



## An overview of the antioxidant effects of silymarin and its role in reducing the harmful effects of some heavy metals, radiation and nicotine on sperm quality.

Khodaei-Motlagh M\*

Department of Animal Science, Faculty of Agriculture and Natural Resources, Arak University.

\* [mmotlagh2002@gmail.com](mailto:mmotlagh2002@gmail.com)

### Original Article

Use your device to scan and read the article online



**Citation:** Khodaei-Motlagh M. An overview of the antioxidant effects of silymarin and its role in reducing the harmful effects of some heavy metals, radiation and nicotine on sperm quality . Journal of Cell and Tissue . 2023;14(1):1

<https://10.52547/JCT/14.1.1>

### KEYWORDS

Silymarin, Sperm,  
Antioxidan, Silybum  
marianum

### ABSTRACT

**Aim:** Oxidative stress is an imbalance between oxidants and antioxidants at the cellular level which leads to infertility in males. For several decades, reactive oxygen species have been known as destructive and damaging agents to cells and tissues. Cells produce small and controlled amounts of ROS to control their physiological activities. Under normal conditions, ROS produced in semen are continuously deactivated by antioxidants in semen, Unsaturated fatty acid chains in sperm plasma membrane are vulnerable to oxidative stress conditions, and thus spermatozoa depend on extracellular antioxidant systems to overcome oxidative stress conditions. Another reason for creating oxidative stress conditions for spermatozoa, in addition to the low level of antioxidants in semen, is excessive production of ROS by spermatozoa with abnormal morphology. so one of the reasons for the creation of oxidative stress in semen is due to the imbalance between ROS production and its inactivation by antioxidants. Exposure to high concentrations of ROS causes disruption of the mitochondrial membrane, plasma membrane, and also chromosome fragmentation, which reduces sperm motility and

\* Corresponding author. Tel.: 08632623604

E-mail address: [mmotlagh2002@gmail.com](mailto:mmotlagh2002@gmail.com)

DOI: <https://10.52547/JCT/14.1.1>

Received: Dec 1, 2022; Received in revised form: Feb 4, 2023; Accepted: Feb 19, 2023

Review article

© Author



viability. Increased formation of ROS is associated with decreased sperm motility. There is a possibility that the increase in ROS production will ultimately cause a decrease in the phosphorylation of axonemic proteins and sperm motility. This condition leads to a decrease in fluidity of the membrane, which in turn is necessary for sperm-oocyte fusion. The use of antioxidants such as silymarin can prevent the effects of oxidative stress. Milk thistle is the most well-known English common name for this species and other names include Holy thistle, Mary thistle, St. Mary's thistle, Marian thistle, Lady's thistle, Christ's crown, Venus thistle, Heal thistle, Variegated thistle, Pig leaves, Royal thistle, Snake milk, Sow thistle, and Wild artichoke. The milk thistle medicinal plant is widely used in the traditional medicine of China and most European countries in the treatment of liver and biliary disorders. The seed extract of this medicinal plant, which is known as silymarin, protects the liver against a variety of poisonings. Silymarin contains a collection of flavonoids and other compounds with antioxidant, anti-inflammatory and cellular glutathione-increasing properties. Among the various flavonoid compounds found in the *Silybum marianum*, are silybin, silychristian and silydianin, which are collectively called silymarin. In many cases, the antioxidant properties of Silymarin are considered to be responsible for its protective actions. Oxidative stress-induced apoptosis in spermatozoa may lead to male infertility. Environmental pollutants and heavy metals cause harmful effects on the reproductive system and sperm parameters through the induction of oxidative stress. Silymarin, as a potent antioxidant, is able to inhibit oxidative stress. Silymarin with its antioxidant properties can have reduced the effects of compounds such as; aluminum, cadmium, lithium, nickel, benzopyrene, doxycycline, tetracarbon chloride, nicotine, methotrexate, arsenic and lead acetate on the sperm. And improve the damaged sperm parameters resulting from the mentioned compounds. Silymarin is also effective in reducing the harmful effects of varicocele and radiation therapy on sperm parameters.



## مروری بر اثرات آنتی‌اکسیدانتی سیلیمارین و نقش آن در کاهش اثرات زیان بار برخی فلزات سنگین، پرتو درمانی و نیکوتین بر کیفیت اسپرم

مهدی خدایی مطلق\*

- گروه علوم دامی دانشکده کشاورزی و محیط زیست دانشگاه اراک، mmotlagh2002@gmail.com

چکیده	واژگان کلیدی
<p><b>هدف:</b> استرس اکسیداتیو عدم تعادل بین اکسیدانت‌ها و آنتی‌اکسیدانت‌ها در سطح سلولی است که منجر به ناباروری در مردان می‌شود. چندین دهه است که گونه‌های واکنشی اکسیژن به‌عنوان عامل مخرب و آسیب‌رسان به سلول‌ها و بافت‌ها شناخته شده است، سلول‌ها برای کنترل فعالیت‌های فیزیولوژیک خود مقادیر کم و کنترل شده ROS را تولید می‌کنند در شرایط طبیعی، ROS تولید شده در مایع منی، به‌طور پیوسته توسط آنتی‌اکسیدانت‌های مایع منی غیرفعال می‌شود، زنجیره‌های اسید چرب غیراشباع در غشای پلاسمایی اسپرم نسبت به شرایط استرس اکسیداتیو آسیب‌پذیر است و بدین ترتیب اسپرماتوزوآ برای غلبه بر شرایط استرس اکسیداتیو به سیستم‌های آنتی‌اکسیدانی خارج سلولی وابسته است. یکی دیگر از دلایل ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو برای اسپرماتوزوآ، علاوه بر پایین بودن سطح آنتی‌اکسیدانت‌ها در مایع منی، تولید بیش از حد ROS توسط اسپرماتوزوآ با مورفولوژی غیرطبیعی است بنابراین یکی از دلایل ایجاد شرایط استرس اکسیداتیو در مایع منی ناشی از عدم تعادل بین تولید ROS و غیرفعال شدن آن توسط آنتی‌اکسیدانت‌ها است. قرار گرفتن در معرض غلظت‌های بالای ROS باعث اختلال در غشاء میتوکندری، غشای پلاسمایی و همچنین قطعه قطعه شدن کروموزومی می‌شود که این امر باعث کاهش تحرک و زنده ماندن اسپرم می‌شود. افزایش تشکیل ROS با کاهش تحرک اسپرم همراه است. این احتمال وجود دارد که افزایش تولید ROS در نهایت سبب کاهش فسفوریلاسیون پروتئین‌های آکسونمی و عدم تحرک اسپرم شود. این حالت منجر به کاهش سیالیت غشاء که به نوبه خود برای ادغام اسپرم-اووسیت لازم است، نیز می‌شود. استفاده از آنتی‌اکسیدانت‌هایی مانند سیلیمارین می‌تواند مانع اثرات تنش اکسیداتیو شود. خار مریم معروف‌ترین نام رایج انگلیسی این گونه است و نام‌های دیگر عبارتند از: خار مریم، خار مریم، خار مریم، خار بانو، تاج مسیح، خار زهره، خار شفا، خار مریم، برگ خوک، خار شاهی، شیر مار، خار خار و کنگر وحشی. گیاه دارویی خار مریم در طب سنتی چین و اکثر کشورهای اروپایی به‌طور گسترده‌ای در درمان اختلالات کبدی و صفراوی استفاده می‌شود. عصاره بذر این گیاه دارویی که به نام سیلیمارین معروف است کبد را در برابر انواع مسمومیت‌ها محافظت می‌نماید. سیلیمارین شامل مجموعه‌ای از فلاونوئیدها و دیگر ترکیبات متعدد با خواص آنتی‌اکسیدانتی، ضدالتهابی و</p>	<p>سیلیلی مارین، اسپرم، آنتی اکسیدانت، خار مریم</p> <p>تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۹/۲۰</p> <p>تاریخ بازنگری: ۱۴۰۱/۱۱/۱۵</p> <p>تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۱۱/۳۰</p>

افزایش‌دهنده گلوکوتایون سلولی است از جمله ترکیبات فلاونوئیدی مختلف موجود در گیاه خار مریم یا مارتیغال (*Silybum marianum*)، سیلی‌بین، سیلی‌کریستین و سیلی‌دیانین است که در مجموع سیلیمارین نامیده می‌شوند. در بسیاری از موارد، خاصیت آنتی‌اکسیدانتی سیلیمارین مسئول اقدامات محافظتی آن است. آپوپتوزیس ناشی از استرس اکسیداتیو در اسپرم‌ها ممکن است منجر به ناباروری شود. آلاینده‌های زیست-محیطی و فلزات سنگین از طریق القای استرس اکسیداتیو بر سیستم تولید مثل و فراسنجه‌های اسپرم اثرات مضر ایجاد می‌کنند. سیلیمارین، به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی، قادر به جلوگیری از استرس اکسیداتیو است. سیلیمارین با خاصیت آنتی‌اکسیدانتی خود می‌تواند اثرات مضر ترکیباتی مانند؛ آلومینیوم، کادمیوم، لیتیم، نیکل، بنزوپیرن، داکسی‌روبیسیک، تتراکربن کلرید، نیکوتین، متوترکسات، آرسینیک و استات سرب را تا حدود زیادی خنثی کند و فراسنجه‌های آسیب‌دیده اسپرم ناشی از ترکیبات مذکور را بهبود دهد. همچنین سیلیمارین در کاهش اثرات زیان‌آور واریکوسل و پرتودرمانی بر فراسنجه‌های اسپرم موثر است.

## ۱- مقدمه

گیاهان دارویی یکی از سرمایه‌های ارزشمند هر کشور محسوب می‌شوند که در طول تاریخ به‌عنوان منابع مهمی در طبابت کاربرد داشته‌اند که در عصر کنونی هم به‌دلیل ارگانیک بودن، توجه خاص بشر را به خود جلب کرده است (۱). عوارض جانبی اندک عصاره‌های گیاهی سبب ترغیب به استفاده از این محصولات شده است. ترکیبات و متابولیت‌های ثانویه موجود در گیاهان دارویی منشا اصلی این اثرات مفید می‌باشد. این ترکیبات از متابولیت‌های اولیه که برای بقای موجود ضروریست تولید می‌شود. مطالعات نشان داده‌اند که متابولیت‌های ثانویه منحصر به‌فرد می‌باشند و ممکن است در مرحله‌ی خاصی از رشد و نمو و با اهداف حفاظتی در گیاه سنتز شوند و شامل آلکالوئیدها، آنتوسیانین‌ها، فلاونوئیدها، کوئینین‌ها، ترپنوئیدها و استروئیدها می‌باشند (۲).

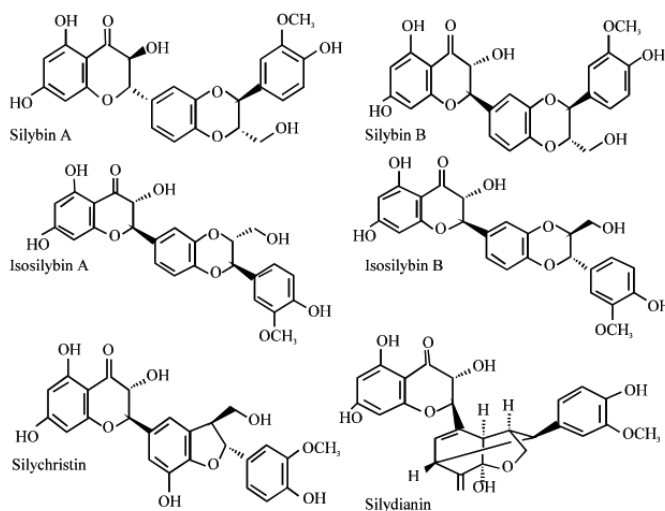
### خواص آنتی‌اکسیدانتی گیاهان دارویی

مطالعات مختلف نشان داده‌اند که افزودن آنتی‌اکسیدانت‌ها می‌تواند در پیشگیری از اکسیداسیون بسیار موثر باشد در طول سال‌های گذشته استفاده از عصاره‌های گیاهی توانسته است تا حدود زیادی از اثرات مخرب اکسیدانت‌ها ممانعت نمایند. به‌طوری‌که حدود دو سوم گیاهان دارویی دنیا دارای خواص آنتی‌اکسیدانتی می‌باشند (۳)، برای مثال عصاره گیاهانی مانند رزماری (۴) و خرنوب (۵) با هدف کاهش اکسیداسیون اسپرم مورد استفاده قرار گرفته است و اثرات مفیدی از خود نشان داده‌اند.

### گیاه مارتیغال یا خار مریم

گیاه خارمریم از تیره کاسنی با نام علمی *Silybum marianum* و بومی منطقه مدیترانه است و از خانواده کاسنی است و در سرتاسر نقاط دنیا گسترده شده است. عصاره دانه‌ی خشک گیاه دارای ۱ الی ۴ درصد سیلیمارین است (۶). سیلیمارین در واقع از گروهی از عناصر به‌نام فلاونولینگنان تشکیل شده است (شکل ۱) که عبارتند از: سیلی‌بین، سیلی‌دیانین، سیلی‌کریستین و سایر ترکیبات (۷). بخش سیلی‌بین قسمت فعال بیولوژیک است (۸).

سیلی‌بین و مشتقاتش به صورت کونژوگه یا مزدوج در بدن حضور دارند (۹). سیلی‌بین، شبیه سایر فلاونوئیدها توسط بدن به عنوان ماده خارجی شناخته از طریق آنزیم‌های مرتبط و به سرعت متابولیزه می‌شود. در واقع، مصرف خوراکی سیلی‌بین با افزایش قابل توجهی در فعالیت‌های گلوکوتاتیون S ترانسفراز (GST) (و فعالیت‌های کینون ردوکتاز (QR) (در کبد، ریه، معده، پوست و روده کوچک به صورت وابسته به دوز و زمان همراه است (۱۰). سیلی‌بین موجود در گردش سیستمیک خون عمدتاً به شکل مزدوج یا کونژوگه پیدا شده است (۱۱). میانگین نیمه عمر حذف سیلی‌بین در خون ۶/۳۲ ساعت است (۱۲). معمولاً غلظت سیلی‌بین در خون در حد نانومولار می‌باشد.



شکل ۱: ترکیبات اصلی سیلیمارین (۱۳)

حضور یک گروه متوکسی در یکی از حلقه‌های فنلی سیلیمارین، خاصیت آنتی‌اکسیدانتی سیلیمارین را افزایش می‌دهد (۱۳). سیلیمارین به عنوان یک تثبیت‌کننده غشای سلولی و تقویت‌کننده گلوکوتاتیون سلولی عمل می‌کند که مسئول سم زدایی و از بین بردن رادیکال‌های آزاد است (۱۴).

سیلیمارین می‌تواند از طرق مختلف به دفاع سیستم آنتی‌اکسیدانتی کمک کند. ۱- مهار مستقیم رادیکال‌های آزاد. ۲- جلوگیری از تشکیل رادیکال‌های آزاد از طریق مهار آنزیم‌های مسئول تولید رادیکال‌های آزاد، یا با حفظ یکپارچگی زنجیره انتقال الکترون از میتوکندری در شرایط استرس اکسیداتیو و ۳- با فعال کردن طیف وسیعی از آنزیم‌های متعلق به سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانت و آنتی‌اکسیدانت‌های غیرآنزیمی (۱۵).

آنتی‌اکسیدانت‌هایی مانند سیلیمارین و کوآرستین با ثبات بخشیدن به گانگلیوزیدهای غشایی، باعث تداوم غشاهای زیستی و افزایش توان حیاتی سلول‌ها شده‌اند. از طرفی عوامل سرطان‌زا مانند آرسنیک، باعث ایجاد بدخیمی در سلول‌های پوست و القای استرس اکسیداتیو شده، که سیلیمارین تا حدودی با هر دو پدیده مقابله می‌کند (۱۶). سیلیمارین در سلول‌های کشت شده هیپوکامپ موش صحرایی باعث کاهش آپوپتوزیس ناشی از مواد سمی می‌شود (۱۷). از طرفی مشاهده شده است که سیلیمارین با مهار گیرنده‌های تیروزین کیناز که به وسیله فاکتور رشد فعال می‌شوند، از رشد و تمایز بی‌رویه سلولی و به عبارت دیگر از سرطانی شدن آن‌ها پیشگیری می‌نماید (۱۸). سیلیمارین به عنوان آنتی‌اکسیدانت بسیار قوی و جاروب‌کننده رادیکال‌های آزاد شناخته می‌شود (۱۷). داده‌ها حاکی از آن است که در موش‌های صحرایی افزایش بار آهن مزمن موجب استرس اکسیداتیو و

آسیب کبدی شده که سیلیمارین این مسمومیت را مهار می کند (۱۹). علاوه بر این، سیلیمارین به تنظیم کننده مقدار گلوکوتاتیون درون سلولی مطرح است (۲۰).

### آپوتوزیس سلولی و آنتی اکسیدانت ها و نقش گیاهان دارویی در کنترل آن

آپوتوزیس مرگ سلولی برنامه ریزی شده است که می تواند توسط انواعی از تحریک های فیزیولوژیک و یا پاتولوژیک شروع شود. این فرآیند فعال با چروکیدگی سلول، هسته و متراکم شدن سیتوپلاسم و آزاد شدن سیتوکروم C، فعال شدن کاسپازها و تشکیل اجسام آپوتوتیک مرتبط است. کادمیوم می تواند موجب ایجاد آپوتوزیس در بسیاری از بافت ها و سلول ها، هم در موجود زنده و هم در آزمایشگاه شود است (۲۱).

برای کاهش اثرات مضر ROS و محافظت از اسپرم، پلاسمای منی دارای منبع قدرتمندی از پاک کننده های ROS است، از جمله آنزیم هایی مانند سوپراکسید دیسموتاز، کاتالاز، گلوکوتاتیون پراکسیداز و مولکول های کوچک آنتی اکسیدانتی مانند اسید اسکوربیک و توکوفرول. ولینگتون و جارویس فرض کردند که مکانیسم عمل سیلیمارین از طریق تحریک RNA ریبوزومی و محافظت از غشای سلول در برابر آسیب اکسیداتیو است. آن ها اظهار داشتند سیلیمارین فعالیت آنزیم های آنتی اکسیدانتی مانند سوپراکسید دیسموتاز (SOD) و گلوکوتاتیون پراکسیداز را تحریک می کند (۲۲).

افزودن سیلیمارین به محیط کشت سلول اویداکت در گاو، اثرات مثبتی بر خصوصیات حیاتی مانند زنده ماندن، مورفولوژی و لپید پراکسیداسیون سلول های اویداکت گاوی دارد و افزایش درصد جنین IVF گاو و سرعت رشد آن، ممکن است از طریق اثرات آنتی اکسیدانتی و ضد آپوتوزیس سیلیمارین باشد (۲۳).

سیلیمارین از پراکسیداسیون لیپید و آسیب غشای سلولی جلوگیری می کند (۲۴). سیلیمارین با اثرات مهم ضد اکسیداتیو از طریق کاهش اکسیداسیون گلوکوتاتیون و افزایش سطح آن و نیز اثر بر آنزیم های سوپراکسید دیسموتاز (SOD) به عنوان یک پاک کننده رادیکال های آزاد عمل می کند (۲۵). همچنین سیلیمارین موجب مهار آسیب های وارده بر DNA از طریق پراکسید و آنیون های سوپراکسید می شود (۲۶). سیلیمارین با افزایش آنزیم های آنتی اکسیدانت درون زنده مانند گلوکوتاتیون پراکسیداز (GPx) و سوپراکسید دیسموتاز (SOD) از سلول ها در برابر آسیب های ROS محافظت می کند (۲۷). در این مقاله به اثرات محافظتی سیلیمارین در مواجهه با شرایط تنش اکسیداتیو ناشی از عوامل مختلف به شرح ذیل پرداخته شد.

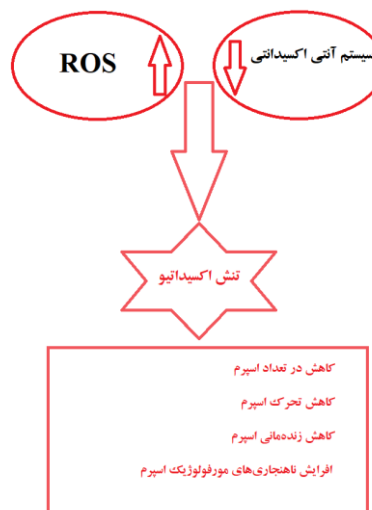
### آنتی اکسیدانت ها و اسپرم

سیستم آنتی اکسیدانتی آنزیمی و غیر آنزیمی از سلول ها در برابر اکسیداسیون محافظت می کنند. اسید پانتوتیک، کوآنزیم کیو، کارنیتین، روی، سلنیوم، مس و ویتامین ها کمپلکس دفاعی غیر آنزیمی هستند (۲۸).

مقدار مشخصی از ROS برای سلول های طبیعی مورد نیاز است؛ عدم تعادل بین تولید ROS و آنتی اکسیدانت ها می تواند منجر به اختلال در چرخه سلولی و پیشرفت آپوتوزیس شود. تحقیقات زیادی نشان داده است که کیفیت تخمک و اسپرم ممکن است با استفاده از آنتی اکسیدانت ها بهبود یافته، که منجر به افزایش موفقیت بارداری شود (۲۹). گونه های کنشگر اکسیژن سیگنال-رسانی سلولی را نامنظم نموده و می توانند برای عملکردهای سلولی و تکثیر سلول ها مضر باشند و در نهایت آپوتوزیس را افزایش دهند. موجودات زنده دارای مکانیسم های محافظتی آنتی اکسیدانتی ویژه ای برای مقابله با ROS و ازت های واکنش پذیر (RNS)

می‌باشند بنابراین، تنها وجود آنتی‌اکسیدانت‌های طبیعی در موجودات زنده است که آن‌ها را قادر می‌سازد که در یک محیط غنی از اکسیژن زنده بمانند. سیستم‌های دفاع آنتی‌اکسیدانتی این مکانیسم‌ها را توصیف می‌کنند و مسئول محافظت از سلول‌ها در برابر عملکرد رادیکال‌های آزاد هستند. ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی محافظ، در اندامک‌های سلول و یا فضای خارج سلولی واقع شده‌اند تا حداکثر محافظت از سلول را به‌عمل بیاورند (۳۰).

دو مکانیسم اولیه که در نتیجه تنش اکسیداسیون سبب آسیب به اسپرم می‌شوند عبارتند از: (۱) اختلال غشای اسپرم، کاهش تحرک اسپرم، و سپس اختلال در لقاح با تخمک و (۲) آسیب DNA و به دنبال آن، نقص جنین (۳۰).



شکل ۲: عدم تعادل سیستم دفاعی آنتی‌اکسیدانتی و ROS و اثر آن بر

فراسنجه‌های اسپرم (۲۸)

اسپرم‌های پستانداران به تنش اکسیداسیون بسیار حساس می‌باشند زیرا در مرحله بلوغ و بارور شدن بخش زیادی از آنتی‌اکسیدانتی آن از دست می‌رود (۳۱)، از طرف دیگر بالا بودن غلظت اسیدهای چرب غیراشباع در غشای پلاسمایی اسپرم سبب آسیب‌پذیر شدن آن در تنش اکسیداسیون می‌شود (۴).

در ساختمان مولکول DNA اسپرم، رادیکال‌های آزاد می‌توانند موجب اکسیداسیون بازهای پورین و پیریمیدین، ایجاد شکستگی در یک یا دو رشته، ایجاد جایگاه‌های بدون باز، تشکیل پل‌های عرضی بین DNA و پروتئین و تغییر در قند دزاکسی‌ریبوز شوند. رادیکال‌های آزاد قادر هستند که مولکول‌های زیستی حیاتی از جمله DNA را مورد حمله اکسیداتیو قرار داده و تغییراتی در ساختمان DNA ایجاد نمایند، که این تغییرات در DNA اسپرم می‌تواند موجب ناباروری شود. عدم تنظیم و تعادل بین اکسیدانت و آنتی‌اکسیدانت منجر به تنش اکسیداتیو و آسیب به بخش ژنومی و هسته اسپرم می‌شود (۳۲ و ۳۳).

### کلرید آلومینیوم

کلرید آلومینیوم یکی از آلاینده‌های زیست محیطی است که در گروه فلزات سنگین قرار دارد و از طریق آب و مواد غذایی (۳۴)، هوای آلوده (۳۵)، لوازم آرایشی (۳۶)، ضداسیدها، مکمل کلسیم و آسپرین (۳۷) می‌تواند وارد بدن شود. مطالعات نشان داده است که آلومینیوم باعث اثرات سمی بر ریخت‌شناسی، تعداد، زنده‌مانی و تحرک اسپرم می‌شود (۳۸). آلومینیوم با ایجاد استرس اکسیداتیو، تولید رادیکال‌های آزاد و پراکسیداسیون لیپید را افزایش می‌دهد و با تغییر در فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانت، ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی اسپرم را کاهش می‌دهد (۳۹ و ۴۰).

مومنی و همکاران نشان دادند که کلراید آلومینیوم اثر سمی بر قابلیت حیات، قابلیت تحرک و پتانسیل غشای میتوکندری (۴۱) و همچنین تمامیت غشای پلاسمایی و تمامیت آکروزوم اسپرم قوچ دارد (۴۲). کلراید آلومینیوم همچنین سبب آسیب به فراسنجه‌های اسپرم مانند زنده‌مانی، تحرک و یکپارچگی آکروزوم و غشای پلاسمای اسپرم شد و میزان مالون دی‌آلدهید را افزایش داد از طرف دیگر لیپید پراکسیداسیون را افزایش داد، افزودن سیلیمارین به تیمار کلراید آلومینیوم سبب بهبود فراسنجه‌های مذکور شد و افزودن سیلیمارین توانست میزان مالون دی‌آلدهید را نیز در اسپرم کاهش دهد (۴۳ و ۴۴).

### کلراید لیتیم

لیتیوم علی‌رغم درمان و پیشگیری از اختلالات دوقطبی، عوارض تولید مثلی نیز برجا می‌گذارد، این عنصر در شکل دارویی برای درمان بیماری‌های روانپزشکی بسیار پرکاربرد است از عوارض ناشی از مصرف عنصر لیتیم، مضر بودن آن برای دستگاه تناسلی می‌باشد. مقدار دوز درمانی مشتقات لیتیم بسیار کم است و با افزایش اندکی در میزان مصرف آن، موجب مسمومیت و القا تنش اکسیداتیو می‌شود و کاهش مختصری در دوز موجب کاهش چشمگیر اثرات درمانی آن می‌شود (۴۵). لیتیم باعث کاهش تحرک اسپرم انسان در شرایط *in vitro* می‌شود (۴۶).

در تحقیقی با القای اثر کلراید لیتیم بر اسپرم قوچ گزارش شد که این ماده سبب کاهش درصد قابلیت حیات، قابلیت تحرک و تمامیت آکروزوم در گروه تیمار می‌گردد. استفاده همزمان سیلیمارین با کلراید لیتیم توانست این اثرات را (به جز قابلیت تحرک) نسبت به گروه تیمار شده با کلراید لیتیم تنها به‌طور معنی‌داری جبران کند بنابراین در این پژوهش پیشنهاد شد که سیلیمارین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی قادر است اثرات مخرب لیتیم بر برخی از فراسنجه‌ها اسپرم قوچ را مهار نماید (۴۷). در گزارش دیگری نتایج نشان داده شد که آپوپتوزیس در هسته اسپرم و درصد شکست DNA در گروه تیمار شده با لیتیم کلراید نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری پیدا می‌کند. در گروه سیلیمارین به همراه لیتیم کلراید، سیلیمارین توانست این تغییرات را به‌طور معنی‌داری نسبت به گروه لیتیم کلراید تنها جبران نماید استفاده از سیلیمارین توانست سبب ممانعت از اثرات منفی لیتیم بر شکست DNA و آپوپتوزیس هسته اسپرم شود (۴۸).

### کلراید نیکل

سمیت نیکل به‌علت وقوع گسترده زیست‌محیطی آن بسیار مهم است به‌طوری‌که سمیت و سرطان‌زایی ترکیبات نیکل در حیوانات آزمایشگاهی به‌خوبی اثبات شده است. یکی از نتایج سمیت نیکل، افزایش پراکسیداسیون لیپیدی در حیوانات آزمایشگاهی می‌باشد (۴۹). کارخانه‌ها و سوزاندن زباله‌ها دو عامل اصلی در تولید نیکل و ورود آن به هوا می‌باشند. استرس اکسیداتیو، اختلال در تعادل اکسیدانت-آنتی‌اکسیدانت است که آسیب‌های جدی را در سلول ایجاد می‌کند. عدم تعادل اکسیدانت-آنتی‌اکسیدانت می‌تواند نتیجه‌ای از نبود ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی باشد که ناشی از اختلال در تولید و توزیع گونه‌های اکسیژن فعال و یا بیش از حد بودن آن‌ها نسبت به سایر فاکتورها است. به دلیل نقشی که در جهش‌زایی، رشد تومور و پیشرفت آن دارند، مواد سرطان‌زای بالقوه‌ای هستند و می‌توانند باعث بروز آسیب در لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA شوند. این وقایع ممکن است آسیب‌های اکسیداتیو را در DNA ایجاد کند که به نوبه‌ی خود باعث افزایش انحرافات کروموزومی می‌شود که مرتبط با تغییر شکل سلول است. استرس اکسیداتیو و آسیب ناشی از آن، نشان‌دهنده‌ی ارتباط بین اشکال مختلف آسیب‌های مزمن کبدی است (۵۰).

سیلیمارین سبب ممانعت از اثرات منفی کلرید نیکل بر صفات اسپرم از جمله: تحرک، غلظت، زنده‌مانی و باروری شد در خرگوش-های نر، نیکل کلراید منجر به اثرات منفی بر تعداد اسپرم، تحرک، زنده ماندن و باروری شد. تحقیقات نشان داد که استفاده از سیلیمارین سبب بهبود این عوامل و افزایش نرخ باروری شد (۵۱).

### کلرید کادمیوم

آلودگی محیطی ناشی از کادمیوم به دلیل استعمال دخانیات سیگار، سوزاندن سوخت‌های فسیلی مانند زغال سنگ و روغن، سوزاندن زباله‌های شهری مانند پلاستیک و باتری، فعالیت آتشفشانی، آتش‌سوزی جنگل‌ها به وجود می‌آید (۵۲). کلرید کادمیوم به‌عنوان یک توکسین شناخته شده است که با تولید رادیکال‌های آزاد سبب آسیب به سیستم تولیدمثل می‌شود، این ماده در صنایع رنگ، کودهای شیمیایی و آب‌کاری فلزات دارای کاربرد فراوان می‌باشد.

کادمیم حتی در غلظت‌های کم به شدت برای اسپرم سمی بوده و باعث کاهش سریع حرکات اسپرم و کاهش مصرف اکسیژن آن می‌شوند (۵۳) کلرید کادمیم و کلرید جیوه قابلیت نفوذ اسپرم به موکوس دیواره را کاهش می‌دهد (۵۴). افزایش بدشکلی سر اسپرم در اسپرم موش‌ها در اثر تماس با کلرید کادمیم نیز گزارش شده است (۵۵). کادمیوم یکی از عناصر سمی است که در محیط اطراف ما وجود دارد و با توجه به نیمه عمر طولانی آن، اثرات زیان‌باری روی بدن انسان می‌گذارد و می‌تواند از طریق مواد مصرفی مانند غذا، آب، هوا و دخانیات وارد بدن انسان شود است (۵۶). کادمیوم بر طبق آژانس بین‌المللی پژوهش در سرطان جز مواد سرطان‌زای نوع یک طبقه‌بندی شده و باعث پیشرفت سرطان مانند: سرطان شش، سرطان پروستات، کلیه و کبد می‌شود، همچنین باعث ناباروری، اختلال در عملکرد کلیه‌ها و آسیب شدید به مغز می‌شود است (۵۷).

در تحقیقی اعتمادی و همکاران (۵۸) با القای کلرید کادمیوم به اسپرم انسان نشان دادند که این آلاینده زیست محیطی که جز فلزات سنگین می‌باشد سبب آسیب به اسپرم می‌شود. در تیماری که محققین مذکور به اسپرم القاشده با کادمیوم، سیلیمارین افزودند، نتیجه نشان داد که سیلیمارین با اعمال اثرات حفاظتی، توانست تا حدود زیادی اثرات مخرب کلرید کادمیوم را کاهش دهد و از اثرات آن بر افت باروری ممانعت نماید و فرایند آپوپتوزیس را در اسپرم تا حدودی مهار کند. در موش‌هایی که کادمیوم کلراید دریافت کرده بودند لوله‌های اسپرم‌ساز در ابعاد مختلف تحلیل رفتند و همچنین هسته اسپرماتوگونیم کوچک شد و میزان هورمون تستوسترون خون کاهش یافت و سطح مالون دی‌آلدهید افزایش یافت با افزودن و تجویز سیلیمارین به موش‌های دریافت‌کننده کادمیوم کلرید تمام صفات ذکر شده تا حدود زیادی بهبود یافت (۵۹). استفاده از سیلیمارین همراه با کلرید کادمیوم توانست کاهش قطر هسته اسپرم را نسبت به گروه تیمار شده با کلرید کادمیوم به‌طور معنی‌داری جبران کند. همچنین درصد شکست DNA در گروه تیمار شده با کلرید کادمیوم در مقایسه با گروه شاهد و گروه تیمار شده با سیلیمارین همراه با کلرید کادمیوم به‌طور معنی‌داری افزایش یافت (۶۰).

استفاده از سیلیمارین در اسپرم‌های القا شده با کلرید کادمیوم، توانست درصد قابلیت حیات، درصد تحرک و تمامیت آکروزوم اسپرم قوچ را بهبود بخشد سیلیمارین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی توانست اثرات مخرب کادمیوم را تا حدودی کاهش دهد (۶۱).

### استات سرب

سرب از اجزای اصلی آلودگی هوا محسوب می‌شود، اثرات سمی و زیان‌بار سرب ممکن است از طریق تولید رادیکال‌های آزاد و در نتیجه افزایش پراکسیداسیون لیپیدی باعث اختلال در عملکرد دستگاه‌های مختلف بدن از جمله هورمون‌ها و دستگاه تولیدمثلی شود (۶۲). مطالعات نشان داده‌اند استرس اکسیداتیو ناشی از سرب، از طریق آسیب به غشای اسپرم، افزایش تعداد اسپرم‌های ناهنجار، کاهش تحرک پذیری اسپرم و کاهش توانایی آن در نفوذ به درون سلول تخمک باعث کاهش باروری می‌شود (۶۳).

در مطالعه‌ای، استات سرب به موش‌های نر القا شد و تیمار بندی به صورت کنترل (بدون القای استات سرب و افزودنی)، گروه القا شده با استات سرب بدون افزودنی، گروه سوم القا شده با استات سرب و دارای افزودنی نانوسلنیوم و گروه چهارم القا شده با استات سرب و دارای افزودنی سلیمارین و تیمار پنج ترکیبی از نانوسلنیوم و سلیمارین صورت گرفت. نتایج نشان داد که در گروهی که استات سرب به آن‌ها القا شده بود سطح هورمون تستوسترون افت معنی‌داری داشت همچنین تعداد سلول‌های اسپرم کاهش یافت و از طرف دیگر تحرک و زنده‌مانی اسپرم نیز کاهش یافت. با افزودن نانوسلنیوم و سلیمارین شرایط صفات ذکر شده بهتر شد و بهبود صفات در تیماری که فقط سلیمارین خواننده شده بود نسبت به سایرین بهتر بود (۶۴).

### بنزوپیرن

بنزوپیرن یک آلاینده زیست‌محیطی است که تماس انسان با آن اجتناب‌ناپذیر است و اثرات مخربی بر روی سلامت انسان اعمال می‌کند. در یک تحقیق که اثرات آنتی‌اکسیدانتی سلیمارین بر عملکرد تولیدمثل موش صحرایی نر که با بنزوپیرن آلوده شده بود، نشان داد که استفاده از آنتی‌اکسیدانتی سلیمارین می‌تواند فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی از جمله CAT، GPX و SOD را بهبود بخشد و سطح رادیکال‌های آزاد در بافت بیضه را کاهش دهد (۶۵).

### آرسینیک

آرسینیک از طریق آسیب در ساختار بیضه، عدم تعادل و کاهش هورمون‌های جنسی در بیضه‌ها و وزن اندام‌های جنسی و همچنین کاهش تعداد اسپرم اپی‌دیدیم، مورفولوژی، زنده ماندن و تحرک طبیعی اسپرم سبب افت عملکرد تولیدمثل می‌شود (۶۶). آرسینیک رادیکال‌های آزاد تولید می‌کند و مسیرهای سیگنال‌رسانی حساس به اکسیداتیو را فعال می‌کند (۶۷).

اثر سمی آرسینیک با کاهش قابل توجهی فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی (SOD، CAT، GSH-Px، GST، GR و گلوکز ۶-فسفات دهیدروژناز (G6PDH) و آنتی‌اکسیدانت‌های غیر آنزیمی (GSH، ویتامین C و E) در کبد موش همراه بود (۶۸). تجویز سیلی‌بین در موش‌های تحت‌درمان با حفظ فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی و آنتی‌اکسیدانت‌های غیر آنزیمی، سبب بهبود وضعیت دفاعی، آنتی‌اکسیدانت موش شد (۶۹).

طبق نتایج مطالعات مختلفی که در آن‌ها، با القای مسیر سیگنال‌رسانی استرس اکسیداتیو، تولید گونه‌های رادیکال آزاد توسط آرسنیت سدیم به اسپرم قوچ تحمیل شد، اسپرم‌هایی که با سلیمارین تیمار شدند دارای تحرک بهتری نسبت به گروه شاهد بودند. سلیمارین به عنوان یک آنتی‌اکسیدانت، با مهار رادیکال‌های آزاد و توسعه ظرفیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانتی توانست زنده‌مانی و تحرک اسپرم را بهبود بخشد و پتانسیل غشای میتوکندریایی را افزایش دهد (۷۰ و ۷۱). در پژوهش دیگری، غشای پلاسمایی و یکپارچگی آکروزوم اسپرم اپی‌دیدیمی قوچ که در معرض آرسنیت بودند به طور قابل توجهی در گروه تیمار شده با سلیمارین در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافت (۷۲).

این دو مطالعه نشان دادند که خواص آنتی‌اکسیدانتی قوی سیلیمارین از اسپرم قوچ در برابر اثرات مخرب آرسنیت محافظت می‌کند. سیلیمارین به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی قادر است اثرات مخرب سدیم آرسنیت را بر شکستگی DNA و قطر هسته اسپرم قوچ جبران نماید (۷۴).

القای تیمار آرسنیت در اسپرم خوک سبب آسیب به اسپرم و استرس اکسیداتیو شد، افزودن آنتی‌اکسیدانت‌هایی مانند ملاتونین، سیلیمارین، کورکومین و ویتامین E باعث بهبود وضعیت اسپرم‌ها شد و شرایط تنش اکسیداتیو را در اسپرم خوک تعدیل نمود، به‌گونه‌ای که در مقایسه با گروه کنترل در گروه‌های تیمار شده با آنتی‌اکسیدانت شرایط بسیار بهتر بود (۷۵).

بر اساس مطالعه‌ای که برای ارزیابی تغییر تولید مثل در خرگوش با دانه خار مریم (سیلیمارین) و برگ رزماری تغذیه شدند، نتایج نشان داد که گروه تغذیه شده با دانه خار مریم دارای غلظت اسپرم، کل تولید اسپرم، اسپرم زنده، کل اسپرم زنده، کل اسپرم متحرک، سطح تستوسترون و میزان باروری بهتری بودند (۷۸). بر این اساس، سیلیمارین نقش چشم‌گیری در بهبود عوامل مرتبط با اسپرم و باروری دارد.

### متوترکسات

متوترکسات به‌عنوان یک عامل سیتوتوکسیک منجر به آسیب بیضه مانند کاهش قطر لوله‌های اسپرم‌ساز و اسپرماتوسیت اولیه، کاهش تحرک و تعداد اسپرم‌ها، تولید اسپرم‌های نابالغ و غیرطبیعی، آپوپتوزیس سلول‌های زایایی و اختلال در روند اسپرماتوژنز می‌شود. در گروه‌هایی از موش‌ها که در معرض متوترکسات قرار گرفتند و هم‌زمان با سیلیبیین تحت درمان قرار گرفتند (بیشترین ترکیب فعال زیستی سیلیمارین)، نسبت درصد اسپرم‌های مرده به اسپرم‌های زنده کاهش یافت و به‌طور قابل ملاحظه‌ای فضای بینابینی و قطر اسپرماتید بهبود یافت این اثرات محافظتی را می‌توان به خواص ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدانتی و مهار رادیکال‌های آزاد توسط سیلیمارین نسبت داد (۷۹ و ۸۰).

### پرتودرمانی

پرتو گاما، از نوع پرتو یونیزان غیرمستقیم می‌باشد. این پرتوها آسیب شیمیایی و بیولوژیکی ایجاد نمی‌کند بلکه هنگام عبور از ماده جاذب با واگذاری انرژی، ذرات باردار سریع تولید می‌کنند (۸۱). پرتوهای یونیزان اتم‌ها و مولکول‌های یونیزه شده و برانگیخته را ایجاد می‌کنند. در اثر غیرمستقیم، پرتو یونیزان در طی برهم‌کنش با سیستم‌های زیستی با تولید رادیکال‌های آزاد در مولکول‌های زیستی از طریق رادیکالیز آب موجود در سلول‌ها به مولکول‌های زیستی ضربه می‌زند و در طی واکنش با مولکول‌های آب، محدوده گسترده‌ای از گونه‌های اکسیژن فعال و پراکسیدها را تولید می‌نمایند (۸۲). گروهی از ترکیبات طبیعی که تجویز آن قبل از پرتوهای آسیب و مرگ ناشی از پرتوهای یونیزان را کاهش می‌دهند محافظت‌کننده‌های پرتویی نامیده می‌شوند. سیلیمارین را می‌توان به‌عنوان یک داروی پرتودرمانی گیاهی امیدوار کننده در داروهای مکمل در نظر گرفت که ممکن است نقش مهمی در محافظت از اسپرماتوسیت‌های طبیعی در برابر اثرات احتمالی ناشی از اشعه گاما ایفا نماید و از آسیب سلولی جلوگیری کند (۸۴).

### نیکوتین

سیگار حاوی گازهای مختلف، مایع بخار شده، و ذرات می‌باشد از سیگار در طی فرآیندهای شیمیایی: هیدراتاسیون، پیرولیز، اکسیداسیون و دکربوکسیلاسیون حدود ۴۰۰۰ ترکیب آزاد می‌شود (۸۵). از بین ۴۰۰۰ ترکیب سیگار، سه ماده مضرترین اثرات

را در باروری اسپرم دارند از جمله نیکوتین (NIC)، فلزات سنگین و بنزوپیرین. نیکوتین به عنوان خطرناک‌ترین ماده و سم کشنده در توتون و تنباکو قابل تشخیص است و مقدار آن در سرم و مایع منی افراد سیگاری، ارتباط مستقیمی با دوز مصرف سیگار دارد (۸۶). کوتینین یک متابولیت نیکوتین و یک آلکالوئید در توتون است. در یک مطالعه در شرایط *in vitro* مشخص شد که سطح کوتینین بالا باعث کاهش تحرک اسپرم می‌شود (۸۷). اگرچه نیکوتین کوتینین هیچ تأثیر مضر بر روی تحرک اسپرم در غلظت کمتر از ۱ میلی مولار بر لیتر نداشت، اما در غلظت بالای ۱ میلی مولار در لیتر، به طور قابل توجهی تحرک اسپرم و بقای آن را کاهش داد (۸۸). گزارش شده است که نیکوتین باعث القا آپوپتوزیس سلول لیدیک و مهار آن می‌شود. سنتز آندروژن در موش می‌تواند باعث ناباروری شود (۸۹). در مطالعه‌ای گزارش شد که سیلیمارین می‌تواند با خاصیت آنتی‌اکسیدانتی قوی که دارد اثرات مضر نیکوتین را تا حدود زیادی مهار کند (۹۰).

### تتراکلرید کلرید

کربن تتراکلرید نام یک مایع بیرنگ آلی با فرمول  $CCl_4$  می‌باشد. این مایع کاربردهایی دارد به عنوان مثال یک حلال ناقطبی مناسب برای برخی از واکنش‌ها می‌باشد همچنین در ساخت کپسول‌های آتش نشانی کاربرد دارد. تتراکلرید کربن در هوای اتاق سریعاً به فرم بخار درمی‌آید. این ماده سمیت بالائی دارد و به دلیل این‌که سریعاً به فرم بخار درمی‌آید، از طریق استنشاق بسیار خطرناک و مضر است. این ماده بر روی سیستم اعصاب مرکزی اثر می‌گذارد. کربن تتراکلرید می‌تواند باعث مسمومیت باروری جنس نر از طریق آسیب به ساختار بیضه، وزن بیضه‌ها، کاهش اپی‌دیدیم، تعداد اسپرم، ریخت‌شناسی، دوام و تحرک اسپرم شود. سیلیمارین با نقش آنتی‌اکسیدانتی خود سبب مهار رادیکال‌های آزاد ناشی از کربن تتراکلرید می‌شود و باعث افزایش وزن بیضه‌ها، شمارش اسپرم طبیعی و زنده شد (۹۱).

### واریکوسل

واریکوسل با اتساع و پیچش غیرطبیعی وریدهای شبکه پامپنیفرم درون کیسه بیضه، عمدتاً با افزایش دمای بیضه همراه است و به‌عنوان یکی از عوامل اصلی ناباروری در مردان شناخته می‌شود. شیوع آن حدود ۱۵ درصد در کل جمعیت مردان و حدود ۴۰ درصد در بین مردان نابارور گزارش شده است. همچنین شیوع واریکوسل در نوجوانان، حدود ۱۵ تا ۱۶ درصد تخمین زده شده است (۹۲). براساس گزارشات، ۵ تا ۱۰ درصد مردان مبتلا به واریکوسل دچار آزواسپرمی هستند. در حدود ۳۵-۴۰ درصد مردان با ناباروری اولیه و در حدود ۶۹-۸۱ درصد از مردان با ناباروری ثانویه، مبتلا به واریکوسل هستند. در بین مردان مبتلا به واریکوسل، ۱۱/۷ درصد از فراسنجه‌های اسپرم طبیعی برخوردار بوده و ۲۵/۴ درصد، دارای فراسنجه‌های اسپرم غیرطبیعی هستند (۹۳).

به‌نظر می‌رسد آسیب‌های ناشی از تنش اکسیداتیو، یکی از مکانیسم‌های اصلی ایجادکننده اثرات مخرب واریکوسل بر اسپرم است که با عملکرد غیرطبیعی اسپرم و ناباروری که اغلب در این بیماران دیده می‌شود؛ مرتبط است (۹۴). براین اساس، نتیجه یک مطالعه نشان می‌دهد که بیماران نابارور مبتلا به واریکوسل، دارای سطح بالایی از اینترلوکین ۶ و گونه‌های فعال اکسیژن و نیز کاهش سطح کلی ظرفیت آنتی‌اکسیدانتی هستند که نقش مهمی در پاتوفیزیولوژی ناباروری این افراد دارد. همچنین، سطح مالون دی‌آلدئید اسپرم به عنوان یک شاخص تنش اکسیداتیو در مردان نابارور مبتلا به واریکوسل به طور معنی‌داری در مقایسه با مردان بارور سالم بالاتر است (۹۵). احتمالاً واریکوسل از طریق

افزایش تنش اکسیداتیو مردان نابارور مبتلا به واریکوسل دارای سطح بالایی از آسیب DNA باعث ایجاد آسیب در DNA اسپرم می‌شود (۹۴). به‌علاوه، واریکوسل می‌تواند با اثر بر روند اسپرماتوژنز، باعث کاهش کیفیت فراسنجه‌های اسپرم به ویژه تعداد، تحرک و مورفولوژی شود. از دلایل اصلی کاهش تحرک اسپرم در افراد نابارور مبتلا به واریکوسل، مایع منی، افزایش گونه‌های فعال اکسیژن در بیضه و مایع می‌توان به‌وجود آنتی‌بادی ضد اسپرم بر روی اسپرم و در پلاسمای مایع منی چگونگی افزایش رهائش رادیکال‌های آزاد و القای تنش اکسیداتیو منی و عملکرد ضعیف میتوکندری اسپرم اشاره نمود (۹۶).

سلیمارین به‌عنوان یک ترکیب آنتی‌اکسیدانت می‌تواند با کاهش استرس اکسیداتیو ناشی از واریکوسل از زنده ماندن اسپرم محافظت کند. همچنین نتایج نشان داد که سلیمارین با افزایش سرعت بلوغ هسته اسپرم، اثرات مخرب رادیکال‌های آزاد را بر روی DNA اسپرم کاهش می‌دهد (۹۷).

### داکسی‌روبیسین

داکسی‌روبیسین (DOX) به‌عنوان هیدروکسیل داونوروبیسیسین یا آدریامایسین شناخته می‌شود. یک داروی آنتی‌بیوتیک سیتوتوکسیک و پرمصرف‌ترین داروی ضد سرطان است، آنتراسایکلین است از قارچ خاک *Streptomyces peucetius caesius* جدا شده است. DOX به‌طور گسترده‌ای به‌عنوان نئوپلاستیک ضد وریدی برای درمان طیف وسیعی از تومورهای جامد استفاده می‌شود (۹۸). در میان عوارض جانبی این دارو، سمیت بیضه مشاهده شده است که در آن Dox می‌تواند به‌طرز چشم‌گیری مانع اسپرماتوژنز شود (۹۹) و در نهایت منجر به ناباروری شود.

سلیمارین، یک ترکیب فلاوونولیگنان است دارای خواص آنتی‌اکسیدانتی است که بخاطر محافظت کبدی خود شناخته شده است. مصرف سلیمارین در موش‌های صحرایی که بیضه‌اشان با ماده داکسی‌روبیسین مسموم شده بود سبب حفظ تعداد اسپرم در سطح طبیعی، تولید روزانه اسپرم، سطح تستسترون و اسپرماتوژنز در مقایسه با گروه شاهد مثبت شد (۱۰۰).

## ۲- نتیجه‌گیری

استرس اکسیداتیو یکی از مهم‌ترین عوامل ناباروری اسپرم می‌باشد. از طرفی، برخی عصاره‌های گیاهان قابل دسترس و مفید برای خنثی‌سازی اکسیدانت‌ها و محافظت از اسپرم‌ها وجود دارند مانند سلیمارین که می‌تواند به بهبود نرخ باروری اسپرم کمک کند. مطالعات زیادی حاکی از خواص ضد اکسیداسیون سلیمارین در برابر خسارات داروهای شیمی درمانی و سموم محیطی روی اسپرم می‌باشند که با خنثی کردن اثرات تنش اکسیداتیو در این فرایند مفید می‌باشد که مطالعات تکمیلی در این خصوص مورد نیاز می‌باشد.

## ۳- منابع

1. Sarin R. Useful Metabolites from plant tissue cultures. *Biotechnol.* 2005; (4): 79-93.
2. Zaho J, Davis LC, Verpoorte R. Elicitor signal transduction leading to production of plant secondary metabolites. *Biotech Advances.* 2005; 23(4), 283-333.
3. Krishnaiah D, Sarbatly R, Nithyanandam R. A review of the antioxidant potential of medicinal plant species, *Food Bioprod. Process.* 2011; 89: 217– 233.

4. Khodaei-motlagh M, Sharafi M, Zhandi M, Mohammadi-Sangcheshmeh A, et al. Antioxidant effect of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) extract in soybean lecithin-based semen extender following freeze-thawing process of ram sperm. 2014; 69(2):217-22.
5. Asgari M, Khodaei-motlagh M, Kazemi Bonchenari M, Vahedi V. Antioxidant effect of carob seed extract (*Ceratonia siliqua* L) on quality parameters Farahani ram sperm after freeze-thawing. *Journal of Cell & Tissue*, 2020; 11(1): 1-12. doi: 10.29252/JCT.11.1.1
6. Schulz V, Hansel R, Tyler VE. *Rational Phytotherapy: A Physicians' Guide to Herbal Medicine*. Berlin: Springer. 1997; p: 306.
7. Omidbaigi R, Nobakht A. Nitrogen fertilizer affecting growth, seed yield and active substances of Milk thistle. *Pak J Biol Sci*. 2001; 4: 1345-1349.
8. Gharagozloo M, Khoshdel Z and Amirghofran Z. The effect of an iron (III) chelator, silybin, on the proliferation and cell cycle of Jurkat cells: a comparison with desferrioxamine, *European J Pharmacol*. 2008; 589: 1-7.
9. Kren V, Marhol P, Purchartová K, Gabrielová E, et al. Biotransformation of silybin and its congeners. *Curr Drug MeTable*. 2013, 14:1009-1021.
10. Zhao J, Agarwal R. Tissue distribution of silibinin, the major active constituent of silymarin, in mice and its association with enhancement of phase II enzymes: Implications in cancer chemoprevention. *Carcinogenesis*. 1999; 20: 2101-2108.
11. D'Andrea V, Perez LM, Sanchez Pozzi EJ. Inhibition of rat liver UDP glucuronosyltransferase by silymarin and the metabolite silibinin-glucuronide. *Life Sci*. 2005; 77: 683-692.
12. Lorenz D, Lucker PW, Mennicke WH, Wetzelsberger N. Pharmacokinetic studies with silymarin in human serum and bile. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1984; 6: 655-661.
13. Kidd PM. Bioavailability and activity of phytosome complexes from botanical polyphenols: The silymarin, curcumin, green tea, and grape seed extracts. *Alter Med Rev*. 2009; 14(3): 226-246.
14. Razavi-Azarkhiavi K, Ali-Omrani M, Solgi R, Bagheri P, et al. Silymarin alleviates bleomycin-induced pulmonary toxicity and Lipid peroxidation in mice. *Pharma Biol*. 2014; 52(10):1267-1271.
15. Surai PF. Silymarin as a Natural Antioxidant: An Overview of the Current Evidence and Perspectives. *Antioxidants*. 2015; 4, 204-247 .
16. Kittur S, Wilasrusmee S, Pedersen WA, Mattson MP. Et al. Neurotrophic and Neuroprotective Effects of Milk Thistle (*Silybum marianum*) on Neurons in culture. *J Mol Neurosci*. 2002; 18:265-269
17. Shiqin X, Qiuhui Z, Zhili R, Guanrong H. et al. Inhibits PC-12 Cell Differentiation by Interfering with Ras-Mitogen-activated Protein Kinase MAPK Signaling. *J cell*. 2003; 184-205.
18. Dehmlow C, Murawski N. Scavenging of reactive oxygen species and inhibition of arachidonic acid metabolism by silibinin in human cells. *Life Sci*. 1996; 58: 1591-600.
19. Alarcon de la Lastra AC, Martin MJ, Motilva V, Jimenez M. et al. Gastroprotection induced by silymarin, the hepatoprotective principle of *Silybum marianum* in ischemia-reperfusion mucosal injury: role of neutrophils. *Planta. Med*. 1995; 61: 116-9.
20. Basiglio CL, Pozzi EJS, Mottino AD, Roma MG. Differential effects of silymarin and its active component silibinin on plasma membrane stability and hepatocellular lysis. *Chemicobiological interactions*. 2009; 179(2):297-303.
21. Armenta MM, Rlos C. Cadmium neurotoxicity. *Inviron Toxicol Pharmacol*. 2007; 231: 350-358.
22. Wellington K, Jarvis B. Silymarin: A review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *Bio Drugs*. 2001; 15(7): 465-489.
23. Jang HY, Park IC, Yuh IS, Cheong HT. et al. Beneficial effects of silymarin against nitric oxide-induced oxidative stress on cell characteristics of bovine oviduct epithelial cell and developmental ability of bovine IVF embryos. *J Appl Anim Res*. 2014; 42: 166-176.
24. Jurjus AR and Khoury NN. Animal models of inflammatory bowel disease. *J Pharmacol Toxicol Meth*. 2004; 50: 81-92.
25. Radko L and Cybulski W. Application of silymarin in human and animal medicine. *J Pre-Clinic Clinic Res*. 2007; 1(1): 022-026.
26. Nencini C, Giorgi G, Micheli L. Protective effect of silymarin on oxidative stress in rat brain. *Phytomedicine*, 2007; 14: 129-135.

27. Comelli MC, Mengs U, Schneider C and Prosdociami M. Toward the definition of the mechanism of action of silymarin: activities related to cellular protection from toxic damage induced by chemotherapy. *Integrative Cancer Therapies*. 2007; 6:120–129.
28. Walczak-Jedrzejowska R, Wolski JK, Slowikowska-Hilczler J. The role of oxidative stress and antioxidants in male fertility. *Cent European J Urol*. 2013; 66:60-7.
29. Sekhon LH, Gupta S, Kim Y, Agarwal A. Female infertility and antioxidants. *Curr Womens Health Rev*. 2010; 6:84-95.
30. Surai PF, Fisinin VI. Antioxidant Systems of the Body: From Vitamin E to Polyphenols and Beyond. In *Proceedings of the 35th Western Nutrition Conference*, Edmonton, Canada, 24–25 September 2014; pp. 265–277.
31. Tuncer PB, Bucak MN, Buyukleblebici S, Sariozkan D, et al., The effect of cysteine and glutathione on sperm and oxidative stress parameters of post-thawed bull semen, *Cryobiology*. 2010; 61 303–307.
32. O'Flaherty C. Redox regulation of mammalian sperm capacitation. *Asian J Androl*. 2015; 17(4): 583-90.
33. Liu Y and O'Flaherty C. In vivo oxidative stress alters thiol redox status of peroxiredoxin 1 and 6 and impairs rat sperm quality. *Asian J Androl*. 2017; 19(1):73–79.
34. Sato K, Suzuki I, Kubota H, Furusho N, et al. Estimation of daily aluminum intake in Japan based on food consumption inspection results: Impact of food additives. *Food Sci Nutr*. 2014; 2(4): 389–397.
35. Cirtina D, Chivu O and Cirtina LM. Assessment of air pollutants produced by industrial activity from an aluminum alloys foundry. *Metabk*. 2016; 55(1), 11–14.
36. Borowska S and Brzoska M. Metals in cosmetics: Implications for human health. *J Applied Toxicol*, 2015; 35(6): 551–572.
37. Vignal C, Desreumaux P and Body-Malapel M. Gut: An underestimated target organ for Aluminum. *Morphologie*, 2016; 100(329): 75–84.
38. Ige SF and Akhigbe RE. The role of aluminum cepa on aluminum-induced reproductive dysfunction in experimental male rat models. *J Human Reprod Sci*. 2012; 5(2):1–7.
39. Guo C and Wang C. Plasma aluminum is a risk factor for oxidative stress and inflammation status in hemodialysis patients. *Clin Biochem*. 2011; 44(16): 1309–1314.
40. Jomova K and Valko M. Advances in metal- induced oxidative stress and human disease. *Toxicol*. 2011; 283: 65–87.
41. Momeni HR, Sepehri H, Yosefi M, Eskandari N. Protective effect of silymarin on viability, motility and mitochondrial membrane potential in spermatozoa treated with aluminium. *J Cell & Tissue*. 2018; 9(2): 102-111.
42. Momeni HR, Sepehri H, Yosefi M. Effect of Silymarin on Plasma Membrane and Acrosome of Sperm Treated with Aluminum Chloride. *J Arak Uni Med Sci*. 2015; 18 (4):71-80
43. Aghashahi M, Momeni HR, Darbandi. N. Impact of aluminium toxicity on vital human sperm parameters—Protective effects of silymarin. *Andrologia*. 2020; 00:e13742.
44. Ziaeirad H, Roostaeimehr M, Mohamadi M. Effect of silymarin on rooster semen during storage at 4 °C. *J Anim Sci Res*. 2016; 26(3): 1-13.
45. Cade JR. Lithium salts in the treatment of Psychotic excitement. *Med J Austr*. 1994; 36: 349-352.
46. Raoof NT, Pearson RM, and Turner P. (Lithium inhibits human sperm motility in vitro Department of Clinical Pharmacology, St Bartholomew's Hospital Medical College, London EC1A 7BE, *Brit J Clin Pharmacol*. 1989; 28: 715-717.
47. Choobineh T, Momeni HR, Khodaei-motlagh M, Darbandi N, Khavari A. Study of Antioxidant Properties of Silymarin in Dealing with the Toxicity of Lithium Chloride in Ram Sperm. *Iranian J Anim Sci Res*. 2018; 9(4): 498-506.
48. Choobineh T, Khodaei-motlagh M, Momeni HR, Darbandi N. Effect of silymarin and lithium chloride on DNA integrity in epididymal ram sperm. *J Cell & Tissue*, 2018; 9(1): 76-85.
49. Anoosha F, Seyedalipour B, Hoseini S. Toxicity of Nickel Nanoparticles and Nickel Chloride on Activity of Antioxidant Enzymes and Level of Lipid Peroxidation in Liver and Serum of Rats. *Iran South Med J*. 2020; 23 (1) :14-26.
50. Ha HL, Shin HJ, Feitelson MA, et al. Oxidative Stress and Antioxidants in Hepatic Pathogenesis. *World J Gastroenterol* 2010; 16(48): 6035-43.
51. Ali WD, Khudair AR, AL-Masoudi EA. Ameliorative role of silymarin extracted from silybum marianum seeds on nickel chloride induce changes in testicular functions in adult male rabbits. *Basra J Vet Res*. 2015;14:135-44.

52. Sayed MM, Hassanein KM and Senosy W. Protective effects of thymoquinone and l-cysteine on cadmium-induced reproductive toxicity in rats. *Toxicol Rep.* 2014; 1, 612–620.
53. Alabi NS, Whanger PD, Wu ASH. Interactive effects of organic and inorganic selenium with cadmium and mercury on spermatozoal oxygen consumption and motility *in vitro*. *Biol Reprod.* 1985; 33: 911-919.
54. Eggert Kruse W, Rohr G, Jochum R, Adolph M, et al. Influence of heavy metals on the *in vitro* interaction between male sperm and cervical mucus. *DMW.*1992; 117: 1383-1389.
55. Mukherjee A, Giri AK, Sharma A, Talukder G. Relative efficacy of short-term tests in detecting genotoxic effects of cadmium chloride in mice *in vivo*. *Mutat Res.* 1988; 206: 285-296.
56. Mantau H, Baudo R. Sources of Cadmium, Its Distribution Turnover in the Freshwater Environment. International Agency for Research on Cancer Scientific Publication. 1992; 118: 13348.
57. Nemnich S, Chbane-Sari D, Guriaud P. Role of  $\alpha$ -tocopherol in cadmium-induced oxidative stress in wistar rat's blood, liver and brain. *Chemico-Biology Interaction.* 2007; 170(3):221-30.
58. Etemadi T, Momeni HR, Ghafarizadeh AA. Impact of silymarin on cadmium-induced apoptosis in human spermatozoa. *Andrologia.* 2020;00:e13795.
59. Faraji T, Momeni HR, Malmir M. Protective effects of silymarin on testis histopathology oxidative stress indicators, antioxidant defence enzymes and serum testosterone in cadmium-treated mice. *Andrologia.* 2019;e13242.
60. Khavari A, Khodaei M, Momeni HR. Effects of medicinal plant *Silybum marianum* on core diameter and DNA fragmentation in the sperm of rams Farahani treated with cadmium. *Anim Sci J.* 2018; 30(117): 215-226.
61. Momeni HR, Khavari A, Khodaei-motlagh M, Choobineh T, Drabandi N. Protective effect of silymarin on viability, motility and acrosome integrity of ram sperm treated with cadmium chloride. *J Anim Sci Res.* 2015; 24(4): 97-108.
62. Uzun FG, Kalender S, Durak D, Demir F, Kalender Y. Malathion-induced testicular toxicity in male rats and the protective effect of vitamins C and E. *Food Chem Toxicol.* 2009; 47(8):1903-8.
63. Oliveira H, Spano M, Pereira Mede L. Lead chloride affects sperm motility and acrosome reaction. *Cell Biol Toxicol.* 2009; 25(4):341-53.
64. Hatem RM and Hussain EM. Selenium nanoparticles and silymarin to prevent lead acetate-induced toxicity on reproductive performance of male rats. 1st International Virtual Conference on Pure Science. 2020; 1664: 012104.
65. Sheweita SA, Al-Shora S, Hassan M. Effects of benzo[a]pyrene as an environmental pollutant and two natural antioxidants on biomarkers of reproductive dysfunction in male rats. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2016; 23:17226-35.
66. Mukherjee S, Mukhopadhyay P, Studies on arsenic toxicity in male rat gonads and its protection by high dietary protein supplementation. *Al Ameen J Med Sci.* 2009; 2: 73-77.
67. Valko M, Morris H, Cronin MTD. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem* 2005; 12: 1161-1208.
68. Muthumani M, Prabu SM. Silibinin potentially attenuates arsenic-induced oxidative stress-mediated cardiotoxicity and dyslipidemia in rats. *Cardiovasc Toxicol.* 2014; 14, 83–97.
69. Muthumani M, Prabu SM. Silibinin potentially protects arsenic-induced oxidative hepatic dysfunction in rats. *Toxicol Mech Methods.* 2012; 22: 277–288.
70. Asghar Z, Masood Z. Evaluation of antioxidant properties of silymarin and its potential to inhibit peroxy radicals *in vitro*. *Pak J Pharm Sci.* 2008; 21:249-54
71. Eskandari F, Momeni HR. Protective effect of silymarin on viability, motility and mitochondrial membrane potential of ram sperm treated with sodium arsenite. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016; 14: 397-402.
72. Eskandari F, Momeni HR. Silymarin protects plasma membrane and acrosome integrity in sperm treated with sodium arsenite. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2016; 14:47-52.
73. Roostaei-Ali Mehr M, Parisoush P. Effect of different levels of silymarin and caproic acid on storage of ram semen in liquid form. *Reprod Domest Anim.* 2016;51: 569-74.
74. Eskandar F, Momen HR. Effect of silymarin on DNA and nuclear integrity of ram sperm Treated with sodium arsenite. *J Cell & Tissue,* 2016; 7(4): 429-436.
75. Han-Su Kim, Seunghyung Lee, Yu-Sub Lee, Sang-Hee Lee, Hee-Tae Cheong, Choon-Keun Park and Boo-Keun Yang. Effects of Arsenite and Antioxidants on Sperm Motility, Plasma Membrane Integrity, Mitochondrial Activity, and Lipid Peroxidation in Pigs. *Life Sci.* 2017; 27: 517-523

76. El-Sheshtawy RI, El-Nattat WS. Impact of silymarin enriched semen extender on bull sperm preservability. *Asian Pac J Reprod.* 2017; 81-84.
  77. Oufi HG, Al-Shawi NN, Hussain SA. What are the effects of silibinin on testicular tissue of mice? *J App Pharm Sci.* 2012; 2:009-013.
  78. Attia YA, Hamed RS, Bovera F, Abd El-Hamid AE, Al-Harthi MA, Shahba HA. Semen quality, antioxidant status and reproductive performance of rabbit's bucks fed milk thistle seeds and rosemary leaves. *Anim Reprod Sci.* 2017;184: 178-86.
  79. Oufi HG, Al-Shawi NN. The effects of different doses of silibinin in combination with methotrexate on testicular tissue of mice. *Eur J Pharmacol.* 2014; 730:36-40.
  80. Yaman T, Uyar A, Kaya MS, Keles ÖF, et al. Protective effects of silymarin on methotrexate-induced damages in rat testes. *Braz J Pharm Sci.* 2018; 54:1-10.
  81. Portess DI, Bauer G, Hill MA, Neil P. Low-dose irradiation of nontransformed cells stimulates the selective removal of precancerous cells via intercellular induction of apoptosis. *Cancer Res.* 2007; 67 (3):1246-53.
  82. Jagetia GC. Radioprotective and Radiosensitization by curcumin. *Adv Exp Med Biolo.* 2007; 595:301-20.
  83. Zangar RC, Davydov DR, Verma S. Mechanisms that regulate production of reactive oxygen species by cytochrome P450. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004; 199 (3): 1316-31.
  84. Hamzavi Jahromi Z, Zolghadri Jahromi S, Hemayatkhah Jahromi V, Kargar Jahromi H, Erfanian S. Protective Effects of Curcumin against Gamma-Radiation on Rats, *Hormozgan Med J.* 2014; 18(2):e87817.
  85. Harlev A, Agarwal A, Gunes SO, Shetty A, du Plessis SS. Smoking and male infertility: an evidence-based review. *World J Mens Health.* 2015; 33:143-160
  86. Haque O, Vitale JA, Agarwal A, du Plessis SS. The effect of smoking on male infertility. *Springer, Male Infert.* 2014; 19-30
  87. Sofikitis N, Takenaka M, Kanakas N, Papadopoulos H, et al. Effects of cotinine on sperm motility, membrane function, and fertilizing capacity in vitro. *Urological research.* 2000; 28:370-375
  88. Oyeyipo I, Maartens P, Du Plessis S. In vitro effects of nicotine on human spermatozoa. *Andrologia.* 2014; 46:887-892.
  89. Kim K-H, Joo K-J, Park H-J, Kwon C-H, Jang M-H, Kim C-J. Nicotine induces apoptosis in TM3 mouse Leydig cells. *Fertil Steril.* 2005; 83:1093-1099
  90. Rahimi-Madiseh M, Mohammadi M, Hassanvand A, Ahmadi R, et al. Assessment of the toxicity effects of nicotine on sperm and IVF and the potential protective role of silymarin—an experimental study in mice. *Mid East Fertil Soc J.* 2020; 25:14.
  91. Measer A, Ahmed Aziz K, Hussien Tayawi. Silymarin effect as an antioxidant to improve damages induced by CCl4 on some characteristics of male rats reproductive system. *Tikrit Journal of Pure Science.* 2018; 23 (2):60-65.
  92. Lundy SD, Sabanegh ES Jr. Varicocele management for infertility and pain: A systematic review. *Arab J Urol.* 2017; 16(1): 157-70.
  93. World Health Organization. The influence of varicocele on parameters of fertility in a large group of men presenting to infertility clinics. *Fertil Steril.* 1992; 57(6): 1289-93.
  94. Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A, Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology.* 2009; 3(3): 461-69.
  95. Aitken RJ, Baker MA. Causes and consequences of apoptosis in spermatozoa; contributions to infertility and impacts on development. *Int J Dev Biol.* 2013; 57(2-4): 265-72.
  96. Sofikitis N, Miyagawa I. Effects of surgical repair of experimental left varicocele on testicular temperature, spermatogenesis, sperm maturation, endocrine function, and fertility in rabbits. *Arch Androl.* 1992; 29(2): 163-75.
  97. Moshtagion SM, Malekinejad H, Sadrkhanloo RA, Razi M. Protective effect of silymarin on sperm viability and chromatin packing in varicocele-induced rats. *Int J fert and ster.* 2012; 6: 31 to 31.
  98. Di Marco A, Gaetani M and Scarpinato B. Adriamycin (NSC-123 127), a new antibiotic with anti-tumor activity. *Cancer Chemother. Rep.* 1996; 6: 91-105.
  99. Brilhante O, Stumpp T and Miraglia SM. Long-term testicular toxicity caused by doxorubicin treatment during pre-pubertal phase. *Inter. J. Medic. Sci.* 2011; 3: 52-60.
- Srinivas P, Pittala V, Ganesh Y, Mmahesh V. et al. Evaluation of the protective effect of silymarin on doxorubicin induced chronic testicular toxicity in rats. *Inter J Pharma Bio Sci.* 2013; 4(1):473-484.