The effect of *Urtica dioica* in combination with endurance training on testicular spermatogenic factors in streptozotocin-induced diabetic rats

Fatemeh Malakoutinia[1], Masoud Rahmati[1*], Rahim Mirnasouri[1], Leila Zarei[2]

1. Department of Physical Education and Sport Sciences, Faculty of Literature and Human Sciences, Lorestan University, Lorestan, Iran
2. Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Lorestan University of Medical Sciences, Khorramabad, Iran

*** Corresponding author e-mail: RAHMATI.MAS@lu.ac.ir**

Abstract

Background and Objective: Today, diabetes is a major health problem with an increasing prevalence in men. It has been stated that high glucose leads to increased oxidative stress and apoptosis in testicular cells and causes testicular cell death and infertility. This study was conducted to investigate and determine the effect of nettle hydroalcoholic extract and endurance exercises on testicular tissue and spermatogenesis factors in streptozotocin (STZ)-diabetic male rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 albino rats weighing 200-220 grams were randomly divided into 5 groups: control-healthy (HC), nettle-diabetes (DG), exercise-diabetes (DT, nettle-exercise), diabetes (DTG), and control diabetes (DC). Endurance training was performed for 6 weeks according to the protocol. At the same time, rats of DG and DTG groups received nettle hydroalcoholic extract at a dose of 45 mg per kg of body weight. After 6 weeks, the testes were removed and stained with H&E technique.

Results: In the DTG and the DG groups, both spermatogenesis index (SI) and repopulation index (RI) were higher compared to the DT group and were close to the results of the healthy control group. Also, the histopathology of the testis in these two groups showed a higher improvement compared to the DT group and similar results were obtained with the results of the HC group.

Conclusion: The present study showed that diabetes has destructive effects on spermatogenesis and testicular tissue and administration of nettle and endurance exercises together can protect spermatogenic cells in seminiferous tubules from the harmful effects of diabetes by improving SI and RI percentages.

Keywords: Nettle, Endurance training, Rat, Diabetes, Testis

Received: Jun 08, 2023 **Revised:** Dec 12, 2023 **Accepted:** Dec 23, 2023

How to cite this article: Malakoutinia F, Rahmati M, Mirnasouri R, Zarei L. The effect of Urtica dioica in combination with endurance training on testicular spermatogenic factors in streptozotocin-induced diabetic rats. Daneshvar Medicine 2024; 31(5):1-11. doi: 10.22070/daneshmed.2024.17830.1358

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

دانشور پزشکی: نشریه پژوهشی پایه و بالینی/دوره سی و یکم /آذر و دی ۱۴۰۲/ ۱۱-۱

تأثیر گزنه همراه با تمرین استقامتی بر شاخص‌های اسپرماتوژنز در بیضه موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی‌شده توسط استرپتوزوتوسین

فاطمه ملکوتی نیا[1]، مسعود رحمتی[1]*، رحیم میرنصوری[1]، لیلا زارعی[2]

۱. گروه علوم ورزشی، دانشکده ادبیات و علوم انسانی، دانشگاه لرستان، لرستان، ایران
۲. گروه علوم تشریحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران

*نویسنده مسئول: مسعود رحمتی **Email:** RAHMATI.MAS@lu.ac.ir

چکیده

مقدمه و هدف: امروزه دیابت یک مشکل بهداشتی بزرگ با شیوع فزاینده در مردان است. بیان شده است که گلوکز بالا منجر به افزایش استرس اکسیداتیو و آپوپتوز در سلول‌های بیضه می‌شود و باعث مرگ سلول‌های بیضه و ناباروری نیز می‌شود. این مطالعه به بررسی و تعیین اثر عصاره هیدروالکلی گزنه و تمرینات استقامتی بر ضرایب اسپرماتوژنز در موش‌های سفید بزرگ نر دیابتی‌شده توسط STZ انجام شد.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی، ٤٠ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی با وزن ۲۰۰-۲۲۰ گرم به‌صورت تصادفی به ٥ گروه کنترل-سالم (HC)، گزنه-دیابت (DG)، تمرین-دیابت (DT)، گزنه-تمرین-دیابت ((DTG) و کنترل-دیابت (DC) تقسیم شدند. تمرین استقامتی در ٦ هفته طبق پروتکل اجرا شد. به‌طور هم‌زمان، موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی گروه‌های DG و DTG عصاره هیدروالکلی گزنه را به میزان ٤٥ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. بعد از ٦ هفته بیضه‌ها برداشته و با تکنیک H & E رنگ‌آمیزی شدند.

نتایج: در گروه DTG و گروه DG، هر دو شاخص SI (spermatogenesis index) و RI (repopulation index) در مقایسه با گروه DT بالاتر بود و به نتایج گروه HC نزدیک بود. همچنین بررسی‌های حاصل از هیستوپاتولوژی بیضه در این دو گروه بهبود بالاتری در مقایسه با گروه DT نشان دادند و نتایج مشابهی با نتایج گروه HC به‌دست آمد.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که دیابت اثرات مخربی بر اسپرماتوژنز و بافت بیضه دارد و تجویز گزنه و تمرینات استقامتی همراه با یکدیگر می‌تواند با بهبود درصد SI و RI، سلول‌های اسپرماتوژنیک در لوله‌های سمی‌نیفر را از اثرات مضر دیابت محافظت کند.

واژه های کلیدی: گزنه، تمرین استقامتی، موش سفید بزرگ آزمایشگاهی، دیابت، بیضه

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۱۸
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۰۹/۲۱
پذیرش: ۱۴۰۲/۱۰/۰۲

مقدمه

دیابت ملیتوس (*Diabetes mellitus*) شایع‌ترین اختلال متابولیک غدد درون‌ریز مزمن است (۱). امروزه عوارض دیابت به دلیل افزایش تعداد بیماران به یک موضوع تحقیقاتی حیاتی تبدیل شده است (۱). علت اصلی دیابت از دست‌دادن توده سلولی بتا در پانکراس است که عدم حساسیت و کمبود انسولین را تهدید می‌کند (۲). انسولین، به‌عنوان یک تنظیم‌کننده حیاتی هموستاز گلوکز، ارتباط نزدیکی با تنظیم هیپرگلیسمی و بروز دیابت دارد (۳). به‌عبارت‌دیگر، تظاهرات بالینی اولیه دیابت، گلوکز بالای غیرقابل کنترل است (۳). تعداد زیادی از مطالعات پیشین نشان داده‌اند که تغییر هموستاز گلوکز باعث آسیب به بافت‌ها و اندام‌های متعدد می‌شود و عوارض دیابت را برمی‌انگیزاند (٤). دیابت باعث عوارض عملکردی و ساختاری در اندام‌های مختلف مانند بیضه، پانکراس و مغز می‌شود (٥). دیابت می‌تواند عملکرد بیضه را هم در انسان و هم در حیوانات مختل کند (٦). اختلال عملکرد جنسی اغلب با دیابت در مردان و حیوانات آزمایشی همراه بوده و پذیرفته شده است که ناباروری(*Infertility*) یک عارضه شایع در مردان مبتلا به دیابت است (۷). دیابت همچنین باعث اختلال در تولید اسپرم و کاهش تعداد اسپرم، تحرک اسپرم، حجم مایع منی و سطح تستوسترون می‌شود. ازآنجایی‌که متابولیسم گلوکز و تولید لاکتات (منبع انرژی ترجیحی برای سلول‌های زاینده) در سیتوپلاسم سلول‌های سرتولی رخ می‌دهد، در این راستا، آسیب‌های میکروواسکولار بافت بیضه به دنبال هیپرگلیسمی دیابتی می‌تواند انتقال گلوکز را تغییر داده و متعاقباً به تغییرات ساختاری و عملکردی اسپرماتوژنز ناشی از تغییر تغذیه سلولی منجر شود (۷).

پاتوژنز دیابت نوع یک به‌طور معمول شامل مکانیسم‌های متعددی است که در میان آنها استرس اکسیداتیو و التهاب نقش مهمی در آسیب بیضه ایفا می‌کنند (۸). ازآنجایی‌که مطالعات نشان داده‌اند که استرس اکسیداتیو در دیابت افزایش می‌یابد، برخی از محققان پارامترهای مربوط به استرس اکسیداتیو را در سیستم تولیدمثل موش‌های دیابتی مطالعه کرده‌اند. مطالعات اخیر نشان داده شده است که ازآنجایی‌که انرژی مورد نیاز برای توسعه اسپرم در نزدیکی سد خونی بیضه عمدتاً از طریق مصرف لاکتات برآورده می‌شود (درحالی‌که اسپرم‌های بالغ به کربوهیدرات‌ها متکی هستند)، آسیب احتمالی به میتوکندری بیضه ناشی از استرس اکسیداتیو می‌تواند باعث کاهش سطح انرژی موجود برای رشد اسپرم و به‌این‌ترتیب، ممکن است مسئول اختلال گزارش‌شده در عملکرد بیضه در دیابت باشد (۸). علاوه‌براین، سایر نویسندگان مشاهده کردند که غلظت و تحرک اسپرم در موش‌های تحت درمان با *STZ* کاهش یافته است و پیشنهاد کردند که ممکن است به دلیل تأثیر هیپرگلیسمی شدید در مراحل پایانی بلوغ اسپرم، احتمالاً از طریق افزایش رادیکال‌های آزاد باشد (۹). پیامدهای چنین استرس اکسیداتیو می‌تواند شامل از دست‌دادن تحرک به دلیل تغییرات در غشای اسپرم، به‌ویژه پراکسیداسیون لیپیدی، القای آسیب *DNA* در هسته اسپرم و خطا در اسپرم‌زایی که بر پتانسیل لقاح تأثیر می‌گذارد، باشد (۹).

اگرچه مقادیر کم رادیکال‌های آزاد برای اسپرم‌زایی و بلوغ اسپرم ضروری است، بیضه‌ها در مقایسه با سایر بافت‌ها در این گونه‌ها بسیار مستعد افزایش هستند (۱۰). مطالعات نشان داده‌اند که سلول‌های اسپرم پستانداران حاوی سطوح بالایی از لیپیدها و اسیدهای چرب غیراشباع هستند (۱۰). در حالت دیابتی، گلیکوزیلاسیون پروتئین و اتواکسیداسیون گلوکز می‌تواند باعث پراکسیداسیون لیپیدی (*LPO*) شود که بیشتر منجر به تشکیل رادیکال‌های آزاد می‌شود. رادیکال‌های آزاد در این حالت ممکن است نقش مهمی در آسیب *DNA*، گلیکوزیلاسیون، واکنش‌های اصلاح پروتئین و اصلاح اکسیداتیو لیپید ایفا کنند که به‌نوبه خود منجر به ناهنجاری‌های اسپرم می‌شود (۱۰). بیان بیش‌ازحد سیتوکین‌های التهابی می‌تواند به‌طور قابل توجهی سنتز تستوسترون را سرکوب کند، سنتز *DNA* میوز را در اکثر اسپرماتوسیت‌ها تغییر دهد و بر تمایز اسپرماتوگونی تأثیر بگذارد (۱۱). همچنین می‌تواند منجر به اختلال عملکرد غدد جنسی، به‌ویژه پتانسیل استروئیدزایی سلول‌های لیدیگ شود (۱۲). همچنین، نقش التهاب در آسیب بیضه را نباید نادیده گرفت. نتایج مطالعات پیشین نشان می‌دهد که دیابت با افزایش بیان *NF-kB* که فعالیت‌های سیتوکین‌های

التهابی مانند *IL-6*، *TNF-α* و *IL-1β* را برای ارتقای پاسخ‌های التهابی ایجاد می‌کند، واسطه آسیب بیضه‌ها می‌شود (۱۳).

بسیاری از داروهای مورد استفاده در درمان عوارض دیابت روزبه‌روز در حال گسترش هستند، اما عوارض جانبی آن نیز به همان نسبت افزایش می‌یابد (١٤). ازاین‌رو، ایجاد یک عامل مؤثر با عوارض جانبی کم ضروری است. گزنه(*Nettle*) با سابقه طولانی استفاده در طب گیاهی، کاربردهای درمانی زیادی دارد (١٥). گزنه دارای فعالیت آنتی‌اکسیدانی، خواص ضدآندروژنیک، ضدالتهابی، ضددیابت و اثرات ضدمیکروبی است (١٦). گزنه دارای اثر ضدتکثیری بر روی سلول‌های اپی‌تلیال پروستات است که ممکن است به دلیل خاصیت آنتی‌آندروژنی آن باشد (١٦). گزنه در درمان هایپرپلازی پروستات، آرتریت روماتوئید، فشارخون بالا و آلرژیک استفاده می‌شود (١٦). نشان داده شده است که عصاره‌های فیتوشیمیایی گزنه فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی قوی و ضدتکثیری از خود نشان می‌دهند. همچنین، پیشنهاد شده است که اثرات افزایشی و هم‌افزایی فیتوکمیکال‌های موجود در گزنه مسئول این فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی قوی است (١٦).

به‌خوبی ثابت شده است که فعالیت‌های ورزشی (*Exercise training*) سطح سلامتی را افزایش می‌دهد (۱۷). در مورد نقش فعالیت ورزشی در تولیدمثل گزارش شده است که افراد فعال بدنی دارای درصد بالاتر قابل ملاحظه‌ای از اسپرم‌های متحرک و اسپرم‌های دست‌نخورده با مورفولوژی طبیعی در مقایسه با افراد گروه کنترل غیرفعال هستند (۱۷). گزارش شده است که مردانی که تمرینات ورزشی متوسط تا شدید انجام دادند، ٤٣ درصد غلظت اسپرم بالاتری را در میان جمعیت مردان با مشکلات ناباروری کامل و یا موقت نشان دادند (۱۷). به همین ترتیب، مطالعات مدل حیوانی نشان داده است که تمرین ورزشی به‌طور قابل توجهی وضعیت آنتی‌اکسیدانی بافت‌های مختلف را تنظیم می‌کند و گونه‌های فعال اکسیژن (*Reactive Oxygen Species*) را کاهش می‌دهد (۱۸). به‌علاوه، تمرین ورزشی با شدت متوسط، آسیب *DNA* اسپرم، آتروفی بیضه و التهاب مربوط به افزایش سن را در مقایسه با حیواناتی که ورزش نمی‌کنند، نیز کاهش می‌دهد (۱۸). برخلاف این یافته‌ها، گزارش‌های مخالفی وجود دارد که نشان‌دهنده تأثیر نامطلوب احتمالی تمرین‌های ورزشی شدید بر سیستم تناسلی مردان است. به‌عنوان مثال، نشان داده شده است که تمرینات ورزشی فشرده طولانی‌مدت، با تأثیر منفی بر تعادل هورمونی در مردان، بر سیستم‌های فیزیولوژیکی به‌ویژه سیستم تولیدمثل و پتانسیل باروری تأثیر منفی می‌گذارد (۱۹). این نوع تمرینات ورزشی در شرایط طولانی‌مدت منجر به آتروفی سلول‌های ژرمینال و بیضه می‌شود، اسپرم‌زایی را سرکوب می‌کند و مورفولوژی و تحرک غیرطبیعی اسپرم را افزایش و تنظیم می‌کند (۱۹). با وجود مطالعات ضدونقیض در این زمینه، تأثیر فعالیت ورزشی بر عملکرد بیضه به‌طور دقیق هنوز مشخص نشده است.

به‌طور خلاصه، مطالعات نشان داده‌اند که احتمالاً استفاده از تمرینات ورزشی و داروهای گیاهی از جمله گزنه عوارض جانبی کمی داشته و روی عملکرد بیضه تأثیر زیادی داشته است. بااین‌حال، به دانش ما، تاکنون هیچ مقاله‌ای در مورد تأثیر گزنه و تمرینات استقامتی بر بافت بیضه در دیابت گزارش نشده است؛ بنابراین، این مطالعه با هدف بررسی اثر عصاره هیدروالکلی گزنه و تمرینات استقامتی، به‌تنهایی یا با یکدیگر، بر بافت بیضه موش سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی ناشی از *STZ* انجام شد.

مواد و روش‌ها

موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نژاد ویستار با وزن ۲۰۰ تا ۲۲۰ گرم (٦ هفته) از دانشگاه علوم پزشکی لرستان خریداری شدند. حیوانات پس از انتقال به آزمایشگاه در یک محیط استاندارد در اتاقی با چرخه ۱۲ ساعته روشنایی و تاریکی، دمای ۱ ± ۲۵ درجه سانتی‌گراد با دسترسی آزاد به غذا و آب نگهداری شدند. در ابتدا، حیوانات در هفته اول با شرایط محیطی جدید (۱۰تا ۱۵ دقیقه، ۵ تا ۱۰ متر بر ثانیه و ۵ روز) آشنا شدند. در هفته دوم، مرحلهٔ آشناسازی با نحوهٔ فعالیت حیوانات روی نوارگردان (پنج جلسه/ ۱۰ تا ۱۵ دقیقه/ سرعت ۱۰ تا ۲۰ متر بر دقیقه) اجرا شد. برای وادارشدن به دویدن، حیوانات روی تردمیل تمرین داده شدند تا از نزدیک‌شدن و استراحت روی انتهای تردمیل اجتناب کنند. پس از مرحلهٔ آشناسازی، ٤٠

موش سفید بزرگ آزمایشگاهی به‌طور تصادفی به پنج گروه ۸ تایی مساوی از جمله *HC*، *DC*، *DT*، *DTG* تقسیم شدند. قابل توجه است که در این مطالعه گروه کنترل مثبت وجود داشت، اما به دلیل عدم تفاوت معنادار با گروه کنترل سالم؛ لذا به‌منظور ارائه مناسب‌تر و قابل فهم‌تر داده‌ها و جلوگیری از شلوغی نمودارها از آوردن نتایج این گروه خودداری شد.

این مطالعه بر اساس اصول اخلاقی کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه لرستان (شماره مرجع)(*LU. ECRA. 2019.17*): انجام شد.

آماده‌سازی و تیمار موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی

پس از ۱۲ ساعت ناشتایی، مدل دیابتی نوع ۱ با محلول *STZ* (تک‌دوز، ٤٥ میلی‌گرم بر کیلوگرم محلول در بافر سیترات تازه ۰/۵ مول در لیتر، *PH=4*) در حیوانات گروه تجربی القا شد. پس از تزریق *STZ* هیچ نشانه‌ای از تورم شکم و مشکلات گوارشی در حیوانات مشاهده نشد. چهل و هشت ساعت پس از القای دیابت، نمونه خون با ایجاد یک جراحت کوچک توسط لانست روی ورید دم موش‌ها جمع‌آوری شد و سپس روی نوارگلوکومتری قرار داده و با استفاده از دستگاه گلوکومتر (*Emperor, Korea Isotech*) آنالیز شد. حیوانات با سطح قند خون ناشتا ۳۰۰ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و بالاتر به‌عنوان دیابتی در نظر گرفته شدند. دو هفته پس از تزریق *STZ*، موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی بدون مداخله در آزمایشگاه نگهداری شدند.

هیستومورفولوژی بیضه

نمونه‌های بافت بیضه در فرمالین ۱۰ درصد در بافر فسفات به مدت ٢٤ ساعت تثبیت شدند. بافت‌ها با استفاده از میکروتوم به بخش‌های متوالی ۵ میلی‌متری برش داده شدند. تمام مقاطع با *H & E (Hematoxylin & Eosin*) رنگ‌آمیزی شدند. از لام‌های میکروسکوپی بیضه با بزرگ‌نمایی ×٤٠ عکس‌برداری شد. در مطالعه حاضر از دو پارامتر شامل شاخص اسپرمیوژنز (*SI*) و شاخص بازسازی (*RI*) استفاده شد. در مرحله دیگر برای تعیین *RI* از نسبت سلول‌های اسپرماتوگونی فعال به سلول‌های اسپرماتوگونی غیرفعال و همچنین برای محاسبه *SI* از نسبت مجرای اسپرم‌ساز با اسپرم، به مجرای اسپرم‌ساز بدون اسپرم استفاده شد. در مطالعه حاضر برای تعیین این دو شاخص از هر بیضه ۱۰۰ مقطع مجرای اسپرم‌ساز مورد مطالعه و شمارش قرار گرفت.

تعیین شاخص اسپرماتوژنز

برای تخمین اسپرماتوژنز در بافت بیضه از دو شاخص مختلف استفاده شد. شاخص *RI*و شاخص *SI*. برای یافتن شاخص *RI*، نسبت اسپرماتوگونی *B* به اسپرماتوگونی *A* محاسبه شد. برای تعیین شاخص *SI*، نسبت تعداد لوله‌های اسپرم‌ساز دارای اسپرماتوزوئید به لوله‌های خالی محاسبه شد. برای این منظور تعداد ۱۰۰ لوله در هر بیضه به‌منظور ارزیابی شاخص‌های زیر مورد بررسی قرار گرفتند.

تحلیل آماری داده‌ها

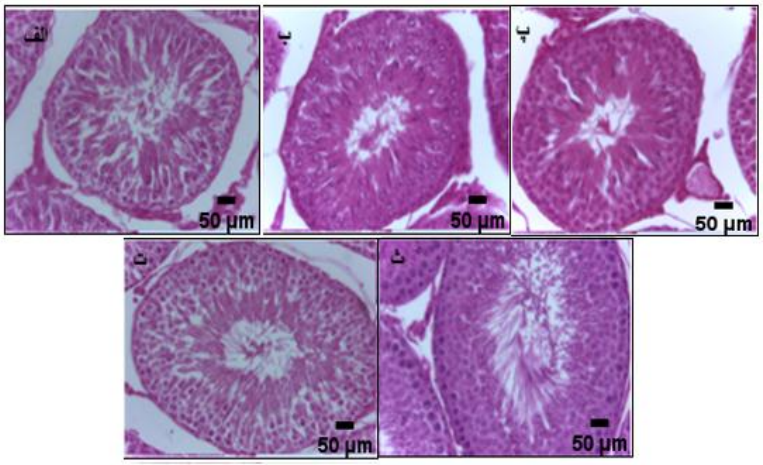
مقادیر به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد نمایش داده شدند. داده‌ها با استفاده از تحلیل واریانس یک‌طرفه (*ANOVA*) و سپس آزمون توکی با استفاده از بسته آماری (*SPSS*) نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. *P<0.05* معنادار در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج مربوط به هیستوپاتولوژی بیضه

در بررسی مربوط به هیستوپاتولوژی بیضه در گروه *DC* برهم‌خوردگی نظم سلولی لوله‌های سمی‌نیفر به همراه آماس و پرخونی دیده می‌شوند. لوله‌ها در حال تخریب و ریزش سلولی هستند، در برخی از حیوانات هیچ لوله فعالی که اسپرم دیده شود مشاهده نمی‌شود و در بعضی حیوانات هیچ لوله سمی‌نیفری دیده نمی‌شود و بافت همبند جایگزین شده است (تصویر ۱، الف). در گروه *DG* مشاهده شد که بافت بیضه با آسیب اندک، پرخونی و آماس قابل مشاهده است. بااین‌حال، لوله‌های فعال اسپرماتوژنز قابل مشاهده هستند (تصویر ۱، ب). همچنین در گروه *DT* برهم‌خوردگی نظم سلولی در لوله‌های سمی‌نیفر و پرخونی عروق خونی به‌وضوح دیده می‌شود. به‌علاوه، در برخی حیوانات بافت بیضه به‌طور کل

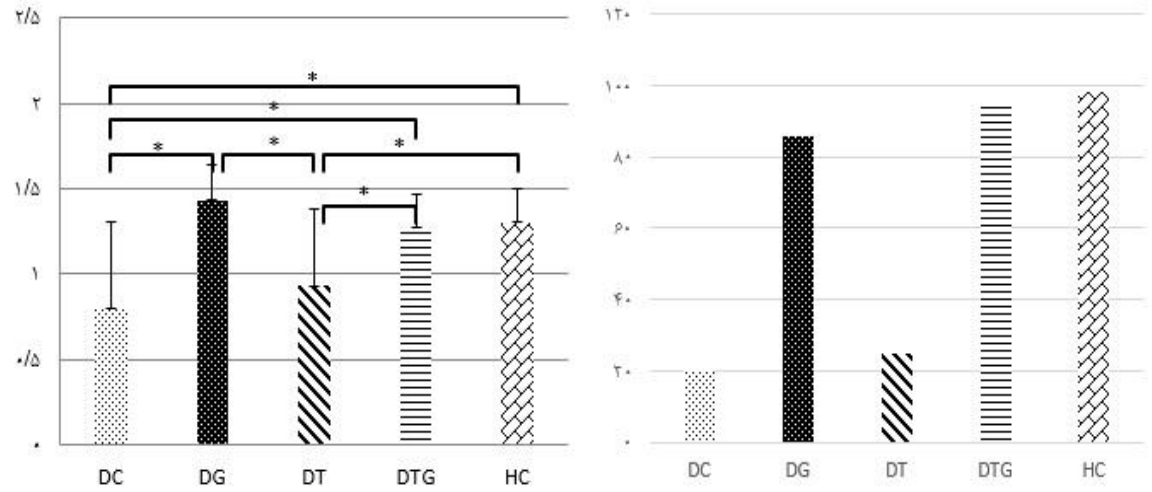
هیستولوژی خود را از دست داده و بافت همبند جایگزین شده است (تصویر ۱، پ). نتایج مربوط به هیستوپاتولوژی بیضه گروه ***DTG*** نشان داد که بافت بیضه تقریباً حالت نرمال و نزدیک به گروه کنترل دارد و حاوی اسپرم هستند. پرخونی و آماس در برخی از نواحی بافت بیضه مشاهده می‌شود (تصویر ۱، ت). همچنین در گروه ***HC***، بافت بیضه با هیستولوژی نرمال، رنگ‌پذیری روتین، ضخامت کپسول نرمال دیده می‌شود. بافت عاری از هرگونی ادماتوز و پرخونی است. لوله‌های سمی‌نیفر با آرایش سلولی طبیعی قابل مشاهده هستند (تصویر ۱، ث).



شکل ۱. میکروگراف نوری از بافت بیضه لوله‌ها و بافت بینابنی موش سفید بزرگ آزمایشگاهی در گروه DC (الف)، گروه DG (ب)، گروه DT (پ)، گروه DTG (ت) و گروه HC (ث) (به‌ترتیب از بالا سمت چپ به راست) با بزرگ‌نمایی ×۴۰ و رنگ‌آمیزی H&E

نتایج مربوط به سنجش شاخص اسپرماتوژنز

نتایج بررسی شاخص RI نشان داد که این شاخص در گروه تجربی DTG و DG در مقایسه با گروه HC تفاوت معناداری با یکدیگر نداشتند و گروه DG در مقایسه با گروه DT بهبود بیشتری در شاخص RI نشان داد. جالب توجه است که گروه DTG بیشترین بهبود را نشان داد. یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر حاکی از آن است که مصرف گزنه به‌تنهایی و یا همراه با تمرین منجر به بهبود قابل ملاحظه‌ای در شاخص RI می‌شود (نمودار ۱، الف). همان‌گونه که نشان داده شده است (نمودار ۱ ب)، نتایج شاخص SI نشان داد که این شاخص در گروه HC98، در گروه DC 20، در گروه DG 86، در گروه DT 25 و در گروه DTG 95 بود. این نتایج نشان می‌دهند که شاخص SI در گروه DTG به گروه HC بسیار نزدیک بود و بیشترین بهبود را در مقایسه با دیگر گروه‌های تجربی در شاخص SI نشان داد. همچنین، گروه DG در مقایسه با گروه DT بهبود بیشتری نشان داد. یافته‌های حاصل از مطالعه حاضر حاکی از آن است که مصرف گزنه به‌تنهایی یا همراه با تمرین منجر به بهبود قابل ملاحظه‌ای در شاخص SI می‌شود.



نمودار ۱. اثر مصرف عصاره هیدروالکلی گزنه و تمرین استقامتی به‌تنهایی یا با یکدیگر بر شاخص SI)درصد) و RI (درصد) در بیضه موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی نر دیابتی‌شده توسط STZ، نمودار به‌صورت میانگین ± انحراف استاندارد به‌صورت درصد رسم شده است. داده‌ها توسط آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون تعقیبی توکی آنالیز شدند (P <۰/۰۵)*. نمودار ۱ الف، در مطالعه حاضر نشان داده شد که شاخص SI در گروه HC، DG و DGT به‌طور معناداری با گروه DC اختلاف داشته است. همچنین گروه DT اختلاف معناداری را با گروه DG، DGT و HC نشان داد. نمودار ۱ ب، شاخص RI را نشان می‌دهد. در مطالعه حاضر نشان داده شد که این شاخص به‌ترتیب کم به زیاد در گروه DC، DT، DG، DGT و HC مشاهده شد.

بحث

امروزه دیابت یک مشکل بهداشتی بزرگ با شیوع فزاینده است که با افزایش تعداد مردان مبتلا همراه است (۷). دیابت با عوارضی از جمله اختلال در عملکرد تولیدمثل مردان که یک اختلال جدی در این بیماران است، همراه بوده است (۷). نتایج مطالعه حاضر نشان داد که مورفولوژی و اسپرماتوژنز بافت بیضه موش سفید بزرگ آزمایشگاهی دیابتی مختل شده است. در مطالعات پیشین نشان داده شد که دیابت منجر به آپوپتوز سلولی، آتروفی لوله‌های اسپرم‌ساز و باعث کاهش سلول‌های اسپرم‌زا و کاهش قطر لوله‌ها می‌شود (۲۰). این تغییرات نشان‌دهنده اختلالات مورفولوژیک در اسپرم‌زایی است. در پژوهشی دیگر، آتروفی و کاهش قطر لوله‌های منی‌ساز و سلول‌های اسپرم‌ساز در بیماران دیابتی مشاهده شد (۲۰). دیابت باعث افزایش ضخامت لایه بازال در لوله‌های سمی‌نیفر می‌شود که با کاهش تولید اسپرم و اندازه کل لوله‌های سمی‌نیفر همراه است (۲۱). همچنین، دیابت منجر به کاهش سلول‌های سرتولی و ژرمینال می‌شود (۲۲). این کاهش باعث کاهش تعداد اسپرم می‌شود. سلول‌های سرتولی نقش مهمی در اسپرم‌زایی و تأمین حمایت فیزیکی و تغذیه‌ای و سیگنال‌های هورمونی لازم برای اسپرم‌زایی موفقیت‌آمیز دارند؛ بنابراین با کاهش سلول‌های سرتولی، تعداد سلول‌های ژرمینال به‌شدت کاهش می‌یابد (۲۲). اثر دیابت بر عملکرد بیضه به دلیل تولید ناکافی انسولین و کاهش متعاقب آن، منجر به بدترشدن عملکرد سلول‌های سرتولی و لیدیگ می‌شود (۲۳).

مطالعات حیوانی با استفاده از مدل‌های جوندگان دیابتی ناشی از STZ، کاهش وزن بیضه‌ها، کاهش محتوای اسپرم بیضه و اپیدیدیم و تحرک کمتر اسپرم را نشان داده است. همچنین، مطالعات بافت‌شناسی کاهش قابل توجهی از لوله‌های اسپرم‌ساز و لومن اپیدیدیم را در موش‌های تحت درمان با STZ نشان داد (۲٤). این مطالعات از این فرضیه حمایت می‌کنند که دیابت ملیتوس عملکرد تولیدمثل مردان را مختل می‌کند.

عوامل دارویی مورد استفاده برای درمان اختلال عملکرد بیضه به کنترل سطح قند خون محدود می‌شود. (۲۵). ازآنجایی‌که تمرینات ورزشی و داروهای گیاهی عوارض جانبی کمتری دارند، به‌عنوان پتانسیل درمانی برای کنترل دیابت در سراسر جهان در نظر گرفته می‌شوند.

مطالعه حاضر، برای نخستین‌بار به بررسی تأثیر تمرین استقامتی به همراه مصرف عصاره هیدروالکلی گزنه بر روی موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر دیابتی‌شده توسط STZ بر بافت بیضه و ضرایب اسپرماتوژنز پرداخته است. نتایج این مطالعه نشان داد که تجویز عصاره هیدروالکلی گزنه به‌تنهایی و یا همراه با تمرینات استقامتی به مدت ٦ هفته باعث بهبود هیستوپاتولوژیک قابل توجهی در ساختار بیضه و شاخص‌های اسپرماتوژنز در موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر دیابتی‌شده توسط STZ شد.

گزنه در بسیاری از کشورها مانند ایران، یونان و ترکیه رشد می‌کند (٢٦). مطالعات نشان داده است که گزنه حاوی ترکیبات فنلی، به‌ویژه فلاونوئیدهاست (٢٦). فلاونوئیدها عموماً دارای خواص آنتی‌اکسیدانی هستند (٢٦). به نظر می‌رسد که گزنه برخی از پارامترهایی را که طی یک چرخه کامل اسپرمی و پیشرونده اسپرم‌های مورفولوژیکی طبیعی رخ داده‌اند، بازیابی می‌کند (٢٧). ازآنجایی‌که گیاه گزنه حاوی مواد معدنی مختلفی مانند آهن و ویتامین A است که به تنظیم تمایز سلول‌های اپی‌تلیال معروف است، به نظر می‌رسد که سلول‌های جداری لوله‌های اسپرم در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره به‌سرعت تمایز یافته و از لوله‌ها آزاد می‌شوند (٢٨). همچنین نشان داده شد که قطر لوله‌های اسپرم‌ساز پس از تیمار با عصاره گزنه افزایش یافت (٢٨). به نظر می‌رسد گزنه با تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی بدن، تعداد و تحرک سلول‌های اسپرم طبیعی را در گروه‌های تحت درمان افزایش می‌دهد. در افراد بارور، میزان تحرک اسپرم، به‌ویژه اسپرم‌های پیشرونده، ارتباط مستقیمی با توانایی لقاح دارد (٢٨). گزارش شده است که تجویز عصاره هیدروالکلی گزنه باعث حفظ فعالیت لوله‌های اسپرم‌ساز در موش‌های دیابتی‌شده توسط STZ می‌شود و می‌تواند قطر لوله اسپرم‌ساز و ارتفاع اپیتلیال منی‌ساز را افزایش دهد (٢٩).

اگرچه در مطالعه حاضر گزارش داده شد که تمرین ورزشی موجب افزایش در شاخص SI شده است، بااین‌حال نتایج این مطالعه نشان داد که تمرین ورزشی به‌تنهایی موجب بهبود معنادار در شاخص SI در مقایسه با گروه DC نشده است. این نشان می‌دهد که شاخص SI در موش‌های سفید آزمایشگاهی نر به‌طور معناداری تحت تأثیر فعالیت ورزشی به‌تنهایی در شرایط دیابتی قرار نگرفته است؛ اما تمرین ورزشی به همراه مصرف گزنه بهبود معناداری را نشان داد. به‌طور کلی، با توجه به داده‌های مربوط به شاخص SI در مطالعه حاضر، درمان گزنه به‌تنهایی نتیجه بهتری نسبت به تمرین و یا ترکیب گزنه–تمرین داشت، به‌طوری‌که نتایج گروه DGT با DG به‌تنهایی معنادار نبود.

ازآنجایی‌که برخی از ترکیبات فنلی گزنه اثرات آندروژنی را نشان می‌دهند، مصرف آنها می‌تواند هورمون‌های تولیدمثلی را در هر دو سیستم مدل تجربی و بالینی بهبود بخشد (٣٠). این امر در چندین سیستم مدل صادق است؛ زیرا فنولیک‌ها با ساختارهای شیمیایی شبیه کلسترول و سایر استروئیدها می‌توانند سنتز و ترشح آندروژن‌ها را توسط سلول‌های لیدیگ تغییر دهند (٣٠). به‌عنوان مثال، برخی از ترکیبات گزنه حاوی فلاونوئیدهای طبیعی مانند کورستین که دارای ستون استخوانی ٥، ٧–دی هیدروکسی کرومن–٤–ون هستند، به نظر می‌رسد ورود استروئیدهای تولیدکننده بستر را به میتوکندری افزایش می‌دهند و به افزایش تولید آندروژن کمک می‌کنند (٣٠). علاوه‌براین، نشان داده شده است که مصرف کورستین می‌تواند سطح تستوسترون را در موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی تحت شرایط مختلف بیماری افزایش دهد (٣٣–٣١). همچنین مطالعات نشان داده است که کورستین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان می‌تواند از سیستم تناسلی مردان در برابر دیابت محافظت کند. STZ عمدتاً با ایجاد استرس اکسیداتیو در بافت بیضه، فرایند اسپرم‌سازی را مختل می‌کنند؛ بنابراین استفاده از این آنتی‌اکسیدان با تقویت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و با از بین‌بردن رادیکال‌های آزاد می‌تواند از سمیت آنها جلوگیری کند (٣٤).

اسپرماتوژنز یک فرایند تکثیری بسیار فعال است که قادر به تولید تقریباً ۱۰۰۰ اسپرم در ثانیه در لوله‌های اسپرم‌ساز است. سرعت بالای تقسیم سلولی ذاتی این فرایند نشان‌دهنده میزان بالای مصرف اکسیژن میتوکندری توسط اپیتلیوم ژرمینال است (۳۵). اپیتلیوم ژرمینال در هر لوله اسپرم‌ساز شامل دو نوع سلول اصلی است که شامل سلول‌های سرتولی و اسپرماتوژنیک می‌شود. بااین‌حال، سلول‌های سرتولی، اسپرم‌زایی را به‌عنوان حامیان فیزیکی و متابولیکی سلول‌های زایا نظارت می‌کنند (۳۶). در برخی مطالعات، کورستین افزایش جمعیت اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت، اسپرماتید و سلول‌های اسپرم و همچنین وزن بیضه را نشان داده است (۳۶). علاوه‌براین، می‌تواند ساختار لوله منی‌ساز را با کاهش واکوئلاسیون و فضای بینابینی بهبود بخشد. از سوی دیگر، مطالعات متعدد نشان داده‌اند که حجم، تعداد، تحرک، زنده‌ماندن و مورفولوژی اسپرم با مکمل کورستین بهبود می‌یابد (۳۷). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که در انجماد اسپرم، مکمل کورستین می‌تواند تحرک پیشرونده، یکپارچگی غشاء و آکروزوم، فعالیت میتوکندری و سرعت لقاح را افزایش دهد، می‌تواند از پراکسیداسیون لیپیدی و تکه‌تکه‌شدن DNA جلوگیری کند (۳۷)؛ بنابراین این یک فرض قابل قبول است که احتمالاً ترکیبات کورستین در گزنه موجب بهبود شاخص SI در موش‌های بزرگ سفید آزمایشگاهی دیابتی‌شده توسط STZ شده است.

اگرچه در چندین مطالعه ارتباط مثبتی بین تمرینات ورزشی هوازی با شدت متوسط و پارامترهای عملکرد بیضه مانند غلظت اسپرم و سطوح سرمی هورمونی گزارش کرده‌اند (۳۸)، بااین‌حال در این مطالعه تمرین تأثیر معناداری بر شاخص SI نداشت. برخی از محققان بر این باورند که تمرینات ورزشی میزان مصرف اکسیژن را ۱۰ تا ۲۰ برابر افزایش می‌دهد و در نتیجه باعث افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) در سلول‌ها و بافت‌ها و اعمال استرس اکسیداتیو می‌شود که میزان آسیب سلولی را افزایش می‌دهد (۳۹). در شرایط فیزیولوژیکی، آپوپتوز تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی را در ظرفیت حمایتی سلول‌های سرتولی حفظ می‌کند (۴۰). بااین‌حال، اختلالات در این مسیر می‌تواند آبشار اسپرم‌زایی را قطع کند و منجر به اختلال در اسپرماتوژنز شود (۴۰). اگرچه مطالعات اخیر نشان داده است که تمرین ورزشی باعث افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و کاهش پراکسیداسیون لیپیدی در بافت‌های حیاتی حیوانات می‌شود (۴۱)، بیضه‌ها حاوی مقدار کمی آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان در مقایسه با بافت‌های دیگر مانند کبد و کلیه هستند. غشای میتوکندری بیضه غنی از لیپیدهای غیراشباع چندگانه است (۴۱) و بیضه‌ها ممکن است درواقع در برابر آسیب پراکسیداتیو آسیب‌پذیرتر باشند. آپوپتوز و آسیب DNA ممکن است از بلوغ اسپرم جلوگیری کند. درنتیجه، بیماران دیابتی در نتیجه عدم تعادل در این مسیرها (۴۱)، منجر به کاهش در ضرایب اسپرماتوژنز شوند که در مطالعه حاضر مشاهده شد. درمجموع، این فرض وجود دارد که ۸ هفته تمرین استقامتی منجر به بهبود معناداری در ضرایب اسپرماتوژنز نمی‌شود و احتمال دارد شدت مورد استفاده در مطالعه حاضر برای موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی مناسب و زیاد باشد و یا همچنین نیاز به مکمل یا مدت‌زمان بیشتر تمرین ورزشی داشته باشد. بااین‌حال، مطالعات همگن بیشتری برای تأیید این یافته‌ها، به‌ویژه در نمونه‌های انسانی مورد نیاز است.

نتیجه‌گیری

به‌طور کلی، مطالعه حاضر نشان داد که دیابت اثرات مخربی بر اسپرماتوژنز و بافت بیضه دارد و تجویز گزنه و تمرینات استقامتی تا حدودی می‌تواند سلول‌های اسپرماتوژنیک لوله‌های سمی‌نیفر را از اثرات مضر دیابت محافظت کند. مطالعه حاضر پیشنهاد می‌کند که مطالعات آینده باید به دنبال شفاف‌سازی بیشتر اثرات تمرین استقامتی بر عملکرد بیضه و روشن‌کردن مکانیسم‌های مولکولی زیربنایی آنها باشند

تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه دکترای فیزیولوژی ورزشی است. بدین‌وسیله از مسئول محترم مرکز تحقیقاتی داروهای گیاهی رازی به دلیل در اختیارگذاشتن حیوانات و ایجاد محیط لازم برای انجام این پژوهش، تشکر و قدردانی به عمل می‌آید.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه بر اساس اصول اخلاقی کمیته اخلاق حیوانات دانشگاه لرستان (شماره مرجع ((LU. ECRA. 2018.16)): انجام شد.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ‌گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. Current Cardiology Reports 2019;21:1-8.
2. Moin ASM, Butler AE. Alterations in beta cell identity in type 1 and type 2 diabetes. Current diabetes Reports 2019;19:1-12.
3. Papachristoforou E, Lambadiari V, Maratou E, Makrilakis K. Association of glycemic indices (hyperglycemia, glucose variability, and hypoglycemia) with oxidative stress and diabetic complications. Journal of Diabetes Research 2020:7489795. doi: 10.1155/2020/7489795.
4. Yang B-Y, Markevych I, Heinrich J, Bowatte G, Bloom MS, Guo Y, et al. Associations of greenness with diabetes mellitus and glucose-homeostasis markers: The 33 Communities Chinese Health Study. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2019;222(2):283-90.
5. Alam S, Hasan MK, Neaz S, Hussain N, Hossain MF, Rahman T. Diabetes Mellitus: insights from epidemiology, biochemistry, risk factors, diagnosis, complications and comprehensive management. Diabetology 2021;2(2):36-50.
6. Zheng S, Huang K, Tong T. Efficacy and mechanisms of oleuropein in mitigating diabetes and diabetes complications. Journal of Agricultural and Food Chemistry 2021;69(22):6145-55.
7. Barkabi-Zanjani S, Ghorbanzadeh V, Aslani M, Ghalibafsabbaghi A, Chodari L. Diabetes mellitus and the impairment of male reproductive function: Possible signaling pathways. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews 2020;14(5):1307-14.
8. Ren H, Hu K. Inflammatory and oxidative stress‐associated factors in chronic intermittent hypoxia in Chinese patients, rats, lymphocytes and endotheliocytes. Molecular Medicine Reports 2017;16(6):8092-102.
9. Zhu X, Guo F, Tang H, Huang C, Xie G, Huang T, et al. Islet transplantation attenuating testicular injury in type 1 diabetic rats is associated with suppression of oxidative stress and inflammation via Nrf-2/HO-1 and NF-κB Pathways. Journal of diabetes Research 2019: 8712492.
10. Esmaeili V, Shahverdi A, Moghadasian M, Alizadeh A. Dietary fatty acids affect semen quality: a review. Andrology 2015;3(3):450-61.
11. Potashnik H, Elhija MA, Lunenfeld E, Potashnik G, Schlatt S, Nieschlag E, et al. Interleukin-6 expression during normal maturation of the mouse testis. European cytokine Network 2005;16(2):161-5.
12. Hong CY, Park JH, Ahn RS, Im SY, Choi H-S, Soh J, et al. Molecular mechanism of suppression of testicular steroidogenesis by proinflammatory cytokine tumor necrosis factor alpha. Molecular and Cellular Biology 2004;24(7):2593-604.
13. Rashid K, Sil PC. Curcumin enhances recovery of pancreatic islets from cellular stress induced inflammation and apoptosis in diabetic rats. Toxicology and Applied Pharmacology 2015;282(3):297-310.
14. Tran N, Pham B, Le L. Bioactive compounds in anti-diabetic plants: From herbal medicine to modern drug discovery. Biology 2020;9(9):252.
15. Sarani Maram Y, Vahidian-Rezazadeh M, Fanaei H. The interactive effects of resistance, endurance trainings and consumption of nettle extract on plasma apelin levels and weight changes in diabetic type 1 rats. Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport 2020;8(16):72-84.
16. Grauso L, de Falco B, Lanzotti V, Motti R. Stinging nettle, Urtica dioica L.: Botanical, phytochemical and pharmacological overview. Phytochemistry Reviews 2020;19:1341-77.
17. Matos B, Howl J, Ferreira R, Fardilha M. Exploring the effect of exercise training on testicular function. European Journal of

Applied Physiology 2019;119:1-8.
18. Silva JV, Santiago J, Matos B, Henriques MC, Patrício D, Martins AD, et al. Effects of Age and Lifelong Moderate-Intensity Exercise Training on Rats' Testicular Function. International Journal of Molecular Sciences 2022;23(19):11619.
19. Belladelli F, Basran S, Eisenberg ML. Male Fertility and Physical Exercise. The World Journal of Men's Health 2023 ;41(3):482-488. doi: 10.5534/wjmh.220199.
20. Shaikh H, Shrivastava VK, Amir M. Diabetes mellitus and impairment of male reproductive function: role of hypothalamus pituitary testicular axis and reactive oxygen species. Iranian Journal of Diabetes and Obesity 2016;8(1):41-50.
21. Del Buey MA, Casas P, Caramello C, Lopez N, de la Rica M, Subiron AB, et al. An update on corneal biomechanics and architecture in diabetes. Journal of Ophthalmology 2019: 7645352.
22. Andlib N, Sajad M, Kumar R, Thakur SC. Abnormalities in sex hormones and sexual dysfunction in males with diabetes mellitus: A mechanistic insight. Acta Histochemica 2023;125(1):151974.
23. Ahi S, Ebrahimi F, Abedi HA, Kargar Jahromi H, Zarei S. The Effects of Hydroalcoholic Extract of Silk Cocoon on Hypothalamic-Pituitary−Gonadal Axis in Streptozotocin-Induced Diabetic Male Rats. Autoimmune Diseases Volume 2022 | Article ID 7916159 | https://doi.org/10.1155/2022/7916159.
24. Adedara IA, Okpara ES, Busari EO, Omole O, Owumi SE, Farombi EO. Dietary protocatechuic acid abrogates male reproductive dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats via suppression of oxidative damage, inflammation and caspase-3 activity. European Journal of Pharmacology 2019;849:30-42.
25. SaÇMaozu N, Eyison HM, Cebesoy S. Histomorphological changes on the testicular tissue in diabetic rats induced with streptozotocin. Communications Faculty of Sciences University of Ankara Series C Biology 2019;28(1):101-13.
26. Begić S, Horozić E, Alibašić H, Bjelić E, Seferović S, Kozarević EC, et al. Antioxidant capacity and total phenolic and flavonoid contents of methanolic extracts of Urtica dioica L. by different extraction techniques. International Research Journal of Pure and Applied Chemistry 2020;21:207-14.
27. Golalipour MJ, Balajadeh BK, Ghafari S, Azarhosh R, Khori V. Protective effect of Urtica dioica L.(Urticaceae) on morphometric and morphologic alterations of seminiferous tubules in STZ diabetic rats. Iranian Journal of basic Medical Sciences 2011;14(5):472.
28. Jalili C, Salahshoor MR, Naseri A. Protective effect of Urtica dioica L against nicotine-induced damage on sperm parameters, testosterone and testis tissue in mice. Iranian Journal of Reproductive Medicine 2014;12(6):401.
29. Mohammadi F, Nikzad H, Taherian A, Amini Mahabadi J, Salehi M. Effects of herbal medicine on male infertility. Anatomical Sciences Journal 2013;10(4):3-16.
30. Martin LJ, Touaibia M. Improvement of testicular steroidogenesis using flavonoids and isoflavonoids for prevention of late-onset male hypogonadism. Antioxidants 2020;9(3):237.
31. Owumi SE, Adedara IA, Akomolafe AP, Farombi EO, Oyelere AK. Gallic acid enhances reproductive function by modulating oxido-inflammatory and apoptosis mediators in rats exposed to aflatoxin-B1. Experimental Biology and Medicine 2020;245(12):1016-28.
32. Ujah G, Nna V, Agah M, Omue L, Leku C, Osim E. Effect of quercetin on cadmium chloride- induced impairments in sexual behaviour and steroidogenesis in male Wistar rats. Andrologia 2018;50(2):e12866.
33. Abarikwu SO, Farombi EO. Quercetin ameliorates atrazine-induced changes in the testicular function of rats. Toxicology and Industrial Health 2016;32(7):1278-85.
34. Abdelkader NF, Eitah HE, Maklad YA, Gamaleldin AA, Badawi MA, Kenawy SA. New combination therapy of gliclazide and quercetin for protection against STZ-induced diabetic rats. Life sciences 2020;247:117458.
35. Asadi N, Bahmani M, Kheradmand A, Rafieian-Kopaei M. The impact of oxidative stress on testicular function and the role of antioxidants in improving it: a review. Journal of Clinical and Diagnostic Research 2017;11(5):IE01.
36. Ye R-J, Yang J-M, Hai D-M, Liu N, Ma L, Lan X-B, et al. Interplay between male reproductive system dysfunction and the therapeutic effect of flavonoids. Fitoterapia 2020;147:104756.
37. Hosseinabadi F, Faraji T, Malmir M. Impact of Quercetin on Sperm Parameters, Testicular Tissue and Sex Hormone: a Systematic Review. Jorjani Biomedicine Journal 2021;9(4):33-54.
38. Minas A, Fernandes ACC, Maciel Junior VL, Adami L, Intasqui P, Bertolla RP. Influence of physical activity on male fertility. Andrologia 2022;54(7):e14433.
39. Powers SK, Deminice R, Ozdemir M, Yoshihara T, Bomkamp MP, Hyatt H. Exercise-induced oxidative stress: Friend or ournal of Sport and Health Science 2020;9(5):415-25.
40. Sansone A, Sansone M, Vaamonde D, Sgrò P, Salzano C, Romanelli F, et al. Sport, doping and male fertility. Reproductive Biology and Endocrinology 2018;16(1):1-12.
41. Alahmar AT. Role of oxidative stress in male infertility: an updated review. Journal of Human Reproductive Sciences 2019;12(1):4.