyapalan T, Hobkirk JP, Javed Z, Carroll S, Coady A-M, Pemberton P, et al. The Effect of Atorvastatin (and Subsequent Metformin) on Adipose Tissue Acylation-Stimulatory-Protein Concentration and Inflammatory Biomarkers in Overweight/Obese Women With Polycystic Ovary Syndrome. Front. Endocrinol. 2019; 25;10:394.