Journal of Sport and Exercise Physiology
2025, 18(1): 17-33

Orginal Article

The Effects of Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) and Berberine Supplementation (BB) on Ketamine-Induction Ferroptosis in Testicular Tissue of Wistar Rats: Emphasis on the Xc/GSH/GPX Signaling Pathway

Mahsa Ehsanifar, Asghar Tofighi*, Javad Tolouei Azar

Department of Exercise Physiology and Corrective Exercises, Faculty of Sport Sciences, Urmia University, Urmia, Iran

Abstract

Background and Purpose: Long-term consumption of ketamine can result in adverse changes in biological tissues, including the testicles, as well as disruptions in the ferroptosis process. The primary strategy for addressing these effects involves discontinuing ketamine use and adopting nutritional interventions, supplementation, and exercise. Therefore, the present study aimed to investigate the effects of ketamine withdrawal, ketamine withdrawal combined with moderate-intensity continuous training (MICT), ketamine withdrawal accompanied by berberine supplementation (BB), and ketamine withdrawal combined with the MICT+BB on indices related to testicular ferroptosis in Wistar rats following chronic exposure to ketamine.

Materials and Methods: In this experimental study, 36 rats were randomly assigned to six groups, each consisting of six rats: 1) control, 2) ketamine, 3) ketamine withdrawal, 4) ketamine withdrawal + BB, 5) ketamine withdrawal + MICT, and 6) ketamine withdrawal + BB + MICT. Rats in the intervention groups were administered ketamine at a dose of 100 mg per kilogram of body weight for 8 weeks. Following this period, ketamine injection was stopped for all groups. Rats in the MICT groups exercised at an intensity equal to 65-70% of their maximum speed, while those in the BB supplementation groups received a dosage of 50 mg per kilogram of body weight for an additional 8 weeks. Levels of iron (Fe), glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GPX), and malondialdehyde (MDA), as well as the expression of ferritin heavy chain (Fth), ferroportin (Fpn), iron-regulating transferrin receptor (Tfr1), and solute carrier family 7 member 11 (SLC7A11) were assessed. A one-way analysis of variance (ANOVA) was employed for between-group comparisons, and Tukey's post-hoc test was employed to identify differences among groups.

Results: Ketamine administration resulted in increased levels of Fe, MDA, and Tfr1, while GSH and GPX levels were decreased. In the ketamine withdrawal + BB and ketamine withdrawal + MICT groups, the levels of GPX, SLC7A11, GSH, and Fpn were significantly increased, whereas, MDA and Tfr1 were

* Corresponding Author's E-mail: a.tofighi@urmia.ac.ir
https://doi.org/10.48308/joeppa.2024.236808.1293
Received: 06/09/2024 Revised: 18/10/2024 Accepted: 10/11/2024

Copyright: © 2024 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

significantly reduced. Ultimately, the combined group (ketamine withdrawal + BB + MICT) exhibited the most substantial improvement in these indices ($p < 0.05$).

Conclusion: In summary, ketamine appears to increase oxidative stress and induce ferroptosis in the testicular tissue. Conversely, MICT and BB supplementation, both independently and synergistically can significantly ameliorate oxidative stress and the indices of testicular ferroptosis in male Wistar rats following chronic ketamine exposure. Overall, although both BB and MICT independently can effectively reduce the damage caused by oxidative stress and testicular ferroptosis, the results suggest that combination of MICT + BB has a synergistic effect.

Keywords: Testicle, Berberine, Exercise training, Ferroptosis, Ketamine

How to cite this article: Ehsanifar M, Tofighi A, Tolouei Azar J. The Effects of Moderate-Intensity Continuous Training (MICT) and Berberine Supplementation (BB) on Ketamine-Induction Ferroptosis in Testicular Tissue of Wistar Rats: Emphasis on the Xc/GSH/GPX Signaling Pathway. J Sport Exerc Physiol. 2025;18(1):17-33.

نشریه فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی
۱۴۰۴، دوره ۱۸، شماره ۱، صفحه‌های ۱۷-۳۳

مقاله پژوهشی

تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و مکمل‌یاری بربرین (BB) بر فِروپتوز ناشی از کتامین در بافت بیضهٔ موش‌های صحرایی ویستار: با تأکید بر مسیر پیام‌رسانی Xc/GSH/GPX

مهسا احسانی‌فر، اصغر توفیقی*، جواد طلوعی‌آذر

گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی، دانشکدهٔ علوم ورزشی، دانشگاه ارومیه، ارومیه، ایران

چکیده

زمینه و هدف: دریافت بلندمدت کتامین می‌تواند به تغییرات منفی در بافت‌های زنده، از جمله بیضه و اختلال در فرایند فِروپتوز منجر شود. نخستین راهبرد برای مقابله با این آثار، ترک کتامین و اتخاذ روش‌های تغذیه‌ای، مکمل‌یاری و تمرین ورزشی است. بنابراین، هدف پژوهش حاضر بررسی تأثیر ترک کتامین، ترک کتامین همراه با تمرین ورزشی با شدت متوسط (MICT)، ترک کتامین همراه با مکمل‌یاری بربرین (BB) و ترک کتامین همراه با ترکیب MICT+BB بر برخی شاخص‌های وابسته به فِروپتوز بافت بیضهٔ موش‌های صحرایی ویستار پس از مواجههٔ مزمن با کتامین است.

مواد و روش‌ها: در این پژوهش تجربی، ۳۶ موش صحرایی به‌طور تصادفی به شش گروه شش‌تایی تقسیم شدند: ۱. کنترل، ۲. کتامین، ۳. کتامین/ترک، ۴. کتامین/ترک+BB، ۵. کتامین/ترک+MICT و ۶. کتامین/ترک+MICT+BB. موش‌های صحرایی گروه‌های مداخله به مدت هشت هفته کتامین را با دوز ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن دریافت کردند. پس از این دوره، تزریق کتامین در همهٔ گروه‌ها متوقف شد. سپس موش‌های صحرایی گروه‌های دارای MICT با شدت ۶۵ـ۷۰ درصد بیشینه سرعت دویدن و گروه‌های دارای مکمل BB با دوز ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن به مدت هشت هفته تمرین و مکمل‌یاری شدند. مقادیر آهن (Fe)، محتوای گلوتاتیون (GSH)، گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) و مالون د آلدهید (MDA)، و بیان زنجیره سنگین فِریتین (Fth)، فِروپورتین (Fpn)، ترانسفرین واردکنندهٔ آهن (Tfr1) و عضو ۱۱ از خانواده ۷ انتقال‌دهنده‌های محلول (SLC7A11) ارزیابی شد. از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) برای مقایسهٔ بین‌گروهی و برای تعیین اختلاف در گروه‌ها از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد.

نتایج: تزریق کتامین سبب افزایش مقادیر Fe، MDA، Tfr1 و کاهش مقادیر GSH و GPX شد. در گروه کتامین/ترک+BB و گروه کتامین/ترک+MICT مقادیر شاخص‌های GPX، SLC7A11، GSH و Fpn به‌طور معناداری افزایش یافت، درحالی‌که مقادیر MDA و Tfr1 کاهش یافت. در نهایت، در گروه ترکیبی (کتامین/ترک+MICT+BB) بیشترین مقدار بهبودی در همین شاخص‌ها دیده شد ($P<۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: روی‌هم‌رفته می‌توان گفت که کتامین سبب افزایش فشار اکسایشی و القاءی فروپتوز بافت بیضه می‌شود. در مقابل، MICT و مکمل‌یاری BB به‌طور جداگانه و باهم (MICT+BB) می‌تواند تأثیرات بهبودبخش بارزی بر کاهش فشار اکسایشی و شاخص‌های فروپتوز بافت بیضهٔ موش‌های صحرایی نر ویستار پس از مواجههٔ مزمن با کتامین داشته باشد. به‌طور کلی، نتایج حاکی از آن است که تا حدودی ترکیب MICT+BB دارای اثر هم‌افزایی است. با این همه، BB و MICT به‌تنهایی نیز می‌توانند به‌طور

* رایانامه نویسنده مسئول: a.tofighi@urmia.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۶/۱۵ تاریخ ویرایش: ۱۴۰۳/۰۷/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۲۰

مؤثری آسیب‌های ناشی از فشار اکسایشی و فروپتوز بافت بیضه را کاهش دهند.

واژه‌های کلیدی: بیضه، بربرین، فعالیت ورزشی، فروپتوز، کتامین

نحوه استناد به این مقاله: احسانی‌فر م، توفیقی ا، طلوعی‌آذر ج. تأثیر تمرین تداومی با شدت متوسط (MICT) و مکمل‌یاری بربرین (BB) بر فِروپتوز ناشی از کتامین در بافت بیضهٔ موش‌های صحرایی ویستار: با تأکید بر مسیر پیام‌رسانی Xc/GSH/GPX. نشریهٔ فیزیولوژی ورزش و فعالیت بدنی.۱۴۰۴؛۱۸(۱):۱۷-۳۳.

مقدمه

کتامین یک داروی ضددرد و ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID) است که در پزشکی کاربردهای گوناگونی دارد؛ افزون بر کاهش درد و التهاب، در جراحی‌های بزرگ نیز برای ایجاد بی‌هوشی بلندمدت و عمیق به‌کار می‌رود (۱). با این همه، امروزه در جوامع عمومی و به‌ویژه در میان جوانان به دارویی تفریحی تبدیل شده است. در این زمینه معلوم شده است که سوء مصرف کتامین برای سلامتی بسیار خطرناک است و می‌تواند به مشکلات جدی بهداشتی و اجتماعی منجر شود. همچنین دسترسی و استفادهٔ تفریحی از این دارو از سال ۲۰۰۶ تا ۲۰۱۹ به‌طور مداوم افزایش یافته است (۲). استفادهٔ غیرمعمول کتامین می‌تواند با چندین سازوکار زیستی از جمله به عملکرد مغز، قلب، کبد، دستگاه گوارش و دستگاه تناسلی مردانه ـ انسان و حیوان ـ آسیب برساند (۳، ۴). در این زمینه آثار منفی کتامین شاید از طریق فشار اکسایشی، التهاب، اختلال آپوپتوزی و تغییرات سوخت‌وساز سلولی میانجی‌گری شود (۵). با این همه، پژوهش‌های محدودی دربارهٔ آثار بلندمدت کتامین بر عملکرد تولید مثلی وجود دارد (۶). در این خصوص نشان داده شده است که تجویز شش‌هفته‌ای کتامین به کاهش معنادار قطر لوله‌های منی‌ساز، قطر لومن و ارتفاع اپیتلیوم موش‌ها منجر می‌شود و آثار منفی بارزی بر پارامترهای اسپرم (تعداد، تحرک و مورفولوژی) دارد (۶). به‌ویژه، تأثیر کتامین بر فرایند فِروپتوز ـ مسیری جدید از مرگ سلولی غیرآپوپتوزی وابسته به آهن ـ بافت بیضه همچنان نامعلوم باقی مانده است.

فِروپتوز، شکل جدیدی از مرگ سلولی غیر آپوپتوزی است که از طریق سازوکار وابسته به آهن با تغییر اکسایشی غشاهای فسفولیپیدی مشخص می‌شود (۷). ماهیت فِروپتوز انباشت پراکسیدهای لیپید غشایی به‌دلیل افزایش چشمگیر محتوای آهن است و انباشت غیرطبیعی آهن به‌عنوان یکی از مشخصه‌های القای فِروپتوز در نظر گرفته می‌شود. همچنین گیرندهٔ ترانسفرین واردکنندهٔ آهن (Tfr1) به‌عنوان محرک فِروپتوز شناخته می‌شود، می‌تواند آهن بسیار زیادی به درون سلول منتقل کند. فروپورتین (Fpn)، تنها ناقل شناخته‌شده برای آهن، به‌عنوان خارج‌کنندهٔ آهن به فضای خارج‌سلولی عمل می‌کند (۸). زنجیرهٔ سنگین فریتین (Fth) ـ به‌عنوان فریتین اصلی ـ مسئول تبدیل Fe^{2+} به Fe^{3+} است (۸). با این همه، با نگاهی دقیق‌تر به مسیرهای پیام‌رسانی فرایند فِروپتوز اغلب با سه مسیر مواجه می‌شویم: ۱. محور GSH-GPX، ۲. محور FSP1-CoQ10و ۳. محور GCH1-BH4. در این میان، محور GPX4-GSH مسیر اصلی در کنترل فِروپتوز است (۹). در بالادست این محور، دستگاه xc قرار دارد. این دستگاه، آنتی‌پورتی اسید آمینه‌ای و دستگاه ضداکسایشی مهم درون‌سلولی است و با جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی، می‌تواند سلول‌ها را در برابر فِروپتوز محافظت کند (۱۰). در این بین، عضو ۱۱ از خانوادهٔ ۷ انتقال‌دهنده‌های محلول (SLC7A11) زیرواحد اصلی دستگاه Xc است (۱۱) و هنگامی‌که فعالیت آنتی‌پورتی SLC7A11 در دستگاه Xc مهار (تنظیم کاهشی) شود، فِروپتوز القا می‌شود (۱۲). در این زمینه با مهار SLC7A11 تبادل گلوتامات/سیستئین دچار نقص شده و در این وضعیت فعالیت گلوتاتیون (GSH) مهار می‌شود (۱۲). GSH، یکی از دستگاه‌های ضد اکسایشی است که ROS را مهار می‌کند. با مهار فعالیت GSH، میزان ROS تولیدشده زیاد می‌شود. همچنین در پی مهار فعالیت GSH، فعالیت گلوتاتیو پراکسیداز (GPX) نیز مهار خواهد شد و بدین‌ترتیب با کاهش فعالیت GPX و افزایش Fe^{2+} میزان پراکسیداسیون لیپیدی افزایش می‌یابد و پس از آن احتمالاً فروپتوز القا خواهد شد.

در راستای مقابله با آثار نامطلوب عوامل پاتولوژیکی

گوناگون، افزون بر ترک عوامل آسیب‌زا، شاید بتوان مداخلات تغذیه‌ای و فعالیت‌های ورزشی را در خط نخست قرار داد (۱۳-۱۶). در این بین، بربرین (به‌اختصار BB) ترکیبی است که به‌طور طبیعی در بسیاری از گیاهان (به‌ویژه در زرشک) یافت می‌شود و فواید نهفته و بالقوه‌ای برای سلامتی دارد. در این زمینه نشان داده شده است که BB با کاهش انباشت ROS داخل‌سلولی و سرکوب پراکسیداسیون لیپیدی از فروپتوز ناشی از ارستین و RSL3 (مهارگر GPX) در سلول‌های قلبی جلوگیری کرده و به بقای سلولی کمک می‌کند (۱۷). افزون بر این، با استفاده از نمونه‌های حیوانی (موش) و انسانی فواید تمرین ورزشی بر دستگاه اندوکراین بیضه‌ای، آپوپتوز و فرایند اسپرم‌زایی (۱۸)، وضعیت ضداکسایشی (۱۹) و کیفیت مایع منی (۲۰) نشان داده شده است. معلوم شده است که تمرین با شدت متوسط (MICT)، وضعیت ضداکسایشی بافت بیضه را با تنظیم افزایشی مقادیر GPX، گلوتاتیون، SOD و CAT بهبود می‌بخشد (۱۹) و با افزایش بیان عوامل ضدآپوپتوزی و تنظیم کاهشی بیان عوامل پیش‌آپوپتوزی به بقای سلول‌های بیضه منجر می‌شود (۱۸). با مطالعه روی بافت مغز نشان داده است که تمرین ورزشی می‌تواند اضافه بار آهن را با افزایش بیان Fth و Fpn و کاهش میزان Tfr1 معکوس کند، که یافته‌های قدرتمندی برای تأثیرات ضد فِروپتوزی حاصل از تمرین ورزشی پس از آسیب مغزی است (۲۱). با این همه، آثار منفی احتمالی کتامین و تأثیرات مثبت احتمالی تمرینات ورزشی و مکمل‌یاری بربرین بر میزان فِروپتوز بافت بیضه همچنان ناشناخته باقی مانده است. در این زمینه در این پژوهش، با تمرکز بر تغییرات احتمالی مقادیر Fe، محتوای GSH، GPX و MDA، و بیان Fth، Fpn، Tfr1 و SLC7A11 آثار کتامین بر میزان فِروپتوز بافت بیضه بررسی شد. سپس آثار مکمل BB، MICT و MICT همراه با BB بر فِروپتوز سلول‌های بیضهٔ موش‌های صحرایی کتامینی ارزیابی شد.

روش پژوهش

نمونه‌های پژوهش: پژوهش حاضر از نوع تجربی است و همهٔ موارد اخلاقی مربوط به کار با حیوانات آزمایشگاهی در روند انجام پژوهش بر پایهٔ رهنمودها و شیوه‌نامه‌های مصوب کمیتهٔ اخلاقی دانشکدهٔ دامپزشکی مدنظر قرار گرفت. تعداد ۳۶ موش صحرایی نر نژاد ویستار، با سن هشت هفته و وزن بین ۱۸۰ تا ۲۰۰ گرم از مرکز منابع حیوانی دانشگاه ارومیه (ARCUU) تهیه شد. موش‌های صحرایی در قفس‌های پلی‌کربنات و در شرایط محیطی کنترل‌شده با دمای متوسط ۳±۲۵ درجهٔ سانتی‌گراد، رطوبت ۵۵ تا ۶۰ درصد و چرخهٔ روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت در حیوان‌خانه نگهداری شدند.

روش اجرای پژوهش: یک هفته پس از سازگاری موش‌های صحرایی با محیط آزمایشگاهی، به‌طور تصادفی به شش گروه تقسیم شدند: ۱. کنترل، ۲. کتامین، ۳. کتامین/ترک، ۴. کتامین/ترک+BB، ۵. کتامین/ترک+MICT و ۶. کتامین/ترک+BB+MICT (هر گروه دارای شش رت). در گروه کنترل، موش‌های صحرایی هیچ‌گونه مداخله‌ای دریافت نکردند و تا پایان پژوهش در شرایط استاندارد نگهداری و تغذیه شدند. موش‌های صحرایی گروه کتامین به مدت ۶۰ روز کتامین دریافت کردند و سپس تشریح شدند. در گروه کتامین/ترک، موش‌های صحرایی نخست به مدت ۶۰ روز کتامین دریافت کردند و سپس تا پایان پژوهش بدون دریافت مداخلهٔ ورزشی و تغذیه‌ای ترک داده شدند. در گروه کتامین/ترک+MICT، موش‌های صحرایی نخست به مدت ۶۰ روز کتامین دریافت کردند و سپس تا پایان پژوهش تمرین MICT انجام دادند. در گروه کتامین/ترک+BB، موش‌های صحرایی نخست به مدت ۶۰ روز کتامین دریافت کردند و سپس تا پایان پژوهش با بربرین مکمل‌یاری شدند. در گروه کتامین/ترک+BB+MICT، موش‌های صحرایی نخست

به مدت ۶۰ روز کتامین و سپس تا پایان پژوهش تمرین MICT و مکمل‌یاری BB دریافت کردند. نکته: این پژوهش دارای دو مرحله بود: مرحلهٔ اول (هشت هفته: ۶۰ روز) القای کتامین و مرحلهٔ دوم (هشت هفته: ۶۰ روز) ترک کتامین و اعمال مداخلات مقابله‌ای (مکمل‌یاری BB و تمرین MICT) (روندنمای ۱).

تجویز کتامین: ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن به‌صورت تزریق درون‌صفاقی انجام شد (۲۲). به این ترتیب، آزمودنی‌های گروه‌های کتامینی در هشت هفتهٔ اول (مرحلهٔ اول پژوهش) کتامین دریافت کردند.

مکمل‌یاری BB: آزمودنی‌های گروه‌های بربرین از هشت هفتهٔ دوم (مرحلهٔ دوم پژوهش) تا انتهای پژوهش بربرین دریافت کردند. ابتدا، ۵۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم از وزن بدن برای هر رت محاسبه شد و با یک میلی‌لیتر نرمال سالین ترکیب و به‌صورت گاواژ خورانده شد.

روش MICT: تمرین حاضر با اقتباس از پژوهش‌های پیشین (۲۳-۲۶) و پس از برآورد Smax انجام گرفت. در این روش، موش‌های صحرایی پس از ۱۰ دقیقه گرم کردن با سرعت ۷ تا ۱۰ متر بر دقیقه، با شدت ۶۵ تا ۷۰ درصد Smax به مدت ۲۰ تا ۴۵ دقیقه و پنج جلسه در هفته، به مدت هشت هفته تمرین کردند. در پایان هر جلسه، سرد کردن با سرعت شش متر بر دقیقه به مدت سه دقیقه صورت گرفت (روندنمای ۱).

آزمون برآورد شدت تمرین (آزمون بیشینهٔ سرعت: Smax): حیوانات در گروه‌های MICT به مدت دو هفته در یک برنامهٔ تمرینی آشناسازی و سازگاری شرکت کردند که شامل سه جلسه در هفته و هر جلسه پنج تا ۱۵ دقیقه روی نوار گردان بدون شیب با سرعت هفت تا ۱۵ متر بر دقیقه بود. پس از این دوره، Smax ارزیابی شد. به این منظور، موش‌های صحرایی به مدت پنج دقیقه با سرعت ۱۰ تا ۱۵ متر بر دقیقه گرم شدند. سپس سرعت نوار گردان هر دو دقیقه به مقدار دو متر بر دقیقه افزایش می‌یافت تا اینکه موش‌های صحرایی حتی با تحریک خفیف با چوب‌دستی قادر یا مایل به ادامهٔ دویدن نباشند. پس از تعیین بیشینهٔ سرعت، شدت تمرین بر اساس بیشترین Smax تعیین شد (۱۸، ۲۳). بر پایهٔ پژوهش‌های پیشین، آزمون Smax هر دو هفته یک‌بار از موش‌های صحرایی گرفته می‌شد و شدت تمرین (سرعت دویدن روی نوار گردان) بر اساس آمادگی آن‌ها مجدداً تعیین می‌شد تا از کاهش شدت تمرین به‌دلیل سازگاری با تمرین جلوگیری شود (۱۸).

روندنمای ۱. روش مداخلهٔ دارویی و تمرین MICT (پنج جلسه در هفته)

روش‌های آزمایشگاهی: ۷۲ ساعت پس از آخرین جلسهٔ تمرینی، موش‌های صحرایی با دریافت تزریقی کتامین و زایلازین بی‌هوش شدند و بافت بیضه جدا شد. بافت‌های بیضه با آب مقطر شسته شده و پس از آن وزن‌کشی شدند. سپس نمونه‌های بافت بیضهٔ چپ در دمای ۷۰- درجهٔ سانتی‌گراد نگهداری شد (۱۳). از تکنیک qRT-PCR برای ارزیابی مقادیر بیان ژن SLC7A11، Fth، Fpn و Tfr1 استفاده شد. بدین‌منظور برای استخراج RNA از روش TRIZOL مبتنی بر کلروفرم ارائه‌شده توسط Sina-Gen تهران استفاده شد و برای سنتز cDNA شیوه‌نامهٔ شرکت سازنده (Fermentas GmbH؛ آلمان) در نظر گرفته شد و مستر میکس (1X SYBR GREEN؛ نوآوران، ایران) استفاده شد. همچنین برای ارزیابی و کمی‌سازی این متغیر از ژن کنترل داخلی GAPDH و در ادامه برای کمی‌سازی از فرمول $2^{-(-\Delta\Delta CT)}$ استفاده شد. همچنین برای ارزیابی تأثیر کتامین، BB و MICT به‌تنهایی و باهم بر محتوای آهن بافت بیضه از کیت تجاری اختصاصی (LOT: 99001؛ پارس‌آزمون، ایران) استفاده شد. برای سنجش MDA از کیت Nalondi شرکت نوین نوند سلامت پیشتاز (ایران) استفاده شد که اساس سنجش در این کیت روش TBARS است. برای سنجش GSH از کیت‌های شرکت نوین نوند سلامت پیشتاز با نام‌های تجاری NarGul و NugluT استفاده شد. برای اندازه‌گیری فعالیت آنزیم GPX در سلول‌های بافت هموژن‌شده بیضه از کیت شرکت نوین نوند سلامت پیشتاز به نام Nag pix استفاده شد.

تحلیل آماری: از آزمون آماری شاپیرو ویلک برای بررسی توزیع نرمال داده‌ها استفاده شد. برای مقایسهٔ بین گروه‌ها از آزمون تحلیل واریانس یکطرفه (ANOVA) و نیز از آزمون تعقیبی توکی برای تعیین اختلافات میان گروه‌ها استفاده شد. همهٔ داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شدند. مقادیر $P< ۰/۰۵$ از دید آماری معنادار در نظر گرفته شد. نمودارها نیز با استفاده از نرم‌افزار آماری Graphpad Prism 6.0 تهیه شدند.

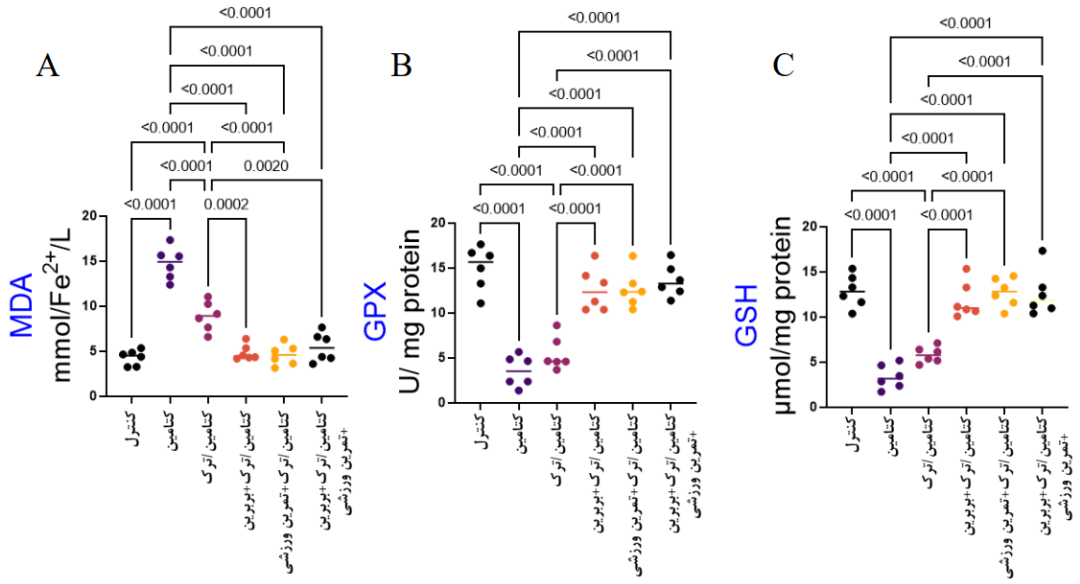
نتایج

گروه کتامین در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری در مقادیر MDA نشان داد (*P*=۰/۰۰۰۱). افزون بر این، در گروه کتامین/ترک مقادیر MDA در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری داشت (*P*=۰/۰۰۰۱). با این همه، مقادیر MDA بین گروه کتامین و کتامین/ترک اختلاف معناداری داشت (*P*=۰/۰۰۰۱). در مقابل، مقادیر MDA موش‌های صحرایی گروه کتامین/ترک+BB در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کتامین و کتامین/ترک کاهش معناداری نشان داد (به‌ترتیب *P*=۰/۰۰۰۱ و *P*=۰/۰۰۰۲). همچنین، مقادیر MDA گروه کتامین/ترک+MICT در مقایسه با گروه کتامین و گروه کتامین/ترک کاهش معناداری نشان داد (*P*=۰/۰۰۰۱). افزون بر این، گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با موش‌های صحرایی گروه کتامین و کتامین/ترک کاهش معناداری در مقادیر MDA نشان داد (به‌ترتیب *P*=۰/۰۰۰۱ و *P*=۰/۰۰۲۰) (شکل ۱A).

گروه کتامین و کتامین/ترک در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری در مقادیر GSH نشان داد (*P*=۰/۰۰۰۱). افزون بر این، مقادیر GSH در گروه کتامین/ترک+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری نشان داد (*P*=۰/۰۰۰۱). همچنین، مقادیر این شاخص در گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری نشان داد (*P*=۰/۰۰۰۱) (شکل ۱B).

گروه کتامین و کتامین/ترک در مقایسه با گروه کنترل تفاوت معناداری در مقادیر GPX نشان داد

(P=۰/۰۰۰۱). افزون بر این، مقادیر GPX در گروه کتامین/ترک+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). افزون بر این، مقادیر این شاخص در گروه کتامین/ترک+MICT در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). همچنین مقادیر این شاخص در گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۰۰۱) (شکل ۱C).



شکل ۱. تغییرات مقادیر MDA، GSH و GPX در گروه‌های مختلف پژوهش

همهٔ داده‌ها بر اساس میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند.

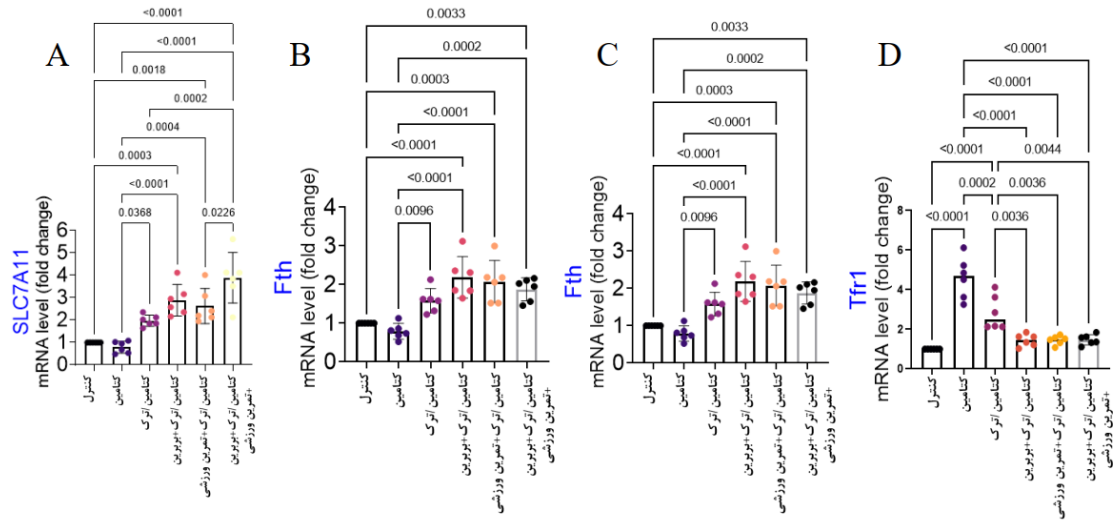
مقادیر mRNA SLC7A11 در گروه کتامین/ترک در مقایسه با گروه کتامین افزایش معناداری نشان داد (P=۰/۰۳۶۸). افزون بر این، مقادیر SLC7A11 mRNA در گروه کتامین/ترک+BB در مقایسه با گروه کتامین و کنترل افزایش معناداری نشان داد (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱ و P=۰/۰۰۰۳). به همین ترتیب، مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT در مقایسه با گروه کتامین و کنترل افزایش معناداری نشان داد (به‌ترتیب p=۰/۰۰۰۴ و p=۰/۰۰۱۸). همچنین مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کنترل، گروه کتامین و گروه کتامین/ترک افزایش معناداری داشت (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱، P=۰/۰۰۰۱ و P=۰/۰۰۰۲). افزون بر این، بین گروه کتامین/ترک+MICT با گروه کتامین/ترک+BB در مقادیر بیان این ژن اختلاف معناداری دیده شد (P=۰/۰۲۲۶) (شکل ۲A).

مقادیر mRNA Fth در گروه کتامین/ترک در مقایسه با گروه کتامین افزایش معناداری نشان داد (P=۰/۰۰۹۶). افزون بر این، مقادیر mRNA Fth در گروه کتامین/ترک+BB در مقایسه با گروه کتامین و کنترل افزایش معناداری نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). به همین ترتیب، مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT در مقایسه با گروه کتامین و کنترل افزایش معناداری نشان داد (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱ و P=۰/۰۰۰۳). همچنین مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کنترل و کتامین افزایش معناداری داشت (به‌ترتیب، P=۰/۰۰۳۳ و P=۰/۰۰۰۲) (شکل ۲B).

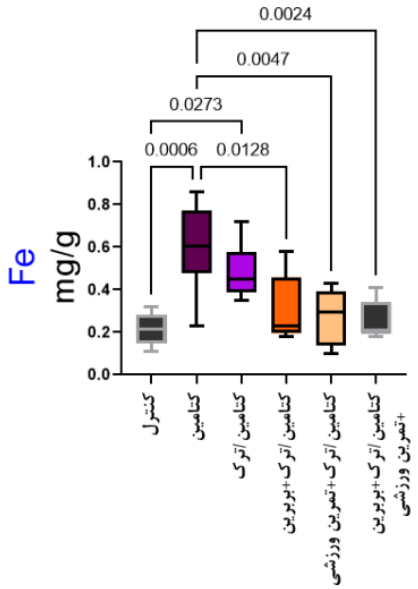
مقادیر mRNA Fpn در گروه کتامین/ترک+BB، کتامین/ترک+MICT و گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری نشان داد (به‌ترتیب، P=۰/۰۱۱۳، P=۰/۰۴۸۰ و P=۰/۰۰۰۱). افزون بر این، مقادیر mRNA Fpn در گروه کتامین/ترک+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری نشان داد (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱ و P=۰/۰۰۷۳). به همین ترتیب، مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری نشان داد (به‌ترتیب p=۰/۰۰۰۴ و P=۰/۰۳۲۴). همچنین مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک افزایش معناداری داشت (P=۰/۰۰۰۱). افزون بر این، در مقادیر mRNA Fpn بین گروه کتامین/ترک+MICT+BB با گروه کتامین/ترک+BB و کتامین/ترک+MICT تفاوت معنادار وجود داشت (به‌ترتیب P=۰/۰۳۳۰، P=۰/۰۰۷۵) (شکل ۲C).

گروه کتامین و کتامین/ترک در مقایسه با گروه کنترل کاهش معناداری در مقادیر mRNA Tfr1 نشان داد (P=۰/۰۰۰۱). در همین حال، مقادیر mRNA Tfr1 بین گروه کتامین/ترک و کتامین تفاوت معناداری داشت (P=۰/۰۰۰۲). افزون بر این، مقادیر Tfr1 mRNA در گروه کتامین/ترک+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک کاهش معناداری نشان داد (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱ و P=۰/۰۰۳۶). به همین ترتیب، مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک کاهش معناداری نشان داد (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱ و P=۰/۰۰۳۶). همچنین مقادیر بیان این ژن در گروه کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کتامین و کتامین/ترک کاهش معناداری داشت (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۱، P=۰/۰۰۴۴) (شکل ۲D).

گروه کتامین و کتامین/ترک در مقایسه با گروه کنترل افزایش معناداری در مقادیر Fe نشان داد (به‌ترتیب P=۰/۰۰۰۶ و P=۰/۰۲۷۳). در مقابل، مقادیر Fe در گروه کتامین/ترک+BB، کتامین/ترک+MICT و کتامین/ترک+MICT+BB در مقایسه با گروه کتامین کاهش معناداری نشان داد (به‌ترتیب P=۰/۰۱۲۸، P=۰/۰۰۴۷ و P=۰/۰۰۲۴) (شکل ۳).



شکل ۲. تغییرات مقادیر بیان ژن SLC7A11، Fth، Fpn و Tfr1 بر اساس فولد چنج در گروه‌های مختلف پژوهش
همهٔ داده‌ها بر اساس میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند.



شکل ۳. تغییرات مقادیر Fe در گروه‌های مختلف پژوهش
همهٔ داده‌ها بر اساس میانگین±انحراف معیار ارائه شده‌اند.

بحث و نتیجه‌گیری

پژوهش حاضر با هدف بررسی تأثیر سوء مصرف کتامین و آثار بهبود بخش احتمالی مکمل‌یاری BB و MICT بر فرایند فروپتوز با تمرکز بر تغییرات احتمالی مقادیر Fe، محتوای GSH، GPX و MDA، و بیان Fth، Fpn، Tfr1 و SLC7A11 بافت بیضه انجام گرفت. یافتهٔ اصلی این پژوهش نشان داد که کتامین به‌طور چشمگیری منجر به افزایش محتوای بافتی Fe، MDA، تنظیم افزایشی بیان Tfr1 و کاهش GPX و GSH می‌شود. افزون بر این، همچنان با ترک کتامین، مقادیر Fe، MDA، Tfr1 بالاتر مانده و GPX و GSH نیز در مقادیر کم حفظ می‌شود. در مقابل، ترک کتامین همراه با مکمل‌یاری BB، ترک کتامین همراه با MICT و ترک کتامین در ترکیب با این دو مداخله (MICT+BB) به کاهش بارز Fe، MDA و Tfr1 منجر می‌شود و محتوای GPX، GSH و بیان Fpn، Fth و SLC7A11 بافت بیضه افزایش می‌یابد.

تراز اکسایشی/ضداکسایشی بافت بیضه برای محافظت از غشاهای سلولی، پروتئین‌ها و DNA در برابر آسیب‌های اکسایشی و نیز عملکرد صحیح فرآیندهای اسپرمیوژنز و اسپرماتوژنز اهمیت بسیار زیادی دارد. اختلال در این تراز می‌تواند به توان باروری و روی‌هم‌رفته به دستگاه تولید مثل آسیب برساند (۱۳, ۱۹). با توجه به نقش بسیار مهم GPX و GSH به عنوان عوامل ضد اکسایشی، یافته پژوهش حاضر نشان می‌دهد که سوء مصرف کتامین شاید با افزایش تولید ROSها و مهار فعالیت عوامل ضداکسایشی (↓ GPX و ↓GSH) بر توان ضداکسایشی اثر منفی بگذارد، چراکه مقادیر MDA نیز به‌عنوان نشانگری از آسیب‌های اکسایشی (پراکسیداسیون لیپیدی) در گروه کتامین در مقایسه با گروه سالم افزایش بارزی یافته بود. برای فهمیدن اهمیت این موضوع باید توجه داشت که افزایش فشار اکسایشی (↑ ROS) و کاهش توان ضداکسایشی (↓ GPX و ↓GSH) افزون بر ایجاد آسیب‌های اکسایشی و پراکسیداسیون لیپیدی (↑ MDA) بافت بیضه، به حمله به غشای پلاسمایی اسپرم و تکه‌تکه شدن DNA اسپرم نیز منجر می‌شود (۲۷، ۲۸). با این همه، مقادیر اندک ROS می‌تواند لقاح اسپرم را تقویت کند، اما ROS بیش‌ازحد می‌تواند به همجوشی اسپرم به تخمک، تحرک اسپرم و یکپارچگی DNA آسیب برساند (۲۹). هنگامی‌که NADPH به میزان بیش‌ازحدی افزایش

می‌یابد، می‌تواند فعالیت NADPH اکسیداز را در غشای پلاسمایی اسپرم تحریک کند، در نتیجه به تولید ROS بیش‌ازحد منجر می‌شود (۱۳، ۳۰). در پژوهش حاضر نیز شاید بر هم خوردن نسبت $NADP^+/NADPH$ عاملی بر افزایش میزان ROSها است، با این همه، در پژوهش حاضر این نسبت ارزیابی نشده بود. بر این اساس، ROS نیز می‌تواند به اسیدهای چرب موجود در غشای پلاسمایی حمله کند و در نتیجه به پراکسیداسیون لیپیدی منجر شود (۳۰). همسو با یافته‌های این بخش از پژوهش حاضر، پائولیس و همکاران (۲۰۲۰) نیز نشان دادند که تزریق ۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین به مدت شش هفته به افزایش بارز میزان MDA منجر می‌شود (۶). در راستای مقابله با آثار نامطلوب سوء مصرف داروها/مواد مخدر شاید بتوان ترک آن‌ها را در خط نخست قرار داد. با این همه، پژوهش حاضر نشان داد که مقادیر MDA گروه ترک کتامین در مقایسه با گروه سالم همچنان در مقادیر بالاتری باقی می‌ماند و مقادیر GSH و GPX نیز همچنان در مقادیر کم حفظ می‌شود. این یافته‌ها بیانگر این است که با وجود ترک کتامین آثار اکسایشی ناشی از آن همچنان در بافت بیضه وجود دارد. بنابراین ترک کردن کتامین به‌تنهایی نمی‌تواند با بازگشت تراز اکسایشی بافت بیضه همراه باشد. بنابراین، پیروی از رژیم غذایی سالم، استفاده از مکمل‌های ضداکسایشی و فعالیت بدنی کافی شاید بتواند به بهبود ظرفیت اکسایشی این بافت کمک کند. در این زمینه یافتهٔ پژوهش حاضر نشان داد مقادیر MDA ـ به‌عنوان نشانه‌ای از پراکسیداسیون لیپیدی ـ که در گروه کتامین افزایش یافته بود در گروه‌های BB، MICT و به‌ویژه ترکیب این دو مداخله (MICT+BB) نسبت به گروه ترک به‌طور بارزی کاهش یابد. افزون بر این، مقادیر GSH و GPX نیز در این گروه‌ها نسبت به گروه ترک افزایش بارزی نشان داد. همچنین در مقادیر MDA، GSH و GPX در گروه‌های MICT، BB و MICT+BB در مقایسه با گروه سالم تفاوت معناداری دیده نشد. افزون بر این، این سه گروه (MICT، BB و MICT+BB) در بهبود وضعیت اکسایشی تفاوت معناداری نداشتند. این نتایج نشان‌دهندهٔ تأثیر مثبت این مداخلات بر افزایش توان ضداکسایشی و در نتیجه کاهش آسیب‌های اکسایشی ناشی از کتامین است.

پیش از این معلوم شده بود که کتامین افزون بر افزایش مقدار ROS و پراکسیداسیون لیپیدی سبب افزایش غلظت آهن (Fe) بافتی می‌شود (۵). سوخت‌وساز Fe برای حفظ تحرک اسپرم و سوخت‌وساز انرژی ضروری بوده و عامل مهمی در حمایت از عملکرد اسپرم است (۳۱). با این همه، به هم خوردن تراز Fe بیضه محرکی برای القای فرایند فروپتوز است (۳۲). بدین‌صورت که انباشت Fe به واکنشی موسوم به فنتون منجر می‌شود. محصول نهایی این واکنش تولید هیدروپراکسید (^-OOH) است. انباشت مازاد ^-OOH نیز موجب پراکسیداسیون و آسیب به غشایی سلولی خواهد شد (۳۳). با توجه به همین این مسئله، در پژوهش حاضر تغییرات Fe بافتی در گروه‌های مختلف پژوهش ارزیابی شد و یافته‌ها حاکی از این بود که مقادیر Fe در گروه کتامین افزایش معناداری می‌یابد، که این افزایش همراه با افزایش پراکسیداسیون لیپیدی (MDA) و کاهش ظرفیت ضد اکسایشی (↓ GPX و ↓GSH) به نفع القاء فروپتوز است. در این زمینه از جمله سازوکارهایی که در افزایش Fe بافتی نقش دارند، می‌توان به افزایش بیان مقادیر واردکنندهٔ آهن (Tfr1)، کاهش مقادیر خارج‌کنندهٔ آهن (Fpn) و کاهش مبدل کاتالیزوری $Fe2^+$ به $Fe3^+$ (Fth) اشاره کرد که نقش مهمی در حفظ هومئوستاز Fe دارند. در پژوهش حاضر شاهد تنظیم افزایشی معنادار بیان Tfr1 و تنظیم کاهشی غیرمعنادار بیان Fpn و Fth پس از استفاده از کتامین بودیم؛ بر این اساس، این وضعیت حاصل از

کتامین در بخشی می‌تواند چگونگی انباشت Fe درون‌سلولی را به نفع فروپتوز تبیین کند. در این بخش از پژوهش حاضر، یافته‌ها نشان داد که ترک کتامین به‌عنوان اقدامی مثبت در مقایسه با گروه کتامین با کاهش محتوای Fe بافت بیضه همراه نیست. با این همه، ترک کتامین در مقایسه با کتامین با کاهش بیان Tfr1 همراه بود، ولی مقادیر آن در مقایسه با گروه سالم همچنان فراتر باقی مانده بود. افزون بر این، یافته‌ها نشان داد که ترک کتامین در مقایسه با گروه کتامین با تغییر معنادار بیان Fpn همراه نبود و بیان Fth در گروه ترک کتامین نسبت به گروه کتامین افزایش بارزی یافته بود. این یافته‌ها، برای ترک کتامین امیدبخش‌اند، ولی کافی نیستند. به‌طوری‌که دیگر یافتهٔ ما نشان داد که مقادیر Fe در گروه‌های MICT، BB و MICT+BB به‌طور بارزی در مقایسه با گروه کتامین کاهش می‌یابد. با کاهش محتوای Fe بافتی آثار سمیت حاصل از آن نیز که با افزایش ROSها همراه است، کاهش خواهد بافت (۳۳). چراکه یکی از ماهیت‌های اصلی فروپتوز انباشت پراکسیدهای لیپیدی غشایی به‌دلیل افزایش شایان توجه محتوای Fe است (۳۲)، بنابراین، احتمالاً یکی از دلایل کاهش مقدار MDA بافتی در گروه‌های دارای MICT و BB مربوط به کاهش انباشت Fe بوده است. اخیراً کردی و همکاران (۲۰۲۴) نیز همسو با ما نشان دادند که تمرین ورزشی می‌تواند بر سوخت‌وساز چربی، اسید آمینه و آهن برای تعدیل فروپتوز تأثیر بگذارد (۳۴). افزون بر این، بیان Tfr1 در گروه‌های MICT، BB و MICT+BB در مقایسه با گروه ترک کاهش معناداری نشان داد. در بیان Tfr1 بین این سه گروه مداخله‌ای با گروه سالم تفاوت معناداری دیده نشد. بنابراین، یکی از سازوکارهای وابسته به کاهش انباشت Fe و پس از آن کاهش پراکسیداسیون لیپیدی را در گروه‌های MICT، BB و MICT+BB بتوان به تنظیم کاهشی بیان Tfr1 در این گروه‌ها نسبت داد. مقادیر بیان Fpn در گروه‌های MICT، BB و MICT+BB نسبت به گروه ترک و سالم افزایش بارزی نشان داده بود که این وضعیت نیز بیانگر افزایش توان خارج کردن Fe از درون سلول است. اما با اینکه بیان Fth در گروه‌های MICT، BB و MICT+BB در مقایسه با گروه کتامین افزایش بارزی نشان داده بود، با این همه، در مقایسه گروه ترک تفاوت معناداری بین آن‌ها دیده نشد که دلیل آن شاید کاهش ورود Fe به درون سلول‌ها در نتیجهٔ ترک کتامین است. این وضعیت، نشان‌دهندهٔ آثار بهبودبخش حاصل از MICT، BB و MICT+BB بر تراز ورود و خروج Fe با تعدیل بیان Tfr1، Fpn، Fth و در نهایت کنترل بهتر پدیدهٔ فروپتوز است.

دیگر یافتهٔ پژوهش حاضر کاهش غیرمعنادار بیان SLC7A11 بافت بیضه گروه کتامین در مقایسه با گروه سالم بود. با این همه، ترک کتامین در مقایسه با کتامین به افزایش معنادار بیان SLC7A11 منجر شده بود. افزون بر این، بیان این ژن در گروه MICT+BB در مقایسه با ترک کتامین با افزایش معناداری همراه بود. وانگ و همکاران (۲۰۲۳) نشان دادند که فعالیت ورزشی هوازی بیان و محتوای پروتئینی SLC7A11 بافت عضلانی را افزایش می‌دهد که این فرایند از طریق فعال‌سازی مسیر Keap1/Nrf2 ظرفیت ضداکسایشی را بهبود می‌بخشد و از بروز فروپتوز جلوگیری می‌کند (۳۵). لیو و همکاران (۲۰۲۲) نیز نشان دادند که مقادیر پروتئین‌های وابسته به فروپتوز، از جمله Nrf2، SLC7A11 و GPX در موش‌های صحرایی پس از آسیب ایسکمی/پرفیوژن مغزی کاهش می‌یابد، درحالی‌که تمرین ورزشی از کاهش این پروتئین‌ها جلوگیری می‌کند (۳۶). در نظر داشته باشید که برای مقابله با فشار اکسایشی، سلول‌ها به دستگاه Xc مجهزند، این دستگاه یک آنتی‌پورت اسید آمینه و دستگاه ضداکسایشی مهم درون‌سلولی بر روی غشای سلولی است که با جلوگیری از پراکسیداسیون لیپیدی،

از سلول‌ها در برابر فروپتوز محافظت می‌کند (۱۰). SLC7A11، زیرواحد اصلی دستگاه Xc است (۱۱). SLC7A11، وظیفهٔ انتقال سیستئین (Cys) و گلوتامات (Glu) در نسبت ۱:۱ برای حفظ تراز اسید آمینه درون‌سلولی را بر عهده دارد و در واقع ناقلی برای تبادل معکوس ال گلوتامیک اسید درون‌سلولی با ال سیستئین خارج‌سلولی است (۱۱) و جذب سیستئین از طریق SLC7A11 برای سنتز GSH ضروری است. با اینکه بیان ژن SLC7A11 در اثر کتامین به‌طور معناداری کاهش نیافته بود، اما احتمالاً تعداد سلول و محتوای پروتئینی SLC7A11 در اثر کتامین دچار آسیب و پراکسیداسیون شده بود. هرچند در پژوهش حاضر محتوای پروتئینی و تعداد سلول SLC7A11 ارزیابی نشده بود. اما به‌وضوح مشخص است که محتوای GSH و GPX در اثر کتامین کاهش معناداری می‌یابد. برای فهمیدن این موضوع باید توجه کرد که با مهار SLC7A11 تبادل Cys/Glu دچار نقص می‌شود؛ یعنی گلوتامات در خارج سلول انباشت پیدا می‌کند و در این وضعیت فعالیت GSH نیز مهار می‌شود (۱۲). بنابراین، در اینجا نیز می‌توان یکی از دلایل افزایش مقادیر MDA و کاهش GSH و GPX گروه کتامین را با تخریب پروتئینی SLC7A11 مرتبط دانست.

این پژوهش دارای چندین محدودیت است، به‌ویژه اندازهٔ کوچک نمونه که می‌تواند به نتایج سوگیری منجر شود. افزون بر این، اندازه‌گیری محتوای پروتئینی و تعداد سلول‌های مربوط به شاخص‌های بالقوه مهم در فروپتوز (SLC7A11، Fth، Fpn و Tfr1) با استفاده از تکنیک وسترن بلات و ایمونوهیستوشیمی می‌توانست درک عمیق‌تری از این موضوع ارائه دهد.

در نهایت، با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر ـ برای نخستین بار ـ نشان داده شد که سوء مصرف کتامین به افزایش فشار اکسایشی و فروپتوز بافت بیضه منجر می‌شود. در مقابل، ترک کتامین و پیروی از MICT و BB به‌طور جداگانه و باهم می‌تواند تأثیرات بهبودبخش بارزی بر فشار اکسایشی و شاخص‌های فروپتوز بافت بیضهٔ موش‌های صحرایی نر ویستار پس از مواجههٔ مزمن با کتامین داشته باشد.

تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر برگرفته از رسالهٔ دکتری تخصصی رشتهٔ فیزیولوژی ورزشی دانشگاه ارومیه است. بدین‌وسیله از گروه فیزیولوژی ورزشی و حرکات اصلاحی دانشکدهٔ علوم ورزشی دانشگاه ارومیه، گروه علوم پایهٔ دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه ارومیه و مجموعهٔ تحقیقاتی رستا به‌سبب همهٔ کمک‌هایشان صمیمانه تشکر و قدردانی می‌کنیم.

حمایت مالی

پژوهش حاضر هیچ‌گونه حمایت مالی از هیچ سازمان خاصی دریافت نکرده است.

مشارکت نویسندگان

در این پژوهش، نویسندهٔ اول به‌عنوان دانشجوی دکتری، نویسندهٔ دوم به‌عنوان استاد راهنمای اول و نویسندهٔ سوم به‌عنوان استاد راهنمای دوم مشارکت و همکاری داشته‌اند.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه نفع متقابلی از انتشار آن ندارند.

منابع

1. Hinojosa ASV. Multimodal anesthesia: integrated strategies to improve pain management and recovery: a literature review. Portal SOAR: Sapienza Open Access Repository. 2024;7(EBOA7):90-7

2. Palamar JJ, Rutherford C, Keyes KM. Trends in ketamine use, exposures, and seizures in the United States up to 2019. American journal of public health. 2021;111(11):2046-9.

3. He Y, Zou Q, Li B, Chen H, Du X, Weng S, et al. Ketamine inhibits human sperm function by Ca2+-related mechanism. Biochemical and Biophysical Research Communications. 2016;478(1):501-6.

4. Pappachan JM, Raj B, Thomas S, Hanna FW, editors. Multiorgan dysfunction related to chronic ketamine abuse. Baylor University Medical Center Proceedings; 2014: Taylor & Francis.

5. Stockwell BR, Angeli JPF, Bayir H, Bush AI, Conrad M, Dixon SJ, et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. Cell. 2017;171(2):273-85.

6. Paulis M, Hafez E, El-Tahawy N. Toxicity and postwithdrawal effects of ketamine on the reproductive function of male albino rats: Hormonal, histological, and immunohistochemical study. Human & Experimental Toxicology. 2020;39(8):1054-65.

7. Friedmann Angeli JP, Krysko DV, Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. Nature Reviews Cancer. 2019;19(7):405-14.

8. Ward DM, Kaplan J. Ferroportin-mediated iron transport: expression and regulation. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research. 2012;1823(9):1426-33.

9. Green DR. The coming decade of cell death research: five riddles. Cell. 2019;177(5):1094-107.

10. Wang L, Liu Y, Du T, Yang H, Lei L, Guo M, et al. ATF3 promotes erastin-induced ferroptosis by suppressing system Xc–. Cell Death & Differentiation. 2020;27(2):662-75.

11. Koppula P, Zhang Y, Zhuang L, Gan B. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer. Cancer Communications. 2018;38:1-13.

12. Koppula P, Zhuang L, Gan B. Cystine transporter SLC7A11/xCT in cancer: ferroptosis, nutrient dependency, and cancer therapy. Protein Cell. 2021;12(8):599-620.

13. Habibi Maleki A, Tolouei Azar J, Razi M, Tofighi A. The Effect of Different Exercise Modalities on Sertoli-germ Cells Metabolic Interactions in High-fat Diet-induced Obesity Rat Models: Implication on Glucose and Lactate Transport, Igf1, and Igf1R-dependent Pathways. Reprod Sci. 2024;31(8):2246-60.

14. Adedotun OA, Chukwunenye CC, Balogun AF, Olawale MA, Babatunde JO, Ogunlade B. Histomorphological response of D-ribose L-cysteine to ketamine-induced testicular toxicity in adult male Wistar rats. Redox Experimental Medicine. 2023;2023(1).

15. Khalafi M, Habibi Maleki A, Sakhaei MH, Rosenkranz SK, Pourvaghar MJ, Ehsanifar M, et al. The effects of exercise training on body composition in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. Frontiers in Endocrinology. 2023;14.

16. Khalafi M, Symonds ME, Maleki AH, Sakhaei MH, Ehsanifar M, Rosenkranz SK. Combined versus independent effects of exercise training and intermittent fasting on body composition and cardiometabolic health in adults: a systematic review and meta-analysis. Nutrition Journal. 2024;23(1):7.

17. Yang KT, Chao TH, Wang IC, Luo YP, Ting PC, Lin JH, et al. Berberine protects cardiac cells against ferroptosis. Tzu chi medical journal. 2022;34(3):310-7.

18. Tolouei Azar J, Habibi Maleki A, Moshari S, Razi M. The effect of different types of exercise training on diet-induced obesity in rats, cross-talk between cell cycle proteins and apoptosis in testis. Gene. 2020;754:144850.

19. Yi X, Tang D, Cao S, Li T, Gao H, Ma T, et al. Effect of Different Exercise Loads on Testicular Oxidative Stress and Reproductive Function in Obese Male Mice. Oxid Med Cell Longev. 2020;2020:3071658.

20. Jóźków P, Rossato M. The Impact of Intense Exercise on Semen Quality. Am J Mens Health. 2017;11(3):654-62.

21. Chen J, Zhu T, Yu D, Yan B, Zhang Y, Jin J, et al. Moderate Intensity of Treadmill Exercise Rescues TBI-Induced Ferroptosis, Neurodegeneration, and Cognitive Impairments via Suppressing STING Pathway. Mol Neurobiol. 2023.

22. Zhang Y-l, Zhang P-b, Qiu S-d, Liu Y, Tian Y-f, Wang Y. Effects of ketamine-midazolam anesthesia on the expression of NMDA and AMPA receptor subunit in the peri-infarction of rat brain. Chinese medical journal. 2006;119(18):1555-62.

23. Habibi Maleki A, Tolouei Azar J, Razi M, Tofighi A. The Effect of Different Exercise Modalities on Sertoli-germ Cells Metabolic Interactions in High-fat Diet-induced Obesity Rat Models: Implication on Glucose and Lactate Transport, Igf1, and Igf1R-dependent Pathways. Reproductive Sciences. 2024:1-15.

24. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. The effect of 12 weeks of high intensity interval training and high intensity continuous training on VEGF, PEDF and PAI-1 levels of visceral and subcutaneous adipose tissues in rats fed with high fat diet. Sport Physiology & Management Investigations. 2020;12(1):101-20.

25. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J, ehsani far m. The effect of three different exercise training on blood lipid profile, fetuin-A, and fibroblast growth factor 21 (FGF-21) in visceral adipose tissue of obese rats. Jundishapur Scientific Medical Journal. 2020;19(1):109-22.

26. Habibi Maleki A, Tofighi A, Ghaderi Pakdel F, Tolouei Azar J. The effect of 12 weeks of moderate intensity continuous training (MICT) on inflammatory and angiogenesis factors of visceral and subcutaneous adipose tissue in obese rats: a semi-experimental study. 2019.

27. Kuroda S, Yumura Y, Mori K, Yasuda K, Takeshima T, Kawahara T, et al. Negative correlation between presence of reactive oxygen species and Sperm Motility Index in whole semen samples of infertile males. Revista Internacional de Andrología. 2017;15(3):84-9.

28. Atig F, Kerkeni A, Saad A, Ajina M. Effects of reduced seminal enzymatic antioxidants

on sperm DNA fragmentation and semen quality of Tunisian infertile men. Journal of assisted reproduction and genetics. 2017;34:373-81.

29. Koppula P, Zhang Y, Zhuang L, Gan B. Amino acid transporter SLC7A11/xCT at the crossroads of regulating redox homeostasis and nutrient dependency of cancer. Cancer Commun (Lond). 2018;38(1):12.

30. Noguchi T, Suzuki M, Mutoh N, Hirata Y, Tsuchida M, Miyagawa S, et al. Nuclear-accumulated SQSTM1/p62-based ALIS act as microdomains sensing cellular stresses and triggering oxidative stress-induced parthanatos. Cell Death & Disease. 2018;9(12):1193.

31. Tvrda E, Peer R, Sikka SC, Agarwal A. Iron and copper in male reproduction: a double-edged sword. Journal of assisted reproduction and genetics. 2015;32:3-16.

32. Yuan W, Sun Z, Ji G, Hu H. Emerging roles of ferroptosis in male reproductive diseases. Cell Death Discovery. 2023;9(1):358.

33. Eid R, Arab NT, Greenwood MT. Iron mediated toxicity and programmed cell death: A review and a re-examination of existing paradigms. Biochim Biophys Acta Mol Cell Res. 2017;1864(2):399-430.

34. Kordi N, Saydi A, Karami S, Bagherzadeh-Rahmani B, Marzetti E, Jung F, et al. Ferroptosis and aerobic training in ageing. Clin Hemorheol Microcirc. 2024;87(3):347-66.

35. Wang Z-Z, Xu H-C, Zhou H-X, Zhang C-K, Li B-M, He J-H, et al. Long-term detraining reverses the improvement of lifelong exercise on skeletal muscle ferroptosis and inflammation in aging rats: fiber-type dependence of the Keap1/Nrf2 pathway. Biogerontology. 2023;24(5):753-69.

36. Liu T, Cui Y, Dong S, Kong X, Xu X, Wang Y, et al. Treadmill Training Reduces Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury by Inhibiting Ferroptosis through Activation of SLC7A11/GPX4. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2022;2022(1):8693664.