

مقایسه اثر تستوسترون و ناندرولون دکونات همراه با ورزش بر پارامترهای اسپرم و بافت بیضه در موش‌های صحرایی

نسرین خردمند^۱، فاطمه سلیم آباد^۲، مریم باعزم^{۳*}

^۱ گروه علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر، ایران

^۲ کمیته تحقیقات دانشجویان، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

^۳ گروه تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران

*نویسنده‌ی مسئول: گروه تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران. ایمیل: dr.baazm@arakmu.ac.ir

دریافت: ۱۴۰۳/۰۴/۲۳ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۶/۱۱

چکیده

مقدمه: امروزه در پزشکی استروئید آنابولیک آندروژن‌ها (Anabolic Androgenic Steroids: AAS) همانند ناندرولون (Nandrolone: N)، به دلیل اثرات آنابولیک و کم بودن عوارض آندروژنیک آن استفاده می‌شود. اما از طرفی استفاده نامناسب در میان ورزشکاران و بدنسازان جهت افزایش حجم توده عضلانی و مقاومت بدنی رایج شده است. استفاده از تستوسترون (Testosterone: T) آگزوزن عوارض مخربی بر اسپرماتوژن مردان سالم دارد، اما قطع مصرف آن، عموماً باعث بهبود عوارض می‌گردد.

اهداف: هدف از این مطالعه مقایسه اثر مصرف کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت تستوسترون و ناندرولون همراه با ورزش بر بافت بیضه و پارامترهای اسپرم بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه شامل دو بخش بود: تجویز کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت N و T در هر بخش ۳۶ سر موش نر نژاد NMRI استفاده شد و حیوانات به صورت تصادفی به شش گروه تقسیم شدند: کنترل، ورزش (Exercise: E)، N (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، T (۱۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم)، E + N + T، از برنامه ورزش تناوبی با شدت بالا استفاده شد. در بخش کوتاه‌مدت تزریق N و T، ۱۴ روز و در بخش طولانی‌مدت تزریق به مدت ۳۶ روز ادامه یافت. در پایان پارامترهای اسپرم، هیستولوژی بیضه و شاخص‌های استریولوژیک مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: در این مطالعه بین گروه‌های کنترل و ورزش تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. مصرف کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت N و T باعث کاهش معنی‌دار پارامترهای اسپرم شد ($P < 0.05$). همچنین باعث ایجاد اثرات مخرب بر بافت‌شناسی بیضه و شاخص‌های استریولوژیک آن گردید ($P < 0.05$). انجام ورزش توانست موجب بهبود پارامترهای اسپرم و وضعیت هیستوپاتولوژی بیضه شود ($P < 0.05$).

نتیجه‌گیری: ناندرولون دارای اثرات مخرب بیشتری بر بافت بیضه در مقایسه با تستوسترون بود. اثرات مخرب آندروژن‌های آنابولیک بر بافت بیضه توسط ورزش کاهش می‌یابد. این یافته‌ها عوارض تجویز کوتاه‌مدت و طولانی‌مدت تستوسترون و ناندرولون بر سلامت دستگاه تناسلی مذکر و اثرات مفید ورزش در از بین بردن این عوارض را مشخص می‌کند.

واژگان کلیدی: تستوسترون، ناندرولون دکونات، بیضه، ورزش، اسپرم

۱. مقدمه

تستوسترون (Testosterone: T) بوده و برای درمان بیماری‌هایی مانند استئوپروزیس، اختلالات کلیوی، برخی بیماری‌های خونی، نقص در رشد و تاخیر در بلوغ پسران استفاده می‌شود (۲). این گروه از ترکیبات دارویی جزو مهم‌ترین ترکیبات دوپینگ هستند که توسط ورزشکاران استفاده می‌شود. ناندرولون دکونات (Nandrolone decanoate: ND) یکی از اعضای AAS به شمار

آندروژن‌ها نقش مهمی در فرآیندهای آنابولیکی و رشد و تکامل توده عضلانی در مردان دارند. از این‌رو، امروزه ورزشکاران و بدنسازان جهت افزایش قدرت و توان جسمانی و حجم عضلات خود از این گروه از داروها به میزان زیادی مصرف می‌کنند (۱). استروئید آنابولیک آندروژن‌ها (Anabolic-androgen steroids: AAS) مواد صنعتی هستند که از نظر ساختار و عملکرد مشابه

اسپریم و تغییرات بافت بیضه در موش است.

۳. مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی تمامی مراحل کار طبق دستورالعمل اخلاق کار با حیوانات مورد تایید کمیته اخلاق دانشگاه صورت پذیرفت (IR.ARAKMU.REC.1398.046). حیوانات در دمای اتاق ۲۴-۲۲ درجه سانتی گراد، در شرایط طبیعی ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی و بدون محدودیت دسترسی به آب و غذا نگهداری شدند.

۱.۳ طراحی مطالعه

این مطالعه شامل دو بخش تجویز کوتاه و بلندمدت بود. در بخش کوتاه مدت، تزریق به مدت ۱۴ روز و در بخش طولانی مدت، تزریق به مدت ۳۶ روز ادامه یافت. در هر بخش، ۳۶ سر موش نر بالغ (۸ هفته) نژاد NMRI (پاستور، ایران، ۳۰-۲۵ گرم) به صورت تصادفی به ۶ گروه کنترل (C: Control)، ورزش (E: Exercise)، ناندرولون (N، ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) (۱۲) تستوسترون (T، ۰/۱ میلی گرم بر کیلوگرم) (۱۳)، ورزش + ناندرولون (E + N)، ورزش + تستوسترون (E + T) تقسیم شدند. تزریق ها به شکل داخل صفاقی و روزانه انجام شد.

۲.۳ برنامه ورزش تناوبی با شدت بالا (High Intensity Interval Training: HIIT)

در این برنامه از ترمیم ۵ کاناله به دلیل امکان کنترل آسان سرعت و زمان استفاده شد. مدت زمان تمرین ۱۰ هفته در نظر گرفته و در هر هفته ۶ روز، تمرین انجام شد. در ابتدا و انتهای هر جلسه به ترتیب ۵ دقیقه برای گرم کردن و سرد کردن در نظر گرفته شد. این تمرین شامل سه مرحله آشنایی، اضافه بار و تثبیت شدت کار بود. در هفته اول که مرحله آشنایی بود موش ها هر روز با سرعت ۸ متر بر دقیقه به مدت ۱۵ - ۱۰ دقیقه روی ترمیم حرکت کردند. در مرحله اضافه بار (هفته های دوم تا چهارم)، سرعت حرکت افزایش یافت. در روزهای فرد موش ها با سرعت ۴۰ متر در دقیقه طی ۲ تا ۶ تناوب ۳ دقیقه ای و در روزهای زوج با سرعت ۵۴ متر در دقیقه طی ۳ تا ۲۰ تناوب ۳۰ ثانیه ای روی ترمیم دویدند. در مرحله انتهایی حیوانات با سرعت ۵۴ متر در دقیقه به مدت ۳۰ ثانیه در ۲۰ تناوب به دویدن ادامه دادند. در فاصله بین هر تناوب ۱ دقیقه استراحت فعال برای موش ها در نظر گرفته شد (حرکت با سرعت ۱۶ متر در دقیقه). تزریق داروها در مرحله تثبیت انجام گرفت (۱۴).

۳.۳ نمونه گیری

در پایان دوره تیمار، حیوانات با دوز بالای کتامین و زایلوزین قربانی شدند. دم اپیدیدیم سمت چپ جدا و به محلول Ham's F10 جهت بررسی پارامترهای اسپرم منتقل شد. دم اپیدیدیم سمت چپ جهت بررسی پارامترهای اسپرم به محیط کشت منتقل شد و بیضه سمت

می آید و به دلیل اثراتی که بر حجم و قدرت عضلات دارد، موجب تناسب اندام و افزایش توان جسمانی می شود. از این رو از دهه گذشته استفاده نایجا از ترکیبات AAS در میان ورزشکاران به دلیل کمک به افزایش سریع بافت عضله رایج شده است (۳). استفاده بدون نظارت از این ماده اثرات مخربی بر اندام های حیاتی به ویژه سیستم اندوکراین دارد (۴). ناندرولون دکونات موجب کاهش ترشح هورمون های جنسی مانند LH، FSH و تستوسترون شده و متعاقباً موجب کاهش میزان باروری در مردان می شود. علاوه بر این، این ماده اثرات فیدبک منفی بر محور هیپوتالاموسی - هیپوفیزی - گنادال اعمال می کند (۵). به دلیل اثرات مخرب ناندرولون دکونات، بیشتر مطالعات صورت گرفته در این زمینه بر روی حیوانات انجام گرفته است. مطالعات پیشین، آسیب به بافت بیضه، القای آپوپتوز و کاهش پارامترهای اسپرم را از عوارض این ماده ذکر کردند. همچنین مشخص شده که دوزهای بالای ناندرولون دکونات موجب کاهش فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانی، افزایش لیپید پراکسیداسیون و قطعه قطعه شدن DNA اسپرم می شود (۲، ۶).

در سال ۱۹۳۵ جایزه نوبل به کاشف ساختار تستوسترون به عنوان آندروژن اصلی پستانداران تعلق گرفت و در سال ۱۹۳۷ اولین استفاده درمانی از آن انجام شد (۷). تستوسترون یک استروئید آنابولیک است که در پاسخ به هورمون لوتهایز کننده از سلول های لیدیک ترشح شده و نقش مهمی در عملکرد بیضه ها و سایر فعالیت های دستگاه تناسلی مردانه دارد (۸). زمانی که سطح تستوسترون کم یا ناکافی باشد، اسپرماتوزن مختل می شود. همچنین سلول های زایا از سلول های حمایت کننده سرتولی جدا شده و دچار آپوپتوز می شود (۹). امروزه تستوسترون تراپی به دلیل اثرات آن بر بهبود عملکرد جنسی در افراد مسن و بهبود علائمی مانند کاهش لیپید، اختلال در نعوظ و خستگی که به علت کاهش سطح تستوسترون ایجاد می شود مورد استفاده قرار می گیرد. البته در تستوسترون تراپی، به ویژه در افراد مسن، باید به مشکلات قلبی عروقی نیز توجه نمود. زمانی که تستوسترون در دوزهای بالای سطح فیزیولوژیک و یا بدون تجویز پزشک مصرف شده، می تواند باعث ایجاد عوارض جانبی در بدن شود (۱۰). شواهد زیادی در مورد استفاده نایجای اندروژن ها و طیف گسترده ای از اثرات ناگوار بر سلامت بدن وجود دارد (۱۱).

در مقالات مختلف به اثرات اندروژن ها بر سیستم های مختلف بدن اشاره شده است اما اطلاعات اندکی در مورد مقایسه اثرات اندروژن های مختلف و مدت زمان استفاده آن ها وجود دارد. نکته قابل ذکر در این زمینه، کم بودن یافته ها در مورد عواقب استفاده کوتاه و طولانی مدت از اندروژن ها در میان ورزشکاران است که لزوم افزایش اطلاعات در این زمینه را مورد توجه قرار داده است.

۲. اهداف

هدف از این مطالعه بررسی اثر ورزش و استفاده کوتاه و طولانی مدت از تستوسترون و ناندرولون دکونات بر پارامترهای

راست جهت بررسی های استریولوژیکی به فیکساتیو منتقل شد.

۴.۳. بررسی پارامترهای اسپرم: تعداد، تحرک، زنده ماننی

بعد از انتقال دم اپیدیدم به محیط Ham's F10، در اپیدیدم برش های کوچکی جهت خروج اسپرمها ایجاد و به مدت ۱۰ دقیقه در انکوباتور CO₂ قرار داده شد. جهت ارزیابی تحرک اسپرم، ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون به لام نئوبار منتقل شد. با استفاده از میکروسکوپ نوری حداقل ۵ میدان دید با بزرگنمایی X ۲۰۰ بررسی و حرکت ۲۰۰ اسپرم مورد ارزیابی قرار گرفت و به صورت درصد محاسبه گردید (۱۵). جهت بررسی زنده ماننی اسپرمها از رنگ آمیزی ائوزین-نگروزین استفاده شد. به این منظور یک حجم از سوسپانسیون اسپرم با دو حجم ائوزین ۰/۱ درصد مخلوط و بعد از ۳۰ ثانیه حجم مساوی از نگروزین ۱ درصد به آن اضافه شد. بعد از تهیه اسمیر از مخلوط حاصل و خشک شدن آن، نمونه ها با میکروسکوپ نوری و بزرگنمایی X ۲۰۰ بررسی شدند. اسپرم های زنده به رنگ سفید و اسپرم های مرده به رنگ بنفش تا صورتی مشاهده شدند. بعد از ارزیابی حداقل ۱۰۰ اسپرم، نتایج به صورت درصد محاسبه شد (۱۵). جهت بررسی تعداد اسپرمها، سوسپانسیون اسپرمی به صورت ۱ به ۹ با فیکساتیو اسپرمی مخلوط شد. بعد از فیکس شدن اسپرمها، از لام نئوبار جهت محاسبه تعداد آنها و طبق پروتوکل WHO استفاده شد (۱۶).

۵.۳. بررسی های استریولوژیکی

حجم بیضه راست که به منظور بررسی های استریولوژیکی از بدن حیوانات خارج شده بود بعد از توزین به روش شناورسازی محاسبه شد. از میکروسکوپ مدل (B × 41TE Olympus) ساخت ژاپن و نرم افزار Olysia جهت محاسبه حجم لوله های منی ساز و بافت بینابینی استفاده گردید (۱۷). با استفاده از روش نمونه گیری تصادفی منظم (Systematic Random Sampling) به طور میانگین، ۵ میدان دید از هر اسلاید ۵ میکرونی مورد بررسی قرار گرفت. محاسبه ی حجم هر یک از دو اجزا در طی دو مرحله انجام شد. ابتدا دانسیته ی حجمی (Volume density) هر یک از اجزا محاسبه گردید. روش محاسبه ی کسر حجمی اجزا بیضه به این ترتیب بود که پروب نقطه ای از پیش طراحی شده و چاپ شده بر روی ترنس پرنسی (Transparency) به طور کاملا تصادفی و بدون سوگیری روی هر میدان دید انداخته شد. شمارش نقاط برای اندازه گیری حجم اجزای نام برده شده به روش زیر انجام گرفت:

۱- نقاط برخورد کرده ی پروب با کل میدان دید انتخاب شده شمارش شد. سپس نقاط برخورد کرده با لوله های منی ساز و بافت بینابینی شمارش گردید. در همه ی میدان های دید انتخابی این کار انجام گرفت.

۲- سپس اعداد به دست آمده از شمارش نقاط برخورد کرده با هر یک از اجزا در کل میدان های دید (۵ میدان دید) مربوط به

هر بیضه جمع شد.

۳- با تقسیم مجموع نقاط به دست آمده از هر جز به طور جداگانه بر مجموع کل نقاط برخورد کرده با تصویر بیضه دانسیته ی حجمی مربوط به هر یک از اجزا نام برده شده به دست آمد.

۴- سپس حجم کل هر یک از اجزا به طور غیرمستقیم و توسط ضرب کردن دانسیته ی حجمی آن جز در حجم کل بیضه (حجم نهایی) در موش تخمین زده شد که در معادله ی زیر نشان داده شده است.

$$V \text{ density} = \frac{\sum_{i=1}^n P_i}{\sum_{i=1}^n P_t}$$

$$V \text{ interstitial} = V \text{ total testis} \times V \text{ density interstitial}$$

۶.۳. بررسی های بافت شناسی

بافت ها بعد از فیکس شدن در فیکساتیو پارافرمالدئید ۱۰ درصد جهت تهیه قالب در اتوتکنیکون قرار داده شدند. بعد از انجام مراحل آبیگری، شفاف کردن، آغشته کردن و قالب گیری، از نمونه ها برش های ۵ میکرومتر تهیه و با رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین رنگ آمیزی شدند (۱۸). نمونه ها با میکروسکوپ نوری و بزرگنمایی X ۲۰۰ مورد ارزیابی قرار گرفتند. در مقاطع بافت شناسی از هر حیوان (حداقل ۲۰ ناحیه) تعداد سلول های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرم های گرد، اسپرم های دراز، سرتولی و لیدیگ، شاخص سلول های سرتولی، اسپرماتوزن، تمایز لوله ای و میوز با استفاده از نرم افزار [Image محاسبه شد] (۱۶). همچنین شاخص های تمایز لوله ای، اسپرماتوزن، سلول سرتولی و میوزی نیز محاسبه گردید.

۷.۳. بررسی آماری

آنالیز آماری داده ها توسط نرم افزار SPSS صورت گرفت. برای بررسی تفاوت معنی داری بین میانگین ها از آنالیز واریانس یک طرفه (One way analysis variance: ANOVA) استفاده شد. در صورت معنی دار بودن آنالیز واریانس از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. داده ها به صورت Mean ± SD گزارش شدند و تفاوت میانگین ها در سطح P < ۰/۰۵ معنی دار در نظر گرفته شد.

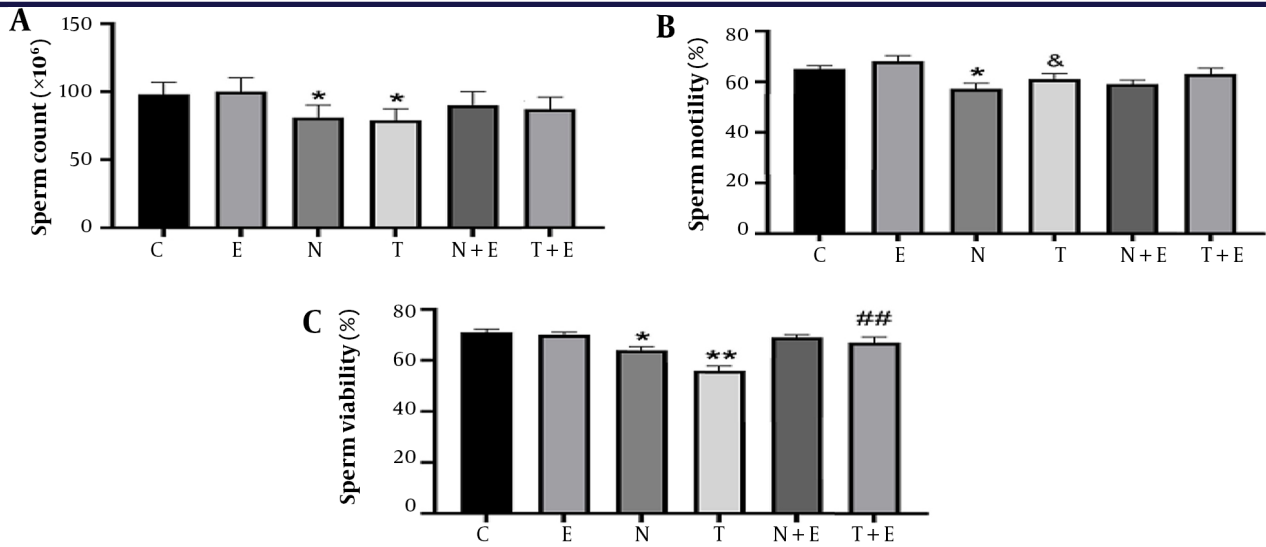
۴. نتایج

۱.۴. ارزیابی پارامترهای اسپرم

در هر دو گروه ۱۴ و ۳۶ روزه تفاوت معنی داری در کلیه پارامترهای اسپرم بین گروه های کنترل و ورزش وجود نداشت. در گروه تیمار ۱۴ روزه، تعداد اسپرمها، میزان حیات و حرکت پیشرونده در گروه N در مقایسه با گروه های کنترل و ورزش کاهش معنی داری داشت (P < ۰/۰۵). میزان تحرک هم در گروه N در مقایسه با گروه T کاهش معنی داری داشت. تعداد اسپرمها (P < ۰/۰۵) و میزان زنده ماننی (P < ۰/۰۱) هم در گروه T کاهش

($P < 0.01$) (تصویر ۱ A-C).

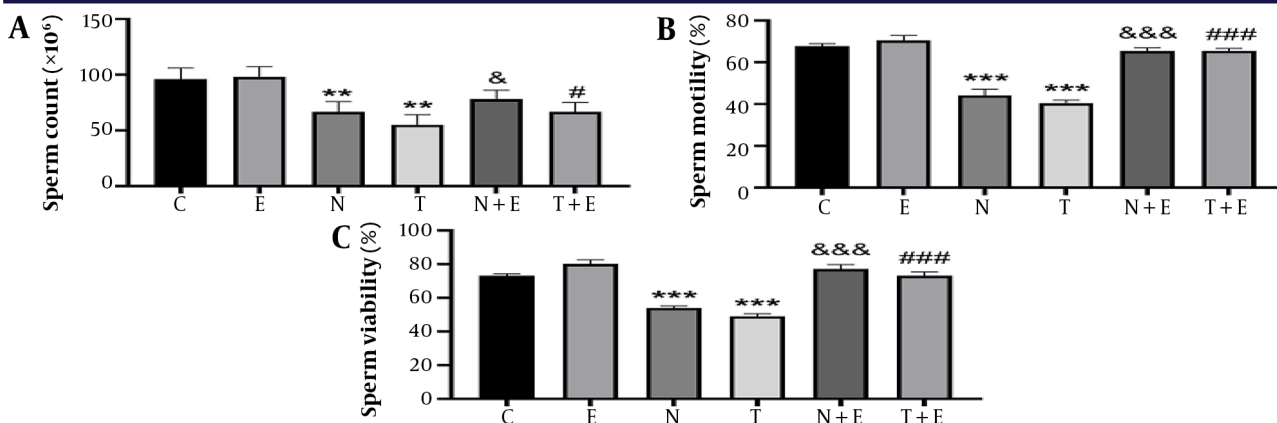
معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت. همچنین در گروه T + E میزان زنده‌مانی به صورت معنی‌داری بیشتر از گروه T بود



تصویر ۱. تغییرات پارامترهای اسپرم به دنبال مصرف بلند مدت N و T: A. تغییرات در تعداد اسپرم‌ها؛ B. تغییرات تحرک اسپرم؛ و C. تغییرات زنده‌مانی اسپرم‌ها را در گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد: C: کنترل؛ E: ورزش؛ N: ناندرولون؛ T: تستوسترون؛ N+E: ناندرولون به همراه ورزش؛ T+E: تستوسترون به همراه ورزش.*: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.05$), **: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.01$), #: معنی‌دار با N ($P < 0.05$), &: معنی‌دار با T ($P < 0.01$), **: معنی‌دار با T ($P < 0.01$), #: معنی‌دار با N ($P < 0.05$).

داشت. استفاده از ورزش در هر دو گروه T + E و N + E باعث بهبود معنی‌داری در پارامترهای اسپرم به ترتیب در مقایسه با گروه‌های T و N شد ($P < 0.001$) (تصویر ۱ A-C).

در گروه تیمار ۳۶ روزه، تعداد اسپرم‌ها ($P < 0.01$)، میزان حیات ($P < 0.01$) و حرکت پیشرونده ($P < 0.01$) در هر دو گروه N و T در مقایسه با گروه‌های کنترل و ورزش کاهش معنی‌داری



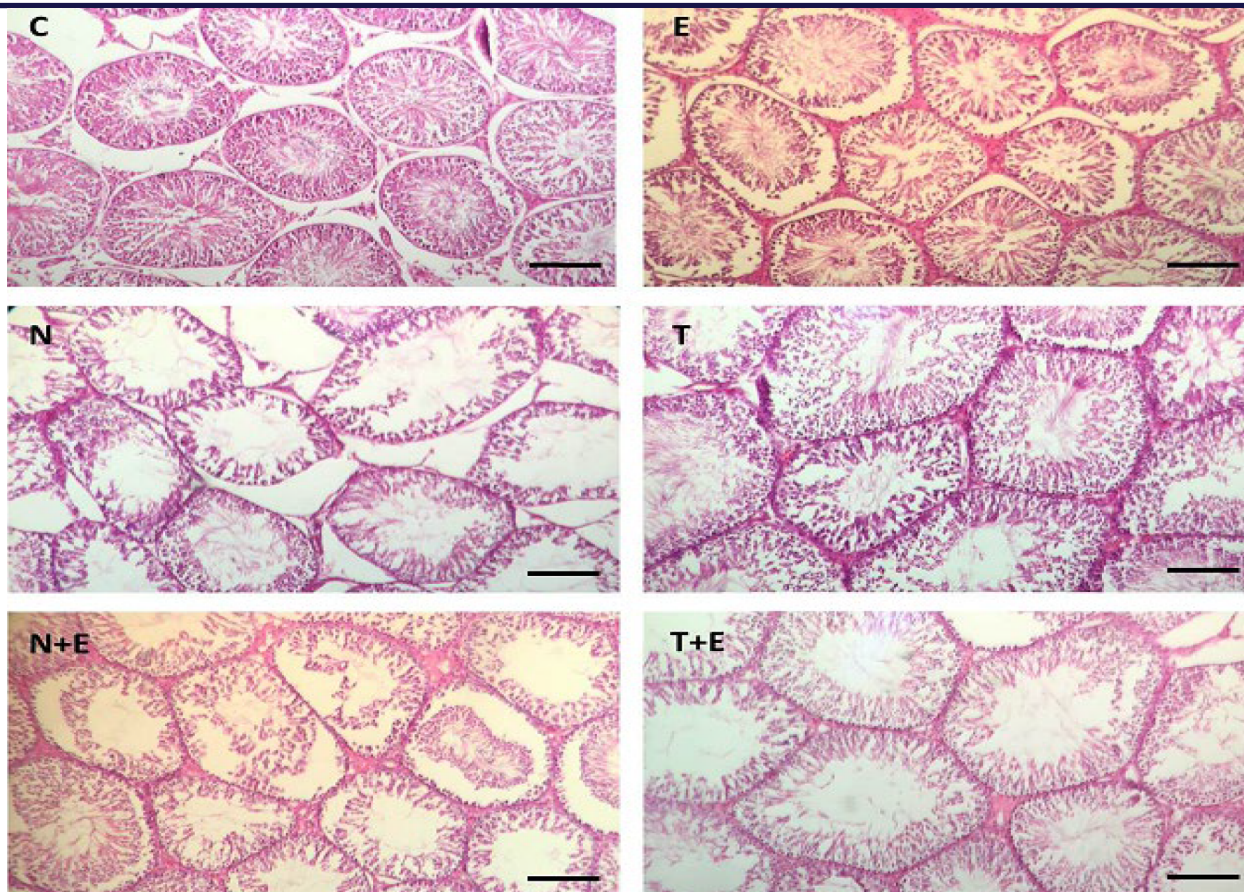
تصویر ۲. تغییرات پارامترهای اسپرم به دنبال مصرف بلند مدت N و T: A. تغییرات در تعداد اسپرم‌ها؛ B. تغییرات تحرک اسپرم؛ و C. تغییرات زنده‌مانی اسپرم‌ها را در گروه‌های مورد بررسی نشان می‌دهد. C: کنترل؛ E: ورزش؛ N: ناندرولون؛ T: تستوسترون؛ N+E: ناندرولون به همراه ورزش؛ T+E: تستوسترون به همراه ورزش.***: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.01$), **: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.05$), #: معنی‌دار با T ($P < 0.01$), &: معنی‌دار با N ($P < 0.05$), &&&: معنی‌دار با N ($P < 0.001$), #: معنی‌دار با T ($P < 0.01$), ###: معنی‌دار با T ($P < 0.05$).

در گروه‌های T و N در مقایسه با گروه کنترل و ورزش کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.01$). تعداد سلول‌های لیدینگ در گروه N کمتر از گروه T بود. ورزش منجر به افزایش معنی‌داری تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی ($P < 0.01$) و لیدینگ ($P < 0.05$) که به دنبال مصرف T و N کاهش یافته بود شد (جدول ۱) (تصویر ۳).

۲.۴. بررسی‌های بافت‌شناسی

در بررسی‌های بافت‌شناسی در هر دو گروه ۱۴ و ۳۶ روزه بین گروه‌های کنترل و ورزش تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

در گروه تیمار ۱۴ روزه، تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی و لیدینگ



تصویر ۳. تغییرات بافت‌شناسی بافت بیضه به دنبال مصرف کوتاه مدت N و T. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین انجام شده است. بار ۵۰ میکرومتر را نشان می‌دهد. C: کنترل؛ E: ورزش؛ N: ناندرولون؛ T: تستوسترون؛ N+E: ناندرولون به همراه ورزش؛ T+E: تستوسترون به همراه ورزش.

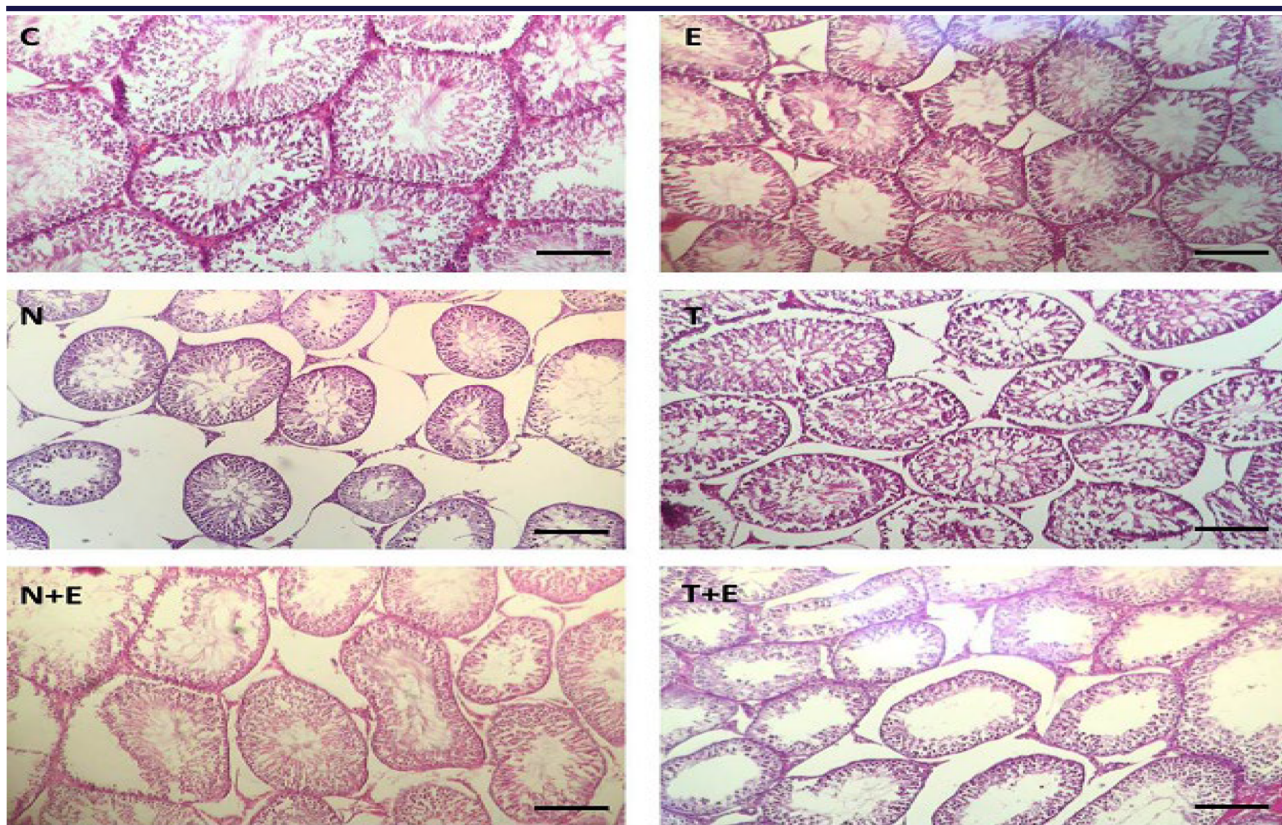
جدول ۱. تغییرات بافت‌شناسی در گروه‌های دریافت‌کننده کوتاه‌مدت تستوسترون و ناندرولون

گروه‌ها	اسپرما توگونی	اسپرما توسیت	اسپرما تید دراز	اسپرما تید گرد	سلول‌های لیدیک	سلول‌های سرتولی
کنترل (C)	۹/۲۷ ± ۰/۲۰	۲۹ ± ۰/۱۱	۲۹/۲۰ ± ۰/۳۲	۳۷ ± ۰/۵۵	۹/۲۱ ± ۰/۳	۸/۲۱ ± ۰/۷
ورزش (E)	۹/۴۱ ± ۰/۳۲	۲۹/۲۱ ± ۰/۳۲	۳۰/۲۳ ± ۰/۰۸	۳۷ ± ۰/۲۰	۸/۶ ± ۰/۳	۷/۱۰ ± ۰/۱۰
ناندرولون (N)	۶/۲۱ ± ۰/۰۷ ^{الف}	۲۸/۷۷ ± ۰/۵۸	۲۹/۲۱ ± ۰/۳۲	۳۶/۰۵ ± ۰/۵۵	۴/۱۳ ± ۰/۳۶ ^{الف}	۷ ± ۰/۳۲
تستوسترون (T)	۶/۶۵ ± ۰/۲۳ ^{الف}	۲۷/۱۸ ± ۰/۲۰	۲۹/۳۱ ± ۰/۳۴	۳۶/۲۱ ± ۰/۳۲	۳/۳۴ ± ۰/۱۲ ^{الف}	۷/۵۵ ± ۰/۵
ناندرولون+ورزش (N+E)	۱۰ ± ۰/۰۸	۳۰/۳۳ ± ۰/۵۵	۳۱ ± ۰/۴۰	۳۷/۲۱ ± ۰/۰۳۰	۶/۲۱ ± ۰/۰۶ ^ب	۷/۲۱ ± ۰/۴
تستوسترون+ورزش (T+E)	۸/۵۵ ± ۰/۳۹ ^ت	۲۸/۰۲ ± ۰/۶۳	۲۹/۹۴ ± ۰/۱۰	۳۶/۰۲ ± ۰/۱۲	۵ ± ۰/۲۴ ^ث	۸ ± ۰/۳۰

مخفف‌ها: C: کنترل؛ E: ورزش؛ N: ناندرولون؛ T: تستوسترون؛ N+E: ناندرولون به همراه ورزش؛ T+E: تستوسترون به همراه ورزش.
الف: معنی‌دار با کنترل ($P < ۰/۰۱$).
ب: معنی‌دار با N ($P < ۰/۰۱$).
ت: معنی‌دار با T ($P < ۰/۰۱$).
ث: معنی‌دار با T ($P < ۰/۰۵$).

اسپرما تیدهای گرد ($P < ۰/۰۱$) و اسپرما تیدهای دراز ($P < ۰/۰۰۱$) در گروه‌های دریافت‌کننده T و N شد. علاوه بر این در گروه T+E تعداد سلول‌های لیدیک افزایش معنی‌دار در مقایسه با گروه T داشت ($P < ۰/۰۵$) (جدول ۲) (تصویر ۴).

در گروه ۳۶ روزه، تعداد سلول‌های اسپرما توگونی، اسپرما تیدهای دراز و گرد ($P < ۰/۰۰۱$)، اسپرما توسیت اولیه، سرتولی و لیدیک ($P < ۰/۰۱$) به دنبال تجویز T و N نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌دار داشت. تعداد سلول‌های اسپرما تید دراز، گرد، لیدیک و سرتولی در گروه N کمتر از گروه T بود. ورزش موجب افزایش معنی‌دار در تعداد سلول‌های اسپرما توگونی، اسپرما توسیت،



تصویر ۴. تغییرات بافت‌شناسی بافت بیضه به دنبال مصرف بلندمدت N و T. رنگ آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین انجام شده است. بار ۵۰ میکرومتر را نشان می‌دهد. C: کنترل، E: ورزش؛ N: ناندرولون؛ T: تستوسترون؛ N+E: ناندرولون به همراه ورزش؛ T+E: تستوسترون به همراه ورزش

جدول ۲. تغییرات بافت‌شناسی در گروه‌های دریافت‌کننده بلندمدت تستوسترون و ناندرولون

گروه‌ها	اسپرما توگونی	اسپرما توسیت	اسپرما تید دراز	اسپرما تید گرد	سلول‌های لیدیگ	سلول‌های سرتولی
کنترل (C)	۸/۲۲ ± ۰/۲۲	۲۴/۱۳ ± ۰/۲۱	۳۲/۲۳ ± ۰/۰۷	۳۲/۱۲ ± ۰/۲۴	۶/۳۰ ± ۰/۷۷	۶ ± ۰/۲۷
ورزش (E)	۹/۲۷ ± ۰/۰۹	۲۴/۲۲ ± ۰/۰۱	۳۲/۵۳ ± ۰/۰۴	۳۵/۳۲ ± ۰/۰۸	۶/۰۹ ± ۰/۵۰	۶/۰۹ ± ۰/۰۸
ناندرولون (N)	۴ ± ۰/۰۹ الف	۱۷/۵۵۱ ± ۰/۷۲ ب	۱۵/۴۴ ± ۰/۱۰ الف	۲۰/۲۳ ± ۰/۳۲ الف	۳/۲۰ ± ۰/۰۵ ج	۲/۸۹ ± ۰/۲۵ ب
تستوسترون (T)	۵ ± ۰/۹۰ الف	۱۸/۱۰ ± ۰/۵۵ ب	۱۶/۹۰ ± ۰/۵۶ الف	۲۲/۷۶ ± ۰/۱۹ الف	۲/۳۰ ± ۰/۰۶۵ ج	۳ ± ۰/۴۳ ب
ناندرولون+ورزش (N+E)	۷/۰۱ ± ۰/۰۸	۲۳/۰۳ ± ۰/۰۲	۳۰ ± ۰/۲۱ ج	۲۸/۲۴ ± ۰/۲۵ ب	۴/۴۵ ± ۰/۵۲	۳/۸۰ ± ۰/۳۰
تستوسترون+ورزش (T+E)	۸/۴۰ ± ۰/۴۳ ت	۲۳/۴۰ ± ۰/۴۱ ت	۲۹/۲۰ ± ۰/۴۳ ج	۲۷/۴۰ ± ۰/۴۳ ت	۴/۴۰ ± ۰/۰۳ ج	۴/۴۷ ± ۰/۳۰

مخفف‌ها: C: کنترل، E: ورزش، N: ناندرولون، T: تستوسترون، N+E: ناندرولون به همراه ورزش، T+E: تستوسترون به همراه ورزش.

الف: معنی‌دار با کنترل ($P < ۰/۰۰۱$).

ث: معنی‌دار با T ($P < ۰/۰۱$).

ب: معنی‌دار با کنترل ($P < ۰/۰۱$).

ج: معنی‌دار با T ($P < ۰/۰۰۱$).

پ: معنی‌دار با N ($P < ۰/۰۱$).

چ: معنی‌دار با T ($P < ۰/۰۵$).

ت: معنی‌دار با N ($P < ۰/۰۰۱$).

۳.۴. بررسی شاخص‌های بافت بیضه

در این مطالعه شاخص تمایز لوله‌ای (Tubular differentiation index: TDI)، شاخص اسپرما توژنز (Spermatogenesis index: SMI)، شاخص سلول سرتولی (Sertoli Cell Index: SEI) و شاخص میوزی (Miosis Index: MI) بررسی شد. جهت بررسی TDI، لوله‌های سمی نفروس حاوی سه لایه سلولی شمارش شد. جهت بررسی SMI، نسبت مجموع تمام لایه‌های سلول‌های شمارش شده در یک لوله به تعداد لوله‌های شمارش شده محاسبه شد. جهت بررسی SEI، نسبت سلول‌های سرتولی به سلول‌های اسپرما توگونی محاسبه شد (۱۹). جهت بررسی MI نسبت اسپرما‌های گرد به سلول‌های

در این مطالعه شاخص تمایز لوله‌ای (Tubular differentiation index: TDI)، شاخص اسپرما توژنز (Spermatogenesis index: SMI)، شاخص سلول سرتولی (Sertoli Cell Index: SEI) و شاخص میوزی (Miosis Index: MI) بررسی شد. جهت بررسی TDI، لوله‌های سمی نفروس

اسپرماتوسیت محاسبه شد (۲۰).

بین شاخص‌های بافتی مورد بررسی در گروه‌های کنترل و ورزش تفاوتی وجود نداشت.

در گروه تیمار ۱۴ روزه، شاخص‌های تمایز لوله‌ای، اسپرماتوژنز و سلول سرتولی در گروه‌های دریافت‌کننده N و T در مقایسه با

گروه کنترل کاهش معنی‌داری داشت ($P < 0.05$). شاخص میوزی هم کاهش یافت اما معنی‌دار نبود. به دنبال انجام ورزش TDI و SEI در گروه‌های T + E و N + E به ترتیب در مقایسه با گروه‌های T و N افزایش معنی‌داری یافتند ($P < 0.05$). SMI نیز افزایش یافت اما معنی‌دار نبود (جدول ۳).

جدول ۳. شاخص‌های بافت بیضه در گروه‌های تجویز کوتاه مدت تستوسترون و ناندرولون

گروه‌ها	شاخص تمایز لوله‌ای (TDI)	شاخص اسپرماتوژنز (SMI)	شاخص سلول سرتولی (SEI)	شاخص میوزی (MI)
کنترل (C)	۸۴/۱۰ ± ۰/۵۰	۸۱/۵۵ ± ۰/۲۴	۳۰/۰۸ ± ۰/۰۱	۵/۴۹ ± ۰/۴۴
ورزش (E)	۸۴/۵۴ ± ۰/۴۳۹	۸۳/۱۳ ± ۰/۷۰	۳۰/۷۲ ± ۰/۲۱	۵/۱۴ ± ۰/۲۴
ناندرولون (N)	۷۴/۴۰ ± ۰/۵۶ ^{الف}	۷۶/۱۰ ± ۰/۳۳ ^{الف}	۲۶/۴۰ ± ۰/۵۲ ^{الف}	۵/۰۲ ± ۰/۰۵
تستوسترون (T)	۷۱/۳۲ ± ۰/۷۱ ^{الف}	۷۲/۰۶ ± ۰/۲۰ ^{الف}	۲۵/۸۰ ± ۰/۱۳ ^{الف}	۴/۷۸ ± ۰/۹۰
ناندرولون+ورزش (N+E)	۸۲/۵۰ ± ۰/۵۲ ^ب	۷۸/۴۰ ± ۰/۴۹	۳۱/۲۲ ± ۰/۶۶ ^ب	۵/۰۸ ± ۰/۰۹
تستوسترون+ورزش (T+E)	۸۰/۱۲ ± ۰/۱۳ ^پ	۷۹/۵۵ ± ۰/۵۰	۳۰/۱۰ ± ۰/۳۴ ^پ	۵/۲۱ ± ۰/۳۳

مخفف‌ها: C: کنترل، E: ورزش، N: ناندرولون، T: تستوسترون، N+E: ناندرولون به همراه ورزش، T+E: تستوسترون به همراه ورزش، TDI: شاخص تمایز لوله‌ای، SMI: شاخص اسپرماتوژنز، SEI: شاخص سلول سرتولی، MI: شاخص میوزی.

الف: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.05$).

ب: معنی‌دار با N ($P < 0.05$).

پ: معنی‌دار با T ($P < 0.05$).

در گروه تیمار ۳۶ روزه، شاخص‌های تمایز لوله‌ای، سلول سرتولی، میوزی ($P < 0.05$) و اسپرماتوژنز ($P < 0.01$) در گروه‌های دریافت‌کننده N و T در مقایسه با گروه کنترل کاهش معنی‌داری

داشت. در گروه‌های N + E و T + E کلیه شاخص‌ها بجز MI در مقایسه با گروه‌های N و T افزایش معنی‌داری یافتند ($P < 0.05$) (جدول ۴).

جدول ۴. شاخص‌های بافتی در گروه‌های تجویز طولانی مدت تستوسترون و ناندرولون

گروه‌ها	شاخص تمایز لوله‌ای (TDI)	شاخص اسپرماتوژنز (SMI)	شاخص سلول سرتولی (SEI)	شاخص میوزی (MI)
کنترل (C)	۷۴/۴۰ ± ۰/۴۳	۸۳/۱۳ ± ۰/۴۳	۲۹/۲۲ ± ۰/۴۳	۷/۱۶ ± ۰/۲۲
ورزش (E)	۷۶/۱۰ ± ۰/۴۰	۸۴/۵۴ ± ۰/۰۳	۲۹/۳۲ ± ۰/۴۴	۷/۱۴ ± ۰/۲۴
ناندرولون (N)	۶۶/۱۹ ± ۰/۲۲ ^{الف}	۷۰/۳۱ ± ۰/۴۵ ^ب	۲۴/۳۰ ± ۰/۰۲ ^{الف}	۵/۸۵ ± ۰/۰۶ ^{الف}
تستوسترون (T)	۶۳/۱۵ ± ۰/۳۰ ^{الف}	۷۱/۰۶ ± ۰/۰۷ ^ب	۲۶/۱۵ ± ۰/۵۲ ^{الف}	۵/۱۹ ± ۰/۱۳ ^{الف}
ناندرولون+ورزش (N+E)	۷۰/۵۶ ± ۰/۶۳ ^ب	۷۶/۲۲ ± ۰/۵۰ ^ب	۲۸/۴۳ ± ۰/۰۹ ^ب	۶/۴۴ ± ۰/۰۹
تستوسترون+ورزش (T+E)	۷۱/۰۱ ± ۰/۰۹ ^ث	۷۷/۱۹ ± ۰/۳۲ ^ث	۲۸/۱۱ ± ۰/۳۱ ^ث	۶/۳۱ ± ۰/۲۲

مخفف‌ها: C: کنترل، E: ورزش، N: ناندرولون، T: تستوسترون، N+E: ناندرولون به همراه ورزش، T+E: تستوسترون به همراه ورزش، TDI: شاخص تمایز لوله‌ای، SMI: شاخص اسپرماتوژنز، SEI: شاخص سلول سرتولی، MI: شاخص میوزی.

الف: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.05$).

ب: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.01$).

پ: معنی‌دار با N ($P < 0.05$).

ث: معنی‌دار با T ($P < 0.05$).

۴.۴. بررسی‌های استریولوژیک

بین شاخص‌های استریولوژیک مورد بررسی در گروه‌های کنترل و ورزش تفاوتی وجود نداشت.

در گروه تیمار ۱۴ روزه، حجم کلی بافت بیضه (Total volume)

(testis: TVT) و لوله‌های سمی نفروس (Total volume seminiferous: TVS) در گروه‌های دریافت‌کننده N و T کاهش معنی‌داری یافت اما حجم بافت بینابینی (Interstitial tissue: IT) افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت ($P < 0.05$). انجام ورزش موجب افزایش معنی‌داری در حجم کلی بافت

بیضه و لوله‌های سمی نفروس در گروه‌های N+E و T+E به ترتیب در مقایسه با گروه‌های N و T داشت ($P < 0.05$). میزان بافت بینابینی هم در گروه T+E کاهش معنی‌داری در مقایسه با گروه T داشت ($P < 0.05$) (جدول ۵).

جدول ۵: شاخص‌های استریولوژیکی در گروه‌های تجویز کوتاه‌مدت تستوسترون و ناندرولون

گروه‌ها	حجم کلی بافت بیضه (IVT)	حجم کلی لوله‌های سمی نفروس (IVS)	حجم بافت بینابینی (IT)
کنترل (C)	۶۶/۴۰ ± ۰/۴۳	۸۰/۰۵ ± ۰/۰۵	۹/۴۸ ± ۰/۰۳
ورزش (E)	۶۷/۰۲ ± ۰/۵۵	۸۱/۱۰ ± ۰/۴۳	۹ ± ۰/۲۳
ناندرولون (N)	۶۳/۴۴ ± ۰/۰۴ ^{الف}	۷۴/۴۰ ± ۰/۴۳ ^{الف}	۱۰/۶۰ ± ۰/۰۷ ^{الف}
تستوسترون (T)	۶۲/۵۰ ± ۰/۵۱ ^{الف}	۷۵ ± ۰/۰۹ ^{الف}	۱۱ ± ۰/۳۵ ^{الف}
ناندرولون+ورزش (N+E)	۶۳/۳۰ ± ۰/۱۲	۸۲/۰۳ ± ۰/۹۸	۹/۸۰ ± ۰/۹۵
تستوسترون+ورزش (T+E)	۶۵ ± ۰/۳۴	۸۱/۰۹ ± ۰/۶۵	۸/۹۸ ± ۰/۲۴

مخفف‌ها: C: کنترل، E: ورزش، N: ناندرولون، T: تستوسترون، N+E: ناندرولون به همراه ورزش، T+E: تستوسترون به همراه ورزش، IVT: حجم کلی بیضه، IVS: حجم کلی لوله‌های سمی نفروس، IT: بافت بینابینی.

الف: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.05$).

ب: معنی‌دار با N ($P < 0.05$).

پ: معنی‌دار با T ($P < 0.05$).

در گروه تیمار ۳۶ روزه، حجم کلی بافت بیضه ($P < 0.01$) و لوله‌های سمی نفروس ($P < 0.05$) در گروه‌های دریافت‌کننده N و T کاهش معنی‌داری یافت اما حجم بافت بینابینی افزایش معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل داشت ($P < 0.05$). انجام ورزش موجب افزایش معنی‌داری در حجم کلی بافت بیضه ($P < 0.01$) و لوله‌های سمی نفروس ($P < 0.05$) در گروه‌های N+E و T+E به ترتیب در مقایسه با گروه‌های N و T داشت ($P < 0.05$) (جدول ۶).

جدول ۶: شاخص‌های استریولوژیکی در گروه‌های تجویز طولانی مدت تستوسترون و ناندرولون

گروه‌ها	حجم کلی بافت بیضه (IVT)	حجم کلی لوله‌های سمی نفروس (IVS)	حجم بافت بینابینی (IT)
کنترل (C)	۹۲/۳۲ ± ۰/۶۵	۷۰/۱۵ ± ۰/۳۳	۷/۶۰ ± ۰/۲۳
ورزش (E)	۹۴/۳۲ ± ۰/۵۴	۷۲/۱۰ ± ۰/۴۳	۷/۱۰ ± ۰/۰۹
ناندرولون (N)	۷۵/۴۱ ± ۰/۴۰ ^{الف}	۶۳/۱۱ ± ۰/۵۵ ^ب	۱۲/۶۰ ± ۰/۰۷۶ ^{الف}
تستوسترون (T)	۷۳/۵۵ ± ۰/۶۳ ^{الف}	۶۳/۶۵ ± ۰/۱۴ ^ب	۱۳/۱۰ ± ۰/۴۴ ^{الف}
ناندرولون+ورزش (N+E)	۹۰/۰۹ ± ۰/۷۸ ^ب	۶۸/۰۲ ± ۰/۴۳ ^ب	۱۰/۴۵ ± ۰/۹۶ ^ت
تستوسترون+ورزش (T+E)	۹۴/۲۹ ± ۰/۰۹ ^ت	۶۷/۸۹ ± ۰/۸۷ ^ج	۹/۱۹ ± ۰/۲۲ ^ت

مخفف‌ها: C: کنترل، E: ورزش، N: ناندرولون، T: تستوسترون، N+E: ناندرولون به همراه ورزش، T+E: تستوسترون به همراه ورزش، IVT: حجم کلی بیضه، IVS: حجم کلی لوله‌های سمی نفروس، IT: بافت بینابینی.

الف: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.01$).

ب: معنی‌دار با کنترل ($P < 0.05$).

پ: معنی‌دار با N ($P < 0.01$).

ت: معنی‌دار با N ($P < 0.05$).

ث: معنی‌دار با T ($P < 0.01$).

ج: معنی‌دار با T ($P < 0.05$).

۵. بحث

اثرات جانبی ناندرولون بر بیضه توسط چندین محقق مشخص شده است (۲، ۶). مصرف بدون کنترل و طولانی مدت از ناندرولون به عنوان یکی از مشتقات AAS منجر به تغییرات مرفولوژیک و بافت‌شناسی متعددی مانند کاهش حجم بیضه، کاهش طول لوله‌های سمی نفروس، از بین رفتن سلول‌های سرتولی و زایا، خالی شدن بافت بینابینی از سلول‌های لیدینگ می‌شود (۲).

در این مطالعه مشخص شد که استفاده طولانی و کوتاه‌مدت (به ویژه طولانی مدت) مصرف N و T اثرات مخربی بر بافت بیضه، پارامترهای اسپرم و شاخص‌های استریولوژی دارد. همچنین مصرف N اثرات مخرب بیشتری در مقایسه با مصرف T ایجاد کرد و انجام تمرین تناوبی با شدت بالا توانست تا حدودی عوارض ناشی از مصرف N و T را کمتر کند.

آگزرژن از تمرینات تناوبی با شدت بالا استفاده شد. مطالعه ما نشان داد که انجام HIIT می‌تواند اثرات مخرب N و T را بر پارامترهای اسپرم، بافت‌شناسی و شاخص‌های استریولوژیک بافت بیضه کاهش دهد. با توجه به این که به دنبال مصرف طولانی مدت N و T، عوارض جانبی ایجاد شده در بافت بیضه و پارامترهای اسپرم بیشتر خواهد بود از این رو مفید بودن ورزش در برگرداندن این عوارض چشمگیرتر است. نکته جالب توجه در این قسمت موثرتر بودن انجام ورزش در گروه‌های دریافت‌کننده ناندرولون در مقایسه با گروه‌های دریافت‌کننده تستوسترون بود. هر چند اختلاف معنی‌داری بین این گروه‌ها وجود نداشت. به نظر می‌رسد استفاده از ورزش جهت بازگرداندن وضعیت نرمال بافت بیضه و پارامترهای اسپرم به دنبال تزیق ناندرولون مفیدتر است. البته این موضوع نیاز به بررسی‌های بیشتر و دقیق‌تر در سطح مولکولی دارد. چاقی و افزایش توده بدنی ارتباط منفی با پارامترهای اسپرم دارد (۲۵) و مردانی که از نظر فیزیکی فعال هستند درصد اسپرم‌های متحرک بیشتری دارند (۲۶). انجام ورزش ارادی می‌تواند عوارض ناشی از هایپوتیروئیدی در بافت بیضه را نیز کاهش دهد (۲۷). انجام حرکات ورزشی با توجه به مدت زمان و شدت انجام حرکات ورزشی منجر به تغییر در سطح تستوسترون خون می‌شود. Osvath و همکاران (۲۰۲۰) نشان دادند در رت‌هایی که ۲۵ دقیقه، ۵ روز به مدت ۳ هفته ورزش شنا انجام دادند، رادیکال‌های آزاد تولید شده توسط ایزوپروترنل کاهش یافت و کیفیت مایع سمن در آن‌ها افزایش پیدا کرد (۲۸). در حالی که Shokri و همکاران (۲۰۱۴) نشان دادند دوییدن ۵۰ دقیقه، ۵ روز و به مدت ۱۰ هفته منجر به کاهش پارامترهای اسپرم می‌شود (۳). انجام حرکات با شدت خیلی زیاد منجر به کاهش جریان خون بیضه شده و تولید تستوسترون را کاهش می‌دهد. میزان تستوسترون در ورزشکاران استقامتی ۸۵-۶۰ درصد میزان نرمال است (۲۹). مطالعه Sretenovic و همکاران در سال ۲۰۲۱ نشان داد استفاده از ناندرولون (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم در هفته) به تنهایی و یا همراه با ورزش منجر به کاهش قطر لوله‌های سمی نفروس و همچنین کاهش سطح آنزیم سوپراکسید دیسموتاز می‌شود. در این مطالعه، نوع ورزش مورد استفاده شنا بود که منجر به پراکسیداسیون لیپیدهای غشا و متعاقباً افزایش سطح MDA گردید (۳۰). در حالی که در مطالعه حاضر از HIIT استفاده شد و با انجام ورزش در زمان‌های کوتاه و تناوب‌های بیشتر اثرات مخرب مصرف N و T کاهش یافت. Parastesh و همکاران نشان دادند HIIT با کاهش سطح MDA و افزایش سطح آنتی‌اکسیدان تام می‌تواند اثرات مخرب دیابت بر بافت بیضه را کاهش دهد (۱۴). تمرین تناوبی با شدت بالا همچنین باعث کاهش سطح MDA، افزایش میزان آنتی‌اکسیدان تام و گلوکاتایون پراکسیداز در بافت کبد موش‌های دیابتی شده و اثری معادل با مصرف کورکومین داشت (۳۰). انجام ورزش HIIT منجر به بهبود ضعف عضلانی و خستگی در موش‌های پیر نیز می‌شود (۳۱). با توجه به این که تجویز تستوسترون و ناندرولون‌های ممکن است جهت بهبود شرایط برخی بیماران مانند افزایش توده چربی و

مطالعه ما نشان داد به دنبال مصرف کوتاه‌مدت و طولانی مدت ناندرولون، شاخص‌های استریولوژیک، پارامترهای اسپرم، تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی و لیدینگ کاهش می‌یابد. علاوه بر این، به دنبال مصرف طولانی مدت N، تعداد سلول‌های سرتولی، اسپرماتوسیت، اسپرم‌های دراز و گرد نیز کاهش می‌یابد. ناندرولون می‌تواند سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی مانند گلوکاتایون پراکسیداز، گلوکاتایون ترانسفراز و سوپراکسید دیسموتاز را کاهش دهد و با کاهش میزان تستوسترون داخل بیضه منجر به جدا شدن سلول‌های زایا از اپی‌تلیوم لوله‌های سمی نفروس و شروع آپوپتوز شود، که متعاقباً کاهش وزن بیضه را به دنبال خواهد داشت. آسیب به DNA، افزایش بیان ژن‌های دخیل در آپوپتوز، کاسپاز ۳، HSP-70 [2]، ICAM-1، TNF- α و MMP-9 از دیگر عوارض مصرف ناندرولون محسوب می‌شود (۲۱). تقسیم سلول‌های اسپرماتوسیت در حیواناتی که ژن HSP-70 در آن‌ها خاموش شده است قادر به ادامه تقسیمات میوزی نیستند (۲). همچنین استفاده از دوز بالای ناندرولون در موش‌های نابالغ به‌ویژه در طولانی مدت منجر به کاهش تعداد سلول‌های سرتولی، لیدینگ، قطر لوله‌های سمی نفروس و غلظت تستوسترون می‌شود (۱۲).

مطالعه حاضر نشان داد مصرف طولانی و کوتاه‌مدت تستوسترون باعث کاهش پارامترهای اسپرم (تحرک در استفاده کوتاه‌مدت کاهش نمی‌یابد)، شاخص‌های استریولوژیک (شاخص میوزی فقط به دنبال مصرف طولانی مدت T کاهش یافت) و کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی و لیدینگ می‌شود. اما در مصرف طولانی مدت کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، سرتولی، لیدینگ، اسپرماتیدهای دراز و گرد رخ می‌دهد. استفاده از تستوسترون به دلیل فیدبک منفی که بر روی محور هیپوتالاموس-هیپوفیزی-گنادی دارد همانند شمشیر دو لبه عمل می‌کند (۲۲). استفاده درمانی از تستوسترون در افراد مسن مبتلا به نارسایی مزمن قلبی می‌تواند اثرات مثبتی بر کارکرد قلب داشته باشد (۱). همچنین در افراد مسن و یا هیپوگنادیسم که میزان تستوسترون در آن‌ها کاهش می‌یابد، جهت جلوگیری از عوارض ناشی از آن مانند کاهش لیپید، انرژی، قدرت عضلانی و تراکم استخوانی از تستوسترون استفاده می‌شود. اما با توجه به عوارض جانبی این درمان، این افراد در حین درمان باید تحت نظر باشند (۲۳). استفاده از تستوسترون آگزرژن ساخت و ترشح گنادوتروپین‌هایی که برای تولید و ساخت تستوسترون آندوژن لازم است را کاهش می‌دهد. میزان تستوسترون درون بیضه ۱۰۰ برابر بیشتر از تستوسترون در حال گردش است که این مقدار به صورت موضعی برای اسپرماتوژن ضروری است. از این رو کاهش گنادوتروپین‌ها منجر به کاهش تستوسترون در گردش و داخل بیضه شده و اسپرماتوژن را مختل می‌کند. هر چند قطع مصرف تستوسترون آگزرژن می‌تواند اختلالات ایجاد شده را برگرداند، اما این امر حداقل به شش ماه زمان نیاز دارد (۲۴).

در این مطالعه جهت کاهش عوارض استفاده از آندروژن‌های

تاییدیه: IR.ARAKMU.REC.1398.046. همه رویه‌ها مطابق با دستورالعمل‌های ARRIVE (تحقیق حیوانات: گزارش‌دهی در آزمایش‌های داخل بدن) انجام شد.

حمایت مالی / معنوی:

این مطالعه با کمک مالی ۳۳۰۵ از سوی دانشگاه علوم پزشکی اراک حمایت شد.

References

- Caminiti G, Volterrani M, Iellamo F, Marazzi G, Massaro R, Miceli M, et al. Effect of long-acting testosterone treatment on functional exercise capacity, skeletal muscle performance, insulin resistance, and baroreflex sensitivity in elderly patients with chronic heart failure a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(10):919-27. [PubMed ID:19712802]. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2009.04.078>.
- Mohamed HM, Mohamed MA. Effect of different doses of nandrolone decanoate on lipid peroxidation, DNA fragmentation, sperm abnormality and histopathology of testes of male Wister rats. *Exp Toxicol Pathol*. 2015;67(1):1-11. [PubMed ID:25440442]. <https://doi.org/10.1016/j.etp.2014.09.003>.
- Shokri S, Hemadi M, Bayat G, Bahmanzadeh M, Jafari-Anarkooli I, Mashkani B. Combination of running exercise and high dose of anabolic androgenic steroid, nandrolone decanoate, increases protamine deficiency and DNA damage in rat spermatozoa. *Andrologia*. 2014;46(2):184-90. [PubMed ID:23289947]. <https://doi.org/10.1111/and.12061>.
- Patane FG, Liberto A, Maria Maglitter AN, Malandrino P, Esposito M, Amico F, et al. Nandrolone Decanoate: Use, Abuse and Side Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2020;56(11). [PubMed ID:33187340]. [PubMed Central ID:PMC7696474]. <https://doi.org/10.3390/medicina56110606>.
- Handelsman DJ. Androgen Misuse and Abuse. *Endocr Rev*. 2021;42(4):457-501. [PubMed ID:33484556]. <https://doi.org/10.1210/endo/bnab001>.
- Noorafshan A, Karbalay-Doust S, Ardekani FM. High doses of nandrolone decanoate reduce volume of testis and length of seminiferous tubules in rats. *APMIS*. 2005;113(2):122-5. [PubMed ID:15723686]. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2005.apm1130205.x>.
- Chung T, Kelleher S, Liu PY, Conway AJ, Kritharides L, Handelsman DJ. Effects of testosterone and nandrolone on cardiac function: a randomized, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007;66(2):235-45. [PubMed ID:17223994]. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02715.x>.
- Agarwal M, Naghi J, Philip K, Phan A, Willix RD, Schwarz ER. Growth hormone and testosterone in heart failure therapy. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(11):1835-44.

افزایش وزن در بیماران مبتلا به HIV استفاده شود (۳۲)، به نظر می‌رسد مصرف این داروها، همزمان با انجام حرکات ورزشی مناسب می‌تواند از اثرات مخرب این آندروژن‌ها در سایر ارگان‌ها جلوگیری کند.

۱.۵. نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج حاصل از این مطالعه، مشخص شد استفاده کوتاه و طولانی مدت از ناندرولون و تستوسترون هر دو اثرات مخرب بر بافت بیضه دارند. اما اثرات مخرب ناندرولون حتی در کوتاه مدت هم شدیدتر از تستوسترون است. از این رو با توجه به استفاده از این داروها در درمان بیماری‌ها به نظر می‌رسد انجام برنامه ورزشی مناسب می‌تواند در کاهش اثرات جانبی این مواد بر دستگاه تولید مثل مردان موثر باشد و عوارض مخرب این داروها را بر پارامترهای اسپرم، ساختار بافتی و استریولوژی بیضه کاهش دهد.

۲.۵. محدودیت‌ها

در این مطالعه صرفاً بررسی‌های بافت‌شناسی و بررسی پارامترهای اسپرم صورت گرفت و با توجه به حجم مطالعه بررسی‌های مولکولی بررسی نشد. همچنین این مطالعه صرفاً در نمونه‌های حیوانی صورت گرفته است و به دلیل عوارض مصرف این داروها امکان بررسی در نمونه انسانی وجود نداشت.

تشکر و قدردانی:

مطالعه حاضر بر اساس طرح تحقیقاتی مورد مطالعه حاضر بر اساس طرح تحقیقاتی مصوب معاونت فناوری و تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی اراک انجام شده است. از همه افرادی که ما را در این راه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

مشارکت نویسندگان:

مفهوم و طرح مطالعه: م. ب.؛ کسب اطلاعات: ف. س. و ن. خ.؛ تجزیه و تحلیل و تفسیر داده‌ها: ن. خ.؛ پیش نویس نسخه خطی: ف. س. و ن. خ.؛ بازبینی انتقادی نسخه خطی برای محتوای فکری مهم: م. ب.

تضاد منافع:

نویسندگان هیچ گونه تضاد منافع را اعلام نمی‌کنند.

بازبایی داده‌ها:

داده‌ها در صورت درخواست برای خوانندگان آشکارا در دسترس است.

کد اخلاق:

در این تحقیق دستورالعمل‌های شورای ملی تحقیقات رعایت شد. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک با این روش تحقیق و مراقبت از حیوانات موافقت کرد (شناسه

- [PubMed ID:20486829]. <https://doi.org/10.1517/14656566.2010.485615>.
9. Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2010;**365**(1546):1557-69. [PubMed ID:20403869]. [PubMed Central ID:PMC2871922]. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0258>.
 10. Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, McKenzie LG, Dahm P, Ercan-Fang N, et al. Efficacy and Safety of Testosterone Treatment in Men: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2020;**172**(2):105-18. [PubMed ID:31905375]. <https://doi.org/10.7326/M19-0830>.
 11. Linhares BL, Miranda EP, Cintra AR, Reges R, Torres LO. Use, Misuse and Abuse of Testosterone and Other Androgens. *Sexual Med Rev.* 2022;**10**(4):583-95. <https://doi.org/10.1016/j.sxmr.2021.10.002>.
 12. Jannatifar R, Shokri S, Farrokhi A, Nejatbakhsh R. Effect of supraphysiological dose of Nandrolone Decanoate on the testis and testosterone concentration in mature and immature male rats: A time course study. *Int J Reprod Biomed.* 2015;**13**(12):779-86. [PubMed ID:27141538]. [PubMed Central ID:PMC4827511].
 13. Choobineh H, Sadighi Gilani MA, Pasalar P, Jahanzad I, Ghorbani R, Hassanzadeh G. The Effects of Testosterone on Oxidative Stress Markers in Mice with Spinal Cord Injuries. *Int J Fertility Sterility.* 2016;**10**(1):87-93. <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4773>.
 14. Parastesh M, Yousefvand Z, Moghadasi S. [Comparison of the effect of moderate-intensity interval training (MICT) and high-intensity interval training (HIIT) on testicular structure, serum level of malondialdehyde and total antioxidant capacity of male diabetic rats]. *Daneshvar Med.* 2020;**27**(2):27-40. Persian. <https://doi.org/10.22070/27.141.27>.
 15. Soleimani MZ, Jalali Mashayekhi F, Mousavi Hasanzade M, Baazm M. Alteration in CatSper1 and 2 genes expression, sperm parameters and testis histology in varicocele rats. *Int J Reprod Biomed.* 2018;**16**(3):183-90. [PubMed ID:29766149]. [PubMed Central ID:PMC5944440].
 16. Hemati U, Moshajari M, Jalali Mashayekhi F, Bayat M, Moslemi A, Baazm M. The effect of curcumin on NRF2/Keap1 signalling pathway in the epididymis of mouse experimental cryptorchidism. *Andrologia.* 2022;**54**(10):e14532. [PubMed ID:35882440]. <https://doi.org/10.1111/and.14532>.
 17. Sadeghzadeh F, Mehranjani MS, Mahmoodi M. Vitamin C ameliorates the adverse effects of dexamethasone on sperm motility, testosterone level, and spermatogenesis indexes in mice. *Hum Exp Toxicol.* 2019;**38**(4):409-18. [PubMed ID:30526067]. <https://doi.org/10.1177/0960327118816137>.
 18. Sameni HR, Haghighi S, TabriziAmjad M. [Protective effects of vitamin E on cyclosporineA-induced toxicity in rat testis]. *koomesh.* 2011;**12**(4):e152476. Persian.
 19. Stelletta C, Juyena NS, Ponce Salazar D, Ruiz J, Gutierrez G. Testicular cytology of alpaca: comparison between impressed and smeared slides. *Anim Reprod Sci.* 2011;**125**(1-4):133-7. [PubMed ID:21493020]. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2011.03.005>.
 20. Kheirandish R, Azizi S, Abshenas J, Adabi A. Green Tea Protects Testes against Atrazine-induced Toxicity in Rat. *Iran J Toxicol.* 2017;**11**(4):27-31. <https://doi.org/10.29252/arakmu.11.4.27>.
 21. Ahmed MA. Amelioration of nandrolone decanoate-induced testicular and sperm toxicity in rats by taurine: effects on steroidogenesis, redox and inflammatory cascades, and intrinsic apoptotic pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2015;**282**(3):285-96. [PubMed ID:25542992]. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.12.007>.
 22. Khodamoradi K, Khosravizadeh Z, Parmar M, Kuchakulla M, Ramasamy R, Arora H. Exogenous testosterone replacement therapy versus raising endogenous testosterone levels: current and future prospects. *F S Rev.* 2021;**2**(1):32-42. [PubMed ID:33615283]. [PubMed Central ID:PMC7894643]. <https://doi.org/10.1016/j.xfnr.2020.11.001>.
 23. Snyder PJ. Effects of age on testicular function and consequences of testosterone treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;**86**(6):2369-72. [PubMed ID:11397825]. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.6.7602>.
 24. Drobnis EZ, Nangia AK. Exogenous Androgens and Male Reproduction. *Adv Exp Med Biol.* 2017;**1034**:25-8. [PubMed ID:29256124]. https://doi.org/10.1007/978-3-319-69535-8_4.
 25. Hammiche F, Laven JS, Twigt JM, Boellaard WP, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Body mass index and central adiposity are associated with sperm quality in men of subfertile couples. *Hum Reprod.* 2012;**27**(8):2365-72. [PubMed ID:22693175]. <https://doi.org/10.1093/humrep/des177>.
 26. Belladelli F, Basran S, Eisenberg ML. Male Fertility and Physical Exercise. *World J Mens Health.* 2023;**41**(3):482-8. [PubMed ID:36649927]. [PubMed Central ID:PMC10307666]. <https://doi.org/10.5534/wjmh.220199>.
 27. Amirsadat J, Safari M, Vafaei AA, Yousefi B, Rashidy Pour AL, Sameni HR. [Effects of voluntary exercise on testicular histopathological changes in the offspring of hypothyroid rats]. *koomesh.* 2018;**20**(3):e152996. Persian.
 28. Osvath P, Szucs M, Borzsei D, Szabo R, Lesi ZN, Turcsan Z, et al. Andrological Aspects of Exercise: Moderate Swimming Protects against Isoproterenol Induced Testis and Semen Abnormalities in Rats. *Antioxidants (Basel).* 2022;**11**(3). [PubMed ID:35326087]. [PubMed Central ID:PMC8944432]. <https://doi.org/10.3390/antiox11030436>.
 29. Hackney AC, Anderson T, Dobridge J. Exercise and Male Hypogonadism: Testosterone, the Hypothalamic-Pituitary-Testicular Axis, and Exercise Training. In:

- Winters SJ, Huhtaniemi IT, editors. *Male Hypogonadism: Basic, Clinical and Therapeutic Principles*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 257-80.
30. Sretenovic J, Joksimovic Jovic J, Srejovic I, Zivkovic V, Mihajlovic K, Labudovic-Borovic M, et al. Morphometric analysis and redox state of the testicles in nandrolone decanoate and swimming treated adult male rats. *Basic Clin Androl*. 2021;31(1):17. [PubMed ID:34261436]. [PubMed Central ID:PMC8281612]. <https://doi.org/10.1186/s12610-021-00134-8>.
31. Seldeen KL, Lasky G, Leiker MM, Pang M, Personius KE, Troen BR. High Intensity Interval Training Improves Physical Performance and Frailty in Aged Mice. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(4):429-37. [PubMed ID:28633487]. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx120>.
32. Gold J, Batterham MJ, Rekers H, Harms MK, Geurts TB, Helmyr PM, et al. Effects of nandrolone decanoate compared with placebo or testosterone on HIV-associated wasting. *HIV Med*. 2006;7(3):146-55. [PubMed ID:16494628]. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2006.00358.x>.

Research Article

Comparison of the Effects of Testosterone and Nandrolone Decanoate Combined with Exercise on Sperm Parameters and Testicular Tissue of Rats

Nasrin Kheradmand¹, Fatemeh Salimabad², Maryam Baazm^{3,*}

¹Department of Basic Sciences, Malayer University, Malayer, Iran

²Students Research Committee, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

³Department of Anatomy, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran

Corresponding Affiliation: Department of Anatomy, School of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran. Email: dr.baazm@arakmu.ac.ir

Received 13/07/2024; Accepted 01/09/2024

Abstract

Background: Anabolic androgenic steroids (AAS), such as nandrolone (N), are commonly used in medicine to maximize anabolic effects while minimizing androgenic effects. On the other hand, illicit use of anabolic androgenic steroids is prevalent among adolescents and bodybuilders because of their anabolic properties and their capacity to increase tolerance to exercise. Exogenous testosterone (T) adversely affects spermatogenesis in fertile men, but discontinuation generally leads to recovery.

Objectives: This study investigated the impact of short- and long-term administration of testosterone and nandrolone on testis histopathology and sperm parameters following exercise.

Methods: The study consisted of two components: Short-term and long-term administration of T and ND. Thirty-six male NMRI mice were used for each component. Animals were divided into six groups: Control, exercise (E), N (10 mg/kg), T (0.1 mg/kg), N + E, and T + E. The high-intensity interval training was used. The injection of N and T continued for 14 days for the short-term component and 36 days for the long-term component. Sperm parameters, testis histology, and stereological study were analyzed.

Results: There were no differences between the control and exercise groups. Short-term and long-term treatment with N and T significantly reduced sperm quality ($P < 0.05$). Both short-term and long-term administration of N and T had deleterious effects on testicular histology and stereological indices ($P < 0.05$). Exercise was found to improve sperm parameters and testicular histopathology in both groups ($P < 0.05$).

Conclusion: Nandrolone demonstrated more detrimental effects on testicular tissue compared to testosterone. However, the harmful effects of anabolic androgens on testicular tissue can be mitigated by exercise. These findings shed light on the potential impact of testosterone and nandrolone administration on male reproductive health and the potential benefits of exercise in counteracting their adverse effects.

Keywords: Testosterone, Nandrolone Decanoate, Testis, Exercise, Spermatozoa