

EFECTELE SUBSTANȚELOR AUXILIARE FOLOSITE ÎN DOPAJ ASUPRA FUNCȚIEI SEXUAL-REPRODUCTIVE MASCULINE

CZU 616.64 – 616.097- 616.43

Mariana CRECIUN², Victoria GHENCIU²,
Iurie ARIAN^{1,2}, Constantin TATARU²,
Ion DUMBRĂVEANU^{1,2}

¹Catedra de urologie și nefrologie chirurgicală,
IP USMF Nicolae Testemițanu,

²Laboratorul urologie, andrologie și medicină
reproductivă, IP USMF Nicolae Testemițanu

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).24](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).24)

Rezumat

Utilizarea substanțelor farmacologice pentru îmbunătățirea performanței sportive este răspândită în sport și culturism. Dopingul implică substanțe precum steroizi anabolizanți, modulatori selectivi ai receptorilor de androgeni, hormoni peptidici, agonistii beta-2 adrenergici. Deși sunt percepute ca alternative mai sigure la steroizii tradiționali, totuși, prezintă riscuri pentru sănătate, inclusiv asupra funcției reproductive masculine. A fost cercetată literatura de specialitate cu utilizarea bazelor de date electronice PubMed, Scopus și Google Scholar. Din 296 de articole publicate până în 2024, 30 incluse în studiu furnizau date despre efectele substanțelor asupra funcției sexual-reproductive. Deși modulatorii selectivi ai receptorilor androgenici nu prezintă efecte adverse notabile, precum steroizii, utilizarea lor în exces poate suprima producția endogenă de testosteron, alterând spermatogeneza. Hormonii peptidici, agonistii beta-2 adrenergici pot deregla echilibrul hormonal, afectând axa hipotalamo-hipofizo-gonadală (HPG), suprimarea secreției de hormon luteinizant (LH) și foliculostimulant (FSH). Inhibitorii de miostatină și consumul excesiv de derivați ai aminoacizilor pot provoca dezechilibre hormonale și stres oxidativ, afectând calitatea materialului seminal. Substanțele auxiliare cu efect anabolizant utilizate în dopaj pot avea efecte adverse semnificative asupra sănătății reproductive masculine, precum suprimarea axei HPG, scăderea testosteronului și afectarea spermatogenezei. Sunt necesare studii suplimentare pentru a înțelege mecanismele exacte și impactul pe termen lung al acestor substanțe asupra sănătății reproductive.

Cuvinte-cheie: SARM, hormoni peptidici, agonisti beta-2 adrenergici, derivați ai aminoacizilor, inhibitori de miostatină, fertilitate

Summary

The effects of auxiliary substances used in doping on male sexual reproductive function

Using pharmacological substances to enhance athletic performance, known as doping, is widespread in sports and bodybuilding. Doping involves substances such as anabolic steroids, selective androgen receptor modulators, peptide hormones, beta-2 adrenergic agonists, and other auxiliary substances that temporarily enhance physical performance. Although perceived as safer alternatives to traditional steroids, they pose significant health risks, including on male reproductive function. The literature was reviewed using electronic databases such as PubMed, Scopus, and Google Scholar. Out of 296 articles published until 2024, 30 were included in the study providing data on the effects of these substances on sexual-reproductive function. Although SARMs do not have adverse effects like steroids, their excessive use can suppress endogenous testosterone production, affecting spermatogenesis. Peptide hormones and beta-2 adrenergic agonists can disrupt hormonal balance,

affecting the hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis, suppressing the secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle-stimulating hormone (FSH). Myostatin inhibitors and excessive consumption of amino acid derivatives can cause hormonal imbalances and oxidative stress, affecting the quality of seminal material. Auxiliary substances with anabolic effects used in doping can have significant adverse effects on male reproductive health, such as suppression of the HPG axis, decreased testosterone, and impaired spermatogenesis. Further studies are needed to understand the exact mechanisms and long-term impact of these substances on reproductive health.

Keywords: SARM, peptide hormones, beta-2 adrenergic agonists, amino acid derivatives, myostatin inhibitors, fertility

Резюме

Влияние дополнительных веществ, используемых в допинге, на мужскую половую репродуктивную функцию

Использование фармакологических веществ для улучшения последствий, известных как допинг, широко распространено в спорте и бодибилдинге. Допинг включает в себя такие вещества, как анаболические стероиды, селективные модуляторы андрогенных рецепторов, пептидные гормоны, бета-2-адренергические агонисты и другие вспомогательные вещества, которые временно улучшают физическую работоспособность. Хотя они воспринимаются как более безопасная альтернатива стероидам, они представляют серьезную угрозу для здоровья, в том числе для репродуктивной мужской функции. Оценить воздействие и рассмотреть действие вспомогательных веществ с анаболическим эффектом, включая допинг, на мужское сексуальное и репродуктивное здоровье. Литература изучалась с использованием электронных баз данных, таких как PubMed, Scopus и Google Scholar. Из 296 статей, опубликованных до 2024 года, в исследование были включены 30, которые предоставили данные о влиянии этих веществ на половую и репродуктивную функцию. Хотя селективные модуляторы андрогенных рецепторов не имеют таких побочных эффектов, как стероиды, их чрезмерное использование может подавлять эндогенную продукцию тестостерона, влияющую на сперматогенез. Пептидные гормоны и бета-2-адренергические агонисты могут нарушать гормональный баланс, влияя на гипоталамо-гипофизарно-гонадную (ГГГ) ось, подавлять секрецию лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Ингибиторы миостатина и повышенное потребление производных аминокислот могут привести к гормональным нарушениям и окислительным стрессам, влияющим на качество семенного материала. Вспомогательные вещества с анаболическим эффектом, используемые в допинге, могут привести к вредным воз-

действиям на мужское репродуктивное здоровье, таких как подавление ГГТ-систем, снижение уровня тестостерона и нарушение сперматогенеза. Необходимы дополнительные исследования для понимания точных принципов и долгосрочного воздействия этих веществ на репродуктивное здоровье.

Ключевые слова: SARM, пептидные гормоны, бета-2-адренергические агонисты, производные аминокислоты, ингибиторы миостатина, фертильность

Introducere

În lumea sportului și a culturismului, utilizarea substanțelor farmacologice pentru îmbunătățirea performanței este larg răspândită. Dopingul constă în utilizarea substanțelor interzise sau a metodelor lipsite de etică pentru a îmbunătăți performanța sportivă. Substanțele respective includ steroizi anabolizanți, hormonii de creștere, stimulente, suplimente alimentare, diuretice sau substanțe cu efecte similare, care pot crește temporar forța, rezistența, viteza sau concentrarea în timpul competițiilor sportive. Prin utilizarea lor, sportivii încearcă să obțină un avantaj competitiv, însă aceasta poate avea consecințe grave pentru sănătate. Pe lângă steroizii anabolizanți (AAS) cu efectele lor bine documentate, inclusiv asupra sănătății sexual-reproductive, există și alte substanțe cu efect anabolic, utilizate pentru a îmbunătăți masa musculară și performanța, dar care sunt mai puțin studiate [10, 20]. Aceste substanțe sunt numite auxiliare și includ modulatorii selectivi ai receptorilor androgenici (SARMs), hormonii peptidici, agoniștii beta-2 adrenergici, derivații de aminoacizi și inhibitorii miostatinei, care câștigă popularitate pentru efectele lor de creștere a masei musculare, nu numai pentru beneficiile lor potențiale, fiind percepute ca alternative mai sigure la steroizii anabolizanți tradiționali, ci și pentru rolul lor în lupta continuă împotriva dopajului în sport. În pofida faptului că sunt nesteroidiene, multe dintre substanțele respective au riscuri pentru sănătate, provocând dezechilibre hormonale, leziuni ale organelor și efecte metabolice pe termen lung. Influența lor asupra funcției sexuale și reproductive masculine poate implica probleme importante de sănătate. Lipsa studiilor realizate pe termen lung complică și mai mult înțelegerea impactului total al acestor substanțe asupra sănătății. Sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua efectele substanțelor auxiliare utilizate cu scop de dopaj asupra sănătății sexual-reproductive masculine, explorând atât beneficiile potențiale, cât și riscurile [10, 28].

Scopul studiului

Evaluarea impactului și a mecanismelor de acțiune ale substanțelor auxiliare cu efect anabo-

lizant utilizate în dopaj asupra sănătății sexuale și reproductive masculine, pentru oferirea unui suport științific medicilor practicieni și persoanelor interesate în domeniu.

Materiale și metode

A fost cercetată literatura de specialitate cu utilizarea bazei de date electronice precum PubMed, Scopus și Google Scholar. Cuvintele-cheie utilizate în căutare au inclus: „SARM”, „hormoni peptidici”, „agoniști beta-2 adrenergici”, „derivați ai aminoacizilor”, „inhibitori de miostatină”, „fertilitate”, „sănătatea reproductivă masculină”. În total, au fost identificate 296 de articole publicate până în anul 2024, 81 de articole au îndeplinit criteriile de includere. Dintre acestea, 30 de articole au fost cuprinse în cercetarea noastră. Studiile au fost înglobate dacă furnizau date despre efectele acestor substanțe asupra funcției sexual-reproductive, disponibile în limba engleză. Au fost luate în considerare atât studiile clinice, cât și preclinice.

Rezultate

Modulatorii selectivi ai receptorilor de androgeni (SARM)

Modulatorii selectivi ai receptorilor de androgeni (SARM) sunt o clasă de compuși care se leagă selectiv la receptorii de androgeni din țesuturile musculare și osoase, mimând efectele steroizilor anabolizanți, dar fără efecte secundare pe scară largă. Printre cei mai cunoscuți modulatori selectivi ai receptorilor de androgeni sunt Ostarine și Ligandrol. Ei au câștigat popularitate ca medicamente pentru îmbunătățirea performanțelor în comunitățile sportive și au ajuns în domeniul sportului și culturismului datorită capacității lor de a ținti și activa selectiv receptorii de androgeni în țesuturile musculare și osoase [9]. SARM acționează prin legarea de receptorii de androgeni (AR) în diverse țesuturi. Spre deosebire de steroizii anabolizanți tradiționali, care activează receptorii de androgeni în întregul corp, SARM țintesc selectiv AR în țesuturile musculare și osoase, minimizând efectele asupra altor organe, cum ar fi prostata. După legarea la AR, SARM modifică expresia unor gene specifice implicate în creșterea musculară și densitatea osoasă, promovând o creștere a masei și forței musculare [17]. Atractivitatea SARM în dopaj rezidă în capacitatea lor de a îmbunătăți performanța fizică fără multe dintre efectele secundare severe asociate cu steroizii anabolizanți. Sportivii folosesc SARM pentru a crește masa corporală slabă, a îmbunătăți rezistența și a accelera timpul de recuperare. Cu toate acestea, utilizarea lor este interzisă de majoritatea organizațiilor sportive, inclusiv de Agenția Mondială Antidoping (WADA), din cauza

riscurilor potențiale pentru sănătate. Impactul lor asupra funcției reproductive masculine rămâne puțin cunoscut [2]. Studiile pe animale au raportat scăderea numărului de spermatozoizi și a motilității, sugerând riscuri potențiale pentru fertilitate [18, 23]. Pe de altă parte, Clark și colaboratorii au descoperit că șobolanii cărora li s-au administrat ostarine au avut o concentrație de testosteron seric cu 20% mai mică decât șobolanii cărora li s-a administrat placebo, dar diferența nu a fost semnificativă din punct de vedere statistic. Ostarine nu a provocat modificări semnificative ale nivelurilor serice de hormon luteinizant (LH) și hormon foliculostimulant (FSH). S-a raportat o reducere a proteinei de legare a androgenilor (SHBG) și a testosteronului total, dar nicio reducere a testosteronului liber, FSH și LH [7]. Având în vedere lipsa de efect asupra hormonilor gonadotropi, se poate presupune că reducerea observată a testosteronului total de către unele SARM nesteroidiene nu se datorează suprimării axei hipotalamo-hipofizo-testiculare. Cu toate acestea, administrarea unui alt modulator nesteroidian al receptorilor de androgeni (C-6) la șobolani sănătoși a dus la o scădere a hormonului de eliberare a gonadotropinei și a nivelurilor serice de testosteron după 2 săptămâni de tratament și suprimarea spermatogenezei după săptămâna a 10-a [6]. Alte studii clinice arată că SARM pot totuși suprima producția endogenă de testosteron prin inhibarea axei hipotalamo-hipofizo-gonadale (HPG). Suprimarea apare datorită semnalului feedback negativ către hipotalamus și glanda pituitară, ducând la scăderea secreției de LH și FSH care sunt esențiale pentru stimularea producției de testosteron în testicule. Prin urmare, poate apărea hipogonadismul, caracterizat prin niveluri reduse de testosteron, scăderea libidoului, disfuncție erectilă, reducerea producției de spermatozoizi și infertilitate [8]. Aceste efecte sunt similare celor observate în cazul utilizării steroizilor anabolizanți, dar mai puțin și mai lent pronunțate. În același timp, există date care arată că utilizarea cronică a SARM poate duce la suprimarea prelungită a axei HPG, cu scăderea nivelurilor de testosteron intratesticular și în final la atrofie testiculară și micșorarea testiculelor [9]. Un alt potențial mecanism de suprimare a testosteronului este cel datorat hepatotoxicității. Cu toate că sunt interzise de Agenția Mondială Antidoping (WADA), ele continuă să fie utilizate pe scară largă de către sportivi [4]. Sunt necesare studii suplimentare pentru a clarifica mecanismele exacte ale acțiunii acestor substanțe. Este probabil ca structura chimică diferită a diverselor clase de SARM nesteroidiene să aibă un impact diferit asupra sistemului reproductiv.

Hormonii peptidici

Hormonii peptidici au atras atenția atât în context clinic, cât și în cel sportiv datorită efectelor biologice puternice. Utilizarea acestora în sport ca agenți de dopaj ridică preocupări semnificative cu privire la impactul lor asupra funcției reproductive masculine [12]. Hormonii peptidici, cum ar fi hormonul de creștere (GH) și factorul de creștere asemănător insulinei 1 (IGF-1), joacă un rol crucial în creștere și metabolism. Hormonii peptidici sunt utilizați pentru proprietățile lor anabolice și de îmbunătățire a recuperării în diverse maladii, pierderea grăsimilor, creșterea forței și masei musculare [19]. GH și IGF-1 acționează la diferite niveluri ale axei HPG, inclusiv asupra receptorilor hormonului eliberator al gonadotropinelor (GnRHR), celulelor gonadotrofe și testiculelor. Prin urmare, GH și IGF-1 pot modula steroidogeneza și pot influența spermatogeneza; sporesc sensibilitatea la gonadotropină. Gonadotropinele secretate de hipofiza anterioară conțin în principal LH și FSH. Gonadotropina corionică umană (hCG) și LH imită faza naturală de creștere a LH-ului, stimulând celulele Leydig din testicule să producă testosteron. În timp ce dozele terapeutice de hCG pot restabili fertilitatea la bărbații hipogonadali, administrarea exogenă în exces a acestor hormoni poate duce la inhibiția prin mecanism feedback a axei HPG, scăderea nivelului LH și FSH endogen, afectând spermatogeneza și cauzând atrofie testiculară [20, 30]. GH și IGF-1 sunt strâns legate, ambele putând influența funcția reproductivă masculină. IGF-1, care este adesea stimulat de GH, poate afecta atât direct celulele testiculare, precum și prin mecanisme similare cu cele ale GH [13].

Agoniștii beta-2 adrenergici

Agoniștii beta-2 adrenergici (β2-agoniști) precum salbutamolul și clenbuterolul sunt medicamente utilizate pentru tratarea astmului și a altor afecțiuni pulmonare. Aceste substanțe sunt recunoscute pentru capacitatea lor de a induce bronhodilație prin stimularea receptorilor β2-adrenergici. În sport, β2-agoniștii sunt folosiți abuziv datorită efectelor lor anabolizante, care includ creșterea masei musculare și reducerea grăsimilor, aspecte deosebit de dorite în competiții [26]. Proprietățile anabolizante ale β2-agoniștilor se manifestă prin creșterea sintezei proteice și inhibarea degradării proteinelor în mușchii scheletici. Acest efect este mediat prin receptorii β2-adrenergici, care pot contribui la creșterea masei musculare și la modificarea compoziției corporale. Acțiunea anabolizantă poate avea impact asupra axei hipotalamo-hipofizo-gonadale (HPG), interferând cu eliberarea hormonului eliberator al gonadotropinelor (GnRH), LH și FSH, reducând astfel nivelul circulant de testosteron. Aceasta poate duce la simptome de hipogonadism, scăderea libidoului și disfuncție erec-

tilă. Procesele metabolice amplificate de β 2-agoniști pot crește producția de specii reactive de oxigen (ROS). Nivelurile crescute de ROS pot provoca daune oxidative celulelor spermatice, deteriorarea ADN-ului spermatozoizilor, pot afecta motilitatea și viabilitatea spermatozoizilor [26,21]. Receptorii β 2-adrenergici sunt prezenți și în testicule, iar stimularea cronică a acestor receptori de către β 2-agoniști poate duce la alterări structurale și funcționale în țesutul testicular, provocând atrofie testiculară. Această atrofie poate fi legată de o reducere a funcției celulelor Leydig, ducând la scăderea sintezei de testosteron. Jing Li și colaboratorii săi, în urma unui studiu experimental, au observat că administrarea cronică de clenbuterol la șobolani a condus la scăderea greutății testiculare, afectarea spermatogenezei și reducerea numărului și motilității spermatozoizilor, împreună cu modificări histopatologice în țesutul testicular [16].

Inhibitorii de miostatină

Inhibitorii de miostatină cum ar fi folistatina și alți anticorpi monoclonali sunt substanțe cu acțiune asupra miostatinei (TGF- β), o proteină care inhibă creșterea masei musculare. Aceste substanțe sunt cercetate intens pentru potențialul lor de a crește masa musculară și forța, în special în domeniul sportului și al fitnessului. Cu toate acestea, impactul inhibitorilor de miostatină asupra sistemului reproductiv masculin este puțin cunoscut și prezintă un subiect de interes și cercetare [5]. Deși mecanismele precise nu sunt pe deplin înțelese, există posibilitatea ca inhibitorii de miostatină să influențeze reglarea hormonală, modificări ale nivelurilor hormonilor hipotalamici și hipofizari similare cu mecanismul de acțiune a hormonilor peptidici. Pot afecta axa HPG, ceea ce va duce la suprimarea secreției de LH și FSH, în urma căreia va fi perturbată stimularea producției de testosteron și funcția testiculară normală. Miostatina și receptorii săi sunt exprimați în testicule, iar miostatina a fost implicată în reglarea funcției celulelor Sertoli și a spermatogenezei. Inhibarea miostatinei ar putea să influențeze aceste procese, afectând producția și calitatea spermei. Studiile pre-clinice sugerează că modificările hormonale induse de inhibitorii de miostatină pot duce la scăderea numărului și motilității spermatozoizilor. Totodată, inhibitorii de miostatină ar putea crește producția de radicali liberi și stresul oxidativ care joacă un rol esențial în spermogeneză [25, 22].

Derivații de aminoacizi

Utilizarea derivaților de aminoacizi în dopaj a devenit o preocupare din ce în ce mai mare, mai ales în contextul sporturilor competitive, unde performanța athletică este esențială. Aminoacizii precum creatina, L-carnitina și aminoacizii cu lanț

ramificat (BCAA) sunt frecvent folosiți în acest context datorită efectelor lor ergogene, care pot îmbunătăți performanța fizică. Cu toate acestea, trebuie să luăm în considerare posibilele repercusiuni asupra sănătății, în special asupra funcției reproductive masculine [15]. Creatina este cunoscută pentru capacitatea sa de a spori creșterea musculară, sinteza proteinelor musculare și rezistența. Impactul asupra funcției reproductive masculine este încă insuficient studiat. Utilizarea îndelungată ar putea afecta negativ spermatogeneza, prin inducerea unui stres oxidativ în țesutul testicular [24]. L-carnitina, esențială pentru transportul acizilor grași în mitocondrii pentru producerea de energie, a fost asociată cu îmbunătățirea fertilității masculine. Acționând ca un antioxidant, protejează materialul seminal de daunele oxidative și îmbunătățește motilitatea și concentrația spermatozoizilor. Studiile clinice au raportat efecte pozitive ale suplimentării cu L-carnitină în cazul bărbaților cu probleme de fertilitate [1]. Aminoacizii cu lanț ramificat (BCAA) cum ar fi leucina, izoleucina și valina sunt esențiali pentru sinteza proteinelor și metabolismul muscular, însă impactul lor asupra sănătății reproductive masculine este încă puțin cunoscut. Consumul excesiv de BCAA poate perturba echilibrul hormonal și poate duce la creșterea nivelului de stres oxidativ, afectând negativ celulele Leydig din testicule și calitatea materialului seminal [29].

Antioxidanții și vitaminele

Antioxidanții și vitaminele sunt esențiali pentru menținerea sănătății reproductive, însă dozele excesive pot perturba echilibrul hormonal și pot crește stresul oxidativ, afectând funcțiile reproductive. Este crucial să se respecte limitele recomandate pentru a susține sănătatea reproductivă în loc să o compromită [11]. De exemplu, excesul de vitamina A poate duce la hipervitaminoză A, asociată cu tulburări în producția de hormoni sexuali, afectând spermatogeneza la bărbați și ciclurile menstruale la femei. Vitamina D, deși esențială pentru sănătatea reproductivă, în exces poate perturba metabolismul calciului, influențând sinteza hormonilor sexuali [14]. Vitaminele C și E, în cantități moderate, sunt benefice, dar în exces pot reduce motilitatea și viabilitatea spermei, interferând cu echilibrul natural al speciilor reactive de oxigen necesare funcției spermei. Dozele mari de antioxidanți pot deveni pro-oxidante, generând stres oxidativ și deteriorând celulele și țesuturile reproductive, afectând negativ calitatea materialului seminal [27, 18]. Zincul, esențial pentru sănătatea reproductivă masculină, poate inhiba absorbția altor minerale și perturba funcția testiculară normală în cantități excesive, reducând nivelurile de testosteron și spermogeneză [3].

Concluzii

1. Substanțele auxiliare utilizate în dopaj, inclusiv modulatorii selectivi ai receptorilor androgenici, hormonii peptidici, agoniștii beta-2 și derivații de aminoacizi, pot avea efecte adverse semnificative asupra sănătății sexuale și reproductive masculine. Aceste substanțe pot perturba echilibrul hormonal, suprima producția de testosteron și afecta spermatogeneza, ducând la scăderea fertilității și la disfuncții sexuale.

2. Utilizarea excesivă a antioxidanților și vitaminelor poate deregla producția naturală de acești compuși, creând dependență și perturbând procesele fiziologice normale.

3. Utilizarea substanțelor auxiliare în doping trebuie tratată cu seriozitate, iar sportivii ar trebui să fie conștienți de riscurile pe care le implică aceste substanțe asupra sănătății reproductive masculine.

4. Impactul substanțelor auxiliare asupra funcției reproductive masculine nu este încă pe deplin înțeles, fiind necesare studii suplimentare pentru a investiga efectele lor precise și pentru a identifica modalități de protejare a sănătății reproductive masculine în contextul utilizării acestor substanțe.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa oricăror conflicte de interese în pregătirea acestui articol.

Bibliografie

- BALERCIA, G., et al. Coenzyme Q10 and L-carnitine in idiopathic asthenozoospermia: a placebo-controlled, double-blind randomized trial. In: *Fertility and Sterility*. 2005, nr. 84(4), pp. 1246-1252. PMID: 16169400 DOI: 10.1016/j.fertnstert.2005.03.064.
- BASARIA, S. Androgen abuse in athletes: detection and consequences. In: *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, nr. 95(4), pp. 1533-1543. PMID: 20139230 DOI: 10.1210/jc.2009-1579.
- BEIGI HARCHEGANI, A., DAHAN, H., et al. Effects of zinc deficiency on impaired spermatogenesis and male infertility: the role of oxidative stress, inflammation and apoptosis. In: *Human Fertility (Camb)*. 2020, nr. 23(1), pp. 5-16. DOI: 10.1080/14647273.2018.1494390.
- BOHLIN, K.P., et al. Detection of anabolic agents including selective androgen receptor modulators in samples outside of sport. In: *Drug Testing and Analysis*. 2023, nr. 20. PMID: 37986708. DOI: 10.1002/dta.3600.
- CARNAC, G., VERNUS, B., BONNIEU, A. Myostatin in the pathophysiology of skeletal muscle. In: *Current Genomics*. 2007, nr. 8(7), pp. 415-422. PMID: 19412331; PMCID: PMC2647158. DOI: 10.2174/138920207783591672.
- CHEN, J, et al. A selective androgen receptor modulator for hormonal male contraception. In: *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2005, nr. 312(2), pp. 546-553. DOI: 10.1124/jpet.104.075424.
- CLARK, R.V., et al. Safety, pharmacokinetics and pharmacological effects of the selective androgen receptor modulator, GSK2881078, in healthy men and postmenopausal women. In: *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2017, nr. 83(10), pp. 2179-2194. PMID: 28449232 PMCID: PMC5595940 DOI: 10.1111/bcp.13316.
- DESAI, A., et al. Understanding and managing the suppression of spermatogenesis caused by testosterone replacement therapy (TRT) and anabolic-androgenic steroids (AAS). In: *Therapeutic Advances in Urology*. 2022, nr. 14. PMID: 35783920 PMCID: PMC9243576 DOI: 10.1177/17562872221105017.
- EFIMENKO, I.V., VALANCY, D., DUBIN, J.M., RAMASAMY, R. Adverse effects and potential benefits among selective androgen receptor modulators users: a cross-sectional survey. In: *International Journal of Impotence Research*. 2022, nr. 34(8), pp. 757-761. DOI: 10.1038/s41443-021-00465-0. Epub 2021 Sep 1. PMID: 34471228.
- GUALANO, B., et al. Inappropriate prescription of androgens and sports supplements: a threat to health. In: *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010, nr. 95(3), pp. 1291-1298. PMID: 22101980 DOI: 10.1007/s00726-011-1132-7.
- GUTTERIDGE, J.M.C., HALLIWELL, B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. In: *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2010, nr. 393(4), pp. 561-564. PMID: 20171167 DOI: 10.1016/j.bbrc.2010.02.071.
- HANDELSMAN, D.J. The adverse effects of gonadotropin abuse in sports. In: *Clinical Endocrinology*. 2017, nr. 87(5), pp. 601-608. PMID: 20139230 DOI: 10.1210/jc.2009-1579.
- HOLT, R.I., SÖNKSEN, P.H. Growth hormone, IGF-I and insulin and their abuse in sport. In: *British Journal of Pharmacology*. 2008, nr. 154(3), pp. 542-556. PMID: 18376417 PMCID: PMC2439509 DOI: 10.1038/bjp.2008.99.
- BOISEN, I.M., HANSEN, L. B., et al. Possible influence of vitamin D on male reproduction. In: *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2017, nr. 173, pp. 215-222. ISSN 0960-0760. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2016.09.023.
- KOZHUHAROV, V.R., IVANOV, K., IVANOVA, S. Dietary Supplements as Source of Unintentional Doping. In: *BioMed Research International*. 2022. PMID: 35496041; PMCID: PMC9054437. DOI: 10.1155/2022/8387271.
- MA, L., LIU, J. Therapeutic potential of β 2-adrenoceptor agonists in muscle wasting and weakness. In: *Biochemical Society Transactions*. 2014, nr. 42(6), pp. 1450-454. PMID: 18834902. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2008.06.003.
- MACHEK, S.B., CARDACI, T.D., WILBURN, D.T., WILLOUGHBY. Considerations, possible contraindications, and potential mechanisms for deleterious effect in recreational and athletic use of selective androgen receptor modulators (SARMs) in lieu of anabolic androgenic steroids: A narrative review. In: *Steroids*. 2020, nr. 164, 108753. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108753.
- MALMIR, M., MEHRANJANI, M.S., FARAJI, T., NOREINI, S.N. Antioxidant effect of Vitamin E on the male rat reproductive system by a high oral dose of Bisphenol-A. In: *Toxicology Research and Application*. 2021, nr. 5. DOI: 10.1177/23978473211005562.
- RENNIE M.J. Claims for the anabolic effects of growth hormone: a case of the emperor's new clothes? In: *British Journal of Sports Medicine*. 2003, nr. 37(2),

- pp. 100-105. DOI: 10.1136/bjism.37.2.100. PMID: 12663349; PMCID: PMC1724606.
20. SANSONE, A., et al. Sport, doping and male fertility. In: *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018, nr. 16, 114. PMID: 30415644; PMCID: PMC6231265. DOI: 10.1186/s12958-018-0435-x.
 21. SENGUPTA, P., DUTTA, S., KARKADA, I.R., CHINNI, S.V. Endocrinopathies and Male Infertility. In: *Life (Basel)*. 2021, nr. 12(1), 10. PMID: 35054403; PMCID: PMC8779600. DOI: 10.3390/life12010010.
 22. SHENG-ZHONG H., SONG-SHAN J.I.N, et al. Semen quality and fertilization ability of myostatin-knockout boars. In: *Theriogenology*. 2019, nr.135,pp.109-114. ISSN:0093-691X. DOI:10.1016/j.theriogenology.2019.05.047.
 23. SIMITSIDELLIS, I., et al. Selective androgen receptor modulators (SARMs) have specific impacts on the mouse uterus. In: *Journal of Endocrinology*. 2019, nr. 242(3), pp. 227-239. DOI: 10.1530/JOE-19-0153. PMID: 31319382; PMCID: PMC6690265.
 24. TØTTENBORG, S.S., et al. Semen quality among young healthy men taking protein supplements. In: *Fertility and Sterility*. 2020, nr. 114(1), pp. 89-96. Epub 2020 May 6. PMID: 32387273.doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.02.103.
 25. VAUGHAN, D., RITVOS, O., MITCHELL, R., et al. Inhibition of Activin/Myostatin signalling induces skeletal muscle hypertrophy but impairs mouse testicular development. In: *European Journal of Translational Myology*. 2020, nr. 30(1), 8737. PMID: 32499882; PMCID: PMC7254437. DOI: 10.4081/ejtm.2019.8737.
 26. VERTADIER, N., TRZEPIZUR, W., FAURE, S. Overuse of Short-Acting Beta-2 Agonists (SABAs) in Elite Athletes: Hypotheses to Explain It. In: *Sports*. 2022, 10, 36. DOI: 10.3390/sports10030036.
 27. VIJAYPRASAD, S., BB, G., BB, N. Effect of vitamin C on male fertility in rats subjected to forced swimming stress. In: *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014, nr. 8(7), HC05-8. PMID: 25177581; PMCID: PMC4149087. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8432.4622.
 28. *The Prohibited List*. World Anti-Doping Agency. 2023. Retrieved from <https://www.wada-ama.org/en/prohibited-list>.
 29. REZAEI, R., WANG, W., WU, Z. et al. Biochemical and physiological bases for utilization of dietary amino acids by young Pigs. In: *J Animal Sci Biotechnol*. 2013, nr. 4(1), 7. <https://doi.org/10.1186/2049-1891-4-7>.
 30. ZHOU, X.Y., MA, J. N., SHEN, Y.Y., et al. Effects of Growth Hormone on Adult Human Gonads: Action on Reproduction and Sexual Function. In: *International Journal of Endocrinology*. 2023. PMID: 37064267; PMCID: PMC10104746. DOI: 10.1155/2023/7492696.

Mariana Creciun, studentă doctorandă,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel.: 067114311,
e-mail: mariana_creciun@yahoo.com