



Semnan University of Medical Sciences

# KOOMESH

Journal of Semnan University of Medical Sciences

**Volume 20, Issue 3 (Summer 2018), 417-602**

**ISSN: 1608-7046**

**Full text of all articles indexed in:**

*Scopus, Index Copernicus, SID, CABI (UK), EMRO, Iranmedex, Magiran, ISC, Embase*

---

## اثر ورزش ارادی بر تغییرات هیستوپاتولوژیک بیضه فرزندان موش‌های سفید بزرگ آزمایشگاهی هایپوتیروئید

سیدجعفر امیرسادات<sup>۱</sup> (M.Sc)، منوچهر صفری<sup>۱</sup> (Ph.D)، عباسعلی وفایی<sup>۲</sup> (Ph.D)، بهپور یوسفی<sup>۱</sup> (Ph.D)، علی رشیدی‌پور<sup>۲</sup> (Ph.D)، حمیدرضا ثامنی<sup>۱\*</sup> (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات سلول‌های بنیادی سیستم عصبی، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی استان سمنان، سمنان، ایران

۲- مرکز تحقیقات و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی استان سمنان، سمنان، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۹/۲۵

\* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۳۳۶۵۴۲۱۸ hrsameni@gmail.com

### چکیده

هدف: هورمون‌های تیروئیدی نقش کلیدی در تکامل سیستم‌های مختلف بدن دارند. هیپوتیروئیدی مادری با کاهش دریافت هورمون‌های تیروئیدی توسط جنین، تغییرات ساختاری و عمل‌کردی در بیضه ایجاد می‌کند. ورزش می‌تواند با افزایش هورمون‌های تیروئیدی احتمالاً سبب بهبود این تغییرات شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر ورزش ارادی بر تغییرات هیستوپاتولوژیک بیضه فرزندان موش‌های هایپوتیروئید می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی تعداد ۴۰ سر موش صحرایی نر نژاد ویستار با سن ۳۰ روز به طور تصادفی به چهار گروه: سالم غیر ورزشی، سالم ورزش ارادی، هایپوتیروئیدی غیر ورزشی، هایپوتیروئیدی ورزش ارادی تقسیم شدند. کلیه آزمایش‌ها از روز ۳۰ بعد از تولد شروع و در روز ۴۴ بعد از تولد پایان یافتند. با افزودن داروی آنتی‌تیروئید ۶- پروپیل ۲- تیواوراسیل به آب آشامیدنی حیوانات از روز ۶ بارداری تا روز ۲۱ پس از تولد هایپوتیروئیدی ایجاد شد. در پایان آزمایش از بیضه‌ها مقاطع ۵ میکرونی تهیه و با استفاده از میکروسکوپ نوری مجهز به نرم‌افزار آنالیز تصاویر بافتی هیستومورفومتری شدند.

یافته‌ها: هایپوتیروئیدی سبب کاهش تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه، لایدیگ، ضخامت غشای پایه، قطر اپی‌تلیوم منی‌ساز و افزایش سلول‌های سرتولی گردید. استفاده از ورزش باعث افزایش تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و لایدیگ، ضخامت غشای پایه، قطر اپی‌تلیوم منی‌ساز و کاهش سلول‌های سرتولی گردید.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد که ورزش احتمالاً به طور قابل ملاحظه‌ای از تغییرات ساختاری و عمل‌کردی بیضه جلوگیری می‌کند.

واژه‌های کلیدی: ورزش، هایپوتیروئیدی، بیضه، هیستوپاتولوژیک، موش صحرایی

### مقدمه

مثل در مراحل بعدی به خوبی شناخته شده است [۸]. هایپوتیروئیدی با تاثیر بر ساختار اپیدیم منجر به کاهش ترشحات آن مانند اسید سیالیک، گلیسرو فسفاتیدیل کولین و کاربنتین می‌شود و از این طریق باعث کاهش فرآیند بلوغ و ظرفیت‌یابی اسپرم می‌شود [۹]. علاوه بر این، هایپوتیروئیدی باعث کاهش سطح تستوسترون و دهیدرواپی آندروسترون و همچنین فیروز دیواره لوله‌های سمینی فر و کاهش قطر آن‌ها، اختلال در انزال، از دست دادن میل جنسی و ناتوانی جنسی می‌شود [۹، ۴]. هم‌چنین هورمون‌های تیروئیدی از طریق تنظیم تعداد، فعالیت و تمایز سلول‌های سرتولی نقش مهمی در فرآیند اسپرماتوژنز و باروری مردان ایفا می‌کنند [۱۰]. از سویی دیگر، هایپوتیروئیدی با کاهش فعالیت آنزیم‌های

غده تیروئید مادر در دوران بارداری نقش بسزایی در تامین هورمون‌های تیروئیدی جنین و تاثیرات ناشی از آن دارد [۱]. در دوران بارداری تولید این هورمون‌ها توسط مادر ۴۰ تا ۱۰۰٪ افزایش می‌یابد تا نیازهای مادر و جنین در حال رشد را تامین نماید [۳، ۲]. از این‌رو هایپوتیروئیدی مادر می‌تواند همراه با پیامدهای منفی متعددی بر روی جنین باشد. تاثیر هایپوتیروئیدی که در ۲/۵٪ از حاملگی‌های طبیعی رخ می‌دهد بر ساختار آناتومیکی و عمل‌کرد بیضه جنین یکی از عوارض مهم این اختلال می‌باشد [۴-۷].

نقش هورمون‌های تیروئیدی به خصوص T3 (تری‌یدو تیرونین) در تنظیم بلوغ اولیه و رشد بیضه و ادامه فرآیند تولید

هیپوتیروئیدی گزارشی ارائه نشده است، در این تحقیق هدف آن است تا نقش ورزش ارادی و متوسط را به عنوان یک عامل مؤثر و محرک هورمون‌های تیروئیدی بر تغییرات هیستوپاتولوژیک بیضه در مدل آزمایشگاهی هیپوتیروئیدی مورد مطالعه قرار دهیم.

### مواد و روش‌ها

حیوانات و گروه‌های مورد مطالعه. در این مطالعه، از تعداد ۴۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی ماده نژاد ویستار با سن ۳۰ روز استفاده شد. حیوانات در شرایط ۱۲ ساعت نور و ۱۲ ساعت تاریکی، رطوبت نسبی ۵۵-۴۵٪، دمای  $24 \pm 2$  درجه سانتی‌گراد و دسترسی کافی و آزاد به آب و غذا نگهداری شدند. تمام مراحل کار با حیوانات بر اساس دستورالعمل کمیته اخلاق و حمایت از حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در این مطالعه، حیوانات به طور تصادفی به چهار گروه ۱۰ تایی به صورت زیر تقسیم شدند. تمام آزمایش‌ها از روز ۳۰ بعد از تولد شروع و در روز ۴۴ بعد از تولد پایان یافتند.

- ۱- گروه سالم غیر ورزشی، شامل بچه موش ۴۴ روزه بدون هر گونه مداخله بودند.
- ۲- گروه سالم ورزش ارادی (اختیاری)، شامل نوزادانی که از روز سی‌ام بعد از تولد با استفاده از Running wheel ورزش کردند.
- ۳- گروه هیپوتیروئیدی غیر ورزشی، شامل نوزادان ۴۴ روزه‌ای که از مادران هیپوتیروئید متولد شده بودند.
- ۴- گروه هیپوتیروئیدی ورزش ارادی (اختیاری)، شامل نوزادان ۳۰ روزه‌ای که از مادران هیپوتیروئید متولد شده بودند و از روز سی‌ام بعد از تولد به مدت ۱۴ روز با استفاده از Running wheel ورزش کردند.

#### نحوه ایجاد هیپوتیروئیدی و طراحی تحقیق

تعداد ۱۰ سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی ماده بالغ باکره نژاد ویستار انتخاب و هر دو حیوان ماده با یک سر موش سفید بزرگ آزمایشگاهی نر نژاد ویستار به مدت دو شب در یک قفس قرار گرفتند. صبح روز بعد با مشاهده پلاک واژینال روز صفر حاملگی تعیین شد. جهت ایجاد هیپوتیروئیدی، داروی آنتی‌تیروئید ۶- پروپیل ۲- تیواوراسیل (PTU) به میزان ۱۰۰ ppm از روز ۶ بارداری تا روز ۲۱ پس از تولد به آب آشامیدنی موش‌های مادر افزوده شد که یک روش تایید شده توسط آزمایشات قبلی می‌باشد. سنجش هورمون T4 با استفاده از روش الایزا جهت تأیید هیپوتیروئیدی انجام شد [۳۴،۳۵].

آنتی‌اکسیدان و عدم تعادل بین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی و تولید رادیکال‌های آزاد سلولی می‌تواند باعث ایجاد استرس‌های اکسیداتیو شود [۱۱]. فرآیندی که می‌تواند با ایجاد آپوپتوز در سلول‌های سرتولی، ژرمینال و کاهش تعداد آن‌ها و کاهش قطر لوله‌های سمینی‌فر و هم‌چنین اختلال در فرآیند اسپرماتوزن و استروئیدسازی باعث ناباروری شود [۱۱-۱۸]. ورزش عاملی است که همواره به عنوان یک فاکتور مهم در درمان هیپوتیروئیدی مطرح بوده و ترشح هورمون‌های تیروئیدی و حساسیت بافت‌ها به این هورمون‌ها را افزایش می‌دهد [۱۹،۲۰]. حساسیت‌های هورمونی به ورزش به عواملی مثل شدت ورزش کردن، طول زمان، نوع ورزش و طرز آموزش افراد بستگی دارد [۲۱]. ورزش مکرر در فواصل زمانی معین باعث افزایش فعالیت محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-تیروئید و افزایش ترن اور (turnover) هورمون‌های تیروئیدی می‌شود [۲۲]. مطالعات نشان داده‌اند که ورزش می‌تواند فعالیت جنسی را افزایش داده و استرس‌های اکسیداتیو را سرکوب کند و بنابراین احتمال آسیب اسپرم در افراد ورزشکار نسبت به افراد غیرفعال و غیر ورزشی به مراتب کم‌تر است [۲۳،۲۴]. از طرفی ورزش با افزایش تعداد، تحرک و بهبود مورفولوژی طبیعی اسپرم و افزایش سطح سرمی تستوسترون باعث افزایش کیفیت مایع منی می‌گردد [۲۵]. هم‌چنین ورزش می‌تواند هورمون‌های تیروئیدی از جمله T3، T4، free T3، free T4 و حتی TSH هیپوفیزی را به طور چشمگیری افزایش دهد [۲۰].

تاثیرات ورزش بر غده تیروئید و تولید مثل بسته به شدت و نوع آن متفاوت می‌باشد. به طوری که ورزشی می‌تواند باعث افزایش هورمون‌های تیروئیدی شود که با شدت متوسط (maximum heart rate 70%) و فواصل منظم انجام گیرد [۲۰، ۲۶-۲۸]. علت این امر می‌تواند تحریک دوزهای پایین رادیکال آزاد تولید شده در فعالیت‌های ورزشی هوازی منظم و با شدت متوسط باشد که منجر به نوعی سازگاری در دستگاه ایمنی برای مقابله با کنترل رادیکال‌های آزاد می‌شود. در صورتی‌که ورزش‌های حاد و شدید منجر به افزایش استرس اکسیداتیو شده و با کاهش هورمون‌های تستوسترون، LH و FSH در فرآیند اسپرماتوزن اختلال ایجاد می‌کنند [۲۹-۳۳]. این مطالعه بر اساس این فرضیه انجام شده است که ورزش‌های ارادی می‌توانند از طریق افزایش هورمون‌های تیروئیدی بر ساختار و عمل‌کرد دستگاه تولید مثلی مذکر اثرات موثری داشته باشند. هم‌چنین از آنجایی که در مورد اثرات ورزش بر عوارض مختلف ناشی از هیپوتیروئیدی از جمله تغییرات هیستوپاتولوژیک بیضه و ناباروری در بیماران

## نتایج

اثر هیپوتیروئیدی و ورزش بر تعداد سلولهای اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و لیدیگ. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تعداد سلولهای اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه و لیدیگ در گروه هیپوتیروئیدی غیر ورزشی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه سالم غیر ورزشی داشته است ( $P < 0/001$ ). در گروه سالم ورزش ارادی و گروه هیپوتیروئیدی ورزش ارادی افزایش معنی‌داری در تعداد سلولهای اسپرماتوگونی و اسپرماتوسیت اولیه و لیدیگ به ترتیب نسبت به گروه سالم بدون ورزش و گروه هیپوتیروئیدی بدون ورزش مشاهده شد ( $P < 0/001$ ) (شکل ۱ و ۲ و ۳).

اثر هیپوتیروئیدی و ورزش بر تعداد سلولهای سرتولی. تجزیه و تحلیل داده‌ها نشان داد که تعداد سلولهای سرتولی در گروه هیپوتیروئیدی غیر ورزشی افزایش معنی‌داری نسبت به گروه سالم غیر ورزشی داشته است ( $P < 0/001$ ) که نشان‌دهنده بلوغ دیررس این سلولها می‌باشد. در گروه‌های سالم ورزش ارادی و هیپوتیروئیدی ورزش ارادی کاهش معنی‌داری ( $P < 0/001$ ) در تعداد سلولهای سرتولی به ترتیب نسبت به گروه‌های سالم بدون ورزش و هیپوتیروئیدی بدون ورزش مشاهده شد که نشان‌دهنده جلوگیری از به تعویق افتادن بلوغ سلولهای سرتولی می‌باشد (شکل ۴).

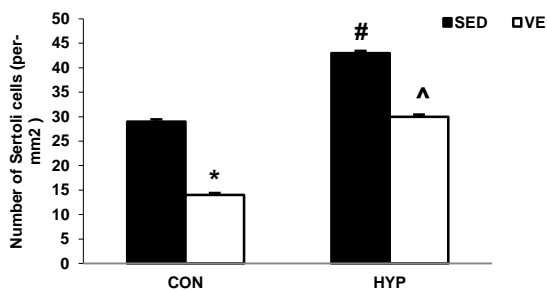
اثر هیپوتیروئیدی و ورزش بر تغییرات ضخامت غشای پایه و اپی‌تلیوم مجاری سمینی فر. ضخامت اپی‌تلیوم و غشای پایه مجاری سمینی فر در گروه هیپوتیروئیدی غیر ورزشی کاهش معنی‌داری نسبت به گروه سالم غیر ورزشی نشان داد ( $P < 0/05$ ). در گروه سالم ورزش ارادی افزایش معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) در ضخامت اپی‌تلیوم و غشای پایه نسبت به گروه سالم بدون ورزش مشاهده گردید. در گروه هیپوتیروئیدی ورزش ارادی افزایش معنی‌داری ( $P < 0/05$ ) در ضخامت اپی‌تلیوم و غشای پایه نسبت به گروه هیپوتیروئیدی بدون ورزش مشاهده گردید که نشان‌دهنده بهبود روند اسپرماتوزن می‌باشد (شکل ۵ و ۶).

## نحوه انجام ورزش ارادی (اختیاری)

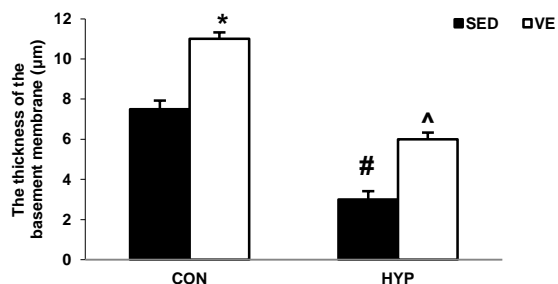
برای انجام ورزش ارادی در گروه‌های ۲ و ۴، حیوانات از روز ۳۰ بعد از تولد در قفس‌های مجهز به Running wheel با قطر ۳۴/۵ و پهنای ۹/۵ سانتی‌متر قرار گرفتند که آزادانه در مقابل یک وزنه ۱۰۰ گرمی می‌چرخید و به مدت ۱۴ روز به آن دسترسی آزادانه داشتند. در هر روز تعداد دورهایی (Wheel) که بیانگر مقدار دویدن در طی شبانه روز است توسط یک شمارشگر متصل به قفس ثبت گردید. میزان دویدن بر حسب (متر) طبق فرمول  $D = N \times 2\pi r$  محاسبه شد: که  $D$  مسافت دویدن،  $N$  تعداد دورهای چرخ گردان در شبانه روز،  $r$  معادل ۳/۱۴ و  $\pi$  شعاع چرخ می‌باشد [۳۶، ۳۷].

آماده‌سازی بافت و ارزیابی هیستومورفومتری. یک روز پس از پایان مطالعه، حیوانات کشته شده و نمونه بیضه آن‌ها از بدن خارج و در فرمالین بافری ۱۰٪ ثابت شده و پس از پردازش بافتی با استفاده از دستگاه اتوتکنیکون، بلوک‌های پارافینی از آن‌ها تهیه شد. به‌وسیله میکروتوم برش‌های ۵ میکرومتری از بیضه‌ها تهیه و با استفاده از روش‌های هماتوکسیلین-ائوزین (H&E) و پرئودیک اسید شیف (PAS) به‌عنوان روش اختصاصی برای بررسی غشاء پایه و سلولهای لیدیگ رنگ‌آمیزی شدند. مقاطع رنگ‌آمیزی شده به منظور بررسی‌های هیستومورفومتری و هیستوپاتولوژی، توسط میکروسکوپ نوری مجهز به کامپیوتر حاوی سیستم نرم‌افزار آنالیز مورفومتریک تصاویر بافتی (Motic Images Analyzer Plus2) مورد مطالعه و ارزیابی قرار گرفتند. سلولهای اسپرماتوگونی به‌صورت سلول‌هایی با هسته کروی تا بیضی شکل و در دو نمای تیره و روشن بر روی تیغه پایه سمینی فر، اسپرماتوسیت اولیه به صورت بزرگ‌ترین و فراوان‌ترین سلول‌های موجود در اپی‌تلیوم منی‌ساز با هسته بزرگ و زیکولر و سلولهای سرتولی با سیتوپلاسم روشن و هسته نامنظم و روشن در قاعده لوله‌های منی‌ساز بین سلولهای اسپرماتوگونی تشخیص داده شدند. سلولهای لیدیگ نیز در بافت همبند سست حد فاصل لوله‌های منی‌ساز به صورت سلول‌هایی درشت و چندوجهی با سیتوپلاسم اسیدوفیل در این رنگ‌آمیزی تشخیص داده شد.

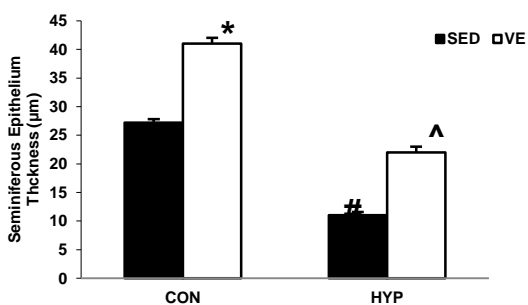
آنالیز آماری. داده‌های حاصل از این تحقیق به‌صورت  $mean \pm SEM$  در گروه‌های مختلف با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و آزمون تکمیلی Tukey توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۰ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری  $p < 0/05$  به‌عنوان اختلاف معنی‌دار بین گروه‌ها در نظر گرفته شد.



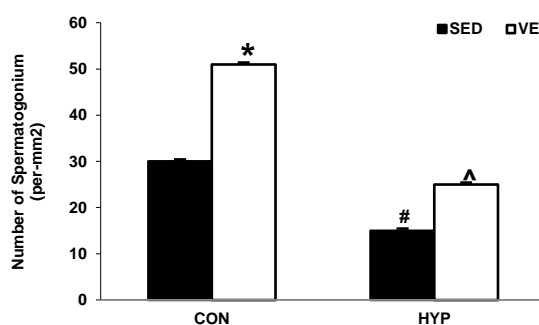
شکل ۴. اثرات متقابل ورزش و هیپوتیروئیدی بر تعداد سلول‌های سرتولی را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است. گروه سالم (CON)، گروه هیپوتیروئیدی (HYP)، گروه غیرورزشی (SED) و گروه ورزش ارادی (VE)، (n=10). # :  $P < 0.001$  مقایسه گروه HYP - SED نسبت به گروه CON - SED : \*  $P < 0.001$  مقایسه گروه‌های TE - CON و VE - CON نسبت به گروه CON - SED : ^  $P < 0.001$  مقایسه گروه‌های TE - HYP و VE - HYP نسبت به گروه HYP - SED.



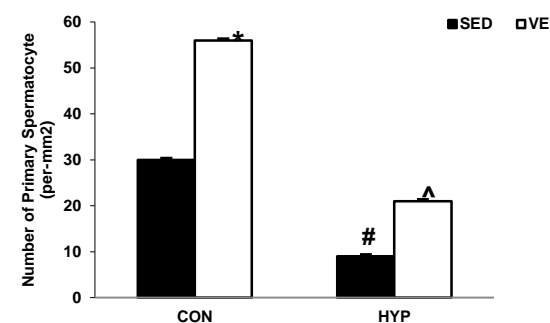
شکل ۵. اثرات متقابل ورزش و هیپوتیروئیدی بر ضخامت غشای پایه مجاری سمینیفر را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است. گروه سالم (CON)، گروه هیپوتیروئیدی (HYP)، گروه غیرورزشی (SED) و گروه ورزش ارادی (VE)، (n=10). # :  $P < 0.05$  مقایسه گروه HYP - SED نسبت به گروه CON - SED : \*  $P < 0.05$  مقایسه گروه VE - CON نسبت به گروه CON - SED : ^  $P < 0.05$  مقایسه گروه VE - HYP نسبت به گروه HYP - SED.



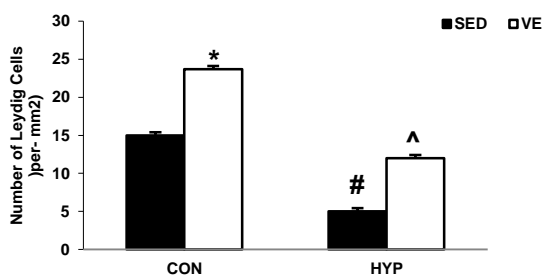
شکل ۶. اثرات متقابل ورزش و هیپوتیروئیدی بر ضخامت اپی تلیوم مجاری سمینیفر را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است. گروه سالم (CON)، گروه هیپوتیروئیدی (HYP)، گروه غیرورزشی (SED) و گروه ورزش ارادی (VE)، (n=10). # :  $P < 0.05$  مقایسه گروه HYP - SED نسبت به گروه CON - SED : \*  $P < 0.05$  مقایسه گروه‌های TE - CON و VE - CON نسبت به گروه CON - SED : ^  $P < 0.05$  مقایسه گروه‌های TE - HYP و VE - HYP نسبت به گروه HYP - SED.



شکل ۱. اثرات متقابل ورزش و هیپوتیروئیدی بر تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است. گروه سالم (CON)، گروه هیپوتیروئیدی (HYP)، گروه غیرورزشی (SED) و گروه ورزش ارادی (VE)، (n=10). # :  $P < 0.001$  مقایسه گروه HYP - SED نسبت به گروه CON - SED : \*  $P < 0.001$  مقایسه گروه VE - CON نسبت به گروه CON - SED : ^  $P < 0.001$  مقایسه گروه VE - HYP نسبت به گروه HYP - SED.



شکل ۲. اثرات متقابل ورزش و هیپوتیروئیدی بر تعداد سلول‌های اسپرماتوسیت اولیه را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است. گروه سالم (CON)، گروه هیپوتیروئیدی (HYP)، گروه غیرورزشی (SED) و گروه ورزش ارادی (VE)، (n=10). # :  $P < 0.001$  مقایسه گروه HYP - SED نسبت به گروه CON - SED : \*  $P < 0.001$  مقایسه گروه VE - CON نسبت به گروه CON - SED : ^  $P < 0.001$  مقایسه گروه VE - HYP نسبت به گروه HYP - SED.



شکل ۳. اثرات متقابل ورزش و هیپوتیروئیدی بر تعداد سلول‌های لایدیگ را نشان می‌دهد. داده‌ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SEM}$  ارائه شده است. گروه سالم (CON)، گروه هیپوتیروئیدی (HYP)، گروه غیرورزشی (SED) و گروه ورزش ارادی (VE)، (n=10). # :  $P < 0.001$  مقایسه گروه HYP - SED نسبت به گروه CON - SED : \*  $P < 0.001$  مقایسه گروه VE - CON نسبت به گروه CON - SED : ^  $P < 0.001$  مقایسه گروه VE - HYP نسبت به گروه HYP - SED.

## بحث و نتیجه‌گیری

این مطالعه با هدف تعیین اثر ورزش ارادی متوسط بر تغییرات ساختاری و هیستومورفولوژیک بیضه فرزندان موش‌های صحرایی هاپوتیروئیدی انجام شد. یافته‌های مطالعه حاضر نشان داد که ورزش ارادی می‌تواند در بیضه نوزادان هیپوتیروئیدی تعداد سلول‌های اسپرماتوگونی، اسپرماتوسیت اولیه و سلول‌های لایدیگ را افزایش و تعداد سلول‌های سرتولی را کاهش دهد. همچنین مشخص شد که ورزش ارادی می‌تواند ضخامت اپی‌تلیوم و غشای پایه مجاری سمینی‌فر را افزایش دهد.

پایست و رومل نشان دادند که ورزش می‌تواند همانند یک سیستم خنک‌کننده بیضه عمل کند و در نتیجه می‌تواند بر روند اسپرماتوژنز تاثیر بگذارد [۳۸]. در این راستا دیپاک و همکارانش، با مطالعه بر روی سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی در هیپوتیروئیدی نشان داد که هیپوتیروئیدی باعث افزایش SOD، CAT و فعالیت GR و همچنین کاهش GPX و فعالیت GST می‌شود و از طریق افزایش کربوکسیلاسیون پروتئین‌ها و اختلال در وضعیت آنتی‌اکسیدانی سبب کاهش تعداد سلول‌های جنسی و قطر لوله‌های منی‌ساز می‌گردد [۴۹]. بنابراین این یافته‌ها با نتایج مطالعه ما هم‌راستا می‌باشد.

استفان و دربا نیز اشاره می‌کنند که چاقی باعث افزایش دمای بیضه، کاهش تعداد و تحرک اسپرم و در نتیجه اثرات منفی بر اسپرماتوژنز می‌شود [۳۹]. همچنین گزارش شده که سیکلوفوسفامیدها بر DNA تاثیر گذاشته و مانع همانندسازی می‌شود و در مقابل ورزش این تغییرات را جلوگیری می‌کند [۴۰]. بنابراین می‌توان گفت که ورزش نقش تعدیل‌کننده‌ای جهت فراهم نمودن محیط لازم جهت اسپرماتوژنز دارد و کاهش وزن از طریق ورزش با شدت متوسط، با افزایش قدرت باروری و شاخص‌های اسپرم افراد چاق همراه است [۴۱-۴۳].

علاوه بر این، در مطالعه حاضر ورزش باعث کاهش معنی‌دار تعداد سلول‌های سرتولی و افزایش سلول‌های لایدیگ گردید که در نتیجه آن احتمالاً افزایش ترشح تستوسترون و افزایش توانایی باروری و اسپرماتوژنز را به دنبال دارد. در حقیقت ورزش از تغییرات ایجاد شده در بافت بیضه توسط هیپوتیروئیدی که مانع از آپوتوز به موقع سلول‌های سرتولی که باعث بلوغ بقیه سلول‌های سرتولی شده جلوگیری می‌کند. به عبارت دیگر ورزش باعث آپوتوز به موقع در سلول‌های سرتولی و در نتیجه بلوغ آن‌ها می‌شود. همچنین در مطالعه ما ورزش باعث افزایش قطر لوله‌های سمینی‌فر، کاهش آپوتوز و بی‌نظمی در بیضه گردید که

احتمالاً به دنبال آن افزایش اسپرماتوژنز و باروری خواهد داشت.

دورسی سیلوا و همکارانش در سال ۲۰۱۱ در امریکا به بررسی اثر هیپوتیروئیدی بر آپوتوز در سلول‌های ژرمینال بیضه پرداختند. فرآیند آپوتوز سلول‌های ژرمینال توسط سلول‌های سرتولی کنترل می‌شود. آپوتوز سلول‌های ژرمینال نقش کلیدی در کنترل تعداد صحیح این سلول‌ها دارد. این مطالعه نشان داد که فعالیت کاسپازها در موش‌های گروه هیپوتیروئیدی نسبت به موش‌های گروه کنترل، ۱۰ روز دیرتر اتفاق می‌افتد یعنی در حقیقت تمایز اسپرماتوسیت‌ها به تعویق افتاده است. همچنین مشخص شد که کلسترین که پروتئین مخصوص آپوتوز است در گروه کنترل در رت ۱۵ روزه در سیتوپلاسم سلول سرتولی وجود دارند اما در گروه هیپوتیروئیدی در رت ۲۵ روزه در سیتوپلاسم سلول یافت می‌شوند که به این معناست که بلوغ سلول‌های سرتولی ۱۰ روز دیرتر اتفاق افتاده است [۹].

در مطالعه فری‌تاز و ناتالی (۲۰۱۳)، ورزش در موش‌هایی که دچار سرطان کولون شده بودند، باعث بهبود ساختار بیضه شده و همچنین باعث افزایش وزن بیضه گردید [۴۴]. در مطالعه دیگر که توسط فالتو و کوستا انجام شد، ورزش از افزایش آپوتوز ناشی از مواد مخدر جلوگیری کرد و موجب افزایش باروری شد [۴۵]. همچنین مشاهده شده است که ورزش متوسط سبب کاهش آپوتوز در سلول‌های CNS می‌شود [۴۶]. علاوه بر این اسپرماتوژنز یک فرایند بسیار فعال است و نرخ بالای تقسیم سلولی در آن حاکی از مصرف بالای اکسیژن میتوکندری است. استرس‌های اکسیداتیو باعث تضعیف عروق شده و در نتیجه باعث کاهش خون‌رسانی و اکسیژن‌رسانی می‌شود [۴۷]. جوزف و والتر در مطالعه خود نشان دادند که ورزش نقش حفاظتی در برابر آپوتوز میتوکندری دارد و از آتروفی بیضه جلوگیری کند [۴۸]. بنابراین می‌توان گفت که ورزش با حفاظت از بافت بیضه نقش مهمی در جلوگیری از آتروفی بیضه و افزایش باروری دارد [۴۹].

در مطالعه ساهو و همکاران به نقش هیپوتیروئیدی بر بافت بیضه اشاره شده است. قبلاً تصور می‌شد که هورمون‌های تیروئیدی تاثیری بر ساختار بیضه ندارند اما مطالعات در دو دهه گذشته به طور گسترده نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئیدی بر ساختار آناتومیکی و عملکرد بیضه نیز موثرند [۵۰، ۴].

این رویدادها می‌تواند به تاثیر هورمون‌های تیروئیدی بر استروئیدوزن سلول‌های لیدیگ و تعداد آن‌ها و سلول‌های

- [15] Sahoo DK, Chainy G. Tissue specific response of antioxidant defence systems of rat to experimentally-induced hyperthyroidism. *Nat Acad Sci Lett* 2007; 30: 247-250.
- [16] Pamplona R, Portero-Otin M, Ruiz C, Bellmunt MJ, Requena JR, Thorpe SR, et al. Thyroid status modulates glycoxidative and lipoxidative modification of tissue proteins. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 901-910.
- [17] Hamadouche NA, Slimani M, Merad-Boudia B, Zaoui C. Reproductive toxicity of lead acetate in adult male rats. *Am J Sci Res* 2009; 3: 38-50.
- [18] Reglero MM, Taggart MA, Castellanos P, Mateo R. Reduced sperm quality in relation to oxidative stress in red deer from a lead mining area. *Environ Pollut* 2009; 157: 2209-2215.
- [19] Iemitsu M, Miyauchi T, Maeda S, Tanabe T, Takanashi M, Matsuda M, Yamaguchi I. Exercise training improves cardiac function-related gene levels through thyroid hormone receptor signaling in aged rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: 1696-1705.
- [20] Ciloglu F, Peker I, Pehlivan A, Karacabey K, Ilhan N, Saygin O, Ozmerdivenli R. Exercise intensity and its effects on thyroid hormones. *Neuro Endocrinol Lett* 2005; 26: 830-834.
- [21] Karkoulas K, Habeos I, Charokopos N, Tsiamita M, Mazarakis A, Pouli A, Spiropoulos K. Hormonal responses to marathon running in non-elite athletes. *Eur J Int Med* 2008; 19: 598-601.
- [22] Bogaard JM, Busch HF, Scholte HR, Stam H, Versprille A. Exercise responses in patients with an enzyme deficiency in the mitochondrial respiratory chain. *Eur Respir J* 1988; 1: 445-452.
- [23] Hajizadeh Maleki B, Tartibian B, Eghbali M, Asri-Rezaei S. Comparison of seminal oxidants and antioxidants in subjects with different levels of physical fitness. *Andrology* 2013; 1: 607-614.
- [24] Tartibian B, Maleki BH. Correlation between seminal oxidative stress biomarkers and antioxidants with sperm DNA damage in elite athletes and recreationally active men. *Clin J Sport Med* 2012; 22: 132-139.
- [25] Rosety MA, Díaz AJ, Rosety JM, Pery MT, Brenes-Martín F, Bernardi M, et al. Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults. *Nutr Hosp* 2017; 34: 608-612.
- [26] Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Resp J* 2008; 31: 667-77.
- [27] Fox JH, Hammack SE, Falls WA. Exercise is associated with reduction in the angiogenic effect of mCPP on acoustic startle. *Behav Neurosci* 2008; 122: 943-948.
- [28] Duman CH, Schlesinger L, Russell DS, Duman RS. Voluntary exercise produces antidepressant and anxiolytic behavioral effects in mice. *Brain Res* 2008; 1199: 148-158.
- [29] Manna I, Jana K, Samanta P. Effect of intensive exercise-induced testicular gametogenic and steroidogenic disorders in mature male Wistar strain rats: a correlative approach to oxidative stress. *Acta Physiol Scand* 2003; 178: 33-40.
- [30] du Plessis SS, Kashou A, Vaamonde D, Agarwal A. Is there a link between exercise and male factor infertility. *Open Reprod Sci J* 2011; 3: 105-113.
- [31] Atalay M, Laaksonen DE. Diabetes, Oxidative Stress and Physical Exercise. *J Sport Sci Med* 2002; 1: 1-14.
- [32] Adlard PA, Perreau VM, Cotman CW. The exercise-induced expression of BDNF within the hippocampus varies across life-span. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 511-520.
- [33] Khanna S, Atalay M, Laaksonen DE, Gul M, Roy S, Sen CK. A-lipoic acid supplementation: tissue glutathione homeostasis at rest and after exercise. *J Appl Physiol* 1999; 86: 1191-1196.
- [34] Shafiee SM, Vafaei AA, Rashidy-Pour A. Effects of maternal hypothyroidism during pregnancy on learning, memory and hippocampal BDNF in rat pups: Beneficial effects of exercise. *Neuroscience*. 2016 Aug 4;329:151-61.
- [35] Ghaffari Z, Vafaei AA, Rashidy-Pour A, Hadjzadeh MA, Hosseini SM. Effects of maternal hypothyroidism during pregnancy on anxiety-like behaviors in adulthood rats: Impact of moderate treadmill exercise. *koomesh*. 2016 Mar 8:707-17.
- [36] Mokhtari-Zaer A, Ghodrati-Jaldbakhan S, Vafaei AA, Miladi-Gorji H, Akhavan MM, Bandegi AR, Rashidy-Pour A. Effects of voluntary and treadmill exercise on spontaneous withdrawal signs, cognitive deficits and alterations in apoptosis-associated proteins in morphine-dependent rats. *Behavioural brain research*. 2014 Sep 1;271:160-70.
- [37] Akhavan MM, Miladi-Gorji H, Emami-Abarghoie M, Safari M, Sadighi-Moghaddam B, Vafaei AA, Rashidy-Pour A.

ژرمینال ارتباط داده شود که با القای بیان STAR mRNA سبب ارسال کلاسترول به درون سلول و در نتیجه تحریک فعالیت استروئیدسازی می شود [۵۱].

این مطالعه نشان داد که در نوزادان هیپوتیروئیدی، ورزش احتمالاً می تواند سبب حفاظت از بافت بیضه و بهبود عمل کرد آن شود. انجام مطالعات بیش تر در این زمینه پیشنهاد می گردد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان نامه آقای جعفر امیرسادات جهت اخذ مدرک کارشناسی ارشد علوم تشریح استخراج شده است. بدین وسیله از معاونت و شورای محترم پژوهشی دانشگاه به خاطر تصویب این طرح و از کلیه همکاران محترم مرکز تحقیقات سلول های بنیادی سیستم عصبی و گروه علوم تشریح که در تمامی مراحل اجرای آزمایشات با ما مساعدت نمودند صمیمانه تقدیر و تشکر به عمل می آید.

### منابع

- [1] Calvo RM, Jauniaux E, Gulbis B, Asunción M, Gervy C, Contempré B, Morreale de Escobar G. Fetal tissues are exposed to biologically relevant free thyroxine concentrations during early phases of development. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1768-1777.
- [2] Glinoe D. The regulation of thyroid function in pregnancy: pathways of endocrine adaptation from physiology to pathology. *Endocr Rev* 1997; 18: 404-433.
- [3] de Escobar GM, Obregón MJ, del Rey FE. Maternal thyroid hormones early in pregnancy and fetal brain development. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2004; 18: 225-248.
- [4] Wajner SM, Wagner MS, Maia AL. Clinical implications of altered thyroid status in male testicular function. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009; 53: 976-982.
- [5] Roberts CG, Ladenson PW. Hypothyroidism. *Lancet* 2004; 363: 793-803.
- [6] Morganti S, Ceda GP, Sacconi M, Milli B, Ugolotti D, Prampolini R, Maggio M, Valenti G, Ceresini G. Thyroid disease in the elderly: sex-related differences in clinical expression. *J Endocrinol Invest* 2005; 28: 101-104.
- [7] Lazarus J, Premawardhana L. Best practice NO 184 Screening for thyroid disease in pregnancy. *J Clin Pathol* 2005; 58: 449-452.
- [8] Wagner MS, Wajner SM, Maia AL. The role of thyroid hormone in testicular development and function. *J Endocrinol* 2008; 199: 351-365.
- [9] Silva D, Lizama C, Tapia V, Moreno RD. Propylthiouracil-induced hypothyroidism delays apoptosis during the first wave of spermatogenesis. *Biol Res* 2011; 44: 181-188.
- [10] Holsberger DR, Jirawatnotai S, Kiyokawa H, Cooke PS. Thyroid hormone regulates the cell cycle inhibitor p27Kip1 in postnatal murine Sertoli cells. *Endocrinology* 2003; 144: 3732-3738.
- [11] Yang Y, Huang H, Ba Y, Cheng XM, Cui LX. Effect of oxidative stress on fluoride-induced apoptosis in primary cultured Sertoli cells of rats. *Int J Environ Health Res* 2015; 25: 1-9.
- [12] Kumar A, Shekhar S, Dhole B. Thyroid and male reproduction. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; 18: 23-31.
- [13] Sahoo D. Increased germ cell apoptosis during testicular development and maturation by experimentally induced transient and persistent hypothyroidism. <http://www.webmedcentral.com> 2013; 1-14.
- [14] Yang Y, Huang H, Yuan W, Feng D, Wang Z, Cheng X, Ba Y, Cui L. [Effects of fluoride on oxidative stress and apoptosis in primary culture of rat sertoli cells]. *Wei Sheng Yan Jiu* 2013; 42: 1004-1007.

- [44] Freitas KMd, Natali AJ, Lunz W, Costa KLC, Leite RP, Dolder H, Matta SLPd. Colon cancer and swimming exercise: effect on wistar rat testes. *Brazil Arch Biol Technol* 2013; 56: 557-566.
- [45] Foletto MP, da Costa CEM, Ferrari F, Franzói-de-Moraes SM, Segatelli TM. Effect of the nandrolone decanoate on the efficiency of spermatogenesis of sedentary rats and rats subjected to physical training-DOI: 10.4025/actascihealthsci. v32i1. 5741. *Acta Scient Health Sci* 2009; 32: 17-22.
- [46] Aiyun LA. An Experimental Study of Endurance Training and Apoptosis in CNS [J]. *Sport Sci* 2003; 5: 019.
- [47] Aitken RJ, Roman SD. Antioxidant systems and oxidative stress in the testes. *Adv Exp Med Biol* 2008; 636: 154-171.
- [48] Joseph AM, Nguyen LD, Welter A, Dominguez II J, Behnke B, Adhihetty P. Mitochondrial adaptations evoked with exercise are associated with a reduction in age-induced testicular atrophy in Fischer-344 rats. *Biogerontology* 2014; 15: 517-534.
- [49] Cotman CW, Berchtold NC, Christie LA. Exercise builds brain health: key roles of growth factor cascades and inflammation. *Trends Neurosci* 2007; 30: 464-472.
- [50] Sahoo DK, Roy A. Compromised Rat Testicular Antioxidant Defence System by Hypothyroidism before Puberty. *Int J Endocrinol* 2012; 2012: 1-11.
- [51] Mendis-Handagama SM, Ariyaratne HB. Effects of thyroid hormones on Leydig cells in the postnatal testis. *Histol Histopathol* 2004; 19: 985-997.
- Maternal voluntary exercise during pregnancy enhances the spatial learning acquisition but not the retention of memory in rat pups via a TrkB-mediated mechanism: the role of hippocampal BDNF Expression. *Iranian journal of basic medical sciences*. 2013 Sep;16(9):955-961.
- [38] Pabst DA, Rommel S, Mclellan WA, Williams T, Rowles T. Thermoregulation of the intra-abdominal testes of the bottlenose dolphin (*Tursiops truncatus*) during exercise. *J Exp Biol* 1995; 198: 221-226.
- [39] Du Plessis SS, Cabler S, McAlister DA, Sabanegh E, Agarwal A. The effect of obesity on sperm disorders and male infertility. *Nat Rev Urol* 2010; 7: 153-161.
- [40] de Paula Ramos S, Goessler KF, Ruiz RJ, Ferrari O, Polito MD, Salles MJS. Exercise protects rat testis from cyclophosphamide-induced damage-doi: 10.4025/actasciobiolsci. v35i1. 12475. *Acta Scient Biol Sci* 2012; 35: 105-113.
- [41] Braga AF, Halpern G, Rita de Cássia SF, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril* 2012; 97: 53-59.
- [42] Hammoud AO, Meikle AW, Reis LO, Gibson M, Peterson CM, Carrell DT. Obesity and male infertility: a practical approach. *Semin Reprod Med* 2012; 30: 486-495.
- [43] Håkonsen LB, Thulstrup AM, Aggerholm AS, Olsen J, Bonde JP, Andersen CY, Bungum M, et al. Does weight loss improve semen quality and reproductive hormones? Results from a cohort of severely obese men. *Reprod Health* 2011; 8: 24.



## Effects of voluntary exercise on testicular histopathological changes in the offspring of hypothyroid rats

Jafar Amirsadat (M.Sc)<sup>1</sup>, Manouchehr Safari (Ph.D)<sup>1</sup>, Abbas Ali Vafaei (Ph.D)<sup>2</sup>, Behpour Yousefi (Ph.D)<sup>3</sup>, Ali Rashidy pour (Ph.D)<sup>1</sup>, Hamidreza Sameni (Ph.D)<sup>\*1</sup>

1 - Nervous System Stem Cells Research Center, Dept. of Anatomical Sciences, School of Medicine, Semnan University of Medical sciences, Semnan, Iran

2 - Research Center and Dept. of Physiology, School of Medicine, Semnan University of Medical sciences, Semnan, Iran

\* Corresponding author. +98 2333654218 hrsameni@gmail.com

Received: 9 Mar 2017; Accepted: 16 Dec 2017

**Introduction:** Thyroid hormones play a key role in the evolution of various body systems. Relatively, maternal hypothyroidism results in structural and functional changes in the testis by decreasing thyroid hormones. Exercise can potentially improve these changes by increasing thyroid hormones. The purpose of this study was to investigate the effect of voluntary exercise on histopathological changes in testies in children of hypothyroid rats.

**Materials and Methods:** In this experimental study 40 female Wistar rats were randomly divided into four groups by age 30 days: control-sedentary, control-voluntary exercise, hypothyroidism-sedentary, and hyperthyroidism - voluntary exercise. The total experiments started of the day 30 after birth and ended the day 44 after birth. Hypothyroidism was created using anti-thyroid drug 6-propyl 2-thiouracil from day 6 of pregnancy to day 21 after birth with the addition of the drinking water. At the end of testing, 5 micrometer sections were prepared from the testicle using a microscope equipped with software to analyze the images of tissue were histomorphometry.

**Results:** Hypothyroidism reduces number of spermatogonia cells, primary spermatocytes cells, leydig cells, and as well as increased sertoli cells in testis. Hypothyroidism also reduces basement membrane diameter and seminiferous epithelium thickness. Exercise increases the number spermatogonia cells, primary spermatocytes cells, leydig cells, and as well as reduced sertoli cells in testes. Exercise also increases basement membrane diameter and seminiferous epithelium thickness.

**Conclusion:** This study showed that exercise is likely to substantially prevent the testis from structural and functional changes due to hypothyroidism.

**Keywords:** Exercise, Hypothyroidism, Testes, Histopathology, Rat.