BRIEF REPORT

Protective Effects of Simvastatin on Cytotoxicity and Oxidative Stress in Human Gingival Fibroblasts Cells Exposed to Venlafaxine

Sina Kuhestani[1],
Mohammad Shokrzadeh[2],
Shaghayegh Aghajanshakeri[3],
Shaghayegh Shokrzadeh[4]

[1] Pharmacy Student, Ramsar International Branch, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran
[2] Professor, Department of Toxicology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] PhD in Toxicology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Medical Studt, Ramsar International Branch, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Ramsar, Iran

(Received July 5, 2020 ; Accepted January 18, 2022)

Abstract

Background and purpose: Venlafaxine is an antidepressant that belongs to the family of selective serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor (SNRIs) drugs. Recent studies have indicated that prolonged use of antidepressants leads to a state where increased formation of reactive oxygen species (ROS) overwhelms body antioxidant protection and subsequently induces DNA damage, lipid peroxidation, protein modification and cytotoxicity. This study attempts to examine the protective effect of simvastatin against venlafaxine induced cytotoxicity and oxidative stress in human gingival fibroblasts (HGF) cells.

Materials and methods: In this experimental study, the intracellular ROS generation and IC_{50} were measured in cells treated with venlafaxine and simvastatin at different concentrations (50, 100, 150, and 200 μM) in pre-treatment in vitro condition.

Results: According to findings, HGF cell viability was significantly different in 150, and 200 μM of simvastatin compared with venlafaxine ($P<0.01$). Also, simvastatin significantly decreased the effects of venlafaxine by reducing the level of ROS at 150 and 200 μM ($P<0.01$).

Conclusion: This study suggests that simvastatin attenuates venlafaxine-induced cytotoxicity in HGF cells through scavenging excessive ROS.

Keywords: simvastatin, human gingival fibroblasts cell line, venlafaxine, cell toxicity

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (205): 81-88 (Persian).

* **Corresponding Author: Shaghayegh Aghajanshakeri-** Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: mslamuk@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]

گزارش کوتاه

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 205 بهمن سال 1400 (88-81)

اثرات محافظتی سیمواستاتین بر سمیت سلولی و استرس اکسیداتیو سلول های فیبروبلاست لثه انسانی در مواجهه با داروی ونلافاکسین

سینا کوهستانی[1]
محمد شکرزاده[2]
شقایق آقاجان شاکری[3]
شقایق شکرزاده [4]

چکیده

سابقه و هدف: ونلافاکسین(Venlafaxine) یک داروی ضد افسردگی از خانواده مهارکننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین(SNRIs) می‌باشد. مطالعات اخیر مکانیسم‌های متعددی پیرامون سمیت سلولی ناشی از ونلافاکسین را یافته‌اند، که ازجمله آن می‌توان به کاهش دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن با کاهش میزان گلوتاتیون داخل سلولی و افزایش میزان ذرات فعال اکسیژن (ROS) و در نهایت ایجاد استرس اکسیداتیو اشاره کرد. این مطالعه قصد دارد تا اثرات محافظتی داروی سیمواستاتین (Simvastatin) را در برابر سمیت سلولی و استرس اکسیداتیو ناشی از ونلافاکسین در رده سلولی فیبروبلاست لثه مورد سنجش قرار دهد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی کشت سلولی، فاکتور سمیت سلولی (IC_{50})، استرس اکسیداتیو (میزان ROS) ناشی از ونلافاکسین به عنوان مدل سایتوتوکسیک بررسی شد. پس از به دست آوردن غلظت اپتیمم سمی ونلافاکسین در غلظت 400 µM، اثرات محافظتی سیمواستاتین در غلظت‌های (50، 100، 150 و200 µM) در همه تست‌ها به‌صورت pre-treatment به همراه ونلافاکسین بررسی شد.

یافته‌ها: سیمواستاتین در غلظت‌های100 و 150 و 200 میکرومولار تفاوت معناداری با ونلافاکسین در زنده مانی سلول‌های فیبروبلاست لثه داشت($P<0/05$) و ($P<0/01$). هم‌چنین سیمواستاتین با کاهش سطح ذرات فعال اکسیژن در دو غلظت 150 و 200 میکرومولار اثرات ونلافاکسین را به‌طور معنی‌داری کاهش داد ($P<0/01$).

استنتاج: با توجه به نتایج مطالعه حاضر، سیمواستاتین از رده سلولی فیبروبلاست لثه در برابر استرس اکسیداتیو و سمیت سلولی ناشی از ونلافاکسین در غلظت‌های طراحی شده محافظت می کند.

واژه های کلیدی: سیمواستاتین، سلول فیبروبلاست لثه، ونلافاکسین، سمیت سلولی

مقدمه

ونلافاکسین(Venlafaxine) یک داروی ضد افسردگی وسواس جبری، بعضی از اختلالات خوردن و حملات پرمصرف در دنیا می‌باشد که در درمان افسردگی، اختلال ترس و بعضی از انواع سندرم پیش از قاعدگی استفاده

مولف مسئول: محمد شکرزاده - ساری: کیلومتر 17 جاده فرح آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: mslamuk@yahoo.com
1. دانشجوی داروسازی واحد بین الملل رامسر، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
2. استاد، گروه فارماکولوژی سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دکترای سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. دانشجوی پزشکی واحد بین الملل رامسر، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، رامسر، ایران
تاریخ دریافت : 1400/4/14 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات :1400/6/8 تاریخ تصویب :1400/10/28

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]

می‌شود(2،1). دارو از خانواده داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب نوراپی نفرین - سروتونین(SNRIs) است و باعث افزایش سروتونین و اپی‌نفرین در مغز می‌گردد(3). مکانیسم‌های متعددی در سمیت ونلافاکسین دخیل می‌باشند که از آن جمله می‌توان به افزایش تولید ذرات فعال اکسیژن(ROS)، کاهش توان آنتی‌اکسیدانی با کاهش سطح گلوتاتیون (GSH) و L-buthionine sulfoximine BSO که مرتبط با افزایش میزان پروتئین کربونیل، مالون دی‌آلدئید، افزایش فعالیت گلوتاتیون S ترنسفراز (GST)، افزایش سطح نیتریک اکساید (NO) و افزایش آنیون‌های سوپراکساید و ... است اشاره کرد(6-4). البته برخی مطالعات اصلی‌ترین علت تولید ذرات فعال اکسیژن توسط ونلافاکسین را ناشی از واکنش آنیون‌های سوپراکساید با نیتریک اکساید و تولید پروکسی نیتریت می‌دانند. در واقع یکی از مسیرهای سایتوتوکسیسیتی ونلافاکسین را می‌توان درمسیر متابولیسمی آن جستجو کرد به‌طوری که اصلی‌ترین منابع افزایش آنیون‌های سوپراکساید آنزیم سیتوکروم P-450 و NADPH oxidase می‌باشند. همچنین افزایش NO باعث افزایشCOX2 و در نهایت NF-KB می‌گردد(8،7). فاکتور دیگر دخیل در سمیت ونلافاکسین القای آپوپتوز می‌باشد که این اثر از طریق افزایش ROS، افزایش تجمع یون کلسیم Ca2+ داخل سلولی، کاهش پروتئین‌های آنتی اپوپتتیک ERK1/2 و افزایش پروتئین‌های پرواپوپتتیک JNK و MAPK p38 می‌باشد(10،9). ذرات فعال اکسیژن در سطح بالا در ماکرومولکول‌ها تغییرات اکسیداتیو ایجاد کرده و باعث مهار عملکرد پروتئین و پیشبرد مرگ سلولی می‌شوند و با رشد تکثیر بی‌رویه سلولی، در شروع و پیشرفت انواع سرطان نقش بسزایی ایفا می‌کنند(11). سیمواستاتین یک مهارکننده HMG-CoA ردوکتاز است که در معالجه بیماران مبتلا به هایپرکلسترولمی و بیماری‌های قلبی عروقی مورد استفاده قرار می‌گیرد(12). استاتین‌ها تأثیرات مفیدی بر جنبه‌های مختلف سلامت دهان و دندان دارند که شامل اثرات مثبت آن‌ها بر متابولیسم استخوان، خاصیت ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی و اثرات احتمالی آن‌ها بر روی اپی‌تلیزاسیون و بهبود زخم‌ها می‌شود(13). سیمواستاتین یک ترکیب آنتی‌اکسیدان قوی می‌باشد که خاصیت آنتی اکسیدانی خود را از مسیرهای مختلفی اعمال می‌کند. در یکی از این مسیرها سیمواستاتین از طریق مکانیسم‌های آنتی اکسیدانی داخل سلولی مانند هم اکسیژناز 1 و گلوتاتیون پراکسیداز و در نتیجه افزایش سطح گلوتاتیون عمل می‌کند(14). در این مطالعه سمیت سلولی ناشی از ونلافاکسین در رده سلولی نرمال فیبروبلاست لثه (HGF) به عنوان یک مدل سلولی استاندارد (با توجه به نرمال بودن این رده جهت بررسی دقیق‌تر اثرات سمیت ونلافاکسین، رشد و شرایط مناسب تکثیر) در نظر گرفته شده است. لذا اثرات سیمواستاتین برروی زنده مانی سلولی و استرس اکسیداتیو ناشی از ونلافاکسین بر روی سلول‌های فیبروبلاست لثه مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش ها

در مطالعه تجربی حاضر، رده سلولی فیبروبلاست لثه (HGF) از بانک سلولی ذخایر ملی ژنتیک خریداری و در محیط کشت DMEM با افزودن 10 درصد سرم جنین گاوی(FBS) و 1 درصد آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین - استرپتومایسین در انکوباتور در دمای 37 درجه سانتی‌گراد و رطوبت کافی و میزان 5 درصد کربن دی‌اکسید کشت داده شدند. طی زمان انکوباسیون، سلول‌ها هر دو روز یک بار در زیر میکروسکوپ جهت بررسی چگونگی رشد سلول‌ها و عدم آلودگی آن‌ها، مورد بررسی قرار گرفتند. پس از رسیدن سلول‌ها به میزان 70 درصد رشد در فلاسک سلولی، توسط تریپسین - اتیلن دی آمین ترا استیک اسید(EDTA) از ته فلاسک جدا شده و در دور 1500 rpm به مدت 5 دقیقه سانتریفیوژ شدند. رسوب سلولی در یک میلی‌لیتر محیط کشت به حالت سوسپانسیون تهیه و درصد زنده بودن

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]

سلول‌های موجود در سوسپانسیون سلولی با مخلوط شدن نسبت مساوی از تریپان بلو با استفاده از لام هموسایتومتر و بررسی با میکروسکوپ نوری تعیین گردید. پس از حصول اطمینان از عدم آلودگی سلول‌ها، از سلول‌های با درصد زنده بودن بالای 90 درصد برای انجام تست استفاده شد(15). در متد MTT ابتدا به هر چاهک از پلیت 96 خانه، 90 میکرولیتر محیط کشت مناسب که حاوی 10^5 عدد سلول از رده سلولی فیبروبلاست لثه است، اضافه شد. بعد از گذشت 24 ساعت انکوباسیون سلول‌ها در پلیت 96 خانه، غلظت‌های مورد نظر از سیمواستاتین و داروی ونلافاکسین به سلول های کاشته شده به صورت Pre-treatment تزریق شد. گروه‌بندی‌ها برای هر دو تست MTT و ROS به صورت: گروه کنترل منفی، گروه درمانی با ونلافاکسین، گروه‌های درمانی ونلافاکسین (در غلظت IC_{50} برابر 400 µM) به همراه سیمواستاتین در غلظت‌های (50، 100، 150 و 200 µM) طراحی شد. سلول‌ها برای مدت 48 ساعت دیگر به هدف تماس کافی با مواد مورد آزمایش در انکوباتور قرار گرفتند. بعد از گذشت زمان مورد نظر، پلیت‌های 96 خانه‌ای را از انکوباتور خارج کردیم و سلول‌ها را 3 مرتبه و هر بار با 0/5 میلی‌لیتر نرمال سالین استریل شست و شو دادیم(16). به هر چاهک 50 میکرولیتر محلول MTT اضافه کرده و پلیت‌های 96 خانه‌ای را به مدت 4 ساعت در انکوباتور قرار دادیم. پس از طی شدن زمان لازم، محلول MTT درون چاهک‌ها را خارج کرده و 50 میکرولیتر محلول DMSO رقیق شده با محیط کشت در 5 میلی‌لیتر محلول محیط کشت به هر چاهک افزوده و 15 دقیقه صبر کردیم. پس از 15 دقیقه، جذب کلنی‌های سلولی رنگ گرفته در هر چاهک با دستگاه ELISA Reader در 2 طول موج 570 و 630 نانومتر مورد بررسی قرار گرفت. اندازه‌گیری میزان ROS با فلوریمتری و با استفاده از معرف DCFH-DA انجام شد. 20 µl DCFH-DA به 2000 µl از نمونه اضافه و در 4 درجه سانتی‌گراد به مدت 15 دقیقه نگهداری شد. سپس جذب در طول موج تحریکی 312 nM و نشری 420 nM اندازه‌گیری شد(17). کلیه محاسبات آماری با استفاده از نرم‌افزار Prism Ver.3 و به روش رگرسیون غیر خطی (Nonlinear Regression) انجام شد و مقایسه داده‌ها با روش آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و Post test مربوطه (Tukey-Krame multiple comprehension test) صورت گرفت و نمودارها توسط همین برنامه گرافیکی رسم شد(18).

یافته ها و بحث

همان‌طورکه در جدول شماره 1 مشاهده می‌شود، ونلافاکسین باعث کاهش رشد سلول‌های فیبروبلاست لثه به میزان 70/78 درصد در غلظت 400 µM شده است. مکانیسم‌های متعددی در سمیت ونلافاکسین دخیل می‌باشند که از آن جمله می‌توان به افزایش تولید ذرات فعال اکسیژن، کاهش توان آنتی‌اکسیدانی با کاهش سطح GSH و L-buthionine sulfoximine BSO که مرتبط با افزایش میزان پروتئین کربونیل، مالون دی آلدئید، افزایش فعالیت GST، افزایش سطح NO ، افزایش آنیون‌های سوپراکساید و ... اشاره کرد(6،4).

در مطالعات مختلفی مشخص شده است که مصرف طولانی مدت داروهای ضد افسردگی، منجر به بروز آسیب به DNA و سلول می‌شود، به‌طوری‌که در مطالعه Brambilla و همکارانش که به بررسی سمیت‌های ژنتیکی و سلولی 104 داروی ضد افسردگی و آنتی‌سایکوتیک پرداختند، مشخص شد که 57 مورد از داروهای مورد

جدول شماره 1: میانگین و انحراف معیار داده ها در مواجهه سیمواستاتین به همراه ونلافاکسین بر زنده مانی سلول های فیبروبلاست لثه

Sim200+Ven	Sim150+Ven	Sim100+Ven	Sim 50+Ven	Ven	control -	
88/44	78/51	74/82	71/61	70/78	100/0	Mean
1/647	1/932	1/752	3/200	1/338	0/000	Std. Deviation
0/9509	1/115	1/011	1/848	0/7726	0/000	Std. Error of Mean

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

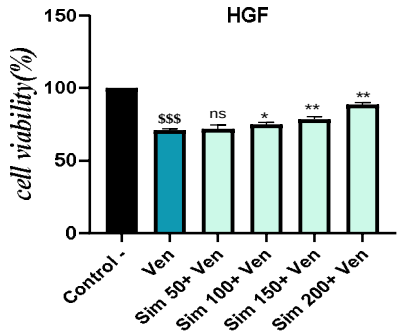
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]

آزمایش، حداقل دارای یکی از عوارض ژنتیکی یا سلولی بوده‌اند(19).

همچنین در مطالعه Hervik نیز مشخص شد که استفاده طولانی مدت از ونلافاکسین منجر به بروز سمیت سلولی و افزایش ریسک سرطان پستان می‌شود که نتایج این مطالعه نیز با مطالعه حاضر همخوانی دارد(20). با توجه به آسیب‌های ایجاد شده توسط ونلافاکسین در مطالعات In vivo و In vitro استراژی‌های محافظتی علیه آسیب ناشی از این داروی ضد افسردگی ضروری به نظر می‌رسد. سیمواستاتین از داروهای کاهنده چربی خون است که اگرچه تاثیر اصلی آن در کاهش کلسترول خون است ولی به میزان کم‌تری تری‌گلیسرید خون را نیز کاهش می‌دهد. کاهش تری‌گلیسرید به نوبه خود باعث کاهش بیماری قلبی می‌شود. این دارو با مهار آنزیم HMG-CoA Reductase باعث کاهش سرعت سنتز کلسترول LDL درکبد می‌شود و در نهایت میزان کلسترول خون را کاهش می‌دهد(21). مطالعات نشان داده است که استاتین‌ها دارای اثرات محافظتی در برخی از بافت‌ها می‌باشند. برای مثال سیمواستاتین سمیت کلیوی و کبدی ناشی از سیس پلاتین را درموش‌های صحرایی کاهش داده است(22). سیمواستاتین یک ترکیب آنتی‌اکسیدان قوی است که خاصیت آنتی‌اکسیدانی خود را از مسیرهای مختلفی اعمال می‌کند. در یکی از این مسیرها سیمواستاتین از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی داخل سلولی مانند هم اکسیژناز 1 و گلوتاتیون پراکسیداز و در نتیجه افزایش سطح گلوتاتیون عمل می‌کند(24،23). در مطالعه حاضر مواجهه سلول‌های فیبروبلاست لثه با غلظت‌های مختلف سیمواستاتین به همراه ونلافاکسین باعث اثر مثبت بر حیات سلولی شده است، به‌طوری‌که با افزایش غلظت، شاهد کاهش اثرات سمی ونلافاکسین و افزایش رشد سلولی بودیم و این میزان رشد از 71/60 درصد در غلظت 50 به میزان 88/44 درصد در غلظت 200 رسید. با در نظرگیری نمودار شماره 1، از لحاظ مقایسه آماری در این بین غلظت‌های 100و 150 و 200 میکروگرم بر میلی‌لیتر سیمواستاتین تفاوت معناداری با ونلافاکسین داشته است (P<0/05) و (P<0/01). مقادیر تولیدی ذرات فعال اکسیژن پس از تیمار با غلظت‌های مختلف سیمواستاتین به همراه ونلافاکسین به‌عنوان مکانیسم ایجاد استرس اکسیداتیو اندازه‌گیری شدند. همان‌طورکه در نمودار شماره 2 مشاهده می‌شود، میزان ROS در تمامی غلظت‌های 50 و100و 150و 200 میکروگرم بر میلی‌لیتر سیمواستاتین به‌ترتیب با سطح معنی‌داری (P<0/05) و (P<0/01) در سلول‌های فیبروبلاست لثه کاهش یافت. بر طبق جدول شماره 2 مشخص است ونلافاکسین از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو به میزان 43/59 درصد سبب کاهش رشد سلول‌های نرمال شده است. در مطالعه انجام شده توسط Singh و همکاران نشان داده شد که ونلافاکسین در سلول‌های مغزی رت‌های نوزاد باعث القای آپوپتوز شده است که این اثر از طریق افزایش ROS، افزایش تجمع Ca2+ داخل سلولی، کاهش MMP، کاهش پروتئین‌های آنتی‌آپوپتتیک ERK1/2 و افزایش پروتئین‌های پروآپوپتتیک JNK و p38 MAPK می‌باشد که این نتایج مشابه نتایج به‌دست آمده در تحقیق حاضر بوده است(25). همچنین یافته‌ها در راستای مطالعه احمدیان و همکاران بر روی سلول‌های هپاتوسیت رت بوده است. نتایج آزمایشات آن‌ها نیز حاکی از افزایش چشمگیر میزان ROS و پراکسیداسیون لیپیدی و نیز از دست رفتن محتوای GSH سلولی پس از تجویز دوز 2 میلی‌مولار ونلافاکسین بود(7). در این بین مواجهه با سیمواستاتین در غلظت‌های مختلف باعث کاهش سمیت ونلافاکسین و بهبود رشد سلول‌های فیبروبلاست شده است. به‌طوری‌که میزان استرس اکسیداتیو از 38/55 درصد در غلظت 50 به 30/30 درصد در غلظت 200 رسیده است. Zhao و همکارانش در سال 2012 مطالعه‌ای پیرامون اثرات محافظتی سیمواستاتین بر آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو ناشی از H_2O_2 در سلول‌های استئوسارکومای انسانی را مورد بررسی قرار دادند. سیمواستاتین از طریق کاهش تنظیم فعال‌سازی کاسپاز -3 و کاسپاز -9 و تنظیم

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]

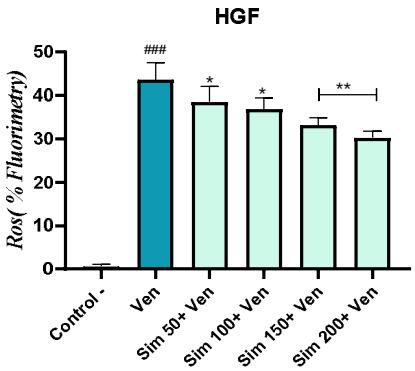
بیان Bcl-2، از سلول‌های MG63 در برابر آپوپتوز ناشی از استرس اکسیداتیو محافظت کرده است(26). سیمواستاتین در چندین مطالعه از اثرات سمی داروهای مختلفی از طریق مسیر آنتی آپوپتتیک و آنتی‌اکسیدانی جلوگیری کرده است(24).



نمودار شماره 1: اثر سیمواستاتین در غلظت 50-100-150 و200 میکروگرم بر میلی لیتر به همراه ونلافاکسین بر زنده مانی سلول‌های فیبروبلاست لثه

** P> 0/05 : معنی داری در غلظت های 150 و 200 میکروگرم بر میلی لیتر سیمواستاتین نسبت به گروه درمانی با ونلافاکسین

$$$ P> 0/001 : معنی داری نسبت به گروه کنترل منفی



نمودار شماره 2: اثر سیمواستاتین در غلظت 50-100-150و200 میکروگرم برمیلی لیتر بر استرس اکسیداتیو (فاکتور ROS) ناشی از ونلافاکسین در رده سلول های فیبروبلاست لثه

** P> 0/05 : معنی داری در غلظت های 50 و 100 میکروگرم بر میلی لیتر سیمواستاتین نسبت به گروه درمانی با ونلافاکسین

** P> 0/01 : معنی داری در غلظت های 150 و 200 میکروگرم بر میلی لیتر سیمواستاتین نسبت به گروه درمانی با ونلافاکسین

P> 0/001 : معنی داری نسبت به گروه کنترل منفی

Nishiya همکاران در سال 2019 نشان دادند سیمواستاتین ازطریق تنظیم بیان NF-kB/p65 مانع از مرگ سلولی کبد و طحال می‌شود، سیمواستاتین اثرات آنتی‌آپوپتتیک، آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی از خود نشان داده است که با نتایج حاصل از مطالعه حاضر هم‌خوانی داشته است(27). در مطالعه‌ای دیگر سیمواستاتین بیان اسید فسفاتاز مقاوم در برابر تارتارات (TRAP) به عنوان نشانگر ژنتیکی تمایز استئوکلاست را کاهش داد و تولید ROS درون سلولی را در رده‌های سلولی RAW 264.7 مهار کرد(28). این نتایج با اثرات مهاری سیمواستاتین در کنترل ROS ایجاد شده توسط ونلافاکسین در رده نرمال در مطالعه ما همخوانی داشته است. استاتین‌ها اخیراً به عنوان یک استراتژی درمانی جدید برای چندین شرایط، توجه مستقیمی را به خود جلب کرده‌اند، که به‌طور غیر مستقیم با عادی سازی پروفایل لیپیدها وجلوگیری از بیماری های قلبی - عروقی (CVD) ارتباط ندارند(29). در مطالعه حاضر نیز اثرات سیمواستاتین به‌عنوان ترکیبی سایتوپروتکتیو در غلظت‌های مختلف بر سیمت سلولی ناشی از ونلافاکسین بر روی رده سلولی فیبروبلاست لثه با اختلاف معنی‌داری همراه بوده است.

References

1. D'Aquila PS, Collu M, Gessa GL, Serra G. The role of dopamine in the mechanism of action of antidepressant drugs. European Journal of Pharmacology 2000; 405(1-3): 365-373.
2. Paulzen M, Haen E, Hiemke C, Fay B, Unholzer S, Gründer G, et al. Antidepressant polypharmacy and the potential of pharmacokinetic interactions: doxepin but not mirtazapine causes clinically relevant changes in venlafaxine metabolism. Journal of Affective Disorders 2018; 227: 506-511.
3. Halldórsdóttir ÁÞ, Proppé GB, Hauksdóttir

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]

H. Formulation of extended release tablets, the generic drug Venlafaxin Hagi 2020.

4. Herbet M, Gawrońska-Grzywacz M, Jagiełło-Wójtowicz E. Evaluation of selected biochemical parameters of oxidative stress in rats pretreated with rosuvastatin and fluoxetine. Acta Pol Pharm 2015; 72(2): 261-265.
5. Slamon DN, Ward TH, Butler J, Pentreath VW. Assessment of DNA damage in C6 glioma cells after antidepressant treatment using an alkaline comet assay. Arch Toxicol 2001; 75(4): 243-250.
6. Zlatković J, Todorović N, Tomanović N, Bošković M, Djordjević S, Lazarević-Pašti T, et al. Chronic administration of fluoxetine or clozapine induces oxidative stress in rat liver: a histopathological study. European Journal of Pharmaceutical Sciences 2014; 59: 20-30.
7. Ahmadian E, Babaei H, Nayebi AM, Eftekhari A, Eghbal MA. Venlafaxine-induced cytotoxicity towards isolated rat hepatocytes involves oxidative stress and mitochondrial/lysosomal dysfunction. Advanced pharmaceutical Bulletin 2016; 6(4): 521-530.
8. Balmus IM, Ciobica A, Antioch I, Dobrin R, Timofte D. Oxidative stress implications in the affective disorders: main biomarkers, animal models relevance, genetic perspectives, and antioxidant approaches. Oxid Med Cell Longev 2016; 2016: 3975101.
9. Lee CS, Kim YJ, Jang ER, Kim W, Myung SC. Fluoxetine Induces Apoptosis in Ovarian Carcinoma Cell Line OVCAR-3 Through Reactive Oxygen Species-Dependent Activation of Nuclear Factor-κB. Basic Clin Pharmacol & Toxicol 2010; 106(6): 446-453.
10. Silva MCC, de Sousa CNS, Gomes PXL, de Oliveira GV, Araújo FYR, Ximenes NC, et al. Evidence for protective effect of lipoic acid and desvenlafaxine on oxidative stress in a model depression in mice. Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry 2016; 64: 142-148.
11. Kwon DH, Cha HJ, Lee H, Hong SH, Park C, Park SH, et al. Protective effect of glutathione against oxidative stress-induced cytotoxicity in RAW 264.7 macrophages through activating the nuclear factor erythroid 2-related factor-2/heme oxygenase-1 pathway. Antioxidants 2019; 8(4): 82.
12. Mirza ZB, Hu S, Amorosa LF. Bone scintigraphy of severe hypercalcemia following simvastatin induced rhabdomyolysis. Clin Cases Miner Bone Metab 2016; 13(3): 257-261.
13. Fawzy M, Alhadainy HA, Salah-Uddin M, Abdulrab S. Management of cracked tooth using simvastatin as intracanal medicament. Clin Case Rep 2020; 8(12): 3049-3052.
14. Brown BG, Zhao XQ, Chait A, Fisher LD, Cheung MC, Morse JS, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. New England Journal of Medicine 2001; 345(22): 1583-1592.
15. Ghassemi-Barghi N, Varshosaz J, Etebari M, Jafarian Dehkordi A. Role of recombinant human erythropoietin loading chitosan-tripolyphosphate nanoparticles in busulfan-induced genotoxicity: Analysis of DNA fragmentation via comet assay in cultured HepG2 cells. Toxicology in Vitro 2016; 36: 46-52.
16. Karamian A, Shokrzadeh M, Ahmadi A. The potential chemoprotective effects of melatonin against genotoxicity induced by diazinon in human peripheral blood lymphocytes. Toxicol

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]

Ind Health 2016; 32(2): 360-366.

17. Eruslanov E, Kusmartsev S. Identification of ROS using oxidized DCFDA and flow-cytometry. Advanced protocols in oxidative stress II, Berlin: Springer; 2010: 57-72.
18. Shadboorestan A, Shokrzadeh M, Ahangar N, Abdollahi M, Omidi M, Payam SSH. The chemoprotective effects of L-carnitine against genotoxicity induced by diazinon in rat blood lymphocyte. Toxicology and Industrial Health 2015; 31(12): 1334-1340.
19. Brambilla G, Mattioli F, Martelli A. Genotoxic and carcinogenic effects of antipsychotics and antidepressants. Toxicology 2009; 261(3): 77-88.
20. Hervik JB, Stub T. Adverse effects of non-hormonal pharmacological interventions in breast cancer survivors, suffering from hot flashes: a systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2016; 160(2): 223-236.
21. Todd PA, Goa KL. Simvastatin: A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in hyperlipidaemia. Drugs 1990; 40(4): 583-607.
22. Scaria A, Kamath JV, Chakraborty M. Anti Hyperglycemic, Anti Oxidant, Anti Hyperlipidemic & Nephroprotective Effect of Stevioside in Diabetic Rats. International Journal of Ayurvedic Medicine 2017; 8(4).
23. Fisar Z, Hroudová J, Singh N, Koprivova A, Maceckova D. Effect of Simvastatin, Coenzyme Q^ sub 10^, Resveratrol, Acetylcysteine and Acetylcarnitine on Mitochondrial Respiration. Folia Biologica 2016; 62(2): 53-66.
24. Reith C, Staplin N, Herrington W, Stevens W, Emberson J, Haynes R, et al. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. BMC Nephrology 2017; 18(1): 147.
25. Singh M, Singh K, Shukla S, Dikshit M. Assessment of in-utero venlafaxine induced, ROS-mediated, apoptotic neurodegeneration in fetal neocortex and neurobehavioral sequelae in rat offspring. Int J Dev Neurosci 2015; 40: 60-69.
26. Zhao XH, Xu ZR, Zhang Q, Yang YM. Simvastatin protects human osteosarcoma cells from oxidative stress-induced apoptosis through mitochondrial-mediated signaling. Mol Med Rep 2012; 5(2): 483-488.
27. Nishiya M, Yasuhira S, Shibazaki M, Oikawa H, Masuda T, Maesawa C. Fluvastatin exerts an antitumor effect in vemurafenib-resistant melanoma cells. Anticancer Drugs 2019; 30(5): 451-457.
28. Moon HJ, Kim SE, Yun YP, Hwang YS, Bang JB, Park JH, et al. Simvastatin inhibits osteoclast differentiation by scavenging reactive oxygen species. Experimental & Molecular Medicine 2011; 43(11): 605-612.
29. Parizadeh SM, Azarpazhooh MR, Moohebati M, Nematy M, Ghayour-Mobarhan M, Tavallaie S, et al. Simvastatin therapy reduces prooxidant-antioxidant balance: results of a placebo-controlled cross-over trial. Lipids 2011; 46(4): 333-340.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-28]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.7.3]