طب التوليد

البحث 4 : *فيزيولوجيا التكاثر الأنثوي*

Female Reproductive Physiology

أ.د.هشام الحمامي
أستاذ الأمراض النسائية وطب التوليد
الجامعة السورية الخاصة - كلية الطب البشري

DR.HISHAM AL HAMMAMI

A. تكون النطاف ، تأهيل النطاف والإلقاح
capacitation and fertilization Spermatogenesis , sperm

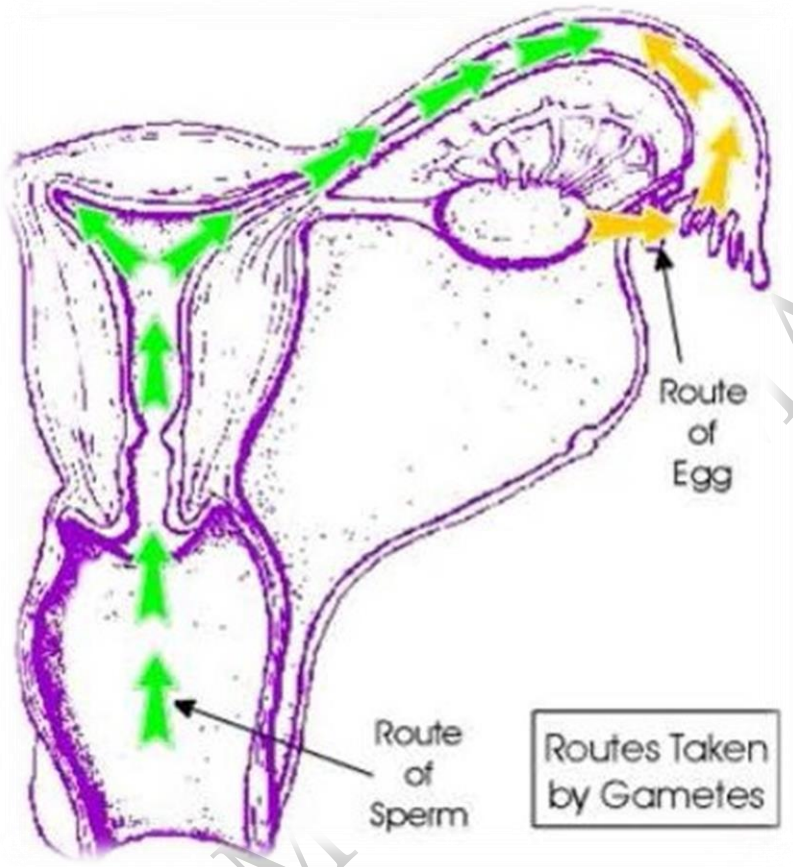
الإلقاح Fertilization، أو الحمل conception،هو إتحاد عناصر طَليعَة النَّواة الذكرية والأنثوية male and female pronuclear elements . يحدث الحَمْل عادة في البوق ، وبعدذلك تتابع البيضة الملقحة مسيرها إلى جوف الرحم ، حيث يحدث التعشيش ويواصل محصول الحمل تطوره.

يتطلّب تخلق الحيوانات المنوية (الإنْطاف)Spermatogenesis حوالي 74 يوم . وسوية مع النقل ، ينقضي ما مجموعه 3 أشهر تقريبا قبل قذف النطفة . يكتسب الحيوان المنوي القدرة على الحركة أثناء مروره في البربخ ، لكن القدرة على الإلقاح capacitation ، التي تجعله قادرا على الإلقاح داخل الجسم ، فلا تحدث حتى تستخلص من البلازما المَنَوِيّة بعد القذف . مما يلفت الانتباه ، أنه يمكن أن نستخدم النطفة التي ترشف من البربخ والخصية للإلقاح خارج الجسم بحقنها مباشرة إلى هَيولَى البَيضَة ooplasm باستخدام طرق الحقن داخل الهيولىintracytoplasmic.

تؤدي مستويات الـ Estrogen المرتفعة في فترة الإباضة ، إلى انتاج كمية غزيرة من مخاط عنق الرحم ، ونقص لزوجته ، و وجود تراكيز مناسبة من الشوارد فيه . هذه الصفات مثالية لإختراق النطاف . يتراوح حجم السائل المنوي المقذوف من 2 - 5 مليلتر ، ويحتوي 40 - 300 مليون نطفة قد تقذف في المهبل ، 50 - 90 % منها ذات شكل طبيعي . أقل من 200 نطفة تستطيع الإقتراب من البيضة . فقط نطفة واحدة تلقح بيضة واحدة تطلق عند الإباضة.يحدث ضياع النطاف الرئيسي في المهبل بعد الجماع ، ويلعب دورا مهما خروج المني من مَوْلِجُ المَهْبِل (الفُوهَةُ المَهْبِلِيَّة) introitus . بالإضافة إلى، هضم النطاف بالإنزيمات المهبلية، التَخَرُّب بالحموضة المهبلية، بلعمة phagocytosis النطاف على طول القناة التناسلية ، ويحدث ضياع إضافي من المرور عبر البوق إلى جوف البريتوان وكلّ هذا ينقص عدد النطاف القادرة على تحقيق الإلقاح .

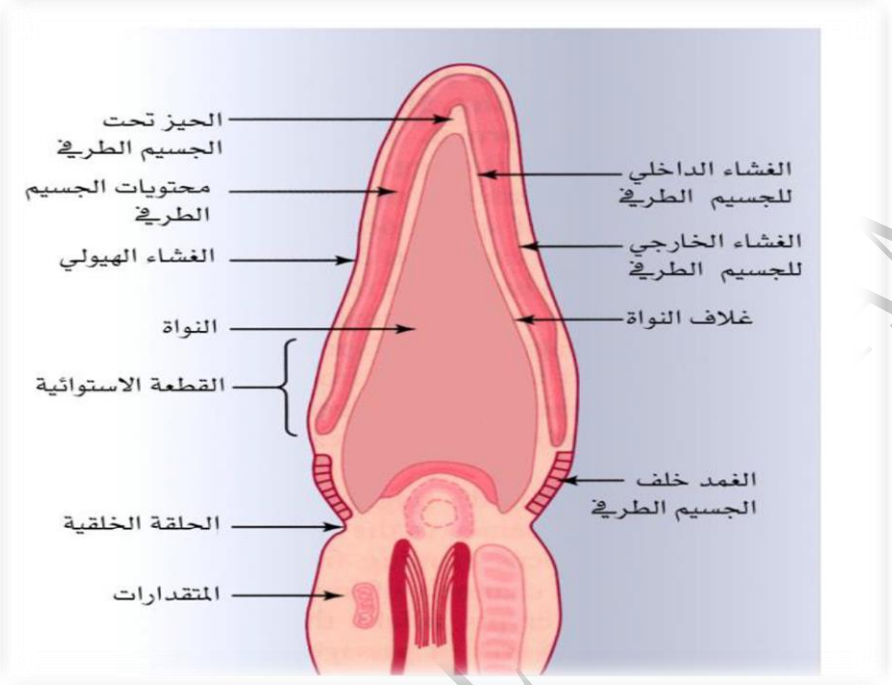
تُهاجر النطاف من وسط السائل المنوي القلوي إلى وسط المخاط العنقي القلوي ، وتصعد عبر الفوهة العنقية وتسير على امتداد قنوات من مخاط قليل اللزوجة إلى الأغوار الغدية العنقية حيث تخْزن بإنتظار الصعود لاحقا . قَدْ تَحْدث موجتان من الصعود إلى البوقين . يَدْفع تقلص الرحم ، ربما بمساعده الـ prostaglandin الموجود في البلازما المنوية ، النطف إلى البوقين خلال 5 دقائق . تشير بعْض الأدلة إلى أَنَّ هذه النطف قَدْ لا يَكُون لها القدرة على الإلقاح كتلك التي تَصِل لاحقاً بقدرتها الذاتية الى حد كبير. قَدْ تبقى النطف ضمن جوف البريتوان لفترات طويلة ، لَكنَّه لَمْ يُعْرَف ما إذا كانت قادرة على الإلقاح. تلقح البيوض عادة خلال 12 ساعة من الإباضة.

DR.HISHAM AL HAMAMI



القُدْرَةُ الألْقاحِيَّة لِلْحَيَوانِ المَنَوِي sperm capacitation هي عبارة عن التبدل الفيزيولوجي الذي يَجِبُ أَنْ يَمُرَّ به الحيوان المنوي في القناة التناسلية الأنثوية قبل الإلقاح . يُمْكِن أَنْ يكتسب الْحَيَوانِ المَنَوِي القُدْرَةُ الألْقاحِيَّة capacitation أيضاً بعد حضانة لفترة قصيرة في أوساط زرعية محددة دون الإقامة في القناة التناسلية ، والتي تَسْمح بالإلقاح خارج الجسم (انظر الفصل 34) .

إنّ إرتكاس الجُسَيم الطَرَفِيّ (في مُقَدِّمَةِ الحيوان المنوي) acrosome هو أحد العناصر الرئيسية للقُدْرَةُ التَّلْقيحِيَّة . إن الجُسَيمُ الطَرَفِيّ هو يَحْلُول lysosome معدّل ، يقع على رأس الحَيَوانِ المَنَوِي يشبه " قطعة مثقب من مادة كيمياوية " مصمّم ليمكن الْحَيَوانِ المَنَوِي من تنقيب (شق) طريقه إلى الخلية البيضية oocyte (الشكل رقم 4 – 9) . يصبح الغشاء البلازمي المغطي غير مستقر ويتمزق أحيانا، ليطلق hyaluronidase (a neuraminidase) ، وإنزيم تفريق التاج . الـ Acrosin ، المتحد مع الغشاء الداخلي المتبقي للجُسَيم الطَرَفِيّ ، قد يلعب دورا في إختراق المنطقة الشفافة النهائي . تحوي الأخيرة مستقبلات نوعية للنوع للغشاء البلازمي. بعد اختراق المنطقة الشفافة ، تندمج المنطقة خلف الجُسَيم الطَرَفِيّ postacrosomal من رأس الْحَيَوانِ المَنَوِي بغشاء الخلية البيضية ، وتندمج نواة الْحَيَوانِ المَنَوِي مع بلاسما البيضة ooplasm . تسبّب هذه العملية إطلاق محتويات الحبيبات القشرية التي تقع في محيط الخلية البيضية oocyte . هذا الارتكاس القشري يؤدّي إلى تبدلات في غشاء الخلية البيضية oocyte والمنطقة الشفافة zona pellucida والتي تمنع دخول أي حَيَوانِ مَنَوِي آخر إلى oocyte .



الشكل 4-9 رأس النطفة

قد يثبط عامل في السائل المنوي عملية الفُدْرَةُ التَّلْقيحِيَّة capacitation ، وبالتالي الحفاظ على الإطلاق الأعظمي من الإنزيم للسماح بإختراق فعّال للإكليل المشع والمنطقة الشفافة اللذان يحيطان بالخلية البيضة . قد تنشّط الكِساءات الخلوية للخلية البيضة oocyte الحيوان المنوي بشكل إضافي ، وبالتالي تسهيل إختراق غشاء الخلية البيضة . التاج غير ضروري لحدوث الإلقاح الطبيعي لأن إزالته ليس له تأثير على معدل أو نوعية الإلقاح خارج الجسم . الوظيفة الرئيسية لهذه الخلايا الحبيبية المحيطة ومصفوفتها الخلوية هي أنها قد تعمل ككتلة دبقة **(كتلة لاصقة a sticky mass)** والتي تساعد على إلتصاق البيضة بسطح المبيض وبمخاطية البوق .

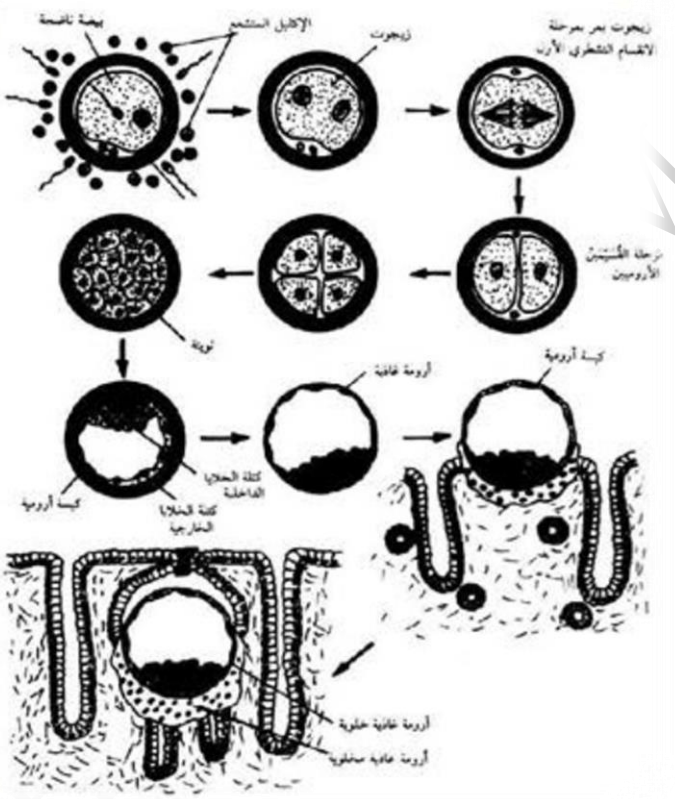
بعد إختراق الخلية البيضية ، تتميع (زوال تكثف) نواة الحيوان المنوي decondenses لتشكل طليعة النواة الذكرية ، والتي تقترب من وفي النهاية تندمج مع طليعة النواة الأنثوية عند الإعْتِرَاس syngamy لتشكل اللاقِحَةُ [ج:"لَوَاقِح] zygote . يعيد الإلقاح عدد الكروموسومات الى الضعف ويقرّر جنس zygote . في الأزواج المصابين بعقم ناتج عن شذوذات شديدة في الحيوان المنوي ، يمكن تحقيق الإخصاب والحمل اللاحق بنجاح بعد حقن حيوان منوي وحيد ، مع أو بدون ذيله، في هيولى الخلية البيضية (راجع الفصل 34) .

B. الكيسة الأرومية ، الجسم التوتي ، الإنشَطّار blastocyst , morula , Cleavage

بعد الإلقاح ، يحدث الإنشَطّار Cleavage . هذا يشمل سلسلة متتالية بسرعة من الإنقسامات التَفَتُّلِية mitotic (الخيطية) والتي تنتج كتلة تشبه التوتة تعرف بالتُوَيْتَة a morula (الجسم التوتي) . تفرز الخلايا الخارجية للتُوَيْتَة سائل ، ويتشكل جوف وحيد

DR HISHAM AL HAMAMI

مملوء بالسائل ، يعرف بجوف الكيسَةُ الأُرَيمِيَّة blastocyst . يمكن تمييز كتلة خلوية داخلية ، تتصل بشكل لامركزي مع طبقة خارجية من الخلايا المسطّحة ، الأخيرة تصبح الأَرومَةُ الغاذِيَة (الأَدِيْمُ الغَاذي) trophoblast. يدعى الجنين في هذه المرحلة من التطور بالكيسَة الأُرَيمِيَّة blastocyst ، وتختفي المنطقة الشفافة zona pellucida في هذا الوقت تقريبا. يمكن أخذ خلية من blastocyst وفحصها لتشخيص العيوب الوراثية دون إلحاق أذى بمحصول الحمل لاحقا .



C. التعشيش Implantation

تصل البيضة الملقحة إلى جوف الرّحم بعد حوالي 3 أيام من الإباضة . تؤثّر الهورمونات على نقل البيضة . يسبّب Estrogen "قفل" توقف أو تأخير مرور البيضة في البوق ، ويعاكس البروجسترون هذا العمل . وللـ Prostaglandins تأثيرات متعددة. يرخي Prostaglandin E برزخ (مضيق) البوق ، بينما ينبه prostaglandin F حركة البوق . ولا يعرف ما إذا لشذوذات نقل البيضة دورا في حدوث العقم ، لكن في الدراسات على الحيوان ، فإن تسريع نقل البيضة يسبّب فشل التعشيش . قد تطلق الظهارة البوقية والجنين cytokines إضافية لتحسين نقل وتطور الجنين وإعطاء إشارة إلى بطانة الرحم على التعشيش الوشيك .

يحدث التطور الأولي للجنين مبدئيا في الجزء الأمبولي من البوق ويليه مرور سريع عبر البرزخ . تستغرق هذه العملية حوالي 3 أيام . عند وصول الجنين الى جوف الرحم ، فإنه يتطور بشكل إضافي لمدة 2 - 3 أيام قبل التعشيش . تطرح المنطقة الشفافة

، وتلتصق الكيسة الأريمية ببطانة الرحم ، و قد تعتمد هذه العملية على التبدلات في خصائص سطح الجنين ، مثل الشحنة الكهربائية وما يحويه من بروتين سكّري . قد تلعب عدة إنزيمات حالة للبروتين proteolytic دورا في تفريق خلايا البطانة الرّحمية وهضم المصفوفة الخلوية .

1. الكيسة الأرومية:

أولياً ، يتكون جدار الكيسة الأرومية المواجه لجوف الرحم من طبقة واحدة من خلايا مسطّحة . أما الجدار المقابل الأكثر سماكة ففيه منطقتان : الأرومة الغاذية والكتلة الخلوية الداخلية (القرص الجنيني) . يتميّز الأخير في اليوم 7.5 إلى وريقة سميكة من الأديم الظاهر "الظهري" البدائي وطبقة تحتية من الأديم الباطن «البطني". تظهر مجموعة من الخلايا الصغيرة بين القرص الجنيني والأرومة الغاذية مع تشكل جوف ضمنها ، والذي يشكل الجوف الأمنيوسي amniotic sac .

تحت تأثير البروجسترون ، تحدث تبدلات ساقِطِيةٌ في بطانة الرحم الحامل . خلايا بطانة الرّحم السَدَوِيّة تكبر وتشكّل خلايا سَاقطية متعدّدة الأضلاع أو مستديرة . النوى تصبح مستديرة وحويصلية ، والهيولى تصبح رائقة ، وأساسية التلوين قليلا، ومحاطة بغشاء شفاف . خلال الحمل ، تتراوح سماكة السَّاقِط من 5 - 10 مليمتر . السَّاقِطُ القاعِدِيّ decidua basalis هو الطبقة السَّاقِطية التي تقع مباشرة تحت مكان التعشيش . تصل ، Integrins ، نوع من البروتينات المسؤولة عن التصاق خلية مع خلية، إلى الذروة في بطانة الرحم في زمن التعشش وقد تلعب دورا هاما . تعمل عوامل نمو إضافية بطريقة تأزرية لتحسين عملية التعشيش . السَّاقِطُ المِحْفَظِيّ decidua capsularis هي الطبقة التي تغطي البيضة النامية وتفصلها عن باقي جوف الرحم . السَّاقِطُ الحَقيقِيّ (السَّاقِطُ الجِدارِيّ) decidua vera (parietalis) هو البطانة الباقية لجوف الرحم (الشكل رقم 4-10) . يزول الفراغ بين السَّاقِطُ المِحْفَظِيّ و السَّاقِطُ الجِدارِيّ بالشهر الرابع بإلتحام الجِدارِيّ والمِحْفَظِيّ .

يدخل السَّاقِطُ القاعِدِيّ في تشكيل الصفيحة القاعدية للمشيمة . تتكون المنطقة الإسفنجية للسَّاقِطُ القاعِدِيّ بشكل رئيسي من شرايين وأوردة متوسّعة . تغزو خلايا الأرومة الغاذية العملاقة السَّاقِطُ القاعِدِيّ على نطاق واسع ، والتي تظهر باكرا في وقت التعشيش . تظهر مستويات ضئيلة من الـ hCG في مصل الأم في هذا الوقت . طبقة Nitabuch هي منطقة من الاستحالة الفيبرينية في مكان التقاء السَّاقِط بالأرومة الغاذية . في الحالات التي يوجد فيها خلل في السَّاقِط ، كما في المشيمة الملتحمة ، تغيب طبقة Nitabuch .

عندما تلامس الكيسة الأرومية الحرّة بطانة الرحم بعد 4 - 6 أيام ، تتمايز الأَرومَةُ الغاذِيَّةُ المَخْلَوِيَّة syncytiotrophoblast [مَخْلَى syncytium (كتلة من الجبلة العديدة النوى)] ، من الأَرومَةُ الغاذِيَةُ الخَلَوِيَّة cytotrophoblast . في حوالي اليوم 9 ، تظهر جَوْبَة [ج: جَوْبات] (بنية تشريحية بشكل جوف صغير) ، فراغات غير منتظمة مليئة بالسائل ، ضمن الأَرومَةُ الغاذِيَّةُ المَخْلَوِيَّة المتسمكة . وهذا يتلوه بوقت قصير ظهور الدمّ الوالدي ضمن الجَوْبات عند تخرب النسيج الوالدي وتآكل جدر الأوعية الشعرية الوالدية .

2. المشيمة Placenta

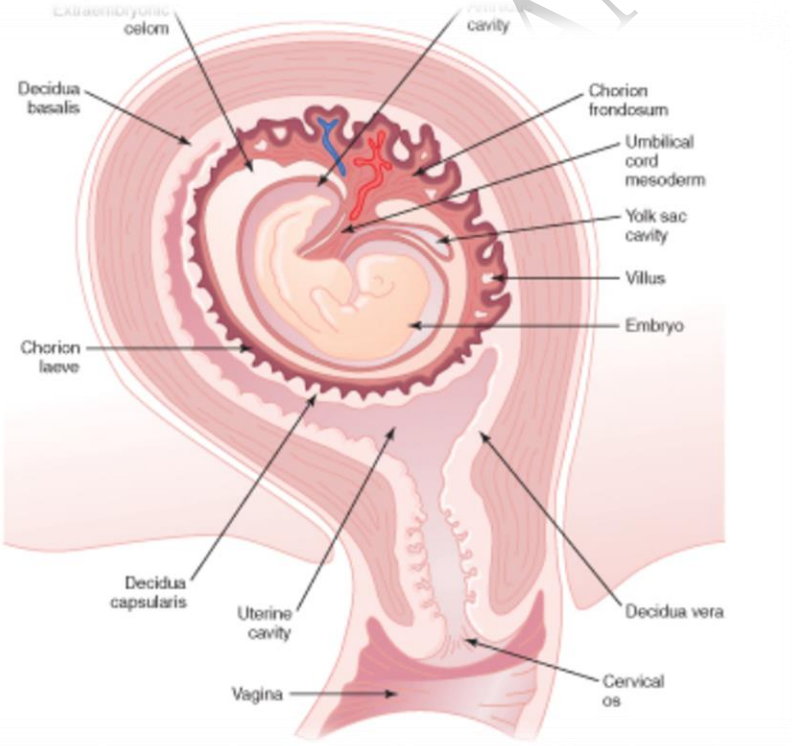
عندما تنغرس الكيسة الأرومية أكثر في عمق بطانة الرحم ، تتفرع حزم strands الأرومة الغازية لتشكل زغابات أولية مصمتة والتي تخترق الجَوْبات (الفجوات) . الزغابات ، التي تميّز لأول مرة حوالي اليوم الثاني عشر بعد الإلقاح ، هي البنيات الرئيسية للمشيمة النهائية . وهي تقع بداية على كامل سطح البيضة ، وتختفي الزغابات لاحقا ماعدا على الجزء المغروس الأكثر عمقاً ، الموقع المشيمي في المستقبل .

تظهر اللُّحْمَةُ المُتَوَسِّطَةُ الجنينية mesenchyme في البداية كخلايا معزولة ضمن جوف الكيسة الأرومية . عندما يبطن الجوف بالكامل بالأَديمُ المُتَوَسِّط ، فهو يعيّن الجَوفُ العامُّ خارج الجنين extraembryonic celom . غشائه ، المَشيماء chorion ، مكوّن من trophoblast و mesenchyme . عندما تغزى الأرومة الغاذية الصلبة بلُبّ من اللُّحْمَةُ المُتَوَسِّطَةُ ، من المفترض أنه مشتقّ من الأرومة الغاذية الخلوية ، فإنه تتشكّل الزغابات الثانوية.

DR.HISHAM ALHAMAMI

تنفتح الجيوب الوريدية الوالدية على بعضها في اليوم 15 بعد الإلقاح . في اليوم السابع عشر ، تصبح كلا من الأوعية الدموية الجنينية والوالدية وظيفية ، ويتشكل دوران مشيمي . يكتمل الدوران الجنيني عندما تتصل الأوعية الدموية الجنينية بالأوعية الدموية المَشيمائِيّة التي تشكّلت من الأَرومَةُ الغاذِيَةُ الخَلَوِيَّة . تكاثر الأَرومَةُ الغاذِيَةُ الخَلَوِيَّة في ذرى الزغابات يشكل أعمدة من الأَرومَةُ الغاذِيَةُ الخَلَوِيَّة والتي تمتّد بشكل تدريجي عبر المَخْلَى المحيطي . تندمج إستطالات الأَرومَةُ الغاذِيَةُ الخَلَوِيَّة من أعمدة الزغابات المتجاورة لتشكل قشرة (صدفة) من الأَرومَةُ الغاذِيَةُ الخَلَوِيَّة ، التي تصل الزغابات بالسَّاقِط (الغِشاءُ السَّاقِط) . باليوم التاسع عشر من التطور، تصبح قشرة الأَرومَةُ الغاذِيَةُ الخَلَوِيَّة سميكة . تحتوي الزغابات على لب مركزي من الأديم المتوسط المَشيمائِيّ ، حيث تتطوّرالأوعية الدموية ، وغطاء خارجي من الأَرومَةُ الغاذِيَةُ المَخْلَوِيَّة أو المَخْلَى .

بحلول الأسبوع الثالث 3 ، تصبح علاقة الكوريون (المَشيماء) بالسَّاقِط واضحة . إنّ الجزء الأكبر من المَشيماء ، مجرّد من الزغابات ، ويعرف بالكوريون الأملس **chorion laeve** [المَشيماءُ المَلْساء (المَشيماءُ الجَرْداء)] . حتى قرب نهاية الشهر الثالث ، تبقى المَشيماءُ المَلْساء منفصلة عن السَّلَى بالجَوفِ العام خارج الجنيني . بعدذلك ، يصبح السَّلَى و المَشيماء على إتصال وثيق . الزغابات المجاورة للساقط القاعدي تكبر وتتفرّع (**الكوريون المزغب** ، المَشيماءُ الشَّعْثاء chorion frondosum) وتأّخذ بشكل تدريجي شكل المشيمة الانتهائية (رقم 4 – 11). وفي الأسبوع 16 - 20 ، تلامس المَشيماءُ المَلْساء وتلتحم مع الساقط الجداري ، وهكذا يغلق أغلب جوف الرحم .



الشكل 4-11 العلاقة بين الكوريون والمشيمة

3. الصَّاء (السَّائِلُ السَلَوِيّ) Aminotic Fluid

في منتصف الحمل تقريبا (الاسبوع 20) ، يصبح الصَّاء (السَّائِلُ السَلَوِيّ) مهم جدا للتطور الرئوي الجنيني . الأخير يتطلّب طريق تنفسي مملوء بالسائل وقدرة الجنين على "التنفّس" في الرحم، وتحريك الصَّاء من وإلى الرئتين . إنّ عدم وجود كمية كافية من الصَّاء الكافي في منتصف الحمل يترافق بنقص تصنع رئوي عند الولادة ، والذي لا يتوافق في أغلب الأحيان مع الحياة .

الصَّاء له أيضا دور واقي للجنين . يملك تأثيرا مضادّا للجرائيم ويمنع نمو البكتيريا الممرضة . أثناء المخاض والولادة ، يواصل الصَّاء العمل كوسط واقي للجنين ، ويساعد على توسّع العنق . الطفل الخديج ، مع رأس هشّ ، قد يستفيد أكثر من الولادة بأغشية سليمة (الولادة داخل الأغشية ، في سَلَى الرَّأس encaul) . إضافة لذلك، قد يعمل الصَّاء كوسيلة اتصال للجنين . قد يشار إلى رحم الأم للنضج والإستعداد الجنيني للولادة من خلال الهورمونات البولية الجنينية المطروحة إلى الصَّاء .

DR.HISHAM AL HAMMAMI