

Original Article

Evaluation of the Protective Effects of the Root Extract of *Paeonia lactiflora* on Paclitaxel-Induced Testicular Damage in Male NMRI Mice

Amir Abdolmaleki¹ , Elham Shiri², Zahra Keshtpour Amlashi^{3,4}, Mahdi Mohammadi⁵,
Abbas Bakhtiari^{2,3*} 

1. Department of Operating Room, Nahavand School of Allied Medical Sciences, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

2. Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

3. Cancer Research Center, Institute of Cancer, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

4. Department of Radiooncology, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

5. Research and Technology Committee, Faculty of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Article history:

Received: June 06, 2026

Revised: July 04, 2026

Accepted: July 04, 2026

*Corresponding author: Abbas Bakhtiari, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Email:
abas_bakhtiari@yahoo.com

Abstract

Background and Objective: The male reproductive system, owing to the high proliferative activity of germ cells, is highly susceptible to damaging agents, particularly chemotherapeutic drugs. Paclitaxel is among the major antineoplastic agents that, despite therapeutic efficacy, can induce damage to testicular tissue. In contrast, medicinal plants, due to the presence of antioxidant compounds, may exert protective roles against such injuries. *Origanum vulgare* (oregano) contains antioxidant and anti-inflammatory effects. The present study intended to evaluate the therapeutic effect of *Origanum vulgare* extract on paclitaxel-induced testicular toxicity in adult male NMRI mice. Cancer is one of the most significant global health challenges, often requiring treatment with potent chemotherapeutic agents, such as paclitaxel, which, despite its high efficacy, can lead to testicular injury. In recent years, the use of natural compounds with antioxidant and anti-inflammatory properties, such as *Paeonia lactiflora*, has attracted attention as a potential strategy to mitigate these adverse effects. Therefore, this study aimed to investigate the therapeutic effects of *Paeonia lactiflora* root on paclitaxel-induced testicular toxicity.

Materials and Methods: This experimental laboratory study was conducted on 20 male NMRI mice, which were randomly assigned to four groups: control, sham (paclitaxel-treated), extract-treated, and treatment groups. *Paeonia lactiflora* root extract was prepared using a hydroalcoholic extraction method. Testicular injury was induced by intraperitoneal injection of paclitaxel (4 mg/kg), and in the treatment group, the plant extract was orally administered for 17 days (1.07 mg/20 g mice). At the end of the experimental period, following anesthesia, blood samples and testicular tissues were collected. Serum testosterone levels were measured using ELISA, sperm parameters were evaluated using standard methods, and histopathological alterations were assessed by H&E staining and Johnson scoring. Data were analyzed using a one-way analysis of variance in SPSS software (version 19).

Results: Paclitaxel administration significantly ($P < 0.05$) reduced testicular weight (0.24 ± 2.11 versus 0.009 ± 0.186 g) and serum testosterone levels (0.24 ± 2.11 versus 0.31 ± 4.82 ng/dL), which improved after extract administration. Additionally, a significant decrease ($P < 0.05$) in sperm count (2.9 ± 34.7 versus 3.6 ± 78.4 million/mL), motility (3.2 ± 39.5 versus $2.8 \pm 72.3\%$), normal morphology (2.6 ± 56.4 versus $1.9 \pm 88.1\%$), and sperm viability (3.0 ± 48.9 versus $2.3 \pm 84.6\%$) was observed in the sham group, whereas the treatment group demonstrated significant improvement in these indices. Histopathological findings also revealed severe degeneration of seminiferous tubules in the sham group and relative restoration of tissue architecture in the treatment group. Furthermore, the Johnson score significantly ($P < 0.05$) decreased in the sham group (0.22 ± 4.31 versus 0.18 ± 9.42) and showed a significant increase in the treatment group (0.20 ± 7.86).

Conclusion: Based on the findings, paclitaxel induces significant damage to testicular tissue, reduces testosterone levels, and disrupts sperm parameters, leading to impaired reproductive function. In contrast, administration of *Paeonia lactiflora* extract ameliorated these deleterious effects and was associated with the preservation of testicular tissue architecture, enhancement of spermatogenesis quality, and improvement of hormonal and sperm indices.

Keywords: Chemotherapy, Chinese peony, Johnson score, Male NMRI mice, *Paeonia lactiflora*, Paclitaxel, Spermatogenesis, Sperm parameters, Testosterone, Testis, Testicular toxicity

Please cite this article as follows: Abdolmaleki A, Shiri E, Keshtpour Amlashi Z, Mohammadi M, Bakhtiari A. Evaluation of the Protective Effects of the Root Extract of *Paeonia lactiflora* on Paclitaxel-Induced Testicular Damage in Male NMRI Mice. J Res Urol 2025; 9(2): 90-99 DOI: 10.53208/jru.9.2.90

بررسی اثرات محافظتی عصاره ریشه گیاه *Paeonia lactiflora* بر آسیب بیضه ایجادشده متعاقب مصرف داروی ضدسرطانی Paclitaxel در موش‌های نر نژاد NMRI

امیر عبدالملکی^۱ , الهام شیری^۲، زهرا کشت پور املشی^{۳،۴}، مهدی محمدی^۵، عباس بختیاری^{۲،۳} 

۱. گروه اتاق عمل، دانشکده پیراپزشکی نهاوند، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۲. گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۳. مرکز تحقیقات سرطان، پژوهشکده سرطان، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۴. گروه رادیواونکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران
۵. کمیته تحقیقات و فناوری، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: سرطان به‌عنوان یکی از مهم‌ترین معضلات سلامت جهانی، اغلب نیازمند درمان با داروهای شیمی‌درمانی قوی مانند پاکلیتاکسل است که باوجود اثربخشی بالا می‌تواند منجر به آسیب بیضه شود. در سال‌های اخیر استفاده از ترکیبات طبیعی با خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مانند گیاه *Paeonia lactiflora* به‌عنوان راهکاری بالقوه برای کاهش این عوارض مورد توجه قرار گرفته است. لذا هدف از این مطالعه، بررسی اثرات درمانی ریشه گیاه *Paeonia lactiflora* بر سمیت بیضه القا شده ناشی از پاکلیتاکسل است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی بر روی ۲۰ موش نر NMRI انجام شد که به‌صورت تصادفی در چهار گروه شامل کنترل، شم (دریافت پاکلیتاکسل)، دریافت‌کننده عصاره و گروه درمان تقسیم شدند. عصاره ریشه *Paeonia lactiflora* به‌روش استخراج آبی-الکلی تهیه گردید. آسیب بیضه با تزریق داخل صفاقی پاکلیتاکسل (4mg/kg) القا شد و در گروه درمان، عصاره گیاهی به‌صورت خوراکی به‌مدت ۱۷ روز تجویز گردید (1/0۷mg/۲۰mice). در پایان دوره، پس از بییهوشی، نمونه‌های خون و بافت بیضه جمع‌آوری شد. سطح تستوسترون سرم با روش ELISA، پارامترهای اسپرمی با روش‌های استاندارد و تغییرات بافت‌شناسی با رنگ‌آمیزی H&E و نمره‌دهی جانسون ارزیابی شد. داده‌ها با استفاده از آزمون ANOVA یک‌طرفه در نرم‌افزار SPSS تحلیل شدند.

یافته‌ها: به‌طور معنی‌داری ($P<0/05$) تزریق پاکلیتاکسل موجب کاهش وزن بیضه ($2/11 \pm 0/24$) در برابر $2/11 \pm 0/186$ (گرم) و سطح تستوسترون سرمی ($2/11 \pm 0/24$) در برابر $4/82 \pm 0/31$ نانوگرم/دسی‌لیتر) شد که با تجویز عصاره بهبود یافت. همچنین کاهش معنی‌دار ($P<0/05$) در شمارش $34/7 \pm 2/9$ در برابر $78/4 \pm 3/6$ میلیون/میلی‌لیتر)، تحرک $39/5 \pm 2/2$ در برابر $72/3 \pm 2/8$ درصد)، مورفولوژی طبیعی $56/4 \pm 2/6$ در برابر $88/1 \pm 1/9$ درصد) و زنده‌مانی اسپرم $48/9 \pm 3/0$ در برابر $84/6 \pm 2/3$ درصد) در گروه شم مشاهده شد، درحالی‌که گروه درمان بهبود معنی‌داری در این شاخص‌ها نشان داد. یافته‌های بافت‌شناسی نیز تخریب شدید لوله‌های منی‌ساز در گروه شم و بهبود نسبی ساختار بافتی در گروه درمان را نشان داد. علاوه‌براین، نمره جانسون به‌طور معنی‌داری ($P<0/05$) در گروه شم کاهش یافت ($40/3 \pm 1/22$) در برابر $9/42 \pm 0/18$) و در گروه درمان افزایش معنی‌داری نشان داد ($7/86 \pm 0/20$).

نتیجه‌گیری: براساس یافته‌ها پاکلیتاکسل با القای آسیب‌های قابل‌توجه در بافت بیضه، کاهش سطح تستوسترون و اختلال در پارامترهای اسپرمی موجب تضعیف عملکرد تولیدمثلی می‌شود. درمقابل، تجویز عصاره *Paeonia lactiflora* توانست این اثرات مخرب را بهبود بخشد و با حفظ ساختار بافتی بیضه، افزایش کیفیت اسپرماتوزن و بهبود شاخص‌های هورمونی و اسپرمی همراه باشد.

واژگان کلیدی: گیاه صدتومانی چینی، *Paeonia lactiflora*، پاکلیتاکسل، شیمی‌درمانی، سمیت بیضه‌ای، اسپرماتوزن، پارامترهای اسپرم، تستوسترون، بیضه، نمره جانسون، موش‌های نر نژاد NMRI

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۵/۰۳/۱۶

تاریخ ویرایش مقاله: ۱۴۰۵/۰۴/۱۳

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۵/۰۴/۱۳

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی همدان محفوظ است.

* نویسنده مسئول: عباس بختیاری، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

ایمیل: abas_bakhtiary@yahoo.com

استناد: عبدالملکی، امیر؛ شیری، الهام؛ کشت پور املشی، زهرا؛ محمدی، مهدی؛ بختیاری، عباس. بررسی اثرات محافظتی عصاره ریشه گیاه *Paeonia lactiflora* بر آسیب بیضه ایجادشده متعاقب مصرف داروی ضدسرطانی Paclitaxel در موش‌های نر نژاد NMRI. تحقیقات در ارولوژی، پاییز و زمستان ۱۴۰۴؛ ۹ (۲): ۹۹-۹۰

مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین چالش‌های سلامت عمومی در جهان معاصر به‌شمار می‌رود و درمان آن اغلب نیازمند استفاده از داروهای

تحقیقات گیاهان دارویی جمع‌آوری و پس از تأیید هویت گیاه‌شناسی مورد استفاده قرار گرفت. اتانول ۷۰٪ با درجه خلوص آنالیتیکال از شرکت Merck (آلمان، کد محصول: ۱۰۰۹۸۳) تهیه شد. پاکلیتاکسل از شرکت Sigma-Aldrich (آمریکا، کد محصول: T7402) خریداری گردید. سرم فیزیولوژی ۰.۹٪ NaCl از شرکت داروپخش (Darou Pakhsh) (ایران) تهیه شد. کتامین هیدروکلراید (50 mg/kg) از شرکت Alfasan (هلند، کد محصول: ۱۳۹۷) و زایلازین (10 mg/kg) از شرکت Bayer (آلمان، کد محصول X1251) تأمین شد. کیت سنجش تستوسترون به روش ELISA از شرکت Monobind (آمریکا، کد محصول: ۳۷۲۵-۳۰۰) خریداری شد. محیط کشت Ham's F10 از شرکت Gibco (آمریکا، کد محصول: ۱۱۵۵۰-۰۴۳) تهیه گردید. فرمالین ۱۰٪ از شرکت Merck (آلمان، کد محصول: ۱۰۴۰۰۳) تأمین شد. سایر مواد شیمیایی مورد استفاده در این مطالعه همگی از گرید آزمایشگاهی و از منابع معتبر داخلی و خارجی تهیه شدند.

هدف مطالعه و ملاحظات اخلاقی

این مطالعه از نوع تجربی - آزمایشگاهی و به صورت مداخله‌ای بر روی حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. هدف پژوهش، بررسی اثرات محافظتی و ضدالتهابی عصاره ریشه گیاه *Paonia lactiflora* بر آسیب بیضه ناشی از پاکلیتاکسل در موش‌های نر نژاد NMRI بود. همه مراحل مطالعه با رعایت اصول اخلاق در کار با حیوانات آزمایشگاهی و براساس دستورالعمل کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی همدان انجام شد (کد اخلاق: IR.UMSHA.AEC.1404.061).

حیوانات آزمایشگاهی

در این مطالعه ۲۰ سر موش نر بالغ نژاد NMRI با وزن تقریبی ۲۵ تا ۳۰ گرم و سن ۶ تا ۸ هفته استفاده شد. حیوانات به صورت تصادفی ساده در ۴ گروه ۵ تایی تقسیم شدند. موش‌ها در شرایط استاندارد آزمایشگاهی شامل دمای ۲۰ تا ۲۴ درجه سانتی‌گراد، چرخه روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت و دسترسی آزاد به آب و غذای کافی نگهداری شدند. حیوانات پیش از شروع مطالعه با محیط جدید سازگار شدند. حیوانات به چهار گروه زیر تقسیم شدند: گروه کنترل سالم (دریافت خوراکی سرم فیزیولوژی طی دوره مطالعه)، گروه شم (ایجاد آسیب بیضه با تزریق داخل صفاقی پاکلیتاکسل)، گروه دریافت‌کننده عصاره (دریافت عصاره *Paonia lactiflora*)، گروه درمان (ابتدا ایجاد آسیب بیضه با تزریق پاکلیتاکسل و سپس درمان با عصاره ریشه گیاه *Paonia Lactiflora*).

تهیه عصاره گیاهی

نمونه تازه‌ای از گیاه *Paonia lactiflora* از مرکز تحقیقات گیاهان دارویی تهیه گردید. پس از تأیید هویت گیاه‌شناسی،

شیمی‌درمانی قوی و چندمنظوره است [۱]. در میان این داروها داروی Paclitaxel به‌عنوان یکی از پرکاربردترین عوامل ضدنئوپلاسم در درمان سرطان‌های پستان، تخمدان، ریه و برخی بدخیمی‌های دیگر مطرح است. این دارو با تثبیت میکروتوبول‌ها و جلوگیری از دپلمریزاسیون آن‌ها، تقسیم سلولی را مختل می‌کند و درنهایت، موجب توقف چرخه سلولی و مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود [۲]. باوجود اثربخشی بالای پاکلیتاکسل در کنترل رشد تومور، استفاده از آن با عوارض جانبی قابل‌توجهی همراه است که می‌تواند کیفیت زندگی بیمار را تحت‌تأثیر قرار دهد. در میان این عوارض، سمیت تولیدمثلی و آسیب به بافت‌های جنسی از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است [۳]. در این بین، بیضه‌ها در سیستم تولیدمثل نر به‌دلیل نرخ بالای تقسیم سلولی در سلول‌های زایا و حساسیت زیاد سلول‌های سرتولی و لیدیک، دربرابر عوامل سمی و داروهای شیمی‌درمانی آسیب‌پذیر است [۴]. مطالعات حیوانی و آزمایشگاهی نشان داده‌اند که پاکلیتاکسل قادر است موجب کاهش وزن بیضه، اختلال در ساختار لوله‌های اسپرم‌ساز، کاهش تعداد و تحرک اسپرم و افزایش ناهنجاری‌های مورفولوژیک شود. همچنین شواهد جدیدتر نشان می‌دهند این دارو با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی، کاهش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی، القای التهاب، مهار اتوفاژی و تحریک آپوپتوز، باعث تخریب بافت بیضه می‌شود [۵].

در سال‌های اخیر توجه پژوهشگران به استفاده از ترکیبات طبیعی و گیاهان دارویی برای کاهش عوارض شیمی‌درمانی افزایش یافته است [۶]. در این میان، گیاه صدتومانی چینی یا *Paonia lactiflora* یکی از گیاهان دارویی ارزشمند در طب سنتی شرق آسیا است که ریشه آن برای درمان بیماری‌های التهابی، درد، اختلالات ایمنی و برخی بیماری‌های مزمن مورد استفاده قرار گرفته است [۷]. ترکیب شاخص این گیاه، پائونی‌فلورین (Paeoniflorin)، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین گلیکوزیدهای فعال زیستی، دارای اثرات فارماکولوژیک متعددی است که ازجمله آنها می‌توان به اثرات ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، تعدیل‌کننده ایمنی و محافظ سلولی اشاره کرد [۷].

درمجموع، با توجه به نقش شناخته‌شده پاکلیتاکسل در ایجاد آسیب‌های بیضه‌ای از طریق استرس اکسیداتیو، التهاب و آپوپتوز، و همچنین با درنظرگرفتن خواص ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی *Paonia lactiflora* انجام این مطالعه می‌تواند به درک بهتر راهکارهای محافظتی طبیعی دربرابر سمیت تولیدمثلی داروهای شیمی‌درمانی کمک کند. لذا هدف این مطالعه بررسی خاصیت درمانی داروی *Paonia lactiflora* در سمیت بیضه القاشده متعاقب مصرف داروهای شیمی‌درمانی است.

روش کار

مواد مورد استفاده

در این مطالعه، ریشه گیاه *Paonia lactiflora* از مرکز

میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) بیهوش شدند و سپس حیوانات با همان ترکیب بیهوشی آسان کشی شدند. خون گیری از طریق قلب انجام گرفت و در ادامه، بیضه ها خارج و توزین شدند. یکی از بیضه ها برای بررسی های بافت شناسی در محلول فرمالین ۱۰ درصد تثبیت شد. اجساد حیوانات نیز طبق ضوابط به لانه حیوانات جهت امحا منتقل شدند [۱۱].

سنجش تستوسترون سرمی

برای سنجش سطح تستوسترون سرم در موش، پس از بیهوشی، نمونه خون از طریق پونکسیون قلب جمع آوری و در لوله های بدون آنتی کوآگولانت به مدت ۳۰ دقیقه در دمای اتاق نگهداری شد تا لخته شود؛ سپس سرم با سانتریفیوژ در ۳۰۰۰ rpm به مدت ۱۰ دقیقه جداسازی و در دمای ۲۰- درجه سانتی گراد نگهداری گردید. غلظت تستوسترون سرم با استفاده از کیت الایزای تخصصی تستوسترون مطابق دستورالعمل شرکت سازنده اندازه گیری شد. ۵۰ میکرولیتر استاندارد یا نمونه همراه با آنتی بادی ضد تستوسترون و آنزیم-کنژوگ به چاهک ها افزوده، به مدت ۲ ساعت در دمای اتاق انکوبه، چهار بار با بافر PBS-0.05% Tween-20 شست و شو داده شد، سپس ۱۰۰ میکرولیتر TMB اضافه و به مدت ۳۰ دقیقه در تاریکی انکوبه گردید و واکنش با ۵۰ میکرولیتر اسیدسولفوریک N۲ متوقف شد. تراکم نوری در ۴۵۰ نانومتر با خوانای پلیت (BioTek ELx800، آمریکا) خوانده شد و غلظت تستوسترون براساس منحنی استاندارد (۰-۱۶ ng/mL) محاسبه و نتایج بر حسب ng/mL گزارش شد [۱۲].

ارزیابی پارامترهای اسپرم

برای بررسی شاخص های اسپرمی، نمونه ها از دم اپیدیدیم جمع آوری و در محیط Ham's F10 قرار داده شدند. سپس پارامترهای اسپرم شامل شمارش اسپرم، تحرک اسپرم، مورفولوژی اسپرم و زنده مانگی اسپرم ارزیابی شد. ارزیابی این شاخص ها براساس روش های استاندارد آزمایشگاهی انجام شد. شمارش اسپرم با استفاده از لام هموسیتمتر یا روش مرسوم شمارش سلولی، تحرک با ارزیابی میکروسکوپی، مورفولوژی با بررسی شکل طبیعی و غیرطبیعی اسپرم و زنده مانگی با رنگ آمیزی مناسب انجام شد [۱۳].

بررسی بافت شناسی بیضه

برای بررسی ساختار بافتی، نمونه های بیضه پس از تثبیت در فرمالین، در مراحل استاندارد بافت برداری قرار گرفتند و برش های ۵ میکرونی از آنها تهیه شد. سپس رنگ آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین (H&E) برای ارزیابی ساختار کلی بافت بیضه استفاده شد. در این بررسی، وضعیت لوله های منی ساز، سلول های زایا، سلول های سرتولی و سلول های لایدیگ مورد توجه قرار گرفت [۱۴].

ریشه های گیاه به دقت جدا شده و با آب مقطر شست و شو داده شدند تا هرگونه آلودگی سطحی حذف شود. سپس، قطعات ریشه در شرایط سایه و در دمای محیط (حدود ۲۵ درجه سانتی گراد) به مدت ۷ روز خشک شدند. پس از خشک شدن کامل، نمونه ها با استفاده از آسیاب صنعتی به پودر یکنواخت تبدیل شدند. برای استخراج ترکیبات فعال، مقدار ۱۰۰ گرم از پودر ریشه در ۱۰۰۰ میلی لیتر آب مقطر افزوده شده و به مدت ۲ ساعت تحت حرارت ملایم (دمای حدود ۹۰-۱۰۰ درجه سانتی گراد) جوشانده شد. پس از خنک شدن، محلول حاصل از صافی عبور داده شد و رسوبات اولیه حذف گردید. سپس، مایع روایی در دو مرحله متوالی با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد تا ذرات معلق کاملاً جدا شوند. در ادامه، محلول شفاف به دست آمده با اتانول ۷۰٪ در نسبت حجمی ۱:۵ (عصاره آبی به اتانول) مخلوط شد. مخلوط حاصل در دمای ۴ درجه سانتی گراد به مدت ۷۲ ساعت انکوبه شد تا فرایند استخراج ترکیبات محلول در الکل به طور کامل انجام گیرد. پس از این مرحله، نمونه مجدداً تحت همان شرایط (۴۰۰۰ rpm به مدت ۱۵ دقیقه) دو بار سانتریفیوژ شد. محلول نهایی حاوی ترکیبات فعال، در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به مدت ۷ روز نگهداری شد تا تبخیر تدریجی اتانول صورت گیرد. در پایان، رسوب حاصل جمع آوری شده و به عنوان عصاره نهایی *Paenonia lactiflora* برای تجویز خوراکی مورد استفاده قرار گرفت. عصاره نهایی در ظروف تیره و در دمای ۴ درجه سانتی گراد تا زمان استفاده نگهداری شد [۷].

القای آسیب بیضه

برای ایجاد تستویپاتی، پاکلیتاکسل با دوز ۴ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن و به صورت تزریق داخل صفاقی در چهار روز متوالی در گروه های مربوطه استفاده شد. این مدل به عنوان یکی از مدل های استاندارد برای القای آسیب بیضه و بررسی سمیت تولیدمثلی داروهای شیمی درمانی به کار می رود [۸].

اجرای پروتکل درمانی

برای القای آسیب بیضه، داروی شیمی درمانی پاکلیتاکسل با دوز ۸ میلی گرم در کیلوگرم به صورت تزریق داخل صفاقی به مدت ۴ روز متوالی در گروه های مربوطه تزریق شد [۹]. در گروه درمان، پس از القای آسیب، عصاره گیاهی به صورت خوراکی (گاوژ) با دوز مشخص ۱/۰۶ میلی گرم عصاره ریشه گیاه *Paenonia lactiflora* به ازای هر ۲۰ گرم موش با آسیب بیضه به مدت ۱۷ روز متوالی تجویز گردید [۱۰].

بیهوشی و نمونه برداری

در پایان دوره ۵ هفته ای، حیوانات با تزریق داخل صفاقی کتامین (۵۰ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن) و زایلازین (۱۰

نمره‌دهی جانسون

برای ارزیابی کیفیت اسپرماتوژنز از روش نمره‌دهی جانسون استفاده شد. در این روش، مقاطع عرضی ۱۰۰ لوله منی‌ساز در هر حیوان بررسی و به هر لوله نمره‌ای بین ۱ تا ۱۰ اختصاص داده شد. میانگین نمرات به‌عنوان شاخص کیفیت اسپرماتوژنز ثبت گردید. بر این اساس، نمره ۱۰ (اسپرماتوژنز کامل و تعداد زیاد اسپرم در لومن منظم)، نمره ۹ (تعداد زیاد اسپرم بدون لومن گرد و منظم)، نمره ۸ (تعداد بسیار کم اسپرم)، نمره ۷ (عدم مشاهده اسپرم و وجود تعداد زیاد اسپرماتید گرد)، نمره ۶ (تعداد کمی اسپرماتید گرد)، نمره ۵ (عدم مشاهده اسپرم و اسپرماتید گرد، همراه با تعداد زیاد اسپرماتوسیت اولیه)، نمره ۴ (تعداد بسیار کم اسپرماتوسیت اولیه)، نمره ۳ (عدم مشاهده اسپرماتوسیت اولیه و مشاهده فقط اسپرماتوگونی)، نمره ۲ (عدم وجود سلول زایا و مشاهده فقط سلول سرتولی) و نمره ۱ (عدم مشاهده سلول سرتولی و سلول زایا و آتروفی لوله‌ها). علاوه‌براین، پیوستگی غشای پایه اطراف لوله‌های منی‌ساز، تعداد و وضعیت سلول‌های لایدیگ در فضای بینابینی و همچنین تعداد و وضعیت سلول‌های سرتولی در دیواره لوله‌های منی‌ساز نیز مورد ارزیابی قرار گرفت [۱۵].

تحلیل آماری

همه داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ خطای استاندارد میانگین

(Mean $\pm$ SEM) ارائه شدند. برای تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS استفاده شد. مقایسه بین گروه‌ها با آزمون ANOVA یک‌طرفه انجام گرفت و در صورت معنی‌داربودن، از آزمون تعقیبی بونفرونی (Bonferroni) برای بررسی تفاوت‌های زوجی استفاده شد. سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد [۱۶].

یافته‌ها

وزن بیضه

میانگین وزن بیضه در گروه کنترل سالم $0/186 \pm 0/009$ گرم بود. در گروه شم، این مقدار به $0/24 \pm 0/11$ گرم کاهش یافت که نشان‌دهنده افت معنی‌دار وزن بیضه و احتمال تحلیل بافتی ناشی از پاکلیتاکسل بود ($P < 0/001$). در گروه دریافت‌کننده عصاره، وزن بیضه $0/181 \pm 0/008$ گرم بود و اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نداشت. در گروه درمان، وزن بیضه به $0/164 \pm 0/006$ گرم افزایش یافت که نسبت به گروه شم بهبود معنی‌دار داشت ($P < 0/01$)، اما همچنان به سطح گروه کنترل نرسید. نتایج نشان داد عصاره *Paeonia lactiflora* توانسته است تا حد قابل‌توجهی از کاهش وزن بیضه ناشی از پاکلیتاکسل جلوگیری کند (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه وزن بیضه و سطح تستوسترون سرمی در گروه‌های مختلف مطالعه. علائم * و # بیانگر سطح معنی‌داری $P < 0/01$ به‌ترتیب گروه شم نسبت به کنترل سالم و درمان نسبت به شم است. واحدهای وزن بیضه و سطح سرمی تستوسترون به‌ترتیب گرم و نانوگرم / دسی لیتر هستند.

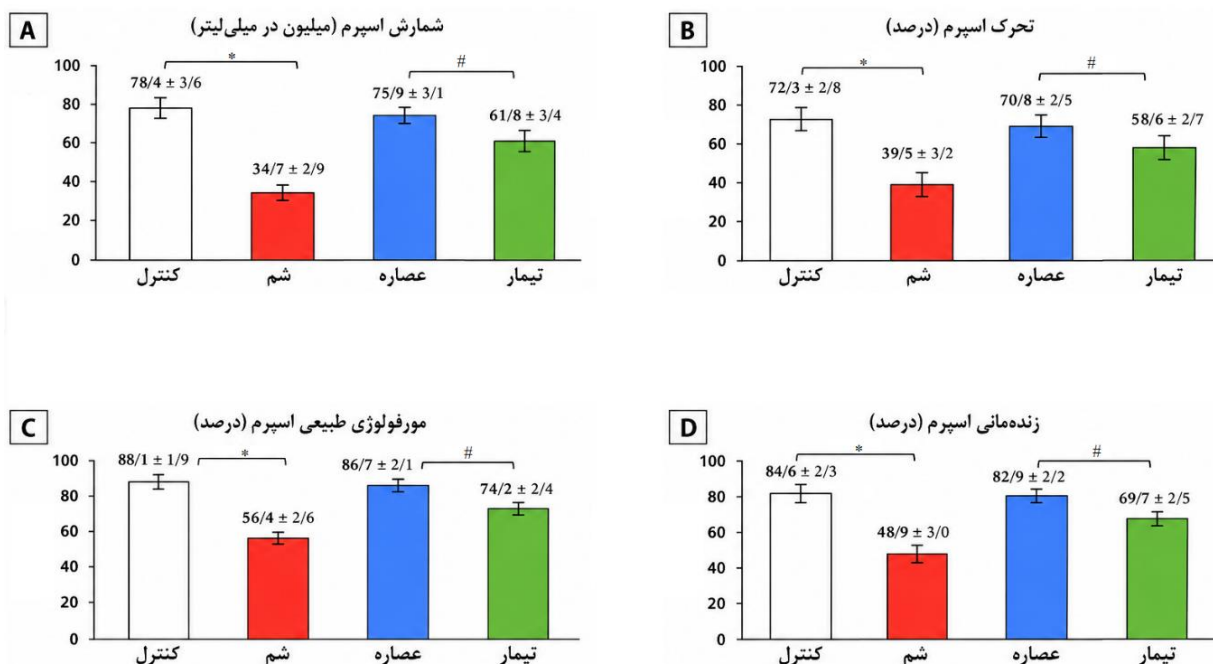
گروه‌های مورد مطالعه				شاخص
کنترل سالم	شم	عصاره	درمان	
$0/186 \pm 0/009$	$0/121 \pm 0/007$ *	$0/181 \pm 0/008$	$0/164 \pm 0/006$ #	وزن بیضه
$4/82 \pm 0/31$	$2/11 \pm 0/24$ *	$4/69 \pm 0/28$	$3/98 \pm 0/27$ #	تستوسترون سرمی

شمارش اسپرم

تعداد اسپرم در گروه کنترل $78/4 \pm 3/6$ میلیون در میلی‌لیتر بود. در گروه شم، شمارش اسپرم به $34/7 \pm 2/9$ میلیون در میلی‌لیتر کاهش یافت که نشان‌دهنده اختلال شدید در اسپرماتوژنز و بلوغ سلول‌های زایا بود ($P < 0/001$). در گروه دریافت‌کننده عصاره، شمارش اسپرم $75/9 \pm 3/1$ میلیون در میلی‌لیتر بود و نزدیک به گروه کنترل باقی ماند. در گروه درمان، شمارش اسپرم به $61/8 \pm 3/4$ میلیون در میلی‌لیتر افزایش پیدا کرد و نسبت به گروه شم بهبود معنی‌داری نشان داد ($P < 0/01$). بدین ترتیب می‌توان استنباط کرد که عصاره *Paeonia lactiflora* توانسته است کاهش تعداد اسپرم ناشی از پاکلیتاکسل را به‌طور چشمگیری تعدیل کند (شکل ۱).

سطح تستوسترون سرمی

سطح تستوسترون سرمی در گروه کنترل $4/82 \pm 0/31$ نانوگرم / دسی‌لیتر بود. در گروه شم، این سطح به $2/11 \pm 0/24$ نانوگرم / دسی‌لیتر کاهش یافت که بیانگر اختلال عملکرد سلول‌های لایدیگ و کاهش توان هورمونی بیضه بود ($P < 0/001$). در گروه دریافت‌کننده عصاره، سطح تستوسترون $4/69 \pm 0/28$ نانوگرم/دسی‌لیتر ثبت شد و در محدوده طبیعی باقی ماند. در گروه درمان، سطح تستوسترون به $3/98 \pm 0/27$ نانوگرم/دسی‌لیتر رسید و نسبت به گروه شم افزایش معنی‌داری داشت ($P < 0/01$). عصاره ریشه گل صدتومانی توانست کاهش تستوسترون القاشده توسط پاکلیتاکسل را تا حد زیادی جبران کند (جدول ۱).



شکل ۱. اثر عصاره ریشه گیاه *Paeonia lactiflora* بر پارامترهای اسپرم در موش‌های نر تحت تیمار با پاکلیتاکسل. نمودارها تغییرات شامل شمارش اسپرم (A)، تحرک اسپرم (B)، مورفولوژی طبیعی اسپرم (C) و زنده‌مانی اسپرم (D) را در گروه‌های مختلف آزمایشی نشان می‌دهند. داده‌ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (Mean $\pm$ SD) ارائه شده‌اند. علائم * و # بیانگر سطح معنی‌داری $P < 0.01$ به ترتیب گروه شم نسبت به کنترل سالم و درمان نسبت به شم است.

($P < 0.001$). در گروه دریافت‌کننده عصاره، زنده‌مانی اسپرم $2/2 \pm 82/9$ درصد بود و در گروه درمان $2/5 \pm 69/7$ درصد ثبت شد. افزایش زنده‌مانی در گروه درمان نسبت به گروه شم معنی‌دار بود ($P < 0.001$). عصاره ریشه *Paeonia lactiflora* توانست بقای اسپرم را در برابر آسیب ناشی از پاکلیتاکسل حفظ کند (شکل ۱).

یافته‌های بافت‌شناسی بیضه

در گروه کنترل، بررسی میکروسکوپی بافت بیضه ساختار طبیعی و منظم لوله‌های منی‌ساز را نشان داد. سلول‌های زایا در مراحل مختلف تمایز مشاهده شدند، لومن‌ها حاوی اسپرم بالغ بودند و غشای پایه لوله‌ها پیوستگی مناسبی داشت. سلول‌های سرتولی و لایدیگ نیز از نظر تعداد و مورفولوژی طبیعی بودند. این الگو نشان‌دهنده بافت بیضه سالم و فعال بود (شکل ۲A). در گروه شم، آسیب‌های واضح بافتی دیده شد. لوله‌های منی‌ساز دچار کاهش قطر، نامنظمی و در برخی نواحی آتروفی شده بودند. اپی‌تلیوم زایا نازک شده، سلول‌های زایا کاهش یافته و در بسیاری از مقاطع اسپرم یا اسپرماتید بالغ مشاهده نمی‌شدند. همچنین تخریب نسبی غشای پایه و کاهش سلول‌های سرتولی و لایدیگ در بافت بینابینی و دیواره لوله‌ها دیده شد. این یافته‌ها بیانگر تخریب شدید ساختار بیضه ناشی از پاکلیتاکسل بود (شکل ۲B). در گروه دریافت‌کننده عصاره، ساختار بافتی بیضه تقریباً مشابه گروه کنترل باقی مانده بود. لوله‌های منی‌ساز منظم، اپی‌تلیوم زایا سالم و لومن‌ها حاوی اسپرم بالغ بودند. غشای پایه پیوستگی مناسبی داشت و سلول‌های سرتولی و لایدیگ به خوبی قابل مشاهده بودند. این موضوع نشان داد

تحرک اسپرم

درصد اسپرم‌های متحرک در گروه کنترل $2/8 \pm 72/3$ درصد بود. در گروه شم، این مقدار به $2/5 \pm 39/5$ درصد کاهش یافت که نشان‌دهنده آسیب عملکردی شدید به اسپرم‌ها بود ($P < 0.001$). گروه دریافت‌کننده عصاره $2/5 \pm 70/8$ درصد تحرک را نشان داد که تفاوت معنی‌داری با کنترل نداشت. در گروه درمان، تحرک اسپرم به $2/7 \pm 58/6$ درصد رسید و نسبت به گروه شم افزایش معنی‌دار داشت ($P < 0.001$). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت عصاره گیاه گل صدتومانی موجب حفظ و بهبود تحرک اسپرم در برابر اثرات سمی پاکلیتاکسل شده است (شکل ۱).

مورفولوژی اسپرم

در گروه کنترل $1/9 \pm 88/1$ درصد اسپرم‌ها مورفولوژی طبیعی داشتند. در گروه شم، این درصد به $2/6 \pm 56/4$ کاهش یافت و افزایش معنی‌دار اشکال غیرطبیعی سر، دم و قطعه میانی مشاهده شد ($P < 0.001$). در گروه دریافت‌کننده عصاره، مورفولوژی طبیعی $2/1 \pm 86/7$ درصد بود، در حالی که گروه درمان $2/4 \pm 74/2$ درصد اسپرم طبیعی نشان داد و نسبت به گروه شم بهبود معنی‌داری داشت. عصاره *Paeonia lactiflora* توانست از افزایش ناهنجاری‌های مورفولوژیک اسپرم جلوگیری کند (شکل ۱).

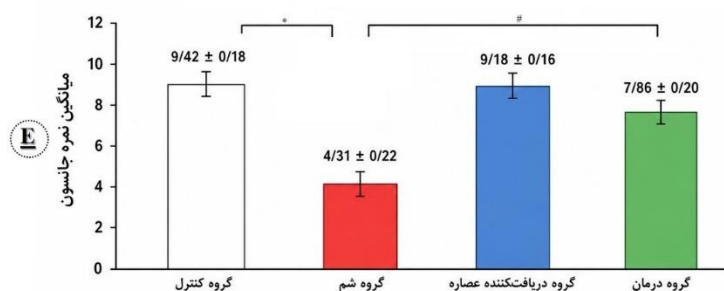
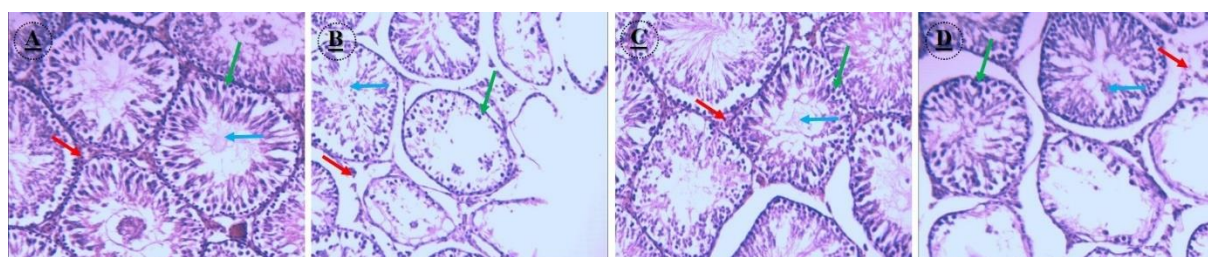
زنده‌مانی اسپرم

درصد زنده‌مانی اسپرم در گروه کنترل $2/3 \pm 84/6$ درصد بود. در گروه شم، این شاخص به $3/0 \pm 48/9$ درصد کاهش یافت که بیانگر کاهش قابلیت بقا و افزایش آسیب سلولی در اسپرم‌ها بود

نمره جانسون

میانگین نمره جانسون در گروه کنترل $9/42 \pm 0/18$ بود که نشان‌دهنده اسپرماتوژنز کامل و ساختار سالم لوله‌های منی‌ساز بود. در گروه شم، این نمره به $4/31 \pm 0/22$ کاهش یافت ($P < 0/001$) که حاکی از توقف قابل توجه در روند اسپرماتوژنز و آسیب شدید اپی‌تلیوم زایا بود. در گروه دریافت‌کننده عصاره، نمره جانسون $9/18 \pm 0/16$ گزارش شد و تفاوت معنی‌داری با کنترل نداشت. در گروه درمان، این شاخص به $7/86 \pm 0/20$ رسید و نسبت به گروه شم به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P < 0/001$). عصاره *Paeonia lactiflora* توانست کیفیت اسپرماتوژنز را به‌طور قابل توجهی بهبود دهد (شکل ۲E).

عصاره به‌تنهایی اثر مخربی بر بافت بیضه ندارد (شکل ۲C). در گروه درمان، آسیب‌ها نسبت به گروه شم کاهش یافته بود. هرچند در برخی لوله‌های منی‌ساز هنوز درجاتی از نازک‌شدن اپی‌تلیوم یا کاهش تعداد سلول‌های زایا دیده می‌شد، اما نظم کلی بافت بهتر شده بود. غشای پایه در بیشتر نواحی پیوسته بود و تعداد سلول‌های سرتولی و لایدیگ نسبت به گروه شم افزایش نشان می‌داد. حضور سلول‌های اسپرماتوژنیک در مراحل پیشرفته‌تر نیز بیشتر از گروه شم بود. به‌نظر می‌رسد عصاره *Paeonia lactiflora* تاحدی توانسته است تخریب بافتی القاشده توسط پاکلیتاکسل را ترمیم و مهار کند (شکل ۲D).



شکل ۲. اثر عصاره ریشه گیاه *Paeonia lactiflora* بر تغییرات بافتی (A-D) و میانگین نمره جانسون (E) در گروه‌های مورد مطالعه (A: گروه کنترل، B: گروه شم، C: گروه عصاره و D: گروه تیمار). مارکرهای قرمز، سبز و آبی به‌ترتیب بیانگر بافت همبند بینابینی همراه با سلول‌های لایدیگ، سلول‌های زایای دودمان اسپرماتوژنیک و اسپرم‌های تولیدشده هستند. داده‌ها به‌صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار (Mean $\pm$ SD) ارائه شده‌اند. علائم * و # بیانگر سطح معنی‌داری $P < 0/001$ به‌ترتیب گروه شم نسبت به کنترل سالم و درمان نسبت به شم است.

بیضه شد. درمقابل، درمان با عصاره ریشه *Paeonia lactiflora* با دوز مشخص ۱/۰۶ میلی‌گرم عصاره ریشه گیاه *Paeonia lactiflora* به‌ازای هر ۲۰ گرم موش توانست به‌طور معنی‌داری بسیاری از این تغییرات نامطلوب را کاهش دهد و شاخص‌های عملکردی و بافتی بیضه را به مقادیر نزدیک به طبیعی بازگرداند. این نتایج به‌وضوح حاکی از نقش محافظتی بالقوه این عصاره در برابر تستوپاتی القاشده توسط پاکلیتاکسل است و اهمیت استفاده از ترکیبات طبیعی برای کاهش عوارض جانبی شیمی‌درمانی را برجسته می‌سازد.

کاهش وزن بیضه در گروه شم، که در این مطالعه مشاهده شد، یکی از یافته‌های کلیدی و قابل توجه بود. میانگین وزن بیضه در گروه شم نسبت به کنترل کاهش یافت که نشان‌دهنده افت حدود ۳۵ درصدی وزن بیضه ناشی از پاکلیتاکسل است. این کاهش وزن

بحث

این مطالعه تجربی با هدف اصلی بررسی اثرات محافظتی و ضدالتهابی عصاره ریشه گیاه گل صدتومانی (*Paeonia lactiflora*) بر آسیب بیضه ناشی از داروی شیمی‌درمانی پاکلیتاکسل در موش‌های نر نژاد NMRI طراحی و اجرا شد. یافته‌های کلی پژوهش نشان داد که تجویز پاکلیتاکسل به‌صورت داخل صفاقی با دوز ۴ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن، منجر به ایجاد تغییرات معنی‌دار و قابل توجه در شاخص‌های عملکردی، هورمونی، اسپرمی و بافتی بیضه می‌شود. به‌طور مشخص، پاکلیتاکسل باعث کاهش معنی‌دار وزن بیضه، افت سطح تستوسترون سرمی، کاهش تعداد و تحرک اسپرم، افزایش ناهنجاری‌های مورفولوژیک، کاهش زنده‌مانی اسپرم، کاهش نمره جانسون و تخریب واضح ساختار بافتی

کیفیت اسپرم می‌شود. اسپرم‌ها به دلیل داشتن غشای سلولی غنی از اسیدهای چرب غیراشباع و سطح پایین آنتی‌اکسیدان‌های اندوژن، به‌ویژه در برابر استرس اکسیداتیو بسیار حساس هستند. در این مطالعه، عصاره *Paeonia lactiflora* توانست این پارامترها را به‌طور معنی‌داری بهبود بخشد، به‌طوری که این بهبودها نسبت به گروه شام همگی معنی‌دار بودند. گزنی (Gaznee) و همکاران نشان دادند ترکیبات آنتی‌اکسیدانی گیاهی می‌توانند با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی غشای اسپرم و حفظ فعالیت میتوکندریایی، تحرک و زنده‌مانی اسپرم را افزایش دهند. این یافته با نتایج فعلی کاملاً همسو است [۲۶]. کاهش نمره جانسون در گروه شام نشان‌دهنده اختلال شدید در اسپرماتوژن و آسیب اپی‌تلیوم زایا است. نمره جانسون معیاری برای ارزیابی کیفیت اسپرماتوژن است که براساس مراحل مختلف تمایز سلول‌های زایا و وجود اسپرم در لومن لوله‌های منی‌ساز تعیین می‌شود. کاهش این نمره حاکی از توقف قابل‌توجه در روند اسپرماتوژن، کاهش تعداد سلول‌های زایا در مراحل مختلف تکاملی و اختلال در تمایز سلولی است. پاکلیتاکسل با ایجاد استرس اکسیداتیو، التهاب، آپوپتوز سلول‌های زایا و اختلال در تعامل بین سلول‌های سرتولی و سلول‌های زایا، مراحل مختلف تمایز سلول‌های زایا را مختل می‌کند و در نتیجه، نمره جانسون کاهش می‌یابد. سلول‌های سرتولی نقش کلیدی در حمایت از سلول‌های زایا و تنظیم فرایند اسپرماتوژن دارند و آسیب به این سلول‌ها می‌تواند اسپرماتوژن را به‌طور شدید مختل کند. در این مطالعه، عصاره *Paeonia lactiflora* توانست نمره جانسون را به‌طور معنی‌داری افزایش دهد که این بهبود نشان‌دهنده حفظ بهتر مراحل اسپرماتوژن، کاهش توقف تمایز سلولی و حفظ تعامل بین سلول‌های سرتولی و سلول‌های زایا است. یافته‌های بافت‌شناسی در این مطالعه نشان داد که پاکلیتاکسل باعث کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز، نازک‌شدن اپی‌تلیوم زایا، کاهش سلول‌های سرتولی و لایدیگ، تخریب غشای پایه، افزایش فضاهای خالی بینابینی و در برخی نواحی آتروفی لوله‌ها می‌شود. این تغییرات نشان‌دهنده تخریب شدید ساختار بیضه و اختلال در عملکرد طبیعی آن است. غشای پایه نقش کلیدی در حفظ یکپارچگی لوله‌های منی‌ساز و حمایت از سلول‌های زایا دارد و تخریب آن می‌تواند به‌طور جدی اسپرماتوژن را مختل کند. درمقابل، عصاره *Paeonia lactiflora* توانست ساختار بافتی را تا حد زیادی حفظ کند. در گروه درمان، اگرچه برخی نواحی هنوز درجاتی از نازک‌شدن اپی‌تلیوم یا کاهش تعداد سلول‌های زایا را نشان می‌دادند، اما نظم کلی بافت بهتر شده بود، غشای پایه در بیشتر نواحی پیوسته بود، تعداد سلول‌های سرتولی و لایدیگ نسبت به گروه شام افزایش داشت و حضور سلول‌های اسپرماتوژنیک در مراحل پیشرفته‌تر نیز بیشتر بود. این اثر محافظتی با مکانیسم‌های ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی این گیاه همخوانی دارد. کیم (Kim) و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که عصاره *Paeonia lactiflora* از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش بیان مارکرهای التهابی، از تخریب بافتی در

می‌تواند نشان‌دهنده تحلیل بافتی، کاهش تعداد سلول‌های زایا، آتروفی لوله‌های منی‌ساز و کاهش حجم فضای بینابینی باشد. پاکلیتاکسل با القای استرس اکسیداتیو، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن [۱۷]، فعال‌سازی مسیرهای التهابی NF- κ B و MAPK [۱۸] و تحریک آپوپتوز [۱۹] از طریق مسیرهای داخلی و خارجی و اختلال در عملکرد میتوکندری موجب تخریب بافت بیضه و کاهش وزن آن می‌شود. در این مطالعه، عصاره *Paeonia lactiflora* توانست کاهش وزن بیضه را تا حد قابل‌توجهی تعدیل کند، به‌طوری که در گروه درمان نسبت به شام، وزن بیضه افزایش یافت که نسبت به گروه شام بهبود معنی‌دار نشان داد. این اثر محافظتی احتمالاً ناشی از خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی ترکیبات فعال این گیاه، به‌ویژه پائونی‌فلورین (Paeoniflorin) است که می‌تواند سطح ROS را کاهش داده، از تخریب بافتی جلوگیری کند و فرایندهای ترمیمی را تسهیل نماید. بو هو (Bo Hu) و همکاران نشان دادند که پائونی‌فلورین در مدل‌های التهابی مختلف از طریق مهار مسیر NF- κ B و کاهش بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی TNF- α ، IL-1 β ، و IL-6 اثرات محافظتی قوی نشان می‌دهد [۲۰]. این یافته‌ها با نتایج فعلی همخوانی کامل دارد و مکانیسم احتمالی اثر محافظتی عصاره را در سطح مولکولی توضیح می‌دهد. کاهش سطح تستوسترون سرمی در گروه شام از یافته‌های مهم دیگر این مطالعه بود که نشان‌دهنده افت حدود ۵۶ درصدی نسبت به گروه کنترل است. این کاهش بیانگر اختلال عملکرد سلول‌های لایدیگ و کاهش توان هورمونی بیضه است. پاکلیتاکسل با ایجاد استرس اکسیداتیو و التهاب در سلول‌های لایدیگ، سنتز تستوسترون را مختل می‌کند [۲۱]. سلول‌های لایدیگ مسئول تولید تستوسترون هستند و آسیب به میتوکندری، غشای سلولی و آنزیم‌های کلیدی مانند کلداهستروژن سنتاز (CYP11A1) و β ۱۷-هیدروکسی‌استروئید دهیدروژناز می‌تواند تولید هورمون را کاهش دهد. در این مطالعه، عصاره *Paeonia lactiflora* توانست کاهش تستوسترون را تا حد زیادی جبران کند، به‌طوری که در گروه درمان سطح تستوسترون نسبت به گروه شام افزایش معنی‌دار داشت. این اثر احتمالاً ناشی از محافظت از سلول‌های لایدیگ در برابر آسیب اکسیداتیو و التهابی، حفظ ساختار میتوکندریایی و حفظ فعالیت آنزیم‌های کلیدی سنتز استروئید است [۲۲]. کاهش شمارش، تحرک، مورفولوژی طبیعی و زنده‌مانی اسپرم در گروه شام از یافته‌های کلیدی و مهم این پژوهش بود که نشان‌دهنده آسیب شدید به فرایند اسپرماتوژن است. تعداد اسپرم گروه شام نسبت به گروه کنترل کاهش یافت (افت حدود ۵۶ درصد). ازسویی، درصد اسپرم‌های متحرک نیز روند کاهشی را از خود نشان داد (افت حدود ۴۵ درصد). درصد اسپرم‌های با مورفولوژی طبیعی و زنده نیز کم شدند. پاکلیتاکسل با القای استرس اکسیداتیو [۲۳]، اختلال در عملکرد میتوکندری [۲۴]، افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن [۱۷]، فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوتیک [۱۷]، تخریب غشای سلولی اسپرم [۲۵] از طریق پراکسیداسیون لیپیدی موجب کاهش

اندام‌های مختلف جلوگیری می‌کند [27].

مطالعه یاری نمودند صمیمانه قدردانی می‌کنند. همچنین از شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی همدان به دلیل حمایت مالی از این پژوهش سپاس‌گزاری می‌شود.

سهم نویسندگان

دکتر عباس بختیاری و دکتر امیر عبدالملکی ایده‌پردازی و طراحی مطالعه را انجام دادند، بر جمع‌آوری داده‌ها نظارت داشتند، نتایج را تفسیر نمودند و نسخه نهایی مقاله را بازبینی نمودند. دکتر الهام شیر و دکتر زهرا کشت پور املشی تحلیل آماری داده‌ها را انجام دادند، جداول را تهیه نمودند و بخش روش تحلیل آماری و نتایج را نگارش نمودند. دکتر الهام شیر و آقای مهدی محمدی در اجرای مطالعه، جمع‌آوری داده‌ها و سازمان‌دهی مجموعه داده‌ها مشارکت داشت. نهایتاً، تمامی نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی همدان با کد طرح: ۱۴۰۴۰۹۱۸۸۷۷۲ انجام شده است.

دسترسی به داده‌ها و مواد

داده‌های استفاده‌شده و تحلیل‌شده در این مطالعه، در صورت درخواست منطقی، از نویسنده مسئول قابل دسترسی است.

ملاحظات اخلاقی

تمامی مراحل مطالعه براساس اصول اخلاق پژوهش و تحت نظارت کمیته اخلاق دانشگاه انجام شده است (کد اخلاق: IR.UMSHA.AEC.1404.061). این مطالعه توسط کمیته اخلاق مربوطه بررسی و مطابق با اصول مندرج در نسخه اصلاح‌شده اعلامیه هلسینکی انجام شده است.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌کنند هیچ‌گونه تعارض منافی وجود ندارد.

REFERENCES

- Schwartz SM. Epidemiology of cancer. *Clin Chem*. 2024;**70**(1):140-9. DOI: [10.1093/clinchem/hvad202](https://doi.org/10.1093/clinchem/hvad202) PMID: [38175589](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38175589/)
- Alalawy AI. Key genes and molecular mechanisms related to Paclitaxel Resistance. *Cancer Cell Int*. 2024;**24**(1):244. DOI: [10.1186/s12935-024-03415-0](https://doi.org/10.1186/s12935-024-03415-0) PMID: [39003454](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39003454/)
- Bhardwaj JK, Bikal P, Sachdeva SN. Chemotherapeutic drugs induced female reproductive toxicity and treatment strategies. *J Biochem Mol Toxicol*. 2023;**37**(7):e23371. DOI: [10.1002/jbt.23371](https://doi.org/10.1002/jbt.23371) PMID: [37098697](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37098697/)
- Jalili C, Abdolmaleki A, Roshankhah S, Salahshoor MR. Effects of gallic acid on rat testopathy following morphine administration: an experimental study. *J Herbmmed Pharmacol*. 2022;**9**(1):61-7. DOI: [10.15171/jhp.2020.09](https://doi.org/10.15171/jhp.2020.09)
- Borovskaya T, Grigor'eva V, Shchemerova YA, Bokhan E, Vychuzhanina A, Kamalova S, et al. Delayed consequences of the toxic effect of paclitaxel on the testes of prepubertal rats and their correction with p-tyrosol. *Bull Experiment Biol Med*. 2022;**173**(3):341-5. DOI: [10.1007/s10517-022-05546-8](https://doi.org/10.1007/s10517-022-05546-8) PMID: [35852682](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35852682/)
- Salahshoor MR, Abdolmaleki A, Jalili C, Ziapoor A, Roshankhah S. Improvement of petroselinum crispum on morphine toxicity in prefrontal cortex in rats. *Int J Applied Basic Med Res*. 2020;**10**(2):110-6. DOI: [10.4103/ijabmr.IJABMR_126_19](https://doi.org/10.4103/ijabmr.IJABMR_126_19) PMID: [32566527](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32566527/)
- Abdolmaleki A, Amirsayyafi H, Khazaeli S, Jalili C, Mansourhi K, Bakhtiari M. Formulation of *Paenonia lactiflora* root extract can induce atrophy of endometriotic

محدودیت‌های مطالعه و پیشنهادات برای تحقیقات آینده

باوجود یافته‌های امیدوارکننده، این مطالعه محدودیت‌هایی نیز دارد. اول، بررسی مکانیسم‌های مولکولی در سطح بیان ژن و پروتئین انجام نشد و مطالعات بیشتری برای تأیید دقیق‌تر مکانیسم‌ها لازم است. دوم، اثرات بلندمدت عصاره بر باروری، سلامت نسل بعد و پارامترهای تولیدمثل پس از توقف درمان بررسی نشد. سوم، دوز و مدت زمان درمان در این مطالعه براساس مطالعات پیشین انتخاب شد و نیاز به بررسی دوزهای مختلف و یافتن دوز بهینه وجود دارد. چهارم، مکانیسم‌های دقیق تعامل پائونی‌فلورین با مسیرهای سیگنالینگ نیاز به بررسی‌های بیوشیمیایی و سلولی بیشتری دارد. آینده تحقیقات باید بر شناسایی دقیق‌تر ترکیبات فعال، بررسی مکانیسم‌های مولکولی دقیق‌تر با استفاده از روش‌های transcriptomics, proteomics و metabolomics و همچنین انجام کارآزمایی‌های بالینی برای ارزیابی ایمنی و اثربخشی در انسان، بررسی ترکیب عصاره با سایر داروهای محافظتی، و مطالعه اثرات بلندمدت بر باروری و سلامت نسل بعد متمرکز شود.

نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های این پژوهش می‌توان نتیجه گرفت که عصاره ریشه *Paenonia lactiflora* دارای اثرات محافظتی و ضدالتهابی قابل توجهی در برابر تستوپاتی ناشی از پاکلیتاکسل است. این عصاره از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدآپوپتوتیک و حفظ عملکرد میتوکندریایی توانست بسیاری از شاخص‌های آسیب‌دیده را به سمت مقادیر طبیعی بازگرداند. این یافته‌ها اهمیت استفاده از ترکیبات طبیعی برای کاهش عوارض جانبی شیمی‌درمانی را برجسته می‌سازند و زمینه را برای استفاده بالقوه از این عصاره به عنوان یک عامل کمکی در درمان بیماران تحت شیمی‌درمانی فراهم می‌کنند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله از تمامی کسانی که ما را در انجام این

- lesions and accelerate embryo implantation following in vitro fertilization in endometriosis: An experimental study. *Clin Experimen Reproduct Med*. 2025;**52**(4):348. DOI: [10.5653/cerm.2024.07374](https://doi.org/10.5653/cerm.2024.07374) PMID: [40717344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40717344/)
8. Moradi Maryamneghari S, Shokri-Asl V, Abdolmaleki A, Jalili C. Genetic, biochemical and histopathological evaluations of thymoquinone on male reproduction system damaged by paclitaxel in wistar rats. *Andrologia*. 2021;**53**(10):e14192. DOI: [10.1111/and.14192](https://doi.org/10.1111/and.14192) PMID: [34309886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309886/)
 9. Moradi Maryamneghari S, Shokri-Asl V, Abdolmaleki A, Jalili C. Genetic, biochemical and histopathological evaluations of thymoquinone on male reproduction system damaged by paclitaxel in wistar rats. *Andrologia*. 2021;**53**(10):e14192. DOI: [10.1111/and.14192](https://doi.org/10.1111/and.14192) PMID: [34309886](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34309886/)
 10. Abdolmaleki A, Amirsayyafi H, Khazaeli S, Jalili C, Mansourhi K, Bakhtiari M. Formulation of *Paeonia lactiflora* root extract can induce atrophy of endometriotic lesions and accelerate embryo implantation following in vitro fertilization in endometriosis: an experimental study. *Clin Exp Reprod Med*. 2025;**52**(4):348-58. DOI: [10.5653/cerm.2024.07374](https://doi.org/10.5653/cerm.2024.07374) PMID: [40717344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40717344/)
 11. Zarrin Y, Nikpour P, Hosseini ZS, Mostafavi FS, Eskandari N, Matinfar M, et al. Diabetes mellitus increased integrins gene expression in rat endometrium at the time of embryo implantation. *Int J Reproduct Bio Med*. 2019;**17**(6):395. DOI: [10.18502/ijrm.v17i6.4810](https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i6.4810) PMID: [40717344](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40717344/)
 12. Jalili C, Roshankhah S, Jalali A, Salahshoor MR. Hepatoprotective activity of royal jelly on mercuric chloride-induced damage model in rats. *J Rep Pharmaceut Sci*. 2019;**8**(2):181-7. DOI: [10.4103/jrptps.JRPTPS_27_19](https://doi.org/10.4103/jrptps.JRPTPS_27_19)
 13. Salahshoor MR, Roshankhah S, Jalali A, Abdolmaleki A. Therapeutic effects of hydro-alcoholic extract of water spinach leaf against toxicity following Busulfan administration on fertility parameters in male rats; a randomized controlled clinical trial study. *Iran J Obstetr Gynecol Infertil*. 2020;**23**(6):17-28. DOI: [10.22038/ijogi.2020.16876](https://doi.org/10.22038/ijogi.2020.16876)
 14. Shabanizadeh A, Roshankhah S, Abdolmaleki A, Salahshoor MR. Applications of sumach extract in reduction of male reproductive parameters damages following morphine administration through down-regulated apoptotic genes, antioxidants regulation, and inflammatory markers suppression. *Europ J Anatomy*. 2022;**26**(1):43-55. DOI: [10.52083/OFOO2669](https://doi.org/10.52083/OFOO2669)
 15. Johnsen SG. Testicular biopsy score count-a method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormone Res Paediatr*. 1970;**1**(1):2-25. DOI: [10.1159/000178170](https://doi.org/10.1159/000178170) PMID: [5527187](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5527187/)
 16. Zarrin Y, Bakhteyari A, Nikpour P, Mostafavi FS, Eskandari N, Matinfar M, et al. A study on the presence of osteopontin and $\alpha\beta 1$ integrin in the endometrium of diabetic rats at the time of embryo implantation. *J Reproduct Infertil*. 2020;**21**(2):87. PMID: [32500011](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32500011/)
 17. Zhang Y, Tang Y, Tang X, Wang Y, Zhang Z, Yang H. Paclitaxel induces the apoptosis of prostate cancer cells via ros-mediated hif-1 α expression. *Mol*. 2022;**27**(21):7183. DOI: [10.3390/molecules27217183](https://doi.org/10.3390/molecules27217183) PMID: [36364008](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36364008/)
 18. Abd Elaleem WS, Ghaiad HR, Abd Elmawla MA, Shaheen AA. Attenuation of p38 mapk/nf-kb/trpv1/cgrp is involved in the antinociceptive effect of hesperidin methyl chalcone and taxifolin in paclitaxel-induced peripheral neuropathy. *Bio Factors*. 2025;**51**(1):e2125. DOI: [10.1002/biof.2125](https://doi.org/10.1002/biof.2125) PMID: [39353740](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39353740/)
 19. Ileritürk M, Kandemir O, Akaras N, Simsek H, Genc A, Kandemir FM. Hesperidin has a protective effect on paclitaxel-induced testicular toxicity through regulating oxidative stress, apoptosis, inflammation and endoplasmic reticulum stress. *Reproduct Toxicol*. 2023;**118**:108369. DOI: [10.1016/j.reprotox.2023.108369](https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2023.108369) PMID: [36966900](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36966900/)
 20. Hu B, Xu G, Zhang X, Xu L, Zhou H, Ma Z, et al. Paeoniflorin attenuates inflammatory pain by inhibiting microglial activation and Akt-Nf-Kb signaling in the central nervous system. *Int J Experiment Cell Physiol Biochem Pharmacol*. 2018;**47**(2):842-50. DOI: doi.org/10.1159/000490076 PMID: [29807368](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29807368/)
 21. Balcioglu E, Göktepe Ö, Tan FC, Bilgici P, Yakan B, Özdamar S. The role of curcumin against paclitaxel-induced oxidative stress and DNA damage in testes of adult male rats. *Turk J Med Sci*. 2023;**53**(1):40-50. DOI: [10.55730/1300-0144.5556](https://doi.org/10.55730/1300-0144.5556) PMID: [36945945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36945945/)
 22. Toraman E, Budak B, Bayram C, Sezen S, Mokhtare B, Hacımuftuoğlu A. Role of parthenolide in paclitaxel-induced oxidative stress injury and impaired reproductive function in rat testicular tissue. *Chem Biol Interact*. 2024;**387**:110793. DOI: [10.1016/j.cbi.2023.110793](https://doi.org/10.1016/j.cbi.2023.110793) PMID: [37949423](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37949423/)
 23. Kankılıç NA, Küçükler S, Gür C, Akarsu SA, Akaras N, Şimşek H, et al. Naringin protects against paclitaxel-induced toxicity in rat testicular tissues by regulating genes in pro-inflammatory cytokines, oxidative stress, apoptosis, and jnk/mapk signaling pathways. *J Biochem Mol Toxicol*. 2024;**38**(7):e23751. DOI: [10.1002/jbt.23751](https://doi.org/10.1002/jbt.23751) PMID: [38879801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38879801/)
 24. Chuang YF, Wu CR, Chang WH, Su YJ, Hsu HT, Lin FL, et al. Loganin, an iridoid glycoside, alleviates paclitaxel-induced skeletal muscle toxicity by enhancing mitochondrial function, boosting antioxidant defenses, and reducing cellular senescence. *Kaohsiung J Med Sci*. 2026;**42**(4):e70117. DOI: [10.1002/kjm2.70117](https://doi.org/10.1002/kjm2.70117) PMID: [38879801](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38879801/)
 25. Shimolina L, Gulin A, Khlynova A, Ignatova N, Druzhkova I, Gubina M, et al. Effects of paclitaxel on plasma membrane microviscosity and lipid composition in cancer cells. *Int J Mol Sci*. 2023;**24**(15):12186. DOI: [10.3390/ijms241512186](https://doi.org/10.3390/ijms241512186) PMID: [37569560](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37569560/)
 26. Gaznee A, Kohli A, Kumar R. Role of antioxidants of natural herbs in management of male infertility. *J Res Appl Sci Biotech*. 2023;**2**(1):55-80. DOI: [10.55544/jrasb.2.1.9](https://doi.org/10.55544/jrasb.2.1.9)
 27. Kim MJ, Kang H-H, Seo YJ, Kim K-M, Kim Y-J, Jung SK. *Paeonia lactiflora* root extract and its components reduce biomarkers of early atherosclerosis via anti-inflammatory and antioxidant effects in vitro and in vivo. *Antioxidants*. 2021;**10**(10):1507. DOI: [10.3390/antiox10101507](https://doi.org/10.3390/antiox10101507) PMID: [34679642](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34679642/)