



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم: بيولوجيا الحيوان      Département : Biologie Animale

مذكرة التخرج للحصول على شهادة الماستر  
ميدان: علوم الطبيعة والحياة  
الفرع: علوم البيولوجيا  
التخصص: علم التسمم

عنوان البحث

تأثير الإجهاد التأكسدي الناجم عن بعض الأدوية على خصوبة الذكر

بتاريخ: 12 سبتمبر 2021

من إعداد: مراح أماني  
لكحل أمال  
بوبكري عبد المالك

لجنة المناقشة:

رئيسة اللجنة: عمراني أمال  
المشرف: زواغي يوسف  
الممتحنة: إهوال صافية  
(أستاذة - جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)  
(أستاذ محاضر قسم "A" - جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)  
(أستاذة محاضرة قسم "B" - جامعة الاخوة منتوري قسنطينة 1)

السنة الجامعية  
2021-2020

نتقدم أولاً بالشكر لله عز وجل الذي أنارنا بنعمة العلم وأمدنا القوة وألهمنا بالصبر وأعاننا على إنجاز هذا البحث وما توفيقه إلا بتوفيقه سبحانه وتعالى، نسألك اللهم أن تجعله في متناول كل الباحثين وطالبي العلم وأن تجعله في ميزان حسناتنا وصالح أعمالنا.

نتقدم بأسمى عبارات الشكر والإمتنان للأستاذ زواغي يوسف لقبوله الإشراف على هذا البحث، الذي لم يبخل علينا بنصائحه الثمينة وتوجيهاته البناءة ومساعدته لنا لإتمام هذه المذكرة والوصول بها الى مسارها المرجو، جزاه الله كل خير.

كما نتقدم بجزيل الشكر لأعضاء لجنة المناقشة على موافقتهم مناقشة هذا العمل:

- الأستاذة عمراني أمال لترأسها اللجنة وإثراء المذكرة بنصائحها الهادفة.
- الأستاذة إهوال صافية على قبولها مناقشة المذكرة وتزويدها بخبراتها العلمية وملاحظاتها القيمة بصفتها عضواً ممتحناً.

وأخيراً، نتوجه بجزيل الشكر والتقدير لكل من ساهم من قريب أو من بعيد في إنجاز هذا العمل سواء من الناحية العلمية أو المادية أو المعنوية.

# إهداء

أولاً لك الحمد ربي على كثير فضلك وجميل عطائك وجودك، الحمد لله الذي وفقنا لتتمين مسارنا الدراسي بهذه المذكرة ثمرة جهدنا ونجاحنا.

أهدي ثمرة جهدي إلى من ربنتي وعلمتني إلى من كان دعائها سر نجاجي إلى من الجنة تحت اقدامها، ذلك الحرف اللامتناهي من الحب والرقّة والحنان إلى من بحنانها ارتويت وبدفئها احتमित وبنورها اهتديت وبصبرها اقتديت التي لو أهديتها روعي لما ما وفيت إلى أعز ما أملك أمي الغالية جزاها الله خير الجزاء في الدارين.

إلى من شرفني بحمل اسمه إلى قدوتي ومثلي الأعلى وسندي وعزوتي في الحياة، إلى درعي الذي به احتमित وفي الحياة به اقتديت الذي شق لي بحر العلم والتعلم، إلى من احترقت شموعه ليضيء لنا درب نجاجي، إلى نبع العطاء ورمز العمل والصرامة أبي الغالي هذا العمل هو ثمرة تضحياتك التي قدمتها لتعليمي.

إلى ذلك الجبل الذي أسند عليه نفسي عند الشدائد الشريان الذي يوصل الدم إلى قلبي أخي سهيل.

إلى يدي اليمنى وضلعي ثابت الذي لا يميل نصف قلبي وقطعة من أمي أختي اية.

إلى نبض حياتي إلى البسمة البيضاء والشغب الجميل نور البيت أختي الصغيرة رتاج.

إلى من ساعدني في إكمال هذا البحث العلمي وكان معي خطوة بخطوة إلى من زرع في نفسي الأمل لأسير

إلى من بخبراته وقدراته العلمية استطعنا إتمام العمل والحصول على أفضل النتائج أستاذي زواغي.

مراح أماني

# إهداء

أحمد الله وأشكره على نعمه التي غمرني بها وبإذن الله تسنى لنا إنهاء عملنا فاللهم لك الحمد والشكر كما  
ينبغي لجلال وجهك وعظيم سلطانك وأدم نعمك علينا وأحفظها من الزوال امين.

إلى التي أسكنتني القلب قبل أن تحملني وسقتني الحب قبل أن ترضعني وأعطتني الرضي قبل أن تنشاني إلى  
من أنشأت في نفسي الصبر والإحسان إلى التي بفضل دعواتها بارك الله لي خطواتي إلى أمي الحبيبة الغالية  
أهدي ثمرة نجاحي وتخرجي.

إلى من حملني صغيرة وتحملني شابة وسأحمل جميله إلى آخر عمري إلى أبي الغالي أهدي رحيق جهدي.

إليك يا وردة عمري ونبض قلبي وأمل حياتي، إلى البسمة الخالدة في دفتر أيامي أختي امينة.

إلى أكثر من يحبها قلبي ويشتاق إلى رؤيتها أختي منال إلى إخوتي أحبتي: مهدي، مراد، حسام، حكيم،

صلاح، وليد، تميم، رتال، لين.

إلى معنى الصداقة الحقيقية: مريم، مايا، امينة.

إلى من تعب من أجلنا وسهر على مذكرتنا خطوة بخطوة استاذي زواغي.

# إهداء

الحمد لله والصلاة والسلام على الحبيب المصطفى أما بعد الحمد لله الذي بنعمته تتم الصالحات.

الحمد لله الذي وفقنا لإتمام هذه الخطوة من مسارنا الدراسي التي توجت بمذكرتنا هذه والتي تعتبر ثمرة

الجهد والنجاح والتي أهديتها

إلى الوالدين الكريمين حفظهما الله ورعاهما وأدامهما نورا لدربي.

إلى إخوتي وأخواتي الأعراء.

إلى كل العائلة الكريمة التي ساندتني كبيرها وصغيرها.

إلى كل من كان له ولو جزء صغير في نجاحي.

إلى أستاذي زواغي يوسف لقبوله الإشراف على هذا البحث الذي لن تكفي حروف هذه المذكرة إفاء حقه.

وأسأل الله أن يجعل هذا العمل موقفا ونبراسا لكل طالب علم.

## الفهرس

المختصرات

قائمة الأشكال

قائمة الجداول

1 ..... مقدمة

### الفصل I: الوظيفة التناسلية الذكر

3 ..... 1-البنية التشريحية للجهاز التكاثري الذكري

3 ..... 1-1-الخصيتان Testicules

5 ..... 1-1-1-الأنابيب المنوية Tubes séminifères

5 ..... 1-1-1-1-الخلايا الجرثومية Cellules germinales

6 ..... 1-1-1-1-خلايا سيرتولي Cellules de Sertoli

6 ..... 1-1-1-3-خلايا ليديج Cellules de Leydig

7 ..... 1-2-مسارات الحيوانات المنوية Voies spermatiques

7 ..... 1-2-1-مسارات الحيوانات المنوية داخل الخصية

7 ..... 1-1-2-1-الأنابيب المستقيمة Tubes droits

7 ..... 1-2-1-2-الشبكة الخصوية Rete testis

7 ..... 1-2-1-3-المخاريط الصادرة Cônes éférents

7 ..... 1-2-2-1-مسارات الحيوانات المنوية خارج الخصية

7 ..... 1-2-2-1-البربخ L'épididyme

8 ..... 1-2-2-2-القناة الصادرة Canal déférent

8 ..... 1-2-2-3-الحبل المنوي Cordon spermatique

8 ..... 1-2-2-4-قناة القذف Canal éjaculateur

8 ..... 1-2-2-5-الإحليل L'urètre

8 ..... 1-3-الغدد الملحقة Glandes annexes

8 ..... 1-3-1-الحوصلات المنوية Vésicules séminales

9 ..... 1-2-3-البروستات La prostate

9 ..... 1-3-3-الغدد البصلية الإحليلية Glandes bulbo-urétrales

10	.....Le scrotum	4-1
10	.....Le pénis	5-1
10	.....Spermatogénèse	2-تكوين الحيوانات المنوية
10	.....Phase de multiplication	2-1-مرحلة التكاثر
11	.....Phase d'accroissement	2-2-مرحلة النمو
11	.....Phase de maturation	2-3-مرحلة النضج
12	.....Spermiogénèse ou différenciation	2-4-مرحلة التخليق المنوي أو التمايز
13	.....Réorganisation nucléaire	2-4-1-إعادة التنظيم النووي
13	.....Formation de l'acrosome	2-4-2-تشكيل الجسيم الطرفي (الأكروزوم)
13	.....Formation de flagelle	2-4-3-تشكيل السوط
13	.....Formation du manchon mitochondrial	2-4-4-تشكيل كميمة ميتوكوندرية
14	.....Réduction de cytoplasme	2-4-5-إختزال السيتوبلازم
14	.....	3-مورفولوجية الحيوانات المنوية البشرية
14	.....La tête	3-1-الرأس
15	.....Le col	3-2-العنق
15	.....Le flagelle	3-3-السوط
16	.....	4-الخصائص الفيزيولوجية للحيوانات المنوية
16	.....Mobilité	4-1-الحركية
16	.....	4-2-إكتساب القدرة الإخصابية
16	.....Maturation dans l'épididyme	4-2-1-النضج في البربخ
17	.....Capacitation	4-2-1-1
17	.....	5-التنظيم الهرموني لتكوين الحيوانات المنوية
17	.....	5-1-مراقبة تحت السرير البصري للغدة النخامية
17	.....	5-2-مراقبة الغدة النخامية للخصية
18	.....	5-3-التأثير الرجعي للخصية على المعقد تحت السرير البصري-غدة نخامية
<b>الفصل II: العقم عند الذكر</b>		
20	.....	1-تعريف العقم
20	.....Types d'infertilité masculine	2-أنواع العقم عند الذكر
20	.....	2-1-الخلل في كمية السائل المنوي

20	2-2-الخلل في عدد الحيوانات المنوية .....
20	2-3-الخلل في جودة (نوعية) السائل المنوي .....
21	2-4-تشوهات في الرأس .....
21	2-5-تشوهات في القطعة المتوسطة .....
21	2-6-تشوهات في السوط ... ..
22	3-تشخيص العقم عند الذكر Diagnostic d'infertilité masculine .....
22	3-1-مخطط الحيوانات المنوية Spermogramme .....
23	3-2-تفسير مخطط الحيوانات المنوية .....
23	3-2-1-الحجم Le volume .....
23	3-2-2-درجة الحموضة PH .....
23	3-2-3-عدد الحيوانات المنوية Numération des spermatozoïdes .....
24	3-2-4-الحركية La mobilité .....
24	3-2-5-الحيوية La vitalité .....
24	3-2-6-الشكل La morphologie .....
25	4-أسباب العقم عند الذكر Causes d'infertilité masculine .....
26	4-1-أسباب ما قبل الخصية Causes pré-testiculaires .....
26	4-2-أسباب خصوية Causes testiculaires .....
26	4-2-1-أسباب كروموزومية Causes chromosomiques .....
27	4-2-2-آفات الخصية Lésions testiculaires .....
28	4-2-3-العقم المناعي أو المناعة الذاتية .....
28	4-2-4-الآفات المكتسبة Lésions acquises .....
28	4-3-أسباب ما بعد الخصية Causes post-testiculaires .....
29	4-3-1-أسباب مشوهة Causes malformatives .....
29	4-3-2-العوائق المكتسبة Obstructions acquises .....
29	4-4-أسباب أخرى Autres causes .....

### الفصل III: الإجهاد التأكسدي والعقم عند الذكر

34	1-الإجهاد التأكسدي Stresse oxidatif .....
34	1-1-الجنور الحرة Radicaux libres .....
34	1-1-1-أنواع الجنور الحرة Types des radicaux libres .....



- 36 .....Sources des radicaux libres الحرة 2-1-1-1
- 36 ..... Sources endogènes الداخلية 1-2-1-1
- 37 ..... Sources exogènes الخارجية 2-2-1-1
- 39 ..... دور الإجهاد التأكسدي في فيزيولوجيا وباتولوجيا العقم عند الذكر
- 40 ..... 1-2-الأدوار الفيزيولوجية لمشتقات الأوكسجين النشطة في خصوبة الذكر
- 40 ..... 1-1-2-القدرة على الإخصاب والنشاط المفرط ...
- 41 ..... Réaction acrosomique التفاعل اللاكروزومي 2-1-2
- 42 ..... Fusion spermatozoïde-ovocyte التحام البويضة والحيوان المنوي 3-1-2
- 42 ..... 2-2-الآثار الباتولوجية للمشتقات النشطة للأوكسجين على خصوبة الذكر ...
- 43 ..... Peroxydation des lipides الأكسدة الفوقية للبيدات 1-2-2
- 45 ..... 2-2-2-ADN تلف الحمض النووي
- 45 ..... 3-2-2-Apoptose موت الخلايا المبرمج
- 47 ..... 4-2-2-ضعف حركة الحيوانات المنوية ...

#### الفصل IV: الأدوية والعقم عند الذكور

- 50 ..... 1-الأدوية المضادة للسرطان ...
- 50 ..... 1-1-دوكسوروبيسين (DXO) Doxorubicine
- 51 ..... 2-1-سيكلوفوسفاميد (CP) Cyclophosphamide
- 52 ..... 2-مثبطات قنوات الكالسيوم
- 54 ..... 3-الأدوية المضادة للإلتهابات المعوية ...
- 55 ..... 4-أدوية المسالك البولية
- 56 ..... 5-أدوية القلب والأوعية الدموية
- 57 ..... 6-مضادات الإلتهاب
- 58 ..... 7-أدوية الجهاز العصبي ...
- 58 ..... 1-7-المورفين Morphine
- 58 ..... 2-7-مضادات الصرع Antiépileptiques
- 59 ..... 8-أدوية الجهاز التنفسي ...
- 60 ..... الخاتمة

الملخص

الملخص بالفرنسية

الملخص بالإنجليزية

قائمة المراجع

## المختصرات

<b>ABCD :</b>	Absence congénitale Bilatérale des Canaux Déférents
<b>ABP :</b>	Androgen Binding Proteine
<b>AC :</b>	Adénylate Cyclase
<b>ADN :</b>	Acide DésoxyriboNucléique
<b>ADP-ribose :</b>	Adénosine DiphosPhate-ribose
<b>AGPI :</b>	Acide Gras PolyInsaturé
<b>AIF :</b>	Apoptosis Indicing Factor
<b>AINS :</b>	Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiennes
<b>AMPc :</b>	Adénosine Monophosphate cyclique
<b>ATF6 :</b>	Activating Transcription Factor-6
<b>ATP :</b>	Adénosine TriphosPhate
<b>AZF :</b>	AZoospermia Factor
<b>BAX :</b>	Bcl-2 Associated X protein
<b>Bcl-2 :</b>	Lymphome à Cellules B
<b>CATSPER :</b>	Canal de calcium
<b>CDK :</b>	Cyklin-Dependent Kinase
<b>CFTR :</b>	Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator
<b>CP :</b>	CyclophosPhamide
<b>CYP450 :</b>	Cytochromes 450
<b>DAG :</b>	Diacylglycérol
<b>DAZ :</b>	Delete in Azoospermia
<b>DBCP :</b>	1,2-DiBromo-3-ChloroPropane
<b>DHA :</b>	Docosahexaénoïque
<b>DHT :</b>	DiHydroTestostérone
<b>DOX :</b>	Doxorubicine
<b>ECR :</b>	Exces de Cytoplasme Residuel
<b>ER :</b>	Endoplasmic Reticulum
<b>ERO :</b>	Espèces Réactives de L'oxygène
<b>FSH :</b>	Follicle Stimulating Hormone
<b>GABA :</b>	Gamma-AminoButyrique Acide
<b>GLUT :</b>	Glucose Transporteur
<b>GMPC :</b>	Guanosine Monophosphate Cyclique

<b>GnRH :</b>	Gonadotropin-Releasing Hormone
<b>GRP-78 :</b>	Glucose-Regulated Protein-78
<b>GTP :</b>	Guanosine Triphosphate
<b>G6PD :</b>	Glucose-6-Phosphate Déshydrogénase
<b>INSL3 :</b>	INSulin-Like 3
<b>IP3 :</b>	Inositol triPhosphate
<b>IRE1 :</b>	Inositol-Requirin Enzyme 1
<b>JNK :</b>	C-Jun-N-terminal Kinase
<b>LGR8 :</b>	Leucine-rich repeat-containing G-protein coupled Receptor 8
<b>LH :</b>	Hormone Lutéinisante
<b>MDA :</b>	3,4-MéthylèneDioxyAmphétamine
<b>MEK :</b>	Mitogen-activated protein kinase kinase
<b>NAPH :</b>	Nicotinamide Adénine dinucléotide Phosphate
<b>OMS :</b>	Organisation Mondiale de la Santé
<b>PARP :</b>	Poly-ADP-Ribose-Polymérase
<b>PDE5 :</b>	Phosphodiétrase5
<b>PERK :</b>	Protein kinase RNA-like Endoplasmic Reticulum Kinase
<b>PIP2 :</b>	Phosphatidylinositol 4,5bisphosphate
<b>PKA :</b>	Protéine Kinase A
<b>PH :</b>	Potentiel Hydrogène
<b>SHBG :</b>	Globuline liant les Hormones Sexuelles
<b>SOD :</b>	Sex-determining region Y
<b>SRY :</b>	Superoxyde Dismutase
<b>TABARS :</b>	Thiobarbituric Acid Reactive Substances
<b>TDF :</b>	Unfolded Protein Response
<b>UPR :</b>	Testis Determining Factor
<b>ZP :</b>	Zone Pellucide

## قائمة الأشكال

- شكل 1 : بنية الخصية عند الثدييات ..... 4
- شكل 2: تمثيل تخطيطي لجزء من مقطع عرضي لأنبوب منوي لخصية حيوان ثديي بالغ..... 5
- شكل 3: الغدد الملحقة في الجهاز التناسلي الذكري. .... 9
- شكل 4: مراحل تشكل الحيوانات المنوية..... 12
- شكل 5: مراحل تمايز الحيوانات المنوية..... 14
- شكل 6: بنية الحيوان المنوي البشري..... 16
- شكل 7: آلية التنظيم الهرموني لوظيفة التكاثر عند الذكر..... 19
- شكل 8: السمنة وضعف وظائف التكاثر عند الرجال..... 33
- شكل 9: أنواع الجذور الحرة..... 36
- شكل 10: مصادر الجذور الحرة..... 39
- شكل 11: دور الـ ERO في القدرة على الاخصاب وفرط نشاط الحيوانات المنوية..... 41
- شكل 12: دور الـ ERO في التفاعل الأكروزومي..... 42
- شكل 13: مراحل الأكسدة الفوقية للبيدات..... 45
- شكل 14: مراحل الـ Apoptose..... 47
- شكل 15: مختلف الأعمال الجزيئية للدوكسوروبيسين..... 51
- شكل 16: آلية إنتاج Cyclophosphamide المشتقات النشطة للأوكسجين..... 52
- شكل 17: آلية عمل نيفيديبين على تحريض الإجهاد التأكسدي..... 54
- شكل 18: تأثير الإجهاد التأكسدي الناتج عن sulfasalazine على الحيوان المنوي..... 55
- شكل 19: العلاقة بين الإجهاد التأكسدي الناجم عن Finastéride وموت الخلايا المبرمج..... 56
- شكل 20: آلية توليد الإجهاد التأكسدي الناجم عن Statins..... 57

## قائمة الجداول

جدول 1: التشوهات المورفولوجية في الحيوان المنوي ..... 22

جدول 2: القيم المرجعية لمخطط الحيوانات المنوية وفقا لمعايير الصحة العالمية..... 25

## مقدمة

الخصوبة هي القدرة الطبيعية للزوجين على إنتاج النسل. تتضمن الخصوبة الطبيعية للرجل تعاقب العديد من الظواهر الفيزيولوجية، بدءًا بتمايز الخصيتين أثناء الحياة الجنينية، البلوغ مع الإنتاج الهرموني للأندروجينات خاصة هرمون التستوستيرون، إنتاج الحيوانات المنوية، تكوين السائل المنوي ووجود عدد كاف من الحيوانات المنوية الوظيفية، نضج الحيوانات المنوية في الجهاز التناسلي الذكري والأنثوي، القدرة على التفاعل والاندماج مع البويضة. يمكن أن تظهر اضطرابات مختلفة في كل مرحلة من هذه المراحل وتكون مسؤولة عن العقم (Bousnane, 2018).

يُعرّف العقم بحسب منظمة الصحة العالمية (OMS 2010) بأنه عدم القدرة على تحقيق الحمل بالرغم من النشاط الجنسي المنتظم لأكثر من عام بدون وسيلة لمنع الحمل. يتأثر حوالي 15% من الأزواج الذين يحاولون تحقيق الحمل بالعقم (Ferlin et al, 2007 ; Trussell, 2013) يكون العامل الذكري السبب في نصف هذه الحالات تقريباً (Sharlip et al, 2002).

في العقود الأخيرة، تدهورت الوظيفة الإنجابية للذكور لعدة أسباب منها: مشاكل الانسداد (Les problèmes obstructifs)، اختلالات هرمونية، مناعية أو دوالي الخصية ولكن في أكثر من 25% من الحالات لم يتم العثور على سبب محدد للعقم وهذا ما يسمى بالعقم مجهول السبب (Infertilité masculine idiopathique) ومن أحد الفرضيات التي من المحتمل أن تكون مرتبطة به الإجهاد التأكسدي (Haiba et al, 2014).

الإجهاد التأكسدي حالة تعكس اختلال التوازن بين إنتاج الجذور الحرة والقضاء عليها بآليات وقائية تعرف بمضادات الأكسدة، هذا الخلل يؤدي إلى ضرر كبير على المستوى الجزيئي والخلوي (Durackova, 2010). أظهرت الدراسات أن التراكيز المنخفضة والمضبوطة للمشتقات النشطة للأكسجين (ERO) تلعب دوراً مهماً في العمليات الفيزيولوجية الطبيعية للحيوانات المنوية: القدرة على الإخصاب، النشاط المفرط والتفاعل الأكروزومي لضمان الإخصاب الناجح (Agrawal et al, 2014).

بالمقابل من ذلك ربط العديد من المختصين تدهور إمكانية الإخصاب عند الذكر بالإجهاد التأكسدي، لأن الحيوانات المنوية غير الطبيعية من الناحية الشكلية لديها قدرة متزايدة على توليد

المشتقات النشطة للأكسجين (ERO) إلى جانب مخزونها المنخفض لمضادات الأكسدة والمستويات العالية من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة الموجودة في أغشيتها (Tremellen, 2008).

يهاجم الإجهاد التأكسدي سيولة غشاء البلازما في الحيوانات المنوية وسلامة الحمض النووي ADN في نواتها مما يؤدي إلى اختلالها الوظيفي وتسريع عملية الموت المبرمج وبالتالي انخفاض عدد وحركة الحيوانات المنوية (Agarwal et al, 2014).

من المعروف أن الأدوية مثل عقاقير السرطان لها آثار ضارة على خصوبة الذكور. تتوفر الآن ديناميكية دوائية ومعطيات حيوانية تظهر الآثار الضارة لباقي الأدوية على خصوبة الذكور. هناك دراسات قليلة لتأثير مفعول الأدوية على الخصوبة عند البشر. أجريت دراسة أولى في عام 2005 في قسم الصيدلة السريرية في Toulouse من قبل (Marquier, 2005)، حيث قورنت الأدوية التي يستهلكها الذكور الذين يتمتعون بالخصوبة بتلك التي يستهلكها الذكور المصابون بالعقم، وجدت هذه الدراسة روابط بين العقم عند الذكر وبعض الأدوية مثل مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (Hocede, 2018) AINS (Anti-inflammatoires non stéroïdiennes).

في هذا السياق، يهدف هذا البحث النظري إلى دراسة تأثير الإجهاد التأكسدي الناجم عن بعض الأدوية على خصوبة الذكر وهو يتضمن أربعة فصول: يتناول الفصل الأول الوظيفة التكاثرية لدى الذكور أي التذكير بالبنية التشريحية والوظيفية للجهاز التناسلي الذكري. نتحدث في الفصل الثاني على العقم عند الذكر: أنواعه، أسبابه وكيفية تشخيصه. الفصل الثالث يتناول علاقة الإجهاد التأكسدي بالعقم عند الذكور والفصل الرابع والأخير، يتناول بعض أنواع الأدوية المحفزة للجهد التأكسدي والتي لها تأثيرات سلبية على الوظيفة التناسلية والعقم عند الذكور.



**الفصل I:**

**الوظيفة التناسلية عند الذكر**

**Fonction reproductrice masculine**

## 1- البنية التشريحية للجهاز التكاثري الذكري

### 1-1- الخصيتان Testicules

تقع الخصيتان خارج تجويف البطن داخل كيس الصفن، لهما شكل بيضوي، تزانان حوالي 20 غراما وطولهما 5 سم. تظهر الخصيتان وتتطوران في الجدار الظهرى لتجويف الصفاق ثم تهاجر إلى القناة الأربية (Canal inguinal) لتستقر في كيس الصفن خلال الشهر الخامس أو السادس من الحياة الجنينية، مما يتسبب في ثني الصفاق وتشكل الغلالة المصلية تحمي الخصية من خلال تركها متحركة داخل كيس الصفن (Dahami et al, 2012).

تحاط الخصية بطبقة من النسيج الضام الليفي مع وجود بعض الألياف العضلية الملساء: الغلالة البيضاء (L'albuginée)، يزداد سمكها على مستوى القطب العلوي وتشكل جسم هايمور (Le corps de Highmore) تجتازه شبكة من القنوات: الشبكة الخصوية (Le rete testis) [شكل 1]. تمتد بين الغلالة البيضاء والشبكة الخصوية حواجز خصوية (Speta testis) تحدد 200 إلى 300 فصيص من الخصية متصلة. يحتوي كل فصيص على 2 إلى 4 أنابيب منوية طويلة ومرنة (بطول 30 سم إلى 1م وقطر 150 إلى 300 ميكرون) تنتهي بأنابيب مستقيمة (Les tubes droits) ويشكل لقاءها شبكة هالر (Kohler, 2011).

تؤدي الخصية وظيفة مزدوجة:

- وظيفة ذات إفراز خارجي: يتم فيها إنتاج الحيوانات المنوية على مستوى الأنابيب المنوية.
- وظيفة ذات إفراز داخلي: يتم فيها تخليق الهرمونات الخصوية خاصة منها الأندروجين.

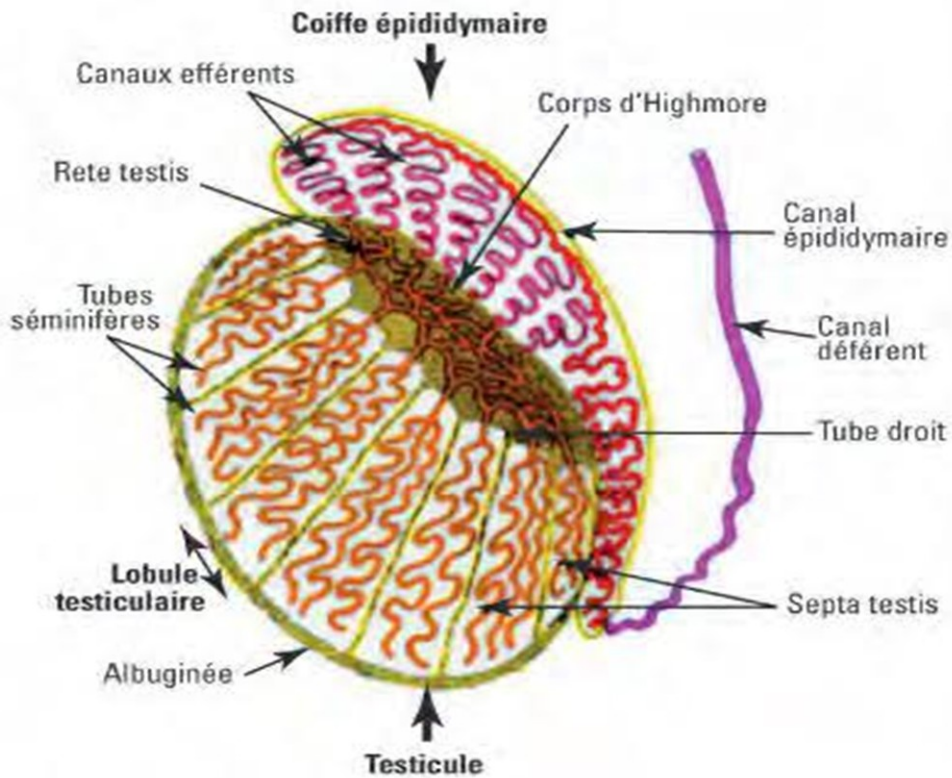
### ➤ وظيفة ذات إفراز خارجي Fonction exocrine

تتمثل في عملية تكوين الحيوانات المنوية (Spermatogénèse)، أي إنتاج الحيوانات المنوية الناضجة إنطلاقاً من المنسلات المنوية (Spermatogonies). هي عملية بطيئة تستغرق حوالي 74 يوماً. تحدث بشكل مستمر عند الذكور البالغين جنسياً في الخصيتين على مستوى الأنابيب المنوية (Tubes séminifères) (Schlosser et al, 2007).

## ➤ وظيفة ذات إفراز داخلي Fonction endocrine

تتم عن طريق نوعين من الخلايا، خلايا Leydig وخلايا Sertoli. تقوم الأولى بتخليق الستيرويدات الجنسية المسؤولة عن الذكورة و تطوير الأعضاء المتوقفة على الأندروجين (Organes androgéno-dépendants). من خلال نشاط إنزيم  $5-\alpha$ -reductase، تقوم خلايا Leydig بتحويل هرمون التستوستيرون إلى ثنائي هيدروتستوستيرون (DHT (Dihydrotestostérone) وتعطير هرمون التستوستيرون إلى  $17\beta$ -oestradiol، المنظم بواسطة الإفراز النابض لهرمون LH. يرتبط DHT فيما بعد بمستقبلات الأندروجين، مما يسمح بتنظيم تكوين الحيوانات المنوية.

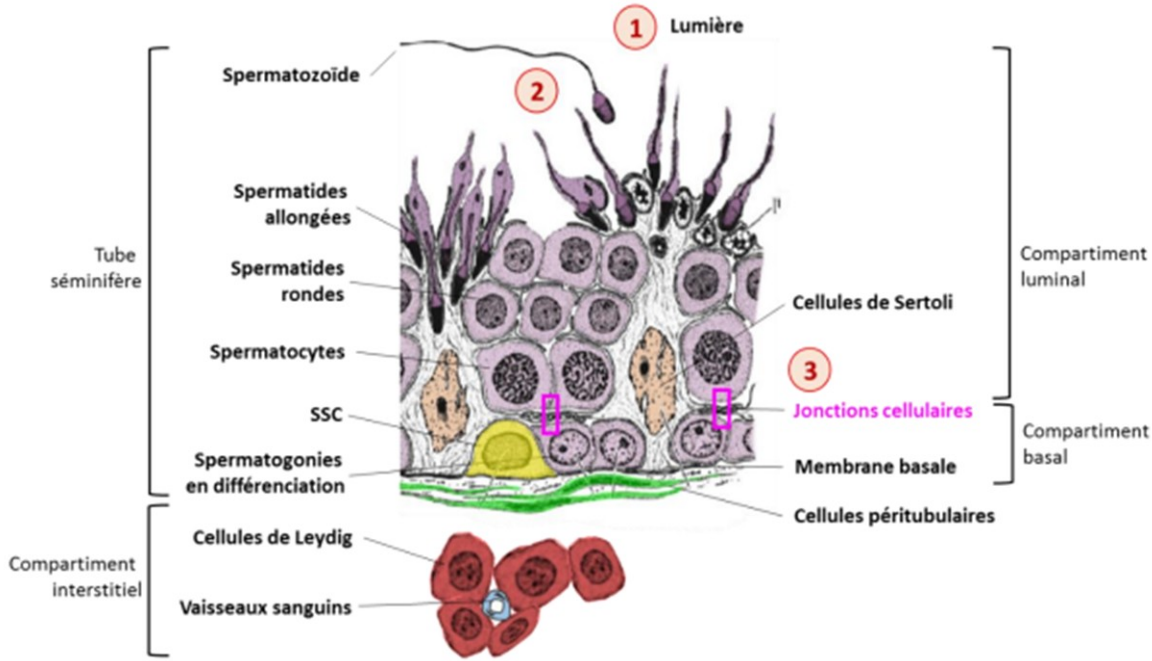
تلعب خلايا سيرتولي العديد من الأدوار بما في ذلك تخليق البلازما المنوية الأولية، نشاط باراكريني (Activité paracrine) على خلايا Leydig وتأثير رجعي على معقد تحت السرير البصري-غدة نخامية (Schlosser et al, 2007). تفرز خلايا سيرتولي أيضًا هرمونًا يسمى الإنهيبين (inhibine) الذي ينظم عمل الغدة النخامية وإفراز هرمون FSH.



شكل 1 : بنية الخصية عند الثدييات (Bouchelaghem et al, 2017).

## 1-1-1 - الأنابيب المنوية Tubes séminifères

يحد الأنبوب المنوي غشاء قاعدي ثم 3 أو 4 طبقات من الخلايا الممدودة متحدة المركز تشبه الخلايا العضلية الملساء. يتكون جدار الأنبوب المنوي من طلائية منوية (جرثومية) تتكون من نوعين من الخلايا: الخلايا الجرثومية (التناسلية) و خلايا جسمية تعرف بخلايا سيرتولي (Sertoli) [شكل 2]. يوجد بين الأنابيب المنوية نسيج ضام رخو غني بالأوعية الدموية، يحتوي على خلايا غدية صماء تعرف بالخلايا اليبينية أو خلايا Leyding (Kohler, 2011).



شكل 2: تمثيل تخطيطي لجزء من مقطع عرضي لأنبوب منوي لخصية حيوان ثديي بالغ

(Tremblay, 2018).

### 1-1-1-1 الخلايا الجرثومية Cellules germinales

تشكل الطلائية المنوية وتنتظم على شكل طبقات من المحيط نحو تجويف الأنبوب المنوي

كما يلي:

#### ➤ المنسلات المنوية Spermatogonies

خلايا صغيرة مستديرة أو بيضوية، قطرها من 10 إلى 15 ميكرومتر ملامسة للغشاء

القاعدي وهي خلايا ثنائية الصيغة الصبغية (diploïdes). هناك 3 أنواع من المنسلات المنوية:

• المنسلات المنوية Spermatogonies Ad: خلايا جدعية أصلية تمثل المخزون

الإحتياطي للمنسلات المنوية، ذات نواة مستديرة كثيفة.

- **المنسليات المنوية Spermatogonies Ap**: تنشأ من المنسليات المنوية Ad ذات نواة ببيضاوية باهتة تنقسم لتعطي منسلتين منويتين من نوع B (2 Spermatogonies B).
- **المنسليات المنوية Spermatogonies B**: خلية ثنائية الصيغة الصبغية، ذات نواة ببيضاوية باهتة، تعطي لاحقا الخلايا المنوية رجة الأولية.
  - **الخلايا المنوية الأولية Spermatocytes primaires**: خلايا ثنائية الصيغة الصبغية.
  - **الخلايا المنوية الثانوية Spermatocytes secondaires**: خلايا احادية الصيغة الصبغية (Aploides)، أصغر حجما وأقل عددا.
  - **المنويات Spermatides**: أصغر الخلايا، يبلغ قطرها من 6 إلى 7 ميكرون، عددها كبير. تخضع للعديد من التحولات التي تمايزها الى حيوانات منوية.
  - **النطاف Spermatozoïdes**: خلايا جد متخصصة أحادية الصيغة الصبغية، طولها 60 ميكرون، رأسها مخروطي مسطح غامق طوله من 4 إلى 5 ميكرون وعرضه من 1.5 إلى 3 ميكرون (Fellag et al, 2018).

### -2-1-1-1 خلايا سيرتولي Cellules de Sertoli

تشغل خلايا سيرتولي جدار الأنبوب المنوي بأكمله، محيطها غير منتظم، ترسل امتدادات سيتوبلازمية بين الخلايا الجرثومية. تتركز على الغشاء القاعدي، نواتها ببيضاوية أو مثلثة ذات سيتوبلازم غني بالعضيات الخلوية، من بين وظائفها:

- توفر الدعم الميكانيكي والغذائي للخلايا الجرثومية وتراقب نضجها وهجرتها.
- بلعمة الخلايا الجرثومية التالفة وإزالة الأجسام المتبقية (Corps résiduels).
- تخليق بروتين ملزم الأندروجين (Androgen Binding Proteine) ABP الذي يقوم بنقل التستوستيرون.
- تخليق الـ Inhibine الذي له تأثير رجعي سلبي على FSH (Zouaghi, 2021).

### -3-1-1-1 خلايا ليديج Cellules de Leydig

خلايا Leydig هي خلايا غدية صماء تفرز الأندروجينات أهمها هرمون التستوستيرون، نشاطها تحت سيطرة LH (Zouaghi, 2021).

## 2-1- مسارات الحيوانات المنوية Voies spermatiques

### 1-2-1- مسارات الحيوانات المنوية داخل الخصية

#### 1-1-2-1 الأنابيب المستقيمة Tubes droits

تتحد من 5 إلى 6 أنابيب منوية من نفس الفصيص في مجرى تجميع واحد قصير طوله من 1 إلى 6 مم ضيق ومستقيم يقع في الطرف العلوي من الفصيص يدعى الأنبوب المستقيم (kohler,2011).

#### 2-1-2-1 الشبكة الخصوية Rete testis

قنوات تشكل شبكة في الجزء السفلي من جسم هايمور (Highmore) تسمى أيضا شبكة هالر (Haller) (kohler, 2011).

#### 3-1-2-1 المخاريط الصادرة Cônes efférents

تتكون من 10 إلى 12 قناة بطول 20 سم وقطرها 0.2 مم، مما يضمن نقل الحيوانات المنوية من شبكة الخصوية إلى رأس البربخ (Ounis, 2014).

## 2-2-1 مسارات الحيوانات المنوية خارج الخصية

### 1-2-2-1 البربخ Epididyme

البربخ هيكل شبيه بالفاصلة ، يبلغ طوله ما يقارب 3.8 سم ويقع على طول السطح الخلفي لكل خصية. يتم تقسيم البربخ تشريحياً إلى ثلاثة أقسام أساسية، وهي كالاتي:

- رأس البربخ : يوجد بالقرب من الجزء العلوي من الخصية وهو مسؤول عن تخزين الحيوانات المنوية حتى تصبح جاهزة للنضج.
- جسم البربخ : يظهر على شكل أنبوب طويل ملتوي ويمثل المكان الذي تنضج فيه الحيوانات المنوية، يستغرق نضجها أسبوعاً كاملاً تقريباً.
- ذيل البربخ : يرتبط بالقناة الصادرة ومن هذا الجزء تتم عملية نقل الحيوانات المنوية إلى قناة القذف (Abdallah, 2020).

### -2-2-1-1 القناة الصادرة Canal déférent

تلي البربخ وتمتد الى غاية مجرى البول، يبلغ طولها حوالي 40 سم، بالإضافة الى دورها كمسار للحيوانات المنوية. تلعب كذلك دورا فيزيولوجيا مهما مشابها تماما لدور القناة البربخية (Meskini, 2017).

### -3-2-2-1 الحبل المنوي Cordon spermatique

هيكل الجهاز التناسلي الذكري، يتألف من خيوط عصبية و أوعية دموية التي تغذي الخصية (الشريان المنوي، الأوردة المنوية، القناة الصادرة، الأعصاب) (Von Eecke, 2019).

### -4-2-2-1 قناة القذف Canal éjaculateur

تنشأ قناة القذف من تقاطع القناة الصادرة والحويصلة المنوية، طولها 2 سم وقطرها حوالي 25 ملم اذ ينخفض ليصل إلى 0.5 مم عند وصولها لمجرى البول البروستاتي (Ounis, 2014).

### -5-2-2-1 الإحليل Urètre

يعتبر الجزء الأخير من مجرى إخراج السائل المنوي. يتمثل في مجرى البول أو القناة البولية التناسلية. يتكون من ثلاثة أجزاء: الإحليل البروستاتي (3 سم)، الإحليل الغشائي (1 سم) والإحليل الإسفنجي (12- 13 سم) (Ferrag, 2018).

### -3-1 الغدد الملحقة Glandes annexes

#### -1-3-1 الحويصلات المنوية Vésicules séminales

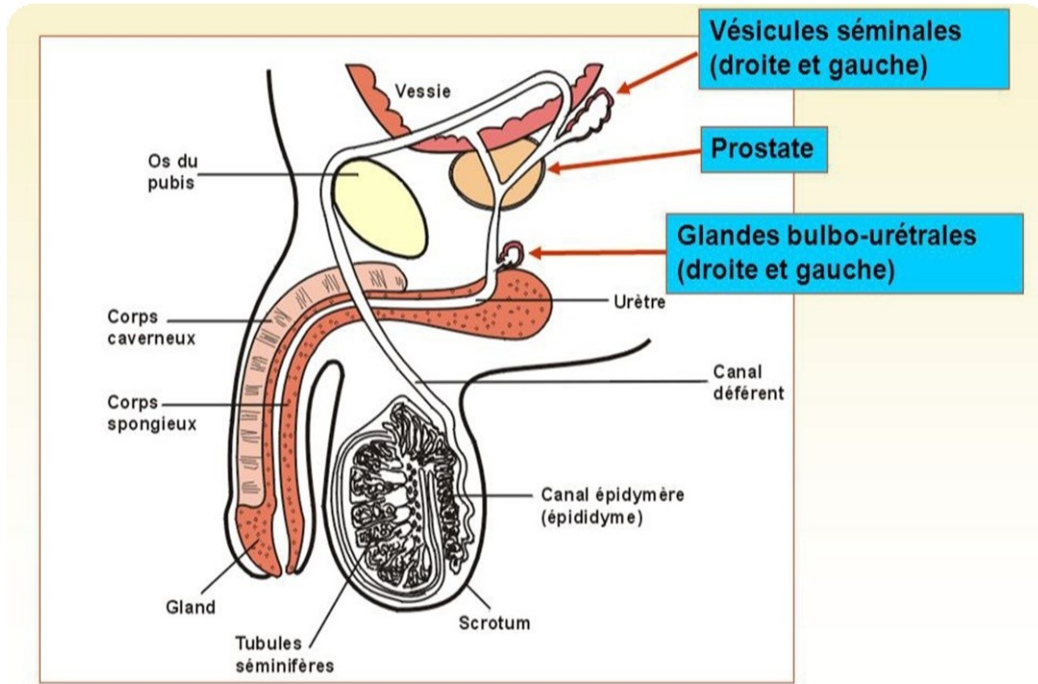
الحويصلات المنوية عبارة عن غدتين تفتحان في البروستات لتتصلان بالقناة الصادرة. تنتج البلازما المنوية التي تساعد على تغذية النطاف (Van Eecke, 2019).

### 2-3-1 البروستات Prostate

عضو عضلي غدي، يلتصق بالجانب السفلي للمثانة ويحيط بالموصل البولي التناسلي عند فتح الحويصلات المنوية في القناة الصادرة (Ounis, 2014)، بالإضافة إلى دوره الفيزيولوجي في التبول والقذف، فهو يساهم في تكوين السائل المنوي عبر غدد البروستات (Lévêque, 2003).

### 3-3-1 الغدد البصلية الإحليلية Glandes bulbo-urétrales

تعرف كذلك بغدد كوبر (Cowper)، يفتح مجرى إفرازها في المجرى البولي، تتكون من فصيصات مفصولة عن بعضها البعض بواسطة حاجز ضام غني بالألياف المرنة والخلايا العضلية الملساء. تفرز سائلا يعمل كمواد تشحيم يغلف الحيوانات المنوية ويحميها من الحموضة (Van Eecke, 2019).



شكل 3: الغدد الملحقة في الجهاز التناسلي الذكري.

D'après (<http://www.pom-samare.csbf.qc.ca/sebas/bio/masculin.htm>)



#### 4-1- كيس الصفن Scrotum

غلاف جلدي متجدد مطاطي مقسم إلى حجرتين تحتوي كل منهما على خصية. وظيفة هذا الغلاف هو حمل الخصيتين خارج الجسم، لأن إنتاج النطاف يتطلب من الخصيتين أن تتواجدا في وسط حرارته أقل من حرارة الجسم بـ 2 إلى 3 درجة مئوية (khaddam, 2008).

#### 5-1- القضيب Pénis

هو العضو الجنسي الخارجي، منغرس في الجسم، يستخدم بشكل أساسي للتبول وكذلك للتكاثر. يتكون من ثلاث أجزاء: الجذر، الجسم والحشفة (Le gland)، يتكون من جسمين كهفيين (Caverneux) وجسم إسفنجي (Spongieux) يساهمان في الإنتصاب. ينتهي القضيب بإنتفاخ يدعى الحشفة "رأس القضيب" (Bouchelaghem et al, 2017).

### 2- تكوين الحيوانات المنوية Spermatogénèse

عملية إنتاج الحيوانات المنوية (spermatogénèse) هي مجموع الظواهر التي تبدأ انطلاقاً من المنسلات المنوية الجذعية (spermatogonies souches) ثنائية الصيغة الصبغية إلى غاية إنتاج الحيوانات المنوية (spermatozoïdes) أحادية الصيغة الصبغية. تبدأ في سن البلوغ وتصل إلى أقصى حد لها حوالي 20-30 عاماً، تتباطأ تدريجياً في سن 40 عاماً وهي عملية تستغرق مدتها 70 يوماً تقريباً. من الناحية الوظيفية، تحدث هذه العملية في 4 مراحل متتالية على طول الأنبوب المنوي [شكل 4] وهو ما يفسر الجانب المتغير للأنبوب المنوي الذي لوحظ في المقطع العرضي، حيث تمثل كل منطقة من الأنبوب مرحلة مختلفة من تكوين الحيوانات المنوية (Lévêque, 2003).

#### 1-2- مرحلة التكاثر Phase de multiplication

تنقسم المنسلات المنوية الجذعية (ثنائية الصيغة الصبغية) عن طريق الإنقسام الميتوزي لتكوين عدة أجيال من المنسلات المنوية. تنقسم المنسلات المنوية spermatogonies Ad لتعطي خليتين:

- المنسلات المنوية Spermatogonies Ad: تمثل المخزون الاحتياطي للمنسلات المنوية.

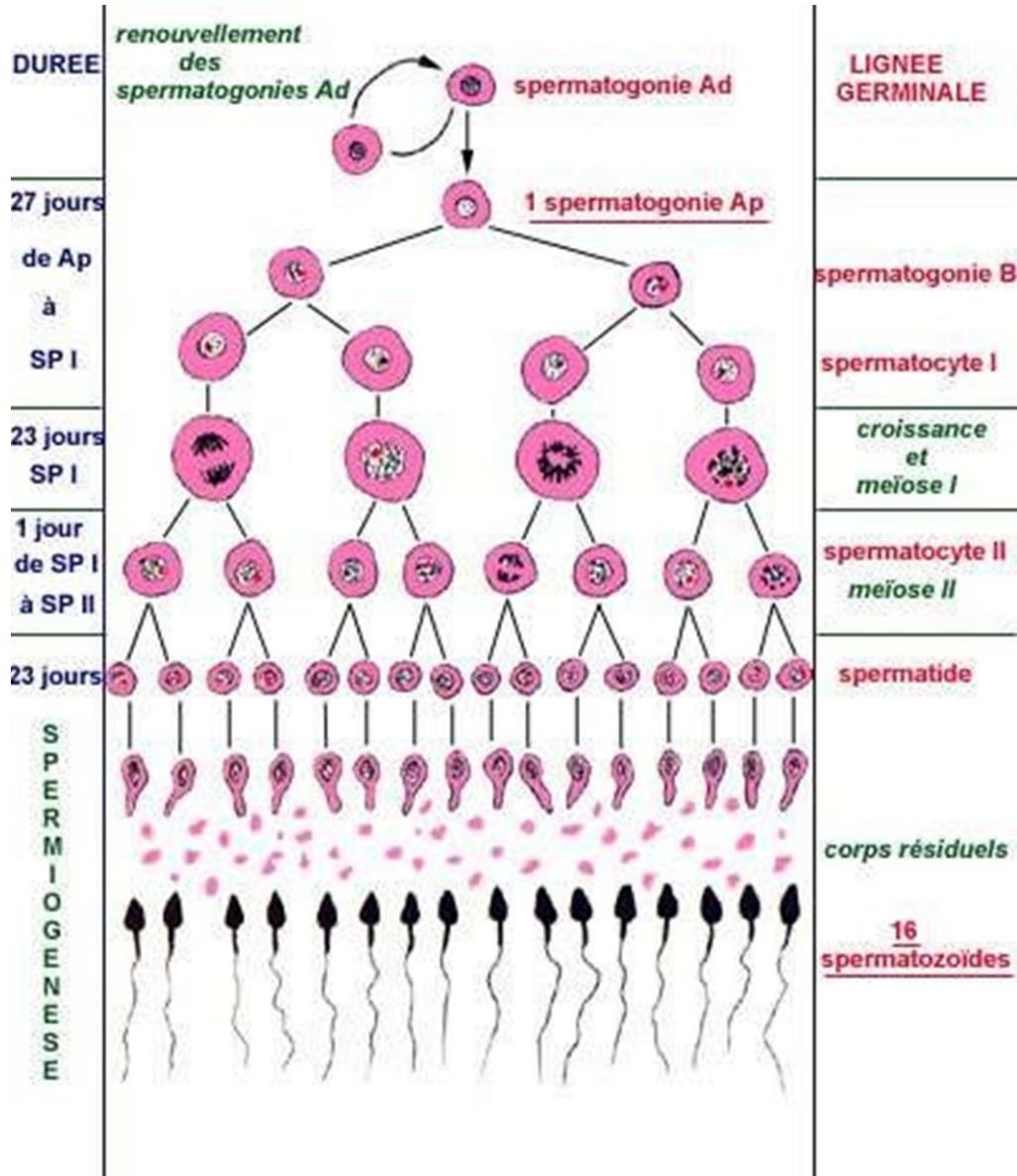
- المنسلات المنوية Spermatogonies Ap: تنقسم بدورها وتعطي منسلات منوية من نوع B (Zouaghi, 2021).

## -2-2- مرحلة النمو Phase d'accroissement

يزداد حجم المنسلات المنوية spermatogonies B وتتحول إلى خلايا منوية أولية (Spermatocytes I) ثنائية الصيغة الصبغية. تشرع هذه الخلايا في الإنقسام الميوزي الأول وتتوقف في الطور التمهيدي الأول ولا تستكمل إنقسامها إلا عند سن البلوغ (Zouaghi, 2021).

## -3-2- مرحلة النضج Phase de maturation

تستأنف الخلية المنوية Spermatocyte I إنقسامها الميوزي الأول و تعطي خليتين منويتين من الدرجة الثانية ( 2 Spertocytes II ) (أحادية الصيغة الصبغية)، تعطي هذه الأخيرة عن طريق الإنقسام الميوزي الثاني أربع منويات 4 Spermatide (Zouaghi, 2021).



شكل 4: مراحل تشكل الحيوانات المنوية (Lévêque, 2003).

## 4-2- مرحلة التخليق المنوي أو التمايز Spermio-genèse ou

### différenciation

التخليق المنوي هي المرحلة التي يتم فيها تمايز المنويات المستديرة غير الناضجة إلى خلايا جد متخصصة تعرف بالنطاف (Spermatozoïde) [شكل 5] من خلال العديد من التغيرات المورفولوجية و البنيوية (Van Eecke, 2019). عند الإنسان، تتحول المنوية إلى نطفة ناضجة في ثلاث أسابيع تقريبا (23 يوما).

هناك خمس أحداث متزامنة تميز مرحلة التخليق المنوي:

#### 2-4-1 - إعادة التنظيم النووي Réorganisation nucléaire

تتمثل التغيرات التي تحدث على مستوى النواة فيما يلي:

- تكاثف الكروماتين (ADN) ليشكل نواة شديدة الكثافة.
- تطاول النواة وإزالة النويات.
- إستبدال الهيستونات بالبروتامينات على مستوى الـ ADN لزيادة شدة إتفافه مما يسمح بالمحافظة على الدخيرة الوراثية المحمولة داخل النواة (Zouaghi, 2021).

#### 2-4-2 - تشكيل الجسيم الطرفي (الأكروزوم) Formation de l'acrosome

تندمج العديد من الحويصلات من جهاز غولجي لتعطي حويصلة واحدة كبيرة تسمى الحويصلة الأكروزومية. تتوضع على مستوى القطب الأمامي للنواة على شكل قانسوة. تغطي هذه الحويصلة الثلثين الأماميين للنواة وهي تحتوي على إنزيمات الإماهة (Les hydrolases) الضرورية لعملية الإخصاب (Zouaghi, 2021).

#### 2-4-3 - تشكيل السوط Formation de flagelle

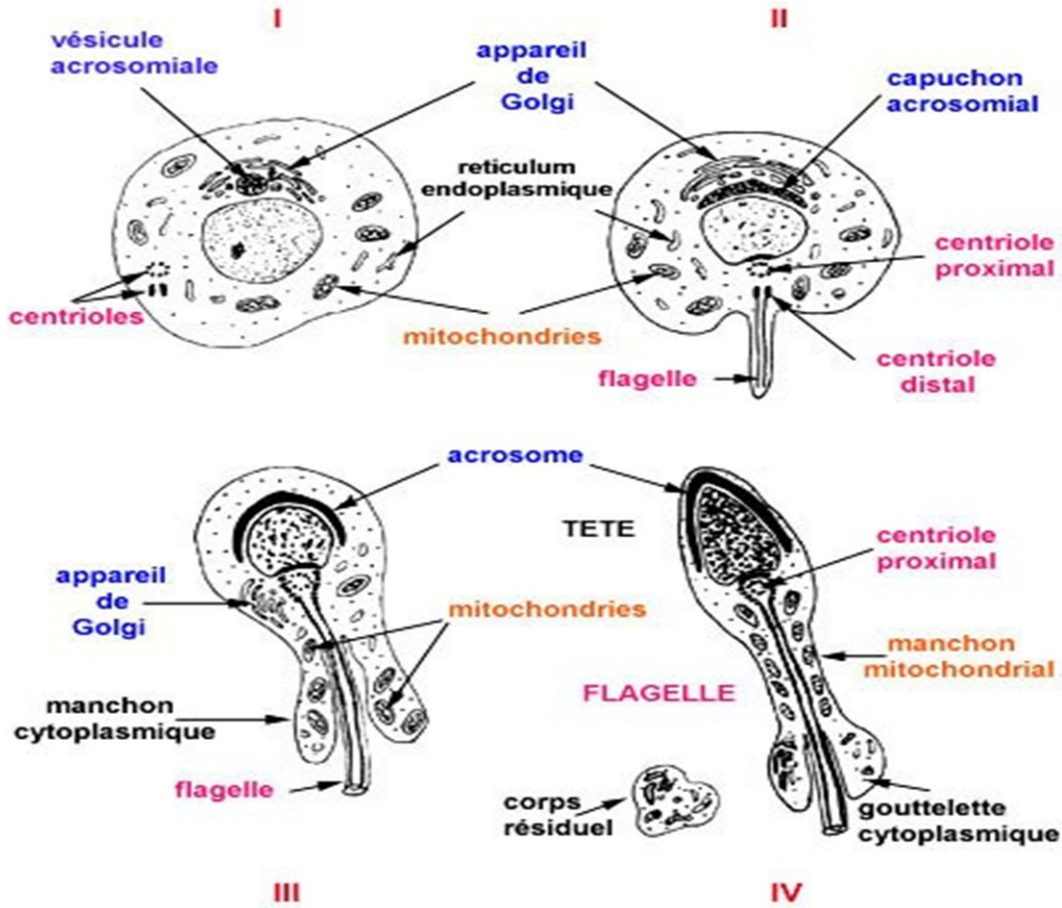
يتوضع المريكزان: المريكز البعيد (Centriole distal) و المريكز القريب (centriole proximal) على مستوى القطب المقابل للأكروزوم أي القطب الخلفي. يخضع المريكز البعيد لتغيرات عميقة تؤدي إلى إنشاء بنية معقدة تعرف بمحور السوط (Axonème)، حيث يمتد تدريجيًا عن طريق دفع الغشاء البلازمي (Zouaghi, 2021).

#### 2-4-4 - تشكيل كميعة ميتوكوندرية Formation du manchon mitochondrial

تتوضع الميتوكوندريات في القطعة المتوسطة على شكل حلزون و هي مصدر الطاقة المستعملة في حركة السوط.

## 5-4-2 - Réduction de cytoplasme إختزال السيتوبلازم

يتم التخلص من معظم السيتوبلازم من خلال بلعمته بواسطة خلايا سيرتولي، حيث لا يتبقى سوى قطرة من السيتوبلازم في قاعدة السوط والتي سيتم القضاء عليها أثناء المرور عبر البربخ (Allimant, 2010).



شكل 5: مراحل تمايز الحيوانات المنوية (Lévêque, 2003).

## 3- مورفولوجية الحيوانات المنوية البشرية

الحيوان المنوي عبارة عن خلية متحركة، متميزة للغاية يبلغ طولها حوالي 60 ميكرومتر مكونة من ثلاثة الأجزاء: الرأس، العنق و السوط [شكل 6] (Zoubir, 2016).

### 1-3- الرأس La tête

يكون بيضاويا ، مسطحا ويضم:

- النواة Le noyau: يكسوها الجسم الطرفي (الأكروزوم) وتشغل حيزا كبيرا من الرأس. ذات كروماتين شديد الكثافة ومتجانس، غلافها النووي لا يحتوي على ثغوب.

- **الجسيم الطرفي L'acrosome**: يكون مسطحاً ويغطي الثلثين الأماميين للنواة. حويصلة ذات محتوى متجانس محدودة بغشاء تحتوي على انزيمات الإماهة.
- **السيتوبلازم Le cytoplasme**: قليل جداً ويشكل صفيحة تحيط بالثلث الخلفي للنواة خلف الجسيم الطرفي (Zoubir, 2016).

### 2-3- Le col العنق

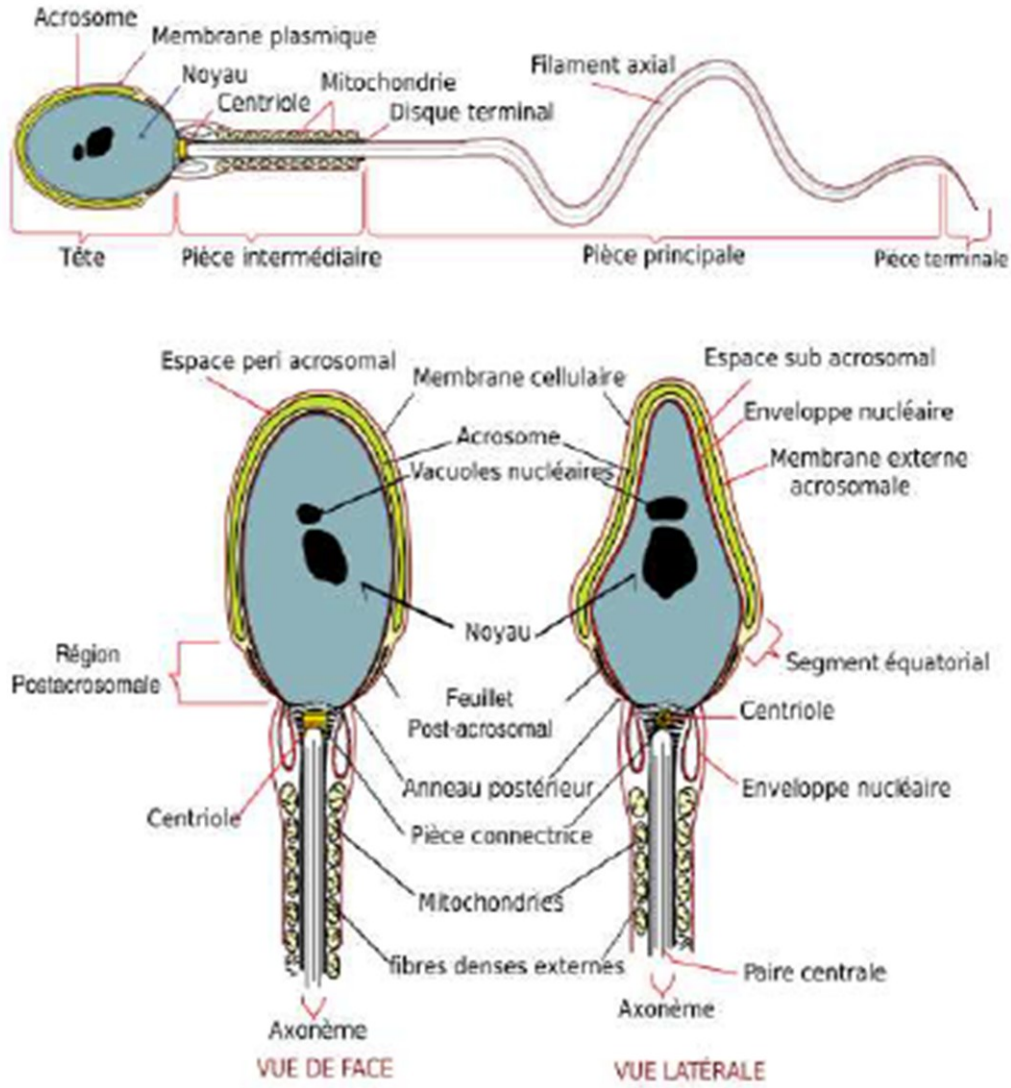
العنق هو منطقة التقاطع بين الرأس والذيل وهي منطقة معقدة للغاية. تحتوي على مريكزين: المريكز القريب يقع خلف النواة والمريكز البعيد مدمج في قاعدة محور السوط (Zoubir, 2016).

### 3-3- Le flagelle السوط

يتكون من ثلاثة أجزاء:

- **القطعة المتوسطة**: هي أقصر وأسمك جزء في السوط.
- **القطعة الرئيسية**: لها هيكل معين متماثل على كامل الطول. يشكل المركب الخيطي المحوري الجزء الوسطي للقطعة، يكون محاطاً بـ 9 ألياف كثيفة.
- **القطعة النهائية**: هي عبارة عن محور السوط محاط بالغشاء البلازمي (Zoubir, 2016).





شكل 6: بنية الحيوان المنوي البشري (Allimant, 2010).

#### 4- الخصائص الفيزيولوجية للحيوانات المنوية

##### 1-4- الحركة Mobilité

أثناء عبورها عبر البربخ تكتسب الحيوانات المنوية القدرة على الحركة والتنقل بفضل محور السوط (Axonème) وميتوكوندريات القطعة المتوسطة (Zouaghi, 2021).

##### 2-4- اكتساب القدرة الإخصابية

#### 4-1-2-4 النضج في البربخ Maturation dans l'épididyme

تحدث العديد من التعديلات على مستوى البربخ تسمح بالتعرف على الأمشاج الأنثوية منها:

- يستمر تكثيف الكروماتين بزيادة جسور ثنائية الكبريتيد (Ponts disulfures).
- تكمل الميتوكوندريات تكوينها وفي نفس الوقت تكتسب الحيوانات المنوية القدرة على التحرك على طول مسار مستقيم.
- يتم تغيير التركيبة الدهنية والبروتينية للغشاء البلازمي، حيث يتم وضع البروتينات التي تتدخل في التعرف على الأمشاج الأنثوية أثناء الإخصاب.
- يأخذ الأكروروم شكله النهائي وتعمل إفرازات البربخ على تحييد إنزيماته مما يمنع أي هجوم على الجهاز التناسلي الذكري أو الأنثوي في حالة تحلل الحيوانات المنوية.

#### Capacitation -2-2-4

تكمل الحيوانات المنوية نضجها وتكتسب القدرة على عملية الإخصاب في الجهاز التناسلي للأنثى: تطلق الإنزيمات المحللة للبروتين، تحدث تغييرات في المواد الكيميائية الحيوية للغشاء السيتوبلازمي ولا سيما انخفاض نسبة الكوليسترول/ الفوسفوليبيد مما يجعل غشاء بلازما غير مستقر للغاية (Allimant, 2010).

#### 5- التنظيم الهرموني لتكوين الحيوانات المنوية

يتحكم في تنظيم و مراقبة تكوين الحيوانات المنوية ثلاث مستويات [شكل 7]:

#### 1-5- مراقبة تحت السرير البصري للغدة النخامية

يرسل الجهاز العصبي المركزي النبضات العصبية من الخلايا العصبية ويحفز منطقة ما تحت السرير البصري التي تفرز (Gonadotropin Releasing Hormone) GnRH المحفز للغدة النخامية.

#### 2-5- مراقبة الغدة النخامية للخصية

تفرز الغدة النخامية المحفزة LH، FSH.

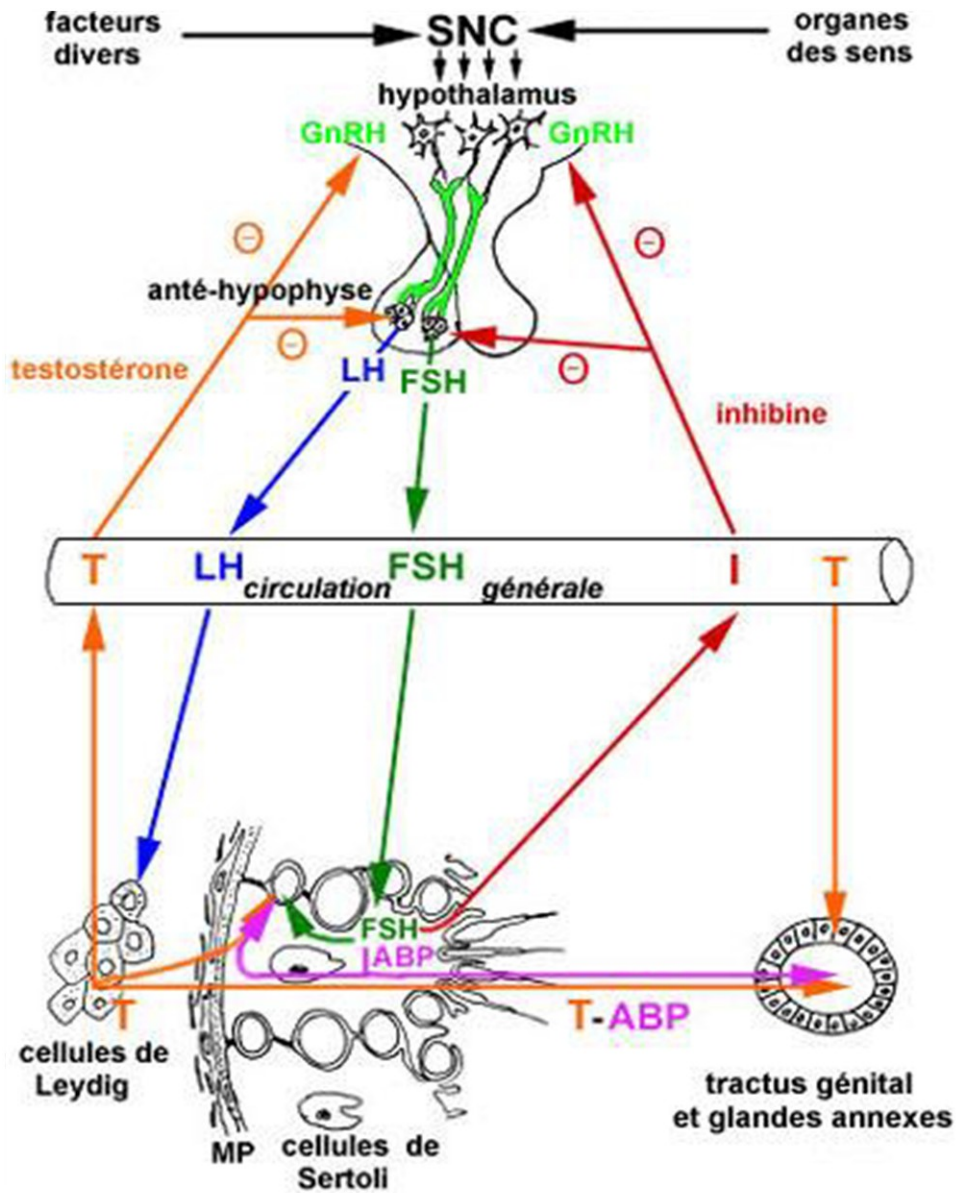
يرتبط FSH بمستقبلات الغشاء في خلايا سيرتولي (Sertoli) ويلعب ثلاثة أدوار:



- ينشط تكوين الحيوانات المنوية عن طريق السيتوبلازم السيرتولي .
  - يحفز تكوين بروتين (Androgen Binding Proteine) ABP الذي يرتبط بالتستوستيرون وثنائي هيدروتستوستيرون (Dihydrotestosterone) في الأنابيب المنوية مما يزيد من تراكيزهما.
  - يتسبب في إفراز الـ inhibine ، هرمون يمارس تأثيرا رجعيا سلبيا على إفراز FSH، إما على الخلايا العصبية تحت البصري عن طريق تقليل إفراز GnRH أو على خلايا الغدة النخامية.
- يعمل LH على الخلايا Leydig التي تفرز هرمون التستوستيرون. يدخل هذا الهرمون إلى سيتوبلازم الخلايا سيرتولي ويرتبط بـ ABP من أجل تحفيز تكوين الحيوانات المنوية.

### 3-5- التأثير الرجعي للخصية على المعقد تحت السرير البصري-غدة نخامية

يمنع التستوستيرون إفراز هرمون GnRH من منطقة ما تحت السرير البصري وإفراز هرمون FSH و LH من الغدة النخامية، مما يساعد على استقرار مستويات هرمون التستوستيرون. يمارس الـ inhibine تأثيرا رجعيا سلبيا على إفراز FSH، أي على الخلايا العصبية تحت السرير البصري أو مباشرة على خلايا الغدة النخامية (Hammoudi, 2011).



شكل 7: آلية التنظيم الهرموني لوظيفة التكاثر عند الذكر (Hammoudi, 2011).

**الفصل II:**

**العقم عند الذكر**

**Infertilité masculine**

## 1- تعريف العقم

يعرف العقم بعدم القدرة على الإنجاب بعد سنة على الأقل من الحياة الجنسية الطبيعية دون استعمال أي من موانع الحمل. العقم عند الذكر، هو عدم القدرة على الإلقاح بالرغم من إمكانية الذكر من ممارسة العملية الجنسية. أسباب العقم كثيرة ومتنوعة حيث يمكن أن يكون سببا وراثيا مما يؤدي إلى تعطيل بنية الحيوانات المنوية أو العناصر الجزيئية اللازمة لوظائفها أو ضعف إنتاج الهرمونات التي تؤدي إلى قلة إنتاج الحيوانات المنوية (Ferrag, 2018).

## 2- أنواع العقم عند الذكر Types d'infertilité masculine

### 1-2- الخلل في كمية السائل المنوي

- **Aspermie** : عدم وجود السائل المنوي أو حجمه الإجمالي أقل من 0.5 مل.
- **Hypospermie** : إجمالي حجم السائل المنوي أقل من 1.5 مل .
- **Hyperspermie** : الحجم الإجمالي للسائل المنوي أكبر من 6 مل.

### 2-2- الخلل في عدد الحيوانات المنوية

- **Azoospermie** : عدم وجود الحيوانات المنوية في السائل المنوي أثناء القذف.
- **Oligospermie** : يتميز بإنخفاض كمية الحيوانات المنوية بشكل غير طبيعي حيث أن عددها في القذف يكون أقل من 15 مليون لكل ميليلتر.
- **Polyspermie** : عدد الحيوانات المنوية يزيد عن 200 مليون لكل ميليلتر .
- **Cryptozoospermie** : الحيوانات المنوية غير مرئية في الفحص المجهرى ولكن العدد الإجمالي يتراوح بين 10000، 100000 حيوان منوي في السائل المنوي بأكمله.

### 2-3- الخلل في جودة (نوعية) السائل المنوي

- **Asthénospermie** : هو خلل في حركة الحيوانات المنوية. يمكن أن يكون أصل هذه الحالة هو تغيير في بنية الأمشاج. تكون نسبة الحيوانات المنوية المتحركة أقل من 40% بعد القذف بساعة واحدة تقريباً.
- **Nécrozoospermie** : يتميز بوجود عدد كبير جداً من الحيوانات المنوية الميتة في السائل المنوي للرجل.

- **Leucospermie** : عدد الكريات البيضاء أكبر من 1مليون/مل، تشير إلى وجود عدوى أو عملية التهابية.
- **Tératospermie**: هي تشوهات مورفولوجية في الحيوانات المنوية [جدول 1] التي تسبب ضعف في القدرة الإخصابية.

## 4-2- تشوهات في الرأس

تتضمن هذه التشوهات الحيوانات المنوية صغيرة الرأس (طول الرأس أقل من 3 ميكرومتر)، الحيوانات المنوية كبيرة الرأس (طول الرأس أكبر من 5 ميكرومتر)، الحيوانات المنوية متعددة الرؤوس والحيوانات المنوية طويلة الرأس

## 5-2- تشوهات في القطعة المتوسطة

نميز منها بقايا السيتوبلازم حيث يعتبر الجزء المتبقي من السيتوبلازم حالة شاذة إذا كانت مساحته أكبر من ثلث مساحة الرأس الطبيعي. يقع السيتوبلازم عند تقاطع الرأس والقطعة المتوسطة ولهذا السبب يتم تصنيفه على أنه شذوذ في القطعة المتوسطة أو عندما تكون القطعة المتوسطة غير موجودة في المحور الطولي للرأس ولكن لها زاوية تتجاوز 90 درجة.

## 6-2- تشوهات في السوط

تتميز الحيوانات المنوية في هذه الحالة بغياب السوط أو يكون السوط ملفوفا أو قصيرا أو متعددا (Ferrag, 2018).

جدول 1: التشوهات المورفولوجية في الحيوان المنوي (Ounis, 2014).

• Les anomalies de la tête.		
FORMES ALLONGEES	Simples	
	Base amincie	
	Battant de cloche	
	Effilés	
FORMES AMINCIES		
MICROCEPHALES		
MACROCEPHALES		
DUPLIQUEES		
FORMES IRREGULIERS	Contour irrégulier	
	Acrosome mal formé	
	Sans acrosome	
FORME EN LYSE		
• Les anomalies de la pièce intermédiaire		
RESTES CYTOPLASMIQUES		
ANGULATION		
• Les anomalies du flagelle		
FLAGELLES ABSENTS		
FLAGELLES COURTS		
FLAGELLES ENROULES		
FLAGELLES DOUBLES		
Autres		
• Flagelles isolés		
• Présence cellules de la lignée spermatique		
• Des éléments à signaler.		

3- تشخيص العقم عند الذكر Diagnostic d'infertilité masculine

يعتمد تشخيص العقم بشكل أساسي على تحليل السائل المنوي.

3-1 مخطط الحيوانات المنوية Spermogramme

يعد مخطط الحيوانات المنوية جزءًا أساسيًا لمعرفة الخصائص المختلفة للسائل المنوي وتحليل مختلف التشوهات المحتملة للحيوانات المنوية وبالتالي تقييم الخصوبة عند الذكر. يتطلب هذا المخطط منهجية موحدة ودقيقة إذ يجمع السائل المنوي في مختبر متخصص بعد الامتناع عن

العلاقة الجنسية لمدة 5 أيام على الأقل ثم مقارنته بالقيم المرجعية [جدول 2] الموضوعه من طرف المنظمة الصحة العالمية (OMS 2010) (Ounis, 2014).

### 2-3- تفسير مخطط الحيوانات المنوية

#### 1-2-3- الحجم Volume

ينحصر الحجم الطبيعي للسائل المنوي ما بين 1.5-6 مل، حيث يوفر معلومات عن عمل الجهاز الغدي:

- **الحجم > 1.5 مل:** يشير إلى نقص النطاف في السائل المنوي L'hypospermie بسبب قصور الغدة التناسلية، انخفاض هرمون التستوستيرون في البلازما، عدم تكوين الحويصلات المنوية أو التهاب البروستات.
- **الحجم < 6 مل:** يشير إلى وجود كمية كبيرة من النطاف L'hyperspermie سبب الإصابة بالعدوى أو قذف غير مكتمل (Ounis, 2014).

#### 2-2-3- درجة الحموضة PH

تتراوح درجة حموضة السائل المنوي ما بين 7.2 و8.

- **ph < 7.2:** يشير إلى تلف الحويصلات المنوية.
- **ph > 8:** يشير إلى فشل البروستات (Lakhdari, 2013).

#### 3-2-3- عدد الحيوانات المنوية Numération des spermatozoïdes

يقدر عدد الحيوانات المنوية المتواجدة في السائل المنوي الطبيعي ما بين 15 - 200 مليون/مل. نميز حسب الزيادة أو النقصان في هذه القيمة:

- **Azoospermie:** الغياب التام للحيوانات المنوية في السائل المنوي.
- **Oligozoospermie:** عدد الحيوانات المنوية أقل من 15 مليون/مل.
- **Polyspermie:** عدد الحيوانات المنوية أكبر من 200 مليون/مل (Lakhdari, 2013).

### 4-2-3- الحركية Mobilité

الحركة هي أحد أهم معايير تقييم خصوبة الحيوانات المنوية. يحتوي القذف الطبيعي على الأقل 32% من الحيوانات المنوية ذات الحركة الطبيعية. وجود نسبة أقل من 20-30% من الحيوانات المنوية ذات الحركة الطبيعية في السائل يتم تصنيفه في فئة Asthénospermie (Lakhdari, 2013).

### 5-2-3- الحيوية Vitalité

يوجد في السائل المنوي الطبيعي أكثر من 58% من الحيوانات المنوية الحية. وجود نسبة عالية من الحيوانات المنوية الميتة في السائل يتم تصنيفه في فئة Nécospermie (Lakhdari, 2013).

### 6-2-3- الشكل Morphologie

في الحالة الطبيعية تكون نسبة الحيوانات المنوية المصابة بالتشوهات المورفولوجية في السائل المنوي اقل من 4%، حيث أن وجود نسبة أكبر من هذه القيمة يتم تصنيفه في فئة (Lakhdari, 2013) Tératozoospermie.



**جدول 2: القيم المرجعية لمخطط الحيوانات المنوية وفق لمعايير الصحة العالمية (OMS 2010).**

الشذوذ المختلفة Différents anomalies	القيم العادية Valeurs normales	المؤشرات Paramètres
Hypospermie: 1.5 > Hyperspermie: 6 <	6 ml- 1.5 ml	الحجم Volume
Hyper-acidite: 7.2 > Hyper-basicité: 8 <	8-7.2	الأس الهيدروجيني pH
Azoospermie:0 Oligozoospermie:15 > Polyspermie: 200 <	200-15 millions/ml	العدد Numération
Asthénospermie:32% >	32%<	التنقل Mobilité
Nécrospermie: 58% >	58%<	الحيوية Vitalité
Tératospermie:4% > Spermatozoïdes normaux	4% < spermatozoïde normaux	الشكل Morphologie

#### 4- أسباب العقم عند الذكر Causes d'infertilité masculine

العقم عند الذكور له أسباب مختلفة. يمكن أن تكون أسبابا ما قبل الخصية (قصور الغدد التناسلية Hypogonadotrope hypogonadisme)، أو أسبابا ما بعد الخصية (غالبًا حاجزا يمنع تحرير الحيوانات المنوية خارج الخصية)، أو تكون نتيجة لمرض في الخصية أو اضطراب في الإنبصاب أو القذف. في بعض الحالات، لا يوجد سبب تشريحي وهذا ما يسمى بالعقم مجهول السبب (Infertilité idiopathique).

#### 1-4- أسباب ما قبل الخصية Causes pré-testiculaires

ترتبط أسباب العقم قبل الخصية بشكل أساسي بقصور الغدد التناسلية، أي انخفاض في تخليق الهرمونات الجنسية بسبب نقص إفراز هرمونات الغدة النخامية LH وFSH. يؤدي هذا النقص في تخليق الهرمونات الجنسية إلى ضعف إنتاج الحيوانات المنوية (Hocede, 2018).

#### 2-4- أسباب خصوية Causes testiculaires

الأسباب التي مصدرها الخصية هي الأكثر شيوعاً وترتبط بحدوث خلل في نوعية وكمية الحيوانات المنوية. يمكن أن يكون مصدر هذه التغييرات كروموزومي، آفة، إصابة بعدوى أو غدد صماء.

#### 1-2-4- أسباب كروموزومية Causes chromosomiques

من بين الأسباب الكروموزومية متلازمة كلاينفيلتر (Syndrome de Klinefelter)، اختلال الصيغة الصبغية (Aneuploïdie) الذي يتميز بوجود كروموزوم جنسي X إضافي. تؤدي هذه المتلازمة إلى زيادة مستويات الجونادوتروبين وبالتالي انخفاض نسبة التستوستيرون (Plotton et al, 2010)، ينتج عن ذلك نمو غير كافٍ للقضيب وكيس الصفن، نزول غير مكتمل للخصيتين بالإضافة إلى إنعدام النطاف في المنى (Azoospermie) أو قلة النطاف في المنى (Oligospermie) (Rock et al, 2014).

يُفسر العقم جزئياً بواسطة كروموزوم X الإضافي الذي يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج وضعف تجديد المنسلات المنوية Spermatogonies (Young, 2017). هناك أيضاً إختلالات وراثية بما في ذلك الحذف الدقيق لكروموزوم Y (Micro-délétions du chromosome Y) وهو السبب الجيني الثاني المسؤول عن العقم عند الذكور (Masoudi et al., 2016). يؤدي الحذف الجزئي في الذراع الطويل للكروموزوم Y حيث توجد منطقة AZF (عامل فقد النطاف)، إلى فقد النطاف أو قلة النطاف (Young, 2017). يمكن تقسيم منطقة AZF (AZoospermia Factor) إلى 3 مواضع: AZFa، b و c الحاوية على العديد من الجينات المشاركة في تكوين الحيوانات المنوية. عمليات الحذف الأكثر شيوعاً، تحدث بالموقع AZFc، الرامز لجين DAZ (Delete in AZoospermia) (Young, 2017).

وفقًا لدراسة أجراها Foresta وآخرون في عام 2001 على 185 مريضًا عقيمًا، يؤدي حذف كروموزوم Y غالبًا إلى فقد النطاف Azoospermie (84.3%)، قلة النطاف الشديدة Oligospermie sévère (14.1%) أو قلة النطاف المعتدلة (1.6%). تسبب عمليات الحذف الدقيقة هذه، فقدانًا معتبرًا في الخلايا الجرثومية (Foresta et al, 2001).

الكروموزوم Y هو المسؤول عن تكوين الخصيتين وتكوين الحيوانات المنوية، وذلك بفضل جين SRY (Sex-determining region Y) أي المنطقة المحددة للجنس Y، وهو عامل محدد للخصية (Tachdjian, 2017) (TDF).

يمكن أن تؤدي الطفرات في جينات أخرى مثل SRD5A2 الذي يشفر  $5-\alpha$ -réductase إلى ضعف النمو الجنسي وعدم الحساسية للأندروجين. النقص في  $5-\alpha$ -reductase هو اضطراب وراثي جسدي متنحي يمنع تحويل هرمون التستوستيرون إلى DHT. الذكور الذين يعانون من هذه الحالة لديهم أعضاء خارجية منتفخة بشكل غير كامل، وتشوهات في الحويصلات المنوية والبروستات، مما يؤدي إلى العقم (Hsieh et al, 2010).

#### 4-2-2- آفات الخصية Lésions testiculaires

أحد أسباب العقم المكتسب عند الذكور هو تلف الخصية. هناك آفات خلقية مثل الخصية الخفية (Cryptorchidie) أو خلل تكوين الغدد التناسلية (Dysgénésies gonadiques). الخصية الخفية هي تشوه ناتج عن عدم هجرة الخصية من البطن إلى داخل الجراب (La bourse) أثناء الحياة الجنينية (Hsieh et al, 2010).

يتم تنظيم نزول الخصية بواسطة بروتين يسمى (Insulin-like 3) INSL3، وهو نظير للأنسولين، تفرزه خلايا Leydig أثناء الحياة الجنينية. يؤدي حدوث طفرة في هذا البروتين ومستقبله LGR8، وهو مستقبل مقترن ببروتين G، إلى توليد الخصية الخفية. ومع ذلك، فإن المرضى الذين يعانون من الخصية ليس لديهم بالضرورة طفرة في INSL3. يبدو أنه يمكن العثور على العديد من المسببات: الطفرات في الجينات التي ترمز الهرمونات المهمة لتكوين الحيوانات المنوية، التشوهات الوراثية الخلوية والأسباب البيئية. يولد الأطفال المصابون بهذا العيب بعدد أقل من الخلايا

الجرثومية، مما يعرضهم لخطر العقم لاحقاً. استناداً إلى دراسة أجراها Cortes وآخرون في عام 2001، كان الذكور الذين يعانون من الخصية أحادية الجانب (Cryptorchidie unilatérale) معرضون لخطر العقم بنسبة 10%، ولهذا يوصى بإجراء الجراحة الترميمية في أسرع وقت ممكن (Cortes et al, 2001).

#### 4-2-3- العقم المناعي أو المناعة الذاتية

هناك عقم مناعي أو عقم مناعي ذاتي يتميز بوجود الأجسام المضادة للحيوانات المنوية. في ظل الظروف العادية، لا تؤدي المستضدات الموجودة في الحيوانات المنوية إلى استجابة مناعية، حيث يتم فصل الحيوانات المنوية عن جهاز المناعة بواسطة الحاجز الدموي الخصوي (Barrière hémato-testiculaire) (Tuech, 2012). لا تزال الفيزيولوجيا المرضية غير معروفة، ولكن يبدو أن العديد من المسببات تظهر: خرق في الحاجز الدموي الخصوي، الجراحة، ورم الخصية، دوالي الخصية (تمدد أوردة الحبل المنوي) (Kantartzi et al, 2007).

#### 4-2-4- الآفات المكتسبة Lésions acquises

العديد من الآفات المكتسبة مسؤولة عن العقم عند الذكور. من الممكن أن يتطور العقم نتيجة لصدمة و / أو إصابة نقص تروية أثناء التواء الحبل المنوي أو الجراحة أو السرطان. الخصية هي عضو حساس لارتفاع الحرارة، الإشعاعات المؤينة (العلاج الإشعاعي)، السموم (العلاج الكيميائي، الأدوية) وكذلك أمراض مثل النكاف (Oreillons) أو التهاب الخصية المعدية (Orchites infectieuses) (Schlosser et al, 2007 ; Young, 2017).

#### 4-3- أسباب ما بعد الخصية Causes post-testiculaires

تكون في هذه الحالة وظيفة الخصيتين طبيعية لكن الحيوانات المنوية لا تستطيع الخروج من الجسم. ترتبط أسباب ما بعد الخصية بشكل أساسي بانسداد المجاري التناسلية. يمكن أن يكون الانسداد مرتبطاً بعيب خلقي، إصابة بعدوى، صدمة و حتى الجراحة : قطع القناة الدافقة، والذي يتضمن ربط القناة الصادرة (Canal déférent) طواعية لعمل مانع للحمل. يمكن أن يكون المسار الكامل للحيوانات المنوية من تجويف الأنابيب المنوية إلى قنوات القذف مكانا عانقا ( Young, 2017).

### 4-3-1- أسباب مشوهة Causes malformatives

الأسباب المشوهة نادرة، لكن حالات العقم النادرة قد يكون سببها غياب القنوات الصادرة (Canaux déférents) أو عيب خلقي ثنائي القنوات الصادرة في تكوينها (bilatérale congénitale des déférents (ABCD)) (Fontaine et Jarfin, 2001). ABCD هو مرض وراثي جسيمي متنحي مرتبط بطفرات لجين CFTR، وهو منظم التوصيل عبر الغشاء، وهو مسؤول أيضًا عن التليف الكيسي (Mucoviscidose) (Young, 2017). يمكن أن يؤدي هذا الشذوذ إلى فقد النطاق الانسداد الذي لم يتم حله جراحيًا، والذي يرتبط بانخفاض حجم السائل المنوي، درجة الحموضة أقل من 7.2 وانخفاض مستوى الفركتوز (Bouyé et al, 2014). تشوهات القناة القذف مسؤولة أيضًا عن العقم ولكن بشكل متقطع، مع صورة سريرية مشابهة لـ ABCD ولكن مع وجود القنوات الصادرة (Rigot et al, 2013).

### 4-3-2- العوائق المكتسبة Obstructions acquises

يمكن أن تكون العوائق المكتسبة مسؤولة أيضًا عن العقم عند الذكور. قد يكون مصدرها ورم، إصابة بعدوى أو علاجي المنشأ / جراحي. في الواقع، العمليات الجراحية على مستوى الحوض (pelvis) أو الجراب (Bourses) هي إحدى عوامل الخطر لعقم الذكور (Khodari et al, 2015).

من بين الأسباب المعدية، التهاب الإحليل والتهاب البربخ يضعفان خصوبة الذكور مع اضطرابات عابرة في مخطط الحيوانات المنوية (Spermogramme). يمكن أن ينتج التهاب البربخ عن عدوى تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي (المكورات البنية Gonocoque، الميكوبلازما، المشعرات Trichomonas أو Chlamydia) بالإضافة إلى التهاب البروستات الجرثومي الحاد الناجم عن Escherichia Coli، Klebsiella، Enterobacter أو Pseudomonas (Phé and Rouprêt, 2010).

### 4-4- أسباب أخرى Autres causes

إلى جانب هذه الأسباب قبل الخصية، الخصية وما بعد الخصية، يمكن أن تؤدي اضطرابات الانتصاب والقذف والجنس إلى عدم القدرة على الإخصاب (Schlosser et al, 2007). نجد بشكل

أساسي عدم كفاية الإنتصاب أو القذف أو القذف الرجعي: خروج السائل المنوي إلى المثانة وليس من خلال الصماخ الإحليلي. نظرًا لأن ضعف الإنتصاب هي أسباب ميكانيكية قابلة للعكس وليست مشكلة حقيقية للعقم.

هناك أسباب أخرى للعقم لدى الإنسان نذكر منها:

#### الكحول والمخدرات المختلفة Alcools et diverses drogues

الاستهلاك المفرط والمطول لهذه الأنواع من المنتجات، كما في حالة التبغ، يسبب اضطرابات كبيرة في الوظيفة الإنجابية لدى البشر. للكحول آثار ضارة على تكوين الحيوانات المنوية لأنه يثبط تخليق التستوستيرون. يؤثر الكحول سلبيًا على خصوبة الذكور وعلى جهاز الغدد الصماء، خاصةً على عدد الحيوانات المنوية ولكن أيضًا على حركتها وتشكلها (Ferrag, 2018).

#### غازات التخدير Les gaz anesthésiques

غازات مسؤولة عن التشوهات المورفولوجية للحيوانات المنوية في طاقم غرفة العمليات وعيادات الأسنان والعيادات البيطرية (Ohannessian et al, 2014).

#### الإشعاعات المؤينة وغير المؤينة Radiations ionisantes et no ionisantes

الأشعة السينية: العاملون في التشخيص الإشعاعي والعلاج الإشعاعي، مناجم اليورانيوم ومحطات الطاقة النووية وغير المؤينة: الأشعة فوق البنفسجية، الترددات اللاسلكية لموظفي الاتصالات والمجالات الكهرومغناطيسية لشاشات الأشعة المهبطية، كل هذه الأنواع من الإشعاعات تؤدي إلى تغيير المادة الوراثية للرجال ويزيد من خطر تشوهات Spermogramme (Ferrag, 2018).

#### المذيبات العضوية Solvants organiques

المذيبات العضوية التي تدخل في العديد من عمليات التصنيع (الغراء، البلاستيك، المطاط، شحوم القطع المعدنية، الأصباغ، مستحضرات التجميل، مخفف الطلاء، منتجات تصفيف الشعر، مذيبات التنظيف، إلخ)، كلها تؤدي إلى انخفاض في كمية، حركة النطاف وكذلك تغييرات مورفولوجية وعيوب كروموزومية على مستوى الحيوانات المنوية (Ferrag, 2018).

## السمنة Obésité

زيادة الوزن عند الرجال، يمكن أن لها أيضاً انعكاسات سلبية على خصوبة الرجل. تؤدي السمنة الحشوية (Adiposité viscérale) المفرطة في الأشخاص البدينين إلى تغيرات في المستويات الهرمونية وتعزز الالتهاب المزمن في الجهاز التناسلي. يؤدي أيضاً ارتفاع نسبة الدهون في كيس الصفن إلى زيادة درجة حرارة كيس الصفن. بالتالي، فإن كل هذه العواقب للسمنة يمكن أن تلحق الضرر بعد ذلك بالبيئات الدقيقة للخصيتين والبربخ، التي تعتبر ضرورية لإنتاج الحيوانات المنوية ونضجها. من الناحية العملية، تؤثر السمنة في المقام الأول على البنية الفيزيائية والجزئية للحيوانات المنوية أثناء تكوين النطاف في الخصية ونضج الحيوانات المنوية في البربخ، مما يقلل في النهاية من جودة الحيوانات المنوية ويسبب خطر العقم عند الذكور (Hofny et al, 2010).

لقد أظهرت نتائج إحدى الدراسات ارتفاع معدل انتشار قلة النطاف Oligozoospermie حيث كان تركيز النطاف في المنى أقل من 20 مليوناً/مل لدى الرجال الذين يعانون من زيادة الوزن والسمنة مقارنة بالرجال ذوي الوزن الطبيعي (24.4% مقابل 21.7%).

مؤشر حركة الحيوانات المنوية له ارتباط بانخفاض خصوبة الذكور. أظهرت الدراسة أن الرجال ذوي الوزن الطبيعي لديهم 18.6 مليون حيوان منوي متحرك، في حين أن الرجال الذين يعانون من زيادة الوزن (Surpoids) لديهم 3.6 مليون حيوان منوي متحرك، يليهم فقط 0.7 مليون حيوان منوي متحرك لدى البدناء (Les obèses). يعتبر شكل الحيوانات المنوية أيضاً عاملاً محددًا في خصوبة الذكور بغض النظر عن عدد الحيوانات المنوية وحركتها (Marie lou, 2017).

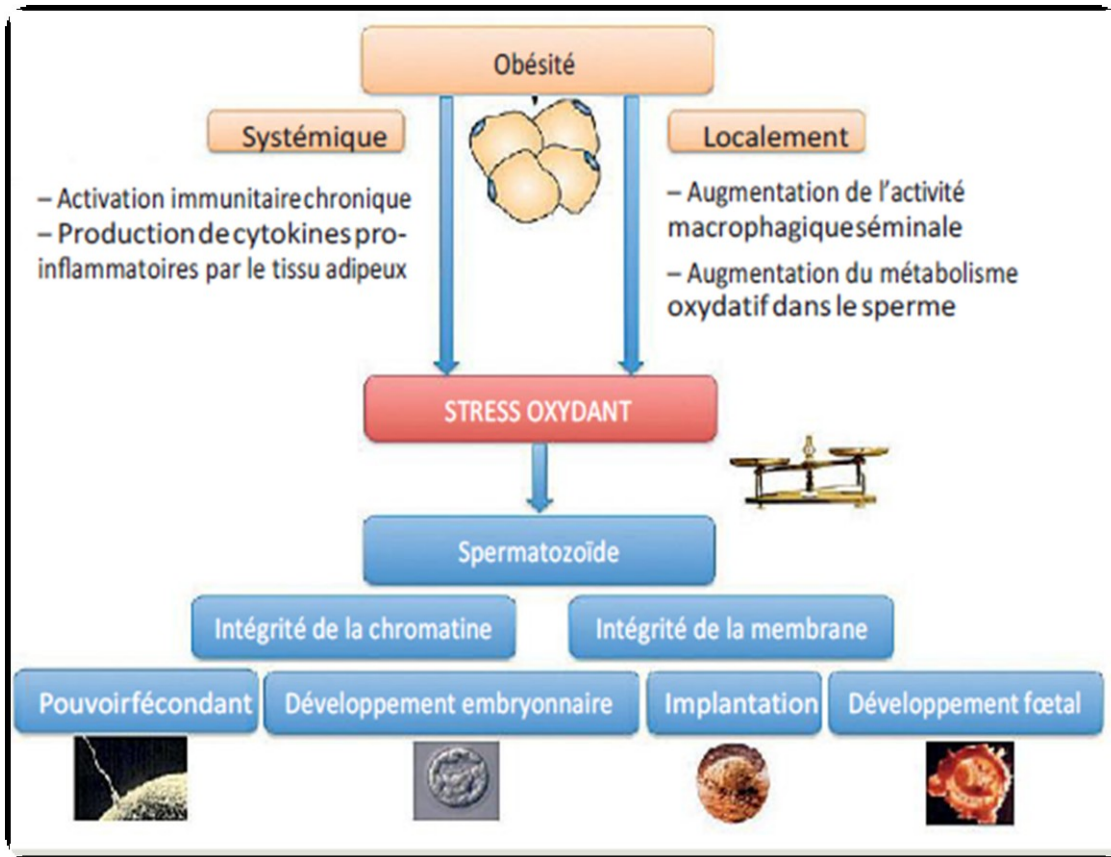
تم اقتراح العديد من الفرضيات الفيزيولوجية المرضية لشرح العلاقة بين السمنة وتغيير معالم الحيوانات المنوية:

- تلف محور ما تحت السريير البصري-غدة نخامية، مع انخفاض سعة نبضات الهرمون اللوتيني (LH) وانخفاض إنتاج GnRH (Gonadotropin-Releasing Hormone) عن طريق زيادة الإندورفين (endorphins)، قصور الغدة التناسلية (hypogonadisme hypogonadotrope)، التأثير المباشر للسمنة على وظيفة سيرتولين وتكوين الحيوانات المنوية

(Ferrag, 2018)، زيادة درجة حرارة كيس الصفن عن طريق تراكم الدهون في الوركين (Hanches) والبطن، يؤدي إلى اضطرابات في تكوين الحيوانات المنوية (Ferrag, 2018).

• يتفق معظم المؤلفين على أن الإجهاد التأكسدي يلعب دورًا مركزيًا في تأثير زيادة الوزن والسمنة على الوظائف التناسلية للذكور (Ferrag, 2018). تتأثر الحيوانات المنوية بـ "مفارقة الأكسجين" «paradoxe de l'oxygène» ، حيث أن المستوى المنخفض لمشتقات الأكسجين النشطة (ERO) ضروري للحيوانات المنوية لإكتساب قدرتها الإخصابية وأداء مراحل التفاعل المشيجي ( Interaction gamétique). مع ذلك، يحدث الإجهاد التأكسدي عندما يكون هناك إخلال في التوازن بين المؤكسدات ومضادات الأكسدة بسبب زيادة المؤكسدات أو نقص في مضادات الأكسدة. تغير الآفات الناجمة عن الأكسدة الفوقية للبيدات من قدرة الإخصاب للحيوانات المنوية وكذلك سلامة الكروماتين. ومع ذلك، لوحظت حالة من التنشيط المناعي المزمن لدى الأفراد الذين يعانون من السمنة المفرطة، بسبب إنتاج السيتوكينات المحفزة للالتهابات بواسطة الأنسجة الدهنية المسؤولة عن تحفيز تخليق الـ ERO بواسطة الكريات البيضاء. يُعتقد أن هذه الحالة الإلتهابية الجهازية تمتد إلى الجهاز التناسلي الذكري أيضًا، مما يؤدي إلى زيادة نشاط البالعات الكبيرة والإجهاد التأكسدي في الحيوانات المنوية [شكل 8] (Ferrag, 2018).





شكل 8: السمنة وضعف وظائف التكاثر عند الرجال (Ferrag, 2018)

### **الفصل III:**

**الإجهاد التأكسدي والعقم عند الذكر**

**Stress oxydant et infertilité  
masculine**

## 1- الإجهاد التأكسدي Stresse oxidatif

ينتج الإجهاد التأكسدي عن اختلال التوازن بين أنظمة الدفاع المضادة للأكسدة وإنتاج الجذور الحرة. قد يكون هذا الخلل بسبب نقص في مضادات الأكسدة، الإفراط في الإنتاج الداخلي أو التعرض البيئي لعوامل محفزة للأكسدة (Collard, 2014). يؤدي عدم التوازن هذا إلى إتلاف الجزيئات الكبيرة، الخلايا، الأنسجة والأعضاء. بمجرد حدوث ضرر لهذه الجزيئات الكبيرة، تختل وظائفها الأساسية مما يؤدي إلى ظهور الكثير من الأمراض (Kumar et al, 2017).

### 1-1-1 الجذور الحرة Radicaux libres

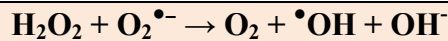
هي أنواع جزيئية غير مستقرة ومتفاعلة للغاية، تحتوي على إلكترون واحد أو أكثر من الإلكترونات غير المتزاوجة في المدار الخارجي. قد تكون تلك الشوارد عضوية أو غير عضوية. تبقى الإلكترونات في الحالة العادية في الجزيئات مزدوجة، حين يفقد الجزيء أحدها فإنه يصبح في بحث دائم ونشط عن الإلكترون المفقود ليكون زوجاً من الإلكترونات المستقرة، هذا ما يجعله ينتزع إلكترونات من الجزيئات المجاورة مما يسبب إتلاف جزيئات الخلية الطبيعية في الجسم. بالرغم من قصر فترة حياة الجذر الحر التي لا تتجاوز أجزاء من الثانية، إلا أن جذراً حراً واحداً قد ينشر حالة من عدم التوازن وبالتالي نشوء الأمراض (Mohammed bou abdallah, 2010).

#### 1-1-1-1 أنواع الجذور الحرة Les types des radicaux libres

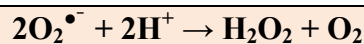
هناك أنواع مختلفة للجذور الحرة و منها ما يلي:

##### Anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ )

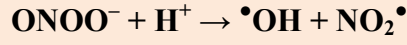
يتكون عن طريق إضافة إلكترون إلى  $O_2$ . مصدره الرئيسي في الخلية هو المعقد I والمعقد III من سلسلة نقل الإلكترونات في الميتوكوندري. يولد  $O_2^{\bullet-}$  أنواعاً جذرية ثانوية أخرى تشارك في تفاعل Haber-Weiss، لتكوين هيدروكسيل ( $\bullet OH$ ) وأنيون هيدروكسيل ( $OH^-$ ) وفقاً للتفاعل التالي:



يمكن أن يتحول  $O_2^{\bullet-}$  تلقائياً إلى بيروكسيد الهيدروجين:

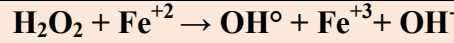


يمكن أن يتفاعل أيضًا مع أول أكسيد النيتروجين ( $\text{NO}^\bullet$ ) ويشكل بيروكسينيتريت ( $\text{ONOO}^-$ ) لتكوين جذور الهيدروكسيل وثاني أكسيد النترريك (Mansar et al, 2017).



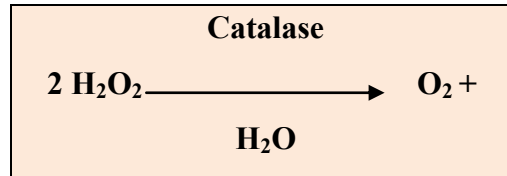
### ◀ جذر الهيدروكسيل $\bullet\text{OH}$ Radical hydroxyle

يمكن أن تتكون من  $\text{H}_2\text{O}_2$  في تفاعل غير إنزيمي يتم تحفيزه بأيونات الحديدوز  $\text{Fe}^{+2}$  ويسمى هذا التفاعل بتفاعل Fenton. إن جذر الهيدروكسيل  $\bullet\text{OH}$  جزيء نشط جدا ويمكن أن يتفاعل مع البروتينات، الأحماض النووية والليبيدات وغيرها من الجزيئات ليغير من تركيبها ويسبب تلفا للأنسجة (Mohammed bou abedallah, 2010).



### ◀ فوق أكسيد الهيدروجين $\text{H}_2\text{O}_2$ Peroxyde d'hydrogène

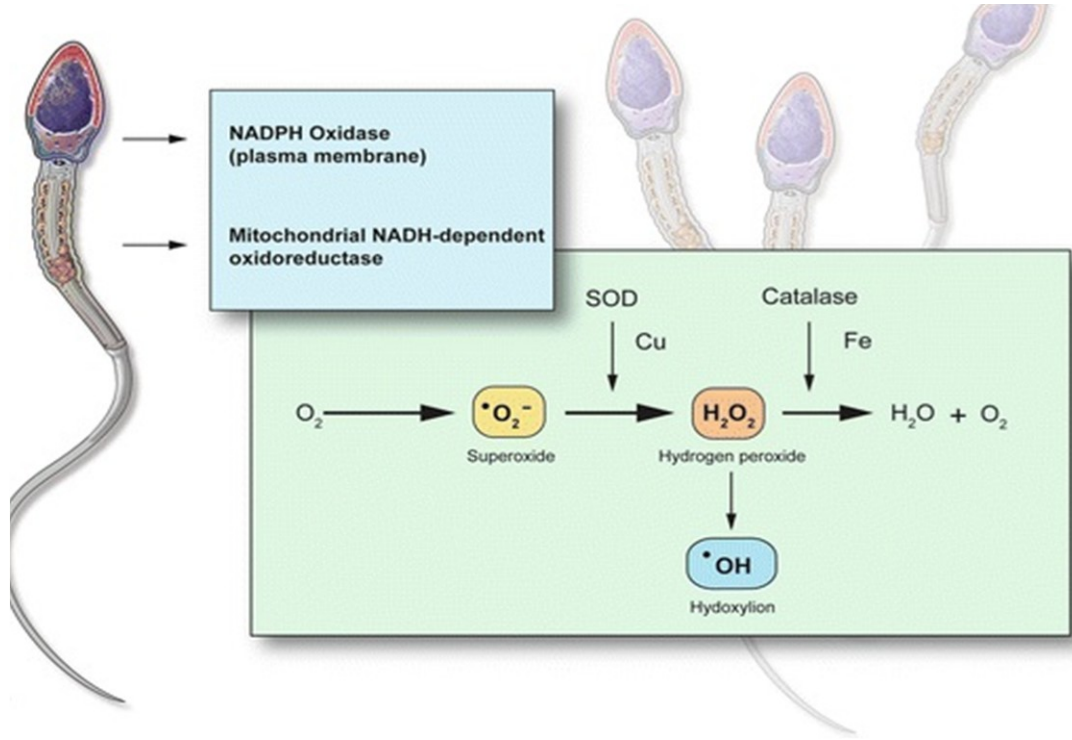
يتكون  $\text{H}_2\text{O}_2$  ابتداء من جذر  $\text{O}_2^\bullet$  في وجود إنزيم SOD (Superoxide dismutase) كما يمكنها أن ينتج من طرق أخرى بواسطة إنزيمات (Monooxygenase). يتحول بيروكسيد الهيدروجين  $\text{H}_2\text{O}_2$  في وجود إنزيم catalase إلى  $\text{H}_2\text{O}$  وجزيئة أكسجين حسب التفاعل التالي:



### ◀ الجذر أحادي أكسيد الأزوت $\text{NO}^\bullet$ Monoxyde d'azote nitrique

هذا الجذر اشتق من الأزوت، ينتج بواسطة الخلايا الطلائية المبطنة. يلعب دورا فيزيولوجيا أساسيا في تنظيم الضغط الدموي، يستطيع مع زيادة الجهد التأكسدي أن يؤدي إلى خلل وظيفي للخلايا الطلائية المبطنة وبالتالي زيادة إنتاج الجذر  $\text{NO}^\bullet$ . هذا الأخير يستطيع التفاعل مع الجذور الحرة الأوكسجينية الأخرى فينتج عنه تكوين مواد سامة للعضوية خاصة  $\text{HOONO}$  (Peroxynitrique). عندما يتركب الـ  $\text{NO}^\bullet$  يمكنه أن يتحول إلى نترتريت و نترات وبزيادة نسبة تركيزها البلازمية تعكس إنتاج أحادي أكسيد الأزوت. يستطيع  $\text{NO}^\bullet$  كذلك التفاعل مع

البروتينات على مستوى الحمض الأميني Tyrosine أو مع Tocopherol. هذه الخصائص توضح فائدة كشف وجود  $NO^{\bullet}$  في العينات البيولوجية (Mohammed bou abdallah, 2010).



شكل 9: أنواع الجذور الحرة (Agarwal et al, 2014).

### 2-1-1-1 Sources des radicaux libres مصادر الجذور الحرة

تنشأ الجذور الحرة في البلازما المنوية من مجموعة متنوعة من المصادر الداخلية والخارجية. المصادر الداخلية هي: الخلايا متعددة النوى المتعادلة (Polynucléaires neutrophiles)، البالعات الكبيرة (Macrophages) والخلايا الجرثومية غير الناضجة (Cellules germinales immatures)، بينما العوامل الخارجية الرئيسية هي التدخين (Tabagisme)، استهلاك الكحول أو الملوثات البيئية [شكل 10].

### 1-2-1-1 Sources endogène المصادر الداخلية

#### ◀ كريات الدم البيضاء Leucocytes

تتمثل كريات الدم البيضاء لسائل المنوي في الخلايا المتعددة النوى (50%، 60%) و البالعات الكبيرة (20%، 30%). نسبة كبيرة من الكريات البيضاء مصدرها البروستات والحوصلات المنوية. تحت تأثير العديد من المحفزات داخل الخلايا أو خارجها، يمكن أن تنتج

الجنور الحرة 100 مرة أكثر منه في الحالة الطبيعية، تتلف المستويات العالية منها الحيوانات المنوية (Agarwal et al, 2014).

### ← الحيوانات المنوية غير ناضجة Spermatozoides immatures

أثناء تشكل النطاف، تفقد المنويات المتطاوله سيتوبلازمها وهو شرط ضروري لإكتسابها القدرة الإخصابية. حيث تستطيع النطاف التالفة الإحتفاظ بكمية زائدة من السيتوبلازم حول القطعة الوسطية والذي يطلق عليه ECR (Excès de cytoplasme résiduel). ينشط ECR نظام NADPH الذي يؤدي إلى إنتاج المشتقات النشطة للأكسجين (Agarwal et al, 2014).

### 1-1-2-2- Sources exogènes المصادر الخارجية

#### ← الإشعاعات Radiations

أشارت العديد من الدراسات إلى أن الإشعاع المنبعث من الهواتف المحمولة يؤدي إلى زيادة إنتاج المشتقات النشطة للأوكسجين (ERO) Espèces réactives de l'oxygène في الحيوانات المنوية البشرية، الذي يؤثر على جودتها. كما أظهرت الدراسات في المختبر (*in vivo*) أن الإشعاع الكهرومغناطيسي يمكن أن يحفز إنتاج الـ ERO، إتلاف الحمض النووي ADN للحيوانات المنوية البشرية، تقليل حركتها وحيويتها بالإضافة إلى تركيزها اعتمادًا على مدة التعرض للإشعاع. يمكن أن تؤثر هذه الموجات الكهرومغناطيسية سلبًا على تدفق الإلكترونات على طول الغشاء الداخلي للخلية، مما يؤدي إلى تعطيل وظيفة الخلية الطبيعية (Agarwal et al, 2014).

#### ← التبغ Tabac

أظهرت الدراسات الحديثة أن هناك مرور عبر الحاجز الدموي الخصوي لبعض المواد الموجودة في دخان السجائر. يؤدي وجود مثل هذه المركبات في السائل المنوي للمدخنين إلى تغيير مؤشرات الحيوانات المنوية الكلاسيكية والجودة النووية للحيوانات المنوية مع زيادة تجزئة الـ ADN بسبب الإجهاد التأكسدي الذي تسببه، مما يضر بفرص الحمل (Benabbou and Bendahmane, 2011). هناك دراسة أجريت في ثلاث مناطق من غرب الجزائر، سمحت النتائج التي تم الحصول عليها بإستنتاج أن التدخين النشط له تأثير على مؤشرات الحيوانات المنوية: الحيوية، إنتاج وتشكل الحيوانات المنوية وعلى وظيفة الانتصاب (Ferrag, 2018).

تحتوي السجائر على أكثر من 4000 مادة كيميائية، يمكن أن يتسبب بعضها في اختلال التوازن بين الجذور الحرة ومضادات الأكسدة في السائل المنوي للمدخنين. على سبيل المثال، يحتوي السائل المنوي ودم المدخنين على مستويات أعلى من الكاديوم والرصاص، يصاحب ذلك انخفاض حركة الحيوانات المنوية. يمكن أن يسبب التدخين زيادة بنسبة 48% في تركيز الكريات البيضاء وزيادة 107% في نسبة الـ ERO في البلازما المنوية. تعتبر الحيوانات المنوية للمدخنين أكثر حساسية لتغيير طبيعة الحمض النووي مقارنة بغير المدخنين، نتيجة لإنكسار سلاسل الـ ADN (Agarwal et al, 2014).

### الكحولات Alcools

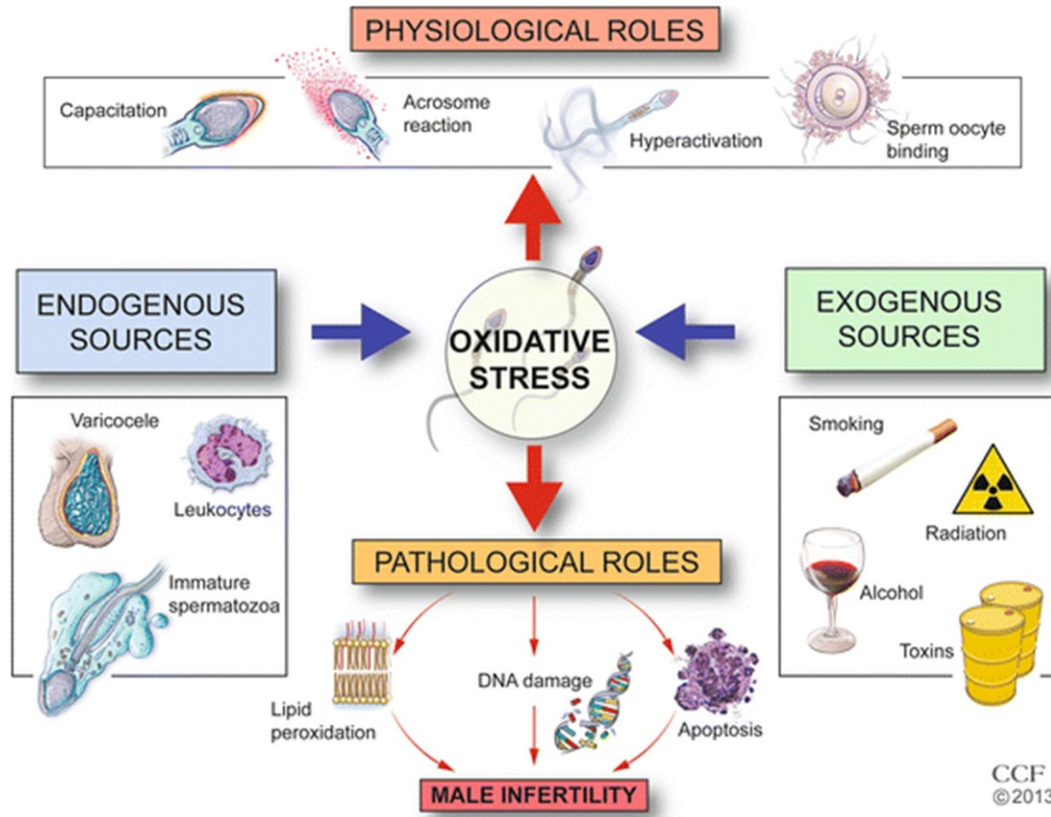
يزيد الكحول من إنتاج الـ ERO ويتداخل مع آليات الدفاع المضادة للأكسدة في الجسم وخاصة في الكبد. يتفاعل الأسيتالدهيد (Acétaldéhyde) وهو أحد مستقلبات الإيثانول مع البروتينات والدهون لتوليد أنواع الجذور الحرة التي تؤدي إلى تلف الـ ADN (Agarwal et al, 2014). من ناحية أخرى، فإن استهلاك العديد من العقاقير مثل الحشيش (Cannabis)، الهيروين أو الكوكايين يمكن أن يكون سبباً لوهن النطاف (Asthénopermie) أو حتى تشوه النطاف (Tératospermie) (Ferrag, 2018).

### الجزئيات السامة والمعادن الثقيلة

يمكن للجزئيات السامة المنبعثة من المنتجات الصناعية أن تزيد من إنتاج الـ ERO في الخصيتين، بما في ذلك الفثالات (Phtalates) الموجودة في العديد من المواد البلاستيكية المستخدمة للأغراض المنزلية والصناعية والتي يمكن أن تغير تكوين الحيوانات المنوية وتضر بـ ADN الحيوانات المنوية. التعرض للتلوث الجوي (الهيدروكربونات)، المعادن الثقيلة (الكاديوم، الكروم، الرصاص، المنغنيز والزنك)، المواد الغريبة الحيوية (Xénobiotiques) الموجودة في أو بالقرب من طعامنا (المبيدات الحشرية، Pesticides، Phtalates)، كلها مصادر للإجهاد التأكسدي الذي قد يؤثر على الخصوبة.



- **المعادن الثقيلة Métaux lourds** : يرتبط التعرض للرصاص والكاديوم بانخفاض الخصوبة. يرتبط تعرض الذكور للرصاص بتغيير في خصائص الحيوانات المنوية، مما يزيد من مخاطر العقم اللإرادي (Ferrag, 2018).
- **المبيدات Pesticides** : هناك العديد من عائلات المبيدات، بعضها (الأكثر ثباتًا في البيئة) محظور الآن استخدامه. لقد وجدت هناك صلة بين التعرض (المهني بشكل أساسي) لبعض مبيدات الآفات المستخدمة سابقًا (خاصة ثنائي بروموكلوروبروبان أو DBCP) وانخفاض خصوبة الذكور من خلال ضعف خصائص الحيوانات المنوية (Ferrag, 2018).



شكل 10: مصادر الجذور الحرة (Agarwal et al, 2014).

## 2- دور الإجهاد التأكسدي في فيزيولوجيا وباتولوجيا العقم عند الذكر

تعد المستويات المنخفضة لـ ERO ضرورية للوظائف الطبيعية للحيوانات المنوية كالحركة، القدرة على الإخصاب، فرط النشاط، التفاعل الأكروزومي (Réaction acrosomique). لضمان عملها الطبيعي، تنتج الحيوانات المنوية الـ ERO الضرورية بنفسها (Bousnane, 2018). مع ذلك يمكن ان تساهم العديد من العوامل الداخلية والخارجية في زيادة إنتاج الجذور الحرة التي تلعب دورًا أساسيًا في العقم عند الذكر حيث يهاجم الإجهاد التأكسدي سيولة غشاء بلازما الحيوانات



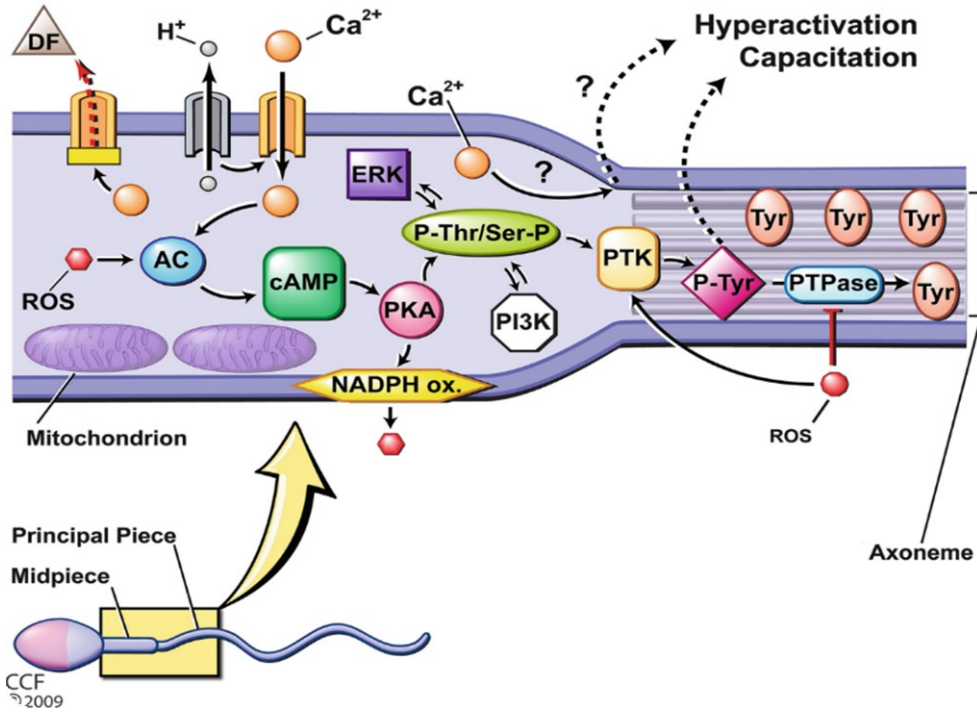
المنوية وسلامة الحمض النووي ADN في نواتها، مما يؤدي الى تسريع عملية الموت المبرمج للخلايا الجرثومية وبالتالي انخفاض عدد الحيوانات المنوية (Agarwal et al, 2003).

## 2-1-1- الأدوار الفيزيولوجية لمشتقات الأوكسجين النشطة في خصوبة الذكر

إذا كانت التركيزات العالية لمشتقات الأوكسجين النشطة قادرة على إحداث ضرر للحيوانات المنوية، فإن المستوى الفيزيولوجي لـ ERO يلعب دورًا مهمًا في العمليات الفيزيولوجية الطبيعية للحيوانات المنوية. أثناء عبور البربخ، تعمل الـ ERO بواسطة الأوكسدة على تغيير الخصائص البنوية والبيوكيميائية للـ ADN، بروتينات ودهون الحيوانات المنوية. بالتالي فهي تساهم في التكثيف النووي وإعادة تشكيل الغشاء واكتساب الحركة المستقيمة. في الجهاز التناسلي الأنثوي تساهم الـ ERO في إكتساب القدرة الإخصابية (Capacitation)، التفاعل الأكرزومي، إكتساب الحركة المفرطة (Mobilité hyperactive) واندماج الحيوان المنوي بالبويضة (Fusion spermatozoide-ovocyte) (Methorst and Huyghe, 2014).

## 2-1-1- القدرة على الإخصاب والنشاط المفرط

القدرة على الإخصاب هي العملية قبل الأخيرة في نضج الحيوانات المنوية وهي ضرورية لجعلها مؤهلة لتخصيب البويضة بنجاح. يحدث إنتاج الـ ERO الخاضع للرقابة في الحيوانات المنوية أثناء هذه العملية مما يؤدي إلى تغيرات جزيئية مختلفة. تتضمن الخطوة الأولى الزيادة في الـ Adénosine monophosphate cyclique (AMPC). يعد مسار الـ AMPc ضروريًا للعديد من الكائنات الحية لأنه يمكن أن ينشط الإنزيمات وينظم التعبير الجيني. يتضمن هذا المسار تنشيط بروتين كيناز (Protéine kinase A) PKA وفسفرة مواد تفاعله (أرجينين، سيرين وثرينونين) التي تؤدي لاحقًا إلى فسفرة MEK (Mitogen-activated protein kinase)-like protein و Threonine-glutamate-tyrosine وأخيرًا فسفرة التيروسين لبروتينات الغمد الليفي (Gaine fibreuse). تؤدي هذه الزيادة في AMPc إلى فرط نشاط الحيوانات المنوية و زيادة حركتها للخضوع للتفاعل الأكرزومي واكتساب الخصائص المطلوبة للتخصيب الناجح [شكل 11]. لقد تم اظهار دور المشتقات النشطة للأوكسجين في المختبر (In vitro) عندما تم تحضين الحيوانات المنوية في تراكيز منخفضة من جذر OH (Agarwal et al, 2014).

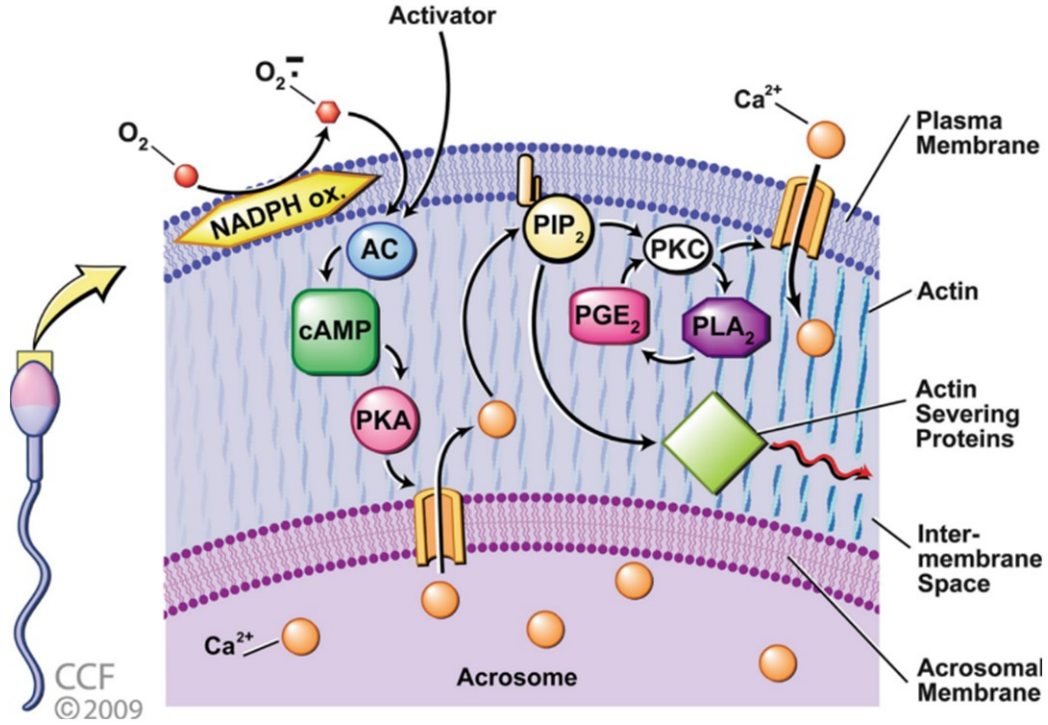


**شكل 11:** دور الـ ERO في القدرة على الإخصاب وفرط نشاط الحيوانات المنوية.

D'après ([https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-32300-4\\_27](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-32300-4_27))

## 2-1-2- التفاعل الأكروزومي Réaction acrosomique

عند مرور الحيوان المنوي مفرط النشاط بركام البويضة (Cumulus oophorus)، يرتبط بالمنطقة الرائقة (Zone Pellucide) ZP من البويضة ويؤدي إلى تحرير الإنزيمات المحللة للبروتين بواسطة الطرح الخلوي، مما يخلق مسامات في الحشوة الخارج الخلوية للمنطقة الرائقة ZP. بعد ذلك تعبر الحيوانات المنوية هذا الحاجز الفيزيائي وتندمج مع البويضة. تتداخل الأحداث الجزيئية للتفاعل الأكروزومي مع تلك الخاصة بالقدرة على الإخصاب بما في ذلك فسفرة بروتين التيروسين، تدفق الكالسيوم وزيادة مستويات AMPc و PKA [شكل 12]. تؤثر المشتقات النشطة للأكسجين في التفاعل الأكروزومي على الحيوانات المنوية في المنطقة الرائقة ZP من خلال فسفرة ثلاثة بروتينات ZP1, ZP2, ZP3. تم اظهار دور الـ ERO في المختبر (In vitro) عند إضافة التركيزات الفيزيولوجية لـ  $O_2$  و  $H_2O_2$  و NO إلى البلازما المنوية (Bousnane, 2018).



شكل 12: دور الـ ERO في التفاعل الأكروسومي.

D'après([https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-32300-4\\_27](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-32300-4_27))

### 3-1-2- التهام البويضة والحيوان المنوي Fusion spermatozoïde-ovocyte

من أجل الإخصاب الناجح، يجب أن تعبر الحيوانات المنوية المنطقة الرائقة (ZP) وتندمج مع البويضة. تلعب الكميات الكبيرة من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (AGPI) وخاصة حمض DHA (Docosahexaénoïque) دوراً رئيسياً في تنظيم سيولة الغشاء البلازمي للنفطة، حيث أظهرت الدراسات التي أجريت على الحيوانات المنوية البشرية أن المشتقات النشطة للأوكسجين تزيد من إنتاج هذه الأحماض طوال فترة الإخصاب وبالمقابل تثبط نشاط بروتين Tyrosine phosphatase وتمنع إزالة الفسفرة وتنشيط Phospholipase A2 الذي يفصل الأحماض الدهنية الثانوية من الدهون الثلاثية (Triglicérides) لفوسفوليبيدات الغشاء البلازمي التي تزيد من سيولته (Bousnane, 2018).

### 2-2- الآثار الباثولوجية للمشتقات النشطة للأوكسجين على خصوبة الذكر

تمتلك الحيوانات المنوية نشاط نسخ ضعيف وكمية مختزلة من السيتوبلازم، حيث تكون قادرة على الإستجابة للإجهاد التأكسدي أي غير قادرة على إنتاج مضادات الأكسدة أو تصليح المادة

الخلوية التالفة حتى ولو وجدت بعض مضادات الأكسدة فيها. عند تجاوز الجذور الحرة النظام الدفاعي المضاد للأكسدة واختلال التوازن بينهما، تحدث تشوهات مرضية اعتماداً على طبيعة، كمية ومدة تأثير الـ ERO التي تتمثل عواقبها في الأكسدة الفوقية للدهون، تخريب البروتينات، تجزئة الحمض النووي الـ ADN و الموت المبرمج للخلايا (Bousnane, 2018).

## 2-2-1- الأكسدة الفوقية للبيدات Peroxydation des Lipides

تتمثل عملية الأكسدة الفوقية للبيدات في أكسدة الأحماض الدهنية غير المشبعة (AGPI) التي تحتوي على أكثر من رابطتين مزدوجتين من ذرتي كربون. تحدث في 3 مراحل أساسية: مرحلة البداية (Phase d'initiation)، مرحلة الانتشار (Phase de propagation) ومرحلة النهاية (Phase de terminaison).

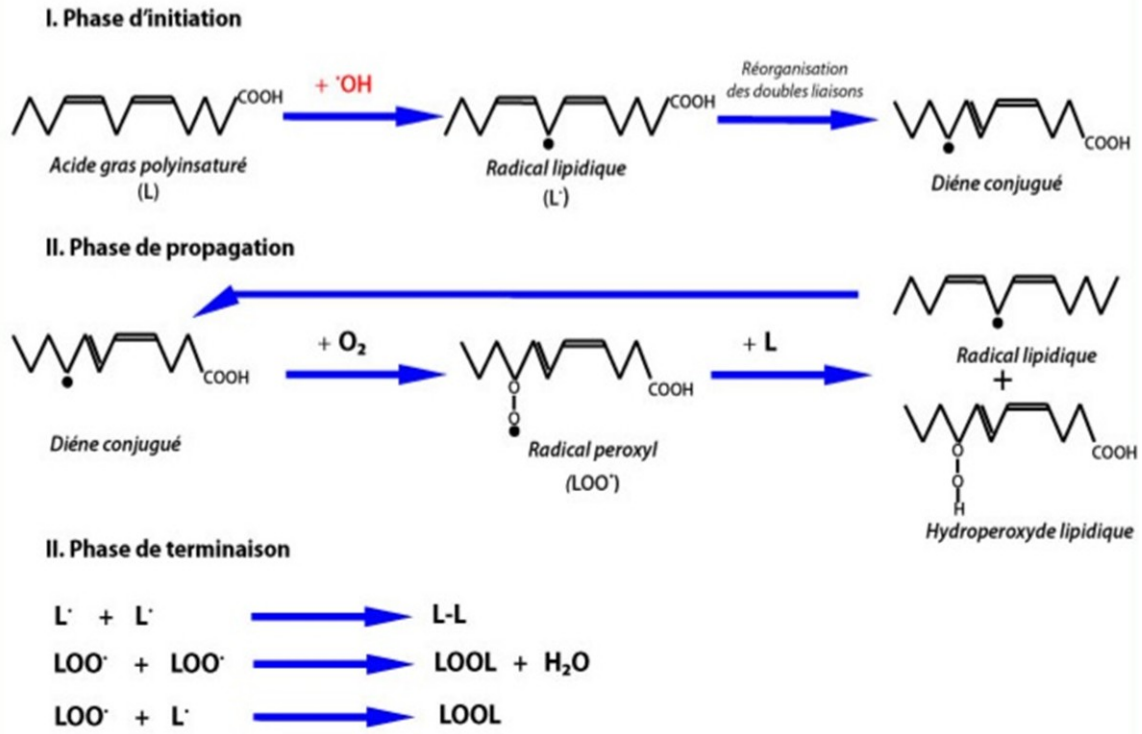
يعتبر جذر الهيدروكسيل ( $OH^{\bullet}$ ) بادئ قوي للأكسدة الفوقية للبيدات حيث تحتوي معظم الأحماض الدهنية غير المشبعة الغشائية على روابط مزدوجة غير مقترنة بمجموعات الميثيلين. وجود رابطة مزدوجة مجاورة لمجموعة الميثيلين يجعل روابط الميثيلين كربون-هيدروجين أضعف، وبالتالي يكون الهيدروجين أكثر عرضة للاستخراج، إذ يتم تثبيت الجذر الناتج عن طريق إعادة ترتيب الروابط المزدوجة والتي تشكل جذر Diène conjugué الذي يمكن أن يتأكسد بعد ذلك. يعني أن الدهون التي تحتوي على العديد من الروابط المزدوجة تكون معرضة بشكل خاص للأكسدة (Agarwal et al, 2003).

تتفاعل جذور Les diènes conjugués بسرعة مع  $O_2$  لتكوين جذور البيروكسيل الدهنية ( $ROO^{\bullet}$ ) التي تحرر ذرات الهيدروجين من جزيئات الدهون الأخرى لتكوين هيدروبيروكسيدات الدهون ( $ROOH$ )، التي تكون مستقرة في ظل الشروط الفيزيولوجية حتى تلامس المعادن الانتقالية مثل أملاح الحديد أو النحاس فتدفع هيدروبيروكسيدات الدهون لتوليد جذور Peroxyle و Alcoxyle. تستمر بعد ذلك في تفاعل متسلسل داخل الغشاء وتنشأ في جميع أنحاء الخلية (Agarwal et al, 2003).

يمكن مقاطعة التفاعل المتسلسل (مرحلة النهاية) عن طريق الجمع بين اثنين من الجذور الحرة وتشكيل مركب مستقر أو في كثير من الأحيان عن طريق تفاعل جذري (Réaction radical) مع جزيء مضاد للأكسدة، بالتالي توفر عملية الأكسدة الفوقية للبيدات مجموعة متنوعة من المنتجات، يمكن أن يتفاعل بعضها مع البروتينات والحمض النووي ADN [شكل13] (kabouche, 2010).

في الثدييات، يختلف غشاء الحيوانات المنوية بشكل ملحوظ عن غشاء الخلايا الجسمية (Cellules somatiques) من حيث تكوينها الدهني. يحتوي غشاء البلازما على مستويات عالية من الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة. عندما تكون مستويات الـ ERO عالية تصبح هذه الدهون مسؤولة عن سيولة الأغشية وبالتالي تكسر الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة، مما يتسبب في سلسلة من التفاعلات الكيميائية التي تؤدي إلى أكسدة الدهون في السائل المنوي فتتلف ما يقارب 60% من الأحماض الدهنية، مما يؤدي إلى تغيير خصائص غشاء الحيوانات المنوية (Methorst et al, 2014). يعتمد انتشار الأكسدة على استراتيجيات مضادات الأكسدة التي تستخدمها الحيوانات المنوية.

يعتبر MDA أحد المنتجات الثانوية لتحلل بيروكسيد الدهون، يستخدم هذا المنتج الثانوي كمؤشر بيوكيميائي لتقدير درجة ضرر الأكسدة التي تتعرض لها الحيوانات المنوية (Agarwal et al, 2003).



شكل 13: مراحل الأكسدة الفوقية للبيدات.

D'après (<https://biologiedelapeau.fr/spip.php?mot152>)

## -2-2-2 تلف الحمض النووي ADN

يحتوي كروماتين الحيوانات المنوية على بنية مكثفة ومنظمة للغاية. أثناء عملية تخليق الحيوان المنوي (Spermiogénèse)، يخضع الكروماتين لسلسلة من التغييرات المؤدية إلى انضغاط الحمض النووي الذي يجعل الحيوانات المنوية مقاومة لإتلاف الـ ADN. مع ذلك، في بعض الحالات التي يكون فيها الانضغاط ضعيفاً وارتباط بروتامين بالكروماتين غير مكتمل، يصبح حمض الـ ADN أكثر عرضة للإجهاد التأكسدي، حيث لوحظت إنكسارات في الـ ADN ناتجة عن عمل مشتقات الأوكسجين النشطة في الحيوانات المنوية على مستوى الخصية والبربخ. يعتبر تلف حمض الـ ADN أيضاً عاملاً مساهماً في موت الخلايا المبرمج (Bousnane, 2018).

## -3-2-2 موت الخلايا المبرمج Apoptose

موت الخلايا المبرمج (Apoptose)، هو ظاهرة فيزيولوجية تتميز بتغيرات مورفولوجية وبيوكيميائية تؤدي إلى موت الخلايا بطريقة مضبوطة. لوحظ أن الحيوانات المنوية

للرجال الذين يعانون من العقم، أن هناك زيادة في مستويات الـ ERO يقابلها نسبة عالية من معدلات موت الخلايا المبرمج مقارنة بالحيوانات المنوية للمجموعة الشاهدة (Agarwal and Said, 2003).

يلعب موت الخلايا المبرمج دورًا فيزيولوجيًا مهمًا في السيطرة على تكوين الحيوانات المنوية الطبيعي. على مستوى الطلائية المنوية، فإنه يساهم في التوازن بين الخلايا الجرثومية وخلايا سيرتولي ويضمن دخول عددا ثابتا من الخلايا المنوية (Spermatocytes) في الانقسام الميوزي. يسبب موت الخلايا المبرمج بقاء 25% فقط من المنسلات المنوية Ad 80% من الخلايا الجرثومية بين الخلايا المنوية من الدرجة الأولى والمنويات. لا تقوم الحيوانات المنوية بإنشاء روابط بنيوية ووظيفية وثيقة جدًا بخلايا سيرتولي فقط، لكنها على اتصال أيضا بالصفحة القاعدية من الأنبوب المنوي. أثناء موت الخلايا المبرمج، يتم تنظيم هذا الاتصال بواسطة  $\alpha\beta 1$  أو  $\alpha 3\beta 1$  (Kotlova, 2003).

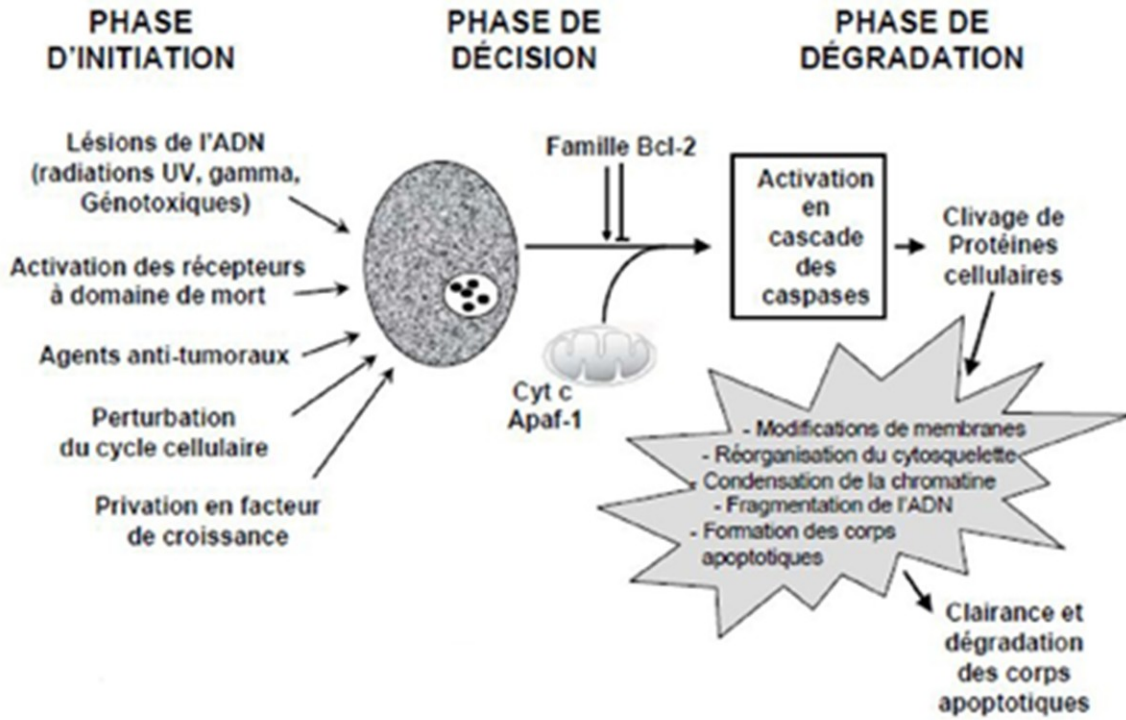
تلعب المشتقات النشطة للأكسجين دورا بارزا في آلية موت الخلايا المبرمج حيث عندما تصل اشارته إلى الخلية تمر بثلاثة مراحل متميزة: التحريض (Induction)، التنفيذ (Exécution) والتخريب (Degradation) [شكل 14]. يرجع تعقيد مرحلة التحريض إلى تنوع الإشارات المحرصة مع غلبة نظام الربط fas /fas ligand في حالة تكوين الحيوانات المنوية. عندما يرتبط المستقبل Fas (بروتين سكري غشائي) المتواجد على سطح الخلايا المنوية مع Fas ligand فإنه يعمل كوسيط للإشارة لموت الخلايا المبرمج حيث تظل الآليات الجزيئية المسؤولة عن إطلاق fas ligand مجهولة (Kotlova, 2003).

تلعب الميتوكوندريات دورًا مركزيًا خلال مرحلة التنفيذ عن طريق إطلاق Procaspases في السيتوبلازم، السيتوكروم C (Cofacteur des caspases) وعامل تحفيز موت الخلايا المبرمج (AIF). عندما يصل AIF إلى النواة، فإنه يحدث ردود فعل تؤدي إلى تجزئة الحمض النووي الـ ADN، كما تشارك الجذور الحرة وأيونات الكالسيوم في هذه العملية. يتم التحكم عبر بروتين Bcl-2 (Action anti-apoptotique) المرتبط بالسطح الخارجي لغشاء الميتوكوندريا الذي يمنع مرور السيتوكروم C في السيتوبلازم. على العكس من ذلك، فإن بروتين Bax المحفز (Pro-apoptotique) يسهل هذا المرور. استجابة لتنشيط Caspases تمر عملية موت الخلايا المبرمج



بمرحلة الانقسام البروتيني (PARP) La poly (ADP—ribose) polymérase (PARP)، الأمينات النووية (Les amines nucléaires)، لاكتين (L'actine)، التوبوزوميراز الأول (La topoisomérase I) والبروتين كيناز المعتمد على الحمض النووي (La protéine kinase dépendante de l'ADN) (Kotlova, 2003).

ينتهي بعد ذلك تجزئة الحمض النووي وتشكيل أجسام Apoptotique وتفقد الخلية المجزأة روابطها بين الخلايا وتندمر تمامًا عن طريق البلعمة. تشكل بعض المنسليات المنوية والمنويات التي نجت من موت الخلايا المبرمج خلايا عملاقة متعددة النوى (Kotlova, 2003).



شكل 14: مراحل الـ Apoptose.

D'après (<https://slideplayer.fr/slide/13969549/>)

## 2-2-4- ضعف حركة الحيوانات المنوية

يرتبط التكوين المتزايد للمشتقات النشطة للأكسجين بانخفاض حركة الحيوانات المنوية، بسبب سلسلة من التفاعلات التي تؤدي إلى انخفاض فسفرة البروتينات المحورية وتثبيت الحيوانات المنوية، كلاهما مرتبط بانخفاض سيولة الغشاء الضرورية لدمج الحيوان المنوي والبويضة.



هناك فرضية تنص ان بيروكسيد الهيدروجين  $H_2O_2$  يمكن ان ينتشر عبر أغشية الخلايا ويمنع نشاط بعض الإنزيمات مثل G6PD (Glucose-6-phosphate déshydrogénase) ، يتحكم هذا الإنزيم في معدل تدفق الجلوكوز من خلال Le shunt hexose monophosphate ، والذي بدوره يتحكم في توفر NADPH داخل الخلايا الذي يستخدم كمصدر للإلكترونات بواسطة الحيوانات المنوية لتوليد المشتقات النشطة للأكسجين (ERO) بواسطة نظام إنزيم يُعرف باسم NADPH oxidase. يؤدي تثبيط G6PD إلى انخفاض في NADPH وتراكم مصاحب للجلوتاثيون المؤكسد والجلوتاثيون المختزل، لتقليل الدفاعات المضادة للأكسدة للحيوانات المنوية والاكسدة الفوقية لفوسفوليبيدات الغشاء (Agarwal et al, 2003).

## الفصل IV:

الأدوية والعقم عند الذكور

**Médicaments et infertilité masculine**

## مقدمة

يمكن أن يكون العقم المكتسب عند الذكور الذي يؤثر على شكل الحيوانات المنوية أو حركتها أو قدرتها على الإخصاب ناتجًا عن الأدوية. هذا هو السبب في إجراء المزيد من الدراسات لتقييم تأثير الأدوية على معايير الحيوانات المنوية وتأثيراتها القابلة للعكس إلى حد ما على الخصوبة.

تساهم بعض الأدوية في توليد الإجهاد التأكسدي على مستوى السائل المنوي مما يسبب اختلالات وظيفية للحيوانات المنوية وانخفاض الخصوبة عند الذكر. لذلك سنصف في هذا الفصل البيانات البيولوجية البشرية الحالية حول تأثير بعض الأدوية على خصوبة الذكور.

عند الذكر، يمكن للأدوية أن تمارس نشاطًا على مستويات مختلفة : الجانب النوعي أو الكمي للحيوانات المنوية، الرغبة الجنسية، الانتصاب والقذف.

- **تشبيط الغدة النخامية :** هرمون التستوستيرون، نظائر GnRH، الستيرويدات الابتنائية (Stéroïdes anabolisants).
- **التأثيرات المضادة للأندروجين:** سيميتيدين (Cimétidine)، سيبرونولاكتون (Spironolactone).
- **عدم القذف (Anéjaculation):** مضادات الاكتئاب (Sntidépresseurs)، الفينوثيازين (Phénothiazines)، حاصرات بيتا (Bétabloquants).
- **ضعف الانتصاب:** حاصرات بيتا، مدرات البول الثيازيدية (Diurétiques thiazidiques)، ميتوكلوبرامين (Metoclopramine)، الأدوية الخافضة للكوليسترول، مزيلات القلق، مضادات الاكتئاب، مضادات الصرع.
- **التغيير النوعي أو الكمي لتكوين الحيوانات المنوية:** النيتروفوران (Nitrofuranes)، السالازوبيرين (Salazopyrine)، الكيتوكونازول (Kétoconazole)، الأدوية المضادة للسرطان.
- **اضطراب الرغبة الجنسية:** مضادات الاكتئاب، مضادات الذهان Neuroleptiques، مثبت المزاج (Sulpirid)، حاصرات بيتا، مدرات البول (Thymorégulateur (Lithium)).

(diurétiques)، مضادات الصرع (Antiépileptiques)، مزيلات القلق (Anxiolytiques) (Moresi, 2016).

## 1- الأدوية المضادة للسرطان

### 1-1- دوكتوروبيسين (Doxorubicine (DXO

الدوكتوروبيسين هو مركب العلاج الكيميائي الأكثر دراسة لتحريض الإجهاد التأكسدي في الخصية. يمكن ربط التأثير السلبي لـ DXO على خصوبة الذكور بتحريض الإجهاد التأكسدي في خصية ما قبل البلوغ (Kalyanaraman, 2013).

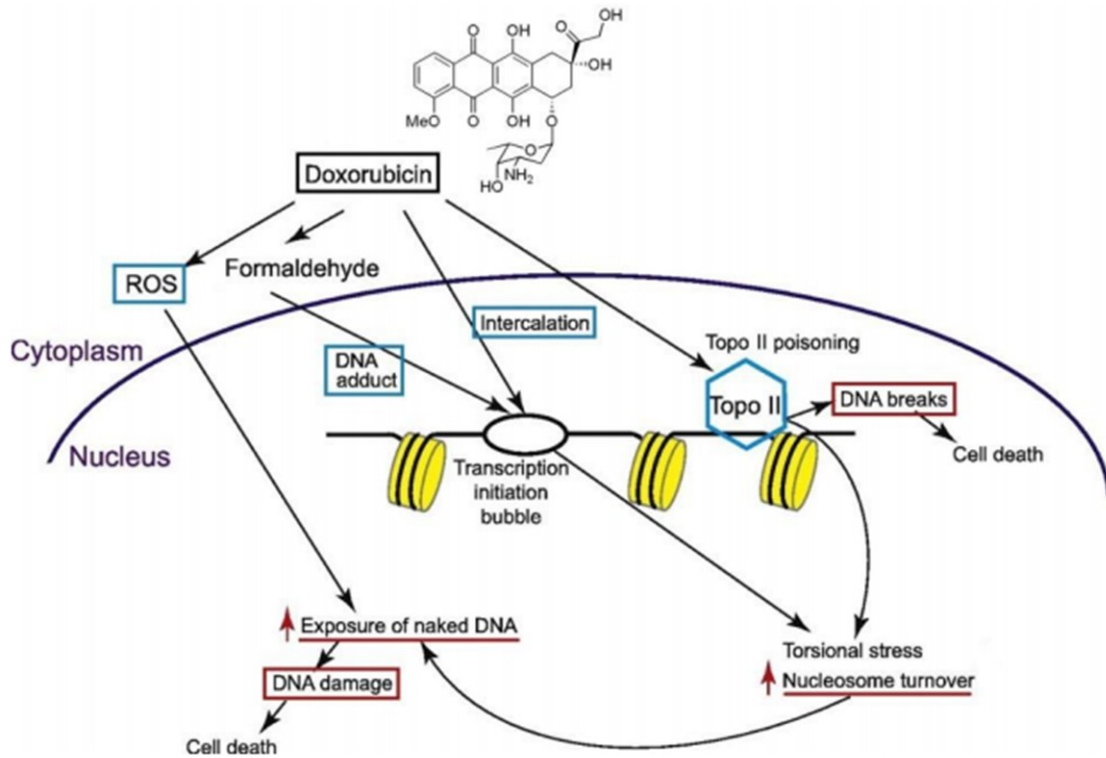
أظهرت دراسة مؤخرًا وجود علاقة سلبية بين سلامة الحمض النووي الـ ADN للحيوانات المنوية وجرعة DXO المتلقاة في الناجين الذين عولجوا من سرطان الغدد الليمفاوية (Lymphome) أو سرطان الدم لدى الأطفال (Leucémie pédiatrique). أظهرت النماذج الحيوانية أيضًا تأثير DXO على خصية ما قبل البلوغ. أظهر Hou وآخرون (2005)، أن الخصية غير الناضجة للفئران البالغة من العمر 6 أيام كانت أكثر حساسية لحقن DXO داخل الصفاق مقارنة بالفئران التي عمرها 16 أو 24 يومًا.

في الواقع، تظهر الخصيتان الأصغر سنًا زيادة في موت الخلايا المبرمج للخلايا الجرثومية وتغيرًا في شكل خلايا سيرتولي في وقت مبكر بعد يومين من العلاج. افترض المؤلفون أن هذا الاختلاف في الحساسية يمكن أن يكون بسبب اختلاف سمية الـ DXO وفقًا للعمر أو أيضا إلى زيادة مقاومة المنسليات المنوية الجذعية (Spermatogonies souches) مع نضج الخصية (Hou et al, 2005).

لاحظت دراسات أخرى تأثيرًا مستمرًا لحقنة واحدة من DXO قبل البلوغ (بعد 30 يومًا من الولادة) على الخصية حتى سن البلوغ. بعد شهرين من انتهاء العلاج، لوحظ موت الخلايا المبرمج (Apoptose) في الخلايا الجرثومية، انخفاض عدد الحيوانات المنوية، انخفاض حركية الحيوانات المنوية، انخفاض معدل الانغراس (Réduction du taux d'implantation) انخفاض عدد الأجنة عند التزاوج مع إناث شواهد (Femelles contrôles) وانخفاض في مؤشر الخصوبة. بالإضافة إلى

ذلك، لوحظ الانخفاض المستمر في سلامة الكروماتين وزيادة إنكسارات ADN الحيوانات المنوية (Cabral et al, 2014; Cabral et al, 2018; Vendramini et al, 2012; Vendramini et al, 2010).

يمكن أن يشكل دوكتوروبيسين المشتقات النشطة للأكسجين التي يمكن أن تحفز التفاعلات السامة للـ ADN. يمكن أن يؤدي الأيض إلى إنتاج جزيئة الفورمالديهايد التي تتدخل في إقحام جزيئة دوكتوروبيسين في الـ ADN. أخيرًا، يمكن للدوكتوروبيسين أن يثبت إنزيم Topoisomérase II الذي يسبب تغيرات و إنكسارات في السلسلة المضاعفة للـ ADN [شكل 15] (Yang et al, 2014).

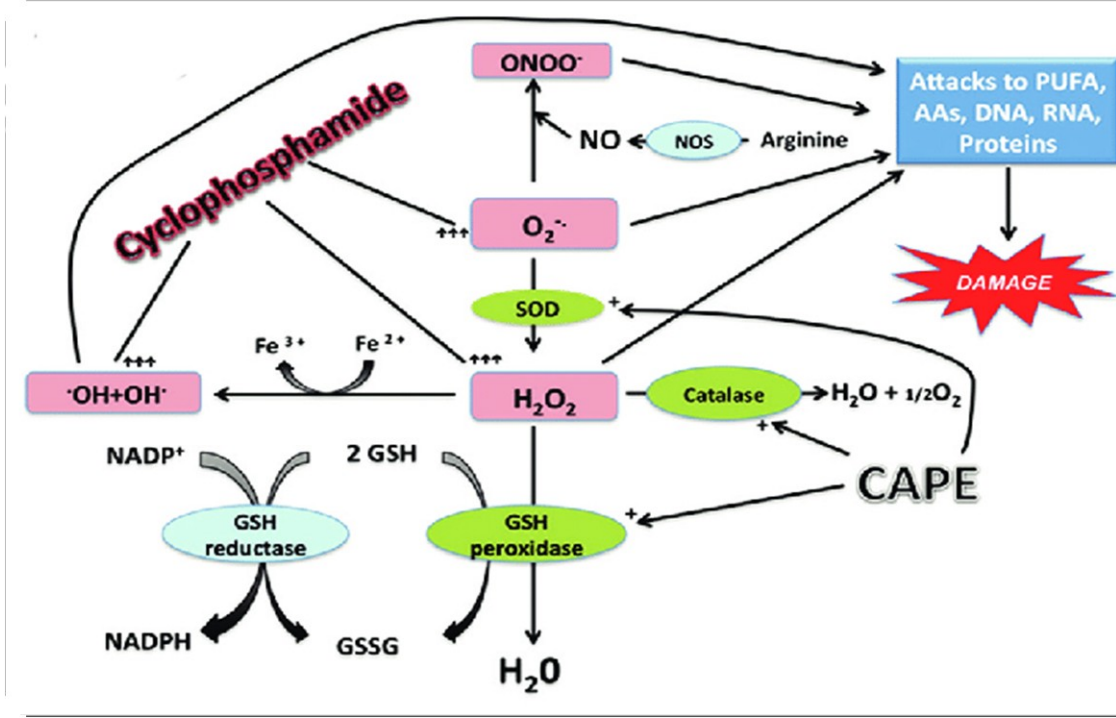


لف الأعمال الجزيئية للدوكتوروبيسين (Yang et al, 2014)

## 2-1- سيكلوفوسفاميد (CP) cyclophosphamide

السيكلوفوسفاميد (CP) هو مركب علاجي كيميائي مضاد للسرطان بما في ذلك سرطان الخصية. يؤثر على الخلايا الجرثومية إذ تتضرر الطلائية المنوية مما يؤدي إلى استنفاد الخلايا الجذعية أو عدم قدرتها على التمايز ومنه فقد النطف إلى حد ما، كما يمارس تأثيرًا سامًا للغدد التناسلية (Action gonadotoxique) على خلايا Leydig و خلايا Sertoli (Hocede, 2018).

يؤثر سيكلوفوسفاميد سلبا على خصوبة الذكور بإنتاجه مختلف أنواع المشتقات النشطة للأوكسجين [شكل 16] التي تهاجم غشاء الحيوانات المنوية وحمضها النووي وبالتالي تؤدي إلى تلفها واختلالها الوظيفي (Erdemli et al, 2016).



شكل 16: آلية إنتاج Cyclophosphamide المشتقات النشطة للأوكسجين (Erdemli et al, 2016).

## 2- مثبطات قنوات الكالسيوم

### ← نيفيديبين Nifedipine

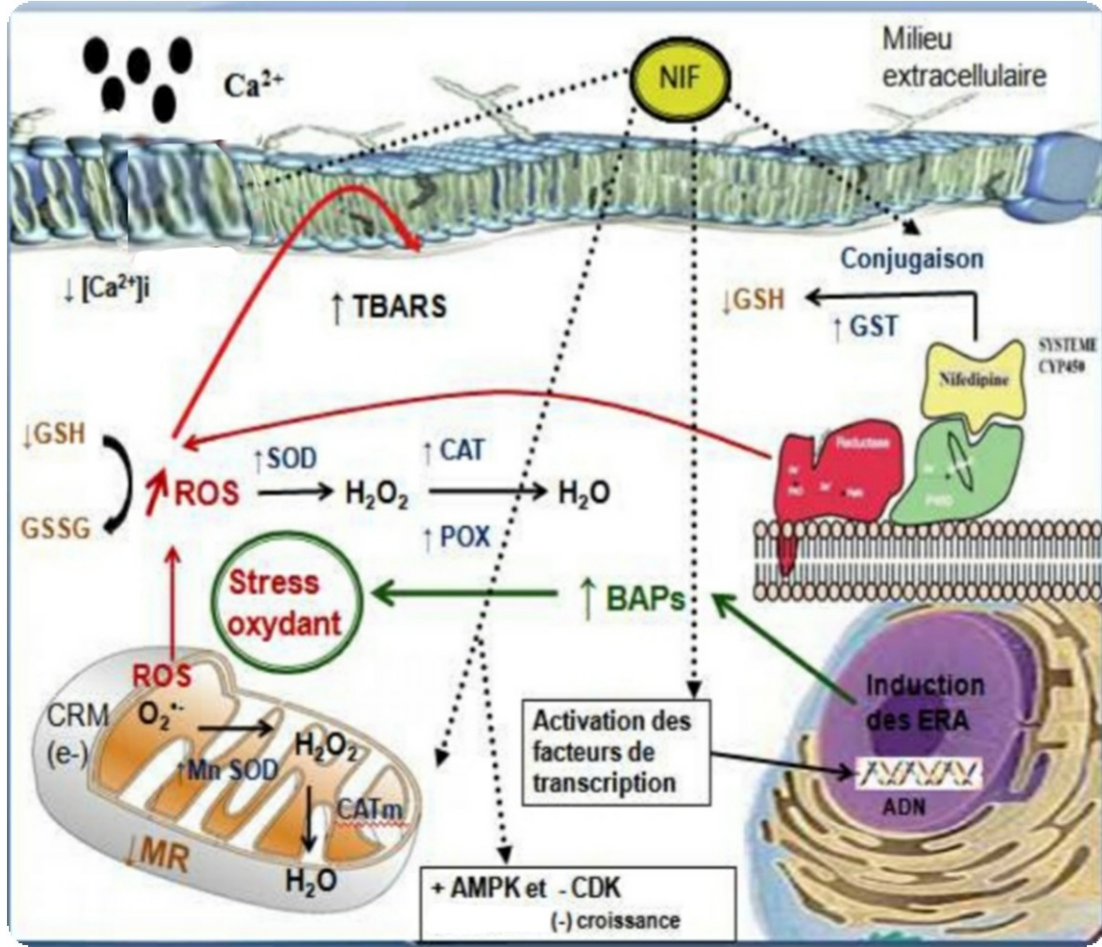
مثبطات قنوات الكالسيوم هي أدوية خافضة للضغط، تسبب انتفاخات في الأوعية الدموية أو القلب (Tropisme vasculaire ou cardiaque). يستخدم Nifedipine كمثبط لقنوات الكالسيوم، يمنع دخول أيونات الكالسيوم مما يؤدي إلى انخفاض في تركيزها في الستوبلازم وبالتالي تعطيل جميع الوظائف المعدلة بالكالسيوم ومن بينها التفاعل الأكرزومي. كما يؤثر Nifedipine سلبا على خصوبة الذكور بإنتاجه الجذور الحرة في الخصية.

يعبر Nifedipine غشاء الخلية ويؤدي وجوده في الستوبلازم إلى توليد سلسلة من التفاعلات. يخضع داخل الخلايا إلى عملية Biotransformation عبر نظام NADPH cyp450 (cytochrome P450réductase, cytochrome P450, ...ect) ، في هذه العملية وبشكل أكثر دقة

خلال المرحلة الأولى من التفعيل (Phase I de fonctionnalisation)، تنتج المشتقات النشطة للأوكسجين من خلال الإفراط في التعبير عن نظام CYP450 الناتج عن Nifedipine في الوقت نفسه، يعطل نيفيديبين عمل الميتوكوندريا من خلال تثبيط الأيض الخلوي التنفسي (Métabolisme respiratoire cellulaire)، وبالتالي تعطيل الأداء السليم للسلسلة التنفسية للميتوكوندريا، مما يؤدي إلى توليد الجذور الحرة (Cherait, 2015).

سيتم القضاء على جزء فقط من أنواع المشتقات النشطة للأوكسجين بواسطة إنزيمات مضادات الأكسدة الخاصة بالميتوكوندريا مثل SOD. بينما سيتم العثور على الغالبية على مستوى السيتوبلازم، بالإضافة إلى الجذور الحرة التي شكلها نظام CYP450، مما يسبب الإجهاد التأكسدي. سوف تهاجم أنواع المشتقات النشطة للأوكسجين المكونات الخلوية المختلفة كالليبيدات مما تسبب أكسدتها (Peroxydation) وتؤدي إلى تكوين منتجات الأكسدة اللبيدية (Lipoperoxydation) من خلال الزيادة في TBARS.

ينشط Nifedipine أيضًا AMPK، وهو بروتين كيناز يعمل كمثبط لتكاثر الخلايا تحت تأثير الإجهاد التأكسدي. كما أنه سيمنع نشاط البروتين كينازات المعتمد على السيكلين (CDKs) المسؤولة عن تحفيز، كشف وربط المراحل المختلفة لدورة النمو، هو ما يفسر أيضًا تأثيره المضاد للتكاثر الذي يؤدي إلى تلف الحمض النووي، انخفاض في عدد الحيوانات المنوية وحجم السائل المنوي [شكل 17] (Cherait, 2015).



شكل 17: آلية عمل Nifedipine على تحريض الإجهاد التأكسدي (Cherait, 2015).

### 3- الأدوية المضادة للالتهابات المعوية

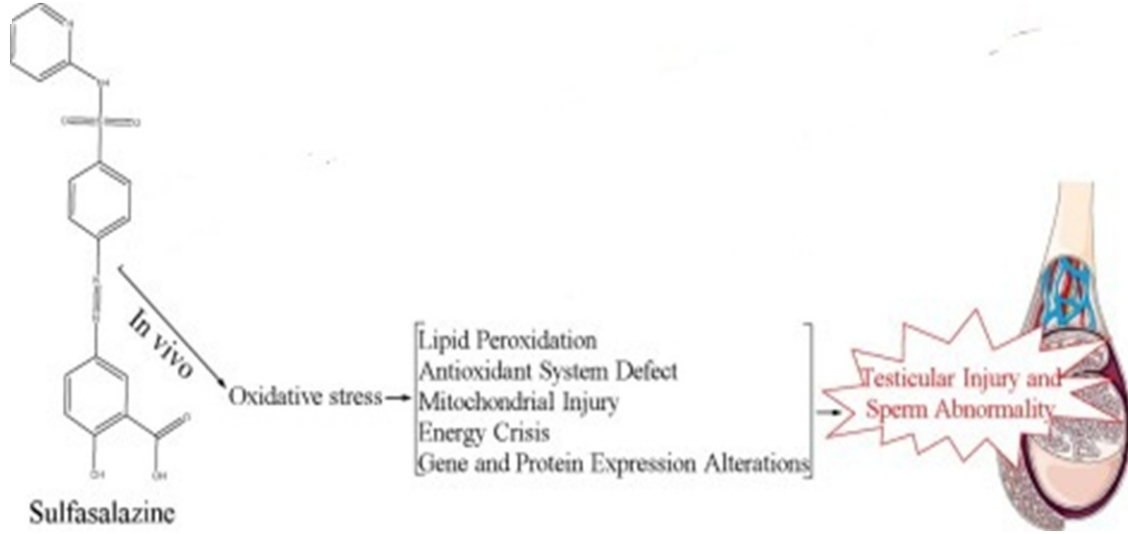
#### ◀ سلفاسالازين Sulfasalazine

يستخدم Sulfasalazine على نطاق واسع في علاج مرض التهاب الأمعاء والتهاب المفاصل الروماتويدي بالإضافة إلى آثاره الضارة على الوظيفة التناسلية عند الذكر.

في دراسة لمجموعة من الفئران تلقت Sulfasalazine (150، 600 ملغ / كغ) لمدة 60 يوماً متتالية (In vivo) لوحظ بعد انتهاء العلاج حدوث خلل في مؤشرات الحيوانات المنوية (الجودة، النوعية، حجم السائل المنوي)، انخفاض في مستوى هرمون التستوستيرون، وجود حيوانات منوية متضخمة غير طبيعية في السائل المنوي، تلف الحمض النووي الذي يؤدي إلى تشابك الكروماتين وكسر سلاسل الـ ADN. يعود هذا الخلل الوظيفي للحيوانات المنوية نتيجة لتوليد الإجهاد التأكسدي



من طرف Sulfasalazine [شكل 18]، حيث تهاجم الجذور الحرة غشاء الحيوان المنوي (عملية الأكسدة الفوقية للبيدات) وبالتالي إحداث خلل في الوظيفة الطبيعية له (Ommati et al, 2017).



**شكل 18:** تأثير الإجهاد التأكسدي الناتج عن sulfasalazine على الحيوان المنوي (Ommati et al, 2017).

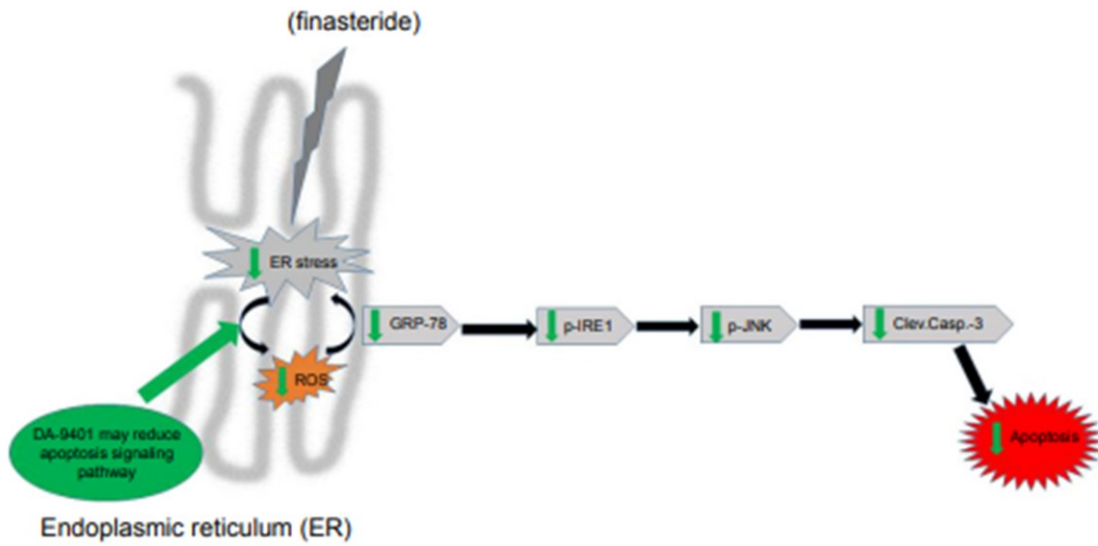
#### 4- أدوية المسالك البولية

##### ◀ فيناسترايد Finastéride

تستعمل مثبطات 5- $\alpha$ -réductase مثل Finastéride لعلاج تضخم البروستات الحميد. تشير الدراسات الحالية إلى وجود علاقة بين Finastéride والإجهاد التأكسدي وموت الخلايا المبرمج الناتج عن إجهاد الشبكة الأندوبلازمية (Endoplasmic Reticulum). العلاقة بين الإجهاد التأكسدي وإجهاد ER هي ثنائية الاتجاه. يؤدي إجهاد ER إلى إنتاج ال-ERO تحت تأثير Finastéride، يمكن أن ينتج أيضًا نتيجة لتراكم البروتينات غير المطوية في الشبكة الأندوبلازمية ER من بينها: جزيئات إشارات، (p-IRE1 (phosphorylated inositol-requiring transmembrane kinase/endoribonuc)، (PERK (protein kinase RNA-like endoplasmic reticulum kinase)، ATF6 (activating transcription factor-6).

الإجهاد التأكسدي منظم مهم لوظيفة الشبكة الإندوبلازمية (ER) وتنشيط استجابة البروتينات غير المطوية (UPR) في ظل الظروف المرضية، حيث يحدث إجهاد ER وزيادة إنتاج الإجهاد التأكسدي في وقت واحد.

مؤثرات UPR (GRP-78 , p-IRE1 , p-JNK54) وعلامات موت الخلايا المبرمج (procaspase-3, cleaved caspase-3) تم تفعيلها بطريقة تعتمد على المشلقات النشطة للأوكسجين. هناك ثلاثة مسارات للإشارة بداتها مستشعرات الإجهاد ER : IRE1, PERK, ATF6. يتم تنشيط مسار IRE1 الذي يؤدي إلى تنشيط مسار JNK. تنشيط لمسار JNK يؤدي إلى موت الخلايا المبرمج في خلايا البروستات وفي أنسجة الخصية [شكل 19] وبالتالي للفيناستيرايد تأثيرات غير مرغوب فيها على الحيوان المنوي تؤدي الى تلفه واختلاله الوظيفي والتي يمكن تقليلها بواسطة DA-9401 (Soni et al, 2017).

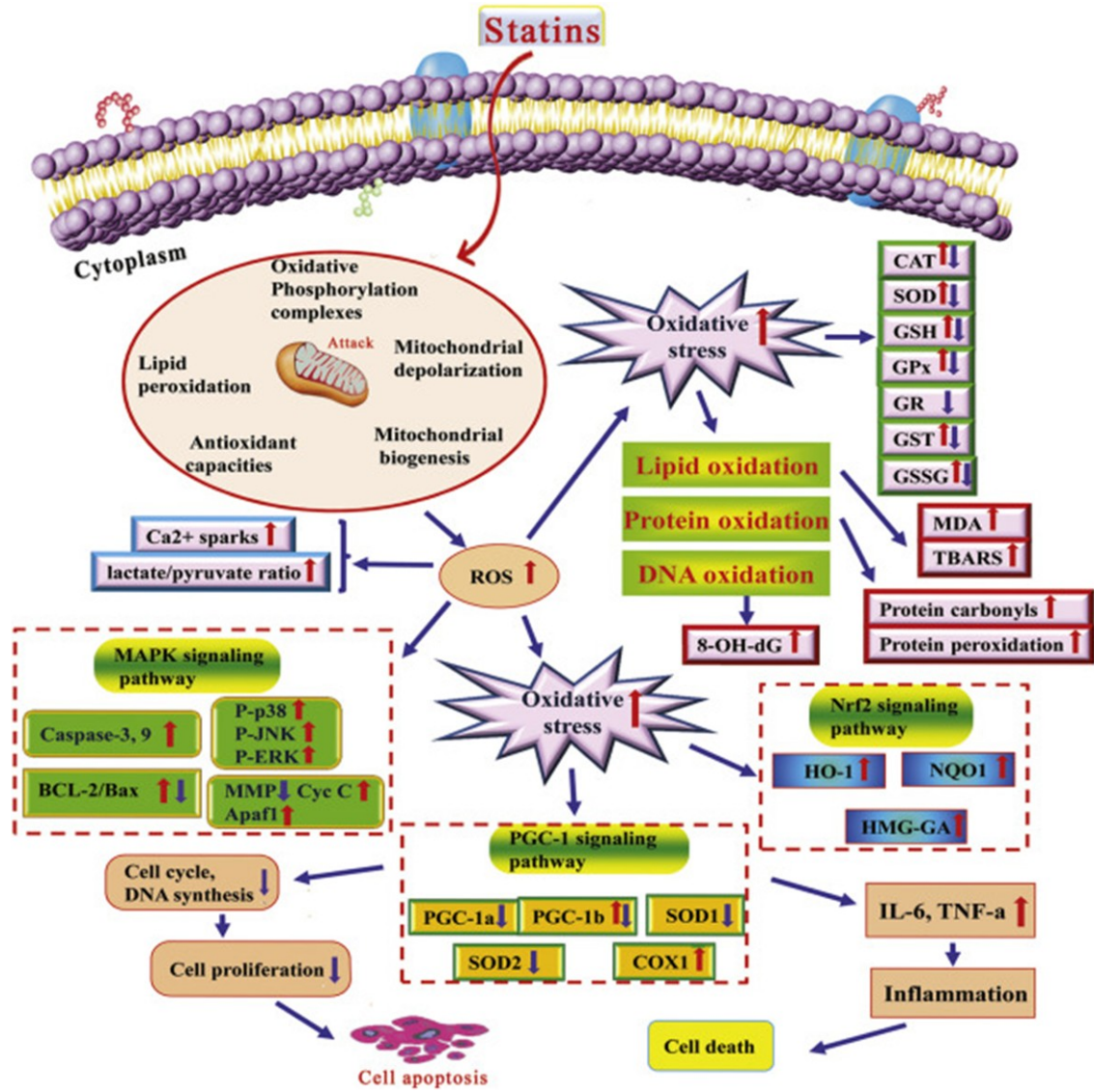


شكل 19: العلاقة بين الإجهاد التأكسدي الناجم عن Finastéride و موت الخلايا المبرمج (Soni et al, 2017).

## 5- أدوية القلب والأوعية الدموية

### ← الستاتين Statins

يشار إلى الستاتين في الوقاية من مخاطر القلب والأوعية الدموية من أصل تصلب الشرايين. في دراسة تكشف تأثيرات Statins ، تم تقييم معلمات الحيوانات المنوية قبل وأثناء وبعد العلاج. لوحظ وجود تغيرات محسوسة: انخفاض عدد الحيوانات المنوية بنسبة 31% والعديد من التشوهات في الرأس وعنق الحيوانات المنوية، يرجع هذا إلى المشتقات النشطة للأوكسجين التي ينتجها Statins وتحفز التفاعلات السامة للحيوان المنوي وأكسدة مكوناته الخلوية كالغشاء والحمض النووي مما يحفز موت الخلايا المبرمج [شكل 20] (Wang et al, 2018).



شكل 20: آلية توليد الإجهاد التأكسدي الناجم عن Statins (Wang et al, 2018).

## 6- مضادات الإلتهاب

### الجلكوكورتيكويد Glucocorticoïde

تمتلك الجلكوكورتيكويدات (Glucocorticoïdes) نشاط مضاد للإلتهابات ومثبط للمناعة. تؤدي هذه الأدوية إلى زيادة إنتاج المشتقات النشطة للأوكسجين التي تؤثر على المحور Hypothalamo-Hypophyso-Gonadique الذكري وتقلل من تخليق وتحرير GnRh من تحت السرير البصري، بالإضافة إلى LH وFSH من الغدة النخامية، مما يثبط تخليق الأندروجين الكظري. تعمل الجلكوكورتيكويدات Les glucocorticoïdes عن طريق الارتباط بمستقبلات نووية معينة للستيرويدات. يشير وجود هذه المستقبلات في الخصيتين إلى تأثير الجلكوكورتيكويدات على

تكاثر الحيوانات المنوية عن طريق تثبيط إنتاج الهرمونات أو موت الخلايا المبرمج (Hocede, 2018).

## 7- أدوية الجهاز العصبي

### 7-1- المورفين Morphine

يعتبر Morphine مسكناً لآلام المستوى الثالث. يؤثر مباشرة على الجهاز العصبي المركزي لتقليل الشعور بالألم في حالات الآلام الشديدة، السرطانية أو المقاومة لمسكنات الدرجة الأولى والثانية. يعمل المورفين كمحرض للمستقبلات:  $\mu$  (MOR) و  $\delta$  (DOR) اللذان يتواجدان في منطقة ما تحت السريير البصري وفي القشرة الدماغية، وهي انزيمات عابرة للغشاء، مندمجة في غشاء العصبون وتكون مقرونة ببروتين G. يلعب المستقبل  $\mu$  (MOR) دوراً مهماً عند تنشيطه حيث ترتبط تحت الوحدة الفاب- إنزيم Adenylate cyclase (Hocede, 2018).

يمارس المورفين تأثيرات على الغدد الصماء العصبية في منطقة ما تحت البصري ويؤدي إلى تثبيط إفراز GnRH ومنه عدم إفراز FSH و LH، حيث ينتج عن ذلك التقليل من إفراز التستوسترون وبالتالي عدم تكوين الحيوانات المنوية (Hocede, 2018). يؤدي المورفين إلى زيادة إنتاج الجذور الحرة التي تمنع تحويل ATP إلى AMPc وبالتالي تقليل إنتاجه وتنشيط ردود الأفعال المتسلسلة المختلفة المؤدية إلى موت الخلايا المبرمج للحيوانات المنوية (Hocede, 2018).

### 7-2- مضادات الصرع Antiépileptiques

الإضطرابات الجنسية والإنجابية لدى مرضى الصرع متعددة العوامل. يمكن أن تنجم عن المرض نفسه أو من الأدوية المضادة للصرع التي تسبب تغيراً هرمونياً. يؤثر الصرع على خصوبة الذكور حيث يؤثر على محور ما تحت البصري-غدة نخامية. تظهر نوبات الصرع أثناء نقص في الناقل العصبي المثبط (GABA (Gamma-aminobutyrique) أو عندما يكون هناك فائض في الناقل العصبي (Glutamate). أثناء عملية تكوين الحيوانات المنوية، يخضع كروماتين الحيوان المنوي لسلسلة من التغيرات التي تؤدي إلى انضغاط الكروماتين وبالتالي يجعله مقاوماً لتلف ADN. تؤثر هذه الإضطرابات على نبض GnRh، وبالتالي على LH و FSH (Hocede, 2018).

بعض مضادات الصرع مثل Carbamazépine, Phénytoïnele, Phenobarbital لها تأثير تأكسدي حيث تؤدي إلى زيادة إنتاج المشتقات النشطة للأوكسجين، ينتج عن ذلك ضعف في إنضغاط الكروماتين بسبب عدم إكمال إرتباطه ببروتين البروتامين وبالتالي يصبح الـ ADN أكثر عرضة لمهاجمته من طرف الجذور الحرة (Hocede, 2018).

## 8- أدوية الجهاز التنفسي

### ◀ مضادات الهيستامين H1 Antihistaminiques

يشار إلى مضادات الهيستامين H1 (Cétirizine ، Fexofenadine) في علاج الحساسية. ينتمي مستقبل الهيستامين H1 إلى النوع الفرعي I مقترناً ببروتين G الذي يتكون من ثلاث تحت وحدات  $\alpha$ ،  $\beta$  و  $\gamma$ . يرتبط الهيستامين بالمستقبل H1 الذي ينشط البروتين G مما يؤدي إلى انقسام تحت الوحدة  $\alpha$  و  $\gamma$  ترتبط بالـ GTP فينشط Phospholipase C مما يؤدي إلى انقسام PIP2 (Phosphatidylinositol 4,5bisphosphate) إلى DAG (Diacylglycérol) و IP3 (Inositol triphosphate). يتم تحرير IP3 في السيتوبلازم، يرتبط بمستقبله الموجود على الشبكة الإندوبلازمية يفرز الكالسيوم الذي يلعب أدواراً مهمة منها تقلص الخلايا الطلائية مما يؤدي إلى زيادة نفاذية الأوعية الشعرية (Guillemot, 2018).

تؤدي مضادات الهيستامين إلى توليد الإجهاد التأكسدي فيحدث إختلال وظيفي في الحيوانات المنوية. أغشيتها غنية بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة مما يجعلها عرضة للأكسدة فتحدث تشوهات في القطعة المتوسطة وبالتالي انخفاض حركة الحيوان المنوي. تقلل مضادات مستقبلات الهيستامين من حيوية الحيوانات المنوية عن طريق زيادة مستويات الكالسيوم داخل السائل المنوي عبر مستقبلات H1 الموجودة على الحيوانات المنوية (Hocede, 2018).

## الخاتمة

تعد المعرفة التشريحية الفيزيولوجية (Anatomophysiological) للجهاز التكاثري الذكري ضرورية لفهم الآليات المختلفة للعقم. تعرف منظمة الصحة العالمية العقم عند الذكر بعدم القدرة على الإنجاب بسبب خلل في الحيوانات المنوية بعد 24 شهرًا من الجماع غير محمي. له أنواع عديدة، يتم تصنيفه حسب التشوه الذي يصيب عدد، جودة، شكل الحيوان المنوي أو حجم السائل المنوي منها: Hyperspermie ، Oligospermie ، Tératospermie. يتم تشخيص العقم عند الذكر بتقنية مخطط الحيوانات المنوية Le spermogramme الذي يعتمد على تحليل السائل المنوي. للعقم أسباب مختلفة، يمكن أن تكون أسبابا ما قبل الخصية (قصور الغدد التناسلية (Hypogonadotropic)، أسباب ما بعد الخصية (غالبًا ما تكون عقبة منع إفراغ الحيوانات المنوية من خارج الخصية)، نتيجة مرض الخصية أو اضطراب الإنبصاب أو القذف. في بعض الحالات، لا يوجد سبب تشريحي وهذا ما يسمى بالعقم مجهول السبب.

المشتقات النشطة للأكسجين (ERO) منتجات فيزيولوجية لعملية الإستقلاب الخلوي، يمكن أن تصبح ضارة للعديد من الخلايا بما في ذلك الحيوانات المنوية إذا ارتفعت مستوياتها في السائل المنوي إما بسبب زيادة إنتاجها بعوامل داخلية مثل: كريات الدم البيضاء، الحيوانات المنوية غير ناضجة أو عوامل خارجية مثل: التبغ، الكحول، الإشعاعات، الأدوية و إما بسبب تدهور عمليات القضاء عليها "نقص مستويات مضادة للأكسدة". إن الكميات الصغيرة والمحددة للمشتقات النشطة للأكسجين (ERO) مطلوبة لعمل الحيوانات المنوية بشكل طبيعي كالقدرة على الإخصاب، النشاط المفرط والتفاعل الأكرزومي، إلا أن المستويات العالية منها تؤثر سلبيًا على جودة، حركة ومورفولوجية الحيوانات المنوية ويرجع ذلك لأغشية الخلايا الغنية بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (AGPI) مما يجعلها حساسة جدًا للضرر الناجم عن الأكسدة. كما تهاجم الـ ERO الحمض النووي ADN في النواة ينتج عنه زيادة العيوب الشكلية في القطعة المتوسطة وبالتالي تقليل الحركة واختلال الوظيفة. لذلك تم تحديد الإجهاد التأكسدي كواحد من الفرضيات المحتملة لعقم الذكور مجهول السبب.

تعتبر الأدوية مصدرا رئيسيا خارجيا لتوليد الإجهاد التأكسدي في السائل المنوي وبالتالي سبب لإنخفاض الخصوبة لدى الذكور. من بين الأدوية الأكثر شيوعا بتأثيراتها السلبية على

الخصوبة وبالتالي الإصابة بالعقم الأدوية المضادة للسرطان: Doxorubicine الذي يؤدي إلى انخفاض عدد الحيوانات المنوية، أدوية المسالك البولية: Finastéride يؤدي إلى الموت المبرمج للحيوان المنوي، الأدوية المضادة للإلتهابات المعوية: Sulfasalazine يؤدي إلى خفض جودة ونوعية وحجم السائل المنوي، أدوية القلب والاعوية الدموية: Statins ينتج عنه تشوهات على مستوى رأس وعنق الحيوان المنوي، المسكنات: Morphine تثبط افراز GnRH. مضادات الصرع: Phénytoïne تثبط إفراز LH مما يسبب قصور الغدد التناسلية.

في الختام، نستخلص من هذه الدراسة النظرية أن الجهد التأكسدي الناجم عن تناول بعض الأدوية خلال معالجة بعض الأمراض، يكون سببا في إحداث العقم لدى الذكور. فالمستويات العالية للمشتقات النشطة للأوكسجين الناتجة عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية يلحق إختلالات في المؤشرات المنوية (عدد، جودة و مورفولوجية الحيوانات المنوية). تعيق هذه الإختلالات النشاط الطبيعي للحيوانات المنوية كالحركة و القدرة الإخصابية و بالتالي إنخفاض مستويات الخصوبة عند الذكور.



## الملخص

يعرف العقم بعدم القدرة على تحقيق الحمل بعد 12 شهرًا أو أكثر من الجماع المنتظم دون مواعيد. ما يقارب 20-30% من حالات العقم ناتجة عن العامل الذكوري، قد يكون السبب خلقيًا، مكتسبًا أو مجهولًا. يهدف هذا العمل إلى دراسة تأثير الإجهاد التأكسدي الناجم عن بعض الأدوية على خصوبة الذكور.

يعتبر الإجهاد التأكسدي الفرضية الرئيسية المرتبطة بعقم الذكور مجهول السبب، يرجع ذلك أن لدى الذكور المصابين بالعقم مستويات عالية من المشتقات النشطة للأوكسجين (ERO) في السائل المنوي التي تهاجم المادة الخلوية ADN في نواة الحيوانات المنوية فتؤدي إلى اختلالها الوظيفي وتسرع عملية الموت المبرمج. كما تعتبر بنية الغشاء معرضة بشدة للأكسدة بسبب ثرائها بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (AGPI). إلى جانب ذلك، تعد المستويات المنخفضة لـ ERO ضرورية للوظائف الطبيعية للحيوانات المنوية كالحركة، القدرة على الإخصاب، فرط النشاط والتفاعل الأكروزومي.

تساهم بعض الأدوية بشكل كبير في انخفاض خصوبة الذكر وتوليد الإجهاد التأكسدي في الجهاز التناسلي الذكري كالأدوية المضادة للسرطان (مثل Doxorubicine)، أدوية أمراض القلب والاعوية الدموية (مثل Statins)، الأدوية المضادة للإلتهابات المعوية (مثل Sulfasalazine)، أدوية المسالك البولية (مثل Finastéride) و المسكنات مثل الـ Morphine. لهذه الأدوية آثار جانبية غير مرغوب فيها تؤثر على شكل، حركة، عدد ووظيفة الحيوانات المنوية وبالتالي الإصابة بالعقم عند الذكور.

من خلال هذه الدراسة النظرية، نستنتج أن الجهد التأكسدي الناجم عن تناول بعض الأدوية، يكون سببًا في إحداث العقم لدى الذكور. فالمستويات العالية للمشتقات النشطة للأوكسجين الناتجة عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية يلحق ضررًا بالمؤشرات المنوية التي تؤثر على خصوبة الذكور

**الكلمات المفتاحية:** العقم، الحيوانات المنوية، الإجهاد التأكسدي، المشتقات النشطة للأوكسجين، الأدوية.



## Résumé

L'infertilité est définie comme l'incapacité d'obtenir une grossesse après 12 mois ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés. Environ 20 à 30% des cas d'infertilité sont causés par le facteur masculin, la cause peut être congénitale, acquise ou inconnue. Ce travail vise à étudier l'effet du stress oxydatif induit par certains médicaments sur la fertilité masculine.

Le stress oxydatif est la principale hypothèse associée à l'infertilité masculine idiopathique, car les hommes infertiles ont des niveaux élevés des espèces réactives de l'oxygène (ERO) dans le sperme qui attaquent l'ADN dans le noyau des spermatozoïdes, conduisant à son dysfonctionnement et accélérant le processus de l'apoptose. La structure membranaire est également très vulnérable à l'oxydation en raison de sa richesse en acides gras polyinsaturés (AGPI). En outre, de faibles niveaux d'ERO sont essentiels pour les fonctions normales des spermatozoïdes telles que la motilité, le pouvoir de fécondité, l'hyperactivité et la réaction acrosomique.

Certains médicaments contribuent de manière significative à la diminution de la fertilité masculine et génèrent un stress oxydatif dans l'appareil reproducteur masculin tels que les médicaments anticancéreux (comme la doxorubicine), les médicaments cardiovasculaires (comme les statines), les médicaments anti-inflammatoires (comme la sulfasalazine), les médicaments des voies urinaires (comme le Finastéride) et les analgésiques comme la Morphine. Ces médicaments ont des effets secondaires indésirables qui affectent la forme, la motilité, le nombre et la fonction des spermatozoïdes, provoquant ainsi l'infertilité masculine.

A travers cette étude théorique, nous concluons que le stress oxydatif provoqué par la prise de certains médicaments est une cause d'infertilité masculine. Les niveaux élevés de dérivés d'oxygène actif résultant des effets secondaires de ces médicaments endommagent les paramètres spermatiques qui affectent la fertilité masculine.

**Mots clés:** infertilité, spermatozoïdes, stress oxydatif, espèces réactives de l'oxygène, médicaments.

## **Abstract**

Infertility is defined as the inability to achieve pregnancy after 12 months or more of regular unprotected sex. approximately 20-30% of infertility cases are caused by the male factor, the cause may be congenital, acquired or unknown. This work aims to study the effect of oxidative stress induced by certain drugs on male fertility.

Oxidative stress is the main hypothesis associated with idiopathic male infertility because infertile men have high levels of reactive oxygen species (ROS) in semen which attack DNA in the nucleus of the sperm leading to its dysfunction and accelerate the process of apoptosis, and the membrane structure is also very vulnerable to oxidation due to its richness in polyunsaturated fatty acids (PUFA). In addition, low levels of ROS are essential for normal sperm functions such as motility, fertilization capacity, hyperactivity and acrosome reaction.

Certain drugs contribute significantly to the decrease in male fertility and generate oxidative stress in the male reproductive system such as anticancer drugs (such as doxorubicin), cardiovascular drugs (such as statins), anti-inflammatory drugs ( such as sulfasalazine), urinary tract drugs (such as Finasteride) and pain relievers such as Morphine. These drugs have unwanted side effects that affect the shape, motility, number and function of sperm, causing male infertility.

Through this theoretical study, we conclude that oxidative stress caused by taking certain drugs is a cause of male infertility. The high levels of active oxygen derivatives resulting from the side effects of these drugs damage sperm parameters that affect male fertility.

**Keywords:** infertility, sperm, oxidative stress, reactive oxygen species, drugs.

## قائمة المراجع

- Abdeallah Tharaa. (2020).** La fonction de L'épididyme. [en ligne]: [https://www.webteb.com/articles/%D9%85%D8%A7-%D9%87%D9%8A-%D9%88%D8%B8%D9%8A%D9%81%D8%A9-%D8%A7%D9%84%D8%A8%D8%B1%D8%A8%D8%AE\\_24966](https://www.webteb.com/articles/%D9%85%D8%A7-%D9%87%D9%8A-%D9%88%D8%B8%D9%8A%D9%81%D8%A9-%D8%A7%D9%84%D8%A8%D8%B1%D8%A8%D8%AE_24966). (consulté le 05/06/2021).
- Agarwal A, Said TM. (2003).** Role of sperm chromatin abnormalities and DNA damage in male infertility. *Hum Reprod Update* ;9:331-45.
- Agarwal Ashok, Gurpriya Virk, Chloe Ong, Stefan S Du Plessis. (2014).** Effect of Oxidative Stress on Male Reproduction. *The World Journal of Men s Health*, 32(1), 1-17.
- Agarwal Ashok, Ph.D, HCLD, Ramadan A. Saleh, M.D, and Mohamed A. Bedaiwy, M.D. (2003).** Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *American Society for Reproductive Medicine*, 79(4), 829-843.
- Allimant Marie. (2010).** Actualites sur les methodes d'evaluation de la qualite de la semence de L'Etalon. Thèse en médecine. Université Claude-Bernard-lyan I. 138 pages.
- Benabbou, A, and Bendahmane.M (2011).**Fertility Preservation in Male. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 28(11): 989–95.
- Bouchelaghem Abderrouf, SL'EROur Mahdi. (2017).** Etude Prospective de 110 cas d'infertilité masculine dans la wilaya de Bouira. Mémoire de fin d'Etude en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Sciences Biologiques. Université Akli Mohand Oulhadj bouira. 79 pages.
- Bousnane Nour El Houda. (2018).** Diagnostic, physiopathologie, implication du stress oxydatif et génétique de l'infertilité masculine chez une partie de la population Algérienne. Thèse en vue de l'obtention du diplôme de Doctorat 3 ème cycle en Sciences Biologiques. Université Batna 2 Mustapha Ben Boulaid. 174 pages.
- Bouyé S, Marcelli F, Ghoneim T, Lemaitre L, Robin G, Mitchell V, et al. (2014).** Description andrologique d'une population azoosperme avec une agénésie des canaux déférents consultant pour infertilité Progrès en Urologie. 2014;24:132-137.
- Cabral RE, Okada FK, Stumpp T, Vendramini V & Miraglia SM .(2014).** Carnitine partially protects the rat testis against the late damage produced by doxorubicin administered during prepuberty. *Andrology* 2(6):931-942.
- Cabral REL, Mendes TB, Vendramini V & Miraglia SM .(2018).** Carnitine partially improves oxidative stress, acrosome integrity, and reproductive competence in doxorubicin-treated rats. *Andrology* 6(1):236-246.
- Cherait Asma.(2015).** Evaluation à l'échelle cellulaire et subcellulaire de la toxicité d'un composé de la famille des dihydropyridines sur une modèle expérimental bioindicateur de stress. Thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat en Sciences Biologiques. Université Badji Mokhtar-Annaba. 152 pages.

- Collard J. (2014).** Stress Oxydant Généralités. [en ligne]: [https://www.synlab.be/images/cwattachments/14\\_b5c52a8c2ec921d2ac7db717a4cdedcc.pdf](https://www.synlab.be/images/cwattachments/14_b5c52a8c2ec921d2ac7db717a4cdedcc.pdf) .(consulté le 29/07/2021).
- Cortes D. Thorup J.M. Visfeldt J. (2001).** Cryptorchidism: Aspects of Fertility and Neoplasms - Abstract - Hormone Research,2001;55:21-27.
- Dahami Z, El Amrani M, Biborchi Houssam. (2011).** Les Testicules. [en ligne]: <http://anatomie-fmpm.uca.ma/wp-content/uploads/2020/07/lappareil-genital-masculin-generalit%C3%A9s.pdf> . (consulté le 10/06/2021).
- Durackova Z. (2010).** Some current insights into oxidative stress. *Institute of Medical Chemistry, Biochemistry and Clinical Biochemistry, Faculty of Medicine, Comenius University, Bratislava, Slovakia*, 59(4),459-469.
- Erdemli Haci Kemal, Sumeyya Akyol, Mehmet Akif Gulec, Omer Akyol. (2016).** Can propolis and caffeic acid phenethyl ester be promising agents against cyclophosphamide toxicity?. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*,28;5(1):105-7.
- Fellag Messad, Fethoun Milia. (2018).** Étude préliminaire sur les effets de l'huile essentielle de la menthe poivrée sur la structure des testicules et épидидymes des lapins mâle de la souche synthétique, au sevrage et pré pubère. Mémoire de fin d'Etude en sciences Biologique. Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou. 117 pages.
- Ferlin A, Zuccarello D, Garolla A, Selice R, Foresta C. (2007).** Hormonal and genetic control of testicular descent. *Reproductive Bio Medicine Online*,15(6), 659-665.
- Ferrag Dalila. (2018).** Impact de l'indice de masse corporelle de l'homme sur les paramètres spermatiques et le pouvoir fécondant dans l'ouest de l'Algérie. Thèse de doctorat en sciences Biologique. Université DjillaliLiabes de Sidi Bel Abbes. 126 pages.
- Fontaine E, Jarfin A. (2001).** Anomalies des organes génitaux internes masculins et retentissement sur la fertilité. *Urol Pédiatrique.*;11:729-32.
- Foresta C, Moro E, Ferlin A. (2001).** Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis. *Endocr Rev.* 2001;22(2):226-39.
- Guillemot Pauline. (2018).** Traitement de la Rhinite Allergique par les Antihistaminiques H1: Evaluation de L'approche Chronopharmacologique dans la Region de Gueugnon. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier. 93 pages.
- Haiba F, Kerboua K, Ait Hami N, Benmahdi L. (2014).** Stress oxydatif et infertilité masculine: premiers résultats de l'expérience Algérienne pilote à L'HMRUO/2°RM. *Revue Médicale de l'HMRUO*, N°1.
- Hammoudi si Mohamed. (2011).** Etude sur la Reproduction des Caprins de race locale. Thèse Doctorat en Biologie. Université d'Oran .189 pages.
- Hocede Alix. (2018).** Effets indésirables des médicaments sur la fertilité masculine: Etude dans la base de données vigibase. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Pharmacie. Université Toulouse III Paul Sabatier. 113pages.

**Hofny ER, Ali ME, Abdel-Hafez HZ, Kamal Eel D, Mohamed EE, Abd El-Azeem HG, Mostafa T (2010)**, Paramètres de sperme et profil hormonal chez des hommes obèses fertiles et infertiles. *FertilSteril* 94: 581–584.

**Hou M, Chrysis D, Nurmio M, Parvinen M, Eksborg S, Soder O & Jahnukainen K. (2005)**. Doxorubicin induces apoptosis in germ line stem cells in the immature rat testis and amifostine cannot protect against this cytotoxicity. *Cancer Res.* 65(21):9999-10005.

**Hsieh MH, Hollander A, Lamb DJ, Turek PJ. (2010)**. The Genetic and Phenotypic Basis of Infertility in Men with Pediatric Urologic Disorders. *Urology* ;76(1):25-31.

**Kabouche Samy. (2010)**. Etude de la relation du thé vert. Maladies cardiovasculaires et Stress oxydant. Mém. Université oire en vue de l'obtention du diplôme de magister en physiopathologie cellulaire Mentouri Constantine. 136 pages.

**Kalyanaraman B. (2013)**. Teaching the basics of redox biology to medical and graduate students: Oxidants, antioxidants and disease mechanisms. *Redox Biol*,1:244-257.

**Kantartzi PD, Goulis CD, Goulis GD, Papadimas I. (2007)**. Male infertility and varicocele: myths and reality. *Hippokratia*.2007;11(3):99-104.

**Khaddam Louay. (2008)**. Le système reproducteur masculine. [en ligne]: <http://www.anwaryounan.net/J/J-004.htm>. (consulté le 02/07/2021).

**Khodari M, Ouzzane A, Marcelli F, Yakoubi R, Mitchell V, Zerbib P, Rigot J-M. (2015)**. Azoospermie et antécédent de cure de hernie inguinale chez l'adulte. *Prog Urol*.2015;25:692-697.

**kohler Chantal. (2011)**. L'appareil génital masculin. [en ligne]: <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie7/site/html/cours.pdf> . (consulté le 03/06/2021).

**Kotiova Natalia. (2003)**. Effet d'agents nocifs sur la production de radicaux libres par les spermatozoïdes humains et sur leur viabilité. Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du grade de Maître ès Sciences. Université de Montréal. 175 pages.

**Kumar K, Pandey A.K. (2013)**. Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview. *The Scientific World Journal*.: 16 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/162750>.

**Lakhdari Nadjem. (2013)**. Programmation néonatale de l'infertilité mâle : Rôle de la dérégulation de l'expression des microARNs dans l'apoptose des cellules germinales. Thèse de doctorat en Biologie. Université Paris-Sud. 305 pages.

**Lanzafame Francesco MD, La Vignera Sando, Vicari Enzo, CalogL'ERO E Aldo. (2010)**. Oxidative stress and medical antioxidant treatment in male infertility. *Reproductive Bio Medicine Online*,19(05), 638-659.

**Lévêque Stéphanie. (2003)**. Etude comparative des resultats de L'IcsI au ChU de Nantes selon L'origine des spermatozoïdes. Thèse de doctorat en Pharmacie. Université de Nantes Faculté de pharmacie. 80 pages.

**Mansar Lina Norhane, Makhloufi Imene. (2017)**. Contribution à l'étude de l'effet oxydant par le sulfate de fer et le tétrachlorure de carbone et l'effet protecteur et

antioxydant d'un extrait végétal butanolique et de la vitamine E. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Sciences Biologiques. Université des Frères Mentouri Constantine. 97 pages.

**Marie lou, Piché. 2017.** statut pondéral et habitudes de vie des couples infertiles: une étude pilote pour l'obtention de diplôme de doctorat Université du Québec à Trois-Rivières. 153 pages.

**Marquier B. (2005).** Hypofertilités masculines et médicaments : étude comparative chez des patients consultant pour infertilité et des hommes fertiles. Thèse de doctorat de Pharmacie, Université Toulouse III Paul Sabatier. 121pages.

**Masoudi R, Mazaheri-Asadi L, Khorasani S. (2016).** Partial and complete microdeletions of Y chromosome in infertile males from South of Iran. *Mol Biol Res Commun.*;5:247-55.

**Meskini Zakaria. (2017).** L'Insemination Artificielle chez les caprins de la rase arabia dans la region de Tiaret. Mémoire de fin d'Etude en Sciences Agronomiques. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. 94 pages.

**Methorst c, Huyghe E. (2014).** Stress oxydant et infertilité masculine physiopathologie et intérêt thérapeutique des antioxydants. [en ligne]: <https://www.urofrance.org/base-bibliographique/stress-oxydant-et-infertilite-masculine-physiopathologie-et-interet>. (consulté le 11/07/2021).

**Methorst, C, Huyhe, E. (2014)** Stress oxydant et infertilité masculine physiopathologie et intérêt thérapeutique des antioxydants. *Prog Urol*, 24, 4-10 .

**Mohammed bou abdallah souad.(2010).** Etude de quelques effets biologiques de l'extrait de thé vert *Camellia Sinensis* Sur l'activité antioxydante et l'activité antibactérienne. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Sciences Biologiques. Université des Frères Mentouri Constantine. 118 pages.

**MORESI Charlene . (2013).** Le Pharmacien d'Officine face à la prise en charge de l'Infertilité en Lorraine. Thèse pour obtenir le diplôme d'état de docteur en pharmacie. université de Lorraine. 127pages.

**Morichon-Delvallez Nicole. (2006).** Le syndrome de Klinefelter. Document. 7 pages.

**Ohannesian A, Gannerre M, Agostine A.2014.** Epidémiologie de la fertilité. *EMCgynecologie*; 9(2), P.1-7(Article 738-c-10).

**Ommati Mohammad Mehdi, Reza Heidari, Akram Jamshidzadeh, Mohammad Javad Zamiri, Zilong Sun, Samira Sabouri, Jundong Wang, Fatemeh Ahmadi, Nafiseh Javanmard, Kazem Seifi, Saeed Mousapour, Babak Shirazi Yeganeh .(2017).** Dual effects of sulfasalazine on rat sperm characteristics, spermatogenesis, and steroidogenesis in two experimental models. *Toxicology Letters*, 1;284:46-55.

**Ounis Leyla. (2014).** Les anomalies morphologiques responsables des infertilités masculines dans l'Est Algérien : Aspect épidémiologique et génétique. Thèse de doctorat en Biologie et Santé. Université constantine 1. 199 pages.

**Phé V, Rouprêt M. (2010)** Prostatites et épididymites. (Elsevier Masson SAS, Paris) AKOS (Traité de Médecine).;1-10. 5-0670.

**Plotton I, Brosse A, Lejeune H. (2010).** Faut-il modifier la prise en charge du syndrome de Klinefelter pour améliorer les chances de paternité ? *Annal Endocrinol*;71:494-504

**Rigot J-M, Marcelli F, Giuliano F. (2013).** Troubles de l'éjaculation à l'exception de l'éjaculation prématurée, troubles de l'orgasme *Progrès en Urologie*. 2013;23: 657-663.

**Rock A, Marcelli F, Robin G, Mitchell V, LL'EROy C, Rigot J-M. (2014)** Clinical and paraclinical features of Klinefelter syndrome consulting for male infertility. *Prog Urol*.;24:757-63.

**Schlosser J, Nakib I, Carré-Pigeon F, Staerman F. (2007)** Infertilité masculine : définition et physiopathologie. *Encycl Med Chir (ElsevierSAS, Paris), urologie*, 18-760-A-10, 6pages.

**Semet M, Paci M, Saïas-Magnan J, Metzler-Guillemain C, Boissier R, Lejeune H, et al. (2017).** The impact of drugs on male fertility: *a review. Andrology*.;5(4):640-63.

**Sharlip I.D, Jarow J.P, Belker A.M, Lipshultz L.I, Sigman M, Thomas A.J. (2002).** Best practice policies for male infertility. *American Society for Reproductive Medicine*, 77(05), 873-882.

**Soni Kiran Kumar, Yu Seob Shin, Bo Ram Choi, Keshab Kumar Karna, Hye Kyung Kim, Sung Won Lee, Chul Young Kim, Jong Kwan Park . (2017).** Protective effect of DA-9401 in finasteride-induced apoptosis in rat testis: inositol requiring kinase 1 and c-Jun N-terminal kinase pathway.*Drug Design, Development and Therapy*, 11;11:2969-2979.

**Tachdjian G. (2017).** Anomalies de la différenciation sexuelle. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Gynécologie*, 2017;12:1-10.

**Tremblay Amélie. (2018).** Étude in vitro de l'induction de stress oxydatif par la doxorubicine dans les cellules de sertoli immatures et les spermatogonies. Mémoire présenté pour l'obtention du grade de Maître ès sciences. Université du Québec. 130pages.

**Tremellen Kelton. (2008).** Oxidative stress and male infertility--a clinical perspective. *Human Reproduction Update*, 14(03), 243-258.

**Trussell, J.C. (2013).** Optimal diagnosis and medical treatment of male infertility. *Semin Reprod Med*, 31(04), 235-236.

**Tuech . J (2012).** Anticorps antispermatozoïdes : indications, étiologies et applications en 2011, de l'exploration de l'infertilité au concept d'immunocontraception masculine.*Andrologie*.;1:20-28.

**Van Eecke Victor. (2019).** Cause de L'infertilité masculine et intérêt des fiv ICSI/IMSI. Thèse pour le diplôme D'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Picardie Jules Verne. 57 pages.

**Vendramini V, Robaire B & Miraglia SM .(2012).** Amifostine-doxorubicin association causes longterm prepubertal spermatogonia DNA damage and early developmental arrest. *Hum Reprod* 27(8):2457-2466.

**Vendramini V, Sasso-Cerri E & Miraglia SM. (2010).** Amifostine reduces the seminifL'EROUs epithelium damage in doxorubicin-treated prepubertal rats without improving the fertility status. *Reprod Biol Endocrinol* 8(3):1-13.

**Wang Xu, Aimei Liu, Qinghua Wu, Jingchao Guo, Irma Ares, José-Luis Rodríguez, María-Rosa Martínez-Larrañaga, Zonghui Yuan, Arturo Anadón, María-Aránzazu Martínez. (2018).** Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacology & Therapeutics*, 195:54-84.

**Yang F, Teves SS, Kemp CJ & Henikoff S .(2014).** Doxorubicin, DNA torsion, and chromatin dynamics. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 1845 84-89.

**Young J. (2017).** Infertilité masculine : mécanismes, causes et exploration MCED. 2016;80:29-36.

**Zouaghi Youcef. (2021).** La Spermatogenase. Cours de Biologie Animale.Université Frères Mentouri Constantine1. 6 pages.

**Zoubir. (2016).** Le spermatozoïde: Structure et Biologie. [en ligne]: <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/embryo1an16-spermatozoides.pdf>.(consulté le 7/06/2021).



## مذكرة التخرج للحصول على شهادة الماستر في علم التسمم Toxicologie

من إعداد: مراح أماني

تاريخ التخرج: 12 سبتمبر 2021

لكحل أمال

بوبكري عبد المالك

### الموضوع: تأثير الإجهاد التأكسدي الناجم عن بعض الأدوية على خصوبة الذكر

#### الملخص:

يعرف العقم بعدم القدرة على تحقيق الحمل بعد 12 شهرًا أو أكثر من الجماع المنتظم دون مواعيد. ما يقارب 20-30% من حالات العقم ناتجة عن العامل الذكوري، قد يكون السبب خلقيًا، مكتسبًا أو مجهولًا. يهدف هذا العمل إلى دراسة تأثير الإجهاد التأكسدي الناجم عن بعض الأدوية على خصوبة الذكور.

يعتبر الإجهاد التأكسدي الفرضية الرئيسية المرتبطة بعقم الذكور مجهول السبب، يرجع ذلك أن لدى الذكور المصابين بالعقم مستويات عالية من المشتقات النشطة للأكسجين (ERO) في السائل المنوي التي تهاجم المادة الخلوية ADN في نواة الحيوانات المنوية فتؤدي إلى اختلالها الوظيفي وتسرع عملية الموت المبرمج. كما تعتبر بنية العشاء معرضة بشدة للأكسدة بسبب ثرائها بالأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة (AGPI). إلى جانب ذلك، تعد المستويات المنخفضة لـ ERO ضرورة للوظائف الطبيعية للحيوانات المنوية كالحركة، القدرة على الإخصاب، فرط النشاط والتفاعل الأكروزومي.

تساهم بعض الأدوية بشكل كبير في انخفاض خصوبة الذكر وتوليد الإجهاد التأكسدي في الجهاز التناسلي الذكري كالأدوية المضادة للسرطان (مثل Doxorubicine)، أدوية أمراض القلب والاعوية الدموية (مثل Statins)، الأدوية المضادة للإلتهابات المعوية (مثل Sulfasalazine)، أدوية المسالك البولية (مثل Finastéride) و المسكنات مثل الـ Morphine. لهذه الأدوية آثار جانبية غير مرغوب فيها تؤثر على شكل، حركة، عدد ووظيفة الحيوانات المنوية وبالتالي الإصابة بالعقم عند الذكور.

من خلال هذه الدراسة النظرية، نستنتج أن الجهد التأكسدي الناجم عن تناول بعض الأدوية، يكون سببًا في إحداث العقم لدى الذكور. فالمستويات العالية للمشتقات النشطة للأوكسجين الناتجة عن الآثار الجانبية لهذه الأدوية يلحق ضررًا بالمؤشرات المنوية التي تؤثر على خصوبة الذكور

**الكلمات المفتاحية:** العقم، الحيوانات المنوية، الإجهاد التأكسدي، المشتقات النشطة للأكسجين، الأدوية.

#### لجنة المناقشة:

رئيسة اللجنة: عمراني أمال	أستاذة	(جامعة الاخوة منتوري- قسنطينة -1)
المشرف: زواغي يوسف	أستاذة محاضرة M.C.A	(جامعة الاخوة منتوري- قسنطينة -1)
الممتحنة: إهوال صافية	أستاذة محاضرة M.C.B	(جامعة الاخوة منتوري- قسنطينة -1)

السنة الجامعية: 2020-2021