

الباب الأول

البيولوجية التناسلية العامة
نشأة الجهاز البولي و التناسلي
(النسل الطبيعي)

ينشأ الجهاز البولي من طبقة الميزودرم الوسطية (Intermediate Mesoderm) و التي تشغل موقع جانبي للأورطي و بالجانب المقابل لنشأة العمود الفقري و عضلاته ، وتتطور ثلاثة أنظمة كلوية متداخلة في تتابع سريع وتظهر في التحفي الذيلي (Cranio caudal progression) في الحافة الميزودرمية الوسطية في المدة بين الأسبوع الثالث و الرابع من مدة الحمل (Gestation) و تتحول إلى طلائع الكلى الأولية (Pronephros) ولها أيضا أهميتها القليلة .

ويتميز ظهور الكلى الوسطية (Mesonephros) بوجود كبسولة بومان مفردة بكل حلقة (Boman's capsule) وترتقى بعد ذلك لتكون أنبوبة إخراج وقناة تجميع طولية وقناة نفرودية وسطية .

وتغلق قناة الكلى الوسطية (Mesonephros duct) في بداية نهايتها قريبا من المرزق : المجمع (Cloaca) ثم ترتبط بعد ذلك وينشأ برعم الحالب (Uretic bud) من قناة الكلى الوسطية عند مدخلها للمجمع وهنا تتخلل الحافة الميزودرمية الوسطية وتتكون الكلى الخلفية (Metanephros) و التي تتميز أو تتكشف فيما بعد إلى الكلية ، شكل رقم (١-١) .

وتضفي براعم الحالب زيادة في معدل نظام التجميع ، بينما تكون الكلى الخلفية : ميثا نفرو (Metanephro) نظام الترشيح حيث تحدث هذه التغيرات بين الأسبوع السابع و العاشر و تصل لأقصى كفاءتها في النصف الأخير من الحمل .

وتنفصل القناة البولية في الأسبوع السابع من الحمل عن التجويف البول تناسلي (Urogenital sinus) من قناة اللا مستقيم (Anorectal canal) في الأسبوع السابع و هنا يكون التجويف البول مهبطي تطور أكثر و تحول إلى المثانة (Bladder) في حين أن تركيبة الجزء الحوضي من التجويف البول تناسلي يحدد في النهاية نوع جنس الجنين المنتظر (waits fetus) .

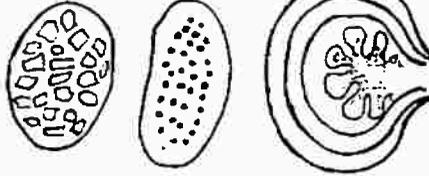
أما الجهاز التناسلي (Genital system) فتتكمّل طلائع الخلايا الجرثومية : المنشأة (Primordial germ cells) بالإتسان خلال الأسبوع السادس وتبدأ هجرتها من كيس المح (Yolk sac) إلى داخل الحافة التناسلية وتكون خلايا منسل : جونات (Gonads) وفي نفس الوقت فإن زوج من القنوات التناسلية تكتمل ويكون الجنين في حالة ثنائية الجنس (غير مميزة) وتكون قناة الكلى الوسطية قناة وولف (Wolffian duct) وتكون قريبة من خلايا المبايض و تنغمد في التجويف البول تناسلي فتصبح حرة لتكوين القناة التناسلية الرئيسية بالذكر والقناة الجار كلى الوسطية : بارا ميزونفرية : قناة مولر (Mullerian duct) و التي تنشأ منها قناتي المبيض والمهبل و التي تكون قريبة من المناسل : الجونات المتطورة.

و اعتماداً على نوع الجنين سيكتمل لإحدى هذين النظامين تطوره بينما يختفي الآخر كلية :

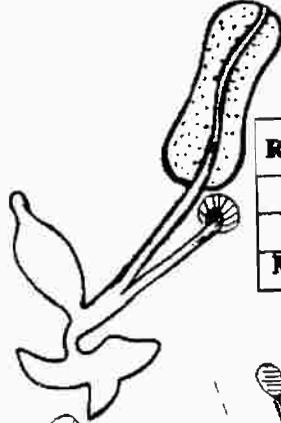
- ففي حالة الجنين الذكر تختفي قناة مولر (Mullerian duct) وتتطور قناة وولف : الكلى الوسطية (Mesonephros) إلى مكوناتها العديدة : الطبقة الخارجية للبربخ (Epididymous) والأوعية المنوية (Seminal vesicles) والقنوات المصدرة .
 - أما في حالة الجنين الأنثوي تختفي قناة الكلى الوسطية : الميزونفرو (Mesonephro) كلية في الغالب ، بينما قناة الجار كلى الوسطية : الباراميزونفرو (Parameso nephro) تتميز إلى قناة المبيض (Oviduct) وفتحة (Ostium) وجسم (Corpus) وعنق (Cervix) الرحم .
- وفي نهاية الأسبوع السادس تكون الأعضاء التناسلية الخارجية بالذكر والأنثى معروفة تماما :

- وخلال الأسبوع السابع فإن ثانيا المرزق (Cloacal folds) تنقسم بواسطة حاجز البول المستقيم (Urorectal septum) إلى ثنيات المستقيم (Anal folds) و ثنيات المجرى البولي (Urethral folds) .
- وبالأنثى تتضخم الأنابيب التناسلية قليلا لتصبح البظر (Clitoris) و ثنائياها ، أما ثانيا المجرى البولي فلا ترتبط وتصبح الشفاه الصغرى (Labia minora) بينما التناسلية (Genital) تنتفخ وتتضخم وتصبح الشفاه الكبرى (Labia majora) .

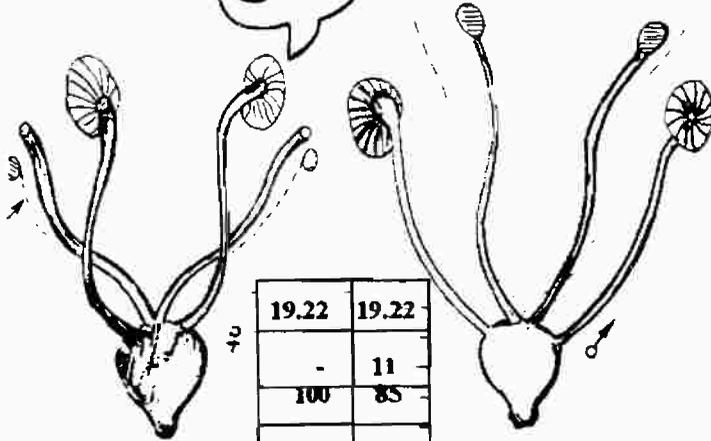
Rat	14.5
C	5.5
Mam	46.8
Mouse	-



Rat	12
C	4
Mam	38
Mouse	2.5



Rat	13.5
C	4
Mam	42
Mouse	-



19.22	19.22
-	11
100	85

شكل رقم (1-1): تطور الجهاز التناسلي وتكوين الأعضاء التناسلية
بالإنسان والفئران بنوعيهما على أساس عمر
الإخصاب وعمر التحضين بالأيام .

أما التجويف البول تناسلي فيتطور قليلا ليكون مجرى الحالب (Urethra) والدهلز (Vestibula) .
وفي الأسبوع التاسع يبدأ المهبل (Vagina) في التطور من ذلك الجزء من التجويف البولي تناسلي بمنطقة الكلى الوسطية الخلفية : ميتا ميزونفرو و تعرف بالقناة المتحدة الجار كلوية الوسطية (Fused paramesonephric duct) .
وفي الشهر الخامس فإن المهبل يبدأ في التكوين كقناة ويبقى منفصلا عن التجويف البول تناسلي بواسطة (Laymen) .

وبالذكر تستطيل الأنبوبة التناسلية (Genetal tubercle) خلال العضو التناسلي الذكري (Phallus) معطية ثنانيا المجرى البولي (Urethral folds) في تجويف بولي طولي و الذي يندمج بعد ذلك .
وفي نهاية الشهر الثالث يتكون جزء من القضيب (Penile portion) لمجرى البول وجزء من حوض (Pelvic) التجويف البولي يصبح البروستاتا وأغشية مجرى البول . وتتفتح الأجزاء التناسلية لتكوين الصفن (Scrotum) و الذي يعد بعد ذلك لنزول الخصيتين (Testes) أثناء الشهر الثالث ولكن لا يكتمل نزولها بكيس الصفن حتى الشهر السابع .

تكوين الجاميطات (Gametogenesis)

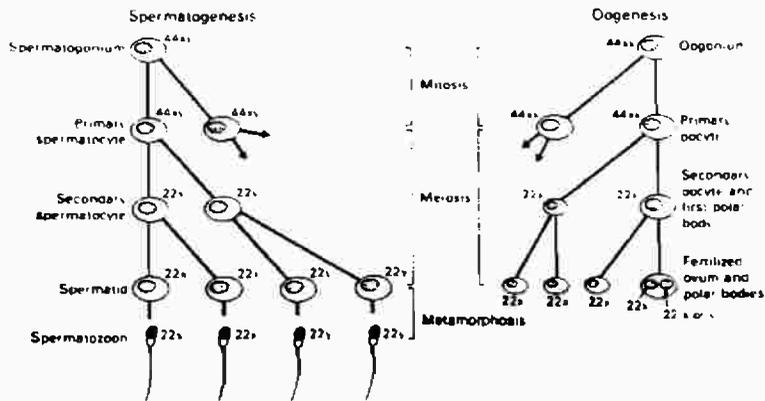
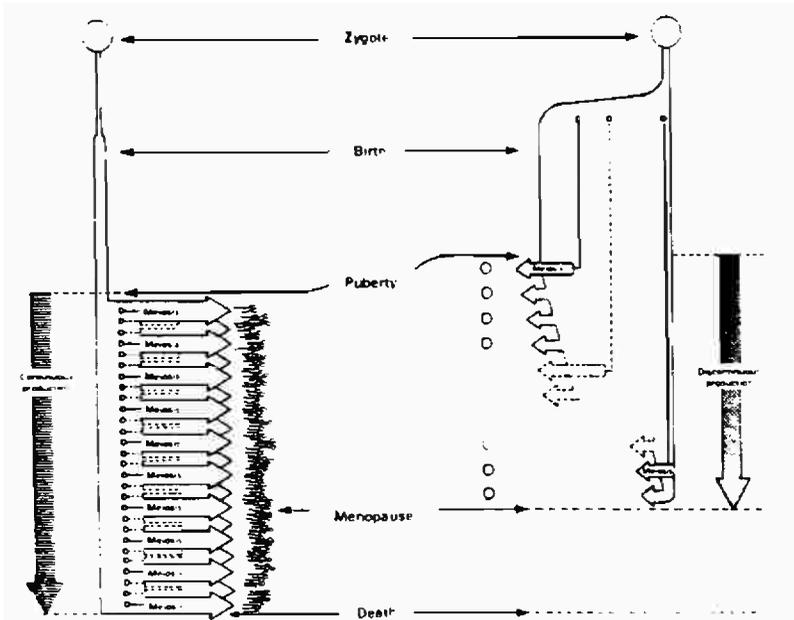
يعد منشأ الجاميطات هو الحافة الجرثومية (Germinal ridge) حيث تدخل خلايا الثدييات الأولية في عدد من عمليات التكشف أو التميز (Differentiation) . و تتضمن عملية تكوين الجاميطات ثلاثة أطوار هي :

- ١ . طور فترة النشوء : التزايد (Proliferation phase) :
حيث تنقسم خلالها الخلايا الجرثومية الأولية بشكل متكرر ومتزايد وسريع .
- ٢ . طور فترة النمو : (Growth period) :
ويتميز بكون حجم الخلايا الناتجة من الإنقسام السريع .

٣. طور فترة النضج او البلوغ (Maturation period) :
وتتحدد بإثنين من الإنقسامات والتي تتضمن تغيرات نووية في النواة
أساسا.

فطلائع الخلايا الجرثومية الأولية: المنتشرة (Perimordial germ cell) تكون موجودة في الجنين مبكرا وبعد شهر من أول يوم لآخر نورة شهرية (Menstruation) وتنشأ من كيس المح (Yolk sac) خارج الجنين وتهاجر كما هي في مراحلها الأولية الغير متكشفة لمناسل (الجوناد: Gonads) المبايض وخلال فترة الجنين (Fetal period) فإن طلائع الخلايا الجرثومية تتكشف الى خلية البويضة (Oocyte) أو الى أمهات المنى (Spermatogonia) .
وتبقى خلية البويضة في مرحلة راحة (Resting stage) في الأنقسام الأختزالي (Meiosis) والتي لاتستمر كثيرا بعد الميلاد وقبل التبويض بفترة قصيرة ، حيث يكتمل الأنقسام الأختزالي بعد الإخصاب بأنفجار الخلية القطبية الثابتة وهنا فإن الخلية الجرثومية الأثنوية تتكون خلال فترة قبل الولادة (Prenatal) ، شكل رقم (١-٢) .

وبعد الميلاد لا تتكون خلايا جرثومية جديدة . وتتأخر فترة حياة حوالي ٤٠٠ بويضة و التي تأخذ جزء من التبويض (Ovaluation) من لحظة تكوينها وحتى على الأقل البلوغ (Puberty) .
أما خلايا أمهات المنى الجنينية يزداد عددها بشدة و لا يحدث إنقسام إختزالي حتى الميلاد . وحقبة فالإنقسام الأختزالي لا يبدأ حتى عند البلوغ ، ومن البلوغ فإن المنى تتكون باستمرار .
وبعد الإخصاب فإن البيضة (Ovum) و بإحدى الحيوانات المنوية (Spermatozoa) في قناة المبيض ويبدأ الإنقسام الخلوي وتنقل البلاستوسيت لتجويف الرحم (Uterine cavity) وأثناء ذلك فإن الهرمونات تجهز مخاطية الرحم لغرس الجنين (Implantation) وبعدها (Nidation) يتكون قرص جنيني ثنائي (Bilaminar embryonic disc) وتبدأ عمليات تكوين الجنين (Embryogenesis) وخلال سبعة أسابيع تالية تحدث عدة إنقسامات خلوية وبطريقة متناسقة وبعناية وتكون هذه هي فترة التزايد (Proliferation) والهجرة والتكشاف وبروجرام موت الخلية .



شكل رقم (١-٢) : مراحل تكوين الجاميطات

وهذه العمليات تؤكد تكوين الأنسجة والأعضاء تبعا لبروجرام تناسلي (Genetically) يقود لوقت الإخصاب و هذه الفترة تسمى بفترة تكوين الأعضاء (Organogenesis) وتتميز بسرعة الإنقسام الخلوي .

وخلال المراحل الأخيرة لتكوين الأعضاء فإن عمليات معقدة لهجرة الخلية وتكوين النمط (Pattern) والنمو لمجموعة من الخلايا المتكشفة الأخرى تأخذ مكانها وفي النهاية تتطور مورفولوجية وظائف الأعضاء في مراحل مختلفة خلال سبعة شهور وهي مدة التطور الجنيني (Fetal development) و التي تمتد لعدة أعضاء بعد الميلاد .

أما فترة التكيف بعد الولادة (Postnatal) فينجز فيها الإنتقال من الرحم (Intrauterine) إلى خارج الرحم (Extra uterine) و تتميز بتغيرات معقولة (النظام القلبي الوعائي و فسيولوجية التنفس) .

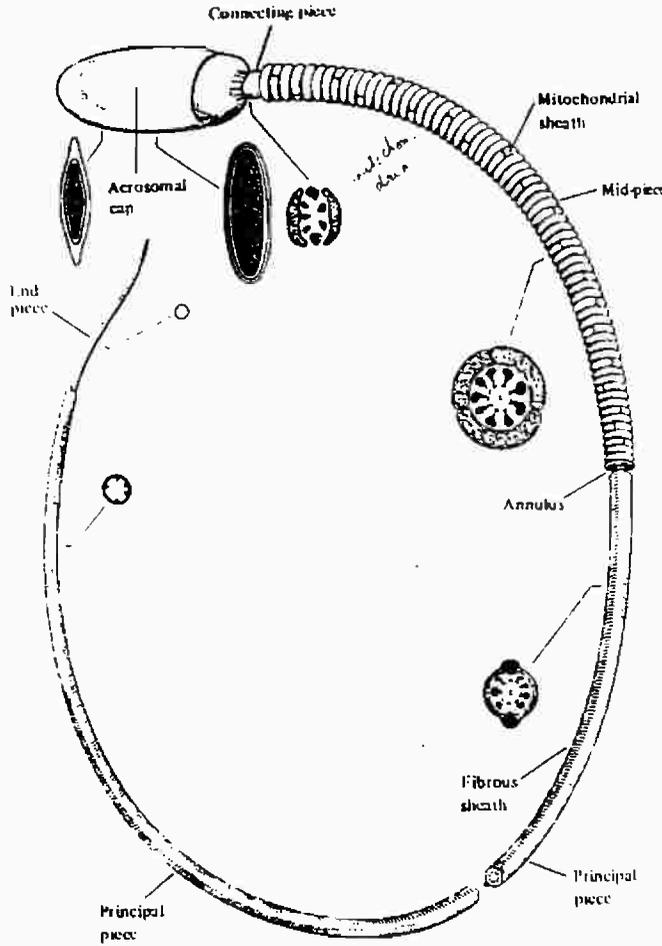
ونضج خلية البويضة (Oocyte) يحدث أساسا قبل الميلاد ، لذلك فتكوين أمهات البيض (Oogenesis) حدث مختصر في الحياة بعد الولادة مقارنة بتكوين الحيوان المنوي ، ففي الذكور فإن سلالة طلائع الخلية الجرثومية الأولية و خلية الغدة (Gonocyte) تظهر في مناسل الجنين (Gonade fetal) و تستمر خلال الحياة ضمن الرحم (Intrauterine) و تتحول خلية الغدة إلى أمهات المنى (Spermatogonia) للحياة بعد الولادة .

وينضج المبيض وظيفيا في نهاية البلوغ و يجب أن تتطور الخلية الذكريه في مرحلة إضافيه قبل أن تصبح حيوان منوي متحرك (Mobile) . أما تكوين الحيوانات المنوية (Spermatogenesis) فهي عملية فريدة سواء في توقيتها أو إتجاه مراحل تطورها من طلائع الخلية الجرثومية الأولية (Primordial cell) والمعروف خطواتها بدقة .

ويعد الحيوان المنوي من أصغر الخلايا بجسم الإنسان طوله ٥٠ ميكرومتر تقريبا (نصف قطر البويضة في المبيض) ، شكل رقم (١-٣) و له رأس وقطعة وسطية وذيل و التي تتناسب على الترتيب مع الوظائف الخاصة به (النشاط و الوراثة و عمليات التمثيل والحركة) .

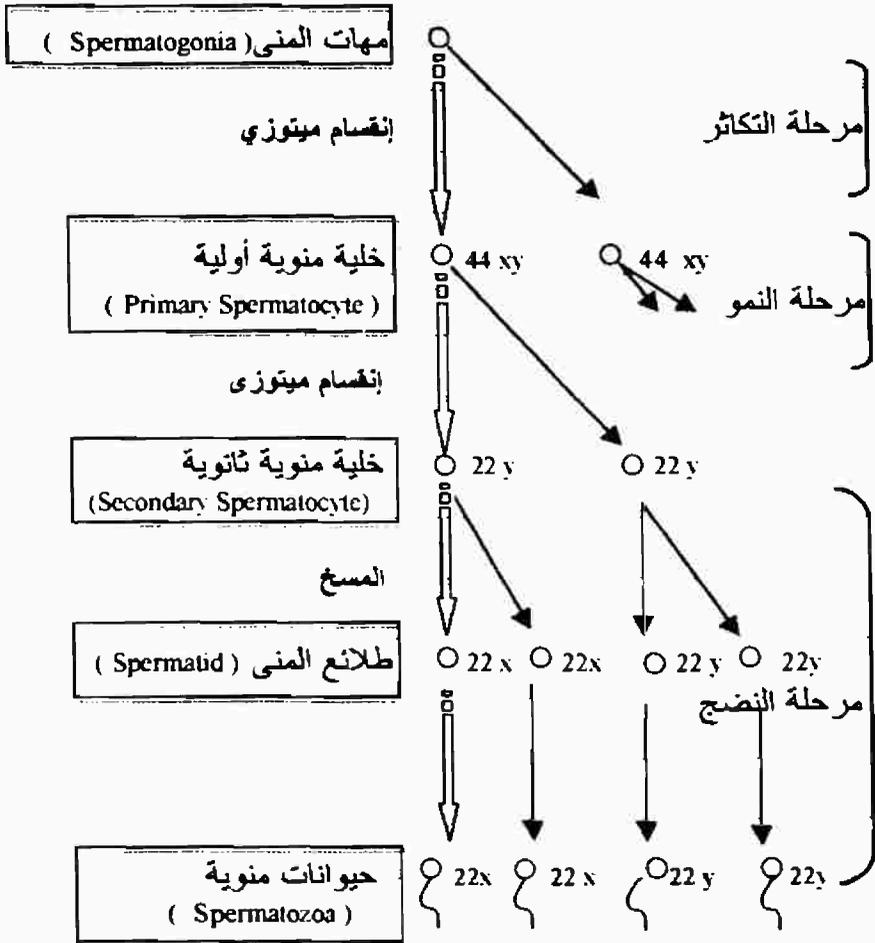
ودورات البلوغ (Neatly coordinate) بمراحلها المنفصلة يمكن تعريفها

بدقة و بطرق هستولوجية بسيطة وبالرغم من أنه تم التعرف على عدة أنواع مختلفة من الخلايا فإنه يكفي الباحث في علم السممية (Toxicology) التمييز بين أمهات المنى (Spermatogonia) والخلايا المنوية (Spermatocytes) والطلائع المنوية (Spermatid) والحيوان المنوي الناضج (Sperm) .



شكل رقم (٣-١) : التركيب الميكروسكوبي الدقيق للحيوان المنوي

وكما سبق فعملية تكوين الحيوانات المنوية عملية مستمرة أكثر منها حدث دوري ويمكن رؤية مستويات مختلفة لعملية تكوينها في الأنابيب في أي وقت وطوال الوقت المستغرق لتحول الخلية الجرثومية الأولية إلى حيوان منوي ناضج خلال شهرين ن شكل رقم (٤-١) .



شكل رقم (٤-١) : عملية تكوين الجاميطات : عملية تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis) .

وبينما توجد مئات قليلة من البويضات تتطلق كخلايا جاهزة للإخصاب فإن ملايين من الحيوانات المنوية تتكون في الأثايب المنوية كل يوم، كما يمكن ملاحظة فرق آخر بين البويضة والحيوان المنوي هو زمن الإنقسام الإختزالي بكل من الجنسين ففي الذكر يحدث الإنقسام الإختزالي في عدة أيام بينما في الإناث يبدأ الإنقسام أثناء فترة الحمل (Fetal life) وتتوقف لفترة طويلة تبلغ ٢ سنة وحتى البلوغ تقريبا ، شكل رقم (١-٥) ويبدأ تكوين الحيوانات المنوية عند البلوغ ويستمر مدى الحياة وتعرف الخلايا الأولية كما سبق بأمهات المنى (Spermatogonia) و التي توجد متجاورة مع الغشاء القاعدي للأوعية المنوية (Seminiferous tubuly) وبعد الميلاد تبقى أمهات المنى ساكنة حتى البلوغ عندما تعاود نشاطها التكويني من جديد ويصاحب عملية تكوين الحيوان المنوي إستقرار وظائف الخصية (Tests) ولأمهات المنى نوعين :

- أ- نوع ينتج أو يولد أمهات المنى الأخرى .
- ب- نوع يتطور ليصبح حيوان منوي ناضج ويتطور ليعطى حيوانات منوية أولية (Primary spermatocytes) تدخل إنقسامات خلوية إختزالية وتنقسم لحيوانات منوية ثانوية (Secondary spermatocytes) لها نفس العدد الأحادي (Haploid) من الكروموسومات ثم تتضج لتكوين الطلائع المنوية (Spermatids) وبعكس الإنقسام المباشر: الميوزي (Mitosis) و أطواره الأربعة [الطور التمهيدي (Prophase) والطور الإستوائي (Metaphase) والطور الانفصالي (Anaphase) والطور النهائي (Telophase)] فعملية الإنقسام الإختزالي تؤدي لإختزال عدد الكروموسومات الطبيعي [ثنائي : Diploid] للنصف [فردي : Haploid] .

ويؤكد الإنقسام الإختزالي : الميوزي الأهمية البيولوجية لعملية التطور من خلال إنتاجية متحكم فيها بالرغم من أن كل جاميط يجب وأن يتلقى واحد من كل زوج كروموسومي وعملية تلقي الكروموسوم الأبوي أو الأمي عملية

تكوين بمحض الصنفه (عشوائية) وهذه حقيقة لكل من الثلاثة والعشرين زوج كروموسوم بالإنسان .

ويعد الإقسام الإختزالي : الميوزي أكثر المراحل إستجابة وحساسية للكيمياء السامة والملوثات . ويتضمن إكمال الطلائع المنوية وتطورها لتصبح حيوان منوي كامل .

عدة تحولات في تكوين الحيوان المنوي (Spermatogenesis) و التي تتضمن بنورها إعادة تنظيم نووي و سيتوبلازمي مكثف ، حيث تتكثف النواة وتصبح رأس الحيوان المنوي (Sperm head) والجسمين المركزيين (Two centrioles) أو جزء من أجسام جولجي وتصبح الأكروسوم (Acrosome) أما الميتوكوندريا فتتركز في غلاف (Sheath) يقع بين الجسمين المركزيين ، حيث يتراوح الوقت اللازم لطور الحيوان المنوي الخصوي (Spermatogenic testicular) حوالي ٤٨ يوم بالفئران و ٦٢ يوم بالإنسان بينما يتراوح الوقت الكلي اللازم وحتى الحيوان المنوي القادر على إختراق البويضة حوالي ٥٢ يوم بالفئران و ٥٣ يوم بالإنسان ، جدول رقم (١-٣) .

جدول رقم (١-١): الفترات الدنيا المستغرقة في تكوين الحيوان المنوي بالأيام :

نوع الفئران	فترة ما قبل الإقسام الإختزالي Pre-meiotic period	فترة الإقسام الإختزالي Meiotic period	فترة ما بعد الإقسام الإختزالي Post meiotic period	فترة تكوينه وحتى نذفه Onset Spermatogenesis to Ejaculation
Rat	٢٥	١٧	٣٢	٧٤
Mouse	١٧	١٢	٢٣	٥٢

والتغيرات الفسيولوجية والملاحظة بالحيوان المنوي وبأنواع مختلفة عندما تمر بطول أنابيب الخصية والبربخ تتضمن سعة الإخصاب وتغيرات في الحركة والجفاف المستمر للسيتوبلازم وإنخفاض المقاومة للبرودة وتغير في التمثيل وأختلافات في نفاذية الغشاء حيث أكثر من ٥٠٠ مليون حيوان

أما عملية التبويض (Oogenesis) وتكوين البويضة حيث تنشق وتتكون المبايض كما سبق خلال عملية التطور الجنيني من الحافة الجرثومية وتَهبط في الحوض في المرحلة الأولى لحياة الجنين .

وتوجد عوامل داخلية و خارجية يمكنها أن تؤثر في التطور الجنيني ، ففي خلال فترة حمل الجنين فإن طلائع الخلايا الأولية : المنتشة (Primordial cells) أو تكوين أمهات البويضة (Oogonia proliferate) خلال قشرة مبيض الجنين وتحاط تباعا بخلايا طلائية لتكون الحويصلة الأولية (Primary follicle) و بعد الميلاد بفترة قصيرة تتحول لخلية البيضة (Oocyte) و التي تواصل زيادتها في الحجم فتصل حجم خلية البيضة حوالي سبعة أضعاف حجم أمهات البيض وتحاط بطبقة عديدة الخلايا من خلايا مكعبة (Cuboidal cells) . ويوجد بالإنسان ٣٠٠-٤٠٠ ألف حويصلة عند الميلاد بكل مبيض و بعد الميلاد يموت الكثير من هذه الحويصلات و أي مادة تؤدي لتخريب أو ضرر بخلية البيضة فإنه يسرع (يعجل) من إنخفاض المستوى و بالتالي لإنخفاض الخصوبة في الإناث .

ويبقى تقريبا نصف عدد خلايا البيض (الموجودة عند الميلاد) و يصل عددها إلى ٢٥ ألف عند بلوغ الثلاثون عام . وعلية فإن حوالي ٤٠٠ ألف حويصلة أولية سوف تعطى بويضة ناضجة خلال حياة المرأة ، شكل رقم (١-٦) .

وتتكون الخلايا الجرثومية بإناث الثدييات قبل الميلاد و بعد فترة قصيرة تقف كل الخلايا الجرثومية بالمبيض عند مرحلة البيضة الأولية (Liplovene) وتظل خلايا البيض في هذه المرحلة (Meiotic) حتى تتحول لبويضات . و بعد البلوغ (Menopause) تبدأ الحويصلات في عدم البقاء طويلا بالمبيض وتظل الحويصلات بمرحلة الحويصلة الأولية بعد الميلاد وحتى البلوغ حيث يبدأ عدد من الحويصلات في النمو خلال كل دورة مبيضية (Ovarian cycle) ومع ذلك يفشل معظمها في الوصول للنضج .

و بالنسبة للحويصلة التي تستطيع النمو فأول ما يحدث هو زيادة في حجم خلية البيضة الأولية وخلال هذا يظهر سائل يملا الفراغات بين خلايا

الحويصلات و الذي يتحد معه مكونا تجويف (Antrum) وهذا النوع من التطور مميز للتبويضات .

وتمثل مرحلة حويصلة جراف (Graafian) و باستمرار نمو الحويصلة فإن خلية البيضة تكون منعقدة أكثر في مركز تجويف (Antrum) المتضخم و الذي تكون مدفونة (buried) في الخلايا القاعدية للحويصلة المسماة بحامل البويضات (Cumulus Oophorus) .

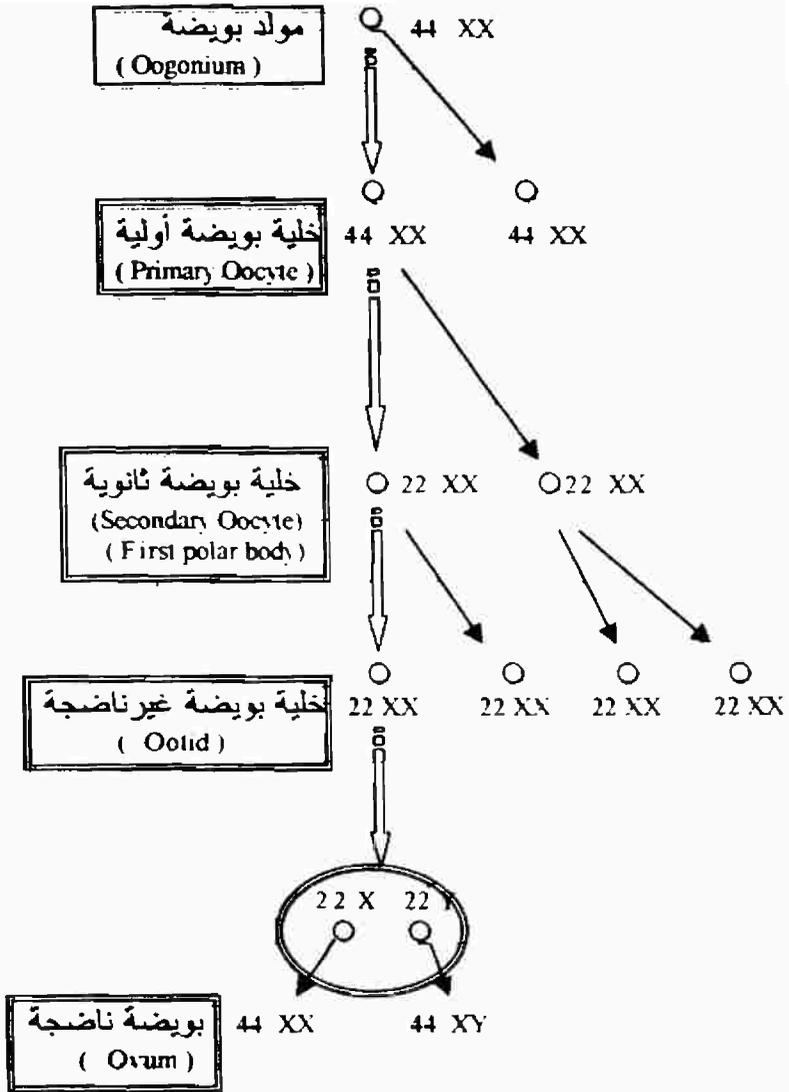
وخلية البيضة الأولية تدخل في إنقسامين نوويين خاصين وتتبع أربعة خلايا تحتوي كل منها على نصف عدد الكروموسومات .

ففي المرحلة الأولى من الانقسام الإختزالي (الميتوزي) تكون خلية البيضة الأولية نشطة وتخلق حمض الديزوكسي نيوكليك (DNA) والبروتين المنفصل و المعد لدخوله المرحلة التمهيدية الخضرية (Prophase) حيث يتضاعف محتوى الحمض بهذه المرحلة فكروموسومات هذا الطور كل منها صورة في المرأة للأخر وكل كروموسوم متضاعف ينجذب للتزاوج مع شبيهة : قرين (Homologous) ليكون الطور الرباعي (Tetrad) .

وتتصل الكروموسومات ببعضها عند الجسم المركزي : السنترومير وتبدأ المجاميع الرباعية في التشابك جنباً إلى جنب ، وقبل الانفصال فإن الكروموسومات الشبيهة (القرينة) تتبادل مادتها الوراثية من خلال عملية العبور الوراثي (Crossing over) و المسؤولة عن الاختلاقات النوعية بين الجاميطات الناتجة .

والمراحل المتتالية للانقسام الميتوزي توزع المجاميع الرباعية على خلايا الابنة (Daughter) بحيث كل خلية تتضمن نصف العدد من الكروموسومات .

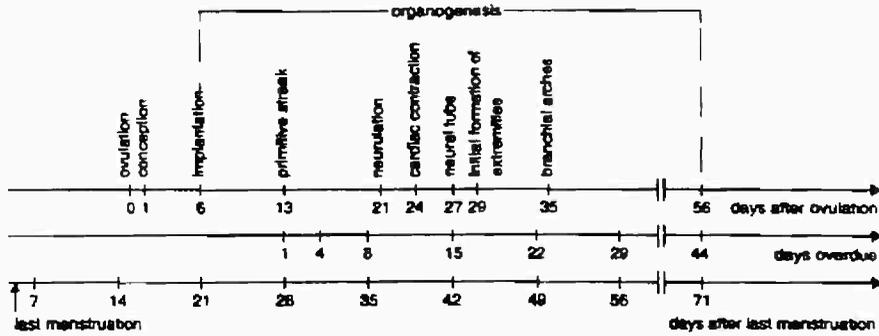
وفي الطور النهائي (Telophase) تتكون خلية بيضة ثانوية و جسم قطبي وتكون متماثلة وراثيا حيث مجاميع أزواج الكروموسومات و كذلك أجزائها ربما تكون تبادلت .



شكل رقم (١-٦): عملية تكوين البويضة (Oogenesis)

وتدخل خلية البويضة الثانوية دورة الإنقسام الثانية بسرعة ، شكل رقم (٧-١) . حيث ينشق كل كروموسوم طوليا بسرعة وتتكون البويضة و الأقسام القطبية الثلاثة والتي يحتوى كل منها على نصف العدد من الكروموسومات ونصف كمية المادة الوراثية .

ويلاحظ أنه بالرغم من أن البويضات الأربعة أنويتها متكافئة إلا أن توزيع السيتوبلازم بها غير متكافئ وتكون النتيجة بويضة كبيرة وثلاث بويضات صغيرة وتعرف الأقسام القطبية والتي تتحلل فيما بعد وتطلق البويضة من المبيض في مرحلة الخلية البيضة الثانوية في حين تتم المرحلة الثانية للانقسام الإختزالي (الميوزي) في قناة المبيض بدخول الحيوان المنوي .



شكل رقم (٧-١) : المراحل المختلفة لعملية التبويض

الإخصاب (Fertilization) :

تساهم البويضة (Ovum) في عملية الإخصاب بجينات الأم في نواة البويضة المخصبة وتلقح بحيوان منوي واحد وطرد الباقي . وتحتوى البويضة على الغذاء الكافي لحياة الجنين المبكرة . والغشاء الداخلي للبويضة من مادة الفيتلين (Viteline) ويوجد بالخارج غشاء سميك قطرة ٠,١٤ ملم و يحيط بها غطاء أو كبسولة تعرف بأسم (Zone pellucida) و التي تزيد من قطر البويضة الكلى في الإنسان (٠,١٥ ملم) و يوجد خلف هذه الكبسولة ما يسمى ب (Corona radiata) والمنشقة من الحويصلة و تحيط بالبويض خلال مروره بقناة المبيض .

وعلى فتكون ونضج وتقابل كل من الخلية الجرثومية لكل مسن الذكر و الأنثى هي الأساس الفعلي الأولى لإتحادهما في خلية واحدة لتكوين الخلية المتجمعة : الزيغوت (Zygote) و نفاذية الحيوان المنوي للبويضة و إتحادهم معا و إتحاد مكونات أنويتهم معا وتكوين نواة واحدة هي الزيغوت تعرف بعملية الإخصاب .

ويعتمد الإتحاد بينهما على حالة النضج المسبقة لكل من الخلية الجرثومية للذكر و الأنثى ففي معظم الثدييات يجب أن يتحلل الجسم القطبي الأول بينما يبقى الجسم القطبي الثاني في حالة ساكنة قبل نفاذية الحيوان المنوي وأخذه لمكانة .

ويستمر الإقسام الميتوزي الثاني ويكتمل خلال خطوات الإخصاب الأولية ، و لكي ينجح الحيوان المنوي يجب أن تكون حركته عالية وفي حالة وظيفية عالية الحيوية كالبويضة تماما ، شكل رقم (١-٨) .

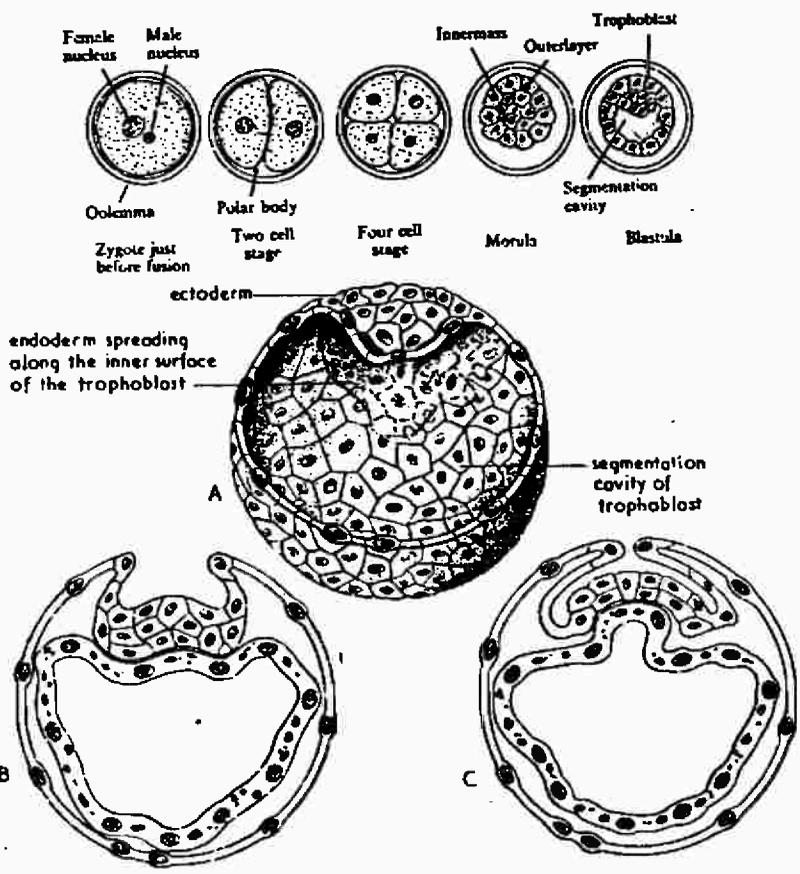
ويجب أن تبقى البويضة والحيوان المنوي بقناة المبيض حوالي خمسة ساعات لتكتمل سعتها وإستعدادها للإخصاب والذي يمكن تقسيمه لثلاثة أطوار هي :

الطور الأول : وهو طور اختراق الحيوان المنوي للبويضة .

الطور الثاني : وهو طور تنشيط البويضة .

الطور الثالث : وهو طور إنتماج أنوية كلاهما .

ويعظم الحيوانات فإن حيوان منوي واحد هو الذي يجد طريقة لداخل البويضة . وفي لحظة إتصال الحيوان المنوي بالبويضة للاسبيرماتوزوا المخصب (Fertilizing Spermatozoa) تحدث تغيرات سريعة في تركيب قشرة البيضة والتي من شأنها خفض إمكانية النفاذية للحيوان المنوي الثاني المهاجم للبويضة ولكنها لا تكون مانعة للاختراق كلية .



شكل رقم (١-٨) : التغيرات المورفولوجية أثناء مراحل عملية الإخصاب وتتعمد البلاستيولا أثناء التطور وتغطي بالسائل الأمونيومي

وتتكون خلال الدقيقة التالية طبقة غير منفذة للحيوان المنوي الداخل لسطح البويضة .

وتفرز الحيوانات المنوية للثدييات إنزيم هيالورونيداز (Hyaluronidase) والموجود في الأكروسوم (Acrosome) وهو إنزيم قادر على إذابة غشاء البويضة ليوفر طريق خلال الخلايا للإتصال بخلايا (Corona radiata) . ويعتبر حمض الهيالورونيك (Hyaluronic acid) كمادة إسمنتية للخلايا الداخلية ثم تحاط منطقة (Pellucida) بخلايا الكورونا المنشفة .

ومن الخلية الفردية المخصبة (الزيجوت) تبدأ الخلايا في النمو و التكشف حتى تصل إلى أكثر من تريليون خلية وأكثر من مائة نوع من الخلايا التي تظهر في الكائن البالغ .

ويستمر تضاعف الخلايا بمعظم الأنسجة على مدى الحياة حيث يتخلص الجسم من الخلايا الميتة (0.1%) كل أربعة و عشرون ساعة ، ويتم تجديدها وتتميز الأنسجة المختلفة بمعدلات تحول تماثل تحول خلاياها .

وعلى مدى حياة الذكر والأنثى ولأكثر من ست عقود ينتج كدريليون (Quadrillion) مقوى وعلى العكس بالإناث فهي تولد و بها ٣٥٠ ألف خلية بيضة متوقعة في طور الإنقسام التناثري (Diplotene) ويتناقص هذا العدد بسرعة بسبب عملية التبويض (Ovulation) و الدورة الشهرية (Atresia) .

والعدد الكروموسومي متماثل في الخلايا الجسمية وكذلك الخلايا الجنسية الغير ناضجة ، ففي الإنسان يوجد ٤٦ كروموسوم موزعة في ٢٣ زوج كروموسومي وباستثناء واحد فإن كل كروموسوم يشابه شكليا ووظيفيا مع قرينه .

وفي الأنثى يوجد ٢٣ زوج مختلفة الأنواع من الكروموسومات بينما يوجد زوج واحد بالذكر مختلف وهو ما يؤدي في النهاية إلى وجود ٢٤ نوع مختلف . كما تختلف عدد الجينات بكل كروموسوم من واحد لأخر داخل النواة ، ولكن التوزيع العام متماثل في جميع الأنواع .

وتحتوى كروموسومات الإنسان على ثلاثون ألف زوج أو أكثر من الجينات وهى أماكن حدوث الطفرات (التغيير الدائم فى التركيب الوراثي و الذي ينتقل إلى النسل) .

الحاجز الدموي الخصي (Blood Testis Barrier : BTB) :

يقوم هذا الحاجز بتنظيم إختراق الكيماويات والسموم الخارجيه للخلايا الجرثومة الذكريه فى الأنابيب المنوية (Seminiferous tubules) حيث تعتمد نفاذية :

▪ المواد السامة الغير إلكتروليتيه (Non-electrolytes) عبر هذا الغشاء على الحجم الجزيئي لها خلال الثقوب المملوءه بالماء فى الغشاء .

▪ ومن جهة أخرى فنفاذية المواد الغريبة كالسموم والملوثات البيئية خاصة المواد الأيونية والتي يختلف قيم معامل تأينها (Dissociation constant : pKa) فأنها ترتبط أفضل بمعدل الذوبانية فى الليبيدات (معامل التجزيئي) . فانتقال المواد الكيماوية من الدم إلى الأنابيب المنوية يماثل إنتقالها من الدم للسائل النخاعي (Cerebrospinal fluid) .

ويتضح مما سبق أن هذا الغشاء نظام خلوي معقد يتكون من أغشيه تحيط بالأنابيب المنوية و من طبقات عديدة من أمهات الخلايا المنوية المنتظمة داخل الأنابيب وهو بدوره ما يعوق إختراق كثير من المواد الكيماوية الغريبة عبر الخلايا الجرثومية الذكريه ، لذا يجب وضع هذا الحاجز فى الاعتبار إضافة إلى حركات : كينييتيكية (Kinetics) هذه المواد الكيماوية عند تفسير نتائج السمية البشرية .

ومن الأهمية بمكان هنا التنويه بأنه لا يوجد مثل هذا الحاجز فى المبيض ومع ذلك فللمبيض قدرته على التمثيل الحيوي لبعض المواد الأساسية الخارجيه .

و تعتمد استمرارية حياة أي نوع من الكائنات الحية على اكتمال جهازها التناسلي ، حيث تقوم الجينات الموجودة على كروموسومات الخلايا الجنسية الجرثومية بنقل الشفرات الوراثية للمعلومات (Genetic information) من أجيال سابقة فتتحكم في تميز أو تكشف (Differentiation) تكوين الأعضاء .
وتحت الظروف العادية تقوم الخلايا الجنسية بحفظ تراكيب ووظائف الكائن الحي خلال فترة حياته ومن جيل لآخر . ولكن ليعيش الإنسان في بيئته الآن و معه على الأقل عشرة آلاف مادة كيميائية مختلفة التركيب علاوة على ما يضاف إليها سنويا من ٧٠٠-١٠٠٠ مركب جديد حيث تكمن قوة هذه المواد و سميتها على المراحل الحرجة الخطرة (Vulnerable stage) للتطور من الحمل (Pregnancy) وحتى الولادة و التي تظهر الظواهر و الأعراض السامة والغير مفهومة جيدا .

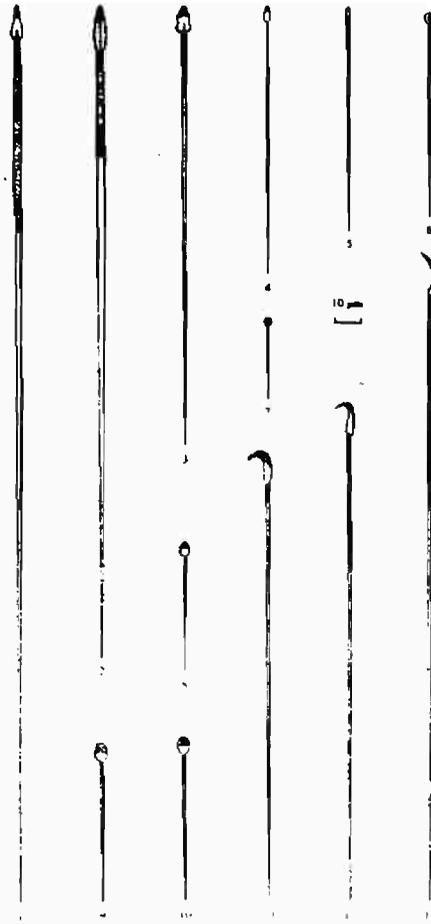
ولقد نال تأثير هذه العقاقير و الكيماويات وكذلك الملوثات البيئية (Environmental pollutants) على الجهاز التناسلي بالإنسان الاهتمام الرئيسي من حيث الصحة العامة (Public health) حيث تزايد الآن الأضرار الناجمة عن هذه الكيماويات على الخلايا الجنسية مسببة العقم (Sterility) وغيره من المظاهر .

ففي الولايات المتحدة الأمريكية وجد مؤخرا أن ذكور العمال (الرجال) المتعرضين لمادة ٢,١-داي برومو-٣-كلورو بروبان (1,2-dibromo-3-chloro propane : DBCP) أصيبوا بالعقم و بفحص حيواناتهم المنوية وجدت أشكال غير طبيعية ، شكل رقم (١-٩) مثل :

- ظاهرة قلة الحيوانات المنوية : أوليجوسبرم (Oligospermia) .
- ظاهرة الحيوانات المنوية الغير حية : أزوسبرم (Azospermia) .
- ظاهرة غياب الحيوانات المنوية عموما (General aplasia) .

كذلك كان الحال مع عمال مصانع البطاريات و عمال المناجم (لتأثرهم بسمية الرصاص) و عمال مصانع المذيبات (لتأثرهم بالزيلين) حيث لم يسلموا أيضا من تلك الأعراض السابقة حيث كانوا يعانون من انخفاض عدد الحيوانات المنوية وظهور الأشكال الغير طبيعية منها مع درجات متفاوتة من عدم الحركة و الحيوية .

woodrat (one of several
 marsupial and eutherian
 animals). The acetabular and
 sulcus are shaded.
 Species (1-6 are those of
 Australian marsupials, while
 7-13 are those of eutherian
 animals). 1. *Isiurus paucis*.
Tarapsus rufus; 2.
Marsupial rat *Quasimonda*
lewis; 3. short-tailed brush-tail
bandicoot *Isiurus macrurus*.
 4. common wallaby *Marsupius*
agilis; 5. brush-tailed possum
Trichosticus vulvulus; 6. koala
Phascolarctos concinnus; 7.
Ippopotamus Hippopotamus
amphibius; 8. man *Homo*
erectus; 9. rabbit *Oryctolagus*
cuniculus; 10. rat *Rattus norvegicus*
 11. rabbit *Lepus*
macrotis; 12.
 laboratory rat *Rattus*
noveboracensis; 13. Chinese
 hamster *Cricetus griseus*.
 Courtesy of L. M. Curran.



شكل رقم (١-٩) : الحيوان المنوي والأشكال الطبيعية له

هذا بالإضافة إلى أن بعض العقاقير العلاجية (Chemotherapeutics) مثل
 عقار داي إيثيل ستييل بسترول (Diethyl stilbestrol :DES) و البوراكس و
 عنصر الكاديوم و مركب ميثيل الزئبق و مركب هكسافلورو أسيتون
 (Hexa fluoro acetone : HFA) وكذلك الأدوية المستخدمة في علاج السرطان
 تؤدي لحدوث سمية للأجهزة التناسلية سواء للذكور أو للإناث علاوة على
 الضرر الوراثي بالخلايا الجنسية .

ومن الأهمية بمكان في هذا الصدد التويه بأن تقييم المواد الكيميائية على صفة التكاثر بالإنسان غالبا ما تكون صعبة لتعقد عملية التماس علاوة على احتياجها لفترة طويلة لنضج وتطور وإكمال الأجهزة التناسلية للنسل الناتج وعالية فمظاهر التطور التكويني الظاهرة غير كافية للدلالة وبالتالي يصعب تقييم التأثيرات الضارة نتيجة التعرض لها ففي الإنسان لوحظ موت أكثر من ثلث الأجنة الأولية وأيضا حالات إجهاض لحوالي ١٥ % من حالات الحمل بشكل تلقائي حيث وجد أن نسبة ٣ % منها بها عيوب في تطور الأجنة وليس التشريح الداخلي وترداد هذه النسبة من العيوب يتقدم العمر ويكون للجانب الوراثي مسئولية تصل من ٢٠ % - ٣٠ % من هذه العيوب أما عوامل البيئة فمسئولة عن ٦ % منها وباقي نسبة العيوب غير معروف سببها وربما تتمثل في حدوث اندماج بين العوامل الوراثية والبيئية معا .

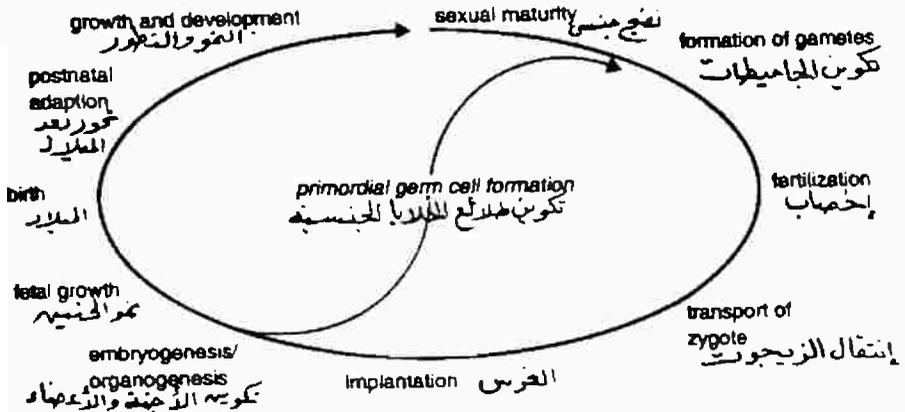
ونظرا لفرط حساسية الغدد التناسلية وتأثرها بالكيماويات وخطورة التعييرات الشوهية وجب على علماء السموم أن يكونوا على دراية كاملة بالمفاهيم الأساسية والرئيسية بعمليات تكوين الأعضاء التناسلية والبولية فخلال عملية التطور فإن أنظمة التماسل والبول التي يكونا معا الجهاز البول تناسلي (Urogenital system) والمتلازمان معا في إتصالات متداخلة خاصة في الذكور وذلك من خلال قناة عامة للصرف وهي القضيب (Penile urethra) ولمزيد من المعرفة لهذا التلازم والتداخل سوف يدرس كل جهاز على حدة .

وتوكسكولوجيا التماسل (Reproductive Toxicology) هي المساحة الموضوعية هنا وهي المتعلقة بأسباب واليات السموم وكيفية منع الإضطرابات خلال الدورة التناسلية و المحثه بالكيماويات و السموم و الملوثات البيئية .

عند دراسة السمية التناسلية يجب على الباحث الاهتمام بالعوامل التي من شأنها إنتاج نسل طبيعي سليم (صحي) حتى يتسنى له تفهم أسس إستجابة الجهاز للسموم و تلخص هذه العمليات في :

- الحفاظ على السلالة الجنسية (Preservation of Germline) : من خلال دراسة امكانية تأخير طفرات غير مميتة (Non-lethal mutations)
- تكوين الجاميطات (Gametogenesis) : من خلال دراسة التأثيرات على تكوين الخلية الجنسية وذلك بدراسة تكوين كل من الحيوان المنوي والبويضة (Spermatogenesis & Oogenesis) .
- انفراد وانتقال الجاميطات (Gametes release & transport) : وذلك بتقدير التأثيرات على النشاط العضلي الطبيعي والإخراجي .
- الإخصاب (Fertilization) : وذلك من خلال فحص التأثيرات على البويضة المخصبة : الزيجات (Zygote) والتغيرات في بيئة الرحم المتأثرة بعملية الغرس (Implanatation) شكل رقم (١-١٠) .
- الإنقسام والتحوصل قبل الغرس (Cleavage & Preimplantation : Blastocyte) وذلك من خلال تقدير نفاذية المواد الكيماوية ويكون التأثير هنا مميت للجنين (Embryo lethality) أكثر منه مشوه (Teratogenic) .
- الغرس (Implantation) : وذلك من خلال دراسة التأثيرات الداخلية لسوائل بيئة الرحم (Endometrium uterin fluids) وحركته خلالها .
- التغيرات الأيضية بالأم الحامل (Metabolic changes) : ويتم ذلك بدراسة التغير في حساسية الأم خلال الحمل .
- فترة الجنين (Embryonic period) : ويتم من خلال تقدير التأثيرات التشويهية خلال عمليات تميز أو تكشف أنسجة الأعضاء وتكوينها (Tissue differentiation) .
- فترة الحمل والنمو قبل الولادة (Fetal period & Prenatal growth) ووظائف البلوغ (Maturation functions) : وذلك من خلال فحص التأثيرات العكسية لتأخير النمو وقبل النضج .
- وظائف المشيمة وعلاقات الأم (Placental functions & Maternal concepts) : بفحص التأثيرات العكسية على سريان الدم وتبادل المواد الغذائية ووظائف الغدد الصماء (Endocrine functions) .
- فترة الميلاد والتأقلم لما بعد الولادة (Birth & adjustment to Postnatal existence) : ويتم بدراسة الإرتباط بين عمليات التمثيل والتوزيع حيث الكائن الحي عالي الحساسية والاستجابة .

- الرضاعة وعناية الأم بالنسل (Lactation & Off spring maternal care) : وذلك من خلال فحص التأثيرات العكسية على الرضاعة والتغيرات بنوعية لبن الأم وكميته وتكوينه والسموم ومثلاتها المفترزة به .
- فترة بعد الولادة والبلوغ (Postnatal growth & Off spring maturation) وذلك بتقدير التأثيرات نتيجة التعرض بعد الولادة خاصة للأعصاب المركزية و الأنظمة الغديه الداخلية و التي لها أهميتها الخاصة .



شكل رقم (١-١٠) : المراحل المختلفة في الدورة التناسلية

وكما سبق فإن توكسيكولوجيا التناسل هي موضوع الكتاب والمتعلقة بأسباب وآليات وتأثيرات مادة السم على الدورة التناسلية (Reproductive cycle) حيث تمثل السمية التناسلية التأثيرات الضارة للكيمائيات على الذرية : الناتج (Progeny) أو تلف وفساد الوظائف التناسلية لكل من الذكر والأنثى . وتطور السمية (Developmental toxicity) تتضمن التأثيرات العكسية المحته قبل البلوغ (Prior attainment) في الفترة الجنسية أو فترة نمو الجنين في مراحل الأولى وهنا تظهر بعد البلوغ .

وعالية فسمية الجنين في مراحله الأولى والأخيرة (Embryo / Feto toxicity) تتضمن التأثيرات السامة على المفاهيم الناتجة من التعريض قبل الولادة (Prenatal) وتتضمن الوضع الغير عادى بعد الولادة (Postnatal) الظاهرة لهذه التأثيرات .

أما التشوهات الجنينية (Feto Teratogenicity) نتيجة السمية سواء في مراحل الأولى أو الأخيرة بزيادة أو خفض تكرار الاضطرابات التركيبية في الذرية (النسل) و الذي يظهر كعيوب في المواليد (Birth defects) للتركيب الطبيعي .

والمراحل المختلفة للدورة التناسلية هي جزء من العمليات المستمرة فهي تمثل مراحل مختلفة للتطور كل منها لها حساسيتها الخاصة للمركبات الكيميائية و العقاقير الدوائية ، جدول رقم (١-٢) و الذي يوضح الحساسية الخاصة خلال هذه المراحل المختلفة للتطور بالذكر و الأنثى .

جدول رقم (٢-١) : الخصامية المتخصصة للمراحل المختلفة للتطور في كل من الذكر و الأنثى :

التأثيرات المحتملة	الأعضاء أو الوظائف المتأثرة		مرحلة التطور
	الذكر	الأنثى	
عقم جزئي (Partial Sterility) تلف خلايا المنى (Sperm) والبويضة (Ovum)	تكوين الحيوان المنوي Spermatogenesis	تكوين البويضة (Oogenesis)	تكوين طلائع الخلايا الجنسية: المنتشية oordial germ cell (formation)
• عقم • خصوبة جزئية Partial fertility • تلف خلايا المنى أو البويضة • شذوذ كروموسومي Ch. Aberrations • التأثير على الطمث menstruation • بلوغ سن اليأس Onset of menopause • اضطراب في الاتزان الهرموني • تغير بنسبة الجنس	• تكوين الحيوان المنوي خلال التطور الجنسي (Spermatogenesis) • ازدواج الجين • تقسام الخلية • نضج المنى • تأثيرها على خلايا Sertoli • تأثير الهرمونات على الخصي	• تكوين البويضة (Oogenesis) خلال التطور الجنيني • ازدواج الجين duplication • إنقسام الخلية division	تكوين الجاميطات (Gametogenesis)
فقد القدرة عقم خصوبة جزئية شذوذ كروموسومي تغير في نسبة الجنس تغير بطبيعة الجنس تأثر خلايا المنى	• أعضاء تناسلية ثانوية : حركة و كمية المنى التأثير الهرموني على الغدد • الجهاز العصبي : انتصاب (Erection) قذف (Ejaculation) سلوك (Behavior) دهن (Lipids)	• قناة البيض : انقباض القناة الإفراز التأثير الهرموني على الخلايا المفترزة والمضلات • الرحم (Uterus) : انقباض الحم الإفراز التأثير الهرموني على الخلايا المفترزة والمضلية	الإخصاب: Fertilization
• إجهاض تلقائي Spontaneous abortion • إعادة امتصاص • شذوذ كروموسومي • خصوبة جزئية • ولادة جنين ميت • نقص لمسي وزن المولود		تغير في بطانة طلائية الرحم تغير بإفراز الرحم التأثير الهرموني على الخلايا المفترزة	الغرس Implantation

تابع :

التأثيرات المحتملة	الأعضاء أو الوظائف المتأثرة		مرحلة التطور
	الذكر	الأنثى	
<ul style="list-style-type: none"> - إجهاض تلقائي. - موت الجنين . - تشوهات في النسل (الذرية) - شذوذ كروموسومي. - تغيرات في نسبة الجنس . - ولادة جنين ميت. - نقص وزن المولود. 		<ul style="list-style-type: none"> * بالرحم (Uterus): - تطور مشيمة الجنين - تقسامات بالخلية. - تكشف الأمسجة. - إنتاج الهرمون . - النمو. 	<p>النشوء الجنيني : Embryogenesis</p>
<ul style="list-style-type: none"> - تشوهات في النسل (الذرية) - إجهاض تلقائي. - موت الجنين . - شذوذ كروموسومي. - تأخير النمو والتطور. - تسرطن غير المشيمة. 		<ul style="list-style-type: none"> * المشيمة(Placenta) - النقل الغذاء. - إنتاج الهرمونات. - الوقاية من المواد السامة. * الجنين (Embryo): - تكوين الأعضاء. - النمو. - إمداد الغذاء من الأم للجنين. 	<p>تكوين الأعضاء: Organogenesis</p>
<ul style="list-style-type: none"> - ولادة قبل اكتمال النضج. - تشوهات في النسل (الذرية) . - ولادة جنين ميت. - الموت للجنين عقب الولادة. - نقص وزن المولود. 		<ul style="list-style-type: none"> * الجنين بمراحله الأخيرة (Fetal): - النمو والتطور . * الرحم (Uterus): - انقباض الرحم (Contractility). - تأثير الهرمونات على الخلايا والعضلات. - الإمداد الغذائي من الأم للجنين. 	<p>تطور الجنين قبل البلوغ Fetal Development Pari natal.</p>
<ul style="list-style-type: none"> - تأخر النمو العقلي (Mental). - موت الطفل . - تأخر التطور. - اضطرابات أيضية ووظيفية. 		<ul style="list-style-type: none"> حياة طفل الرضاعة Survival of Child lactation 	<p>ما بعد الميلاد : Post natal))</p>