Effect of alpha-lipoic acid antioxidant on sperm parameters and treatment of infertile men

Gholam Reza Akhavan farid[1], Rana Ghandehari Alavijeh[2], Erfaneh Shaygannia[2], Marziyeh Tavalaee[3], Mohammad Hossein Nasr-Esfahani[4,5]

[1] Research and Development Laboratory of Raha Pharmaceutical Company, Isfahan, Iran
[2] PhD Candidate, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
[3]Assistant Professor, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
[4]Professor, Department of Reproductive Biotechnology, Reproductive Biomedicine Research Center, Royan Institute for Biotechnology, ACECR, Isfahan, Iran
[5]Professor, Isfahan Fertility and Infertility Center, Isfahan, Iran

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]

[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

Abstract

Background: Today, infertility is a problem that affects about 15% of couples due to male factors, female factors or both. High levels of oxidative stress, because of an imbalance between the reactive oxygene species and the antioxidant capacity, have been repeatedly reported in infertile men, which can have a destructive effect on the spermatogenesis process. Antioxidant treatment can improve the effects of oxidative stress in spermatozoa. In this paper, the effect of alpha-lipoic acid as a water and fat-soluble antioxidant and its effect on sperm quality and treatment outcomes on infertile men is discussed.
Materials and methods: Published articles in Elseviour data-base, Iran doc, Scopus, Mag iran, Pubmed and google scular between 1988 and 2018 were collected baesd on key words. Repeated articles or ones with unsufficient content were omitted.
Results: Alpha-lipoic acid is considered as a new antioxidant in the infertility-treatment field, due to its unique aptitude compare to other common antioxidants, such as vitamin E and C. This antioxidant can improve sperm motility, DNA damage and effective treatment results by removing free radicals and restoring antioxidant enzymes.
Conclusion: The use of alpha-lipoeic acid through applying assisted reproductive techniques such as culture medium, freezing, or varicocele therapy have satisfactory results in treatment.
Keywords: *Infertility, Male, Antioxidants, Thioctic Acid (Alpha-lipoic acid), Spermatogenesis.*

Cited as: Akhavan farid GR, Ghandehari Alavijeh R, Shaygannia E, Tavalaee M, Nasr-Esfahani MH. Effect of alpha-lipoic acid antioxidant on sperm parameters and treatment of infertile men. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2020; 30(1): **16-24.**

Correspondence to: Mohammad Hossein Nasr-Esfahani
Tel: *+98 95015682-031*
E-mail: mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org
ORCID ID: 0000-0003-1983-3435
Received: 5 May 2019; **Accepted:** 26 May 2019

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۰، شماره ۱، بهار ۹۹، صفحات ۱۶ تا ۲۴

Systematic Review

تاثیر آنتی اکسیدان آلفا لیپوئیک اسید بر کیفیت پارامترهای اسپرم و درمان مردان نابارور

غلامرضا اخوان فرید[۱]، رعنا قندهاری-علویجه[۲]، عرفانه شایگان‌نیا[۲]، مرضیه تولایی[۳]، محمد حسین نصراصفهانی[۴،۵]

[۱] داروساز عمومی، مرکز تحقیقات و توسعه کارخانه داروسازی رها، اصفهان، ایران
[۲] دانشجوی دکتری، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران
[۳] استادیار، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران
[۴] استاد، پژوهشگاه رویان، پژوهشکده زیست فناوری جهاد دانشگاهی، مرکز تحقیقات پزشکی تولید مثل، گروه زیست فناوری تولید مثل، اصفهان، ایران
[۵] استاد، مرکز تحقیقات و توسعه کارخانه داروسازی رها، اصفهان، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *ناباروری که تقریبا ۱۵ درصد زوج ها را درگیر کرده است، می‌تواند به علت فاکتورهای مردانه، زنانه و یا هر دو باشد. سطح بالای استرس اکسیداتیو، به علت عدم تعادل بین گونه‌های فعال اکسیژن و ظرفیت آنتی اکسیدانی، در مردان نابارور بارها گزارش شده است که می‌تواند اثرات مخربی بر روی فرآیند اسپرماتوژنز داشته باشد. درمان آنتی اکسیدانی می‌تواند اثرات مخرب استرس اکسیداتیو بر اسپرم را بهبود بخشد. در این مقاله، تاثیر آلفا لیپوئیک اسید به عنوان یک آنتی اکسیدان حلال در آب و چربی بر کیفیت اسپرم و نتایج درمانی مردان نابارور بحث شد.*

روش بررسی: *مقالات منتشر شده در پایگاه اطلاعاتی Elseviour database، Iran doc، Scopus، Google scholar، Magiran و Pubmed طی سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ بر اساس واژگان کلیدی جمع آوری و پس از جداسازی وحذف مقالات تکراری و یا فاقد محتوای کافی، بررسی شدند.*

یافته‌ها: *آلفالیپوئیک اسید به عنوان یک آنتی اکسیدان جدید در زمینه درمان ناباروری، به دلیل ویژگی منحصر به فرد آن در مقایسه با سایر آنتی‌اکسیدان‌های معمول مانند ویتامین E و C، مورد توجه قرار گرفته است. این آنتی‌اکسیدان می‌تواند با حذف رادیکال‌های آزاد و احیا فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی موجب بهبود کیفیت اسپرم، آسیب DNA اسپرم و نتایج درمانی شود.*

نتیجه‌گیری: *استفاده از آنتی اکسیدان آلفالیپوئیک اسید در طی استفاده از تکنیک‌های کمک باروری از جمله محیط کشت، فریز و یا درمان واریکوسل می‌تواند نتایج رضایت بخشی را در درمان داشته باشد.*

واژگان کلیدی: *ناباروری، مردان، آنتی اکسیدان‌ها، تیوکتیک اسید (آلفالیپوئیک اسید)، اسپرماتوژنز.*

مقدمه

ناباروری به عدم دستیابی به حاملگی پس از یک سال اقدام جهت باروری بدون استفاده از روش‌های جلوگیری اطلاق می‌شود. امروزه، ۱۵ درصد زوج ها با مشکل ناباروری مواجه هستند. علل عدم دستیابی به حاملگی به عوامل مردانه ،زنانه، مشترک و یا ناشناخته نسبت داده می‌شوند. در این بین، در حدود ۹۰-۴۰ درصد از موارد ناباروری با فاکتورهای مردانه به علت نقص در مراحل اسپرماتوژنز است که منجر به تولید اسپرم با کیفیت پایین می‌شود (۱). تشخیص اولیه ناباروری به طور معمول بر اساس آنالیز مایع منی صورت می‌گیرد. مهم‌ترین پارامترهای مورد ارزیابی شامل تعداد، تحرک و مورفولوژی اسپرم های موجود در مایع منی است (۲). جهت استفاده تکنیک‌های کمک باروری، روش‌های آماده سازی اسپرم با هدف حذف پلاسما و اسپرم‌های غیرطبیعی استفاده می‌شود. در این راستا برخی مطالعات نشان داده‌اند که استفاده

آدرس نویسنده مسئول: اصفهان، پژوهشگاه رویان، گروه زیست فناوری تولید مثل، دکتر محمد حسین نصراصفهانی (**email**: : mh.nasr-esfahani@royaninstitute.org)
ORCID ID: 0000-0003-1983-3435
تاریخ دریافت مقاله: ۹۸/۲/۱۵
تاریخ پذیرش مقاله: ۹۸/۳/۵

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

از سانتریفیوژ در طی این روش‌ها خود می‌تواند از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن(ROS) تاثیر به سزایی بر کیفیت اسپرم بگذارد و آن را مستعد آسیب کند (۳،۴). وجود میزان فیزیولوژیک ROS برای فرآیندهای ظرفیت‌یابی، واکنش آکروزومی و لقاح مورد نیاز است (۵). پراکسید هیدروژن که نوعی از گونه‌های ROS است باعث تحریک واکنش آکروزومی، حرکت سریع اسپرم و فسفوریلاسیون تیروزین در اسپرم می‌شود و درنهایت پراکسید هیدروژن منجر به اتصال اسپرم به لایه خارجی تخمک (زوناپلوسیدا) می‌شود (۶). علی‌رغم این حقیقت، میزان افزایش یافته ROS را می‌توان به عنوان عامل پاتولوژیک و یکی از عوامل اصلی ناباروری مردان در نظر داشت که در بسیاری از بیماری‌های مرتبط با ناباروری مردان نقش دارد (۷). تولید ROS در اسپرم از دو مسیر امکان پذیر است:

۱- سیستم نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید فسفات اکسیداز (NADPase) از طریق سیستم سطح غشا پلاسمایی اسپرم، ۲-واکنش‌های اکسیدوردوکتاز مرتبط با نیکوتین آمید آدنین دی نوکلئوتید (NAD+) در سطح میتوکندری. با توجه به فیزیولوژی اسپرم و نیاز آن به میتوکندری جهت تولید انرژی برای تحرک به نظر می‌رسد که منبع اصلی تولید ROS در این سلول، میتوکندری است (۸). اختلال در فرآیند اسپرماتوژنز منجر به تولید اسپرم با مورفولوژی غیرطبیعی می‌شود. چنین اسپرم‌هایی خود نیز به عنوان یک عامل اصلی تولیدکننده ROS درنظر گرفته می‌شوند. به علاوه، لوکوسیت‌های مایع منی نیز می‌توانند بعنوان یک منبع اصلی درگیر در تولید ROS که می‌تواند عملکرد اسپرم را مختل کند، معرفی شده‌اند. فاکتورهای اگزوژنی یا محیطی مانند تابش نور UV و اشعهX و اشعه γ، واکنش‌های کاتالیز فلزات، آلوده کننده‌های هوای موجود در اتمسفر، سیگار و مصرف الکل نیز به عنوان عوامل تولید ROS شناخته شده‌اند (۹).

ROS پاتوفیزیولوژیک، غشاهای سلولی را مورد هدف قرار می‌دهد و منجر به افزایش پراکسیداسیون اسیدهای چرب غیر اشباع موجود در غشا می‌شود. کاهش سیالیت غشا حاصل از این رخداد، می‌تواند اثر مخربی بر روی ساختار و عملکرد اسپرم داشته باشد و در نهایت منجر به کاهش تحرک اسپرم گردد. DNA هسته‌ای و میتوکندری اسپرم نیز از دیگر محل‌های مهمی است که ROS می‌تواند بر روی آن اثر گذارد. آسیب به DNA می‌تواند در یک نوکلئوتید و یا در اسکلت قند- فسفات رخ دهد. لذا افزایش سطح تولید ROS و اثرات مخرب آن بر بیولوژی اسپرم می‌تواند منجر به کاهش پتانسیل باروری شود. در این راستا گزارش شده است که سطح ROS و اسپرم‌های آپوپتوزی در افراد نابارور به طور معنی‌داری بالاتر از افراد بارور است (۱۰).

در شرایط عادی غلظت بالایی از آنتی اکسیدان در مایع منی و اسپرم می‌تواند اثرات مخرب ROS را خنثی کند و سبب حفظ اسپرم از اثرات مخرب ROS شود (۱۱). بسته به نوع، میزان و مدت زمان در معرض قرارگرفتن سلول با ROS اثرات تخریبی بر روی مولکول‌های زیستی مانند قندها، لیپیدها، پروتئین‌ها و اسیدهای نوکلئیک به وجود می‌آید.

با توجه به اثرات سوء تولید بیش از حد ROS بر کیفیت گامت و پتانسیل باروری، اخیرا درمان آنتی اکسیدانی پیشنهاد می‌شود. در این راستا، مطالعات متعدد بیان کرده‌اند که استفاده از آنتی اکسیدان‌های خوراکی موجب بهبود کیفیت پارامترهای مایع منی می‌شود. آنتی اکسیدان‌ها به دو دسته آنتی اکسیدان‌های آنزیمی و آنتی اکسیدان‌های غیرآنزیمی تقسیم می‌شوند. آنتی اکسیدان‌های غیرآنزیمی که شامل ویتامین A، C، E، کارنیتین، فولات، ملاتونین، کوآنزیم Q، پیرووات تائورین هیپوتائورین، روی و سلنیوم می‌شوند، احتمالا در بهبود باروری نقش دارند (۱۲). در زمینه ناباروری مردان گزارش شده است که استفاده از ویتامین C، E و بتاکاروتن می‌تواند منجر به افزایش درصد تحرک و تعداد اسپرم شود (۱۳). آنتی اکسیدان‌های آنزیمی شامل سوپراکسید دسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز هستند (۱۴). در ادامه به مکانیسم عمل این آنتی اکسیدان‌ها پرداخته می‌شود.

گلوتاتیون پراکسیداز (GSH)، از جمله آنتی اکسیدان‌های آنزیمی است که دارای ایزوفرم‌های متعددی است. این ایزوفرم‌ها در مکان‌های مختلفی از سلول عمل می‌کنند. این آنتی اکسیدان در بیضه و اپیدیدیم در حفظ فرکانس ضربه-های دم، کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و بهبود سلامت غشای اسپرم نقش مهمی را ایفا می‌کند (۹).

سوپر اکسید دسموتاز (SOD) یک متالوآنزیم و یکی از کارآمدترین آنزیم‌های آنتی اکسیدانی در بدن است که تبدیل آنیون سوپر اکسید (O_2^-) را به پراکسید هیدروژن (H_2O_2) و اکسیژن(O_2) تسریع می‌کند. سپس H_2O_2 تولید شده توسط فعالیت گلوتاتیون پراکسیداز (GPX) یا کاتالاز (CAT) حذف می‌شود. کاتالاز یک آنزیم پورفیرین تترامر واقع شده در پراکسی‌زوم است که H_2O_2 را به آب و اکسیژن تبدیل می‌کند. این آنزیم در همه بافت‌ها قرار دارد، اما عمده فعالیت آن در کبد و اریتروسیت است. SOD، اسپرم را در برابر آنیون‌های سوپراکسید محافظت کرده و از پراکسیداسیون

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

لیپیدی جلوگیری می‌کند و نیز تحرک را بهبود می‌بخشد (۱۴).

ویتامین E یا آلفا- توکوفرول یک آنتی اکسیدان قوی و لیپوفیل در سلول است، که نقش موثری در حفظ پارامترهای اسپرم پستانداران دارد. از دیگر نقش‌های این ویتامین، کمک به فعالیت و عملکرد سلول‌های سرتولی و اسپرماتوسیت‌ها است. این آنتی اکسیدان از طریق حذف رادیکال‌های آزاد (H_2O_2)، و توقف واکنش‌های زنجیره‌ای پراکسیداسیون لیپیدی، می‌تواند منجر به حفظ سلامت غشاء و تحرک اسپرم شود (۱۵).

ویتامین C (آسکوربات) نقش مهمی را در اسپرماتوژنز ایفا می‌کند. این ویتامین با هیدروکسیل، آنیون سوپراکسید و پراکسیدهیدروژن در مایع خارج سلولی واکنش می‌دهد و از اثرات مخرب این مولکول‌ها بر حیات و تحرک اسپرم محافظت می‌کند (۱۶).در اثر کمبود ویتامین C و E، سطح استرس اکسیداتیو بیضه افزایش یافته و فرآیند طبیعی اسپرماتوژنز و تولید تستوسترون مختل می‌شود (۱۷).

کارنیتین یک آنتی اکسیدان محلول در آب است که معمولا از مواد غذایی به دست می‌آید و می‌توان آن را به عنوان یک منبع انرژی تحرک اسپرم در نظر گرفت و همچنین از اکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می‌کند. بنابراین کارنیتین از سلامت DNA، یکپارچگی غشاء، حیات و تحرک اسپرم در برابر اثرات استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۱۸).

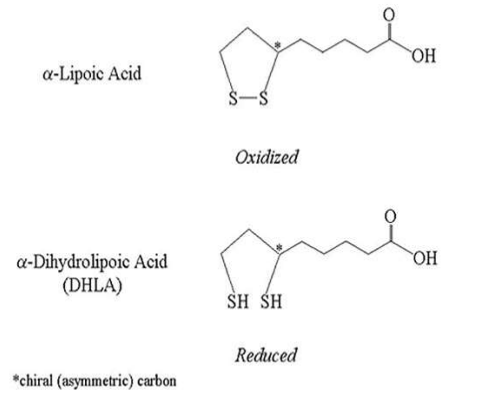
یکی از آنتی‌اکسیدان‌هایی که اخیرا در زمینه‌های مختلف درمانی ازجمله درمان دیابت، بیماری مولتیپل اسکلروزیس، چاقی، آلزایمر وغیره مورد توجه قرار گرفته است، آلفا لیپوئیک‌اسید (ALA) است. این آنتی‌اکسیدان یک ترکیب شیمیایی طبیعی است که 1,2-dithiolane-3-pentanoic acid و thioctic acid هم نامیده می‌شود. ALA از طریق کاهش سطح ROS اضافی، از تخریب غشاء سلول جلوگیری و موجب کاهش میزان پراکسیدها می‌شود. امروزه این آنتی اکسیدان در حوزه ناباروری مورد توجه قرار گرفته است.

مواد و روشها

در این راستا ، تعداد ۲۰۰ مقاله از پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف شامل Elseviour ، Iran doc، Scopus،Google scholar database، Magiran و Pubmed که در طی سال های ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۸ منتشر شده بودند با استفاده از کلید واژه‌های ناباروری مردان، آنتی اکسیدان، آلفالیپوئیک اسید و اسپرماتوژنز جمع آوری شدند. از بین آنها مقالات تکراری و نیز مطالعاتی که بر روی غیر از پستانداران صورت گرفته بودند، حذف شدند و در نهایت مقالاتی که از ALA جهت بهبود کیفیت و عملکرد اسپرم، در طی استفاده از تکنیک‌های کمک باروری و فریز اسپرم استفاده کرده بودند، برای مقاله مروری در نظر گرفته شدند. تعداد ۷۰ مقاله در رابطه با آنتی اکسیدان‌ها و آلفالیپوئیک مورد بررسی قرار گرفت و در پایان ۳۸ مقاله در نگارش مطالعه حاضر مورد استفاده قرار گرفتند.

یافته‌ها و بحث

اسید لیپوئیک، از نظر شیمیایی یک ترکیب تیولی است که در تمام سلول‌های یوکاریوتی به میزان کم وجود دارد. این ترکیب در بدن به میزان کم تولید می‌شود و در مسیرهای مختلف آنزیمی نقش‌های مهمی را به عهده دارد. برای انجام این نقش‌ها، ALA توسط NADH و یا NADPH به دی هیدرولیپوئیک اسید (DHLA) احیا می‌شود. بدین ترتیب، ALA و DHLA به عنوان یک زوج احیا کننده می‌توانند الکترون‌ها را به سوبستراهای مختلف منتقل کنند و یا از آن‌ها الکترون بگیرند (۱۹) (شکل ۱).



شکل ۱. ساختار لیپوئیک اسید و دی هیدرولیپوئیک اسید (۱۹).

بر خلاف گلوتاتیون که فقط فرم احیا آن نقش آنتی‌اکسیدانی دارد، هر دو فرم اکسید و احیا آلفا لیپوئیک اسید خاصیت آنتی اکسیدانی را ایفا می‌کند. اما محققان بر این باورند که تنها فرم آزاد ALA خصوصیات درمانی مختلفی نظیر نقش آنتی اکسیدانی دارد (۲۰). این آنتی‌اکسیدان به عنوان کوفاکتور برای آنزیم‌های مهم میتوکندریایی عمل می‌کند. میتوکندری‌ها در سلول، مراکز

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

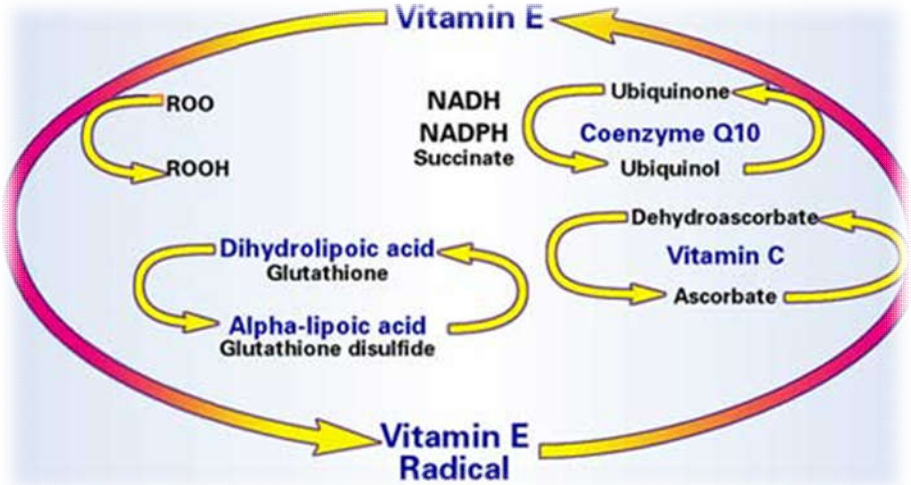
مهم تولید اکسیدان‌ها و همچنین احیای آن‌ها هستند. آلفاکتوگلوتارات دهیدروژناز (KGDH) یکی از آنزیم‌های چرخه کربس و جزئی از سیستم آنتی اکسیدانی میتوکندری است که در مرحله احیاء مارکر اصلی به شمار می‌آید (۲۱). این آنزیم موجب تغییراتی در میتوکندری و متابولیسم سلولی می‌شود، تا از آسیب اکسیداتیوی جلوگیری کند. همچنین نسبت به آسیب اکسیداتیو حساس است و توسط واسطه‌های رادیکال آزاد مهار می‌شود. لیپوئیک اسید یک کوفاکتور اصلی برای جزء E2 کمپلکس آلفا کتواسیددهیدروژناز، که در میتوکندری قرار دارد، است. این آنزیم یک نقش کاتالیزوری در کربوکسیله کردن اکسیداتیو پیرووات متابولیسم کربوهیدرات و تولید انرژی سلولی دارد. R-α-LA ALA، کوفاکتور چندین کمپلکس آنزیمی (پیرووات دهیدروژناز، KGDH و آلفا کتواسید دهیدروژناز) موجود در میتوکندری است. یکی دیگر از ویژگی‌های لیپوئیک‌اسید جبران کمبود گلوتاتیون موجود در میتوکندری است. همچنین تحقیقات انجام شده بر روی آلفا لیپوئیک اسید نشان داده است که این آنتی اکسیدان می‌تواند میزان تولید گلوتاتیون را در سطح سلول بالا ببرد (۲۲).

ALA، به خوبی می‌تواند Cu^{2+}، Zn^{2+} و Pb^{2+} را شلاته کند اما توانایی شلاته کردن Fe^{3+} را ندارد، اما DHLA یک کمپلکس سه بعدی را با Fe^{3+}، Cu^{2+}،Zn^{2+}، Pb^{2+} و Hg^{2+} (مرکوری) تشکیل می‌دهد و این کمپلکس فلزی به سختی در آب حل می‌شود. DHLA همچنین می‌تواند عملکردی مشابه به اسید آسکوربیک داشته باشد، یعنی Fe^{3+} را به Fe^{2+} تبدیل کند، با این تفاوت که اسید آسکوربیک توانایی احیاء آهن متصل به فریتین را ندارد، اما DHLA می‌تواند این آهن را نیز احیاء کند (۲۳).

همان گونه که در بالا قید شد، استرس اکسیداتیو در نتیجه واکنش‌ها متعددی به وجود می‌آید و می‌تواند منجر به آسیب DNA، لیپیدها و پروتئین‌ها شود. آلفا لیپوئیک در مقابل رادیکال هیدروکسیل ($OH^{\cdot}$) آنیون سوپراکسید ($O_2^{\cdot -}$) و گونه‌های فعال نیتروژن مثل پراکسی نیترات ($ONOO^-$) و نیتریک اکساید (NO) نقش مهمی دارد و می‌تواند میزان آن‌ها را در سطح سلول کاهش دهد، اما علیه پراکسید اکسیژن و سوپراکسیدها فعالیتی ندارد (۸).

DHLA قابلیت بازتولید ویتامین‌های C و E را از فرم اکسید شده آن‌ها دارد که این خاصیت برای باز تولید ویتامین C در مقایسه با گلوتاتیون احیا (GSH) بسیار بیشتر است. هر چند که توانایی احیا گروه تیول توسط GSH دو برابر DHLA است. همچنین ممکن است DHLA برای احیای فرم اکسید شده توکوفرول (رادیکال آلفاتوکوفرول) موثر باشد. علاوه بر این، DHLA نقش مهمی در احیاء کوآنزیم Q10 که آن نیز احیا کننده آلفاتوکوفرول است، دارد (۲۰) (شکل ۲).

یکی دیگر از نقش‌های ALA افزایش ظرفیت آنتی اکسیدان‌های اسپرم از جمله SOD، GOT، کاتالاز و لاکتات دهیدروژناز (LDH) است. از نقش‌های این آنتی اکسیدان نیز می‌توان بازیابی پروتئین‌های اکسید شده، تنظیم رونویسی بعضی از ژن‌ها و کاهش لیپید پراکسیداسیون را



شکل ۲ . مسیر بازتولید آنتی اکسیدان‌ها توسط ALA. R-LA ویتامین‌های E و C را بازیافت می‌کند. شکل احیای آن (DHLA) به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی در میتوکندری عمل می‌کند (۳۸).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

نام برد (۲۴، ۲۵).

امروزه بر روی چهار قابلیت ALA ازجمله توانایی شلاته کردن فلزات، از بین بردنROS، بازتولید آنتی اکسیدان‌های درونی و همچنین ترمیم آسیب‌های اکسیداتیو به دلیل داشتن خاصیت آنتی اکسیدانی، مطالعات بسیاری انجام شده است. برخلاف دیگر آنتی اکسیدان‌ها، ALA، هم دارای خاصیت آب دوستی و هم چربی دوستی است و به همین جهت نقش فعالی را در سیتوپلاسم، لیپوپروتئین، سرم و غشا پلاسمایی ایفا می‌کند (۲۶). همچنین قابل ذکر است که بین فعالیت یون‌های هیدروژن و تحرک اسپرم ارتباط معنی‌داری وجود دارد. لذا اگر pH اسپرم بین ۷/۵-۴ نباشد، اسپرم تحرک خود را ممکن است از دست بدهد و وارد پروسه آپوپتوز شود. پس برای بردن pH محیط اسپرم به سمت اسیدی شدن از آلفالیپوئیک اسید نیز می‌توان استفاده کرد (۲۷).

آلفا لیپوئیک اسید، همچنین به عنوان یک کوآنزیم مهم در چرخه کربس عمل می‌کند و لذا در تولید انرژی توسط میتوکندری، به خصوص در اسپرم که یک سلول متحرک است نقش دارد. در واقع تنظیم، یکپارچگی غشا و تامین انرژی سه فاکتور مهمی هستند که تحرک اسپرم به آنها بستگی دارد. آلفا لیپوئیک اسید، با کنترل متابولیسم، افزایش آنزیم های میتوکندری و افزایش حفاظت در برابر رادیکال‌های آزاد، به نظر می‌آید که موجب جلوگیری از غیر فعال شدن میتوکندری‌ها شود و در نتیجه تامین میزان کافی ATP جهت تحرک اسپرم را تضمین می‌کند. همچنین برای تولید مقادیر کافی ATP، باید یکپارچگی غشا خارجی و داخلی میتوکندری حفظ شود که حاوی مقادیر زیادی از لیپیدهای غیر اشباع هستند که ALA نقش حفاظت غشای میتوکندری را نیز ایفا می‌کند.

اضافه کردن آلفالیپوئیک اسید به محیط خارجی سلول در شرایط آزمایشگاه موجب می‌شود که این آنتی اکسیدان یک لایه محافظ در اطراف غشا سلول به واسطه ساختار خاص خود ایجاد کند و موجب حفاظت سلول در مقابل اکسیدان‌های خارجی می‌شود. این عمل به صورت غیرمستقیم باعث عدم شکل گیری سوراخ‌ها وشکست‌ها و نفوذ رادیکال‌های آزاد محیطی به درون سلول می‌شود و در نتیجه سلول می‌تواند مقادیر بالاتری از حمله رادیکال‌های آزاد را تحمل کند (۲۸).

کاربرد آنتی اکسیدان‌ها در روش‌های کمک باروری

در افراد نابارور، پس از آنالیز مایع منی و حصول اطمینان از پایین بودن پارامترهای اسپرمی، روش‌های درمانی مختلفی تحت عنوان روش‌های کمک باروری توسط پزشک مربوطه به بیمار پیشنهاد می‌شود. یکی از معمول‌ترین تکنیک‌های شناخته شده کمک باروری تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI: Intra cytoplasmic sperm injection) و لقاح آزمایشگاهی (IVF: In-vitro fertilization) است. در تکنیک ICSI، تمامی سدهایی که در باروری طبیعی و IVF برای نفوذ اسپرم به تخمک وجود دارد، برداشته می‌شود. انتخاب و تزریق اسپرم به داخل تخمک براساس شکل و تحرک است و مشخص شده است که با استفاده از این تکنیک میزان لقاح و باروری افزایش می‌یابد (۳).

محققان نشان داده‌اند که در طی آماده سازی اسپرم جهت استفاده در تکنیک‌های کمک باروری، اثرات فیزیکی دور سانتریفیوژ می‌تواند سطح استرس اکسیداتیو را بالا ببرد و اثر سوء بر حیات و سلامت غشاء اسپرم داشته باشد. از طرفی، سطح استرس اکسیداتیو در مردان نابارور نسبت به مردان بارور به طور معنی‌داری بالاتر است (۲۹)؛ لذا، استفاده آنتی اکسیدان‌ها ضروری به نظر می‌رسد. اخیرا در شرایط آزمایشگاهی تاثیر ALA در محیط شستشوی اسپرم، یا استفاده خوراکی مکمل آلفالیپوئیک اسید در ناباروران کاندید ICSI و یا استفاده ALA در طی فریز اسپرم، و یا حتی القاء آزمایشگاهی ناباروری واریکوسل در رت‌های صحرایی، اثرات مفید این آنتی اکسیدان بر بیولوژی اسپرم بررسی شده است که در ادامه هر یک از این مطالعات شرح داده می‌شود (۲۷، ۳۰،۳۱).

در سال ۲۰۱۷، گزارش شده که سیستامین به صورت ترکیب با آلفالیپوئیک‌اسید اثر محافظتی بر اسپرم دارد و باعث بهبود پارامترهای اسپرمی، افزایش تحرک اسپرم، یکپارچگی آکروزوم و فعالیت میتوکندری می‌شود، اما اختلاف معنی‌داری در پارامترهای استرس اکسیداتیو دیده نشده است (۳۲). این دو آنتی اکسیدان باهم می‌توانند باعث تقویت سیستم آنتی اکسیدانی از طریق سنتز گلوتاتیون شوند. نتایج آزمایشات نشان داده است که انکوبه شدن اسپرم با ۰/۰۲۵ میلی مول بر میلی لیتر از ALA به طور چشم‌گیری باعث افزایش تحرک اسپرم گاوهای نر می‌شود (۲۷).

حقیقیان و همکارانش در سال ۲۰۱۵، بر روی مردان با پارامترهای اسپرمی الیگوآستنوتراتوزو اسپرمی (اسپرم‌های

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]
[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

با تعداد، تحرک و مورفولوژی طبیعی پایین)، استفاده خوراکی از آلفا لیپوئیک اسید را به مدت ۳ ماه در مقایسه با گروه دارونما مورد آزمون قرار دادند و پس از آن پارامترهای اسپرمی و میزان رادیکال‌های آزاد اکسیژن را مورد ارزیابی قرار دادند. آنها مشاهده کردند که استفاده خوراکی آلفا لیپوئیک اسید منجر به بهبود معنی‌دار پارامترهای اسپرمی (تعداد، تحرک و مورفولوژی) می‌شود و همچنین، میزان رادیکال‌های آزاد اکسیژنی به طور معنی داری کاهش یافته و نیز ظرفیت آنتی اکسیدانی اسپرم افزایش می‌یابد (۲۸).

امروزه از تکنیک انجماد جهت نگهداری اسپرم در مراکز ناباروری و بانک اسپرم استفاده می‌شود. اما روش‌های معمول جهت این امر، باعث کاهش قابل توجه در تحرک، حیات و افزایش آسیب‌های غشایی و ساختار کروماتین اسپرم در مقایسه نمونه قبل از انجماد می‌شوند. محققان نشان داده‌اند که روند فریز اسپرم باعث افزایش سطح (ROS)، که اختلال در عملکرد اسپرم‌ها و افزایش آسیب DNA اسپرم را به همراه دارد، می‌شود. از دیگر عوامل مخرب ROS، پراکسیداسیون لیپیدی است که کاهش تحرک اسپرم، قابلیت زنده ماندن و فعالیت میتوکندری را به همراه دارد و در نهایت می‌تواند باعث کاهش پتانسیل باروری اسپرم‌ها پس از ذوب شود (۳۳).

بهبود تکنیک انجماد نیاز به دانش فیزیولوژی گامت و آگاهی از فرآیندهای بیوشیمیایی در طول پردازش مایع منی و فرآیند انجماد و ذوب دارد. بهینه‌سازی محیط انجماد با افزودن آنتی‌اکسیدان‌ها به محیط فریز اسپرم، روش نوینی است که اخیراً جهت بهبود پارامترهای اسپرمی پس از فریز اسپرم در انسان و حیوان مورد ارزیابی قرار گرفته است (۳۶-۳۴).

در سال ۲۰۰۶، پاراهالاتان و همکارانش، با استفاده از آدریامایسین موجب ایجاد سمیت بیضوی و پایین آمدن کیفیت پارامترهای اسپرمی در رت‌های نر شدند و سپس آنها را تحت درمان با آلفالیپوئیک اسید قرار دادند و نقش این آنتی اکسیدان را در بهبود پارامترهای اسپرمی تایید کردند (۲۵). این آنتی کسیدان در واقع توانست منجر به افزایش سطح تحرک اسپرم و کاهش آسیب DNA شود که این بهبود از طریق کاهش سطح استرس اکسیداتیو رخ داده است. یکی دیگر از عوارض بعد از فریز، افزایش میزان آپوپتوز اسپرم منجمد شده است. مطالعات انجام شده بر روی اسپرم فریز شده نشان داده است که اسپرم گاوهای نر نابارور بیشتر در معرض آسیب انجماد هستند و ALA با جمع کردن اکسیدان‌ها مانع ایجاد سیگنال آپوپتوز می‌شود (۳۷).

در پایان نتیجه گیری می‌شود که مطالعات متعددی در رابطه با تاثیر آنتی اکسیدانها بر بهبود فرآیند اسپرماتوژنز و کیفیت پارامترهای اسپرمی و همچنین قدرت باروری مردان از طریق کاهش سطح استرس اکسیداتیو صورت گرفته‌اند. آنتی اکسیدان آلفا لیپوئیک اسید به عنوان یک آنتی اکسیدان منحصر به فرد که توانایی حلالیت در آب و چربی را دارد، اخیرا در درمان برخی از بیماری‌ها مورد استفاده قرار گرفته است. در زمینه ناباروری نیز اخیرا مورد توجه بیشتری واقع شده و مشخص شده است که می‌تواند منجر به بهبود پارامترهای اسپرمی، سلامت کروماتین اسپرم و کاهش سطح لیپیدپرکسیداسیون اسپرم شود. با این حال هنوز مطالعات بیشتری در این زمینه نیاز است که اثرات مثبت آن را در درمان ناباروری در مردان ثابت کند.

REFERENCES

1. Templeton A, Fraser C, Thompson B. The epidemiology of infertility in Aberdeen. BMJ 1990; 301: 148–52.

2- Nallella KP, Sharma RK, Aziz N, Agarwal A. Significance of sperm characteristics in the evaluation of male infertility. Fertil Steril 2006; 85: 629–34.

3- Nasr-Esfahani MH, Tavalaee M. Sperm selection for ICSI using the hyaluronic acid binding assay. Methods Mol Biol 2013; 927: 263-68.

4- Nasr-Esfahani MH, Deemeh MR, Tavalaee M. New era in sperm selection for ICSI. Int J Androl 2012; 35: 475-84.

5- Aitken RJ. Oxidative stress and the etiology of male infertility. J Assist Reprod Genet 2016; 33: 1691-92.

6- Desai N, Sharma R, Makker K, Sabanegh E, Agarwal A. Physiologic and pathologic levels of reactive oxygen species in neat semen of infertile men. Fertil Steril 2009; 92: 1626–31.

7- Gharagozloo P, Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. Hum Reprod 2011; 26: 1628–40.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]

[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

8- Koppers AJ, De Iuliis GN, Finnie JM, McLaughlin EA, Aitken RJ. Significance of mitochondrial reactive oxygen species in the generation of oxidative stress in spermatozoa. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 3199–207.

9- Saalu LC. The incriminating role of reactive oxygen species in idiopathic male infertility: an evidence based evaluation. Pakistan J Biol Sci 2010; 13: 413.

10- Agarwal A, Virk G, Ong C, Du Plessis SS. Effect of oxidative stress on male reproduction. World J Mens Health 2014; 32: 1–17.

11- Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczer J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. Cent Eur J Urol 2013; 66: 60.

12- Pisoschi AM, Pop A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress. Eur J Med Chem 2015; 97: 55-74.

13- Silver EW, Eskenazi B, Evenson DP, Block G, Young S, Wyrobek AJ. Effect of antioxidant intake on sperm chromatin stability in healthy nonsmoking men. J Androl 2005; 26: 550-56.

14- Shamsi MB, Venkatesh S, Kumar R, Gupta NP, Malhotra N, Singh N, et al. Antioxidant levels in blood and seminal plasma and their impact on sperm parameters in infertile men. Indian J Biochem Biophys 2010; 47: 38-43

15- Adami L, Berladin L, Lima B, Jeremias JT, Antoniassi MP, Okada FK, et al. Effect Of In Vitro Vitamin E (alpha-tocopherol) Supplementation In Human Sperm Submitted To Oxidative Stress. Andrology 2016; 4: 56.

16- Singh U, Rani A, Singhal P, Kumar N, Srivastava A. Protective role of vitamin C on sperm morphology and biochemical enzymes in lead nitrate treated albino rats. J Anat Soc India 2016;65:S92.

17- Johnson FC. The antioxidant vitamins. CRC Crit Rev Food Sci Nutr 1979; 11: 217-309.

18- Agarwal A, Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. Hum Fertil (Camb) 2010;13: 217-25.

19- Li YX, Lim ST. Preparation of aqueous alpha lipoic acid dispersions with octenylsuccinylated high amylosestarch. Carbohydr Polym 2016;140: 253-9.

20- Biewenga GP, Haenen GRMM, Bast A. The pharmacology of the antioxidant lipoic acid. Gen Pharmacol 1997; 29: 315-31.

21- Bast A, Haenen G. Lipoic acid: a multifunctional antioxidant. Biofactors 2003; 17: 207–13.

22- Valdecantos MP, Pérez-Matute P, González-Muniesa P, Prieto-Hontoria PL, Moreno-Aliaga MJ, Martínez JA. Lipoic acid administration prevents nonalcoholic steatosis linked to long-term high-fat feeding by modulating mitochondrial function. J Nutr Biochem 2012; 23: 1676–84.

23- Suh JH, Moreau R, Heath S-HD, Hagen TM. Dietary supplementation with (R)-α-lipoic acid reverses the age-related accumulation of iron and depletion of antioxidants in the rat cerebral cortex. Redox Rep 2005; 10: 52–60.

24- Shen T, Jiang Z-L, Li C-J, Hu X-C, Li QW. Effect of alpha-lipoic acid on boar spermatozoa quality during freezing--thawing. Zygote 2016; 24: 259–65.

25- Prahalathan C, Selvakumar E, Varalakshmi P. Lipoic acid modulates adriamycin-induced testicular toxicity. Reprod Toxicol 2006; 21: 54-59.

26- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta 2009; 1790: 1149–60.

27- Ibrahim SF, Osman K, Das S, Othman AM, Majid NA, Rahman MP. A study of the antioxidant effect of alpha lipoic acids on sperm quality. Clinics 2008; 63: 545–50.

28- Haghighian KH, Haidari F, Mohammadi-asl J, Dadfar MR. A randomized, triple-blind, placebo-controlled clinical trial examining the effects of alpha-lipoic acid supplement on the spermatogram and seminal oxidative stress in infertile men. Fertil Steril 2015; 104: 318-24.

29- Aitken RJ, Clarkson JS. Significance of reactive oxygen species and antioxidants in defining the efficacy of sperm preparation techniques. J Androl 1988; 9: 367–76.

30- Shay KP, Moreau RF, Smith EJ, Smith AR, Hagen TM. Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. Biochim Biophys Acta 2009 ;1790: 1149-60.

31-Shaygannia E, Tavalaee M, Akhavanfarid GR, Rahimi M, Dattilo M, Nasr-Esfahani MH. Alpha-Lipoic Acid improves the testicular dysfunction in rats induced by varicocele. Andrologia 2018; 50: 13085.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]

[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]

32- Gungur S, Aksoy A, Yeni D, Avdatek F, Ozturk C, Bozkurt ataman M, et al. Combination of Cysteamine and Lipoic Acid Improves the Post-Thawed Bull Sperm Parameters. Kocatepe Vet J 2016; 9: 88-96.

33- Bateni Z, Azadi L, Tavalaee M, Kiani-Esfahani A, Fazilati M, Nasr-Esfahani MH. Addition of Tempol in semen cryopreservation medium improves the post-thaw sperm function. Syst Biol Reprod Med 2014; 60: 245–50.

34- Azadi L, Tavalaee M, Deemeh MR, Arbabian M, Nasr-Esfahani MH. Effects of tempol and quercetin on human sperm function after cryopreservation. Cryo Letters 2017; 38: 29-36.

35- Hezavehei M, Sharafi M, Kouchesfahani H, Henkel R, Agarwal A, Esmaeili V, et al. Sperm cryopreservation: a review on current molecular cryobiology and advanced approaches. Reprod Biomed Online 2018; 37: 337-39.

36- Maroei Millan T, Daghigh Kia H, Moghaddam Gh. Effects of different levels of Curcumin antioxidant in Beltsville modified diluent on rooster sperm quality after freeze-thawing process. Journal of Animal Science Researches 2017; 28: 65-76. [In Persian]

37- Martin G, Sabido O, Durand P, Levy R. Cryopreservation induces an apoptosis-like mechanism in bull sperm. Biol Reprod 2004;71: 28-37.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2025-08-21]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1399.30.1.2.3]

[DOI: 10.29252/iau.30.1.16]