

Research Paper

The effect of a course of endurance training with atorvastatin on some sex hormones and reproductive markers of male Wistar rats

  
Nabi Shamsaei^{1*}, Hadi Abdi², Zahra Abadi³

Received: Dec 18, 2023

Revised: Jul 07, 2024

Accepted: Jul 09, 2024

Article info

1. Associate Professor at Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Ilam University, Ilam, Iran.
2. Assistant Professor at Department of Sport Sciences, Payam-e Noor University, Tehran, Iran.
3. MSc of Exercise Physiology, Department of Sport Sciences, Faculty of Humanities, Ilam University, Ilam, Iran.

*Corresponding Author Address:

Department of Sports Sciences, Faculty of Humanities, Ilam University, Ilam;
Email: n.shamsaei@ilam.ac.ir

Extended Abstract

Background and Aim: Statins have specific effects on various body tissues in pathological conditions. One of the most widely used statins is atorvastatin, which is used to treat and prevent cardiovascular abnormalities and also to treat high blood lipids. A significant side effects of atorvastatin is the reduction of testosterone production. Researchers has demonstrated that endurance training has an acute effect on hormonal response and chronic changes in basal hormone concentrations. Results indicate that endurance training reduces plasma cholesterol concentrations. Additionally, it has been shown that endurance training is associated with a decrease in testosterone levels. Considering atorvastatin's role in inhibiting cholesterol synthesis and the impact of endurance training in reducing plasma cholesterol concentration, along with the necessity of cholesterol for the synthesis of sex hormones, it appears that the simultaneous use of endurance training and statin drugs can cause disorders in the production of sex hormones through cholesterol reduction and ultimately reduce reproductive function. Therefore, the present study investigates the combined effects of endurance training and atorvastatin on sperm characteristics and sex hormone levels of male rats with myocardial infarction.

Materials and Methods: Twenty-eight male Wistar rats, weighing 210-250 g were prepared and divided into four groups: control, atorvastatin, endurance training, and atorvastatin combined with endurance training. All rats were maintained in standard

Cite this article:

Shamsaei N, Abdi H, Abadi Z. The effect of a course of endurance training with atorvastatin on some sex hormones and reproductive markers of male Wistar rats. *Journal of Practical Studies of Biosciences in Sport*. 2025;13(33): 78-91. <https://doi.org/10.22077/jpsbs.2024.7059.1843>

environmental conditions with free access to water and food.

To induce myocardial infarction, rats were injected subcutaneously with 150 mg/kg of isoprenaline hydrochloride (Sigma, USA) daily for two days at 24-hour intervals. The control group received normal saline instead of isoprenaline for two days. Forty-eight hours after the induction of myocardial infarction, the exercise program and drug intervention began. The exercise program included treadmill running at a speed of 10-16 m/min for 10-50 minutes per day, five days a week, over a duration of eight weeks. The drug intervention groups received 10 mg/kg of atorvastatin dissolved in normal saline daily orally and by gavage. The other groups also received normal saline in the same amount.

Forty-eight hours after the last training session, the rats were anesthetized and blood was collected from their hearts. The blood samples were then centrifuged and their serum was separated and stored at -30°C for measurement of biochemical factors. The ELISA method was used to measure the levels of serum factors. To evaluate sperm characteristics, including sperm count, viability, and motility, the animals were dissected and their epididymis were separated from the testicular tissue and was examined.

All data were analyzed using SPSS software (version 22). A one-way analysis of variance (ANOVA) was performed, followed by the Scheffé post hoc test to compare differences between groups. A level of $p \leq 0.05$ was considered statistically significant.

Findings: The results of the sperm count indicated that sperm count in the experimental groups (atorvastatin (32.15 ± 3.11), endurance training (34.01 ± 2.72) and combination group (33.57 ± 2.01) decreased significantly compared to the control group (49.41 ± 2.28). However, there was no significant difference in sperm count among the experimental groups.

The analysis of live sperm count revealed that the percentage of live sperm in the experimental groups (atorvastatin: 63.47 ± 3.01 , endurance training: 65.41 ± 2.83 , and combination group: 64.12 ± 2.12) also decreased significantly compared to the control group (83.25 ± 2.74). Again, the differences in the percentage of live sperm among the experimental groups were not significant.

The results of the sperm motility showed that the rapid sperm motility rate in the experimental groups (atorvastatin, endurance training, combination) decreased compared to the control group, but the decrease was significant only in the atorvastatin and endurance training groups compared to the control group. The rapid sperm motility rate in the combination group was significantly different compared to the atorvastatin and exercise groups. Additionally, the percentage of non-motile sperm in the atorvastatin and exercise groups increased significantly compared to the control group. There was no significant difference between the combination group and the control group in terms of the percentage of non-motile sperm.

The results also indicated that the serum levels of testosterone, Luteinizing hormone (LH) and Follicle-stimulating hormone (FSH) in the endurance training group, the atorvastatin group and the combination group decreased significantly compared to the control group. Furthermore, the serum levels of HDL in the endurance training group, atorvastatin group, and the combination of endurance training and atorvastatin increased significantly compared to the control group. In contrast, the serum levels of LDL and cholesterol decreased significantly compared to the control group. The serum levels of triglycerides in the endurance training group decreased significantly compared to the control group.

Conclusion: The results of the present study demonstrated that while endurance training, atorvastatin and their combination improved lipid profile and reduced total cholesterol, they simultaneously caused disturbances in sperm parameters (sperm count, live sperm count and sperm motility) and decreased levels of sex hormones (testosterone, LH and FSH) in male rats with myocardial infarction.

It seems that the decrease in testosterone levels in the exercise and drug intervention groups in the present study is probably

due to the effects of endurance training and atorvastatin on reducing cholesterol (a precursor of steroid hormones), which will disrupt the spermatogenesis process and, as a result, further reduce the number of spermatogonial cells. Such changes can lead to a decrease in reproductive activity in males.

Therefore, in situations where there is concern about infertility and reduced reproductive function, it is advisable to avoid the simultaneous and long-term use of statin drugs and endurance training. Alternative approaches should be considered to improve the lipid profile and reduce the risk of cardiovascular diseases.

Keywords: Exercise training, Atorvastatin, Infertility, Myocardial infarction.

Ethical considerations: This study has received ethical approval with the ID number IR.ILAM.REC.1402.002 from the Research Ethics Committee of Ilam University.

Compliance with ethical guideline: In this study, all experiments were conducted in accordance with the regulations of the Research Ethics Committee of Ilam University for animal studies.

Funding: This research project was funded by the Iran's National Elites Foundation (Contract No. 841/4890).

Conflict of interest: None of the authors of this article have any conflicts of interest for its publication.



مقاله پژوهشی

تأثیر یک دوره تمرین استقامتی همراه با مصرف آنورواستاتین بر برخی هورمون‌های جنسی و نشانگرهای تولیدمثلی موش‌های صحرایی نر ویستار

نبی شمسایی^{۱*}، هادی عبدی^۲، زهرا آبادی^۳

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۹

تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۴/۱۷

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۹/۲۷

چکیده

زمینه و هدف: استفاده همزمان از داروهای استاتینی و تمرینات استقامتی ممکن است اثربخشی بهتری در درمان و پیشگیری از ناهنجاری‌های قلبی-عروقی از قبیل انفارکتوس میوکارد داشته باشد. هدف از پژوهش حاضر، بررسی اثر ترکیب تمرینات ورزشی استقامتی و مصرف داروی آنورواستاتین بر ویژگی‌های اسپرم و سطح هورمون‌های جنسی سرم موش‌های صحرایی نر نژاد ویستار مبتلا به انفارکتوس میوکارد بود. **روش تحقیق:** تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۱۰ گرم، به‌طور تصادفی به چهار گروه مساوی (هفت سر موش در هر گروه) کنترل، آنورواستاتین، تمرین استقامتی، و آنورواستاتین+ تمرین استقامتی تقسیم شدند. برای ایجاد انفارکتوس میوکارد، از تزریق زیرجلدی ایزوپرنالین به میزان ۱۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم وزن بدن در دو روز متوالی، استفاده شد. پس از القاء انفارکتوس میوکارد، برنامه تمرینی و مداخله دارویی آغاز گردید. برنامه تمرین ورزشی شامل دویدن روی نوارگردان (با سرعت ۱۶-۱۰ متر بر دقیقه و ۵۰-۱۰ دقیقه در روز) به مدت هشت هفته، پنج روز در هفته بود. گروه‌های آنورواستاتین و آنورواستاتین+ تمرین ورزشی؛ روزانه میزان ۱۰ میلی‌گرم/کیلوگرم آنورواستاتین به صورت گاواژ دریافت کردند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه تمرین، خون‌گیری و تشریح انجام شد. اندازه‌گیری شاخص‌های سرمی با روش الایزا صورت گرفت. همچنین برای ارزیابی ویژگی‌های اسپرم‌ها، اپیدیدیم از بافت بیضه جدا و مورد بررسی قرار گرفت. نتایج با استفاده از آزمون تحلیل واریانس یک راهه و شفه در سطح معنی‌داری $p \leq 0.05$ استخراج گردید. **یافته‌ها:** تمرین استقامتی، مصرف آنورواستاتین و ترکیب تمرین و دارو، باعث کاهش معنی‌دار در تعداد اسپرم، درصد اسپرم‌های زنده، میزان تحرک اسپرم‌ها، سطح تستوسترون، هورمون لوتئینی (LH)، هورمون محرک فولیکول (FSH)، لیپوپروتئین با چگالی پایین (LDL)، کلسترول و تری‌گلیسرید سرمی؛ و افزایش معنی‌دار لیپوپروتئین با چگالی بالا (HDL) در رت‌های مبتلا به انفارکتوس میوکارد شد. **نتیجه‌گیری:** تمرین استقامتی، مصرف آنورواستاتین و ترکیب آن‌ها، اگر چه موجب بهبود نیم‌رخ لیپیدی گردید، اما بر سطوح هورمون‌های جنسی، نشانگرهای اسپرمی و در نتیجه عملکرد تولیدمثلی موش‌های صحرایی نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد؛ اثر نامطلوب داشت.

واژه‌های کلیدی: تمرین ورزشی، آنورواستاتین، ناباروری، انفارکتوس میوکارد.

اطلاعات مقاله

۱. دانشیار گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.
۲. استادیار گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران.
۳. کارشناسی ارشد، گروه علوم ورزشی، دانشکده علوم انسانی، دانشگاه ایلام، ایلام، ایران.

* آدرس نویسندگان مسئول:
ایلام، دانشگاه ایلام، دانشکده علوم انسانی، گروه علوم ورزشی؛
پست الکترونیک:

n.shamsaei@ilam.ac.ir

مقدمه

اثرات سودمند استاتین‌ها^۱ در جلوگیری از پیشرفت و درمان بسیاری از بیماری‌های قلبی-عروقی گزارش شده است (۱، ۲). استاتین‌ها دارای اثرات ویژه‌ای در بافت‌های مختلف بدن در شرایط پاتولوژیک هستند (۳، ۴). این داروها علاوه بر اثرات سودمند در کاهش لیپیدهای خون، دارای اثرات ضدکاسایشی، ضدالتهاپی و ضدآپوپتوزی می‌باشند. از این‌رو، از نظر درمانی دارای اهمیت ویژه‌ای هستند (۵). یکی از پرمصرف‌ترین استاتین‌ها، آتورواستاتین^۲ است (۶). آتورواستاتین در بیشتر موارد برای درمان و پیشگیری از ناهنجاری‌های قلبی-عروقی استفاده می‌شود (۱). علاوه بر این، این دارو در درمان چربی خون بالا به صورت کمکی همراه با رژیم غذایی نیز کاربرد دارد (۷).

آنزیم ۳-هیدروکسی-۳-متیل-گلوتاریل کوآنزیم-آ ردوکتاز^۳ (HMG-CoA) مهم‌ترین آنزیم در سنتز کلسترول محسوب می‌شود. این آنزیم کبدی، سنتز موالونات^۴ را بر عهده دارد که در سنتز کلسترول یک سوبسترای تنظیمی است. آتورواستاتین به شکل یک مهارکننده رقابتی به این آنزیم متصل شده و جایگزین سوبسترای آن می‌گردد و موجب مهار بیوسنتز کلسترول در کبد می‌شود. مهار ساخت کلسترول درون سلولی در نهایت، منجر به افزایش جبرانی در برداشت کلسترول به وسیله گیرنده‌های لیپوپروتئین با چگالی پایین^۵ (LDL) و کاهش کلسترول پلاسما می‌شود (۸). کلسترول یک ماده ضروری برای سنتز هورمون‌های استروئیدی، به‌ویژه تستوسترون است. یکی از مهم‌ترین عوارض استفاده از داروهای استاتینی از قبیل آتورواستاتین کاهش تولید تستوسترون است. تأثیر استاتین‌ها بر سطح هورمون‌های جنسی در چند پژوهش مورد مطالعه قرار گرفته است، اما نتایج این بررسی‌ها ناهمسو و متفاوت می‌باشد. در یک مطالعه که توسط کانات^۶ و دیگران (۲۰۰۹) صورت گرفت، نشان داده شد که مصرف آتورواستاتین در افراد مبتلا به دیابت نوع دو، استروئیدهای جنسی را کاهش می‌دهد (۹). در مطالعه دیگر نشان داده شد که دوز بالای آتورواستاتین تولید هورمون‌های جنسی را تحت تأثیر قرار نمی‌دهد. همچنین آتورواستاتین ممکن است

تولید هورمون تستوسترون در بدن را مهار نماید (۱۰). نتایج مطالعه دیگر نشان داده که آتورواستاتین موجب کاهش مختصر تعداد اسپرم و درصد زنده ماندن آنها می‌شود (۱۱). در یک تحقیق دیگر، گزارش شد ۱۲ هفته مصرف آتورواستاتین با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم/روز در موش‌های صحرایی سالم، باعث کاهش تعداد سلول‌های سرتولی، اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت‌ها و قطر لوله‌های اسپرم‌ساز گردید و نیز سطوح LDL و تری‌گلیسرید سرمی را به‌طور معنی‌داری کاهش داد، اما بر سطوح هورمون لوتئینی^۷ (LH)، تستوسترون تام^۸ (TT) و هورمون محرک فولیکولی^۹ (FSH) تأثیر معنی‌داری نداشت (۱۲). کلاین‌فلتر^{۱۰} و دیگران (۲۰۱۴) در تحقیقی، تولید تستوسترون توسط سلول‌های لیدیگ^{۱۱} در شرایط آزمایشگاهی و در معرض استاتین‌های آتورواستاتین، مواستاتین و سیمواستاتین را بررسی کردند. آن‌ها گزارش کردند که هنگام کشت سلول‌های لیدیگ بدون حضور هورمون لوتئینی LH، استاتین‌ها هیچ تأثیری بر تولید تستوسترون نداشتند، اما در حضور هورمون LH، تولید تستوسترون ۱۲ برابر افزایش یافت که توسط استاتین‌ها به‌طور قابل ملاحظه‌ای (حدود ۴۰ درصد) مهار شد (۱۳).

ورزش منظم به عنوان یک برنامه اصلی در پیشگیری و درمان بیماری‌های قلبی-عروقی مطرح است و منجر به کاهش عوارض این بیماری می‌شود (۱۴، ۱۵). پژوهشگران نشان داده‌اند که تمرین استقامتی، اثر حادی بر پاسخ هورمونی و تغییرات مزمن در غلظت هورمونی پایه دارد (۱۶). نتایج پژوهش‌ها نشان می‌دهد که تمرین استقامتی موجب کاهش غلظت کلسترول پلاسما می‌شود (۱۷). همچنین مشخص شده است که تمرینات استقامتی با کاهش تستوسترون و کاهش نسبت تستوسترون به کورتیزول همراه است (۱۴، ۱۸). تمرینات ورزشی مختلف همچنین می‌تواند بر نشانگرهای تولیدمثلی تأثیر قابل توجهی داشته باشد (۱۹). ورزش با شدت بالا می‌تواند بر عملکرد بیضه تأثیر منفی بگذارد (۲۰)، همچنین تمرین ورزشی با شدت متوسط اسپرماتوژنز سرکوب شده ناشی از دیابت را بهبود می‌بخشد و موجب بهبود پارامترهای اسپرمی می‌شود (۲۱).

1. Statin

2. Atorvastatin

3. 3-hydroxy-3-methyl glutaryl CoA reductase

4. Mevalonate

5. Low-density lipoprotein

6. Kanat

7. Luteinizing hormone

8. Total testosterone

9. Follicle-stimulation hormone

10. Klinefelter

11. Leydig cells

پژوهشی دانشگاه ایلام صورت گرفت (شناسه اخلاق IR.IL-AM.REC.1403.053). به عنوان، مثال جراحی و کشتن حیوانات تحت شرایط بی‌هوشی عمیق انجام شد تا حیوان در طول آزمایش کمترین درد و رنج را تحمل نماید. **برنامه آشناسازی با دویدن روی دستگاه نوارگردان:** پس از دو هفته عادت به شرایط جدید، موش‌ها زیر نظر محقق در یک برنامه آشناسازی با دویدن روی دستگاه نوارگردان پنج کاناله ساخت شرکت تکنیک آزما (تبریز، ایران) مخصوص موش صحرایی با سرعت شش متر بر دقیقه، به مدت ۱۰ دقیقه در روز، با شیب صفر درجه در پنج روز متوالی، فعالیت کردند (۲۴). پس از اجرای پنج روز تمرینات آشناسازی، موش‌ها دو روز استراحت کردند و سپس وارد مرحله اصلی تحقیق شدند.

نحوه القای انفارکتوس میوکارد: برای ایجاد انفارکتوس میوکارد، بر اساس مطالعات گذشته، روزانه میزان ۱۵۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن داروی ایزوپرنالین هیدروکلراید^۳ (ساخت شرکت سیگما آلدریج^۴، آمریکا) به مدت دو روز و با فاصله ۲۴ ساعت به‌صورت زیرجلدی، به موش‌های صحرایی تزریق گردید (۲۵). گروه کنترل طی دو روز به جای ایزوپرنالین، نرمال سالین^۵ دریافت کردند. برای اطمینان از ایجاد انفارکتوس میوکارد، یک روز پس از تزریق دوم، تعداد دو سر موش از گروه تجربی و دو سر موش از گروه کنترل انتخاب و پس از آسان‌گشی و خارج کردن قلب، مقاطع پارافینه از بافت قلب تهیه و پس از رنگ آمیزی هماتوکسیلین-آئوزین^۶ (H&E)، با استفاده از میکروسکوپ نوری، ارزیابی پاتولوژیکی توسط متخصص پاتولوژی انجام شد و با توجه به حجم بافت نکروز شده در گروه تجربی شد و مقایسه آن با گروه کنترل، انفارکتوس میوکارد توسط پاتولوژیست تأیید گردید.

پروتکل تمرین استقامتی و مداخله دارویی: ۴۸ ساعت پس از تزریق دوم، برنامه تمرینی و مداخله دارویی شروع شد. گروه‌های تمرینی، برنامه تمرینی اصلی را با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه در روز و پنج جلسه در هفته، با شیب مثبت پنج درجه شروع کردند. سرعت و مدت تمرین به تدریج افزایش یافت، به‌طوری که در پایان هفته دوم موش‌ها قادر بودند با سرعت ۱۶

در سال‌های اخیر، یکی از توصیه‌های پزشکان به بیماران قلبی-عروقی و بیماران مبتلا به چربی خون بالا، استفاده از فعالیت‌های ورزشی به ویژه فعالیت‌های ورزشی استقامتی در کنار درمان دارویی است. با توجه به مطالعات انجام شده، به نظر می‌رسد که استفاده همزمان از داروهای استاتینی و تمرینات استقامتی ممکن است دارای اثربخشی بهتری در درمان و پیشگیری از ناهنجاری‌های قلبی-عروقی از قبیل انفارکتوس میوکارد^۱ باشد. گزارش شده است که ترکیب داروهای استاتینی و تمرین استقامتی منظم در بیماران قلبی-عروقی از طریق کاهش میزان بازوفیل‌های گردش خون، سفتی دیواره شریانی در بیماران قلبی-عروقی را کاهش می‌دهد (۲۲). در همین راستا، گوازی^۲ و دیگران (۲۰۰۷) گزارش کردند که انجام تمرینات استقامتی پس از انفارکتوس میوکارد، ممکن است اثرات مفید استاتین درمانی را مضاعف نماید (۲۳). از طرف دیگر، با توجه به اثر آترواستاتین در مهار سنتز کلسترول و نیز نقش تمرین استقامتی در کاهش غلظت کلسترول پلاسما و نیز ضرورت وجود کلسترول برای سنتز هورمون‌های جنسی؛ به نظر می‌رسد که استفاده همزمان از فعالیت‌های ورزشی استقامتی و داروهای استاتینی می‌تواند از طریق کاهش کلسترول، باعث بروز اختلالاتی در تولید هورمون‌های جنسی و در نهایت، کاهش عملکرد تولیدمثلی گردد. بنابراین، در مطالعه حاضر تأثیر ترکیب تمرینات ورزشی استقامتی و داروی آترواستاتین بر ویژگی‌های اسپرم و سطح هورمون‌های جنسی موش‌های صحرایی نر مبتلا به انفارکتوس میوکارد، مورد بررسی قرار گرفت.

روش تحقیق

جامعه و نمونه آماری: تعداد ۲۸ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با وزن ۲۵۰-۲۱۰ گرم تهیه و به چهار گروه (کنترل، آترواستاتین، تمرین استقامتی، آترواستاتین+تمرین استقامتی) تقسیم گردید. حیوانات در شرایط محیطی یکسان (دمای ۲۲ تا ۲۵ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۵ تا ۵۵ درصد) با چرخه ۱۲ ساعت تاریکی/روشنایی و دسترسی آزادانه به آب و غذای مخصوص موش صحرایی به‌طور مجزا در حیوان‌خانه دانشگاه ایلام نگهداری شدند. در این تحقیق، روش‌ها مطابق آئین‌نامه کمیته اخلاق

1. Myocardial infarction

3. Lsoprenaline hydrochloride

5. Normal saline

2. Guazzi

4. Sigma-Aldrich

6. Hematoxylin-Eosin

عاری از بافت‌های مجاور درون پتری‌دیش‌های حاوی یک میلی‌لیتر محیط کشت HTF + چهار میلی‌گرم آلبومین سرم گاوی (BSA) قرار گرفت. سپس دم اپیدیدیم در داخل محیط کشت به قطعات کوچک خرد گردید و به مدت ۳۰ دقیقه در انکوباتور باقی ماند تا امکان خروج اسپرم‌ها از اپیدیدیم فراهم آید. لازم به ذکر است که برای جلوگیری از ایجاد شوک حرارتی و آسیب به اسپرم‌ها، تمام وسایل مورد استفاده و محیط کشت قبل از مصرف و شروع عملیات، در انکوباتور ۳۷ درجه قرار داده شدند.

شمارش اسپرم‌ها: پنج میکرولیتر از مایع منی با ۹۵ میکرولیتر محلول رقیق کننده (۰/۳۵ درصد فرمالین، ۵ درصد بیکربنات سدیم و ۰/۲۵ درصد رنگ تریپان بلو) رقیق گردید. ۱۰ میکرولیتر از سوسپانسیون حاصل بر لام نئوبار^۲ منتقل گردید و تعداد اسپرم‌ها در هر میلی‌لیتر با استفاده از فرمول $n \times 5000 \times d$ و توسط میکروسکوپ نوری با درشت‌نمایی ۴۰۰ برابر، محاسبه گردید. n تعداد اسپرم‌های شمارش شده و d عکس رقت سوسپانسیون حاوی اسپرم می‌باشد.

ارزیابی قابلیت زنده ماندن اسپرم‌ها: برای ارزیابی درصد اسپرم‌های مرده، رنگ‌آمیزی ائوزین-نگروزین^۱ مورد استفاده قرار گرفت. بدین منظور ۲۰ میکرولیتر از مخلوط ائوزین ۰/۰۵ درصد و نگروزین به حجم برابری از سوسپانسیون اسپرم اضافه شد. مبنای تشخیص اسپرم‌های مرده در این روش رنگ‌آمیزی، بر این اصل استوار است که در اثر آسیب به غشاء پلاسمایی، اسپرم‌ها در برابر رنگ مذکور نفوذپذیر می‌گردند. لذا آن دسته از اسپرم‌هایی که هر یک از قطعات سر، گردن و یا دم آنها رنگ گرفته بود، به عنوان اسپرم‌های مرده در نظر گرفته شدند. تعداد ۲۰۰ اسپرم برای هر نمونه با بزرگ‌نمایی ۴۰۰ برابر مورد بررسی قرار گرفت و نتایج حاصل در قالب درصد بیان شدند.

بررسی تحرک اسپرماتوزوئیدها: برای این منظور، ۱۰ میکرولیتر از محلول رقیق شده اسپرم روی لام قرار داده شد. شمارش اسپرم‌های متحرک با حرکت‌های سریع، حرکت درجا و غیرمتحرک در چند میدان دید و در سه مرحله، با استفاده از میکروسکوپ نوری و بزرگ‌نمایی ۴۰۰ صورت گرفت و درصد اسپرم‌های متحرک بدست آمد. **روش‌های تجزیه و تحلیل آماری:** همه داده‌ها با

متر بر دقیقه و ۵۰ دقیقه در روز بدون. روز اول و دوم شروع تمرین، موش‌ها با سرعت ۱۰ متر بر دقیقه دویدند و در روزهای سوم تا پنجم روزانه، یک متر بر دقیقه به سرعت دویدن موش‌ها افزوده شد؛ به‌طوری که در پایان هفته اول سرعت دویدن به ۱۳ متر بر دقیقه رسید. دو روز اول هفته دوم نیز به همین نحو موش‌ها با سرعت ۱۳ متر بر دقیقه و در روزهای سوم تا پنجم روزانه یک متر بر دقیقه به سرعت دویدن افزوده شد و در پایان هفته دوم، سرعت دویدن به ۱۶ متر بر دقیقه رسید. مدت تمرین هم روزانه به میزان پنج دقیقه افزایش یافت تا در نهایت، مدت زمان دویدن در پایان هفته دوم (روز چهارم)، به ۵۰ دقیقه در روز رسید. پروتکل تمرین استقامتی هشت هفته به طول انجامید. مشخص شده است که این رژیم تمرینی، معادل ۵۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه است که توسط موش‌های صحرایی مبتلا به انفارکتوس میوکارد قابل اجراست (۲۶). گروه‌های بدون تمرین، روزانه به مدت پنج دقیقه روی دستگاه قرار داده شدند و برنامه راه رفتن با سرعت پنج متر بر دقیقه را انجام دادند. گروه‌های مداخله دارویی نیز ۴۸ ساعت پس از القای انفارکتوس میوکارد، روزانه میزان ۱۰ میلی‌گرم به ازای کیلوگرم وزن بدن آتورواستاتین محلول در نرمال سالین به صورت خوراکی و با استفاده از گاواژ دریافت کردند. سایر گروه‌ها نیز به همین میزان، نرمال سالین دریافت کردند.

خون‌گیری از حیوانات: ۴۸ ساعت بعد از آخرین جلسه تمرین، موش‌ها بی‌هوش شدند. در زمان بی‌هوشی، توسط سرنگ‌های انسولین از قلب حیوانات خون‌گیری به عمل آمد. نمونه‌های خونی پس از ۳۰ دقیقه به منظور لخته شدن خون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد سانتریفیوژ (۲۵۰۰ دور در دقیقه به مدت ۱۰ دقیقه؛ دستگاه سانتریفیوژ یونیورسال سری پرمیوم^۱) شده و سرم جدا گردید و در دمای منفی ۳۰ درجه سانتی‌گراد، جهت سنجش متغیرهای بیوشیمیایی نگهداری شد. جهت اندازه‌گیری سطح متغیرهای سرمی از روش الایزا (کیت‌های الایزا با دقت ۹۹٪، شرکت پیش‌تاز طب زمان، ایران) استفاده گردید.

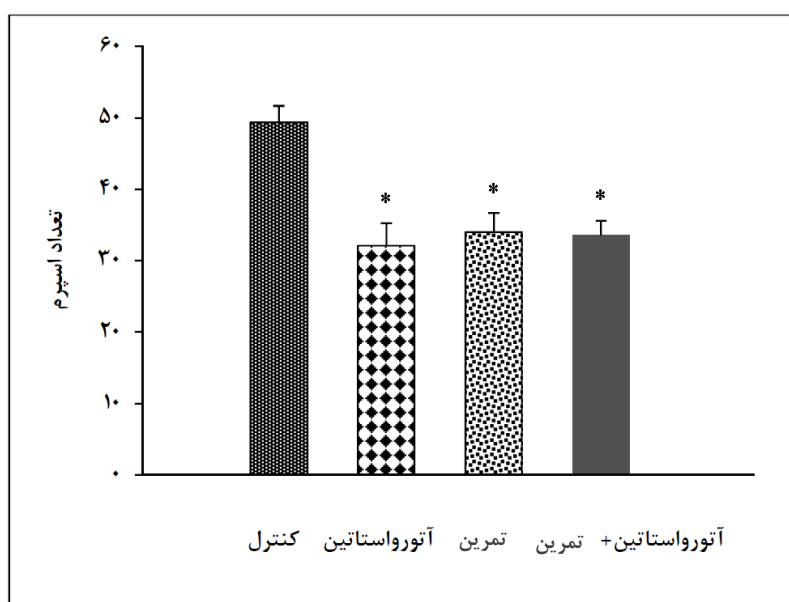
ارزیابی ویژگی‌های اسپرم‌ها: نحوه استحصال اسپرم از اپیدیدیم: پس از تشریح موش‌ها، اپیدیدیم از بافت بیضه جدا گردید. بلافاصله پس از جداسازی، اپیدیدیم

گروه‌های مختلف گزارش شده است. نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که در متغیر تعداد اسپرم، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف تحقیق وجود دارد (جدول یک). همچنین نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد که تعداد کل اسپرم‌ها در گروه‌های تجربی (آتورواستاتین $p=0/0001$ ، $MD=-17/26$)، تمرین استقامتی ($p=0/0001$)، $MD=-15/4$ و گروه ترکیبی ($p=0/0001$)، $MD=-15/84$ در مقایسه با گروه کنترل به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است. با این حال، تفاوت تعداد اسپرم در گروه‌های تجربی معنی‌دار نبود (شکل یک).

استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۲۲) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به منظور بررسی طبیعی بودن توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف^۱ و جهت تأیید همگنی واریانس داده‌ها، از آزمون لون^۲ استفاده شد. برای مقایسه تفاوت بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یک‌راهه (ANOVA) و آزمون تعقیبی شفه^۳ استفاده گردید. سطح معنی‌داری $p \leq 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج حاصل از بررسی تعداد اسپرم: در جداول یک و دو، میانگین و انحراف معیار متغیرهای تحقیق در

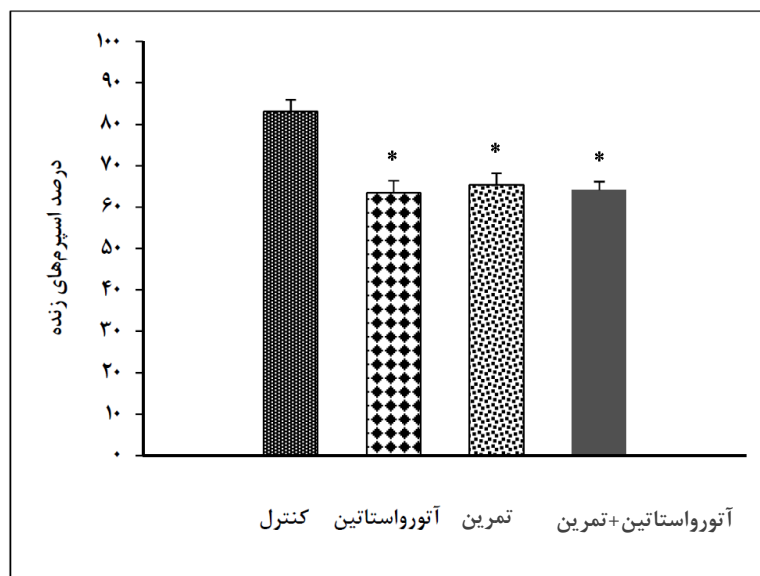


شکل ۱. مقایسه تعداد اسپرم در گروه‌های مختلف؛

* نشانه تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل در سطح $p \leq 0/05$.

به نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه (جدول یک) در شاخص‌های میزان تحرک سریع اسپرم، درصد اسپرم بدون حرکت و درصد اسپرم با حرکت درجا، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف تحقیق مشاهده شد. نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد که میزان تحرک سریع اسپرم در گروه‌های آتورواستاتین ($p=0/0001$)، $MD=-13/98$ و تمرین استقامتی ($p=0/0001$)، $MD=-15/88$ ، نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین، میزان تحرک سریع اسپرم‌ها در گروه ترکیبی در مقایسه با گروه آتورواستاتین ($p=0/004$)، $MD=6/84$ و گروه تمرین ($p=0/003$)، $MD=8/74$ ، به‌طور معنی‌داری بیشتر بود. درصد اسپرم‌های

نتایج حاصل از مطالعه میزان اسپرم زنده: نتایج آزمون تحلیل واریانس یک راهه نشان داد که در متغیر درصد اسپرم زنده، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های مختلف تحقیق وجود دارد (جدول یک). همچنین نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد که درصد اسپرم زنده در گروه‌های تجربی (آتورواستاتین $p=0/0001$)، $MD=-77/19$ ، تمرین استقامتی ($p=0/0001$)، $MD=-83/17$ و گروه ترکیبی ($p=0/0001$)، $MD=-12/19$ در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است. با این حال، تفاوت درصد اسپرم زنده در گروه‌های تجربی معنی‌دار نبود (شکل دو). نتایج حاصل از مطالعه میزان تحرک اسپرم: با توجه



شکل ۲. مقایسه درصد اسپرم‌های زنده در گروه‌های مختلف؛

*نشانه تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه کنترل در سطح $p \leq 0.05$.

ترکیبی ($MD=28/07$, $p=0/0001$)؛ نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است. همچنین اختلاف بین گروه ترکیبی و گروه تمرین استقامتی ($p=0/001$)، از نظر سطح HDL معنی‌دار بود. در خصوص سطوح LDL، آزمون تعقیبی شفه نشان داد که سطح LDL در گروه آتورواستاتین ($MD=-12$, $p=0/001$)، تمرین استقامتی ($MD=-11/25$, $p=0/002$)، و گروه ترکیبی ($MD=-15/4$, $p=0/000$) نسبت به گروه کنترل، به‌طور معنی‌دار کاهش یافته است. بین گروه‌های تجربی تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نشد. سطح کلسترول در گروه‌های آتورواستاتین ($MD=-13/67$, $p=0/0001$)، تمرین استقامتی ($MD=-13/87$, $p=0/0001$)، و ترکیبی ($MD=-6/42$, $p=0/0001$) با گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین سطح کلسترول در گروه‌های آتورواستاتین ($MD=-7/25$, $p=0/001$)، و ترکیبی ($MD=-7/45$, $p=0/0001$) نسبت به گروه تمرین استقامتی، به‌طور معنی‌داری کاهش یافت. سطح تری‌گلیسرید تنها در گروه تمرین استقامتی ($p=0/01$)، تری‌گلیسرید تنها در گروه تمرین استقامتی ($MD=-9/75$) در مقایسه با گروه کنترل، به شکل معنی‌داری کاهش پیدا کرد.

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که تعداد اسپرم و درصد اسپرم‌های زنده در گروه‌های تجربی (آتورواستاتین،

بدون حرکت در گروه آتورواستاتین ($MD=9/31$, $p=0/0001$)، و گروه تمرین ($MD=12/69$, $p=0/0001$) در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری نشان داد. بین گروه ترکیبی و گروه کنترل ($MD=4/07$, $p=0/06$)، از نظر درصد اسپرم‌های بدون حرکت، تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. نتایج تحلیل واریانس یک راهه (جدول دو) نشان داد که سطوح تستوسترون، LH و FSH در گروه‌های مختلف تحقیق تفاوت معنی‌داری داشت. آزمون تعقیبی شفه نشان داد که در متغیر تستوسترون، بین گروه کنترل و گروه تمرین استقامتی ($MD=2/17$, $p=0/003$)، در متغیر LH، بین گروه‌های تمرین استقامتی ($MD=-5/58$, $p=0/0001$)، آتورواستاتین ($MD=-3/61$, $p=0/006$) و گروه ترکیبی ($MD=-5/95$, $p=0/0001$) با گروه کنترل؛ و در متغیر FSH، بین گروه‌های آتورواستاتین ($MD=-97/22$, $p=0/0001$)، تمرین استقامتی ($MD=-113/1$, $p=0/0001$) و گروه ترکیبی ($MD=-121/26$, $p=0/0001$) نسبت به گروه کنترل؛ اختلاف معنی‌داری وجود دارد.

نتایج همچنین حاکی از تفاوت معنی‌دار سطح HDL، LDL، کلسترول و تری‌گلیسرید در گروه‌های مختلف تحقیق بود (جدول سه). نتایج آزمون تعقیبی شفه نشان داد که سطح HDL، در گروه‌های آتورواستاتین ($p=0/001$)، تمرین استقامتی ($MD=20/17$)، تمرین استقامتی ($MD=11/92$, $p=0/01$)، و

جدول ۱. توصیف (میانگین و انحراف استاندارد) و مقایسه ویژگی‌های حرکتی اسپرم در گروه‌های مختلف بر حسب درصد

ANOVA		میانگین $\pm$ انحراف معیار	شاخص‌ها
مقدار p	مقدار F		
			تعداد اسپرم
۰/۰۰۰۱°	۱۷۰/۵۷	۴۹/۴۱±۲/۲۸	گروه کنترل
		۳۲/۱۵±۳/۱۱	گروه آتورواستاتین
		۳۴/۰۱±۲/۷۲	گروه تمرین استقامتی
		۳۳/۵۷±۲/۰۱	گروه ترکیبی
			درصد اسپرم زنده
۰/۰۰۰۱°	۳۹۶/۲۴	۸۳/۲۵±۲/۷۴	گروه کنترل
		۶۳/۴۷±۳/۰۱	گروه آتورواستاتین
		۶۵/۴۱±۲/۸۳	گروه تمرین استقامتی
		۶۴/۱۲±۲/۱۲	گروه ترکیبی
			درصد اسپرم بدون حرکت
۰/۰۰۰۱°	۲۴۲۱/۰۰	۱۰/۴۲±۰/۳۳	گروه کنترل
		۱۹/۷۳±۰/۵۹	گروه آتورواستاتین
		۲۳/۱۲±۱/۱۴	گروه تمرین استقامتی
		۱۴/۵۰±۰/۵۲	گروه ترکیبی
			درصد اسپرم با حرکت درجا
۰/۰۰۰۱°	۱۸۰/۷۱	۱۲/۲۵±۰/۳۲۵	گروه کنترل
		۱۴/۶۸±۰/۲۱۲	گروه آتورواستاتین
		۱۵/۲۷±۰/۹۲۳	گروه تمرین استقامتی
		۱۴/۱۲±۰/۴۴	گروه ترکیبی
			درصد اسپرم با حرکت سریع
۰/۰۰۰۱°	۱۷۴۸/۰۵	۵۷/۱۱±۰/۹۴	گروه کنترل
		۴۳/۱۲±۱/۰۳	گروه آتورواستاتین
		۴۱/۲۲±۰/۹۲	گروه تمرین استقامتی
		۴۹/۹۷±۰/۵۶	گروه ترکیبی

* نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروهی در سطح ۰/۰۵ p.

جدول ۲. توصیف (میانگین و انحراف استاندارد) و مقایسه سطح هورمون‌های جنسی در گروه‌های مختلف

ANOVA		میانگین $\pm$ انحراف معیار	شاخص‌ها
مقدار p	مقدار F		
			تستوسترون (نانوگرم/دسی لیتر)
۰/۰۰۰۱°	۱۳/۰۳	۳/۱۹ $\pm$ ۱/۰۶	گروه کنترل
		۱/۱۵ $\pm$ ۰/۲۵	گروه آتورواستاتین
		۱/۰۲ $\pm$ ۰/۳۳	گروه تمرین استقامتی
		۱/۹۸ $\pm$ ۰/۶۱	گروه ترکیبی
			LH (واحد بین‌المللی در هر میلی لیتر)
۰/۰۰۰۱°	۲۳/۰۴	۱۰/۴۳ $\pm$ ۱/۴۵	گروه کنترل
		۶/۸۱ $\pm$ ۱/۲۴۵	گروه آتورواستاتین
		۴/۸۵ $\pm$ ۰/۸۹	گروه تمرین استقامتی
		۴/۴۸ $\pm$ ۰/۶۱	گروه ترکیبی
			FSH (واحد بین‌المللی در هر میلی لیتر)
۰/۰۰۰۱°	۱۷۱/۸۸	۴۱۲/۲۰ $\pm$ ۷/۹۳	گروه کنترل
		۳۱۴/۹۸ $\pm$ ۸/۲۳	گروه آتورواستاتین
		۲۹۹/۱۰ $\pm$ ۲۳/۶۷	گروه تمرین استقامتی
		۲۹۰/۹۰ $\pm$ ۱۳/۴۸	گروه ترکیبی

* نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروهی در سطح ۰/۰۵ p.

جدول ۳. توصیف (میانگین و انحراف استاندارد) و مقایسه نیمرخ لیپیدی در گروه‌های مختلف

ANOVA		میانگین $\pm$ انحراف معیار	شاخص‌ها
مقدار p	مقدار F		
			LDL (نانوگرم در دسی لیتر)
۰/۰۰۰۱*	۱۸/۴۸	۶۳ $\pm$ ۳	گروه کنترل
		۵۱ $\pm$ ۲/۸۲	گروه آتورواستاتین
		۵۱/۷۵ $\pm$ ۲/۲۱	گروه تمرین استقامتی
		۴۷/۶۰ $\pm$ ۳/۲۸	گروه ترکیبی
			HDL (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۰۰۱*	۳۳/۸۶	۳۱/۳۳ $\pm$ ۳/۲۱	گروه کنترل
		۵۱/۵۰ $\pm$ ۶/۰۲	گروه آتورواستاتین
		۴۳/۲۵ $\pm$ ۲/۲۱	گروه تمرین استقامتی
		۵۹/۴۰ $\pm$ ۳/۴۳	گروه ترکیبی
			کلسترول (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۰۰۱*	۴۹/۵۳	۱۲۱/۶۷ $\pm$ ۱/۵۲	گروه کنترل
		۱۰۸ $\pm$ ۱/۶۳	گروه آتورواستاتین
		۱۱۵/۲۵ $\pm$ ۲/۰۶	گروه تمرین استقامتی
		۱۰۷/۸ $\pm$ ۱/۷۸	گروه ترکیبی
			تری گلیسرید (میلی گرم در دسی لیتر)
۰/۰۱*	۵/۷۰	۸۳ $\pm$ ۲	گروه کنترل
		۷۹ $\pm$ ۳/۱۶	گروه آتورواستاتین
		۷۳/۲۵ $\pm$ ۳/۵۰	گروه تمرین استقامتی
		۷۸ $\pm$ ۳/۳۱	گروه ترکیبی

* نشانه تفاوت معنی‌دار بین گروهی در سطح ۰/۰۵ p.

با گروه کنترل، به شکل معنی‌داری افزایش و سطح LDL و کلسترول به طور معنی‌داری کاهش پیدا کرده است. سطح تری گلیسرید در گروه تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل، به شکل معنی‌داری کاهش پیدا کرد؛ اما تفاوت بین گروه‌های آتورواستاتین و تمرین ترکیبی با گروه کنترل، از لحاظ آماری معنی‌دار نبود.

لایت^۱ و دیگران (۲۰۱۸) در یک مطالعه گزارش کردند که استفاده از رزواستاتین^۲ در رت‌های بالغ باعث تغییرات هیستوپاتولوژیک در بیضه و اپیدیدیم و کاهش کیفیت اسپرم می‌گردد. مطالعات تجربی روی موش‌ها گزارش کرده‌اند که استاتین‌ها تکه تکه شدن DNA در اسپرم و نرخ‌های غیرطبیعی اسپرم را افزایش می‌دهند، در حالی که تحرک اسپرم‌ها کاهش می‌یابد (۲۷). به‌طور مشابه، مطالعات روی نمونه‌های انسانی نشان داده است که استاتین‌ها به‌طور قابل توجهی کیفیت مایع منی، به ویژه تحرک اسپرم را به خطر می‌اندازند (۱۲). گرژی و دیگران (۲۰۱۲) کاهش تستوسترون، تری گلیسرید و کلسترول تام متعاقب ۱۰ هفته

تمرین استقامتی، و گروه ترکیبی) در مقایسه با گروه کنترل، به شکل معنی‌داری کاهش پیدا کرده است. در خصوص ویژگی‌های حرکتی اسپرم‌ها نیز میزان تحرک سریع اسپرم‌ها در گروه‌های تجربی (آتورواستاتین، تمرین استقامتی و ترکیبی) در مقایسه با گروه کنترل، کاهش یافت؛ اما میزان کاهش فقط در گروه‌های آتورواستاتین و تمرین استقامتی نسبت به گروه کنترل معنی‌دار بود و بین گروه ترکیبی و گروه کنترل، تفاوت آماری معنی‌داری از نظر میزان تحرک سریع اسپرم‌ها، مشاهده نشد. همچنین درصد اسپرم‌های بدون حرکت در گروه‌های آتورواستاتین و تمرین استقامتی در مقایسه با گروه کنترل، افزایش معنی‌داری نشان داد. در خصوص سطوح تستوسترون، LH و FSH؛ نتایج نشان داد که این هورمون‌ها در گروه تمرین استقامتی، گروه آتورواستاتین، و گروه ترکیبی؛ در مقایسه با گروه کنترل، به شکل معنی‌داری کاهش پیدا کردند. نتایج همچنین نشان داد که سطح HDL در گروه تمرین استقامتی، گروه آتورواستاتین، و گروه ترکیبی، در مقایسه

ترکیبی) در تحقیق حاضر افزایش پیدا می‌کرد؛ اما این اتفاق رخ نداد. به نظر می‌رسد کاهش سطوح کلسترول و به دنبال آن کاهش تستوسترون که پیشتر به آن اشاره شد، در کاهش تحرک پذیری اسپرم‌ها مؤثر بوده است. اما اینکه میزان تحرک پذیری اسپرم‌ها در گروه ترکیبی بیشتر از گروه‌های تمرین استقامتی و آتورواستاتین به تنهایی بود، احتمالاً با کاهش بیشتر تری‌گلیسرید و هورمون FSH و نیز افت کمتر سطح هورمون تستوسترون در این گروه مرتبط است (۳۱). تحقیقات گزارش کرده‌اند که چاقی و اضافه وزن که با افزایش سطح تری‌گلیسرید، و سلول‌های بافت چربی سفید همراه است، می‌تواند تبدیل کلسترول به تستوسترون را کاهش داده و از طریق اختلال در محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد، باعث کاهش ترشح گنادوتروپین‌ها و اعمال اثرات منفی بر تولید و کیفیت اسپرم گردد (۳۲). همچنین گزارش شده است که افزایش سطوح چربی، نه تنها ممکن است عملکرد جنسی را تحت تأثیر قرار دهد، بلکه به عنوان عاملی نامطلوب برای کیفیت مایع منی در نظر گرفته می‌شود (۳۳).

سنتر هورمون‌های استروئیدی بستگی به تأمین کلسترول دارد که ممکن است از طریق برداشت لیپوپروتئین‌های پلاسما یا از طریق سنتر خارجی حاصل شود (۳۴). لئون و سانچز^۲ (۲۰۰۱) در یک مطالعه مروری نشان دادند که تمرینات هوازی متوسط و شدید، باعث کاهش سطوح LDL، کلسترول و تری‌گلیسرید در مردان و زنان بزرگسال می‌شود (۳۵). از طرفی، داروهای استاتینی با مسدود کردن مسیر تشکیل موالونات، سنتر ماده پیش‌ساز استروئیدها را مهار می‌کنند (۳۶). مطالعات مختلف اثرات وابسته به دوز استاتین‌ها در کاهش تحرک اسپرم، غلظت اسپرم و تعداد اسپرم را گزارش کرده‌اند (۳۷). این گزارش‌ها توسط چندین مطالعه دیگر که نشان داده‌اند با تجویز استاتین (روزواستاتین و آتورواستاتین)، مورفولوژی اپیدیدیم تغییر یافته و تاخیر در انزال ایجاد می‌شود و پتانسیل باروری پس از جفت‌گیری طبیعی در آن‌ها کاهش می‌یابد (۱۲، ۳۸)؛ مورد تأیید قرار گرفته است. کانات و دیگران (۲۰۰۹) گزارش کردند که اثرات هورمونی استاتین‌ها با اثرات کاهنده کلسترول آنها مرتبط است (۹). بنابراین به نظر می‌رسد که کاهش سطح تستوسترون در گروه‌های

تمرین استقامتی در مردان تمرین نکرده را گزارش کرده‌اند (۲۸). همچنین اسدی و دیگران (۲۰۲۰) و مانا^۱ و دیگران (۲۰۰۳) گزارش کردند که انجام ورزش شنای استقامتی، باعث کاهش تعداد سلول‌های سرتولی، افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش اسپرماتوزوئید می‌گردد (۲۹، ۳۰). آن‌ها پیشنهاد کردند که این تغییرات با اثرات مهاری تمرین استقامتی بر سطح تستوسترون مرتبط است. اگر چه تحقیقات فوق اثرات منفرد تمرین استقامتی و داروهای استاتینی را بررسی کرده‌اند و از این نظر با تحقیق حاضر که اثر ترکیبی تمرین استقامتی و داروی آتورواستاتین (که یکی از استاتین‌ها است) را مورد بررسی قرار داده است، تفاوت دارند؛ نتایج آن‌ها با یافته‌های تحقیق حاضر همسو است. این مطالعه نشان می‌دهد که مصرف آتورواستاتین و انجام تمرینات استقامتی هم به صورت مجزا و هم بصورت توأمان، ممکن است اثرات منفی بر کیفیت اسپرم و سطوح هورمونی مرتبط با تولید مثل داشته باشند. با این حال، ترکیب این دو روش ممکن است اثر متفاوتی بر برخی پارامترها مانند تحرک اسپرم بگذارد.

اسپرماتوژنز در انسان و جوندگان در صورت بروز نقص در حمایت اندوکرینی دچار اختلالات شدید می‌گردد؛ از طرفی، تستوسترون از طریق مکانیسم‌های ضدآپوپتوزی به بقای اسپرماتوسیت‌ها و اسپرماتیدها کمک می‌کند (۱۲). بنابراین مهار اسپرماتوژنز و کاهش در تعداد و درصد زنده ماندن اسپرم‌ها در گروه‌های تجربی در تحقیق حاضر می‌تواند با سطوح پایین تستوسترون سرم در این گروه‌ها مرتبط باشد. محققان گزارش کرده‌اند که افزایش سطح تری‌گلیسرید سرم موجب کاهش تحرک اسپرماتوزوئیدها می‌شود و مقادیر سرمی هورمون FSH با مورفولوژی طبیعی اسپرم‌ها همبستگی معکوس دارد (۳۱). در مطالعه حاضر میزان تحرک سریع اسپرم‌ها در گروه‌های مداخله تمرینی و دارویی نسبت به گروه کنترل کاهش یافت. که البته میزان کاهش تنها در گروه‌های تمرین و آتورواستاتین معنی‌دار بود، اما تفاوت گروه ترکیبی با گروه کنترل در خصوص این ویژگی معنی‌دار نبود. با توجه به اینکه میزان کلسترول تام و تری‌گلیسرید در این گروه‌ها کاهش داشته است، بنابراین طبق گزارش فوق، باید میزان تحرک اسپرم‌ها در گروه‌های مداخله‌ای (تمرین، آتورواستاتین، و

هستند و عملکرد آن‌ها متمرکز بر کبد است و توسط سایر بافت‌ها حذف می‌شوند. اما استاتین‌های لیپوفیلیک (چربی دوست) مانند آتورواستاتین، هم بر روی کبد و هم بر روی نواحی خارج از کبد اثر می‌گذارند. همچنین مشخص شده است که کاهش کلسترول و چربی خون توسط آتورواستاتین در مقایسه با سایر استاتین‌ها، به شکل بهتری صورت می‌گیرد (۴۴). همچنین آتورواستاتین یک استاتین بسیار قوی است و باعث کاهش بیشتری در کلسترول تام و در نتیجه کاهش سطوح تستوسترون تام می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که آتورواستاتین اثرات بیولوژیکی قابل ملاحظه‌ای بر تستوسترون دارد (۴۳).

تستوسترون یک هورمون مشتق از کلسترول است که دارای ساختار شیمیایی استروئیدی است که به وسیله مسیرهای بیوشیمیایی در سلول‌های لیدینگ ساخته می‌شود. تقریباً ۹۵ درصد از تستوسترون موجود در گردش خون، در بیضه‌ها و مابقی آن در غدد فوق کلیوی تولید می‌شود. بیشتر تستوسترون گردش خون (در حدود ۹۸ درصد) بصورت متصل به پروتئین‌های حامل است. دو درصد دیگر، به صورت آزاد در گردش خون وجود دارد که نشان دهنده شکل بیولوژیکی فعال این هورمون است (۴۵). تستوسترون نقش مهمی در تکامل و بلوغ اسپرم در حین فرآیند اسپرماتوژنز بازی می‌کند. بنابراین، حفظ سطوح تستوسترون در سلول‌های سرتولی برای تکامل تعداد مناسبی از سلول‌های اسپرم بالغ برای داشتن قدرت باروری در جنس نر، ضروری است (۳۷). به نظر می‌رسد که کاهش تستوسترون در گروه‌های تمرین، گروه آتورواستاتین و گروه ترکیبی که پیشتر به آن اشاره شد، باعث اختلال در فرآیند اسپرماتوژنز و در نتیجه، کاهش بیشتر تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی در آزمودنی‌های این گروه‌ها نسبت به گروه کنترل گردیده است.

در شرایط فیزیولوژیک نرمال، LH برداشت کلسترول توسط بیضه‌ها و تحریک سنتز تستوسترون را افزایش می‌دهد. کاهش تستوسترون توسط محور هیپوتالاموس-هیپوفیز درک می‌شود و منجر به رهایش بیشتر هورمون لوتئینی می‌شود که از طریق حلقه بازخوردی منفی، باعث حفظ سطح تستوسترون می‌شود. گزارش شده است که عواملی مانند عامل نکروزدهنده تومور - آلفا^۴ (TNF- α) و

مداخله تمرینی و دارویی در تحقیق حاضر، احتمالاً به دلیل اثرات تمرینات استقامتی و داروی آتورواستاتین، در کاهش کلسترول (ماده پیش‌ساز هورمون‌های استروئیدی) باشد. کاهش سطوح هورمون‌های جنسی در مردان ورزشکار گزارش شده است، بنابراین، اختلال احتمالی در قدرت باروری مردان با حجم، شدت و نوع فعالیت ارتباط دارد (۳۰). فعالیت‌های ورزشی شدید می‌توانند منجر به اختلال در عملکرد دستگاه تولیدمثل مردان شوند. برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که تمرینات ورزشی طولانی مدت سطوح تستوسترون را پایین می‌آورند (۳۹). شواهد همچنین نشان داده که کاهش عملکرد غدد جنسی (گنادها) در مردانی دیده می‌شود که به طور مزمن یا طولانی مدت در تمرینات استقامتی درگیر هستند (۴۰). کاهش سطوح سرمی تستوسترون در حین و پس از فعالیت‌های طولانی مدت و تا اندازه‌ای چند ساعت بعد از فعالیت‌های کوتاه مدت شدید، گزارش شده است. چندین سیستم مختلف از جمله، کاهش گنادوتروپین، افزایش کورتیزول، سطوح کاتکولامین، یا پرولاکتین؛ و حتی تجمع مواد زائد متابولیکی می‌توانند سنتز تستوسترون را تحت تأثیر قرار دهند (۴۱). مطالعات انجام شده در مورد ارتباط بین استاتین‌ها و تولید تستوسترون، نتایج متناقضی را نشان داده است. هایپا^۱ و دیگران (۲۰۰۳) گزارش کرده‌اند که ۱۲ هفته مصرف داروی سیمواستاتین باعث کاهش سطح تستوسترون سرمی در مردان مبتلا به کلسترول خون بالا می‌شود (۴۲). استانورث^۲ و دیگران (۲۰۰۹) نیز گزارش کرده‌اند که سطح تستوسترون تام در مردانی که داروهای استاتینی مصرف کرده‌اند در مقایسه با گروه کنترل، به‌طور معنی‌داری پایین است (۴۳). نتایج پژوهش‌های فوق با نتایج پژوهش حاضر، همخوانی دارد. با این حال، جی^۳ و دیگران (۱۹۹۱) گزارش کرده‌اند که ۱۲ هفته مصرف پراواستاتین هیچ گونه تغییری در غلظت تستوسترون سرم ایجاد نمی‌کند (۳۴). عدم همخوانی نتایج پژوهش جی و دیگران با پژوهش حاضر احتمالاً با نوع داروی استاتینی مورد استفاده ارتباط دارد. در تحقیق حاضر از آتورواستاتین استفاده شده است، در حالی که در پژوهش جی و دیگران از پراواستاتین استفاده شده است. مشخص شده است که استاتین‌هایی مانند پراواستاتین، دارای خاصیت آب دوستی

اختصاصی و مجزا می‌باشد.

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق حاضر نشان داد که تمرین استقامتی، داروی آتورواستاتین و ترکیب آن‌ها، اگرچه موجب بهبود نیم‌رخ لیپیدی و کاهش کلسترول تام گردید، اما همزمان اختلال در پارامترهای اسپرمی و کاهش سطوح هورمون‌های جنسی در موش‌های صحرایی نر مبتلا به آنفارکتوس میوکارد را به همراه داشت. این تغییرات می‌تواند منجر به کاهش فعالیت تولیدمثلی در جنس نر گردد. بنابراین، در شرایطی که بیم ناباروری و کاهش عملکرد تولیدمثلی وجود دارد، توصیه می‌شود جهت بهبود نیم‌رخ لیپیدی و کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، از استفاده همزمان و طولانی مدت داروهای استاتینی و تمرینات استقامتی خودداری شود و از رویکردهای جایگزین استفاده گردد.

تعارض منافع

هیچ‌کدام از نویسندگان این مقاله، تضاد منافعی برای انتشار آن ندارند.

قدردانی و تشکر

این طرح تحقیقاتی از محل اعتبارات بنیاد ملی نخبگان مطابق قرارداد شماره ۴۸۹۰/۸۴۱ انجام گرفته است. از کلیه کسانی که امکانات مالی و اجرایی پژوهش حاضر را فراهم کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

اینترلوکین-۶ (IL6) رهایش هورمون لوتهینی از غده هیپوفیز را مهار می‌کنند که منجر به کاهش سطح تستوسترون گردش خون می‌شود (۴۳). گزارش شده است که تمرین با شدت زیاد باعث کاهش سطح تستوسترون آزاد، LH و FSH می‌شود. همچنین، پیشنهاد شده است که سرکوب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-بیضه احتمالاً در نتیجه کاهش تولید هورمون رهاساز گنادوتروپین^۱ (GnRH)، باعث کاهش پاسخ LH و FSH به فعالیت ورزشی می‌گردد (۴۶). عوف^۲ و دیگران (۲۰۱۵) نیز در یک مطالعه نشان دادند که مصرف آتورواستاتین در موش‌های صحرایی باعث ضخیم شدن کپسول‌های بیضه و متراکم و گشاد شدن غشای عروق خونی بیضه می‌گردد. همچنین لوله‌های اسپرم ساز به طور گسترده‌ای از هم جدا و غشاء پایه بسیاری از لوله‌های اسپرم‌ساز دارای ظاهری نامنظم و در برخی نواحی خاص دچار پارگی شد (۴۷). بنابراین، احتمالاً افزایش مصرف اکسیژن و متعاقب آن، افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن^۳ (ROS) در نتیجه تمرینات هوازی و نیز افزایش ROS ناشی از مصرف آتورواستاتین، باعث تخریب غشاء بیضه در آزمودنی‌های پژوهش حاضر و در نتیجه کاهش تعداد سلول‌های لیدیگ و نیز مختل شدن فرآیند اسپرماتوزن و به دنبال آن، کاهش تعداد اسپرماتوگونی در گروه‌های مداخله تمرینی و دارویی گردیده است. با این حال، اثبات این موضوع نیازمند پژوهش بیشتر و مطالعات

منابع

1. Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Sunagawa K. Atorvastatin improves the impaired baroreflex sensitivity via anti-oxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of SHRSP. *Clinical and Experimental Hypertension*. 2009;31(8):698-704. <https://doi.org/10.3109/10641960903407066>
2. Mooradian AD, Haas MJ, Batejko O, Hovsepyan M, Feman SS. Statins ameliorate endothelial barrier permeability changes in the cerebral tissue of streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2005;54(10):2977-82. <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.2977>
3. Grip O, Janciauskiene S, Bredberg A. Use of atorvastatin as an anti-inflammatory treatment in Crohn's disease. *British Journal of Pharmacology*. 2008;155(7):1085-92. <https://doi.org/10.1038/bjp.2008.369>
4. Li J, Sun YM, Wang LF, Li ZQ, Pan W, Cao HY. Comparison of effects of simvastatin versus atorvastatin on oxidative stress in patients with coronary heart disease. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*. 2010;33(4):222-7. <https://doi.org/10.1002/clc.20724>

1. Gonadotropin-releasing hormone

2. Ouf

3. Reactive oxygen species

5. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005;45(1):89-118. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.45.120403.095748>
6. Goyal A, Singh S, Tandon N, Gupta N, Gupta YK. Effect of atorvastatin on pancreatic Beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes mellitus patients: a randomized pilot study. *Canadian Journal of Diabetes*. 2014;38(6):466-72. <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.01.006>
7. Briand F, Magot T, Krempf M, Nguyen P, Ouguerram K. Effects of atorvastatin on high-density lipoprotein apolipoprotein A-I metabolism in dogs. *European Journal of Clinical Investigation*. 2006;36(4):224-30. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2006.01669.x>
8. Zhao S-p, Wu Z-h, Hong S-c, Ye H-j, Wu J. Effect of atorvastatin on SR-BI expression and HDL-induced cholesterol efflux in adipocytes of hypercholesterolemic rabbits. *Clinica Chimica Acta*. 2006;365(1-2):119-24. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.08.006>
9. Kanat M, Serin E, Tunçkale A, Yildiz O, Sahin S, Bolayırılı M, et al. A multi-center, open label, crossover designed prospective study evaluating the effects of lipid lowering treatment on steroid synthesis in patients with Type 2 diabetes (MODEST Study). *Journal of Endocrinological Investigation*. 2009;32:852-6. <https://doi.org/10.1007/bf03345757>
10. Ramezani Moghadam M, Heydarieh N, Khoshsokhan M. The Effect of Atorvastatin on Depression by Forced Swimming Stress model in Gonadectomized Male Mice. *SSU_Journals*. 2016;24(5):429-40. [In Persian].
11. Dizaye KF, Ahmed SR. Combination of atorvastatin and fenofibrate altered androgenic activities of male rats. *Zanco Journal of Medical Sciences (Zanco J Med Sci)*. 2019;23(2):264-73. <https://doi.org/10.15218/zjms.2019.034>
12. Akdeniz E, Onger ME, Bolat MS, Firat F, Gur M, Cinar O, et al. Effect of atorvastatin on spermatogenesis in rats: A stereological study. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 2020;19(12):2609-14. <https://doi.org/10.4314/tjpr.v19i12.19>
13. Klinefelter G, Laskey J, Amann R. Statin drugs markedly inhibit testosterone production by rat Leydig cells in vitro: Implications for men. *Reproductive Toxicology*. 2014;45:52-8. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2013.12.010>
14. Wilund K, Feeney L, Tomayko E, Weiss E, Hagberg J. Effects of endurance exercise training on markers of cholesterol absorption and synthesis. *Physiological Research*. 2009;58(4). <https://doi.org/10.33549/physiolres.931515>
15. Kraemer WJ, Ratamess NA. Hormonal responses and adaptations to resistance exercise and training. *Sports Medicine*. 2005;35:339-61. <https://doi.org/10.2165/00007256-200535040-00004>
16. Chwalbinska-Moneta J, Kruk B, Nazar K, Krzeminski K, CI HK-U, KO AZ. Early effects of short-term endurance training. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2005;56(1):87-99.
17. Swain DP, Franklin BA. Comparison of cardioprotective benefits of vigorous versus moderate intensity aerobic exercise. *The American Journal of Cardiology*. 2006;97(1):141-7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.07.130>
18. Mirghani J, Arshadi S, Ayaz A, Korpi JG, Fakourian A. Effect eight weeks strength, endurance and concurrent training on blood serum cortisol/testosterone ratio and muscular fitness in soldiers wrestler. *Annals of Military and Health Sciences Research*. 2013;11(3). [In Persian].

19. Maleki BH, Tartibian B, Chehraz M. The effects of three different exercise modalities on markers of male reproduction in healthy subjects: a randomized controlled trial. *Reproduction*. 2017;153(2):157-74. <https://doi.org/10.1530/rep-16-0318>
20. 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. <https://doi.org/10.1007/s00421-018-3989-6>
21. Samadian Z, Tofighi A, Razi M, Tolouei Azar J, Ghaderi Pakdel F. Moderate-intensity exercise training ameliorates the diabetes-suppressed spermatogenesis and improves sperm parameters: Insole and simultaneous with insulin. *Andrologia*. 2019;51(11):e13457. <https://doi.org/10.1111/and.13457>
22. Toyama K, Sugiyama S, Oka H, Iwasaki Y, Sumida H, Tanaka T, et al. Combination treatment of rosuvastatin or atorvastatin, with regular exercise improves arterial wall stiffness in patients with coronary artery disease. *PLoS One*. 2012;7(7):e41369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0041369>
23. Guazzi M, Tumminello G, Reina G, Vicenzi M, Guazzi M. Atorvastatin therapy improves exercise oxygen uptake kinetics in post-myocardial infarction patients. *European Journal of Clinical Investigation*. 2007;37(6):454-62. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2007.01805.x>
24. Galvao TF, Matos KC, Brum PC, Negrao CE, da Luz PL, Chagas ACP. Cardioprotection conferred by exercise training is blunted by blockade of the opioid system. *Clinics*. 2011;66(1):151-7. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000100026>
25. Shukla SK, Sharma SB, Singh UR. β -Adrenoreceptor agonist isoproterenol alters oxidative status, inflammatory signaling, injury markers and apoptotic cell death in myocardium of rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2015;30:27-34. <https://doi.org/10.1007/s12291-013-0401-5>
26. Xu X, Zhao W, Lao S, Wilson BS, Erikson JM, Zhang JQ. Effects of exercise and L-arginine on ventricular remodeling and oxidative stress. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2010;42(2):346. <https://doi.org/10.1249/mss.0b013e3181b2e899>
27. Leite GAA, Sanabria M, Cavariani MM, Anselmo-Franci JA, Pinheiro PFF, Domeniconi RF, et al. Lower sperm quality and testicular and epididymal structural impairment in adult rats exposed to rosuvastatin during prepuberty. *Journal of Applied Toxicology*. 2018;38(6):914-29. <https://doi.org/10.1002/jat.3599>
28. Gorzi A, Rajabi H, Azad A, Hedayati M. Effect of concurrent, strength and endurance training on hormones, lipids and inflammatory characteristics of untrained men. *Iranian Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2012;13(6):614-20. [In Persian].
29. Asadi M, Rahmani M, Nasiri E, Kalantari-Hesari A, Khosravi-Sadr M, Ezzatifar M. Histomorphometric and histologic effect of endurance swimming on the testis of adult wistar rats. *Journal of Applied Exercise Physiology*. 2020;16(31):59-70. [In Persian].
30. Manna I, Jana K, Samanta P. Effect of different intensities of swimming exercise on testicular oxidative stress and reproductive dysfunction in mature male albino Wistar rats. *Indian Journal of Experimental Biology*. 2004;42:816-822. <https://doi.org/10.1139/h04-013>

31. Ergün A, Köse S, Aydos K, Ata A, Avci A. Correlation of seminal parameters with serum lipid profile and sex hormones. *Archives of Andrology*. 2007;53(1):21-3. <https://doi.org/10.1080/01485010600888961>
32. Sciorio R, Tramontano L, Adel M, Fleming S. Decrease in sperm parameters in the 21st century: obesity, lifestyle, or environmental factors? an updated narrative review. *Journal of Personalized Medicine*. 2024;14(2):198. <https://doi.org/10.3390/jpm14020198>
33. Pakpahan C, Rezano A, Margiana R, Amanda B, Agustinus A, Darmadi D. The association between lipid serum and semen parameters: a systematic review. *Reproductive Sciences*. 2023;30(3):761-71. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-01040-8>
34. Jay R, Sturley R, Stirling C, McGarrigle H, Katz M, Reckless J, et al. Effects of pravastatin and cholestyramine on gonadal and adrenal steroid production in familial hypercholesterolaemia. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 1991;32(4):417-22. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1991.tb03924.x>
35. LEON AS, SANCHEZ OA. Response of blood lipids to exercise training alone or combined with dietary intervention. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2001;33(6):S502-S15. <https://doi.org/10.1097/00005768-200106001-00021>
36. La Vignera S, Condorelli RA, Vicari E, Calogero AE. Statins and erectile dysfunction: a critical summary of current evidence. *Journal of Andrology*. 2012;33(4):552-8. <https://doi.org/10.2164/jandrol.111.015230>
37. Omolaoye TS, Cyril AC, Radhakrishnan R, Rawat SS, Karuvantevida N, du Plessis SS. The Effect of Statins on Male Reproductive Parameters: A Mechanism Involving Dysregulation of Gonadal Hormone Receptors and TRPV1. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(11):9221. <https://doi.org/10.3390/ijms24119221>
38. e Silva PV, Borges CdS, Rosa JdL, Pacheco TL, Figueiredo TM, Leite GAA, et al. Effects of isolated or combined exposure to sibutramine and rosuvastatin on reproductive parameters of adult male rats. *Journal of Applied Toxicology*. 2020;40(7):947-64. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2016.07.569>
39. S du Plessis S, Kashou A, Vaamonde D, Agarwal A. Is there a link between exercise and male factor infertility? *The Open Reproductive Science Journal*. 2011;3(1).
40. Hackney A. Effects of endurance exercise on the reproductive system of men: the “exercise-hypogonadal male condition”. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2008;31:932-8. <https://doi.org/10.1007/bf03346444>
41. Cumming DC, Wheeler GD, McColl EM. The effects of exercise on reproductive function in men. *Sports Medicine*. 1989;7:1-17. <https://doi.org/10.2165/00007256-198907010-00001>
42. Hyypä MT, Kronholm E, Virtanen A, Leino A, Jula A. Does simvastatin affect mood and steroid hormone levels in hypercholesterolemic men? A randomized double-blind trial. *Psychoneuroendocrinology*. 2003;28(2):181-94. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(02\)00014-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(02)00014-8)
43. Stanworth RD, Kapoor D, Channer KS, Jones TH. Statin therapy is associated with lower total but not bioavailable or free testosterone in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(4):541-6. <https://doi.org/10.2337/dc08-1183>
44. Shuhaili MFRMA, Samsudin IN, Stanslas J, Hasan S, Thambiah SC. Effects of different types of statins on lipid profile: a perspective on Asians. *International Journal of Endocrinology and Metabolism*. 2017;15(2). <https://doi.org/10.5812/ijem.43319>

45. Hackney AC. The male reproductive system and endurance exercise. *Medicine and Science in Sports and Exercise*. 1996;28(2):180-9. <https://doi.org/10.1097/00005768-199602000-00005>
46. Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study. *Journal of Endocrinology*. 2009;200(3):259. <https://doi.org/10.1677/joe-08-0477>
- Ouf AM, Mohammed AF, Hanafi SM. Effect of Atorvastatin on the testes of adult male albino rats and the possible protective effect of vitamin E. *Al-Azhar Assiut Medical Journal*. 2015;13(4):100-18.