

## بررسی تاثیر کوآنزیم Q10 بر فعالیت‌های باروری، افسردگی و اضطراب در موش‌های نر

مریم شرفی چیه<sup>۱\*</sup>، رامین حاجی‌خانی<sup>۱</sup>، جلال صولتی<sup>۲</sup>، مریم خسروی<sup>۱</sup>

۱- گروه زیست‌شناسی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- گروه زیست‌شناسی، واحد گوهردشت کرج، دانشگاه آزاد اسلامی، کرج، ایران

\*مسئول مکاتبات: msharafichie@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۰۸/۱۴

تاریخ دریافت: ۱۳۹۸/۰۴/۱۶

### چکیده

کوآنزیم Q10 یک ترکیب بنزوکینون محلول در چربی آندروژن است که در بیشتر بافت‌های بدن یافت می‌شود. کوآنزیم Q10 خاصیت آنتی‌اکسیدانی قوی دارد و خستگی‌کننده رادیکال‌های آزاد است. هدف از این تحقیق بررسی تاثیر کوآنزیم Q10 به عنوان یک آنتی‌اکسیدانت قوی و خستگی‌کننده رادیکال‌های آزاد بر اختلالات تولیدمثل، رفتارهای جنسی، اضطراب و افسردگی در موش نر است. در این تحقیق از موش‌های کوچک نر با محدوده وزنی ۳۰-۳۵ گرم استفاده شد. ابتدا حیوانات مورد آزمایش یک دوره تیمار دو هفته‌ای را گذراندند. به مدت دو هفته موش‌های نر بالغ با دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوآنزیم Q10 تیمار شدند. سپس اثرات تیمار مورد نظر در بخش‌های فیزیولوژیکی مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. پس از پایان دوره تیمار، رفتارهای جنسی در موش‌های گروه کنترل و گروه‌های تیمار شده به وسیله تست رفتار جنسی ارزیابی شد. سپس سطوح اضطراب و افسردگی در موش‌های نر بالغ به ترتیب به وسیله دستگاه (EPM) و تست شنای اجباری ارزیابی شد. یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان دادند که تجویز کوآنزیم Q10 به تنهایی اثر معنی‌داری بر رفتارهای جنسی، افسردگی و اضطراب موش نر نداشت.

کلمات کلیدی: کوآنزیم Q10، رادیکال آزاد، استرس اکسیداتیو، باروری، افسردگی.

### مقدمه

اکسیژن معروف به رادیکال‌های آزاد از عوامل اکسیداسیون هستند که در نتیجه متابولیسم اکسیژن تولید می‌شوند. از مهم‌ترین مواد رادیکالی که در گروه اکسیژن فعال (ROS) قرار دارند، یون‌های سوپراکسید، هیدروژن پراکسید، آلکوکسیل و پراکسیل می‌باشد. همچنین گونه‌های فعال نیتروژنی (RNS) شامل نیتریک اکسید و پراکسی نیتريت نیز از مواد رادیکالی دیگری می‌باشند که دارای فعالیت بیولوژیکی مهمی می‌باشند (۱۱).

بر طبق اطلاعات ارائه شده در سطح جهان حدود ۱۵ تا ۱۰ درصد زوجین دارای مشکلات ناباروری هستند. ناباروری به علت مردانه، حدود نیمی از علل ناباروری را به خود اختصاص داده است. یک مولکول زمانی می‌تواند به یک رادیکال آزاد تبدیل شود که یک الکترون از دست بدهد و یا جذب نماید. این مولکول‌ها زمانی که الکترون را آزاد می‌کنند، خیلی فعال می‌شوند. در نتیجه این واکنش‌ها رادیکال‌های آزاد مدت طولانی‌تری در بدن باقی مانده و ظرفیت تخریب سلولی افزایش می‌یابد (۲۴). گونه‌های فعال



پراکسیداسیون لیپیدی در اسپرماتوزوآها می شود که در نتیجه باعث کاهش توانایی ترکیب اسپرم با تخمک می شود (۲۰).

مطالعات نشان داده که افزایش تولید رادیکال های آزاد بوسیله سلول های زاینده مردان ارتباط نزدیکی با سرطان بیضه و کاهش سطح هورمون های جنسی و کیفیت اسپرم دارد. زمانی که میزان تولید ROS پایین باشد این رادیکال ها نقش مهمی در عملکرد اسپرم از جمله متراکم شدن DNA دارد، ولی زمانی که با میزان بالا تولید شوند باعث قطعه قطعه شدن DNA و ایجاد تومور بدخیم بیضه می شود (۴).

اسپرماتوزوید مقدار کمی ROS تولید می کند که این مقدار کم نقش مهمی در فرآیندهای فیزیولوژیکی اسپرم مانند ظرفیت یابی، واکنش های آکروزومی و اتصال اسپرم - تخمک ایفا می کند (۲۶).

با توجه به پیشرفت روزافزون صنایع و افزایش آلودگی های محیطی بر روی بدن و سیستم تولید مثل، در سال های اخیر مطالعات زیادی اثرات آلاینده های مختلف از جمله فلزات سنگین، میدان الکترومغناطیسی، ترکیبات آلی و داروها، سموم و حشره کش ها و ... را بر توان تولید اسپرم در جنس نر و باروری آن نشان داده اند (۱۷).

از طرفی تغییرات سبک زندگی و افزایش وزن نیز بر توان باروری مؤثر بوده و موجب افزایش ناباروری و کاهش توانان تولید اسپرم در جنس نر می شود (۲۵).

عوامل مختلفی در ایجاد ناباروری در جنس نر دخالت دارند از جمله اختلالات ژنتیکی، کاهش تولید اسپرم، کاهش پارامترهای کیفیت مایع منی، هیپوگنادیسم و اختلال انزال (۳).

فقدان بخش عمده سیتوپلاسمی باعث کاهش سیستم دفاع آنتی اکسیدانی می شود. سلول های زایای اسپرم به دلیل داشتن مقادیر بالای اسیدهای چرب غیراشباع، چندین پیوند دوگانه در غشای پلاسمایی و میزان

تولید کنترل نشده ROS و RNS باعث تخریب ماکرومولکول های داخل سلولی نظیر DNA، لیپیدها و پروتئین ها می شود (۲۰). تقریباً هر عضو یا دستگاهی از بدن ما می تواند در معرض حمله اکسیدان ها قرار بگیرد. بیشتر رادیکال های آزاد توسط میتوکندری ها تولید می شوند (۱).

افزایش رادیکال های آزاد می تواند باعث تخریب اسیدهای چرب غیر اشباع شود که در غشاء سلول به کار رفته است. باندهای دوگانه در این تیپ از اسیدهای چرب، آن ها را بسیار مستعد برای اکسیده شدن و تخریب می سازد (۲۲).

با توجه به اینکه سیالیت غشاء به حضور این اسیدهای چرب مربوط است، هر گونه آسیب اکسیداتیو آن ها منجر به کاهش سیالیت غشاء و در نتیجه اختلال در فعالیت فیزیولوژیکی آن می شود. سد دفاعی بدن در برابر ترکیبات اکسیدکننده و رادیکال های آزاد، آنتی اکسیدان ها هستند (۱۲).

بنابراین با توجه به عوارض سوء رادیکال های آزاد، حضور ترکیبات آنتی اکسیدانی ضروری به نظر می رسد.

سلول ها برای کنترل فعالیت های فیزیولوژیک خود مقادیر کم و کنترل شده ROS را تولید می کنند و حتی نشان داده شده است که ROS به عنوان پیک ثانویه نقش مثبتی در تنظیم فعالیت سلول ها دارند و در واقع غلظت های فیزیولوژیک آن ها برای عملکرد طبیعی سلول لازم و ضروری است (۸).

در بیشتر سلول ها، مقادیر فیزیولوژیک ROS توسط آنزیم های خانواده NADPH اکسیداز (NOX) تولید می شود این آنزیم ها در غشاء پلاسمایی سلول ها حضور دارند و با اتصال کلسیم به آن ها، تولید ROS را افزایش می دهند (۳).

مقادیر اندک ROS در تنظیم فعالیت های فیزیولوژیک اسپرم نقش دارد. افزایش تولید ROS باعث القای

میزان آن در بدن با افزایش سن، کاهش می‌یابد (۱۸).  
 CoQ10 در تولید ATP در سلول نقش دارد و در درون سلول عمدتاً در درون غشاء داخلی میتوکندری‌ها به عنوان پذیرنده الکترون در زنجیره تنفسی میتوکندریایی قرار دارد و به سنتز در غشاء کمک می‌کند و عمدتاً آنتی‌اکسیدانی است که بالقوه باعث پاکسازی رادیکال‌های آزاد می‌گردد. خاصیت آنتی‌اکسیدانی CoQ10 حدود ۵۰ برابر بیشتر از ویتامین E است و در نتیجه از آسیب اکسیداتیو و پراکسیداسیون چربی‌های غشاء و همچنین آسیب‌های ژنوم در سلول جلوگیری می‌کند (۷).

#### مواد و روش‌ها

در این تحقیق از موش‌های سوری نر با محدوده وزنی ۳۵-۳۰ گرم استفاده شد. شرایط نگهداری حیوانات از نظر دما، رطوبت، نور، تغذیه و سایر عوامل زیستی تحت کنترل بود. دمای محیط  $22 \pm 2$  درجه‌ی سانتی-گراد و رطوبت نسبی ۲۵ تا ۳۰ درصد بود. موش‌ها در یک دوره تناوب ۱۲ ساعت تاریکی و ۱۲ ساعت روشنایی نگهداری می‌شدند و غذا و آب به مقدار نیاز و آزادانه در اختیار آنها قرار داشت. جهت رعایت اصول اخلاق پژوهشی حیوانات در شرایط استاندارد نگهداری و درخصوص آنها دستورات کمیته اخلاقی رعایت شد. ۴۰ سر موش در ۵ گروه شامل گروه کنترل، سه گروه دریافت‌کننده دوزهای مختلف Q10، یک گروه ماده برای بررسی رفتارهای جنسی مورد بررسی قرار گرفت. ابتدا سه گروه موش‌های نر بالغ به مدت دو هفته با دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوآنزیم Q10 تیمار شدند. در هر گروه ۸ تا ۱۰ سر موش قرار داشتند. در این مدت گروه کنترل فقط با آب به صورت گاوآژ تیمار شدند. پس از تهیه مواد لازم، موش‌های نر بالغ با عصاره‌های مذکور به صورت

ناچیز آنتی‌اکسیدان‌های سیتوپلاسمی، در برابر آسیب‌های اکسیداتیو بسیار حساس هستند (۲۳).

در واقع اکسید شدن اسیدهای چرب غشاء منجر به از دست رفتن سیالیت غشاء و کاهش فعالیت آنزیم و کانال‌های یونی اسپرم خواهد شد. استرس اکسیداتیو سبب افزایش شکستگی در رشته‌های DNA می‌شود (۱۶).

شواهد محکمی وجود دارد که قطعه قطعه شدن DNA که به طور شایع در اسپرماتوزوای افراد نابارور مشاهده می‌شود به خاطر غلظت بالای ROS می‌باشد. بین شرایط استرس اکسیداتیو در مایع منی و نقص عملکرد اسپرماتوزوای رابطه وجود دارد. مطالعات گذشته نشان می‌دهد که افزایش رادیکال‌های آزاد و تولید استرس اکسیداتیو، باعث کاهش پتانسیل غشاء میتوکندری و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها در بافت بیضه شده و بر این بافت اثر تخریبی می‌گذارد (۱۰).

مطالعات Cao و همکاران نشان داد که با افزایش استرس اکسیداتیو، سطح آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی مهم در سلول‌های لیدینگ کاهش می‌یابد و باعث کاهش سنتز و ترشح تستوسترون می‌شود و عامل موثری جهت اختلال در اسپرمیوزن و به تبع آن کاهش معنی‌دار در تعداد اسپرم‌های اپیدیدیم می‌باشد (۶).

شیوه‌های زندگی، رژیم غذایی نامناسب، قرار گرفتن در معرض گرما، آلودگی و سموم (فلزات سنگین) همگی در ارتباط با استرس اکسیداتیو هستند (۲۷).

کوآنزیم Q10 (CoQ10) یک ترکیب بنزوکینون محلول در چربی آندروژن است که به طور طبیعی در بیش‌تر بافت‌های بدن یافت می‌شود و همچنین می‌توان آن را از منابع غذایی نیز بدست آورد و از مهم‌ترین مواد مورد نیاز جهت سلامت و حیات سلول‌ها است که جهت تولید انرژی داخل سلولی ضروری است. این ترکیب در داخل بدن به طور طبیعی سنتز شده ولی



کننده چرخان استفاده گردید. سپس آنچه که پس از تبخیر آب باقی ماند جدا و پودر شد.

**تست رفتار جنسی:** در این تحقیق جهت بررسی رفتار جنسی نرها، ماده‌های پذیرا سه روز متوالی قبل از بررسی رفتارهای جنسی، با استروژن و ۶ ساعت قبل از تست با پروژسترون تیمار شدند. به این صورت که موش ماده در قفس موش نر قرار داده شده و به مدت ۳۰ دقیقه رفتارهای بو کشیدن موش نر، دنبال کردن موش ماده توسط موش نر، تلاش موش نر برای جفت‌گیری و انجام عمل جفت‌گیری به کمک دوربین برای هر موش به طور جداگانه ثبت شد. برای هر رفتار، تاخیر در شروع رفتار و تعداد رفتار اندازه‌گیری شد.

**تست اضطراب:** این تست باید در آرامش کامل انجام گیرد. برای بررسی سطح اضطراب از دستگاه (EPM) Elevated Plas-maz استفاده شد. این دستگاه از دو بازوی بسته و دو بازوی باز تشکیل شده که در ارتفاع ۳۰ سانتی‌متری از کف زمین قرار دارند. اتاق تست از لحاظ صدا، دما، نور، اشیا کاملاً یکنواخت بود و این آزمایش در سکوت کامل انجام گرفت. در زمان انجام تست، موش‌ها در ابتدای یکی بازوهای باز قرار داده شدند. داده‌های رفتاری به وسیله یک دوربین که در بالای سر موش نصب شده بود ضبط گردید. سپس در هر جانور به مدت ۵ دقیقه پارامترهای زیر اندازه گرفته شد:

- مدت زمانی که حیوان در بازوی باز باقی می‌ماند.
  - مدت زمانی که حیوان در بازوی بسته باقی می‌ماند.
  - دفعاتی که حیوان وارد بازوی باز می‌شد.
  - دفعاتی که حیوان وارد بازوی بسته می‌شد.
- منظور از ورود به بازوی باز یا بسته زمانی بود که هر چهار پای حیوان وارد آن بازو می‌شد. به منظور تجزیه و تحلیل فعالیت بازوی باز، برای هر موش درصد

گواژ تیمار شدند (دستگاه گواژ دارای لوله‌ی باریکی است که مستقیماً از راه دهان وارد معده موش می‌گردد). پس از پایان دوره تیمار، رفتارهای جنسی در موش‌های گروه کنترل و گروه‌های تیمار شده به وسیله تست رفتار جنسی ارزیابی شد. سپس سطوح اضطراب و افسردگی در گروه کنترل و گروه‌های تیمار شده با دوزهای موثره کوآنزیم Q10 (سه دوز) به ترتیب به وسیله دستگاه (EPM) و تست شنای اجباری ارزیابی شد. موش‌های ماده‌ی پذیرا نیز سه روز قبل از تست (جهت بررسی رفتار جنسی نرها) با استروژن و پروژسترون تیمار شدند. سپس اثرات تیمار مورد نظر در بخش‌های فیزیولوژیکی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. در بررسی‌های فیزیولوژیک حضور و عدم حضور دوزهای کوآنزیم Q10 بر رفتارهای جنسی، اضطراب و افسردگی، مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت.

**گروه‌های آزمایشی:** شامل گروه‌های زیر بودند:

**گروه کنترل:** گروه کنترل به مدت دو هفته با آب تیمار و سپس رفتارهای جنسی، سطح اضطراب و افسردگی در آن‌ها اندازه‌گیری شد.

**گروه‌های تیمار شده:** سه گروه تیماری جداگانه به مدت دو هفته با دوزهای (۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰) کوآنزیم Q10 تیمار شدند و رفتارهای جنسی، سطح اضطراب و افسردگی آن‌ها اندازه‌گیری شد.

**عصاره گیری:** به منظور عصاره‌گیری گیاه جنسینگ، ریشه گیاه را خشک کرده و ریشه‌ها توسط آسیاب برقی خرد شدند و به مدت ۴۸ ساعت در الکل ۷۰ درصد قرار گرفتند تا ماده محلول در الکل استخراج شود. سپس به کمک کاغذ صافی، محلول فیلتر شد. ماده محلول در الکل از کاغذ صافی عبور کرد و در پایین قرار گرفت و تفاله گیاه بالا باقی ماند. محلول به ظرف در باز منتقل شد و همچنین از دستگاه تبخیر

و قطر ۱۲ سانتی‌متر را از آب ۲۵ درجه پر نموده و موش‌های مورد آزمایش پس از کسب درمان‌های لازم از ارتفاع ۲۵ سانتی‌متری به ملایمت درون آب قرار داده شده و رفتار حیوان به مدت ۵ دقیقه ثبت می‌شود. در این شرایط حیوان برای نجات خود و یا حفظ پایداری خود در آب شنا می‌کند که به طور قراردادی به آن بی‌حرکت شدن می‌گویند. هرچه موش‌ها افسرده‌تر باشند زودتر دست از شنا برمی‌دارند. برای اندازه‌گیری زمان بی‌حرکتی، مدت زمان بی‌حرکتی حیوان در یک محدوده زمانی مشخص توسط کرونومتر ثبت می‌شود. در این حالت افزایش زمان بی‌حرکتی را معادل افسردگی و کاهش آن را به عنوان اثربخشی درمان ضد افسردگی ارزیابی می‌شود. برای آنالیز این تست کل زمان شنای هر موش یعنی ۳۰۰ ثانیه را منهای زمان بی‌حرکتی می‌کنیم که این عدد را به عنوان شنای فعال می‌شناسیم.

**تجزیه و تحلیل داده‌ها:** تمام داده‌ها از نظر آماری با استفاده از نرم افزار SPSS، آنالیز واریانس (ANOVA) بررسی شدند. نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای معیار ارائه خواهد شد. معیار استنتاج آماری  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد. برای رسم نمودارها از نرم افزار Graphpad استفاده شد.

### نتایج

**ارزیابی دوزهای مختلف کوآنزیم Q10 بر رفتارهای تولیدمثلی موش سوری نر:** نتایج به دست آمده نشان داد که دوزهای ۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی‌گرم برکیلوگرم کوآنزیم Q10 بر رفتارهای جنسی شامل بوکشیدن (نمودار ۱- A)، دنبال کردن (نمودار ۱- B)، تلاش برای جفت‌گیری (نمودار ۱- C) و جفت‌گیری (نمودار ۱- D) تاثیر معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل نداشته است ( $p \geq 0.05$ ).

زمان گذرانده شده در بازوی باز و درصد دفعات ورود به بازوی باز حساب شد. همچنین میزان فعالیت حرکتی موش‌ها که معادل تعداد دفعات ورود به بازوهای مختلف بود، نیز محاسبه گردید. برای اندازه‌گیری میزان فعالیت حرکتی موش‌ها تعداد دفعات ورود به بازوی باز را با تعداد دفعات ورود به بازوی بسته باهم جمع می‌کردیم و با عنوان فعالیت حرکتی موش ثبت می‌کردیم. افزایش حضور جانور در بازوی باز به عنوان معیاری برای کاهش اضطراب و کاهش حضور آن به عنوان افزایش اضطراب در نظر گرفته شد. برای سنجش میزان اضطراب، حیوان در ابتدای یکی از بازوهای باز قرار داده شد و به کمک دوربینی که در سقف نصب شده بود به مدت ۵ دقیقه پارامترهای تعداد دفعات ورود به بازوی باز، تعداد دفعات ورود به بازوی بسته، درصد زمان گذرانده شده در بازوی بازو نیز درصد زمان گذرانده شده در بازوی بسته اندازه‌گیری شد. افزایش حضور جانور در بازوی باز به عنوان معیاری برای کاهش اضطراب و کاهش حضور جانور در بازوی باز به عنوان افزایش اضطراب در نظر گرفته می‌شود. برای هر موش مجموع تعداد دفعات ورود به بازوی باز و بسته به عنوان لوکوموتور در نظر گرفته می‌شود.

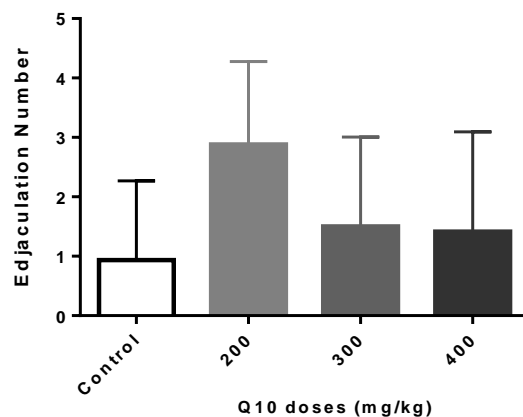
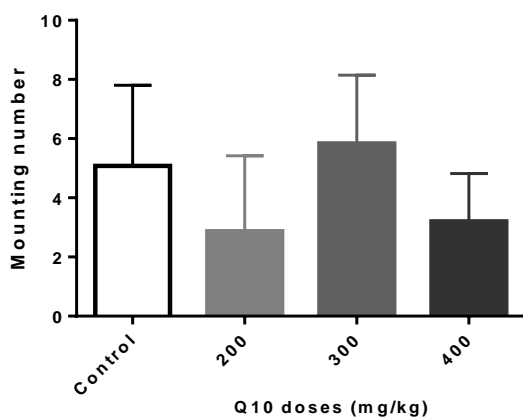
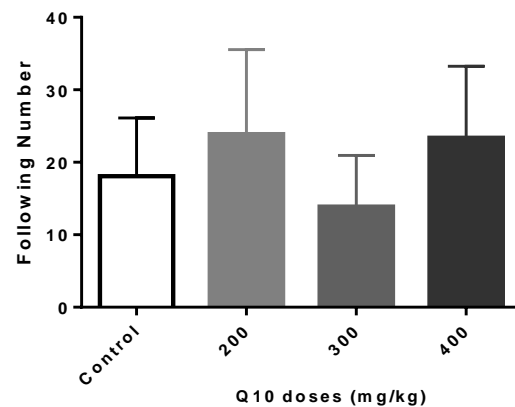
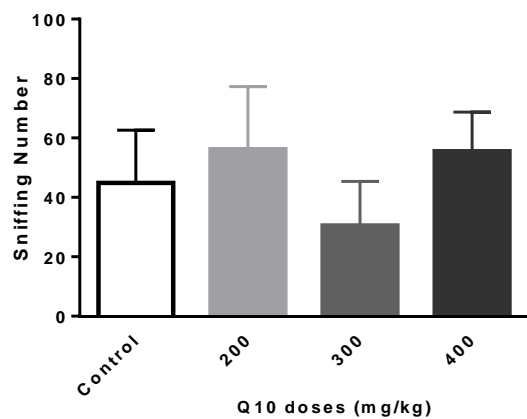
**تست شنای اجباری:** برای سنجش افسردگی موش‌ها از تست شنای اجباری استفاده شد. این تست یکی از معتبرترین تست‌های حیوانی برای بررسی افسردگی است. بر اساس نظریه‌ی درماندگی آموخته شده مارتین سلینگمن در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار بگیرد و راه گریزی از آن نداشته باشد رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را از دست می‌دهد و تحرک و فعالیت خود را متوقف و درمانده و بی-حرکت می‌شود. شیوه‌ی کار به این صورت است که ۱۵ سانتی‌متر از طرف شیشه‌ای به ارتفاع ۲۵ سانتی‌متر



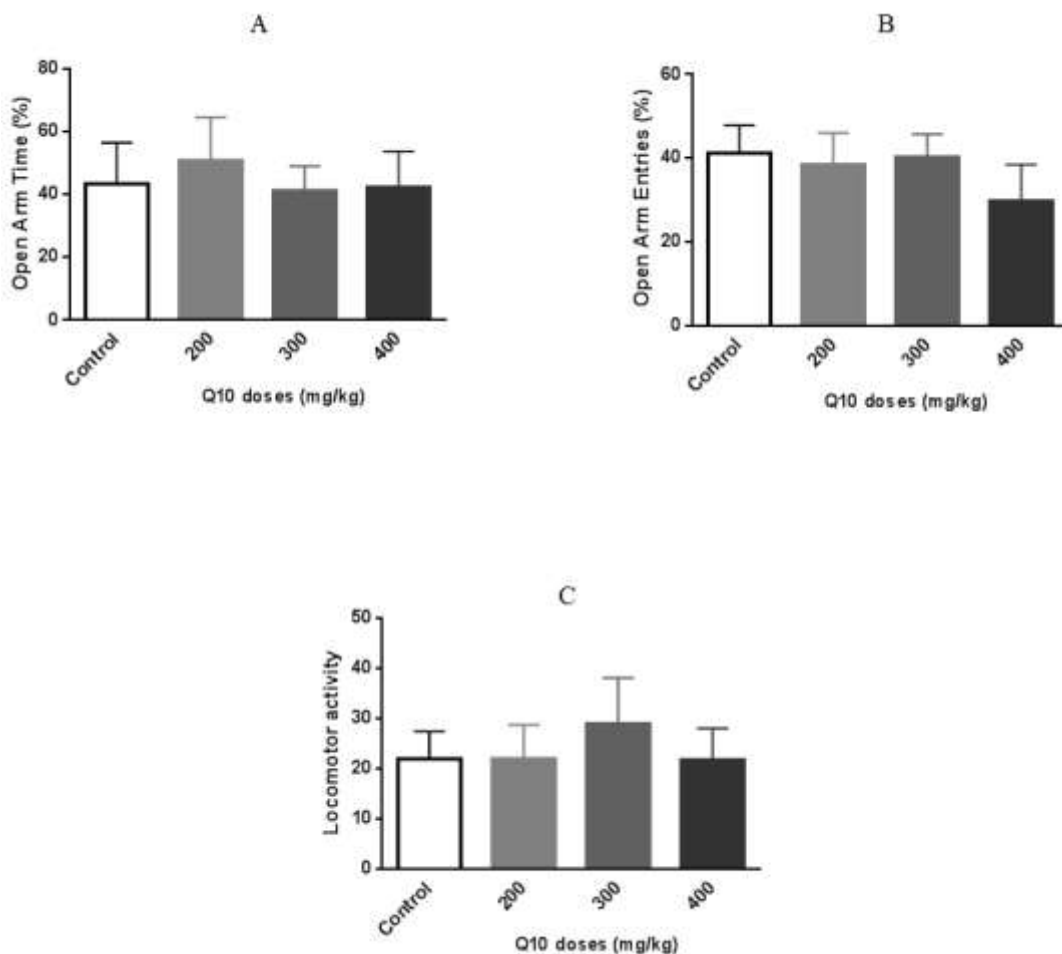
مختلف کوآنزیم Q10 (۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نداشته است ( $p \geq 0/05$ ). همچنین زمان بی حرکتی (نمودار ۳-B) در حیوانات دریافت کننده دوزهای مختلف کوآنزیم Q10 نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نداشته است ( $p \geq 0/05$ ). با توجه به نمودار ۲ داده های ماز بعلاوه مرتفع نشان داد که میزان فعالیت حرکتی (نمودار ۳-C) در گروه های دریافت کننده دوزهای مختلف کوآنزیم Q10 (۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نداشته است ( $p \geq 0/05$ ).

ارزیابی دوزهای مختلف کوآنزیم Q10 بر رفتار شبه اضطرابی در موش سوری نر: نتایج این مطالعه داد که در آزمون ماز بعلاوه مرتفع، درصد زمان سپری شده در بازوی باز (نمودار ۲-A) و درصد دفعات ورود به بازوی باز (نمودار ۲-B) در گروه های دریافت کننده دوزهای مختلف Q10 (۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰) نسبت به گروه کنترل تغییر معنی داری نداشته است ( $p \geq 0/05$ ).

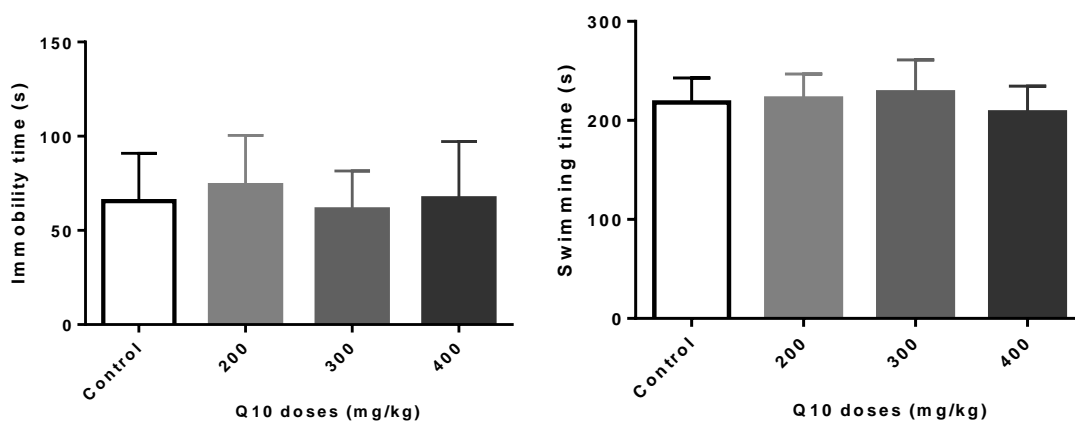
ارزیابی دوزهای مختلف کوآنزیم Q10 بر میزان افسردگی موش سوری نر: همانطور که در نمودار ۳ قابل مشاهده است، در تست شنای اجباری زمان شنا (نمودار ۳-A) در حیوانات دریافت کننده دوزهای



نمودار ۱- ارزیابی رفتارهای جنسی در گروه های دریافت کننده دوزهای مختلف (۲۰۰، ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کوآنزیم Q10 در موش سوری نر. (A): بوکشیدن، (B): دنبال کردن، (C): تلاش برای جفت گیری، (D): جفت گیری (n=8).



نمودار ۲- ارزیابی رفتار شبه اضطرابی در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف کوآنزیم Q10 در موش سوری نر. (A): درصد زمان سپری شده در بازوی باز در حیوانات دریافت‌کننده کوآنزیم Q10، (B): درصد تعداد ورود به بازوی باز، (C): ارزیابی فعالیت حرکتی در حیوانات دریافت‌کننده کوآنزیم Q10.



نمودار ۳- ارزیابی میزان افسردگی در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای مختلف کوآنزیم Q10 در موش سوری نر. (A): زمان شنا، (B): زمان بی‌حرکتی در تست شنا اجباری در حیوانات دریافت‌کننده کوآنزیم Q10



## بحث

کوآنزیم Q10 آنتی‌اکسیدانی است که بالقوه باعث پاکسازی رادیکال‌های آزاد می‌گردد. خاصیت آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 حدود ۵۰ برابر بیشتر از ویتامین E است و در نتیجه از آسیب اکسیداتیو و پراکسیداسیون چربی‌های غشاء و همچنین آسیب‌های ژنوم در سلول جلوگیری می‌کند (۲۷).

مطالعات Beal و همکارانش نشان می‌دهد که تیمار روزانه رت‌ها با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم کوآنزیم Q10 با وجود اینکه باعث افزایش کلی سطح این کوآنزیم در مغز جانور نمی‌شود ولی باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در مغز شده و اثرات محافظتی برای نورون‌ها در بیمارهای عصبی تحلیل برنده اعصاب دارد (۲۵).

در مطالعه‌ای بر روی ۶۰ مرد نابارور در دو گروه درمان (مصرف روزانه ۲۰۰ میلی‌گرم کوآنزیم Q10 به مدت سه ماه) و گروه شاهد قرار گرفتند. نتایج نشان داد که افزایش سطح کوآنزیم Q10 باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی علیه واکنش استرس اکسیداتیو شده و کیفیت اسپرم را تا حد زیادی بهبود می‌بخشد (۱).

در مطالعه دیگری درخصوص اثر کوآنزیم Q10 بر روی پروستات، ۵۴ مرد شرکت داشتند که به طور تصادفی در دو گروه درمان (دریافت روزانه کوآنزیم Q10) و شاهد تقسیم شدند و به مدت ۱۲ هفته تحت مطالعه قرار گرفتند. مطالعات نشان داد که مصرف روزانه کوآنزیم Q10 از طریق کاهش سطح PSA (آنتی‌ژن اختصاصی پروستات) به میزان ۳۰ درصد، با کاهش خطر سرطان پروستات مرتبط است (۲۷).

تحقیقات قبلی دانشمندان نشان می‌دهد که تیمار روزانه رت‌ها با کوآنزیم Q10 با وجود این که باعث افزایش کلی سطح این کوآنزیم در مغز جانور نمی‌شود ولی باعث افزایش فعالیت آنتی‌اکسیدانی در مغز جانور

اختلالات عملکرد جنسی و ناباروری از معضلات جدی در جوامع در حال توسعه و توسعه یافته امروزی می‌باشند به نحوی که سلامت روانی و روحی خانواده را به شدت تحت تأثیر قرار می‌دهد. ناباروری یکی از مهمترین بحران‌های دوران زندگی است که منجر به بروز مشکلات روانی و تجربیات استرس‌زای جدی برای افراد می‌شود و باعث کاهش صمیمیت و ترس از پایان رابطه زناشویی و درماندگی و باعث اختلال در کیفیت زندگی زناشویی و دلزدگی زناشویی زوجین می‌شود. ناباروری زندگی زوج‌ها را با یک سلسله فعالیت‌های پر زحمت درمانی، مشکلات مربوط به تمایل جنسی و روابط زناشویی، اختلال در کیفیت زندگی، کاهش صمیمیت زوجین، احساس گناه، ناامیدی، افسردگی، کاهش احساس عزت نفس و رضایت زوجین می‌شود مطالعات نشان می‌دهد که امروزه میزان ناباروری در کشور رو به افزایش است همچنین محققان ارتباط قوی بین ناباروری و طلاق پیدا کرده‌اند (۱۹).

افزایش رادیکال‌های آزاد می‌تواند باعث تخریب اسیدهای چرب غیراشباع شود که در غشاء سلول به کار رفته است بنابراین با توجه به عوارض سوء رادیکال‌های آزاد، حضور ترکیبات آنتی‌اکسیدانی ضروری به نظر می‌رسد (۲۲).

مطالعات Cao و همکاران نشان داد که با افزایش استرس اکسیداتیو، سطح آنتی‌اکسیدان‌های آنزیمی و غیرآنزیمی مهم در سلول‌های لیدینگ کاهش می‌یابد و باعث کاهش سنتز و ترشح تستوسترون می‌شود و عامل موثری جهت اختلال در اسپرمیوژنز و به تبع آن کاهش معنی دار در تعداد اسپرم‌های اپیدیدیم می‌باشد شیوه‌های زندگی، رژیم غذایی نامناسب، قرار گرفتن در معرض گرما، آلودگی و سموم (فلزات سنگین) همگی در ارتباط با استرس اکسیداتیو هستند (۶).



سلولی به واسطه نقش آنتی‌اکسیدانی ایفاء کند. یافته‌های حاصل از این مطالعه نشان دادند که تجویز کوآنزیم Q10 به تنهایی اثر معنی‌داری بر رفتارهای جنسی موش نر نداشته است (۲).

برخلاف نتایج ما سایر مطالعات بیان‌کننده اثرات مثبت این کوآنزیم بر هورمون‌های جنسی بوده‌اند که ممکن است به علت تغییر شرایط نگهداری حیوان و آزمایش و نیز تفاوت در دوز مورد استفاده باشد. قنبرزاده و همکاران در سال ۲۰۱۴ نشان دادند افزایش سطح کوآنزیم Q10 باعث کاهش سطح رادیکال‌های آزاد و افزایش سطح هورمون‌های جنسی و بهبود اسپرمتوزن در موش‌هایی می‌شود که تحت تیمار با ایزوپروترونول بودند (۹).

لافونته و همکاران در سال ۲۰۱۳ نشان دادند مصرف کوآنزیم Q10 باعث بهبود در فاکتورهای تولیدمثلی و همچنین تعداد و حرکت اسپرم‌ها می‌شود (۱۵).

این تفاوت‌ها ممکن است ناشی از تفاوت در دوز مورد استفاده کوآنزیم Q10 و همچنین تفاوت در شرایط نگهداری حیوانات در این مطالعات بوده باشد. در مطالعه حاضر جهت ارزیابی رفتارهای شبه اضطرابی در حیوان از تست ماز بعلاوه مرتفع استفاده شد. نتایج این مطالعه نشان داد که کوآنزیم Q10 اثر معنی‌داری بر رفتارهای شبه اضطرابی حیوان در تست ماز بعلاوه مرتفع تأثیری نداشته است. در آزمون ماز بعلاوه مرتفع، افزایش ورود به بازوهای باز و افزایش مدت زمان سپری شده در بازوی باز شاخص کاهش اضطراب در موش تلقی می‌شود. همچنین قضاوت در مورد اختلاف معنی‌دار سطح اضطراب به این صورت در نظر گرفته می‌شود که اگر همزمان هر دو شاخص (ورود به بازوی باز و مدت سپری شده در آنها) در یک راستا کاهش و یا افزایش یابد و حداقل یکی از آنها تفاوت معنی‌داری با گروه کنترل داشته

شده و اثرات محافظتی برای نوروها در بیماری‌های عصبی تحلیل برنده اعصاب دارد (۵).

احمدوند و همکاران (۲۰۱۳) نشان دادند که CoQ10 بطور معنی‌داری باعث توقف پراکسیداسیون لیپیدی، ترمیم مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همچون سوپراکسید دیسموتاز، گلووتاتیون پراکسیداز و کاتالاز می‌گردد (۲).

لذا CoQ10 به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی، می‌تواند نقش موثری در کاهش آسیب سلولی به واسطه‌ی نقش آنتی‌اکسیدانی ایفاء کند. همچنین ثابت شده مصرف کوآنزیم Q10 باعث بهبود فاکتورهای تولیدمثلی مانند تعداد و حرکت اسپرم‌ها می‌شود (۱۹).

مطالعات پالمیرا و همکارانش در سال ۲۰۰۱ نشان داد که کوآنزیم Q میتوکندریایی می‌تواند باعث افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی بیضه و کاهش آسیب‌های اکسیداتیو در رت‌های دیابتی گردد (۲۱).

Juan و همکاران در سال ۲۰۰۹ گزارش دادند که کوآنزیم Q10 باعث کاهش ایسکمی و آپوپتوز و آسیب‌های عصبی در مثانه خرگوش می‌شود. کوآنزیم Q10 به عنوان یک آنتی‌اکسیدان غیرآنزیمی وابسته به لیپوپروتئین‌های با وزن کم (LDL) باعث بازچرخش ویتامین E و ممانعت از فعالیت پراکسیدانی آن می‌شود. دیده شده که تجویز ۶۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم از کوآنزیم Q10 میزان باروری را در تزریق داخل سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) در مردان نابارور نورمواسپرمی بهبود می‌بخشد (۱۳).

طی تحقیقی که توسط احمدوند و همکاران (۲۰۱۳) انجام شد، گزارش شد که CoQ10 به طور معنی‌داری باعث توقف پراکسیداسیون لیپیدی، ترمیم مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، افزایش آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی همچون سوپراکسید دیسموتاز، گلووتاتیون پراکسیداز و کاتالاز می‌گردد. لذا کوآنزیم Q10 به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی، می‌تواند نقش موثری در کاهش آسیب



رادیکال‌های آزاد و ROSها مانع از فعال‌سازی NF-KB شده و در نتیجه منجر به مهار تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی می‌شود. مکانیسم احتمالی دوم از طریق سرکوب بیان ژن TNF-alpha و در نتیجه عدم افزایش آن مطرح می‌شود (۵).

#### نتیجه‌گیری

در این تحقیق مشخص شد که کوآنزیم Q10 تاثیری بر رفتارهای جنسی، سطح اضطراب و میزان افسردگی موش‌های سوری نر ندارد. با توجه به اثرات قوی آنتی‌اکسیدانی کوآنزیم Q10 و نتایج قبلی محققان مبنی بر حذف رادیکال‌های آزاد، بهبود فاکتورهای تولیدمثلی مانند تعداد و حرکت اسپرم‌ها، بهبود اسپرماتوزن و افزایش سطح هورمون‌های جنسی توسط این کوآنزیم، شاید اگر مدت زمان دوره‌ی تیمار موش‌ها با دوزهای کوآنزیم Q10 را بیشتر می‌کردیم یا شرایط نگهداری حیوانات تغییر می‌کرد و یا از دوزهای دیگری از کوآنزیم Q10 استفاده می‌کردیم نتایج فرق می‌کرد و مثبت می‌شد.

#### منابع

1. Agarwal A., Virk G., Ong C., Plessis S., 2014. Effect of oxidative stress on male reproduction. *The World Journal of Men's Health*, 32(1): 1-17.
2. Ahmadvand H., Mabuchi H., Kobayahi J., Kawashiri M., 2013. Effects of Coenzyme Q10 on LDL oxidation in vitro. *Acta Mdica Iranica*, 51(1): 12-18.
3. Alkhedaide A., Sbray A., Abdel-ghafar T., Soliman M., Attai H., 2016. Protective effect of grape seed extract against cadmium-induced testicular dysfunction. *Molecular Medicine Reports*, 13(4): 3109-3110.
4. Aly N.H., 2012. Reno-Protective Efficiency of Coenzyme Q10 on Adriamycin-Induced Nephrotoxicity in

باشد، به عنوان تغییر معنی‌دار سطح اضطراب تلقی می‌شود.

مطالعه ما نشان داد که تجویز کوآنزیم Q10 تاثیری بر درصد زمان سپری شده در بازوی باز و همچنین درصد تعداد ورود حیوان به بازوی باز نسبت به گروه کنترل تغییر نداشته است بنابراین در کاهش اضطراب حیوان بدون تاثیر بوده است.

بر اساس مطالعات صورت گرفته توسط Kaplan و همکاران، در صورتی که حیوان در معرض استرس مداوم قرار گیرد و راه‌گریزی از آن نداشته باشد، رفته رفته امید به گریز از این شرایط را از دست داده و تحرک و فعالیت خود را متوقف می‌کند و درمانده و بی‌حرکت می‌گردد (۱۴).

یافته‌های مطالعه ما نشان داد که کوآنزیم Q10 به تنهایی اثر معنی‌داری بر افسردگی حیوان در آزمون شنای اجباری نداشته است. لازم به ذکر است که آزمون شنای اجباری از مدل‌های رایج جهت ارزیابی اثرات ضدافسردگی ترکیبات شیمیایی و گیاهی مختلف در جوندگان (مانند موش سوری) است. این روش به تاثیر داروهای ضد افسردگی حساس است.

بر اساس این مطالعات و نتایج مطالعه ما، کوآنزیم Q10 تاثیری در تلاش حیوان برای گریز از غرق شدن نداشته است و بیانگر عدم تاثیر آن در بهبود افسردگی حیوان بوده است. برای کوآنزیم کیوتن به عنوان یک آنتی‌اکسیدان که نقش ضدالتهابی ایفاء می‌کند دو مکانیسم تا کنون تعریف شده است: مکانیسم اول آن است که از طریق بیان ژن فاکتور هسته‌ای (NF-KB) منجر به کاهش التهاب می‌گردد. NF-KB ترکیبی پروتئینی است که در رونویسی DNA و تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی به ویژه TNF-alpha و IL-6 نقش دارد. این فاکتور در برخورد با ROSها فعال شده و منجر به بیان سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مذکور می‌گردد. کوآنزیم Q10 با به دام انداختن

- apoptosis and nerve injury in rabbit urinary bladder. *Neurology and Urodynamics*, 28 (4): 339-342.
14. Kaplan H.I., Sadock B.J., 1988. Synopsis of psychiatry: Behavioral sciences clinical psychiatry. Williams and Wilkins Co.
  15. Lafuente R., González-Comadrán M., Sola I., Lopez G., Brassesco M., Carreras R., Checa M.A. 2013. Coenzyme Q10 and male infertility: a meta-analysis. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 30(9): 1147-1156.
  16. Lenaz G. 2012. Mitochondria and reactive oxygen species. Which role in physiology and pathology? *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 942: 93-136.
  17. Liu X., Lin X., Mi Y., Li J., Zhang C., 2018. Grape seed proanthocyanidin extract prevents ovarian aging by inhibiting oxidative stress in the hens. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 9390810: 1-16.
  18. Makker K., Agarwal A., Sharma R., 2009. Oxidative stress and male infertility. *Indian Journal of Medical Research*, 129(4): 357-367.
  19. Marnie P., Pretorius E. and Michael S.P. 2013. Primary and secondary coenzyme Q10 deficiency: the role of therapeutic supplementation. *Nutrition Reviews*, 71.3: 180-188.
  20. Mruk D.D., Cheng C.Y. 2004. Sertoli-Sertoli and Sertoli-germ cell interactions and their significance in germ cell movement in the seminiferous epithelium during spermatogenesis. *Endocrine Reviews*, 25(5): 747-806.
  21. Palmeira, C.M., Santos D.L., Seica R., Moreno A.J., Santos M.S. 2001. Enhanced mitochondrial testicular antioxidant capacity in Goto-Kakizaki diabetic rats: role of coenzyme Q. *American Journal of Physiology and Cell Physiology*, 281(3): C1023-C1028.
  - Rats. *Journal of Applied Sciences Research*, 8(1): 589-597.
  5. Beal M.F., R.T. 1997. Matthews, Coenzyme Q10 in the central nervous system and its potential usefulness in the treatment of neurodegenerative diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, 18: 169-179.
  6. Cao L., Leers-Sucheta S. and Azhar S., 2004. Aging alters the functional expression of enzymatic and non-enzymatic anti-oxidant defense systems in testicular rat Leydig cells. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 88(1): 61-67.
  7. Crane F.L. 2001. Biochemical functions of coenzyme Q10. *Journal of the American College of Nutrition*, 20.6: 591-598.
  8. Fanaei H., Keshtgar S., Bahmanpour S., Ghannadi A., Kazeroni M., 2011. Beneficial effects of alpha-tocopherol against intracellular calcium overload in human sperm. *Reproductive Sciences*, 18(10): 978-982.
  9. Ghanbarzadeh S., Grajani A., Ziaee M., Khorrami A. 2014. Effects of L-carnitine and coenzyme q10 on impaired spermatogenesis caused by isoproterenol in male rats. *Drug Research*, 64(09): 449-453.
  10. Gong Y., Han X.D. 2006. Nonylphenol-induced oxidative stress and cytotoxicity in testicular Sertoli cells. *Reproductive Toxicology*, 22(4): 623-630.
  11. Guyton A. and Hall G., 2011. Textbook of medical Physiology. 12th ed. by Sanders.
  12. Henkel R., Maab G., Bodker R.H., Scheibelhut C., Stalf T., Mehnert C., Schuppe H.C., Jung A., Schill W.B., 2005. Sperm function and assisted reproduction technology. *Reproductive Medicine and Biology*, 4(1): 7-30.
  13. Juan Y.S., Chuang S.M., Mannikarottu A.S., Huang C.H., Li S., Schuler C.A., Levin R.M. 2009. Coenzyme Q10 diminishes ischemia-reperfusion induced



25. Shi J., Xue W., Zhao W.J., Li K.X., 2013. Pharmacokinetics and dopamine/acetylcholine releasing effects of ginsenoside Re in hippocampus and mPFC of freely moving rats. *Acta Pharmacologica Sinica*, 34: 214- 220.
26. Sies H. 2007. Total antioxidant capacity: appraisal of a concept. *The Journal of Nutrition*, 137(6): 1493-1495.
27. Wong E.W., Cheng C.Y. 2011. Impacts of environmental toxicants on male reproductive dysfunction. *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(5): 290-299.
22. Pelikánová T., Kohout M., Válek J., Base J., Stefka Z., 1991. Fatty acid composition of serum lipids and erythrocyte membranes in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic men. *Metabolism*, 40(2): 175-180.
23. Rao M.V., Sharma P.S. 2001. Protective effect of vitamin E against mercuric chloride reproductive toxicity in male mice. *Reproductive Toxicology*, 15(6): 705-712.
24. Rehman A., Jenner A., Halliwell B. 2000. Gas chromatography-mass spectrometry analysis of DNA: Optimization of protocols for isolation and analysis of DNA from human blood. *Methods in Enzymology*, 319: 401-417.