

## الباب الرابع

### النفاذية والانتقال



من الأهمية بمكان إلقاء الضوء على طبيعة تكوين و تركيب حواجز الجسم الرئيسية بالكائنات الحية وذلك بغرض التفهم الأعمق لديناميكية جزيئات السموم خلالها ( Dynamico of poisons ) من نفاذ ( Penetration ) وامتصاص ( Absorption ) .

### نفاذية وانتقال جزيئات السموم خلال الأغشية

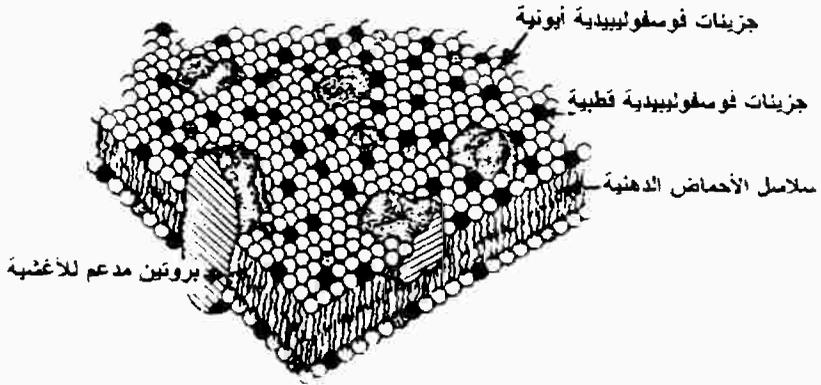
(Penetration & Transport of Toxicants & Pollutants Through Membranes)

يعد الانتقال والمرور خلال خلية عضو ما (Cell organelle) من الأهمية بمكان لتؤثر جزيئات السم على مكان التأثير بعد وصولها له وعادة ما تتعدد طرق ومسارات الانتقال خلال الأغشية لذا أصبح من المهم تفهم خصائص الأغشية والعوامل التي تسمح بمرور أى جزيئات لمواد غريبة ( Xenobiotics ) خلالها .

وبمجرد نفاذ جزيئات مركب سام ما وانتشارها فإن أول ما يقابلها (Encouterd) هي الأغشية (Membranes) وهو ما يساند بالعديد من طبقات الخلايا أو الخلية الغروية وكلاهما يتضمن بروتوبلازم حي أو ميت وربما يكون لها تطور ولكن يوجد مفهومها البيولوجي الواحد وهو التماثل الأساسى بكل أغشية الأنسجة خلية وعضى . والنموذج الأساسى والمشروح من قبل ( Dauson & Danli ) هو النموذج الوحيد الأكثر قبولا ، شكل رقم (١-٣) .

ورغم تعدد أنواع الأغشية بالكائنات الحية سواء أكانت أغشية خلايا أو أنوية أو الميتوكوندريا إلا أنها تشترك جمعياً فى تكوينها من صفائح مزدوجة متوازية ومتكاملة من الدهون المحتوية على نسبة عالية من الأحماض الدهنية الغير مشبعة ( Non-Saturated fatty acids ) لتضفى عليها وتكمبها صفة اللبونة المطلوبة (Flexibility) حيث تسود نسبة الفوسفوليبيدات ( Phospholipids ) والكوليمستيرول مع كميات قليلة من الفوسفوتيدات ( Phosphotidates ) والإسفنجوليبيدات ( Sphngolipids ) و الكيفالين و الفوسفاتيدل كولين أوسرين ( Phosphatidyl choline ) و الإيثانول أمين وهى فوسفوتيدات لنوعية من الأحماض الدهنية الهيدركرويونية طويلة السلسلة و التى غالباً ما تتكون من ١٦ - ١٨ ذرة كربون وقد تتفاوت بين ١٢ - ٢٢ ذرة كربون وإحدى هلتين

السلاسل لجانبى الغشاء فتعمل كجزئى ثنائى (Bimolecular) حيث يحاط من الجانبين بقوة بطبقة من البروتين تخترق فروعه طبقتى الدهون وترتبط بها بروابط أيونية محبة للماء لتحافظ على الشكل العام للغشاء ،شكل رقم (٤-١) .  
وتكون القوى الهيدروفوبية (Hydrophobic forces) مسنولة عن المحافظة وإبقاء التركيب المتكامل (Structure integrity) لكلا من البروتينات والليبيدات فى الغشاء . ويبلغ متوسط سمك الغشاء ٧٥ أنجستروم وتنتشر به تقوب بقطر ٤ أنجستروم تسمح بمرور جزئيات المركبات والسموم الدقيقة و التى لا يزيد قطرها عن حجم هذه التقوب و التى يتراوح وزنها الجزيئى إلى ٢٠٠ دالتون .  
ويزداد قطر هذه التقوب بأغشية كبات الكلى (Glomerules) فتصل إلى ٤٥ أنجستروم وهنا تسمح بمرور جزئيات تتناسب و قطر هذه التقوب و التى يبلغ وزنها الجزيئى ٦٠,٠٠٠ - ١٤٠,٠٠٠ دالتون وهنا تتمكن الكلى من التخلص و إزالة (Elimination) العديد من جزئيات المواد السامة و الملوثات البيئية و التى يدخل فى نطاق وزنها الجزيئى المدى السابق .



شكل رقم (٤-١): نموذج للأغشية الحيوية

وتختلف نسبة الليبيدات إلى البروتينيات المكونة للغشاء باختلاف نوع

الغشاء :

أ- ففي غشاء الميلين ( Myeline shease ) والمغلف للأعصاب يبلغ مستوى الليبيدات للبروتينيات ١:٥ حيث تصعب طبيعة تركيبة الدهنية هذه نفاذ وتخلل كثير من السموم إلا إذا كانت غير متآنية هنا تظهر أهمية قيمة ثابت التفكك التآين ( pKa : Dissociation constant ) كذلك قابلية ثوبان جزئيات السموم للثوبان في الدهون وكذلك الجزئيات صغيرة القطر و التي يترواح وزنها الجزئى في حدود ١٠٠ دالتون وأقل.

ب- أغشية الميتوكوندريا والخلايا والنواة حيث تبلغ نسبة الليبيدات للبروتينيات ٥:١ وتتكون من طبقة مزبوجة من الدهون تحاط بالبروتين من الجانبين ويصل سمكها ١٠٠ أنجستروم وتتخللها ثيوب أيضا بقطر ٤ أنجستروم مملوءه بالماء فتسمح بمرور المركبات القابلة للثوبان فى الماء.

ج- تتأثر نفاذية الأغشية لأى مركب سام بطبيعة التركيب الكيمىائى للسم وطبيعة الغشاء و التي تحدد أو تمنع النفاذية وقدر الماء من الجسم وقدرته فى نفس الوقت على امتصاص الماء والسوائل من الخارج رغم أن الماء بداخله أكبر من خارجه كذلك فوجود طبقات خارجية دهنية أو أسمنتية فإنها تمنع دخول ونفاذ بعض جزئيات السموم ووصولها لمدى أو لحد معين رغم أن دخولها يكون سريع بعد عبور مثل هذه الطبقات .

وفى النهاية وبعد عبور جزئيات السموم لهذه الأغشية باختلاف أنواعها تصل للدم بالفقرىات أو للهيموليمف باللافقاريات و يحملها معه ويوزعها على أعضاء الجسم و التى تتواعم ( Affinity ) مع طبيعة تركيبها الكيمىائى و الطبيعى أو تبقى حرة أو ترتبط مع المكونات الحيوية بالدم أو الأنسجة المختلفة ( دهون - بروتينيات ) حتى تصل ما يتبقى منها بعد هذه العمليات الحيوية لمكان الفعل أو التأثير ( Site of Action ) .

وليس من الضرورى أن يكون مكان الفعل هو المكان المتجمع فيه أعلى تركيز ولكن هو المكان الذى يحدث فيه أعلى تأثير أو تخريب ( Hazard damage ) ومعدل النفاذية للمواد الذائبة فى الماء من كلا الجانبين يتناسب مع قابليتها للثوبان فى الماء عندما يكون الغشاء نفسه مشبع بالماء.

و بمجرد التقاط جزيئات المركب السام بدهون الغشاء نفسه تبدأ في الانتشار ( Diffusion ) تدريجياً من نقطة التلامس :

- سواء أكان تلامس عرضياً غير مباشر ( Accidental )
- أو تلامساً مباشراً ( Deliberate ) .

يستمر الانتشار حتى تحدث عملية أتران ( Equilibrium ) محددة بالخواص التجزيئية التوزيعة لجزيئى السم ومكونات أنسجة هذا العضو المنتشرة فيه وهنا تلعب مكونات الغشاء و أنسجة العضو دورها فالسموم القطبية مع وجود الدهن يزيد النفاذية لعدم إمكانية ارتباطها أو مواسمتها معاً بينما يحدث العكس.

ودهن الغشاء ليست هى الوحيدة المؤثرة على معدل النفاذية فوجود عضو الكبد يعد العامل الأساسى المحدد للالتقاط السهل طالما قابلية عالية للشهتين . ويفرض أن الغشاء رقيق ومنتظم ومتجانس فإن إنتشار المركبات خلاله عند درجة حرارة وضغط معين يمكن تمثيله رياضياً ، فمن المعلوم أن درجة الانتشار تتغير بتغير التركيز أى أن النسبة المتبقية من المركب السام خارج الغشاء تتناسب سلبى مع الوقت :

أى أن معدل النفاذية يتناسب مع تركيز المادة مرفوع للأس وقت النفاذية.

أما التخلل السريع وليس الانتشار نتيجة وجود جرح أو خدش بالغشاء فإنه يتبع المبادئ الحركية لمعادلة من الدرجة الأولى .

وكما سبق فمجرد ألتقاط جزيئات المركب السام بدهون الغشاء تنتشر تدريجياً حتى حدوث التوازن و الذى يتحدد بالخواص الطبيعية و الكيميائية لكلا من الغشاء وجزيئات المركب السام .

## آليات إنتقال السموم والملوثات البيئية عبر الأغشية

### (Environmental Toxicant Entry Mechanism)

تعد درجة سهولة إنتقال جزئيات السموم البيئية عبر أغشية الجسم عامل هام فى تحديد مستوى تركيزها عند المراكز والمستقبلات النشطة الحيوية ( Active Sites & Bio receptors ) والتي تتميز بطبيعتها الاختيارية تبعاً وما يتفق وطبيعة التركيب الكيميائى والجزئى للملوث وطبيعة التركيب والوظيفة الفسيولوجية للغشاء فتسمح بمرور بعض جزئيات السموم من الوسط المحيط للداخل فى حين تمنع مرور البعض الآخر ويتحكم فى ذلك آليات أو نظم أنتقال خاصة منظمّة فى نفس الوقت لحجم الخلية من خلال سيطرتها ومحافظها على مستوى تركيز أس أيون الهيدروجين بحيث تجعل الوسط داخل الخلية مناسب تماماً للأنشطة الحيوية والفسيولوجية (نشاط إنزيمى وتمثلي ثم إخراجى) للتخلص من نواتج التمثيل السامة مع تنظيم المستويات الأيونية وعزل وحجز مكونات الخلية عن الوسط الخارجى.

### ١- آليات الإنتقال السلبي (Passive Transport Mechanism : PTM) :

وفى هذا النوع من الإنتقال السلبي لا تلعب الأغشية الحيوية دورها فى عملية الإنتقال والتي تتم دون الحاجة لبذل الطاقة وتتم بأحدى أنماط أو سبل الإنتقال التالية:

#### ١-١-١ الإنتقال السلبي بالانتشار البسيط (Passive Transport Simple Diffusion) :

وهو ما يحدث مع غالبية جزئيات السموم البيئية (Environmental toxicants) المنتشرة عبر أغشية الجسم مثل :

١-١-١-١ جزئيات السموم المحببة للماء: الهيدروفيلية (Hydrophilic) ذات الأوزان الجزيئية الصغيرة جداً (١٠٠ دالتون) والتي تسمح بقوب القنوات المائية (Aqueous Channels) للانتشار خلالها والمنتشرة بسطح الغشاء.

١-١-١-٢ جزئيات السموم الليبوفيلية المحبة للذوبان بدهون الأغشية (Lipophilic) والتي تنتشر خلال تقوب الأغشية بألية الإنتشار البسيط ويمكن

التنبؤ بانتشارها من خلال إستخدام قانون فيك (Fick's law) للانتشار:  
معدل الانتشار =

ثابت الانتشار (K)  $\times$  المسافة التي يتحركها الجزيء (A)  $\times$  التدرج فى التركيز (C<sub>2</sub> - C<sub>1</sub>) / سم الغشاء (D)

١-٣-١-٣- يتأثر معدل معمل الإنتشار لجزيئات السموم والملوثات البيئية بمعامل توزيعها التجزيئي بين الدهن والماء (Lipid /water partition coefficient) فالجزيئات ذات معامل التوزيع التجزيئي العالي تميل لبقائها ملامسة لأغشية الجدر ( فجفاف الجلد من الماء يؤدي لارتباط جزيئات السموم القابلة للذوبان في الماء مع تلك التي تتوب بمذيبات الدهن).

وعند تساوى معامل التجزيئي يدل على رغبة في الإنتشار علاوة على أن التشابه في الصفات الكيميائية وحجم الجزيئات المتشابه وتناسقها وعملية تقدم العلاقة بين معامل التوزيع و النفاذية لجزيئات السم والتي لا تتشابه وخواصها الكيميائية مع الأغشية.

ويتأثر معامل التوزيع التجزيئي ( سرعة الإنتشار) بحجم وشكل الجزيئي التكويني وتناسقه وقابليته للذوبان والتركيز والوقت اللازم للحصول على حالة الإتزان والشكل الغير أيوني له ودرجة حرارة ولزوجة الوسط .

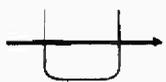
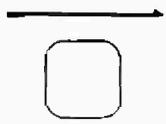
#### ١-٢-١- الإنتقال الملبى بالترشيح (Filtration Passive Transport Mechanism):

ويحدث هذا الانتقال عند تندفق سوائل الخلية وما تحمله من جزيئات سلمة محبة للذوبان بالماء وذات قطر يسمح لها بالنفاذ خلال الثقوب المنتشرة بالأغشية ( ٤ أنجستروم ) ولهذا تنفذ جزيئات المواد الصغيرة جدا ( أقل من ١٠٠ دالتون) ويحدث التدفق بضغط يساوى القوى الهيدروستاتيكية (Hydrostatic forces) أو القوى الاسموزية (Osmotic forces) للسوائل فى حين تترشح جزيئات السموم الغريبة والأكبر فى حجمها عن ذلك .

وهنا ترجع الإختيارية ( Selectivity ) فى نفاذية الأغشية المختلفة بالجسم لتفاوت حجم هذه الثقوب من عضو لآخر فعلى سبيل المثال تمر من ثقوب أغشية الخلايا والميتوكوندريا والتي يبلغ متوسط قطرها ٤ أنجستروم جزيئات السموم والملوثات البيئية التى يصل حجمها وبالتالي أوزانها الجزيئية بما يتناسب ويتوافق وقطر هذه الثقوب (١٠٠ دالتون) بينما تمر من ثقوب أغشية كبيات الكلى (Glumerules) والتي يبلغ متوسط قطرها ٥ أنجستروم جزيئات السموم والملوثات البيئية التى تتناسب أحجامها مع حجم هذه الثقوب والتي يصل وزنها الجزيئي حتى ٥٠,٠٠٠ دالتون .

## ٢- الإنتقال الخاص ( Special Transport Mechanism ) :

وهنا تلعب الأغشية الخلوية دورها في عملية تحريك وانتقال جزيئات السموم والمواد الغريبة من الوسط الأقل تركيز للوسط الأكبر تركيز أي الانتقال ضد التركيز ( Against concentration gradient ) وهو ما يستدعى الخلية لبذل طاقة لإتمامه. والتخطيط التالي يبين صفات أنظمة النقل السابقة :

source of energy	mechanism	cell membrane	nature of the molecules
thermal movement of molecules along a concentration gradient	diffusion through lipid membrane		hydrophobic molecules
	diffusion through pores		small hydrophilic molecules (sometimes) (selective for anions or cations)
fluid movement along a hydrostatic or osmotic gradient	osmosis		small hydrophilic molecules
thermal movement of molecules	facilitated diffusion		molecules which can be bound to carriers
metabolic energy	active transport		ditto
metabolic energy	pinocytosis phagocytosis		larger molecules
thermal energy from molecules, e.g. along a hydrostatic or osmotic gradient	diffusion through inter-cellular spaces		

## ٢-١- الانتقال الخاص بالنشط (Active Special Transport Mechanism):

وهنا تلعب الأغشية دورها الفعال في انتقال جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئي الأكبر من ٢٠٠ دالتون عبر الثقوب المنتشرة عليها من الوسط الأقل تركيز إلى الوسط الأكبر تركيز أى انتقال ضد التركيز وهو ما يستلزم الخلية بذل طاقة لتحريك الجزيئات ضد التدرج الكهروكيميائي (Electro Chemical Gradient) حيث يحدث أقصى انتقال (Max . transport ) عندما يكون نظام النقل مشبع بتركيز عالي من جزيئات المركب للسم.

ويعاق انتقال ومرور جزيئات السموم القطبية والمتأينة خلال الأغشية انخفاض معدل نوباتها في ليبيدات الأغشية ذات الطبيعة الدهنية بينما تمر وتنتقل جزيئات السموم الغير قطبية والغير متأينة (Non-polar & Non-ionized) خلال الأغشية وبسرعة تتناسب ومعدل نوباتها في المنيبات الغير قطبية ( الدهنية) .

ويعتمد انتقال ومرور جزيئات السموم الحامضية والقاعدية العضوية على ثابت التأيين ( $K_a$ : Dissociation Constant) وهو قيمة اللوغاريتم السالب لثابت التأيين ( $K_a$ ) و الذي يعتمد أساسا على أس تركيز أيون الهيدروجين (pH) لوسط الخلية المحيط وهو ما أمكن وصفه بمعادلة هندرسون وهازلبناخ (Handerson & Hasselbalch) فعند أس تركيز أيون هيدروجين بوسط الخلية يساوى قيمة ( $pK_a$ ) لجزيئات مركب سام ما فإن نصف عدد جزيئاته تكون متأينة لا تمر خلال الأغشية في حين النصف الآخر تكون غير متأينة وتنتقل عبر الأغشية :

فالحمض ذى قيمة ( $pK_a$ ) المنخفضة يكون قوى والعكس صحيح ، فى حين تكون القاعدة ذات قيمة ( $pK_a$ ) المرتفعة تكون ضعيفة والعكس صحيح .

وقد يكون النقل النشط فى صورة انتقال مشترك (Co-transportation) حيث يرتبط الصوديوم والجلوكوز والبروتين المتخصص ويدخلا الخلية معا

وهنا يعتمد النقل على التدرج في تركيز أيون الصوديوم حيث تدخل أيونات الصوديوم مع الجلوكوز ثم يعاد طرد و خروج أيونات الصوديوم مرة أخرى.

ويحافظ الانتقال النشط على العلاقة الأسمزوية بين محتوى الخلية المحيطة من حيث ثبات تركيز المواد الغير أيونية كالكالسيوم والبوتاسيوم ، كما يحافظ على ثبات حجم الخلية وتوصيل السيل العصبي و إزالة السموم من الكلى وتحويل الطاقة الناتجة من النقل الإلكتروني لطاقة كيميائية في صورة جزيئات أدينوسين ترائي فوسفات (ATP) أثناء الفسفرة التأكسدية والتي تحتاج إليها لنقل الجزيئات من تركيز منخفض حيث الطاقة الحرة منخفضة لزيادة قيمة الإنتروبي إلى تركيز مرتفع حيث تزداد الطاقة الحرة وتخفض قيمة الإنتروبي.

والإنتقال النشط من وجهة نظر الديناميكا الحرارية : الترموديناميك ( Thermodynamic ) عملية انتقال يكتسب فيها النظام الحيوى طاقة حرة والعكس يحدث مع الانتقال السلبي ويكون التغير في الطاقة  $\Delta(G)$  بتحريرك مول مذاب غير مشحون من موقع تركيزه منخفض ( C1 ) لأخر تركيزه مرتفع ( C2 ) هو :

التغير في الطاقة  $\Delta G = RT \ln \frac{C_2}{C_1}$  = ثابت الغازات ( R ) x الحرارة المطلقة ( T ) x  $\ln \frac{C_2}{C_1}$

فعند انتقال ١ حجم هيدروجين من بلازما ( pH = 7.4 ) إلى العصارة المعدية ( pH = 1 ) أى أن التدرج في تركيز الهيدروجين = ١ : ١٠ .  
 ∴ التغير في الطاقة  $\Delta G = 373 \times 0.198 \times 37 - 37 \times 10 = 10$  كالورى

وهي كمية الطاقة اللازمة لنقل ١ حجم هيدروجين من الجانب الأقل تركيز إلى الأكبر تركيز حيث التدرج في التركيز يفوق ١٠ أى أن التدرج

في تركيز مركب سام يعبر الأغشية ما هو إلا انعكاس لحالة الاتزان ( الاستقرار ) لوجود عمليتان متضادتين هما :

- انتقال نشط لجزيئات المركب داخل الخلية
- انتقال سلبى لجزيئات المركب خارج الخلية : تشرب .

والجهد اللازم لحفظ التدرج في التركيز يأخذ في الاعتبار قيمة التدرج وسرعة التشرب ولهذا ففي حالة مركب مشحون يؤخذ في الاعتبار :

$$\text{التغيير في الطاقة } (\Delta G) = (V \cdot Z \cdot F) C_1/C_2 \ln T \times R$$

حيث : V = الجهد بالفولت عند الغشاء  
Z = الشحنة المنقلة بالمركب  
F = ثابت فاراداي

وعندما تكون قيمة التغيير في الطاقة ( $\Delta G$ ) موجبة يكون الانتقال نشط والعكس صحيح ( حيث V هي مجموع التركيز والجهد الاليكتروكيميائي) .

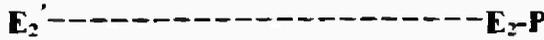
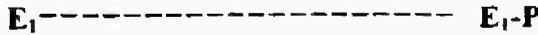
ويوجد بالخلية تركيز عالي من البوتاسيوم ومنخفض من الصوديوم مقارنة بالموجود منه خارج جدرها وهذا التدرج في التركيز ينشأ عنه ما يعرف بمضخة الصوديوم والبوتاسيوم (Na - K+ Pumb) حيث يستهلك أكثر من ثلث جزيئات الأدينوسين ترائى فوسفات لضخ هذه الأيونات في وجود إنزيم : ATP - ase بالانتقال النشط حيث يلاحظ أن التغيير في تركيزها يتناسب ودرجة النشاط الأتريمي المقابل له .

ولوحظ أن نتيبة الإنزيم والمضخة أثناء الفعل النشط لهما بخلايا الدم الحمراء والمرشح منها الهيموجلوبين حيث يمكن التحكم في محتوياتها بوسط مناسب بوجود أيونات الصوديوم بالداخل والبوتاسيوم بالخارج فينشط الإنزيم فعملها عبر الغشاء ويحث الأدينوسين ترائى فوسفات عملية الانتقال النشط

البوتاسيوم وعملية إزالة الفسفرة لا تحتاج للصوديوم و المغنسيوم حيث أمكن عزل الإنزيم المفسر (EP) من هذه الخطوة .

والمضخة عمل مهم آخر وهو تحلل جزئيات الأدينوسين ترائى فوسفات (ATP) و الذى لا يحدث إلا عندما تنتقل أيوناتهاما نقلا نشطا ( حيث تطل الطاقة مخزنة فى صورة جزئيات الأدينوسين ترائى فوسفات ولا تتفرد إلا عند إنتقالهما ) .

وينعكس اتجاه المضخة حتى يمكن تخليق جزئيات ATP من الأدينوفوسفات داي فوسفات (ADP) والفوسفور الغير عضوى عندما يكون التدرج فى التركيز اهما كبير جدا و يمثل الشكل التالي مراحل إخراج الصوديوم ودخول البوتاسيوم حيث يتحكم الصوديوم فى عملية الفسفرة فى حين يتحكم البوتاسيوم فى عملية إزالة الفسفرة :



كذلك يتم انتقال الكالسيوم أنتقالا نشطا بأنزيم  $ATP - ase$  فيوجد بعضلات شبكة الأغشية مرتبطة فى إنبيبات وحوصلات (Sarcoplasm Reticulum) تنظم تركيز الكالسيوم بهذه الألياف العضلية المنقبضة .  
فعد الراحة يتم وضع الكالسيوم فى الشبكة ويقل تركيزه حول الألياف العضلية أما عند إثارة الشبكة بسيل عصبى فتتفرد كمية كبيرة منة تودى لاتقباض العضلة ويحدث انتقال الكالسيوم من الشبكة البلازمية العضلية عند تحلل جزئيات أدينوسين ترائى فوسفات (ATP) بإنزيم (ATP - ase) بالغشاء والمنشط

بالكاليسيوم . كذلك يحدث انتقال نشط ( Choroid Plexus ) بالجهاز العصبى للأحماض والقواعد العضوية لنقلها خارج الحبل الشوكى .

كذلك يحدث انتقال نشط بالكلية لتخليصها من السموم ، وهناك ثلاثة أنظمة انتقال نشطة أخرى لنقل الأحماض والقواعد والمواد المتعادلة العضوية.

أما النقل النشط لبعض السكريات بواسطة فسفواينول بيروفات كمنشط لعمليات النقل وذلك بفسفرة الجلوكوز فيتحول إلى جلوكوز-6- فوسفات أثناء انتقاله داخل الخلايا : النقل الجماعى ( Group transport ) والغشاء الخلقى لا يسمح بمرور الإنزيمات المسنولة عن هضم السكر لخارج الخلية ويترام بداخلها وانتقال السكريات يحملها للخارج بنظام فسفو ترانس فيريز ( Phospho trans pherase )

سكر + فسفواينول بيروفات ← سكر - فوسفات + بيروفات

ومجموعة الفوسفات بالفسفواينول بيروفات لا تنتقل مباشرة للسكر بل للهستدين المسمى ( H pr ) فى تفاعل باللامسة بالإنزيم ويتم فسفرة ( Hpr ) لبروتين حامل للفوسفات و بالتالى ينتج عن ذلك أن ينتقل ( Hpr ) لمجموعة الفوسفات الخاصة بالسكر .

أما بروتين ( Theredoxim ) فنجد أن نظام إنزيم فسفو ترانس فيريز يعطى للبروتينات دور هام والبعض لها دور خاص ( Hpr ) و ( E4 ) وجزء من الإنزيم ( B11 ) والمركب من الإنزيم ( B 11 . Hpr ) ويكون أكثر تخصصاً فى نقل الجلوكوز واللاكتوز والفركتوز .

وعند حدوث طفرة تؤدي لغياب أو لعيب فى ( Hpr ) أو ( E1 ) فيصبح غير قادر على نقل كثير من أنواع السكر فى حين أن الطفرة المؤدية لعيب فى ( B11 ) غير قادره على نقل السكر فتتوب ( E1 ، Hpr ) فى الأوساط المائية بينما ( E 11 ) وهو إحدى مكونات غشاء الخلية الأساسى يتوب فى بعض

المنظفات ( Ethoxy cholate ) و كذلك ( E11 ) له نشاط إنزيمي إذا ما أحيط بالدهن المناسب.

## ٢-٢-٢- الانتقال الخاص بالانتشار الميسر (Special transport mechanism: Facillated diffusion)

يتميز بكل صفات الانتقال النشط عدا أن جزيئات المركب السام المنتقل لا تتحرك فيه ضد التدرج التركيزي ( Against concentration gradient ) وبذلك لا تحتاج لبذل طاقة لإتمامه لذا تتركز جزيئات السموم على جانبي الغشاء وتتساوى عند الاتزان ( فهو بذلك يشبه النقل السلبي ) .

وتساهم جزيئات المركبات الحيوية الحاملة الكبيرة ( Macro carrier molecules ) وهي :جزيئات بروتين ذات وزن جزيئي كبير وموجودة على جانبي الغشاء تحمل جزيئات السموم القطبية والمتأينة و التي لا تنوب بدرجة كافية في الليبيدات حيث ترتبط معها وتكون معقد وينتقل معا للجانب الأخر من الغشاء ثم تتحرر منها ويعود جزيئي البروتين مرة أخرى ويرتبط بجزيئي آخر وهكذا تعيد الكرة وهي في نفس الوقت تعد عملية متخصصة لحماية الخلية من مواصلة دخول جزيئات السموم إلا عن هذا الطريق .

ويعتبر الألبومين ( Albumine ) من أهم بروتينات البلازما و التي لها القدرة على الارتباط بالعديد من المركبات السامة بروابط عكسية ( الرابطة الهيدروجينية أو الأيونية أو قوى فاندر فالس ) ومن أمثلتها :

▪ بيتا-جلوبيولين (  $\beta$ -Globuline ) : ويقوم بنقل الحديد و الناليوم والمرتبط معه داخل الجسم .

▪ بيتا-ليوبروتين (  $\beta$  -Lipoproteine ) : ويقوم بنقل المركبات القابلة للذوبان بالدهون كالكوليستيرول والهرمونات والقيتامينات.

▪ سيريلوبلازمين ( Ceruloplasmine ) : ويقوم بنقل النحاس المرتبط معه خلال الدم داخل الجسم .

وقد يمنع ارتباط جزيئات السموم مع جزيئات البروتين الكبيرة من المرور خلال الأغشية والانتشار والتوزيع لمكان التأثير وهنا يحتفظ به

بالفجوات الخلوية داخل الجسم فلا تصل لهذا منها وهو ما يعد هام  
توكسيكولوجيا فبعض التفاعلات السامة قد تحدث إذا ما تحررت جزيئات السم  
منها فتدخل لمواد أخرى وتحل محل جزيئات سموم أخرى مرتبطة  
بالبروتينات ويحررها يحدث التسمم .

### ٣-عمليات انتقال إضافية (Additional transport mechanism) :

وتفيد في نقل جزيئات السموم ذات الوزن الجزيئى الكبير جداً  
( ١٤٠,٠٠٠ دالتون ) وخاصة فى الجهاز الهضمى أو خلال الشعب الهوائية  
بالخلايا الملتزمة ( Phagocytosis ) أو من الدم بالنسيج الطلائى الشبكي بالكبد  
والطحال .

وكذلك قد تنتقل بنمط الإلتقام الخلوى ( Endocytosis ) وذلك من خلال  
نمطين :

- عندما يكون السم مادة صلبة حيث ينبعج الغشاء للداخل ( Invagination )  
ويلتهمها ( Phagocytosis ) .
- عندما يكون السم مادة سائلة حيث ينساب من حولها وتحيطها ( Follow  
around ) وتلتقمه ( Pinocytosis ) .

كذلك تعمل الغدد العرقية على التخلص من العديد من الأيونات  
المعدنية و الأملاح والسموم القطبية بينما تفرز الزيوت للمحافظة على نعومة  
وطراوة ملمس الجلد ( Soft & Pliable ) فتتفذ منها السموم المحببة للدهون  
مثل اليبفينولات عديدة الكلور بالشعر كما أن الخلايا المسنولة عن الشعر  
والريش و الأظافر مسنولة عن إزالة السلينيوم والزنبق و الرزنيخات .

### العوامل المحددة للكمية الملتقطة من جزيئات المركب السام :

من الأهمية بمكان فى هذا الصدد الأخذ فى الاعتبار العوامل المباشرة  
والغير مباشرة التى تحدد كمية جزيئات الملوث خاصة اللامس والملتقطة  
فالنفاذية والتخلل بصفة عامة خلال جدر و أغشية الجسم هى الخاصية  
الوحيدة لتقييم السمية اللامسة ( Contact poisons ) . ومعدل الاستجابة لجزيئات

الملوث خاصة إذا ما توافرت مساحة مسطح كبير للمعاملة بالنسبة لوزن الجسم وهنا تتناسب الكمية الملتقطة ( المتخللة ) طرديا مع مساحة المسطح المعرض خاصة وإذا ما انتشرت على هذا المسطح المعرض أعضاء حس أو فتحات تنفسية أو فتحات خاصة لقنوات مائية مثلا وفيما يلي بعض العوامل المحددة للكمية الملتقطة من جزئيات أى مركب سام :

#### ١-معدل ذوبانها في الدهون :

مما سبق مناقشته يتبين لنا أن طبيعة الطبقة الخارجية للجلاد أو الجليد طبقة ليبوفيلية وعليه فإنها تستبعد جزئيات المركبات القطبية والمتأينة بينما يسهل مرور جزئيات السموم الذاتية في الدهون أو ذات القابلية للتأين.

#### ٢-درجة التفكك ( التأين ) :

جزئيات مركب داي نيترو أورثو كريزول (DNOC) على سبيل المثال لا تتفكك أي لا تتأين بدرجة عالية عند تركيز أس ايون هيدروجين = ٢ لذا يصبح المركب سام بالأوساط الحامضية وغير سام بالوسط المتعادل و هو ما يشير لعلاقة النفاذية والتخلل لجزئيات مركب ما إلى طبيعة التركيب الكيميائي لهذه الجزئيات ودرجة الاستجابة .

كذلك تتفكك جزئيات النيكوتين بالوسط الحامض ولا تتفكك بالوسط القلوي و الذي تكون فيه أكثر سمية فالنيكوتين المتأين بالوسط الحامض ( القطبي) يؤدي لشلل ثم موت بمعدلات متساوية عندما يحقن بسائل الجسم وهو ما يشير إلى الفرق في السمية والمتحدد بمعدل النفاذية والكمية الملتقطة. كذلك فالكالويد الأناباسين ( Anabasin ) المعامل سطحياً وفي وسط قلوي ( قاعدة حرة) تبلغ سمية ضعف الصورة الحامضية .

#### ٣- درجة قطبية لجزئى المصام :

فتوصل العالم O.Breim لأرتباط معدل نفاذية جزئيات السموم مباشرة بدرجة قطبية الجزئى فالجزئيات القطبية تنفذ أسرع من الجزئيات الأقل قطبية : المحبة للدهون وهذا عكس النظرية المقبولة حيث قدر خاصية النفاذية هنا عن الخاصية التي درسها السابقين ( فقدر العلماء السابقين النفاذية من خلال تقدير كمية متبقية المركب المتبقية خارج الجسم والمستخلصة

بالغسيل سواء بالماء أو بالماء و الأستيون ) وهنا تعد الكمية الممتصة خلال الجدر من ضمن الكمية المتخللة. وأشار أن سبب الزيادة فى النفاذية بزيادة القطبية هو النفاذ خلال الطبقة الدهنية للجلد أو الجليد ثم لسائل الجسم فالميل للامتصاص من داخل مكونات الجليد يلعب دورة السطحى كعامل مساعد فى عملية الالتقاط الأولية وفى نفس الوقت فإن جزيئات المركب بالكيوتيكل تعمل كمستقبل وسط بين الدهن والماء بالكيوتيكل.

#### ٤- الأثر المتبقى لجزيئات السم :

فجزيئات السموم ذات الأثر المتبقى الطويل ( Long residual effect ) تتيح فرصة للتلامس بين جزيئات المركب الباقية و سطح الجسم أكبر عما بمبتقيات السموم ذات الأثر المتبقى القصير و التى بدورها تؤدى لزيادة الكمية المنقطة خاصة إذا كانت هذه المتبقيات لها المقدرة على الذوبان فى الدهون ( Liposoluble ) أو فى الهيموليمف المائى بعد ذلك .

#### ٥- المعاملة الموضعية وتأثير المذيب على النفاذية :

فعند المعاملة الموضعية ( Topical application ) يتقدم جزيئات المركب خلال الجزء الدهنى من طبقات الحاجز ( جلد - جليد ) ولكن لا يقدر على التخلل خلال الدهون ثم تختلط بعد ذلك فلابد وأن تخترق نسبيا الطبقات القطبية ( البروكيوتيكال - والبروتين - والكيتين ) ولهذا تميل جزيئات السموم الغير قطبية لأن تظل بطبقة دهون أو شمع الجليد فالنفاذية هنا لا تعتمد على طبيعة تركيب جزيئات السم فحسب بل على طريقة المعاملة أو التعرض.

فعند معاملة كلا من حمض الفوسفوريك ومركب الداى ميثويست فى قطرة ماء ، جدول رقم(٣-١) تخترق الكيوتيكال بصعوبة ما لم تتبخر قطرة الماء تماما بينما معاملتهما ولكن كل منها فى قطرة أستيون ( وليس ماء) حدث تخلل سريع حيث أدى وجود مذيب الأستيون لإضطراب الحواجز الخارجية مما أثر على معدل النفاذية.

جدول رقم (٣-١) :

معامل التجزيلى	١٤٥٥	المركب
٠.١	٩	فوسفات بوتاسيوم حامضية ( $K_2HPO_4$ )
٠.٣٤	١٦	حمض فوسفوريك ( $H_3PO_4$ )
٤.٠٦	٢٧	داى ميثويب (Dimethoate)
٤٦٠.٠٠	٥٥	باراكسون (Paraxone)
-	٣٢٠	ديلدرين (Dieldrin)
٣١٦.٠	١٥٨٤	ديت (DDT)

وبعد التقاط جزيئات المركب بالسطح المعرض فإن القابلية للتوزيع بالدهون لجزيئاته تصبح أكثر أهمية فى معدل النفاذية لطبقة شمع الجليد لتوزيعاتها فيه فانتقال الديلدرين من الجليد للهيموليمف بطى بينما إنتشاره العرضى بالجليد سريع فى حين المعاملة السطحية الموضعية للملايئون الأكثر قطبية من الديلدرين أدت لوجوده فى الهيموليمف خلال ١٥ ثانية من المعاملة.

٦- تأثير المواد المساعدة للبلل (Wetting agent) :

وجد أن مادة أستيل ايثير بولى ايلين جليكول (R22 n) تزيد سرعة التخلل لقابليتها العالية للتوزيع فى الدهون فتخترق وتستحلب طبقة الإبيكيوتيكال الشمعية وفى نفس الوقت لها قابليتها للنفاذ خلال الطبقة المائية و الأسمنتية فمتى حدثت الملامسة فإن معدل الانتشار يتوقف على درجة الالتصاق أى التوافق بين جزيئات المركب السائلة فى السطح والتى تقاس بقوة التوتر السطحي وذلك من خلال قياس زاوية التماس فبانخفاض زووية التماس يزداد الانتشار والبلل وهو ما يحدث عند إضافة الصابونين (Saponine) و آلية فعلها تكون نتيجة جذب جزيئات السائل لجزيئات المركب بنفس درجة جذب جزيئات السائل فيما بينها .

٧- تأثير المواد الحاملة (Carrier agents) :

حيث وجدا أنها تعطى فرصة أكبر للالتصاق بالسطح المعرض فجزيئات المركب الغير قطبي فى منيب تجذب جزيئات المركب و تؤدي

لكسر مشبع للايكويبيكل لإذابته ثم يحمل نتيجة خلل واضطراب في التركيب البروتيني الداخلي للكيوبيكل وكلما زاد تخفيف تركيز هذه الجزئيات الغير قطبية بالزيت كلما زادت قدرتها على حمل المركب فمركب الدنت في البنزين تتضاعف سمية من ٤-٦ مرة قدر المعلق المائي كذلك المحاليل الزيتية للكوردان والروتينون كانت أكثر سمية من معلقاتها المائية فالمذيبات الزيتية كمواد حاملة لا تنوب في الماء ولا تتفكك لإفتقارها في المجاميع الدالة ( كالكيرومين و السيكلوهكسان و الميثيل سيكلوهكسان والكلوروفورم ) تزيد الدهون من التركيب الطبيعي للجليد ( الليوبروتين الموزايكي ) فتجعله قابل للإبضاغاط والنفاذية خاصة مع الجزئيات السامة القطبية أو ضعيفة النفاذية.

أما المواد الحاملة كمذيبات الزيولين والبرافين وزيت الزيتون فتتميز بخاصية سحب القطرات المائية من طبقة الإيكويبيكل فتفكك طبقة اللييد فيزيد التخلل وبالتالي معدل الالتقاط شرط ألا تكون سهلة التآين وهو ما يتفق مع خواصها الطبيعية والكيميائية مع الأخذ في الاعتبار أن التقاط الزيوت الطبيعية المصدر أكل وأبطأ من المعدنية علاوة على كثرة الأحماض الحرة و التي تزيد من التخلل والكمية الملتقطة اى من زيادة الاستجابة ( السمية ) لذا فأستخدام مادة حاملة زيتية قطبية منخفضة من حيث درجة غليانها تزيد من النفاذية و بالتالى مستوى السمية . فالزيوت المنخفضة في درجة الغليان تعمل كمستقبل ومخزن لجزئيات السموم الغير قطبية فينخفض معدل إنتشارها من الخلية لباقي الأنسجة كما بالجدول التالي رقم (٣-٢)

جدول رقم (٣-٢) :المواد الحاملة الزيتية وعلاقة نقطة غليانها بالتأثيرات السامة :

الزمن المستغرق للتخلل	نقطة الغليان	Oil carrier agent المادة الحاملة الزيتية
٢ ساعة	١٥٠-٢٠٠	White sprite
٤ ساعة	٢٠٠-٢٦٠	Odorless distillinc
٦ ساعة	٢٦٠-٢٦٠	Fr. high boiling point
٢٨٦ ساعة	٣٢٠	Fr. High boiling point
٣٦-٧٢ ساعة	-	زيت زيتون - هروع - سيناسبيكي

#### ٨- تأثير المنظفات الصناعية ( Detergents ) :

و التي تعد كقنطرة بين المواد المحبة للدهون أي المواد الليبوفيلية والقابلة للذوبان في الماء فتسرع تخللها حيث تؤدي لاضطراب بالطبقة الدهنية للايبكوتيكال وتخريب بروتين الإندوكوتيكال معتمدة على :

- الزوبان الكافي بالدهون بدرجة تجعلها تستحلب شمع الإيبكوتيكال فتتفد.
- الزوبان الكافي بالماء فتسبب ليبوفيلية بدرجة كبيرة للغاية .

## ديناميكية النفاذية والامتصاص

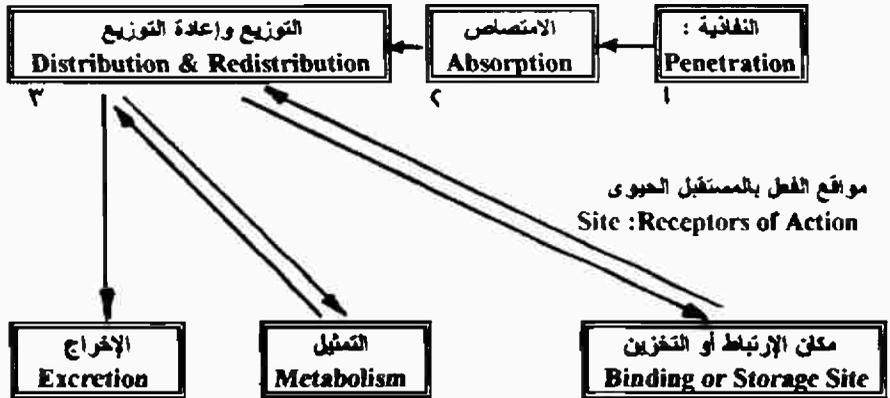
### (Dynamico of Penetration & Absorption)

يتعلق النشاط البيولوجي السام ( Biological activity ) لمركب ما :  
الفاعلية البيولوجية على مقدرة جزيئات هذا على النفاذ أو التغلغل  
(Permcability) خلال أغشية خلايا أنسجته المختلفة ثم انتقالها بعد ذلك  
(Transport) بسوائل الجسم سواء بتيار الدم بالفقاريات أو بالليمف  
باللافقاريات وباليات مختلفة فيما بين نقطة التلامس : التعريض وحتى  
وصولها لمكان التأثير ( Site of action ) بالمستقبل الحيوى أو البيوكيميائى ثم  
تقوم سوائل الجسم بتوزيعها ( Distribution ) ثم يعاد توزيعها مرة أخرى مع  
سوائل الجسم ( Redistribution ) على معظم أنسجة جسم الكائن .  
و لكي يمارس أى مركب سام تأثيره البيولوجى فإنه يجب وأن تكون  
لجزيئاته القدرة على النفاذية : التخلل ( Penetration : Permeability ) خلال جدر  
الجسم وعوائق الجسم ( Body barrier ) المختلفة فيم بين نقطة التعريض وحتى  
وصولها لمكان التأثير بالمستقبل الحيوى أى مقدرتها على تخطى العوائق  
الخارجية والداخلية للجدر أى الأغشية المحيطة بأنسجة أعضاء الجسم  
المختلفة ثم امتصاصها و انتقالها مع سوائل الجسم أو العصارة الوعائية  
النباتية حيث يتم عمليات التوزيع وإعادة التوزيع على بعض أنسجة أعضاء  
الجسم ثم قابليتها للارتباط أو التخزين ( Binding & Storage ) بالمكونات الحيوية  
و هاتين العمليتين تبعد جزيئات المركب السام ولو وقتنا عن مكان الفعل وفى  
النهاية تصل لمكان التأثير وبالتركيز الكافى فتظهر فاعليتها أو استجابتها  
( Response ) وتظهر هذه الاستجابة لتداخل جزيئات المركب مع الأنظمة  
الديناميكية البيوكيميائية بأعضاء جسم الكائن الحى ( Chemical & Biochemical  
Dynamic Systems ) و التي تقوم بوظائفه الحيوية كنتيجة مباشرة لعدد من  
التفاعلات البيوكيميائية المترنة والمعقدة ويتداخل جزيئات السموم معها يودى  
لإفساد هذا التوازن سواء بالزيادة أو بالنقص أو بالتنشيط وذلك لتداخل  
جزيئات السموم مع واحد أو أكثر من هذه التفاعلات .  
وعليه يمكن القول بان العوائق تغلب دورها الحيوى الهام ليس فقط فى

حمية الجسم بل أيضاً في طبيعة اختياريتها ( Selectivity ) لطبيعة تركيب جزيئات المركب السام المنتقلة خلالها كدرجة الغليان والتطاير والضغط البخارى ومعدل نوباتها في دهون الأغشية وكذلك تبعاً لطبيعة تركيبها الكيميائى كمعامل التوزيع التجزيئى ( Partition distribution coefficient ) بين الدهن والماء و الذى يعتمد فى المقام الأول على طبيعة التكوين الكيميائى لهذه العوائق.

وكما تختلف طبيعة تكون هذه الأغشية ونسبة مكوناتها باختلاف نوع الغشاء ومكانه بالجسم ومن كائن حى لآخر مما يودى بدوره لنفاذيه نوعية الجزيئات المارة عبره وسرعة مرورها :

١- فمعظم الأغشية الخلوية ذات تركيب مائى حيث أن طبيعة البيئية الخلوية مائية و بالتالى تكون معظم نواتج التمثيل الحيوى ذات طبيعة قطبية ذائبة فى الماء ليسهل انتقالها والاستفادة فيها .



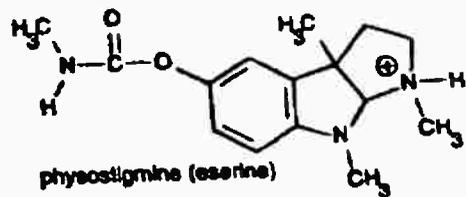
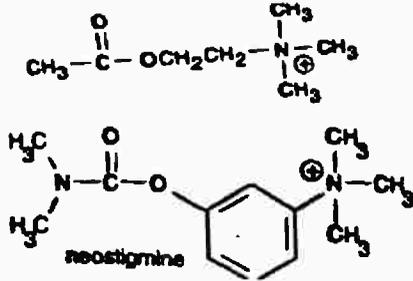
شكل رقم (٣-٢): ديناميكية: حركية السموم والتداخل الكيميائى لجزيئاته مع الأنظمة الديناميكية والبيوكيميائية بالجسم.  
 وتمثل الخطوات من ١ - ٤ تحديد كمية جزيئات المسم الواصلة أو المتاحة فعلاً للتداخل مع مكان الفعل المستهدف لذا تسمى بطور:  
 حركية المسم ( Kinetic phase ) .

٢- ورغم تعدد أنواع الأغشية بالكائنات الحية إلا أنها تشترك جميعاً في كونها من صفائح مزدوجة متوازنة ومتعاكسة من الدهون المحتوية على نسبة عالية من الأحماض الدهنية الغير مشبعة لتضفي عليها الليونة المطلوبة (Flexibility) كالكوليسترول و الاسفنجولييدات و الفوسفولييدات و الكيفالين و الفوسفاتيدل كولين و الفوسفاتيدل سرين و الإيثانول أمين حيث تتجه أطرافها المتأينة لجانبى الغشاء فتعمل كجزيئى ثنائى ( Bimolecular ) ليحيط بطبقة البروتين التى تتوسط طبقي الدهون فتخترق فروعها طبقتى الدهون وترتبط بها بروابط أيونية لتحافظ على الشكل العام الفراغى للبروتين و بالتالى نورة الحيوى الفيسولوجى .

٣- ويبلغ سمك هذه الأغشية ٧٥ أنجستروم وتنتشر به تقوُب بقطر ٤ أنجستروم تسمح بمرور الجزيئات الدقيقة و التى لا يزيد قطرها عن قطر هذه التقوُب و التى يتراوح وزنها الجزيئى ١٠٠ - ٢٠٠ دالتون و يزيد قطر هذه الأغشية بكبيات الكلى (Glumerules) فتبلغ ٤٥ أنجستروم ولذا تسمح بمرور جزيئات يتراوح وزنها الجزيئى بين ٤٠,٠٠٠-٦٠,٠٠٠ دالتون وهنا تتمكّن الكلى من التخلص و إزالة (Elimination) من جزيئات متنوعة وكبيرة من السموم لخارج الجسم .

٤- وكذلك تختلف قطر التقوُب من غشاء لآخر كما تختلف طبيعة تكوينها أيضا من نوع لآخر تبعا لإختلاف نسبة البروتينات للدهون :

□ ففي غشاء الميلين (Myeline) والمغلف للألياف العصبية تبلغ نسبة الليبيدات للبروتينات (١:٥) على الترتيب حيث تصعب طبيعته الدهنية نفاذ وتخلل جزيئات السموم القطبية والمتأينة مثل الأستيل كولين (Acetyl choline) والبروستجمين (Prostegmine) فتقتل في إحداث تأثيرها على الجهاز العصبى بالحشرات والعكس بالثدييات (الإنسان) .



وهنا تظهر أهمية قيمة ثابت التآين (Dissociation constant) والقابلية للذوبان في الدهون .

أما الحاجز الدموي المحنى ( Brain Blood Barrier BBB ) والمغلف للجهاز العصبى المركزى ( Central Nervous Systems : CNS ) فيتكون من عدة طبقات يصعب معها نفاذ جزئيات السموم المتآنية لداخل المخ فتمر فقط الجزئيات الذائبة فى الدهون كذلك الغير متآنية بينما تستبعد الجزئيات القطبية والمتآنية حيث تفشل فى النفاذ والتخلل.

أما أغشية الميتوكوندريا ( Mitochonderia ) والخلايا و الأتوية فتبلغ نسبة الليبيدات للبروتينيات فيها ( ٥:١ ) على الترتيب ويصل سمكها إلى ١٠٠ أنجستروم وتخللها تقوب بقطر ٤ أنجستروم وتعود لقنوات مملوءة بالماء فتسمح بمرور الجزئيات القابلة للذوبان فى الماء والجزئيات القطبية والمتآنية بينما تعوق نفاذ الجزئيات الغير قطبية أو المتآنية أو الدهنية أو الذائبة فى الدهون.

٤- ويمكن للتوكسيكولوجست ( Toxicologist ) التنبؤ بمعدل نفاذية جزئيات السموم المختلفة تبعاً لخصائصها الطبيعية و الكيمائية مثل معامل التوزيع بين الدهن والماء وقيمة اللوغاريتم السالب لثابت التفكك ( pKa ) و معدل الانتشار حيث تقدم قياسات ( Assessments ) مفيدة وقيمة تمكنه من التوقع السليم كما سيحدث بعد التعرض :

أ) بالنسبة لمعامل التجزئى ( Partition Coefficient ) لجزئيات المركب السام بين الدهن والماء : فنجد أن جزئيات السموم المحبة للدهون الليبوفيلية ( Lipophilic ) والذائبة بمذبيات الدهون تمر بسهولة خلال الأغشية الحيوية ذات الطبيعة الليبيدية أو الليبوبروتينية وبمدى يقدر بمعامل توزيعها التجزئى بين الدهن والماء حيث يزداد نفاذيتها بزيادة معامل التجزئى .

أما الجزئيات التى معامل التجزئى لها بين الدهن والماء عالى جداً فإنها تميل لبقائها على جانبى جدار الغشاء على ان تمر خلاله وهو ما يحدث اثناء ملامسة جزئيات السموم للجلد الجاف فترتبط به . أما جزئيات السموم المحبة

الماء : الهيدروفيلية : Hydrophilic والجزئيات القطبية والمتأينة فتتغذ بصعوبة جدا من الأغشية ذات الطبيعة الليبيدية وذلك لانخفاض معامل توزيعها ييسن الدهن والماء و بالتالى انخفاض قدرة نوبانها فى الدهون المكونة للغشاء أو لانخفاض مقدرتها على التفاعل والتداخل معها ( Interaction ) وذلك لارتفاع نسبة نوبانها وميلها للماء .

أما بالنسبة لجزئيات السموم ذات معامل التوزيع التجزيئى المتساوى ( ١ ) أو المنخفض فيدل على ميل وسرعة الانتشار علاوة على التشابه فى الخواص الكيميائية وحجم الجزيئى وتشابها وتناسقها التكوينى وعليه تتقدم العلاقة بين معامل التوزيع و النفاذية لجزئيات السموم و التسى لا تتشابه و خواصها الكيميائية لذا فالارتباط بين النفاذية ومعامل التجزيئى تظهر علاقة فقيرة بين المركبات المختلفة كيميائياً وجيدة بين الماكنات ( Analogus ) للمركب .

ب) أما بالنسبة لجزئيات السموم ذات الطبيعة الحامضية أو القاعدية الضعيفة : فتظهر جزئيات السموم الحامضية قوة حامضيتها أي منحها البروتونات ( Proton doner ) بقيمة ثابت تأينها أو تفككها ( Dissociation constant ) والمعبر عنها بالمصطلح ( pKa ) وهو اللوغاريتم السالب لثابت التفكك ( Ka ) (  $\text{pKa} = -\log Ka$  ) فعلى سبيل المثال عند قيمة  $\text{Ka} = 10^{-5}$  وهى قيمة تركيز أس أيون الهيدروجين ( pH ) للوسط الذى عنده يتأين ٥٠% من جزئيات هذا السم الضعيف فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) للوسط المحيط بالجزئيات يساوى قيمة اللوغاريتم السالب لمعدل التفكك فإن نصف عدد جزئيات المركب السام تكون فى الصورة الأيونية ( Ionized form ) وتحمل شحنة سالبة فى حين يكون النصف الآخر غير متأين وتتغذ خلال الغشاء الليبىدى حيث تظهر درجات مقبولة من الليبوفيلية و بالتالى مقدرة على تحلل هذه الأغشية والمقدرة كما سبق بقيمة pKa وقيمة pH للوسط السابح فيه جزئيات السم ومعامل تجزيئها بين الدهن والماء بهذا الوسط وهو ما يمكن ملاحظته بجدول رقم (٣-٣) ويمكن تقدير ذلك بمعادلة هندرسون وهازلباخ

$$\text{pH} - \text{pKa} = (\text{Handerson \& Haselbalch})$$

لو تركيز الجزئيات الغير متأينه (Cn) / تركيز الجزئيات المتأينه (Ci)

جدول رقم (٣-٣) : نفاذية بعض المواد خلال سوائل المخ شوكي  
( Cerebro Spinal )

المركب	pKa	% للجزئيات غير المتأينة : Cn	معامل التجزئى : pKa	ثابت النفاذية
مركبات متأينة عند pH = ٧ : سلفو ساليسيليك	قوى	٠	-	٠,٠٠٠١
ميثيل نيكوتين أميد	قوى	٠	-	٠,٠٠٠٠٥
٥ - نتروساليسيليك	٢,٣	٠,٠٠١	-	٠,٠٠١
ساليسيليك	٣,٠	٠,٠٠٤	-	٠,٠٠٦
ميكاميل أمين	١١,٢	٠,٠١٦	-	٠,٠٢١
كينتن	٨,٤	٩,٠٩	٠,٠٠١	٠,٠٧٨
مركبات غير متأينة عند pH = ٧,٤				
ن. ستيل-٤-أمينوتكينرين	٠,٥	٩٩,٩	٠,٠٠٢	٠,٠١٣
باربيتون Barbitone	٧,٥	٥٥,٧	٠,٠٠٥	٠,٠٢٦
تكبيرين ANTIPYRENE	١,٤	٩٩,٩	٠,٠٠٥	٠,١٢
بلكو باربيتون	٨,١	٨٣,٤	٠,٢١	٠,١٧
أميديويد — رين	٥,٠	٩٩,٦	٠,٢١	٠,٢٥
أمو — لين	٤,٦	٩٩,٨	١,١	٠,٤٠
ثيوينيد — ون	٧,٦	٦١,٣	٢,٣	٠,٥٠

فمثلاً عند تعاطى حمض السيليسيليك ( الأسبرين ) بالقلم وهو حمض ضعيف فاللوغاريتم السالب لمعدل تأينه  $pK_a = 3.4$  فعند وصوله للمعدة الحامضية : مكان امتصاص السموم الحامضية ضعيفة التأين لكونها غير متأينة عند هذا الحد حيث يكون تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) = 1

٩٩ % من عدد الجزيئات  
وتمثل ٢٥١ جزء  
تمتص بالوسط الحامضى للمعدة  
لكونها غير متأينة

٠,٤ % من عدد الجزيئات  
وتمثل ١١ جزء  
لا تمتص هذه النسبة بالمعدة  
لكونها متأينة فتتحرك للأعما  
 $pH - pK_a = \log C_i/C_n$   
٢.٤ = ١ - ١١ / ٢٥١

وعند وصول هذه النسبة المتأينة (٠,٤ % ) للأعما حيث أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) = ٦,٥ فإن نسبة منها تصبح غير متأينة وتمتص بالأعما مكان امتصاص السموم القاعدية ضعيفة التأين لكونها غير متأينة. أما بالنسبة لجزيئات السموم ذات الطبيعة القاعدية الضعيفة و التي تظهر هذه الجزيئات قوة قاعدتها لقبولها البروتون بقيمة ثابت تأينها والمعبر عنه بثابت التأين ( pKa ) وهى اللوغاريتم السالب لثابت التأين:  $pK_b = \log K_b$  وهى قيمة تركيز أس أيون الهيدروجين ( pH ) للوسط الذى عند يتلين ٥٠% من جزيئات هذا السم القاعدى الضعيف فعندما يكون أس تركيز أيون الهيدروجين ( pH ) للوسط المحيط بالجزيئات يساوى قيمة اللوغاريتم السالب لمعدل التفكك فإن نصف عدد جزيئاته تكون فى الصورة المتأينة وتحمل شحنة موجبة فى حين يكون النصف الآخر غير متأين وتنفذ خلال الغشاء الليبيدى حيث تظهر درجات مقبولة من الليبوفيلية و بالتالى مقدرته على تخلل هذه الأغشية والمقدرة كما سبق بقيمة pKa وقيمة تركيز أس أيون الهيدروجين للوسط السابحة فيه جزيئات السم ومعامل تجزئتها بين الدهن / الماء بهذا الوسط ، جدول رقم (٣-٤) ويقدر بمعادلة هندرسون وهازلبياخ السابقة .  
أما عند تعاطى الأنيلين بالقلم وهى قاعدة ضعيفة ( اللوغاريتم السالب لمعدل

تفككها = 0.0) فعند وصولها للمعدة الحامضية التأثير مكان امتصاص السموم الحامضية والقاعدية ضعيفة التآين لكونها غير متأينة عند هذا الحد من تركيز أس أيون الهيدروجين بها (pH = 1):

٩٩,٩% من عدد الجزيئات  $Cn/Ci + pH = pKb$   
 لا تمتص بالمعدة لكونها متأينة فتتحرك للأعضاء  
 1 = لو / 10000  
 0.1% من عدد الجزيئات تمتص بالوسط الحامضي للمعدة  
 لكونها غير متأينة

وعند وصول هذه النسبة (٩٩,٩%) المتأينة للأعضاء حيث pH = 6.5 فإن نسبة منها تصبح غير متأينة وتمتص بالأعضاء (مكان امتصاص السموم القاعدية ضعيفة التآين لكونها غير متأينة):

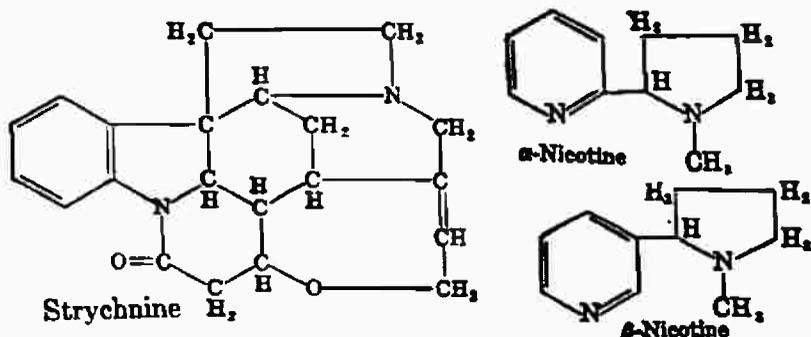
٩٩,٩% لا تمتص بالأعضاء لكونها متأينة  
 65 = لو / 31  
 تمتص بأعضاء لكونها غير متأينة

جدول رقم (٣-٤): معدل الامتصاص المعوي لأحماض وقواعد ضعيفة على درجات أس تركيز هيدروجين مختلفة بالفتران:

% للامتصاص المعوي عند أس تركيز أيون هيدروجين				PK	المركب
٨ - ٧,٨	٧,٢ - ٧,١	٥ - ٤,٧	٤,٣ - ٣,٦		
>٢	>٢	٢٧	٤٠	٢,٣	أحماض: نيترو ساليسيليك
١٠	٣٠	٣٥	٦٤	٣,٠	ساليسيليك
٥	٣٥	٣٦	٦٢	٤,٢	بنزويك
٦١	٥٨	٤٨	٤٠	٤,٦	قواعد: أنيلين
٦٢	٤٨	٣٥	٢١	٥,٠	أمينوبيرين
٥٤	٤١	١١	٩	٨,٤	كثيين

وتتخصص أهمية ثابت التآين لجزيئي سام حامض أو قاعدي ضعيف في اختلاف نسبة الأشكال المتأينة وغير متأينة والموجود عليها الجزيئي وبالتالي نسبة نفاذيتها وامتصاصها عبر الأغشية المختلفة فالإستركنين ( Strychnine ) والنيكوتين وبعض الألكالويدات الأخرى و التي تصل للقناة المعد معوية في صورة حامضية يكون امتصاصها منخفض فلا تلاحظ تأثيراتها السامة لأنها لا تتفد في حالتها المتأينة أما إذا احتوت المعدة على كتلة من الغذاء القلوي فإن السم تكون جزيئاته غير متأينة فيمتص وتظهر تأثيراته السامة و التي قد تنتهي بالقتل تبعا للجرعة .

لذا فأغلب العقاقير الدوائية تكون في صورة قابلة للتآين ( Ionizable ) أما السموم فتكون في صورة غير متأينة ( Non-Ionized ) ولا تتأثر بقيمة أس تركيز أيون الهيدروجين وهذا استثناء للقاعدة العامة .



ء- وبالنسبة لمعدل الانتشار ( Diffusion rate ) لجزيئات السموم الغير قطبية والذائبة في الدهون فيمكن أيضا التنبؤ بمدى انتشارها باستخدام قانون فيك للانتشار ( Fick s law ) .

حيث يتم اتران جزيئات السم على جانبي الغشاء حيث تتدرج النفاذية والانتشار تحت كينييتيكية تفاعل من الدرجة الأولى وفيه يكون معدل النفاذية في أي وقت يتناسب مع كمية جزيئات المركب في الخارج عند هذا الوقت حيث:

$$C K = dI / dc -$$

حيث تعبر : (C) عن الكمية المتبقية من جزيئات السم خارج الغشاء عند الوقت t

(K) هو معدل ثابت النفاذية

$$\text{أى أن } C = E C_0 -$$

∴ ثابت النفاذية ( Permeability constant ) =

$$1 / [ t \text{ لو التركيز الأولي للسم على إحدى جانبي الغشاء } (C) / \text{النقص بالتركيز عند } t (C-X) ] = 1.05 / 0.693 =$$

$$\text{ومعدل الانتشار (Fick's diffusion) } K = d / (-(C_1 - C_2) \cdot A)$$

حيث تعبر : K هي ثابت الانتشار  
A هي المسافة التي تحركها الجزيئي  
C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub> هي التدرج في التركيز  
d هي سمك الغشاء

ويلاحظ هنا تأثير معدل الانتشار خاصة مع جزيئات السموم الغير قطبية والذائبة في الدهون أو التي تنوب في مذيبات الدهون بمعامل توزيعها التجزيئي بين الدهون / الماء أى على معدل نوبانها فى الطبقة العضوية بالنسبة لمعدل نوبانها فى الطبقة المائية وهو ما يشير لوجوب كمية ولو قليلة من جزيئات السم تنوب فى الدهون لتحث النفاذية الأولية ( Primary penetration ) التى طالما حدثت فضرورى وان تتحرك هذه الجزيئات لمنطقة أكثر قطبية بالغشاء .

ويلاحظ أن معدل الانتشار يتعلق بحجم الجزيئي وشكله التكويني الفراغي ( Spatial configuration of molecules ) ودرجة تأينه ونوبانه بالليبيدات وطريقة دخول المركب الجسم جدول رقم (٣-٥) .

جدول رقم (٣-٥): فترة نصف الوقت : (105) لمعدلات النفاذية لبعض السموم للتدبيبات حيث تم التعرض عن الجلد والقم :

المركب	معدل PPM أيونات	معامل التجزيئي زيتون / ماء	جدد الفئران (Rat)	بالقم للفئران (Mouse)
كارباريل	٤٠	٣٨	٨٧٠	٤٩
مالاثيون	١٤٥	٧٢	٣٣٠	٢٠٧
ديلدرين	١١٠	٢٨١	٢١٠	٢٥٨٥
دنت	١٠٢	٧٨٥	١٥٦٠	١٧٢٢
نيكوتين	يمتج	٢١	-	١٢٥

٥- كذلك لحجم وشكل جزيئي المركب السام ( Molecular size & shape ) أثره على النفاذية والامتصاص فزيادة طول الجزيئي وليس قطرة أثر على عمليتي النفاذ والتخلل :

□ فزيادة طول السلسلة بمركب الأمونيوم الرباعي  $N-R \cdot 3(NH_3)$  تؤدي لزيادة النفاذية والتخلل خلال الأغشية الليبيدية .

□ أما زيادة قطر الجزيئي كما بمركب الأمونيوم الثلاثي  $(C_2H_5)_2-N-R$  فتؤدي لنقص معدل النفاذية

و- كذلك تختلف النفاذية تبعاً لطريقة الدخول خاصة عند الملامسة السطحية وهنا يظهر أثر المذيب ، جدول رقم (٣-٦) المستخدم في حمل جزيئات المركب مما يؤدي بدوره لإختلاف نتائج النفاذية لذا يجب وأن يكون هاتين العاملين تحت السيطرة .

فنفاذية الجزيئات الغير عضوية كحمض الفوسفوريك و فوسفات الكالسيوم خلال الجليد كانت أكبر من مركب الدددت الليوفيلي عند تقديمها بمذيب متطاير كالأستون حيث أن تقديمها يكون أولاً لمواد أقل قطبية يتبعها انتشار لطبقات داخلية أكثر قطبية ومحببة للماء مثل حمض الفوسفوريك.

وعند تقديمها بمذيب عالي القطبية كالماء فإن الخطوة المحددة لمعامل النفاذية ستكون هي توزيعه بين المذيب وطبقة الإبيكوتكيل الشمعية حيث نفاذيتها البطيئة جداً أو المعدومة حتى يتم تبخر الماء لذا يجب تقديم الجزيئات عالية القطبية بمذيب يقلل قطبيتها أي يصحح عامل التوازن بين الليبيدات والماء حتى تمر من هذه الطبقة .

جدول رقم (٦-٣) : أثر نوعية المذيب على النفاذية

تركيز الدهن C:(M) Narcosis	معامل التوزيع دهن / ماء P	التركيز المائي C:(M) Narcosis	المذيب
٠,٠٣٣	٠,١٠	٠,٣٣	إيثانول
٠,٣٨	٠,٣٥	٠,١١	ن - برويتانول
٠,٠٢	٠,٦٥	٠,٠٣	ن - بيوتانول
٠,٠٢١	٠,٣٠	٠,٠٧	فاليراميد Valeramide
٠,٠٢١	٠,٣٠	٠,٠٧	أنتيبيريون Antipyrine
٠,٠٣٩	١,٣٠	٠,٠٣	أمينوبيريون Aminopyrine
٠,٠٤١	١,٣٨	٠,٠٣	باربيتال Barbitat
٠,٠٢٤	٢,٤٠	٠,٠١	داي الكيل باربيتوريك
٠,٠٢٣	٢,٥٠	٠,٠١٣٠	بنزاميد
٠,٠٢١	٥,٩٠	٠,٠٠٣٣	ساليسيل أميد
٠,٠٤٨	٥٩,٠	٠,٠٠٨	فينوباربيتال
٠,٠٣٥	١٤,٠	٠,٠٢٥	أورثونيترو أنيلين

### العمليات التي من شأنها تقليل السمية

الذوبان أو الإحلال بالطبقة المسطحة أو باللفظ

Dissolution in Epicuticular Wax or  
Loss by Volatilization

التخزين بصورة خاملة بالأصمجة الدهنية

لانتهال لمواضع نقل بها سمية المركب كالأوكسدة  
والإبيوكسدة .

(إخراج جزيئات تتحول أو عسر (INRACT)  
أو إخراج معملات أولية أو مقترنة (ثاقوية)

### حواجز طبيعية والخطوات المميزة لإزالة السم

حواجز خارجية أثناء مرور جزيين السم بالجلد أو الجنيد  
والبخر

External Barriers Such As Skin or an Insect  
Integument

الانتقال لموضع ترداد فيه سمية المركب الأصلي  
أو لمكان التأثير كتحويل الفوسفونيوينات الى فوسفات

زيادة السمية بتحويل المركب لممثل آخر لترديد السم

حواجز تركيبية داخلية كالغشاء الميليني العصبي  
بالحشرات

التنافس مع المواد الأساسية للإنزيمات بعد تثبيطها

تحدد السمية الداخلية بمعدل وصول المركب لمكان  
التأثير ومواتمته للهدف حيث مكان التأثير نسيج  
حيوي أو مستقبل بيوكيميائي.

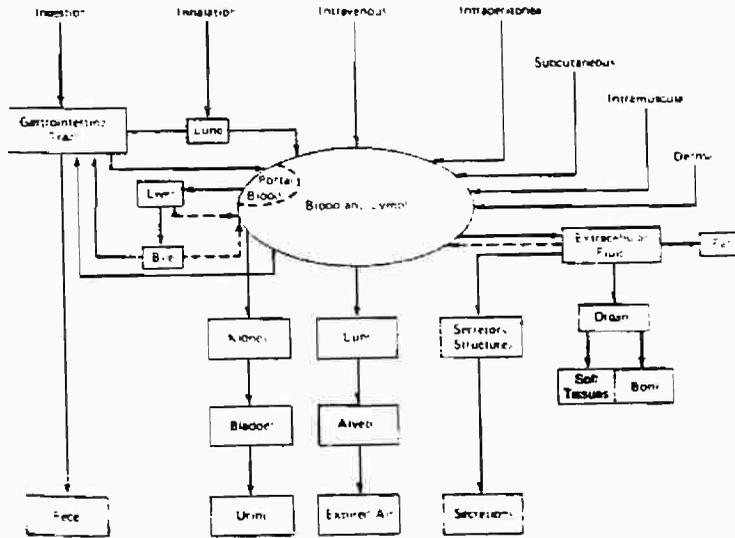
شكل رقم (٤-٣): شكل توضيحي يمثل العوامل المؤثرة على حركة السموم  
بالجسم.

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد أن نبدأ بالتعرف أولاً على طبيعة  
التركيب التشريحي والكيميائي للطبقات المكونة لهذه الحواجز ( جلد -جلد )  
وأثر ذلك على عمليات النفاذ والامتصاص وأثرها على العمليات الفسيولوجية  
بالجسم قبل التعرف على نوعية التركيب الكيميائي لجزيئات هذه السموم  
وآليات دخولها وتأثرها ( Mode of Entry & Action ) .

## ١- نفاذية وامتصاص السموم و الملوثات البيئية خلال الجلد : Penetration and Absorption of Toxicants & Pollutants Through Skin

بعد الجلد (Skin) بالثدييات أو الجلبد (Cuticle) بالحشرات الحاجز الرئيسي ( Main Barrier ) والذي يفصل بين الجسم والملوثات البيئية السامة ( Environmental Toxic Pollutants ) .

وهي حواجز غير كاملة لتمكن بعض جزئيات السموم والملوثات البيئية في مكونات النظام البيئي ( Ecosystem Components ) من النفاذ ( Penetration ) والتغلغل ( Permeability ) خلال هذه الحواجز ثم امتصاصها ( Absorption ) وهو ما يعبر عن مجموعة العمليات التي بواسطتها تتحرك المادة لمسافة خلال هذه الحواجز ( الأغشية ) وتدخل الدورة الدموية ، شكل رقم (٤-٤) وتسرّى مع الدم وبنفس الطرق المستخدمة في الامتصاص الفسيولوجي للأكسجين



شكل رقم (٤-٤): مسارات السخول والإمتصاص والتوزيع للسموم والملوثات البيئية للجسم

والمواد الغذائية بأجسام هذه الكائنات حتى تصل لمكان التأثير ( Site of Action ) فتظهر تأثيراتها الضارة والتي تعد كدالة للكمية سواء أكانت البرعة ( Dose ) أو التركيز ( Concentration ) من جزيئات المادة السامة والتي تتوقف كميتها ومستواها على طبيعة التركيب الطبيعي والكيميائي لجزيئات السموم والملوثات البيئية المختلفة والمكان المتأثر المستهدف ( Target Site of Action ) .  
 والتأثيرات البيولوجية ( Biological Effects ) للمادة السامة الغريبة عن الجسم ( Xenobiotics ) تعد كدالة كما سبق للعديد من العوامل الداخلية للنظام البيولوجي ( Intrinsic factor ) مثل الجرعة أو التركيز وفترة دوام الاستجابة ( Duration of Response ) وكثافة التركيز أو الجرعة والتأثير الأولى لها ( Initial effect ) ولكل عامل منها دورة المتعلق بالتفاعل النهائي ( Ultimate reaction ) للمادة السامة والموقع النشط ( Active Site ) ذلك تعتمد على الطريق ( Route ) المتبع من قبل جزيئات المادة السامة من نقطة الأخذ أو التعاطي أو المعاملة ( Uptake : Administration ) وحتى موقع الفعل خلال عدة أنسجة انتقال ( Transmisson tissues ) تختلف فيما بينها من حيث طبيعة تركيبها الكيميائي والطبيعي والمؤثر بدوره على سرعة ومعدل الانتقال و التي تختلف من نسيج لآخر ومن مكان لآخر .

شكل المساحة السطحية الكلية للجلد (بالشخص البالغ حوالي ١٨٠٠ سنتيمتر مربع) عاملا هاما من حيث دورها الفعال في الكمية (التركيز) الملتقط ( Uptake ) عند تعرض الجلد لملوث سام . ويختلف سمك الجلد المغطى لمناطق الجسم المختلفة باختلاف طبيعة فسيولوجية هذه المناطق مما يؤدي بدوره لتفاوت درجة النفاذية لجزيئات الملوثات السامة اللامسة ( Contact poisons ) وتقل نفاذيتها بزيادة سمك الجلد براحة اليدين ( Palmer Plains ) وباطن القدمين ( Plantar soles ) لتكيفهما الوظيفي في حمل الأوزان والاحتكاك الزائد بينما تزداد نفاذيتها بقلّة سمك الجلد كما في الوجه وتحت الإبطين وحول كيس الصفن ( Scrotum ) .

ولحسن الحظ فإن الجلد غير منفذ بدرجة عالية ومن هنا يعتبر نسبيًا عائق ليبيدي يفصل الجسم عن بيئة الخارجية فهو بصفة عامه ضعيف النفاذية فنفاذيته بدرجات متفاوتة لعدد كبير من المواد السامة الصلبة أو السائلة أو الغازية وهو ما لوحظ بالامتصاص الجلدي لعدد كبير من السموم

خاصة الزراعية من خلال حدوث حالات تسمم جلدي حاد عند التعرض  
لمركب الباراثيون ( Parathion ) .

ويعتبر الجلد غير منفذ بصفة عامة للسموم العالية القطبية ( Highly polar molecules ) والقطبية والعالية التآين و المتآينة وذات الوزن الجزيئي الأكبر من ١٠٠ دالتون في حين أنه منفذ لجزيئات السموم الغير قطبيه ( Non-polar molecules ) أو ضعيفة التآين أو ذات القابلية للذائبية ( Ionisable molecules ) والغير متآينة ( Non-ionisable molecules ) والجزيئات ذات الوزن الجزيئي الصغير أو الجزيئات الذائبة في مذيبات الدهن و جزيئات السموم الموجودة في صوره غازية كغازات الأعصاب السامة كالسارين ( Sarine ) أو جزيئات الزيوت الطبيعية الطيارة ( Natural Volatile Oils ) كذلك بعض المذيبات خاصة رابع كلوريد الكربون والذي لنفاذيته وامتصاصه بالجلد يسبب إصابة الكبد في النهاية.

وبمجرد نفاذية وامتصاص الجلد لجزيئات المركب السام وتحركها خلال خلايا البشرة والغدد العرقية وحوصلات الشعر وبدورها للشعيرات الدموية الدقيقة و المنتشرة بالغشاء القاعدي تجد طريقها بيسر للسائل الدوراني .

#### ١- طبقة البشرة ( Epidermis ) :

وتتكون من نسيج طلائي متعدد الطبقات ( Multi layer ) و يختلف سمكها من ٠,١٥ ملم في جفن العين ( Eye lid ) إلى ٨٠ ملم في راحة اليد. وهذا النسيج يظهر تحمل ( Afford ) كبير كعائق أو مانع ( Deterrent ) للامتصاص.

وتتكون طبقة البشرة من نسيج طلائي حشفي ( Stratified Squamous Epithelial Tissues : SSET ) وتنتشر بسطحه مسام أو ثقوب ( Porous ) دقيقة عديدة كفتحات للغدد العرقية ( Sweat glands ) والموجودة بطبقة الأدمة كذلك تنتشر عليه ثنيات دائرية ذات أنماط خاصة تعرف بالبصمات ( Prints ) و التي تلعب دورها في تعلق و التصاق جزيئات المواد الملوثة السامة التي بصورة مسحوق ناعم أو التي بصورة مركيزات زيتية ( Dust Powders & Oil Concentrate ) .

ويحدث الامتصاص : Absorption في هذه الطبقة بالإنتشار ( Diffusion ) . وتتكون طبقة البشرة من أربعة طبقات ثلاثة منها مفككة ومحدودة وتعد

كمساحات لتغيرات مورفولوجية وبيوكيميائية ويبلغ سمكهم عدة مرات ضعف الطبقة الرابعة الأخيرة والتغيرات الأولية المورفولوجية و التي تحدث أثناء النمو الخلوي هي الموت فتصبح أكثر تفرطاً ( Flattened ) والنواة تصبح أقل وضوحاً وبالنسبة لعملية النفاذية فإن الغثيرات البيوكيميائية تكون في إتساح ألياف ( Fibrous ) و كيراتين ( Keratin ) غير ذائب تملأ الخلايا وبروتين غير متبلور ( Amorphous protein ) غنى بالكبريت والمنضغط في ماتريكس الخلية ( Matrix ) و الذي يجعل غشاءها سميك . ويلاحظ أن نفاذية طبقة البشرة تكون ١٠٠ - ١٠٠٠ مرة قدر المساحة السطحية للجلد.

#### ١-١- طبقة القرنية ( Stratum Corneum ) :

وتعد العائق الأول لنفاذية المواد الغريبة كالسموم ويتراوح سمكها بين ٢٥ - ٤٦ ميكرومتر وتتكون من ٨ - ١٦ طبقة سطحية رقيقة متماسكة تغطي الجسم بأكمله من الخلايا المفلطحة المصففة ( Flattened & Stratified ) والكرياتينية ( Keratinized ) ترق كمناس أفقي لسطح الجلد ويعاد تكوين التالف منها خلال أسبوعين تقريباً بالشخص البالغ ويحل محلها خلايا أخرى من الطبقات التي أسفلها بالدفع (الضغط) تجاه السطح ولهذا تأخذ شكل حرشفي ( Squamous ) وبمرور الوقت تتحلل وتتقشر نتيجة الاحتكاك وليبعدها عن الشعيرات الدموية المغذية فيتحول البروتين بها لكيراتينين خلال عمليات بيوكيميائية كالبلمرة الخلوية ( Polymerization ) ثم تفقد مائتها بالهيدراته ( Dehydration ) من المادة البين خلوية فتتفتح الخلايا و تمتلئ بالفيروسين ويزداد سمك جدارها الذي يمنحها صفة الاختيارية ( Selectivity ) فتمنع تفاذ جزيئات السموم القطبية والمائية ولو أنه وجد أن بعض الخلايا الكيراتينية الميتة في بعض الحالات تمتص بشدة فتحفظ الجلد طري ولين ، وكذلك فجزئيات السموم المتمتعة بدرجة من القطبية تمكنها من الانتشار خلال السطح الطرفي للبروتين بطبقة القرنية الهيدراتية ( Protein filament ) حيث يلعب الماء الهيدراتي دورة في نفاذية جزيئاتها وعلية فكلما تعرضت القرنية للماء وزاد محتواها من الماء الهيدراتي زادت النفاذية من ثلاثة الى خمسة أضعاف حيث يحتوى الجلد عموماً على ٩٠% من وزنه ماء وهو ما يزيد نفاذيته لعشرة أضعاف . ويلاحظ أن تغطية الجلد بالزيوت الطبيعية أو الإفرلز الدهني له

(Sebum) يحافظ على السعة المائية المرتبطة بالجلد (Water Holding W.H.C) Capacity . كما أنه يسمح بنفاذ جزيئات السموم الغير قطبية والغير متأينة ذات الطبيعة الليبوفيلية وجزيئات السموم الذائبة في الدهون لارتفاع درجة ذوبانها في الزيوت والشموع فتذوب بالقرنية ويكون معدل انتشارها بها يتناسب طردياً وقابليتها للذوبان بالليبيدات و التي بدورها يتناسب عكسياً مع وزنها الجزيئي .

كذلك تنفذ جزيئات السموم الغازية العصبية (Nerve gases) و التي تحدث تغيرات شديدة في درجة النفاذية لجميع جزيئات السموم القطبية والغير قطبية على حد سواء ذات الوزن الجزيئي المنخفض أو المرتفع : نفاذية بدون حدود وقد تحدث زيادة مفاجئة وسريعة في النفاذية بهذه الطبقة أى تكافد قدرتها على تأخير النفاذية عند حدوث جرح أو خدش (Wounded or Abrasive) لطبقة القرنية تؤدي لزيادة سريعة ومفاجئة سواء للجزيئات الذائبة فيها أو لجزيئات الماء والمواد الذائبة فيها حيث من المعلوم أن طبقة القرنية تقوم بمقاومة النفاذية بمعدل ١٠٠٠ مرة قدر الطبقات التي أسفلها .

وعند وجود مواد تقلل من الجذب السطحي (Surface tension) بين جزيئات السموم السائلة والخلايا الملامسة لها من القرنية مثل المواد المنظفة (Detergents) .

ووجود مذيبات دهنية مثل داي ميثيل سلفوكسيد: (Dimethyl Sulfoxide) DMSO الذي يزيل بعض الأجزاء الليبيدية عند ملامسته للجلد فيعمل تقوياً بالقرنية أو يحدث تغير بصورة نمط عكسي يغير من تركيب البروتين لاستبدال جزيئات الماء فيها بجزيئات من المذيب فتتفد بعد ذلك الجزيئات على حد سواء. أما بالنسبة لجزيئات السموم أو المواد الكيميائية ذات الطبيعة الحامضية أو القاعدية فهي مواد كاوية (Caustic) لها تأثير حارق و كاوي لسطح الجلد.

#### ١-٢- الطبقة المحببة (Stratum Granulosum) :

طبقة من صف واحد تحتوى على حبيبات صبغية سوداء تسمى بالميلانين (Melanine) و الذي ترجع لدرجة تركيزه في هذه الطبقة لون

البشرة حيث تسبب أشعة الشمس زيادة مباشرة في معدل تكوين هذه الحبيبات الصبغية .

#### ١-٣- طبقة مليجي (Stratum Spinosum) :-

طبقة متموجة متعرجة من خلايا عماديه أو مكعبة رخوة تنقسم باستمرار فتنتج خلايا جديدة تدفع بها تجاه السطح ومتى وصلت جزئيات المركب السلم لخلايا هذه الطبقة تكون قد كسبت الجولة الأولى رغم أن عدد حواجز هذه الطبقة محدود ولكنه عامل متحكم في النفاذية ( Determinant factor ) حيث تصل منها لطبقة الأدمة سريعا وتكون ميسرة للوصول بعد ذلك لمكان التأثير تبعا لمعدل سريان وتتدفق الدم فهو العامل المحدد لسرعة إنتشار ( Diffusion ) وتوزيع ( Distribution ) جزئيات السم أو تخزينه أو تراكمه حيويا ( Storage or Bio accumulation ) أو التخلص منها بطرحها وإزالتها خارج الجسم ( Elimination ) ويكون نمط الامتصاص هنا ( Absorption Pattern ) هو الانتشار الحر ( Free diffusion ) .

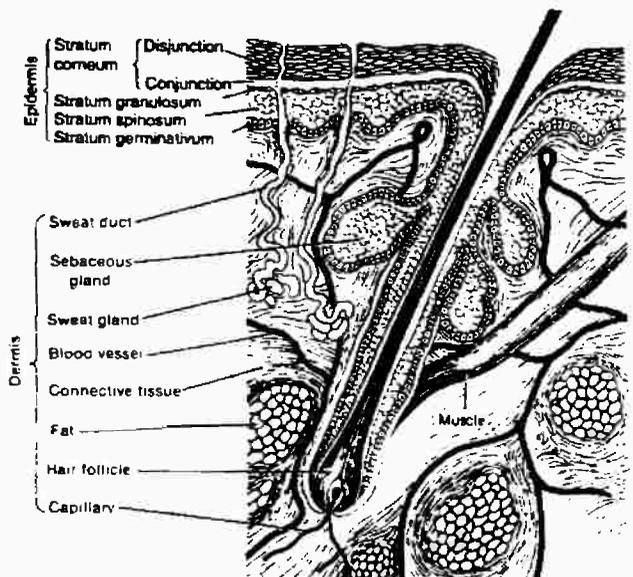
#### ١-٤- طبقة (Stratum Geramantivum Lucidum) :-

وهي طبقة من صف واحد من الخلايا العمادية المحتوية على نواة وبسبك ٦ ميكرومتر وتحد الطبقات السابقة وتفصلها عن طبقة الأدمة ( البشرة ) التالية . ويتميزها ( differentiate ) تحل تدريجيا محل الخلايا التي تعلوها والتي تنهار وتتمزق ( Deteriorate ) وتفصل أو تنقش ( Sloughed ) عن الطبقة البشرة السابقة . ويحركها لأعلى تجاه السطح فإن الخلايا تفقد شكلها العمادي وتستدير وتصبح في النهاية مسطحة ( Flattent ) .

#### ٢- طبقة الأدمة : تحت الجلد ( Dermis : Sub-Coetaneous ) :-

طبقة أكثر سمكا من طبقة البشرة وبنمط متموج تتغمد تموجاتها في البشرة لتكون بروزات ذات مسطح كبير تنتشر فيه الشعيرات الدموية المحملة بالغذاء لدعمها . وهي طبقة مسامية تنتشر فيها الأوعية الدموية بكثرة لذا فهي مقياس جاهز لتوزيع أي جزئي سام طالما مر من العائق اليبسيسيلومي : البشرة.

وتتكون من نسيج ضام فجوى كثيف (Corium) يحتوى على ألياف مرنة تعطى الجلد مرونته وألياف بيضاء : كولاجين والنهيات العصبية والغدد وقنواتها وبصيلات الشعر. وأمداد هذه الطبقة بالدم معقد لتداخل التأثيرات العصبية والحسية حيث الوظيفة المنظمة لدرجة الحرارة ويكون لها أثر على التوزيع بواسطة تعثر الإمداد الدموي لهذه المساحة . وتحتوى هذه الطبقة على أنواع من الغدد والتي تمتد قنواتها فاتحة على السطح الخارجي للجلد بمسام تلعب دورها في نفاذية جزئيات العديد من السموم حيث تشكل مساحة المقطع العرضي للغدد وحويصلات الشعر ٠,١ - ١٠% من مساحة الجلد .



شكل رقم (٤-٥) : قطاع عرضي نموذجي في جلد الثدييات .

٢-١- الغدد العرقية (Sweat glands) :

حيث تزداد كثافة تعدادها جهة الرأس و الأبطين وراحة اليد ومشط القدمين وهي بشكل إنبويه ملتوية تحيط بها وبغزارة الأوعية الدموية. وتتخلل قناة الغدة طبقة الأدمة فالبشرة حتى تفتح بسطح طبقة القرنية بفتحات أو مسام دقيقة تطرح العرق بهدف التخلص من الأملاح الضارة بالجسم و البيولينسا وفي نفس الوقت تنظم الحرارة عن طريق بخر العرق المناسب بسطح القرنية

٢-٢- ( Sup- Aqueous glands )

٢-٣- الغدد الدهنية ( Fat glands ):

غدد إكتودرمية المنشأ ( Ectodermic ) خلال المراحل الجنينية الأولى وترتبط ببصيلات الشعر و تصب إفرازاتها الدهنية و التي تكسب طبقة القرنية ملمسها الدهني والمقاومة لنفاذ السوائل المائية و المحتوية على جزيئات السموم القطبية كما أنها تقلل من بخر الماء من الجسم فتحفظه من الجفاف أو امتصاص الرطوبة خارجة ولهذا يكثر وجودها وترداد كثافة تعدادها بالوجه وجبهة الرأس وجلد الرأس لحماية المخ من نفاذ جزيئات السموم القطبية.

٢-٤- بصيلات الشعر ( Hair Follicles ) :

وهي امتداد أنبوبي لطبقة مليجي بالأدمة بشكل نسيج طلائي ينتشر بالجلد عدا راحة اليدين وبطن القدمين . ويبرز النسيج الضام عند قاعدتها بشكل بصيلة تحتوى على الأوعية الدموية والأعصاب والتي تنقسم لتكوين جدار الشعرة الذي يمتد خلال طبقة البشرة حتى تظهر فوق القرنية مكونة الساق ( Hair style ) والذي تتصل به عضلة لمساء لتساعد على إنقباضها فتتصب.

وتصل جزيئات السموم المختلفة خاصة جزيئات السموم القطبية والمتوسطة القطبية والمتانية والغير قطبية و التي تنفذ من خلال طبقة القشرة سواء يتخللها أو بالنفاذ من مسام الغدد العرقية أو الدهنية مباشرة أو من الثقوب المائية المنتشرة على سطح القرنية أو فتحات منبت الشعرة فكييس الشعرة ( Hair follicle ) والتي تشكل مساحة مقاطع تقوئها ١,٠٠% من مساحة سطح الجلد الخارجي. كذلك فوجود جزيئات الماء بأنسجة هذه الطبقة دورة الحيوي في زيادة النفاذية لعشرة أمثال الجلد الجاف.

كما أن تعرض سطح الجلد الخارجي للمذيبات العضوية مثل داي ميثيل سلفوكسيد فتؤدى لإزالة بعض الأجزاء الليبيدية من السطح فتعمل ثقوب بالقرنية دقيقة نتيجة تغير في تركيب بروتين القرنية حيث تحلل جزيئات المذيب محل المذيب محل جزيئات الماء المرطب لسطح الجلد.

ويكون نمط الامتصاص الخلوي ( Absorption pattern ) وهو الإنشمار

البسيط ( Simple diffusion ) وهنا يتحكم معامل التوزيع التجزيئي ( Partition

توزيعها. ويتمثل نمط الامتصاص الخلوي الثانوي هنا في كثرة إنتشار الشعيرات الدموية للشرايين و الأوردة و الأعصاب الحسية وجذور بصيلات وسوق الشعر والغدد العرقية والدهنية والقوب المائية ومتى وصلت جزئيات السموم لهذه الطبقة وانتشرت بها تكون قد كسبت الجولة الثانية والمعركة.

### ٣- طبقة تحت الجلد (Sub- Cutaneous Layer) :

طبقة من نسيج ضام خلالي تكثر به الخلايا الدهنية فطبيعتها دهنية عالية ( Highly Lipoidal nature ) تعمل كعازل كهربائي وكمخزن عكسي للطاقة وإذا ما وصلت إليه جزئيات السموم خاصة الليوفيلية والذائبة بمذيبات الدهون تخزن فيها مثل جزئيات السموم الهيدروكربونية الكلورونية ( Chlorinated Hydrocarbons ) والسموم من أفراد مجموعة السيكلودايينات ( Cyclodiens ) مما سبق يتضح ما يلي :

• تعد آلية الانتشار البسيط هي وسيلة النفاذية خلال طبقات الجلد خاصة للغازات و الأيونات و اللاإيكتروليونات .

• يختلف معدل النفاذية باختلاف المساحة المعرضة ( Variations in Exposed Area ) وفي نفس الوقت تتفاوت المساحة المنفذة تبعاً للتركيب الكيميائي لجزئي السم ودرجة قطيئة فالسموم الغير متأيئة ( Non-Ionized ) يمكن ترتيب معدل نفاذيتها كما يلي :

Serotal < مقدمة الرأس ( Forehead ) < الفكوك (Maxilla) = Scalp < منطقة الظهر Back = منطقة البطن ( Palm & Planter ) مع العلم بأن المنطقتين الأخريتين أكثر مناطق الجلد سمكا فيبلغ سمكها بين ٤٠٠ - ١٠٠٠ مرة سمك المناطق الأخرى ولكن لاحتمالية تكرار تعرضها الدائم والمستمر لجزئيات السموم أثناء المعاملة و التناول ( Handling ) فأنها تقوم بدور لا بأس به في النفاذية.

للمواد النشطة سطحيا ( Surfactants ) والمذيبات ( Solvents ) دورها على معدل النفاذية خلال الجلد. فالصابون و المنظفات الصناعية من المواد المخربة للجلد والمستخدمه روتينيا فوجد أن محلول ١ % مائي للمنظفات تزيد النفاذية لمذاب ما خلال طبقة البشرة كذلك وجد أن المذيبات العضوية تؤدي لتخريب طبقات الجلد خاصة القرنية فتزداد النفاذية ولهذا قسمت المذيبات إلى:

١- منذبات تسبب تلف ( Damaging solvent ): تؤدي لتغير في طبيعة تركيب الجلد مثل داي مئيل سلفوكسيد والذي يحل محل جزيئات الماء المرطبة للجلد فتجعله متقرب فيسهل مرور جزيئات السموم كذلك الميثانول علاوة على سميته والأسيتون والأثير والهكسان ويزداد أثرها التخريبي عند وجودهم في صورة مخاليط مثل الميثانول-الكوروفورم ، الميثانول-الأثير وهي مخاليط ذات مقدرة عالية لاستخلاص الليبيدات والليوبروتينات من الأنسجة . علاوة على قدرة بعضها العالية على تغيير نمط نفاذية الجلد.

٢- منذبات لا تسبب تلف ( Non-Damaging Solvent ) : هي منذبات لا تؤدي لملاستها للجلد لحدوث أي ضرر أو تخريب يذكر حتى الآن مثل الكحولات العالية والإسترات و زيت الزيتون ولهذا فإن جزيئات الكيماويات التي تتوَّب فيها لا تجد طريقها للدخول عبر الجلد رغم أن القوة الميكانيكية لطبيعة طبقة القرنية لا تتغير غالبا إلا أن نزع الدهن منها ( Delipidization ) يؤدي لتقوَّب مسامية بينها مما يؤدي بدوره لنفاذية غير اختيارية ( Non Selective ) .

- ولقد وجد أن بعض السموم الذائبة في الليبيدات تظهر مقاومة في غسلها من سطح الجلد خلال فترة قصيرة عقب الملامسة فبعد ١٥ دقيقة من المعاملة بمركب الباراثيون لم يمكن إزالته بالغسيل بالماء والصابون .
- ولقد وجد أن جلد الإنسان أكثر عدم نفاذية ( Impermeable ) أو على الأقل يماثل في عدم نفاذية جلد القطط والكلاب والفئران بنوعها وخنازير غينيا والأخيرة تقارب الإنسان تماما .
- يلاحظ أن درجة الحرارة ومساحة السطح المعامل ودرجة الرطوبة النسبية والتركيز المستخدم في المعاملة وعمر الكائن الحي المعامل ومستوى فرط الحساسية ( Hyperemia ) وكذلك مستوى الإعاقاة أو السد ( Occlusion ) كلها عوامل تؤثر وتغير من درجة نفاذية الجلد للسموم .

## ٢- نفاذية و امتصاص السموم خلال الجلد

( Penetration & Absorption of Toxicants through Cuticle )

يغطي سطح جسم اللاقاريات خاصة أجسام الحشرات جليد سميك صلب و ذو طبيعة كارهة للماء أي هيدوفوبي ( Hydrophobic ) ولكنه محب للدهون

ليوفيللى (Lipophilic) . ومساحة الجليد المغطى لسطح الجسم خاصة بالنسبة للحشرات يعد كبير جداً بالنسبة لوزنها وهو ما يبرز أهمية دورة في زيادة فرصة التعرض بالملامسة (Contact exposure) خاصة في المناطق الحساسة بالجسم فيعطي فرصة أكبر لإظهار التأثير اللامس (Contact effect) وإذا ما أخذنا في الاعتبار الجهاز التنفسي والعصبي كإمتداد لطبقة الجليد ودورهما الفعال لإظهار التأثير اللامس المباشر والقوى للسموم الملامسة بالإضافة إلى إنتشار الشعيرات على سطحه والتي تلعب دورها في الإختيارية فتظهر مقاومة ضد جزئيات السموم بصورة مسحوق فكلما زادت كثافتها زادت مقاومتها لمثل هذه التركيبة (Dust powders formula) حيث تقوم الشعيرات بإبعاد حبيبات المسحوق عن ملامسة السطح وبدرجة تتناسب وكثافتها وطولها

## ٢-١- طبقة الابينكوتيكال : فوق الجليد (Epicuticle Layer) :

طبقة ذات طبيعة بروتينية قرنية غير خلوية مرنة يترواح سمكها بين ١ - ٢ ميكرون وكلما قلت درجة سمكها أو صلابتها ذات النفاذية لجزئيات السموم . و تفرزها طبقة خلايا الهيودرمس (Hypodermis) ثم تتصلب ويقم لونها تدريجياً (Sclerotizing) لتكون صفائح صلبة تفصلها مناطق غشائية قليلة السمك والصلادة بمواضع التمثصل والمناطق البين حلقيه حيث تكون غير سكايروتينية فتتغذ منها السموم راسياً إلى السائل الدوراني .

## ٢-١-١- الطبقة الأسمنتية (Cement layer) :

طبقة ذات طبيعة بروتينية دهنية كارهة للماء والمواد الذائبة فيه (Hydrophobic) فطبيعتها محبة للدهون والمواد الذائبة فيها (Lipophilic in nature) . وهي أول حاجز رئيسي (Main barrier) يتحكم في مرور جزئيات السموم وبدرجة أكبر مما توحى به درجة سمكها مما يمنحها صفة الإختيارية والمحددة لنفاذ العديد من جزئيات السموم تبعاً لتركيبتها الكيميائية:

• تستبعد نفاذ جزئيات السموم ذات الطبيعة المائية والمواد الذائبة في الماء والمواد العالية التآين و المتآينة حيث تقبل مثل هذه المواد في تبليها و الإنتشار عليها (Wetting & Sprcading) (فتترلق من عليها Drop off) بصورة قطرات لذا تجهز السموم المستخدمة في المكافحة الكيميائية



## ٢-١-٢- الطبقة الشمعية (Wax Layer) :

طبقة شمعية كيتينية (Chitin Waxy layer) غير منفذة للماء و منغمده أسفل الطبقة الاسمنتية كدرع واقى يحيط بالجسم (Armoar) وبشكل خيوط قصيرة . وتعطى هذه الطبقة صفة الاختيارية (Selectivity) من حيث مرور بعض جزئيات السموم دون غيرها فهي :

أ- تستعيد جزئيات السموم ذات الطبيعة المائية (القطبية) والمانائية والمتوسطة التأين ولذا فإزالة هذه الطبقة بعملية (Saponification) توقف قدرتها الاختيارية فتتخذ جميع المواد على حد السواء وبسرعة وهو ما يحدث عند مكافحة الآفات الحشرية القشرية و المحارية والبق الدقيقى الامترالى و ذلك بخلط المركب السام مع زيت معدنى (Mineral oil) يخفض لزوجة الشمع فيزيد نفاذية المركب السام .

ب- تمر جزئيات السموم ذات الذوبان العالى فى الشمع ( السموم الغير قطبية : السموم الليوفيلية ) والضعيفة التأين وذات درجة البخار واللزوجة المنخفضة فتستحلب طبقة الشمع (Emulsificahion) وتذيبها جزئيا فيسهل .

## ٢-١-٣- طبقة الكيوتيكولين (Cuticuline Layer) :

طبقة قشرية بسمك ٣ ميكرومتر صلبة ذات طبيعة ليوبروتينية فهى مخلوط من البروتين والفتيولات عديدة البلمرة مما يجعلها علاوة على كونها غير منفذة ايضا عدم تأثرها بجزئيات السموم الحامضية أو القلوية التأثير، لذا فازالتها بعملية التصبن توقف قدرتها الاختيارية فتتخذ جميع المواد على حد سواء لذا تضاف للمركبات السامة المستخدمة فى عمليات مكافحة أنشاء التجهيز الكيروسين أو السيكلوهكسان أو الفينيل سيكلوهكسان فيغير من نمط طبيعة هذه الطبقة بتغير وضع طبقة الليبيد عن موضعها الموازيكى ويجب الأخذ فى الاعتبار أن الزيوت النباتية ( Botanical oils ) أبطأ فى درجة نفاذيتها عن الزيوت المعدنية الأسرع فى درجة نفاذيتها والأكثر سمية غالبا لما تحتويه من شوائب.

## ٢-٢- طبقة الإسموكتيكل ( Exo cuticle layer ) :

هي أسمك وأصلد طبقة لاحتوائها على الشيتين (Chitin) و البروتين و الميلانين و الاسكليروتين ( Sclerotine ) وكلما زاد سمكها وصلابتها ( بزيادة نسبة الشيتين المشبع بالليوبروتيكيولين ( Lipoproteculin ) كلما زادت مقاومتها لنفاذ جزيئات السموم والمواد الغريبة إلا أن وجود البروتين يعطيها صفة القطبية . ويرق سمك هذه الطبقة في المناطق البين حلقية ( Inter Segmental ) ومواضع التمثصل والتي تعد نقط ضعف (Vulnerabable Points) لنفاذية وانتشار السموم خاصة عند الاتسلاخ ( Moulting ) .

## ٢-٣- طبقة الإندوكتيكل ( Endocuticle layer ) :

وهي اسمك الطبقات السابقة ( ١٠٠ ميكرون ) حيث نقل النفاذية بزيادة سمكها ( علاقة عكسية ) وبزيادة الفترة الزمنية اللازمة للتخلل والوصول لمكان التأثير وهو ما يعزى إليه مقاومة الأطوار اليرقية الأخيرة فهي تعد العائق الثالث و الذى إذا ما أخترقته جزيئات السموم تعتبر قد كسبت المعركة كلها. وهي اكثر الطبقات مرونة ( Elasticity ) لتركيبها من صفائح متوازية بعضها قابلة للانضغاط. ويحتوى على ٧٠% ماء وبروتين ذائب فى الماء ( Arthropodin materix ) و كيتين وتخلو من الكيوتيكيولين . وتنتشر بها القنوات الثقبية ( Pore Canals ) والتي تصلها بطبقة الهيودرمس التالية لها لذا فهي طبقة متقببة ( Porforated ) هذه القنوات وتقبوبها تشكل زيادة فى درجة النفاذية والتخلل كنقط ضعف بالجليد حيث تفتح بتقوب على سطح الجليد الخارجى فتمرر جزيئات المركبات كما لو كانت لا توجد أية حواجز ( فالجرعة الممتية بالملامسة لا تزيد عن ميلتها بالحقن بمركب دنت نو الجزيئات المترافقة تماما مع الكيتين المدمص بها.

اما الخلايا المكونة للشوكة ( Oricogen ) فكثافة وجودها تشكل زيادة أيضا فى درجة التحلل عبر هذه الطبقة كذلك الغمد الدهنى المحيط بها و الذى يسهل خلاله مرور جزيئات السموم الغير قطبية المحبة للدهون ؛ كذلك قنوات الغدد الجلديية ( Dermal ducts ) تسهل مرور جزئياً السموم الغير قطبية الليوفيلية

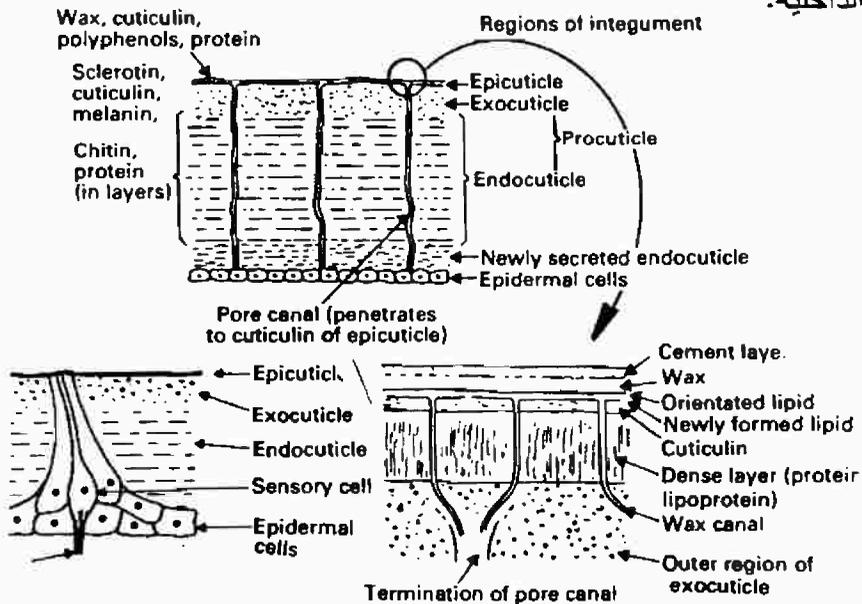
خلالها والسموم الزيتية والموجودة بصورة مركزات زيتية Oil :-Concentrate خاصة عقب الانسلاخ فتظهر لها فاعلية عالية واستجابة سريعة .

#### ٢-٤- طبقة الهيبودرمس ( Hypodermis layer ) :

صف واحد من الخلايا العمادية المتصلة تنتشر بينها الخلايا الغدية للكيوتاكل والشمع والرائحة كذلك خلايا الشعرة والخلايا الحسية وخلايا الالينوسين. وبوصول جزيئات السم لهذه الطبقة تبدأ في تخريب كرات الدم الموجودة بفراغ الجسم ( السموم الزرنيخية والفلورونية ) كما يحملها الدم ليوزعها على باقى أنسجة الجسم وتترسب أو تخزن بها شكل رقم (٤-٦) .

#### ٢-٥- الغشاء القاعدي ( Basement membrane ) :

غشاء رقيق قاعدي غير خلوي ترتكز عليه خلايا طبقة الهيبودرمس الداخلية.



شكل رقم (٤-٦): قطاع عرضي في الجليد

كما توجد نقط ضعف أخرى بأجسام الحشرات ( Vulnerble points ) خاصة تجاه نفاذية جزيئات السموم المختلفة عند ملامستها لها وهي :  
أ-قرون الاستشعار ( Antenna ) خاصة قرون الإستشعار من النوع الصولجاني مع زرنيخيت الصوديوم ( Sod. Arsinite ) ( زرنيخات الصوديوم ) ( Sod . Arsinate )

ب-أجزاء الفم ( Mouth parts ) فهي ممر سهل والغالب لدخول جزيئات السموم المعديّة ( Stomach poisons ) والسموم اللاصقة كالنيكوتينات و البيريثرينات و الزرنيخات فتؤدي لشلل سريع .

ج-الأجنحة ( Wings ) وخاصة أجنحة النحل و الدبابير و أبي دقيقات لمرور النورة الدموية بعروق بها لذا تتمتع أبخرة النيكوتينات بتخللها السريع لأجنحة الصرصار .

د-الأرجل ( Legs ) و خاصة مع جزيئات السموم و التي تؤدي فعلها عن طريق الملامسة ( Contact poisons ) مثل داي ميثيل داي نثيرو أورثوكريزول ( DNOC ) والتي لها قدرة عالية على التخلل السريع لها فسميتها تعادل ضعف السمية عن طريق الرأس والبطن خاصة بمنطقة المدور ( Trochonder ) والحامل لأعضاء الحس تجاه جزيئات السموم من مجموعة السموم الهيدروكربونية العضوية الكلورونية ( كعائلة مركب ددت ) أما منطقة الرسغ خاصة بالذباب والبعوض والنحل فجرها رقيقة علاوة على إنتشار كثير من أعضاء الحس عليها . أيضا الوسادة ( Pulvilli ) فهي أكثر المناطق ضعفاً تجاه دخول جزيئات السموم علاوة على إحتوائها على غدد تفتح بشعيرات غدية ( Danent hair ) تنتج إفرازات تذيب جزيئات السموم كالددت و الإندرين بالإضافة لاحتوائها على حزمة عصبية تسبب شلل مفاجئ كما بذبابة الجلوسينا

هـ-السطح البطني لحلقات الصدر و الذي تتميز برقة جدرها فتريد من معدل النفاذية والتخلل .

و- المناطق الحاملة للشعيرات الحسية حيث تزداد فيها نفاذية السموم خاصة في الخلايا المكونة للشعرة أو المكونة للشوكة ( Tricogen ) فتظهر بدورها استجابة عالية كذلك دبوس الإتزان وما يحمله من شعيرات .

## قياس السمية الجلدية الحادة والمتكررة والشبه مزمنة والمزمنة Acute , Repeated , Sub-Chronic & Chronic Dermal Toxicity

### ١- معلومات تقديمه (Conductory Information) :

لابد من توافر معلومات: متطلبات أساسية ( Prerequisites ) عن المادة الكيميائية المختبرة الصلبة و بصورة معجون أو سائلة ويجب التعريف الكيميائي لها ( Chemical Identification ) و الذى يشير لإحتمال وجود نشاط بيولوجى أو توكسيكولوجى لها كما أنه فى نفس الوقت يستخدم فى تحليلها و المبنى على العلاقة بين التركيب الكيميائى والنشاط البيولوجى .  
كذلك يجب معرفة صفاتها الطبيعية مثل نقطتى الإلتصهار والغليان ( Melting & Boiling point ) و صفات الذوبانية ( Solubility ) و تركيز أس أيون الهيدروجين ( pH ) كذلك الصفات الكيميائية التى تمد بمعلومات تفيد إختياريه طريقة المعاملة والإختيار والتخزين.

### ٢- الطريقة المستخدمة ( Method used ) :

لقياس وتقييم الخصائص السامة لمادة مختبرة على الجلد فان تقدير سميتها الجلدية الحادة هي الخطوة الأولية و التى تمد بمعلومات عن الأضرار الصحية نتيجة تعرض الجلد لفترة زمنية قصيرة ومحدودة و التى تخدم كأساس للتقييم والملصقات ( Labclng ) كما أنها الخطوة الأولى لتعيين نظام رجم التجريب ( Dosage regimen ) و الممكن استخدامها عند دراسة السمية الجلدية بتكرار التعريض للجرعة ( Repeated dose ) سواء شبه المزمنة أو المزمنة ( Chronic or Sub-Chronic ) التى تمد بمعلومات عن أخطار الصحة العامة المحتملة الناتجة عن تأثير تكرار التعريض أكثر من تأثير تعرض الجلد لجرعة واحدة من المادة المختبرة.

### ٣- أساس طريقة الاختبار ( Principle of The Test Method ) :

٣-١- فى دراسة السمية الجلدية الحادة ( Acute Dermal Toxicity ) : وهى التأثيرات المتعاكسة و الناتجة عن المادة المختبرة عقب التعرض لجرعة واحدة

من مادة الاختبار بطريق الجلد ( ملحق/كجم من وزن الجسم ) :  
٣-١-١- ويتم تعريض الجلد لمجموعات من الحيوانات المختبرة لوقت محدد  
مرة واحدة للمادة المختبرة في عدة جرعات متدرجة التركيز كل منها تعطى  
لمجموعة من الحيوانات ( معاملة).

٣-١-٢- أما في دراسة السمية الجلدية شبه المزمنة فيتم تعريض جلد  
مجموعات من الحيوانات المختبرة / يوميا / ٩٠ يوم و لوقت محدد للمادة  
المختبرة في عدة جرعات متدرجة التركيز كل منها تعطى لمجموعة من  
الحيوانات .

٣-١-٣- أما في دراسة السمية الجلدية المزمنة فيتم تعريض جلد مجموعات  
من الحيوانات المختبرة يوميا / ٣٦٥ يوم و لوقت محدد للمادة المختبرة في  
عدة جرعات متدرجة التركيز كل منها تعطى لمجموعة من الحيوانات.

٣-٢- يتم تدوين الملاحظات عقب كل تعريض يوميا لتتبع علامات السمية  
الأعراض (Symptoms) والتأثيرات العكسية الناتجة ( Reversible effects )  
والموت الحادث حتى ٢٤ ساعة في السمية الحادة ، ٩٠ يوم في السمية شبه  
المزمنة و ٣٦٥ يوم بالسمية المزمنة .

٣-٣- يتم تشريح الحيوانات التي تموت أثناء الاختبار ( Necropsy ) أما التي  
مازالت على قيد الحياة ( Surviving ) فتذبح وتشرح ( Sacrificed & Necropized )  
إذا ما كان ضرورياً.

٣-٤- تتم مقارنة المعاملات ( مستويات الجرعات والمعاملة لكل معاملة) مع  
نتائج المجموعة الغير معاملة ويلاحظ عمل مجموعة أخرى غير معاملة  
( كونترول) حالة استخدام مذيب أو أى أداة ( Vehicle ) قد تستخدم للمساعدة  
في حمل أو إذابة المادة المختبرة لإيجاد التأثير اللامس التام بين المادة  
المختبرة والسطح المعامل لمعرفة تأثيرها. وقد تستخدم مجموعة اخرى ثالثة  
كونترول تابع ( Satellite Group ) تعامل بمستوى الجرعة العالى ولفترة زمنية  
وسطية ٢١ - ٢٢ يوم لملاحظة التأثيرات بها أو لتسريحها لمحاولة ربط  
التأثيرات الناتجة مع التغيرات المزمنة الداخلية.

#### ٤- وصف طريقة الاختبار ( Description of The Test Procedure ) :

٤-١- حيث يتم اختبار نوع الحيوان المعامل ( Selection of Animal Sp ) : حيث توجد عدة أنواع من حيوانات التجارب الثديية يمكن استخدامها وتفضل القوراض (Rodents) كالقنران (Rats) بنوعيهما الصغيرة والكبيرة والأرانب (Rabbits) من النوع ألبينو (Alpino) وخنزير غينيا (Grunca pig) لتقييم السمية الجلدية الحادة وشبه المزمنة والمزمنة .

٤-٢- ويجب أن تكون الحيوانات المختارة أصحاء (Healthy) و متماثلة فى الحجم لتماثلها فى الوزن و الذى يواكب (Conduct) الاختبار حيث لا يسمح بزيادة التفاوت فى الوزن عن  $+20\%$  عن المتوسط العام لوزن الحيوانات ، وعموماً تختار القنران التى تتراوح بين ٢٠٠ - ٣٠٠ حجم وبالنسبة للأرانب الألبينو ٢ - ٣ كج وبالنسبة لخنزير غينيا ٣٥٠ - ٤٥٠ حجم .

٤-٣- أما من حيث عددها فتؤخذ أعداد متساوية من الحيوانات بكل مجموعة (معاملة) ومتساوية فى الجنس ( عدد الذكور يساوى عدد الإناث) :

□ فى حالة دراسة السمية الجلدية الحادة يكون عدد الحيوانات بكل  
معاملة ١٠ (٥ ذكور ، ٥ إناث) .

□ وفى حالة دراسة السمية الجلدية شبه المزمنة يكون عدد الحيوانات  
بكل معاملة ١٠ (٥ ذكور ، ٥ إناث) .

□ وفى حالة دراسة السمية الجلدية المزمنة يكون عدد  
الحيوانات بكل معاملة ١٠ (٥ ذكور ، ٥ إناث) .

٤-٤- وتكون ٣ - ٥ فى حالة الأرانب ولو أن هذا يمنع التقدير المقبول للجرعة القاتلة للنصف .

٤-٥- ويجب وأن تكون الإناث المستخدمة فى الاختبار بالغة وبكر (Nulliparous) و غير حامله ( Non-Pregnant ) .

٤-٦- يتم اختيار الحيوانات عشوائياً وتقسّم للمجموعات السابقة بتعليمها ثم أقلمتها على الظروف الخاصة بالاختبار ويتم تقسيمها لمجاميع تتفق و عدد

المعاملات ( مستويات الجرعة المستخدمة) علاوة على مجموعات الكونترول وذلك يتم قبل المعاملة خمسة أيام.

٤-٧- يتم إزالة الزغب (Fur) بالحلاقة أو اللقط (Sheaving or Clip) من المساحة الظهرية للجذع (Trunk dorsal area) مع العناية حتى لا يكشط الجلد (Abrading) فتؤدى لتغير نظام النفاذية (Permeability) كما يجب وألا تقل المساحة المعاملة عن ١٠% من مساحة مسطح الجسم ويتم تنظيفها بالماء الدافئ أو الكحول قبل المعاملة . وفي حالة تكرار التعريض يتم تكرار عملية الحلاقة أسبوعياً.

٥- أما بالنسبة لظروف الإعاضة والغذاء (Housing & Feeding) :

حيث تعيش الحيوانات معزولة بصفة فردية (Individuals) أو في مجاميع تبعاً للجنس (Caged in groups by sex) في حجرة تربية الحيوانات تحت ظروف ثابتة من:

٥-١- حرارة ثابتة تختلف بالنسبة للنوع المختبر ففي حالة الفئران تكون ٣ + ٢٣ م أما بالأرانب فتكون ٢ - ٢٠+ م .

٥-٢- رجة رطوبة نسبة وتتراوح بين ٣٠ - ٧٠ %.

٥-٣- نظام أضواء صناعي ومتعاقب ( ١٢ ساعة أضواء يعقبها ١٢ ساعة إظلام .

٥-٤- أما نظام التغذية فيتم على بيئات صناعية تقليدية (Conventional artificial diet) تحتوي على جميع الاحتياجات الغذائية للنوع المختبر وخالية من الشوائب (Impurities) لتأثيرها على عائد الاختبار (Outcome) حيث تسبب مكونات البيئة الغذائية ونسبة مكوناتها تغيراً ملحوظاً في العمليات الفسيولوجية للكائن المختبر . ونسب تكوين البيئة الغذائية إذا ما كانت المادة الغذائية أو تضاف للغذاء ( كالنشا البروتيني المعامل صناعياً والبروتين وحيد الخلية والمواد الغذائية المشعة والمواد الغذائية الملونة بكيماويات قد تكون سامة أو هرمونية خاصة في منتجات المحاصيل وعلى الأخص المستخدمة منها في الغذاء الأدمى أو الحيوانى كذلك المواد المانعة للتأكسد (Antioxidant) الأحماض الدهنية الغير مشبعة والسيلينيوم فوجودها و تداخلها مع المادة الغذائية

يؤدي لتأثيرها على العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن مما يؤدي بدوره للتأثير على الأعراض الناتجة لذا يجب عمل تحليل دوري ( روتيني ) لحتويات البيئة الغذائية المستخدمة خاصة في دراسة التعرض الجلدي الممتد ( شبه المزمّن : ٩٠ يوم ، والمزمّن ٣٦٥ يوم ) حيث يتضمن التقرير النهائي نتيجة التحليل .

٥-٥-٥- وبالنسبة لمياه الشرب فليس هناك تقييد على كمياتها وعلى الإمداد اللازم منها للشرب ولكن يجب عمل تحليل كمي وفحص دوري لها لبيان مدى تلوثها ومعرفة مكوناتها خاصة مع دراسات التعرض الجلدي على المدى الطويل .

٥-٦- كذلك يجب مراعاة الحالة الصحية لحيوانات الاختبار خاصة مع فقرات التعرض الطويلة والممتدة حيث تؤثر وبمعنوية على نتائج الاختبار لذا يجب وأن تكون غرف الاختبار هادئة جيدة التهوية ( Well ventilated ) كذلك يجب ألا يكون بغرفة التربية أكثر من نوع أو يستخدم فيها في نفس الوقت أكثر من مركب سام مختبر / نوع حيواني مختبر / مركب سام مختبر . كذلك يجب وأن يسهل تنظيفها دورياً ويجب الأخذ في الاعتبار ألا تستخدم المواد المطهرة أو المانعة للعدوى أو السموم الفطرية أو البكتيرية أو الحشرية.

#### ٦- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة ( Test Conditions & Procedure ) :

٦-١- مستويات التجريب ( Dose levels ) يجب وأن تكون كافية من حيث عددها والذي يجب وألا تقل عن ثلاثة مستويات من التركيزات المتدرجة والمتباعدة : Graduated & Spaced والتي تدخل في نطاق مدى التأثيرات السامة حتى يتسنى رسم منحنى الجرعة - الاستجابة ( Dose - Response curve ) ليتسنى تقدير مقبول للجرعة القاتلة للنصف علاوة على الكنترول ومجموعة أخرى لكنترول المذيب كذلك الكنترول التابع : Satellite .

٦-٢- ويلاحظ أن مستوى الجرعة العالي سوف يظهر التأثيرات السامة ولكن بدون وقوع موت ( Incidence ) مما قد يعوق أو يمنع التقييم ذو المغزى ،

ويلاحظ أن مستوى الجرعة المنخفض يجب و ألا ينتج عنه أى تأثيرات سامة أما الجرعة المتوسطة فسوف تنتج عنها تأثيرات السامة وهنا لا يجب وقسوع أفراد مية حتى لا تعيق عملية التقييم الحيوى . وعند وجود أكثر من مستوى جرعة متوسطة ومتباعدة فأنها سوف تعطى مدى واسع من المشاهدات المتدرجة والمتباعدة من حيث التأثيرات السامة .

٦-٣-٦- أما من حيث وقت التعريض (Time of exposure) للمادة المختبرة والتي تكون فى تلامس تام مع السطح المعرض (Held in contact) وذلك لفترة زمنية تختلف تبعاً لنوع السمية :

٦-٣-١- فى السمية الجلدية الحادة : يستمر التعريض ٦ - ٧ ساعة ثم تزال أثرها بالغسيل أو المذيب المناسب .

٦-٣-٢- فى السمية الجلدية شبه المزمنة : يستمر التعريض ٥-٧ ساعة / يوم / أسبوع / ٩٠ يوم .

٦-٣-٣- فى السمية الجلدية المزمنة : يستمر التعريض ٥ - ٧ ساعه / يوم / أسبوع / سنة على الأقل و غالبا متراوح بين ٢-٧ سنة ٦-٤- وتستمر فترة الملاحظة والتي يجب أن تكون كافية للتقييم الكامل وظهور أعراض السمية خاصة ما إذا كان هناك ميل لتأخرها أو تأخر الموت وفترة الملاحظة (Duration of observation) ليست محددة بدقة وعموما تتفلوت من حيث نوع التعريض:

٦-٤-١- فى حالة السمية الجلدية الحادة : تستمر فترة الملاحظة عقب التعريض مباشرة وحتى ١٤ يوم .

٦-٤-٢- فى حالة السمية الجلدية شبه المزمنة : تستمر فترة الملاحظة عقب التعريض مباشرة وحتى ٩٠ يوم .

٦-٤-٣- فى حالة السمية الجلدية المزمنة : تستمر فترة الملاحظة عقب التعريض مباشرة وحتى ٣٦٥ يوم على الأقل.

٦-٥- يتم معاملة المركب السام على سطح الجلد فى صورة طبقة رقيقة ومتجانسة الانتظام بقدر الإمكان وفى تلامس تام للجلد وقد يتم ربطها برباط شاش (Gauze dressing) لإبقاء المادة المختبرة لمدة طويلة وتكون غير متاحة

لتناولها للحيوان أو قد يتم معاملة الشريط نفسه وهنا يجب التأكد من أن رباط الشاش أو الشريط اللاصق غير ملهّب أو تستخدم مواد مقيدة: Rest Rainers لمنع تناول المادة المختبرة أو تحريكها الغير مرغوب أثناء تعرضها .وهنا يجب عمل كمنترول خاص للرباط .

٦-٦- في حالة ظهور أن تركيز المستخدم يؤدي لأعراض شديدة حادة (Severe irritation) فإنه يجب إعادة التجربة بتقليل هذا المستوى من الجرعة خاصة إذا ما حدث شيء مبكر ضار للجلد أو التلف .

٦-٧- بالنسبة لمجموعة الكمنترول التابعة و الملحقة بالمعاملات لمتابعة المشاهدات فبعد المعاملة الأولى تحفظ لمدة أكثر من ١٤ - ٢٨ يوم بدون معاملة لتتبع درجة إستعادة نشاطها (Recovery) أو ثبات التأثيرات السامة .

#### ٧- الفحص (Examination) :

حيث يتم التسجيل الدورى المنتظم للملاحظات كما تحدث بالترتيب كذلك تسجل الملاحظات الفردية الظاهرة لكل حيوان بكل معاملة خاصة اليوم الاول عقب الملاحظة كذلك يتم تسجيل أى ملاحظات إضافية أخرى قد تكون مهمة وضرورية حتى يتسنى تقليل الفقد فى عدد الحيوانات المدروسة .

#### ٧-١- الفحص الإكلينيكي (Clinical examination) :

ويجرى كل يوم على الأقل حيث يتم تسجيل الملاحظات خاصة الإرتجافات (Tremors) والانتفاضات (Convulsions) واللعاب (Salivation) والإسهال (Diarrhea) والنعاس الغير سوى (Lethargy) والغيبوبة (Coma) ووقت الموت (Death time) كذلك الأعراض الناشئة عن التغير بالجلد والجفن خاصة العلوى والأغشية المخاطية والعين كذلك الأعراض الناشئة عن الوظيفة اللاإرادية (Autonomic) للجهاز التنفسى و الدورى العصبى المركزى والنشاط الحركى ونمط السلوك .كما يتم تشريح الحيوانات الميتة (Necropsy) أو تجمدها لحين تشريحها لفحصها مورفولوجيا لتسجيل الأعراض والتغيرات المرضية (Pathological changes) أو يعزل الحيوانات الضعيفة والمتحضرة (Moribund) لذبحها وتشريحها للغرض السابق . ويتم حساب التغير فى الوزن عند الموت كذلك معدل استهلاك الطعام أسبوعياً قبل وبعد الاختبار كما

يجب التأكد من أن النقص في عدد الحيوانات بالمعاملات مصدره الموت وليس الاقتراس : Cannibalism أو التحلل الذاتى (Autolysis) أو الهرب (Missplacment) .

#### ٧-٢- الفحص الباثولوجى (Pathological Examination) :

يفحص أعراض السمة بالحيوانات التى تم تشريحها وتسجيل التغيرات المرضية والمورفولوجية والداخلية للأعضاء المستهدفة كالكلب والكلبى و البنكرياس و الخصية(المبيض) فهى تعطى معلومات أكثر إفادة عن قتي ماتت عقب التعريض مباشرة أو بعد ٢٤ ساعة حيث توزن الأعضاء قبل جفافها ويمكن حفظها بمحاليل فسيولوجية لإحتمال فحصها هستولوجيا مع ملاحظة أى نموات خطيرة على الاعضاء او تشوهات بها او تغيرات وزنية او وجود أضرار (Lesions) .

#### ٧-٣- الفحص الهيماتولوجى: فحص الدم (Haematology Examination) :

يتضمن الفحص تقدير الهيماتوكريت (Haematocrite) والهيموجلوبين وعدد كرات الدم الحمراء والبيضاء بأنواعها وقياس جهد التجلط (Clotting Potential) و الذى يتضمن وقت التجلط ووقت تكون الفيبرينوجين (Prothrombin) والثرومبوبلاستين (Thromboplastin) وعدد الصفائح (Platelet) خاصة تقديرهم فى نهاية الاختبار.

#### ٧-٤- الفحص البيوكيميائى (Biochemical Examination) :

ويجرى بنهاية الاختبار على الكائنات التى مازالت على قيد الحياة ( شبه مزمنة ومزمنة) فنقاس وظائف الكبد والكلبى مثل :  
٧-٤-١- تقدير الكالسيوم والفوسفور و الكلوريد والصوديوم والبوتاسيوم والجلوكوز .  
٧-٤-٢- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم جلوتاميك بيروفيك ترانس أمينيز (GPT)

- ٧-٤-٣- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم أوكسالو أمينيك ترانس أمينيز (GOT)
- ٧-٤-٤- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم أورنيثين داي كاربوكسيليز (ODC) .
- ٧-٤-٥- يقيم النشاط الأنزيمي لإنزيم الكولين إستيريز
- ٧-٤-٦- تقدير محتوى اليوريا والنتروجين و الألبومين و كرياتين الدم و البيلروبين الكلى والبروتين الكلى والتحليل الليبىدى والهرمونات والميثيموهيموجلوبين والحموضة والقلوية وتحليل اليورين (Urinalysis) .

#### ٨- الفحص الهستولوجى : النسيجى (Histological Examination) :

ويجرى على الأعضاء السابق فحصها باثولوجيا لملاحظة التغيرات المرضية النسيجية مقارنة بمجاميع الكونترول من خلال عمل قطاعات وتصبغ بصبغات خاصة لبيان مناطق الضرر كالمخ والنخاع والقشرة وفص الشم والغدة الدرقية و الثيموس والبنكرياس والكبد والطحال و الأدرينال والغدد العابية و أعضاء التناسل و المرئ والمعدة و الإثنى عشر و الأمعاء الدقيقة والغدد الليمفاوية والعصب المحيطى للعين.

#### ٩- البيانات وكتابة التقرير (Data Reporting) :

٩-١ - معاملة النتائج (Data treatment) بتلخيصها وجدولتها مبين كل معاملة وبيان عدد الأفراد التى أظهرت علامات سمية ووصف التشريح (

Necropsy Finding)

٩-٢ - تقييم النتائج (Result evaluation) حيث تتناسب الجرعة القاتلة للمصنف مع نتائج السمية والتأثيرات السامة ونتائج التشريح ( فتتغير الجرعة القاتلة للمصنف كتعبير عن جهد الموت بالنسبة لنوع الحيوان والمركب المختبر .

وتقيم الظواهر غير العادي (Abnormality) فى السلوك والظواهر الإكلينيكية وظهور نموات مرضية والتغير فى الوزن ووقوع حالات موت وتطور الضرر ( Lesions gross ) بمناطق الفعل المستهدف .

٩-٣- التقرير (Report) ويضمن نوع السلالة والمركب المختبر وجداول نتائج الاستجابة للجنس ومستوى الجرعة وعدد الحيوانات المتعرضة والميتة والمظهرة لعلامات السمية والوقت حتى الموت وقيمة الجرعة / جنس



٣- وصف طريقة الاختبار (Description of the test procedure) : كما سبق

٤- ظروف الإعاشة والغذاء (Housing & Feeding) : كما سبق

٥- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة (Test Conditions & Procedure) :

مستوى التجريب Dose Level هنا هو جرعة واحدة يعامل بها مكان الاختبار بحوالي ٢/١ من المادة السامة الصلبة المختبرة نثراً (Pulverized) ويجب ترطيبها قبل نثرها بالماء للتأكد من التلامس التام لسطح الجلد بالمساحة المعاملة. أما بالنسبة للمواد المختبرة السائلة فيؤخذ ٢/١ ملل بدون تخفيف. أما بالنسبة للمواد المختبرة السائلة الحامضية (pH = ٢ فأقل) أو القلوية (pH = ١١,٢ وأكثر) فلا يحتاج لإجراء اختبار أولى لها لتأثيرها التآكلي (Corrosive effect) وتستمر فترة التعريض ٤ ساعات بعدها تزال آثار ومتبقيات المركب بالغسيل بالماء أو المذيب المناسب.

٦- الفحص (Examination) :

حيث يتم التسجيل الدورى المنتظم للملاحظات بالترتيب كذلك تسجيل الملاحظات الفردية على كل حيوان ، كذلك يتم تسجيل أى ملاحظات إضافية أخرى قد تكون مهمة وضرورية يحتاج إليها لإتمام العملية العكسية.

٦-١- الفحص الإكلينيكي (Clinical Examination) حيث يتم تسجيل أعراض الإثارة الجلدية كالحمامى (Irritation : Erythema) و الأديما خلال ٣٠ دقيقة ثم ٢٤ ، ٤٨ ، ٧٢ ساعة من إزالة متبقيات المركب المختبر من على السطح المعامل كذلك تسجيل أماكن الضرر والتأثيرات السامة السابقة والخاصة بالسمه الجلدية الحادة.

٧- البيانات وكتابة التقرير (Data & Reporting) :

٧-١- معاملة النتائج (Data treatment) وذلك من خلال تخليصها وجدولتها وبيين فيه كل حيوان ودرجة الالتهاب الجلدى والاديماتا بعد ٣٠ -- ١٦ دقيقة ثم بعد ٢٤ ، ٤٨ ، ٧٢ ساعة والأضرار الناتجة مع وصف درجة طبيعة الالتهاب والتآكل.

٧-٢- تقييم النتائج (Results evaluation): حيث يتم حساب النقاط (الاسكور) للتهاب الجلدي والمتاسب والمرتببط بطبيعة انعكاس الاستجابة الملاحظة فأسكور كل حالة ( فرد) لا يمثل حالة قياسه مرجعية للتهاب فهي متوسط كامل ذو معنى ومدلول عندما يوصف بوصف كامل وتقييم شامل للملاحظات. ٧-٣- التقرير (Report) ويتضمن نوع السلالة والمركب وجدول نتائج الإستجابة طوال فترة الملاحظة مع وصف الضرر ودرجة وطبيعة الإثارة الجلدية. ٧-٤- تفسير النتائج (Interpretation of results): حيث يتم إيضاح (Extrapolation) لنتائج الإثارة الجلدية والاستفادة منها في حالات مماثلة للإنسان ويصرح بها لذلك في حدود ضيقة فمثلا الأرناب أكثر حساسية للتهاب الجلدي عن الإنسان.

#### الاسكور المستخدم

- ٠ لا توجد حالة التهاب جلدي حمامي
- ١ توجد حالة التهاب جلدي حمامي خفيف
- ٢ توجد حالة التهاب جلدي حمامي خفيف ويمكن تعريفها
- ٣ توجد حالة التهاب جلدي حمامي متوسطة لشديدة
- ٤ توجد حالة التهاب جلدي حمامي شديدة
- ٠ لا توجد أوديما
- ١ توجد أوديما خفيفة جدا
- ٢ توجد أوديما خفيفة (مساحة محدودة)
- ٣ توجد أوديما متوسطة (١ مللم)
- ٤ توجد أوديما متوسطة شديدة (> ١ مللم)

## قياس درجة استحساس الجلد (Skin Sensation) :

### ١- معلومات تقديمية (Introductory Information) :

حيث لا بد من توافر معلومات ومتطلبات أساسية عن المادة الكيميائية المختبرة من حيث كونها مادة صلبة أو نصف صلبة ( معجون ) أو مسائلة كذلك يجب التعريف الكيميائي لها والذي يشير لاحتمال وجود نشاط بيولوجي أو توكسيكولوجي كما أنه في نفس الوقت يستخدم في تحليلها والمبنى على العلاقة بين التركيب الكيميائي والنشاط البيولوجي لمجموعات الدالة . كذلك يجب معرفة صفاتها الطبيعية والكيميائية مثل نقطتي الانصهار والغليان وصفات الذوبانية وأس تركيز أيون الهيدروجين كذلك الصفات الكيميائية والتي تمد بمعلومات تفيد في اختبار طريقة التعريض والاختبار والتخزين.

### ٢- الطريقة المستخدمة (Method used) :

عند قياس وتقييم الخصائص السامة لمادة مختبرة على الجلد فان تقدير قوتها لإظهار تفاعلات حساسية الجلد غاية في الأهمية حيث تخدم المعلومات الناتجة من هذه الاختبارات في تعريف الأضرار المحتملة للمجموع المتكرر تعرضه للمادة موضع الاختبار . وعندما يكون المرغوب من هذا النوع من التقييم الأمن هو التعريف فإن هناك بعض الاختلافات الحقيقية في الآراء حول أحسن طريقة لاختبار حساسية الجلد لأي مادة سامة جديدة لذا يجب اختبار الاختبار الذي يحقق تصفية (Screening) في تعريف مادة مختبرة لها جهد حساسية (Allergenic potential) بينما في نفس الوقت يتلائم أي نتائج سلبية. فاستحساس الجلد ( اختبار الحساسية لمادة لامعة مثيرة للجلد Irritant فهو تفاعل مناعي وسطي جلدي للمادة ففي الإنسان فإن الاستجابات يمكن وان تتصف بال: Prurities والإحمرار الجلدي (Erythema) والاديمما (Oedema) (Papules) (Vesicles) أو اندماج إحداهم.

### ٣- أساس طريقة الاختبار (Principle of the test method) :

فعقب التعريض الأول ( أو التعريضات ) لمادة مختبرة فان الحيوانات

بالتبعية بعد فترة لا تقل عن أسبوع إلى تعريض Challenge Exposure بالمركب المختبر للوقوف على وجود حالة فرط حساسية فاستحساس الجلد يقدر بفحص التفاعل للتعرض (Challenge) . فالتعرض المؤثر (Induction Exposure) : وهى تجربة تعريض المادة المختبرة والتهابها تأثير مكثف من حالة فرط الحساسية أما التعريض (challenge) فهى تجربة تعريض المادة المختبرة من قبل حيوان معرض من قبل عقب فترة تأثير بغرض تقدير ما إذا كان للمادة المختبرة تتفاعل مع نظام فرط الحساسية وتكون فترة التأثير (Induction period) على الأقل أسبوع عقب التعريض لمادة لها تأثير إستحساس للجلد خلال حالة نمو أو تطور فرط الحساسية Hyper Sensitive .

٤- وصف طريقة الاختبار (Description of the test) : كما سبق.

٥- ظروف الإعاشة والتغذية (Housing & Feeding) : كما سبق.

٦- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة (Test condition & procedure) :

من حيث مستوى التجريب (Dose Levels) والمعتمد على الطريقة المختلرة من الطرق السبع السالفة والتركيز المستخدم لحدوث تفاعل جلدي عقب فترة التأثير والمحتمل أن يكون مثير للجلد عقب التعريض لاختبار خاص بالمناعة (Challenge) وهذه التركيبات يمكن تقديرها بواسطة عدد قليل من الحيوانات كمؤشر صغير أو كدراسة استكشافية (Pilot study) وهنا يوصى باستخدام مجموعة كونترول . وتمتد فترة الملاحظة ٢٤ - ٤٨ ساعة عقب التأثير وذلك تبعاً للطريقة المستخدمة. أما من حيث الطريقة فتسجل الملامح الأساسية لكل طريقة من السبعة بالجدول رقم (٣-٧)

٧- البيانات وكتابة التقرير (Data & Reporting) :

حيث تعامل النتائج (Data treatment) بتلخيصها وجدولتها بحيث يظهر لكل حيوان فردى تفاعله الجلدى الناتج بالتعرض المؤثر عند ١ - ٢٤ ساعة

والتعريض الخاص باختبار المناعة (Challenge) بعد ٢٤ - ٤٨ ساعة من التعريض فعلى الأكل يظهر الاحمرار الجلدة والادويما او اى اعراض اخوى تظهر .

٧-١- تقييم النتائج (Results evaluation) و التى تمد بمعلومات عن التناسب لكل مجموعة و التى أصبحت حساسية وتطورها من حيث تفاعل الاستحساس بكل فرد ( خفيف - متوسط - شديد ).

٧-٢- يجب وأن يتضمن التقرير المعلومات التالية: وصف الطريقة المستخدمة والنوع والسلالة وعدد وجنس الحيوانات المتميزة و أوزانها عند بداية ونهاية الاختبار .

٧-٣- تفسير النتائج ( Interpretation ) فيجب وأن تعطى نتائج الاختبار مقياس لجهد الإستحساس للمادة المختبرة وهل هى غير مستحسة للجلد أو ذات تأثير إستحساس ضعيف أو متوسط أو قوى

#### قياس درجة إثارة وتآكل العين الحاد (Acute Eye Irritation / Corrosion)

١- معلومات تقديمية كما سبق .

٢- الطريقة المستخدمة لتقييم وقياس الخصائص لمادة مختبرة فان تقدير إثارة الجلد وتآكل العين فى الثدييات كخطوة أولية هامة والمعلومات الناتجة من هنا الاختبار تخدم فى إظهار إمكانية وجود أخطار كالتى تظهر على العين وغشائها المخاطى فإثارة العين وهى نتيجة التغيرات العكسية بالعين عقب تعرضها لمادة اختباره فمعاملة بالسطح الأمامى لها أما فى حالة تآكل العين (Eye Corrosion) وهى نتيجة التغيرات الغير عكسية بالعين عقب تعرضها لمادة اختباره فمعاملة بالسطح الأمامى ويكون فى صورة تلف لأغشية العين .

٣- أساسيات طريقة الاختبار حيث تعامل المادة المختبرة بجرعة واحدة مفردة للعين لعدد من الحيوانات بينما العين الأخرى تستخدم للكونترول . وتقييم درجة الإثارة / التآكل على مسافات خاصة ويجب وان تكون فترة الدراسة كافية للتقييم الكامل للتأثيرات الانعكاسية والغير انعكاسية الملاحظة .

٤- وصف طريقة الاختبار حيث يتم اختيار الأرانب وتؤقلم على ظروف المعمل لمدة لا تقل عن ١٥ يوم قبل الاختبار كما يجب فحصها قبل ٢٤ ساعة و الأرانب التى تظهر بها إثارة للعين أو قصر فى (Ocular Injury) أو (Pre-Existing corneal)

٥- بالنسبة لظروف الإعاشة والغذاء (Housing & feeding) : كما سبق

٦- ظروف الاختبار وطريقة المعاملة حيث يكون مستوى التجريع عند استخدام مواد سائلة ٠,١ ملل .ويكون مستوى التجريع عند استخدام مواد صلبة ( معجون ) ٠,١ ملل أو ١٠٠ مللجرام. مستوى التجريع desc levels و يكون عند استخدام مواد صلبة حيث تطحن للحصول على مسحوق ناعم وتكون بوزن ١٠٠ مللج . أما مستوى التجريع و يكون عند استخدام مواد لها ضغط (الايروسولات ) حيث يتم التعرض فى مواجهة العين لمدة ثانية وعلى بعد ١٠ سم وتقدر الجرعة بوزن العبوة قبل وبعد المعاملة.

وتستمر الملاحظة حتى ٢١ يوم عقب المعاملة وتوضع مادة الاختبار فى كيس بعين واحدة / حيوان بعد جذب الجفن السفلى عن كرة العين ثم تقفل العين بعد المعاملة ولو لثانية واحدة حتى لا يحدث فقد الجرعة .  
وإذا ما أدت مادة الاختبار لألم حاد يستخدم مع ذلك مخدر موضعى العين وهنا يجب عمل كونترول لمادة المخدر وكميتها لضمان التأكد من عدم وجودنا تأثير معنوى لها بتداخل مع المادة المختبرة وتغسل العين المعاملة ( وكذلك الكونترول ) بعد المعاملة ٢٤ ساعة.