الجهاز التناسلي الذكري Male reproductive system

- يتألف الجهاز التناسلي الذكري من الخصيتين و القنوات التناسلية و الغدد الملحقة و القضيب (الشكل 21-1).
- تمتلك الخصية وظيفة إنتاج النطاف و صماوية تتمثل في افراز
  - التستوستيرون Testosteroneو الذي يلعب دور في عملية الإنطاف و التمايز الجنسي أثناء التطور المضغي و الجنيني و مراقبة إفراز الهرمونات المنبهه للغدة التناسلية
  - يتحول التستوستيرون في بعض أنسجة الجسم (البروستات و خلايا مطرق الشعرة) إلى أحد مستقلباته، Dihydrotestosterone (DHT)، بوساطة أنزيم 5α reductase. يؤثر الديهيدروتستوستيرون على العديد من الأعضاء و أنسجة الجسم في فترة الطفولة و النضج الجنسي (كالعضلات و نمط الشعر و نمو الشعر).
- تقوم القنوات التناسلية و الغدد الملحقة بإنتاج مفرزات، تساهم مع تقلص العضلات الملساء بطرح النطاف إلى الخارج. تزود هذه المفرزات أيضاً النطاف المخزنة في قنوات الجهاز التناسلي الذكري بالمواد الغذائية.

☐ التطور الجنيني للمناسل

- تبدأ المناسل بالتطور بالأسبوع السادس، في حال كانت الصيغة الصبغية للجنين XY+22 ، يمتلك الصبغي Y على جين SRY الذي يشفر عامل انتساخ يدعى testis-determining factor (TDF) الذي بدوره ينشط انتساخ العديد من الجينات و التي بدورها توجه لب المناسل ثنائي الإمكانيات المتشكل في الأسبوع الخامس ليتحول و يتطور كخصية، أما في حال عدم غياب TDF ينشط مسار الإشاري Wnt4 الذي يعد اللاعب الأساسي في توجيه لب المناسل ثنائي الإمكانيات للتطور كمبايض
- يلعب antimüllerian hormone أو مايسمى العامل المثبط لقناة مولر المفرز من خلايا سيرتولي بتثبيط تطور قناة مولر و اختفاءها عند الذكر في الحياة الجنينية ، بالمقابل لا يفرز هذا الهرمون في الجنين الأنثى لذا غيابه مسؤول عن تطور قنوات تناسلية الأنثوية (الشكل 21-2)
- بتأثير التستوستيرون تتحول قناة وولف إلى البربخ و حويصل المنوي و القناة الناقلة بينما DHT فهو مسؤول عن تطور غدة البروستات و القضيب، بغياب التستوستيرون تضمر قناة وولف في الأنثى

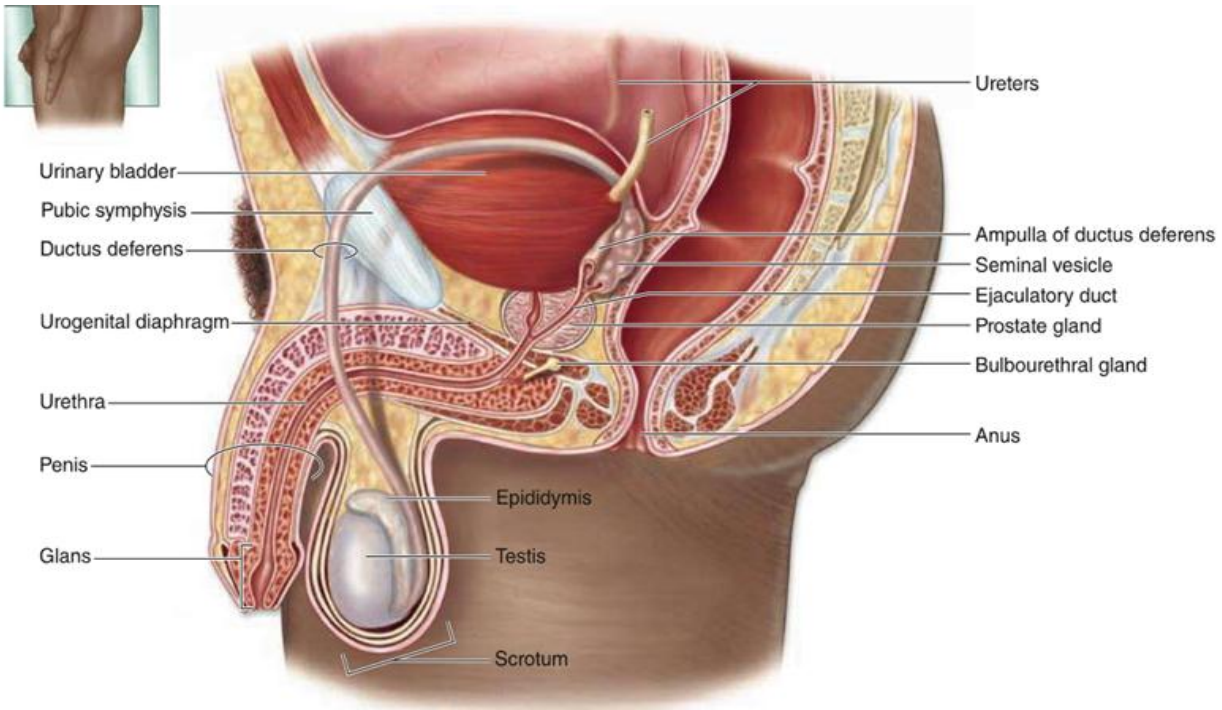
الخصيتان Testis

- تتطور الخصيتين خلف الصفاق أثناء الحياة الجنينية على الجدار الظهري للتجويف البطني، و في الشهر 7 - 6 أثناء التطور الجنيني تهاجر عبر القناة الإربية و أخيراً تتعلق على جانبي الصفن في نهايات الحبل المنوي.
- يترافق مع هجرة الخصيتن من التجويف البطني خصية كيس مصلي يدعى **الغلالة الغمدية** Tunica vaginalis (الشكل 21-3) تنشأ من الصفاق (البريتوان).

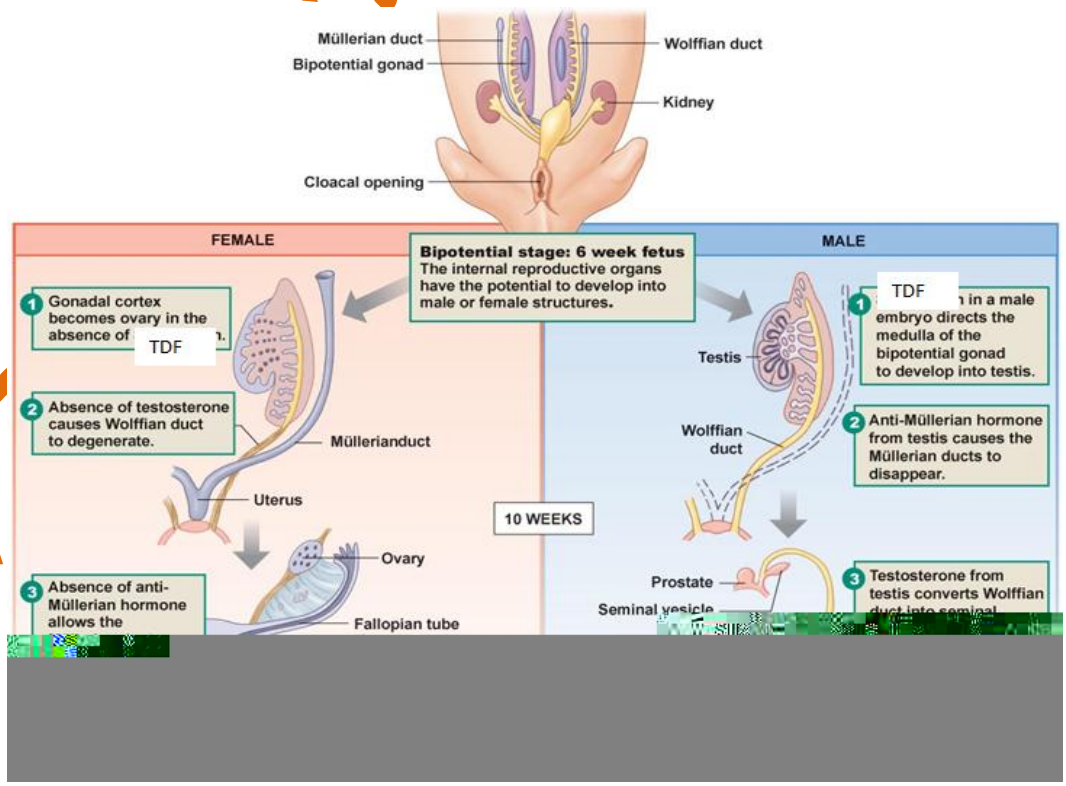
☐ الطبقات المغلفة للخصية

تحاط الخصية بالعديد من طبقات التي تختلف في مكوناتها النسيجية و الوظيفية و هي من الخارج الى الداخل

a. **جلد رقيق مشعر** فيه غدد عرقية و زهمية
b. **العضلة السلخية** Dartos muscleعضلات ملساء توجد في الأجزاء العميقة من الطبقة الأدمية الشبكية، تلعب دور أساسي في تنظيم الحراري للخصية في تقريب و تبعيد الخصية من الجسم، و هي مسؤولة عن ظهور تجاعيد على جلد الصفن
c. **طبقة الصفاق العميقة** مكونة من نسيج ضام كثيف غير منتظم (الشكل 21-3)



الشكل (21 – 1) الجهاز التناسلي الذكري. رسم تخطيطي يوضح أماكن و إرتباط الخصيتين و البربخ و الغدد و القناة الناقلة للنطاف التي تسير من الصفن إلى الإحليل. تتوضع القناة الناقلة للنطاف على طول الجانب الأمامي و العلوي للمثانة نتيجة نزول الخصيتين في الصفن من التجويف البطني خلال المرحلة الجنينية.



الشكل (21–2) يوضح تطور المناسل الذكرية و الأنثوية جنينياً و دور التستوستيرون و العامل المثبط للمولر في تطورها

d. طبقة عضلية هيكيلية تعمل بشكل للإرادي تدعى **العضلة المشمرة** Cremaster muscle تنزل من الحبل المنوي و تحيط بالخصية، إضافة لذلك تشير دراسات حديثة أنها تحتوي كميات كبيرة من ألياف عضلية ملساء ناتجة عن تمايز عابر للعضلات الملساء الوعائية، تلعب هذه طبقة العضلية دور في تحريك الخصى بعيداً أو قريباً من الجسم على التوالي، مما يسمح بسيطرة أكثر على حرارة الخصيتين.

e. **الغلالة الغمدية** tunica vaginalis

تنشأ من الصفاق (البريتوان). و مكونة من طبقة جدارية خارجية تبطن الصفن مكونة من نسيج ضام و ظهارة متوسطية و طبقة حشوية داخلية مكونة ايضاً من نسيج ضام و ظهارة متوسطية ، يوجد بين الطبقتين فراغ مصلي فيه سائل للإنزلاق و سهولة حركة الخصية ضمن الصفن (الشكل 21-3)

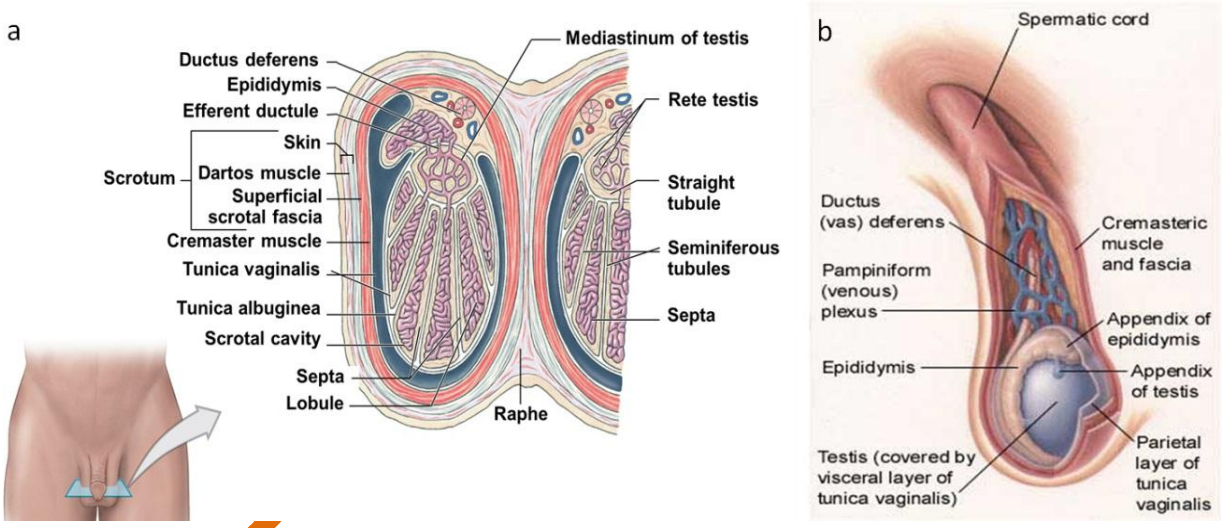
f. **الغلالة البيضاء** Tunica albuginea

i. محفظة سميكة تحيط بكامل الخصية

ii. مكونة من جزء سميك يحتوي على نسيج ضام كثيف غير منتظم و طبقة وعائية رقيقة جداً tunica vasculosaمكونة من نسيج ضام رخو.

iii. تزداد سماكة الغلالة على السطح الخلفي لتشكل منصف الخصية Testis mediastinum.

iv. ينشأ منها حواجز ليفية تخترق الخصية و تقسمها إلى فصيصات



الشكل (21-3) a- الطبقات المحيطة بالخصية بما فيها الغلالة الغمدية المكونة من طبقتين جدارية و حشوية بينهما فراغ يسهل حركة الخصتين ضمن الصفن و الغلالة البيضاء التي تقسم الخصية لفصيصات غير كاملة التفصص. **b-** يوضح مكونات الحبل المنوي من الضفيرية المحلاقية و العضلة المشمرة و طبقتي الغلالة الغمدية

☐ **آلية التنظيم الحراري للخصية**

تحافظ الخصية على حرارة 34 في كيس الصفن بآليات عديدة

- كل شريان خصوي محاط بـ **ضَّفيرَةُ مِحْلاَقِيَّة وريدية** Pampiniform venous plexus فيها دم بارد قادم من الخصية مسبباً خفض حرارة الدم الشرياني الداخل بآلية تبادل الحرارة المعاكسة للتيار
- تبخر العرق من الصفن يساهم أيضاً في فقدان الحرارة
- إسترخاء أو تقلص العضلة السلخية Dartos muscle للصفن و العضلات المشمرة Cremaster muscle للحبال المنوية يحرك الخصى بعيداً أو قريباً من الجسم على التوالي، مما يسمح بسيطرة أكثر على حرارة الخصيتين.

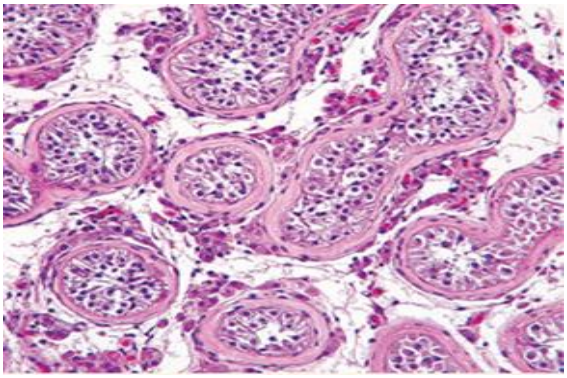
التطبيق الطبي

1-فشل نزول الخصيتين إلى الصفن أو ما يدعى ***اختفاء الخصية*** *Cryptorchidism و بقاءها بدرجة 37 م يؤدي إلى سماكة في الغشاء القاعدي و تحوله الى غشاء زجاجي سميك وخلو النبيبات الناقلة للمني من الخلايا الإنقسامية أو النطاف أو طلائع النطاف نتيجة انعدام الإنطاف (الشكل 21-4)*

2- في بعض الحالات ، تتم عملية الإنطاف بشكل طبيعي إذا تم تحرير الخصية جراحياً إلى الصفن. لهذا السبب، من الضروري فحص حديثي الولادة لمعرفة فيما إذا كانت الخصيتين موجودتان في الصفن أم لا .

3-- على الرغم من أن درجة حرارة التجويف البطني تثبط تكاثر الخلايا المنتشة إلا أنها لا تؤثر على تصنيع التستوستيرون. لذا فإن الذكور المختفية خصاهم يمكن أن يكونوا عقيمين إلا أنه تتطور لديهم الصفات الجنسية الثانوية.

4- تؤدي بعض أنواع الأدوية و سوء التغذية و الإدمان على الكحول إلى تغيرات في خلايا بذرة النطفة المترافق مع إنخفاض في إنتاج الحيوانات المنوية. كما 5- تسبب أشعة X السامة موت خلايا المولدة للنطاف و بالتالي العقم.



الشكل 21- 4 يوضح بنية خصية لشخص بالغ لم تنزل خصيته الى الصفن، لاحظ سماكة الغشاء القاعدي و تحوله الى غشاء زجاجي و خلو النبيبات من النطاف أو المراحل الإنقسامية، بالرغم من ذلك لاحظ وجود خلايا لايديغ بين النبيبات و التي لا تتأثر بحرارة تجويف البطن و تفرز التستوستيرون

☐ فصيصات الخصية Testicular lobules.

- تحتوي الخصية على 250 حيز هرمي تدعى الفصيصات ناتجة عن الحواجز الليفية التي ترسلها الغلالة البيضاء الى داخل الخصية،نظراً لكون الحواجز غير كاملة فغالباً ما توجد إتصالات بين فصيصة.
- يحتوي كل فصيص على 1 – 4 **نبيبات ناقلة للمني** Seminiferous tubules مجوفة و ملتفة بشدة محاطة بنسيج ضام رخو يدعى النسيج الخلالي غني بالأوعية الدموية و اللمفاوية و الأعصاب و **خلايا صماء خلالية** Interstitial cells تعرف **بخلايا لايديغ** Leydig cells مفرزة للتستوستيرون.

النُّبيباتُ النَّاقِلَةُ للمَنْيّ Seminiferous tubules

- يبلغ طول كل نبيب منوي حوالي30-70 سم و بقطر 150-250 ميكرون
- يوجد في كلا الخصيتين مايقارب 1000 نبيب ناقل للمني و يقدر طولها بحوالي 0.5- 1 كم
- يمثل كل نبيب عروة ملتفة ترتبط بالشبكة الخصوية بقطعة قصيرة ضيقة تعرف **بالنبيب المستقيم** Straight tubules.
- **الشبكة الخصوية** Rete testis هي قنوات متفاغرة مبطنة بخلايا ظهارية مغموسة في منصف الخصية (الشكل 21-7). يصل بين الشبكة الخصوية و الجزء الرأسي للبربخ Epididymis 10 – 20 **قنية صادرة** Ductuli efferentes .
- تبطن النبيبات الناقلة للمني بظهارة مطبقة تدعى **ظهارة إنتاشية أو منوية** Germinal or Seminiferous epithelium (الشكل 21-7)
- تستند الظهارة على غشاء قاعدي محاط بصفيحة خاصة tunica (lamina) propria خالية من الأروماتات الليفية و مكونة من ليفات كولاجينية و عدة طبقات (حوالي 5 طبقات) من خلايا مسطحة تدعى **خلايا شبه عضلية** Myoid cells (الشكل 21-8و9) تشبه الخلايا العضلية الملساء و تتميز بمايلي

a. احتواءها على خيوط الأكتين و الميوزين

b. امتلاكها لصفيحة خارجية و انتاجها للكولاجين،
c. تحتوي على مستقبلات الأوكسيتوسين و تتقلص تحت تأثيره

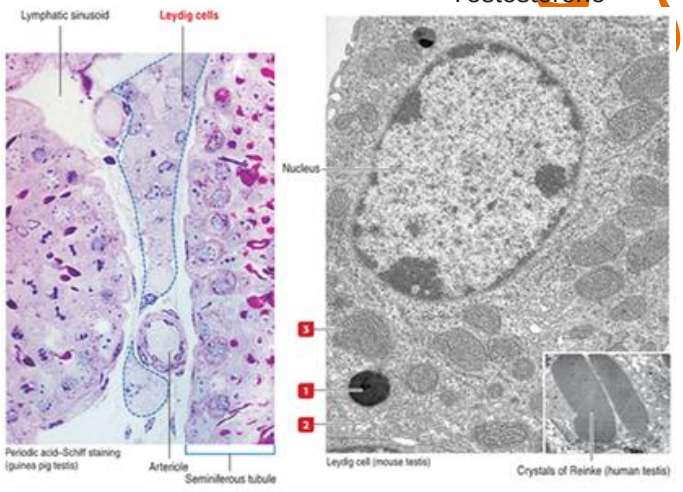
- اثناء التقدم بالعمر تزداد سماكة الصفيحة الخاصة و تزداد كمية الكولاجين و ينخفض حجم النبيبات و ينخفض أعداد الخلايا الخلالية و تقل الرغبة الجنسية

☐ **النسيج الخلالي** Interstitial tissue

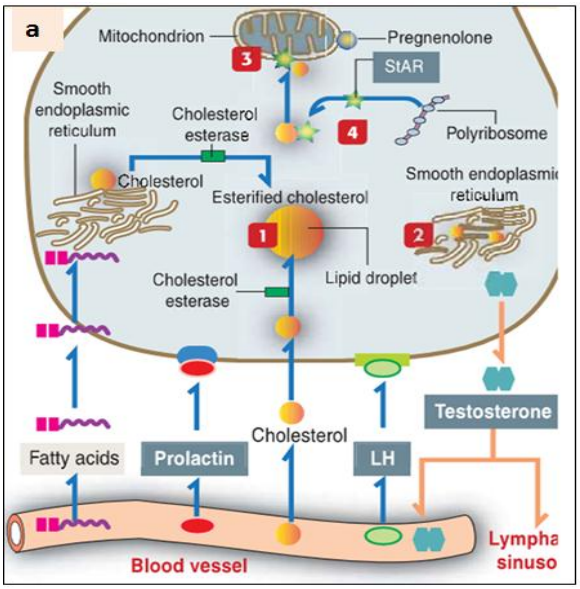
- يوجد بين النبيبات الناقلة للمني و يمتلأ المسافات الموجودة بينها بنسيج ضام يحتوي على خلايا بدينة و بلاعم و أعصاب و أوعية لمفاوية و دموية ويتضمن
  - شعيرات دموية مثقبة.
  - **خلايا خلالية أو خلايا لايدنغ** Interstitial or Leydig, cells

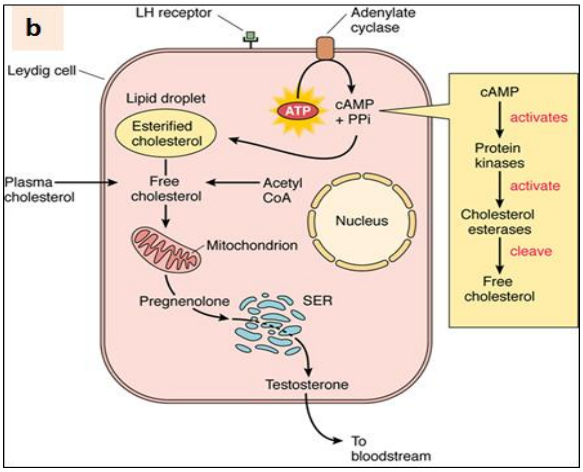
a. خلايا دائرية أو مضلعة فيها نوى مركزية و هيولى آيوزينية
b. غنيةً بمتقدرات ذات أعراف نبيبية (معالجة الكوليستيرول) و شبكة هيولية ناعمة\ملساء (تملك الأنزيمات الضروية لتصنيع الإستيروئيدات على وريقتها الخارجية) و الكثير من قطيرات شحمية تحتوي على استرات الكوليسترول (الشكل 21-5). و هي الصفات النموذجية للخلايا المفرزة للإستروئيدات، مع التقدم بالعمر تكثر فيها حبيبات الليبوفوشين
c. بالمجهر الإلكتروني تظهر بنى هيولية عصوية بلورية تدعى بلورات رينكا crystals of Reinke و هي مشتملات/متضمنات بروتينية تكثر مع التقدم بالعمر
d. تفرز التستوستيرون Testosterone في مرحلة النضج الجنسي عندما يبدأ الوطاء بإنتاج الهرمون المحرر للهرمون المنبه للغدد التناسلية (غونادوتروبين). تشرف هرمونات النخامية و عوامل أخرى على تنظيم تصنيعه ، مايلي بعض اللاعبين الأساسيين في افرازه

i. هرمون البرولاكتين الذي يحفز من خلال مستقبلاته على خلايا لايديغ تعبير مستقبلات هرمون LH النخامي على سطح خلايا لايديغ
ii. هرمون LH يرتبط بمستقبلاته على خلايا لايدغ و ينشط أنزيم cholesterol esterases الذي يحرر الكولستيرول من استرات الكولستيرول في قطيرات الشحم (عن طريق السبيل الإشاري cAMP الموضحة في الشكل 21 – 6
iii. يلعب steroidogenic acute regulatory protein (STAR)دور في نقل الكولستيرول الحر عبر الغشاء الخارجي للمتقدرات إلى داخلها و أي خلل أو ظفرة في هذا البروتين يؤدي الى فشل في افراز التستوستيرون
iv. تساهم أنزيمات موجودة في المتقدرات و الشبكة الملساء في افراز التستوستيرون، شبيه بالآلية التي تتم في خلايا قشرة الكظر. يتمثل دور المتقدرات في تحويل الكولستيرول الى Pregnenolone و الذي بدوره ينتقل الى الشبكة الهيولية الناعمة كي يتحول الى Testosterone



الشكل 21– 5 يوضح صورة مجهرية بالمجهر الضوئي تظهر خلايا لايديغ في النسيج الخلالي المكون من نسيج ضام رخو فيه أوعية دموية و لمفاوية بين النبيبات الناقلة للمني. على اليمين صورة بالمجهر الإلكتروني تظهر متقدرات نبيبة (1) و قطيرات شحمية (2) و شبكة هيولية ناعمة (3) الصورة المدرجة في يمين الشكل تظهر متضمنات/مشتملات بروتينة تدعى بلورات رانكا





الشكل 21– 6 a- يوضح آلية تصنيع التستوستيرون بتحفيز من هرمونات الغدة النخامية و التنسيق و تشاطر العمل بين المتقدرات و الشبكة الهيولية الملساء **b**- المسار الإشاري لآلية عمل هرمون LH و دور كل من المتقدرات و الشبكة الهيولية

e. أثناء المرحلة الجنينية يحفز غونادوتروبين المشيمي Placenta GnRH الخلايا الخلالية لتصنيع التستوستيرون اللازم لتطور القنوات و الأجزاء الأخرى من الجهاز التناسلي الذكري.

f. تبقى الخلايا الخلالية الجنينية نشيطة للغاية بين الشهر الثالث و الرابع من الحمل ثم تضمر و تصبح خلايا ساكنة تشبه الأورمات الليفية حتى البلوغ عندها تقوم بتصنيع التستوستيرون إستجابة للغونادوتروبين النخامي.

g. تفرز خلايا لايديغ insulin-like protein 3 (INSL3) الذي يحفز نزول الخصى الى الصفن في الحياة الجنينية و له دور أساسي في حماية خلايا بذرة النظفة من الموت بالإستماتة بعد البلوغ ، وسريرياً تستخدم مستويات هذا البروتين في الدم في معرفة معامل مقدرة خلايا لايديغ الإستيروئيدية

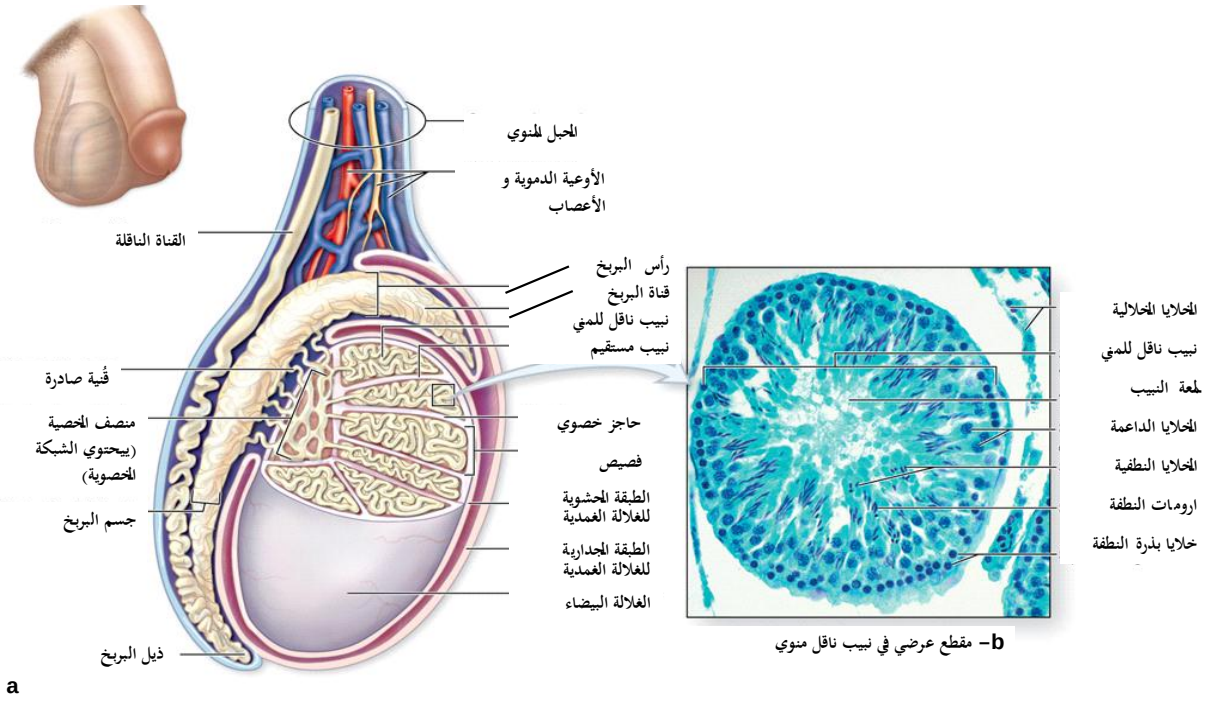
h. حديثاً تشير العديد من الدراسات أن خلايا لايديغ تفرز الأوكسيتوسين و الذي يؤثر موضعياً على الخلايا شبه العضلية المحيطية بالنبيبات الناقلة للمني و الذي يساهم في حركة النطاف الى الشبكة الخصوية

- تسبب أورام الخلايا الخلالية البلوغ المبكر و كذلك تؤدي الطفرات المنشطة لتعبير مستقبلات LH على سطح خلايا لايديغ الى البلوغ المبكر في الأطفال
- مع التقدم بالعمر تنخفض كمية النسيج الخلالي و تبدأ تظهر خلايا شحمية فيه بالمقابل تنخفض أعداد خلايا لايديغ و تزداد سماكة الصفيحة الخاصة المحيطية بالنبيبات الناقلة للمني مترافقاً مع انخفاض حجم و قطر النبيبات و كما تزداد كميات الكولاجين في النسيج الخلالي، جميع ما سبق من التغيرات تؤدي الى انخفاض النشاط الجنسي عند الذكر

☐ المكونات الخلوية للنبيبات الناقلة للمني

تحتوي النبيبات الناقلة للمني على نوعين من الخلايا:

- **خلايا داعمة أو سيرتولي** Supporting cells / Sertoli أو **خَلاَيا مُعَلِّقَة** sustentacular cells تقدم الحماية و الدعم الغذائي لخلايا بذرة النظفة و الخلايا النطفية و طلائع النطاف
- **الخلايا المولدة للنطاف** Spermatogenic cells (الشكل 21–7 و 9) أربع إلى ثماني طبقات متحدة المركز من الخلايا. يتم إنتاج النطاف من خلال عمليتين: 1– **الإنطاف** Spermatogenesis (تولد الخلايا النطفية) و تشمل الإنقسام الفتيلي و المنصف



لشكل (21 – 7) الخصى و النبيبات الناقلة للمني. البنية التشريحية للخصى (**a**) رسم تخطيطي يُظهر مقطع سهمي جزئي في الخصية. (**b**) صورة مجهرية تبين مقطع عرضي في نبيب منوي واحد. تكبير 250. هيماتوكلسين و الأخضر الفاتح.

للخلايا 2- **تكّون النطاف** Spermiogenesis و تشمل التمايز النهائي للخلايا المنتشة أحادية الصيغة الصبغية.

خلايا سيرتولي Stertoli cell

- يعود تسميتها الى العالم إنريكو سيرتولي Enrico Stertoli (1842- 1910) الذي أظهر أهميتها الوظيفية في الخصية.
- إسطوانية أو هرمية الشكل تخرج منها العديد الإستطالات الجانبية تحيط بالخلايا المولدة للنطاف حيث تعمل كخلايا داعمة أو خلايا حاضنة.
- تستند على صفيحة قاعدية و تمتد نهايتها لتبرز في لمعة النبيبات.
- يصعب تمييز حدود خلايا سيرتولي بالمجهر الضوئي لكثرة الإستطالات الجانبية المحيطة بالخلايا المولدة للنطاف (الشكل 21-8).
- تتشابك الإستطالات الجانبية لخلايا سيرتولي المجاورة حيث تغلف مجموعة كبيرة من الخلايا المولدة للنطاف بين استطالاتها و يقدر أن كل خلية سيرتولي واحدة تقدم الدعم لـ 30-50 خلية منتشة في مراحل تطورية مختلفة.
- غشاء الخلية في النهاية القمية شديد الإلتفاف مشكلاً استطالات شبه اصبعية تنغمس بينها طلائع النطاف
- بالمجهر الإلكتروني تبدو خلايا سيرتولي غزيرة بالشبكة الملساء و بعض من الشبكة الخشنة و أجهزة غولجي المتطورة جداً مع العديد المتقدرات و الجسيمات الحالة و العديد من حويصلات الإدخال الخلوي و الجسيمات البلعمية ناتجة عن التهام الأجسام المتبقية. تحتوي على مشتملات شبه بلورية تدعى ***crystalloids of Charcot-Böttcher*** مكونة من حزم كثيفة من الخيوط و ماتزال وظيفتها و أهميتها غير معروفة (الشكل 21-8)
- تمتلك العديد من صفات الخلايا البلعمية و الداعمة و المفرزة للبروتينات
- تبدو النواة متطاولة و مثلثية فيها العديد من التجعدات و القليل من الكروماتين المغاير و نوية كبيرة و واضحة

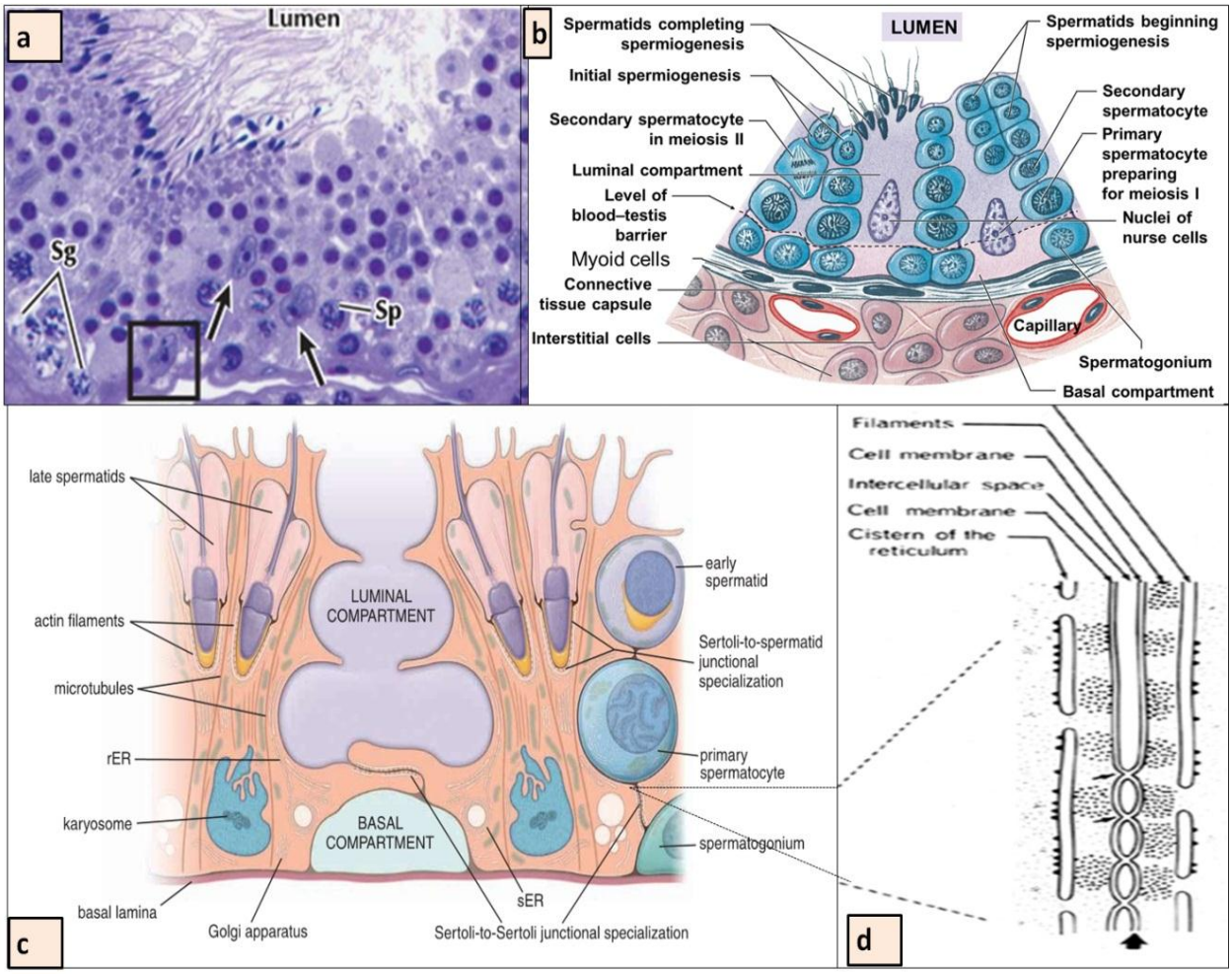
(الشكل 21-8)، توجد خيوط الفمنتين المتوسطية حول النواة على شكل غمد من ليفات

- لا تبدي أي نشاط انقسامي بعد البلوغ
- تمتلك مستقبلات FSH على سطحها و مستقبلات داخل خلوية للأندروجينات
- ترتبط السطوح الجانبية لخلايا سيرتولي المتجاورة Sertoli-to-Sertoli junction ببعضها بإرتباطات محكمة/سادة فريدة من نوعها في الثلث القاعدي مكونة من أكثر 50 نقطة التحام متوازية، خيوط الأكتين موجودة تحت الغشاء مباشرة تصطف موازية لهذه الارتباطات لدعم و تقوية هذه الإرتباطات، إضافة لذلك تتوضع أيضاً صهاريج الشبكة الهيولية الملساء المسطحة موازية لغشاء الخلية في مناطق الإرتباطات السادة (الشكل 21-8)
- تشكل الإرتباطات التخصصية بين خلايا سيرتولي Sertoli-to-Sertoli junction **الحاجز الخصيوي الدموي** Blood – testis barrier في ظهارة النبيبات الناقلة للمني

a. يُعد من أكثر الحواجز النسيجية الدموية متانةً في الثديات. و يتكون مما يلي (الشكل 21-8)
   i. الخلايا البطانية و الصفيحة القاعدية التي تستند عليها
   ii. مكونات النسيج الضام و الخلايا شبه العضلية
   iii. خلايا بذرة النطفة الصفيحة القاعدية التي تستند عليها
   iv. خلايا سيرتولي و الإرتباطات السادة التي تشكل خطوط التحام بين استطالاتها
b. حاجز فيزيائي يمنع الهجمات المناعية الذاتية ضد الخلايا النطفية و التي تظهر لأول مرة بعد فترة طويلة من نضج الجهاز المناعي بعد تشكل جهاز التحمل المناعي الذاتي المركزي.
c. يقسم هذا الحاجز ظهارة النبيبات الناقلة للمني الى
   i. **حيز قاعدي** Basal compartment يمتد من أسفل الإرتباطات السادة إلى الصفيحة القاعدية التي تتواصل مع النسيج الخلالي الوعائي الذي يحتوي على لمفاويات و خلايا مقدمة للمستضدات. تتوضع خلايا بذرة النطفة A و B و الخلايا النطفية الأولية الجديدة التي لم تدخل في الانقسام المنصف في هذا الحيز أسفل الإرتباطات
   ii. **الحيز مجاور اللمعي** Adluminal compartment يمتد من أعلى الإرتباطات السادة إلى لمعة النبيب الناقل للمني. يتوضع في هذا الحيز الخلايا النطفية الأولية التي دخلت في الإنقسام المنصف الأول و الخلايا النطفية الثانوية و الطلائع النطفية و يعمل على عزلها من الجهاز المناعي

آلية الانتقال خلايا عبر الحاجز الدموي الخصوي

- قبل دخول الخلايا النطفية الأولية الإنقسام المنصف، تقوم بتمزيق مؤقت للجزيئات الإلتصاقية المكونة من أكثر من 50 نقطة التحام وتنتقل من الحيز القاعدي إلى الحيز مجاور اللمعي دون حدوث خلل في الحاجز الدموي الخصوي..
- تتحول الخلايا بعد عبور الحاجز الى خلايا نطفية أولية، و تبني إرتباطات جديدة مؤقتة في حيزها الجديد حيث تتشكل معقدات إلتصاقية في أغشيتها مع خلايا سيرتولي
- تتشكل العديد من البروتينات الجديدة أثناء الانقسام المنصف و التي تتعرف عليها خلايا الجهاز المناعي كمستضدات، لذا يشكل الحاجز الخصوي مانع ضد هجمات الخلايا المناعية
- كلما انتقلت الخلايا من مرحلة الى أخرى تفكك التصاقات القديمة و تبني التصاقات جديدة حتى تصل إلى مرحلة طلائع النطاف حيث تتوضع ضمن



الشكل 21–8 خلايا سيرتولي a– يوجد داخل ظهارة النبيب الناقل للمني خلايا إسطوانية داعمة تدعى خلايا سيرتولي (أسهم) تحتوي على نوى بيضاوية و نويات واضحة و تغلف باستطالاتها مراحل مختلفة من الخلايا المولدة للنطاف **b**– يوضح مكونات الحاجز الدموي الخصوي الذي يفصل بين الدم الخلايا النطفية و النطاف وحدود الحيز القاعدي و المحاور اللمعي **c**– يوضح إرتباطات سادة متخصصة على شكل خطوط التحام متوازية مكونة من أكثر 50 نقطة التحام بين خلايا سيرتولي المتجاورة في الحيز القاعدي و بين خلايا سيرتولي و طلائع النطاف في الحيز مجاور اللمعي **d** – يوضح مكونات الإرتباطات السادة، بالإضافة لنقاط الإلتحام الغشائية تتوضع خيوط الأكتين تحت الغشاء مباشرة موازة لنقاط لإلتحام ، كما تتوضع صهاريج مسطحة من الشبكة الهيالية الملساء بشكل موازي لنقاط الإلتحام ايضاً هذا الانتظام للارتبطات السادة و الأكتين و الشبكة الهيولية فريد من نوعه في الجسم

- إنغمادات عميقة في الأغشية القمية لخلايا سيرتولي و تتشكل ارتباطات تخصصية Sertoli-to spermatid junction فوق الحاجز الدموي الخصوي.
- حركة الخلايا المولدة للنطاف بين الخلايا الداعمة مع المحافظة على الإرتباطات السادة بين جميع الخلايا عملية مثيرة الإنتباه عند التذكر بأن الخلايا المنتشة تبقى مرتبطة بجسور بين خلوية.
- مع تطور السوط في طليعة النطفة تبدو كخصل تمتد من النهايات القمية لخلايا سيرتولي.
- تتواصل أيضاً خلايا سيرتولي ببعضها بإرتباطات فضوية تؤمن الإرتباط الشاردي و تنظيم التغيرات المؤقتة في الإرتباطات السادة و تنسيق دورة حياة خلايا ظهارة النبيبات الناقلة للمني و ترتبط بالصفيحة القاعدية بديسموزومات نصفية.

وظائف خلايا سيرتولي:

تقوم خلايا سيرتولي بالعديد من الوظائف النوعية في ظهارة النبيبات الناقلة للمني

1- تشكيل الحاجز الدموي الخصوي: لحماية و دعم الخلايا المولدة للنطاف: يفصل الحاجز الدموي الخصوي خلايا بذرة النطفة عن الخلايا النطفية و طلائع النطاف و النطاف عن البروتينات البلازمية تعتمد خلايا بذرة النطفة على خلايا سيرتولي للانقسام و الإنتقال الى اللمعة المليئة بالمواد الإستقلابية لذا تقدم خلايا سيرتولي الحماية لخلايا بذرة النطفة من المكونات المناعية في البلازما

2- التغذية تقدم خلايا سيرتولي المواد الإستقلابية و العوامل البلازمية الضرورية لنموها و تمايزها.

3- إفراز خارجي: تفرز خلايا سيرتولي باستمرار سائل فيه مواد غذائية في النبيبات الناقلة للمني ينقل النطاف باتجاه القنوات التناسلية و تقوم بإفراز **بروتين رابط للأندروجين** Androgen Binding Protein (ABP) و الذي يساهم في جعل مستويات هرمون التستوستيرون مركزة موضعياً في النبيبات الناقلة للمني لضرورة تكّون (تمايز) النطاف

4- افراز صماوي يتمثل الإفراز الصماوي

- هرمون الإستراديول الستيروئيدي عن طريق تحويل التستوستيرون الى استراديول و الذي يعتقد أن يثبط عملية الإنطاف و تكون النطاف
- بروتين سكري ذو وزن جزئي 39 كليودالتون يدعى **إنهيبين** Inhibin الذي يعتبر جزء من عروة التغذية الراجعة في الغدة النخامية حيث يثبط تصنيع و تحرير FSH في النخامى الغدية.
- تفرز بروتين أكتيفن activin الذي يعمل على تحفيز تصنيع و تحرير FSH في النخامى الغدية و بذلك فهو يعاكس عمل inhibin
- تفرز خلايا سيرتولي في الجنين بروتين سكري يدعى **المادة المثبطة للمولرين** Mullerian-Inhibiting Substance (MIS) يعمل على تراجع و ضمور قنوات مولر (قناة الكلية المتوسطة الجنينية) و بدون هذا المادة تبقى قناة مولر و تصبح جزءاً من الجهاز التناسلي الأنثوي.
- تفرز البروتين الناقل للحديد ترانسفيرين.الخصوي testicular transferrin, والذي يعمل على نقل الحديد من بلازما الدم، و البروتين الناقل للنحاس ceruloplasmin و تفرز أيضاً plasminogen activator الذي يحول مولد البلازمين الى بلازمين

5-البلعمة: أثناء تكّون النطاف تنسلخ الهيولى الزائدة من طلائع النطاف كأجسام متبقية و يتم بلعمتها و هضمها بالجسيمات الحالة في خلايا سيرتولي. لا تعود أي بروتينات من النطفة إلى الحاجز الدموي الخصوي.

التطبيق الطبي

ينتج عن تكون النطاف بروتينات نطفية نوعية. بما أن النضج الجنسي يحدث بعد فترة طويلة من تطور الكفاءة المناعية لذا فإن النطاف المتمايزة يمكن التعرف عليها كجسم غريب يحفز رد فعل مناعي و تضرر الخلايا المنتشة. ينظم الحاجز الدموي الخصوي مع العديد من الآليات المختلفة تشكيل بيئة مناعية تحملية موضعية لمنع التفاعلات بين النطاف المتطورة و الجهاز المناعي من خلال منع عبور الغلوبلينات المناعية إلى النبيبات المنوية، و هو مسؤول عن ضعف الخصوبة في الذكور الذين تحتوي مصولهم الدموية مستويات عالية من أضداد ضد مستضدات النطفة

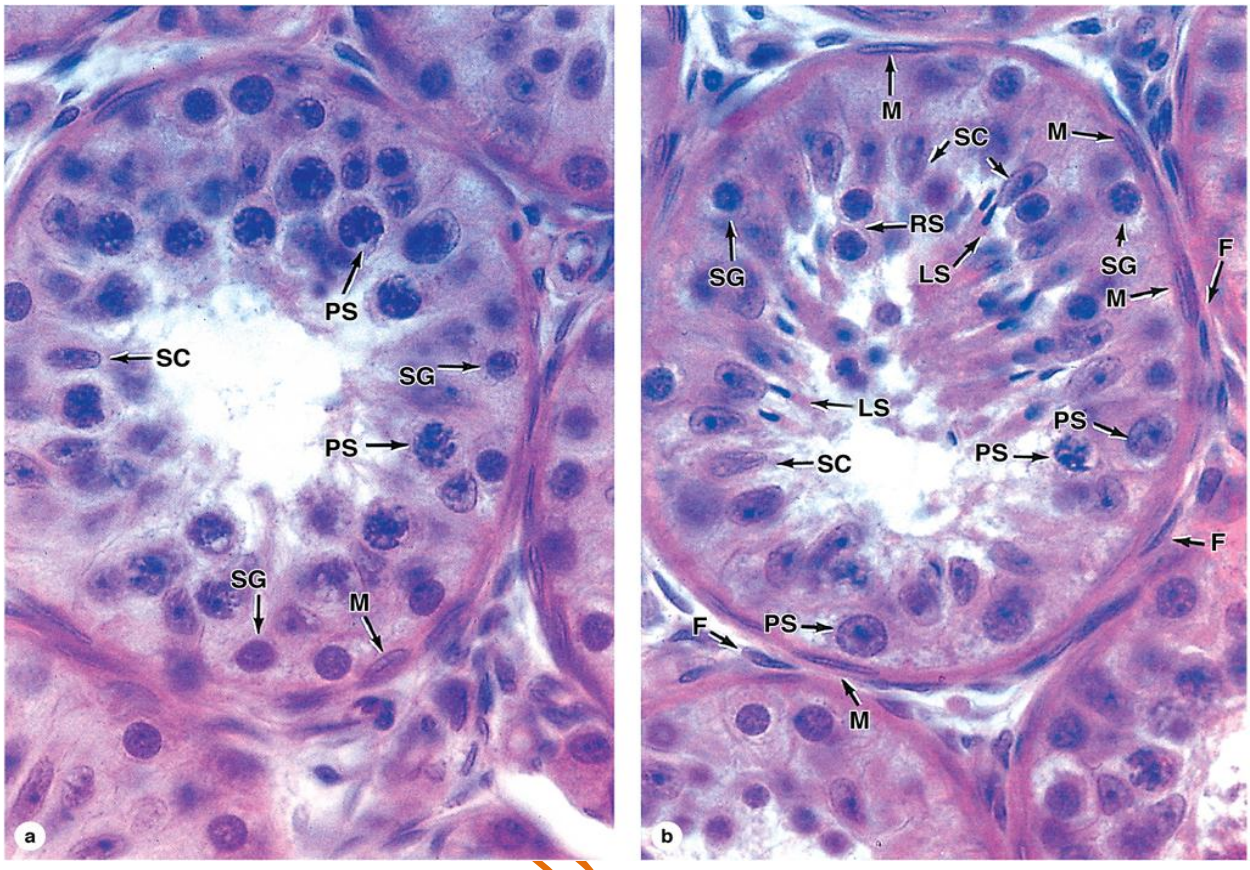
☐ الإنطاف Spermatogenesis

- تبدأ عملية الإنطاف بعد البلوغ بتكاثر الخلايا الجذعية و سلائفها و التي تسمى **بذرة النطفة** Spermatogonium، وهي خلايا دائرية صغيرة نسبياً قطرها 12 ميكرون. تتوضع في الجزء القاعدي بالقرب من الغشاء القاعدي للظهارة و تحاط باستطالات خلايا

سيرتولي (الشكل 21-8 و9). تشكل هذه الخلايا عش قاعدي في ظهارة النبيب الناقل للمني

- يمكن تمييز مراحل مختلفة من تطور بذرات النطفة من خلال الخواص الشكلية و التلوينية لنواها.

1. **بذرة النطفة الداكنة نمط** Type A dark (Ad) spermatogonia
   - خلايا جذعية ذات نوى بيضاوية محبة للأساس داكنة تحتوي الكثير من الكروماتين المغاير الحبيبي
     - تنقسم على فترات زمنية متقطعة و تعطي
       - إما خلايا تعمل كخلايا جذعية احتياطية
       - أو خلايا تستمر بالتكاثر و تعطي خلايا سليفة
2. **بذرة النطفة الشاحبة نمط** Type A pale (Ap) (spermatogonia
   - خلايا سليفة ناتجة عن الخلايا الجذعية الداكنة
   - ذات نوى بيضاوية شاحبة تحتوي كروماتين حقيقي ناعم
   - خلايا ملتزمة بالتمايز لخلايا نطفية
   - تخضع لدورات انقسامية فتيلية/خيطية عديدة
   - تبقى الخلايا الناتجة عن الإنقسامات متصلة ببعضها بجسور هيولية (لا تنفصل هيولى الخلايا) و تشكل تجمع خلوي يدعى مخلوية syncytium تشبه سلسلة من اللؤلؤ و تبقى كذلك في جميع مراحل تطورها حتى تصل الى لمعة النبيب
3. **خلايا بذرة النطفة نمط** Type B) B Spermatogonia) (الشكل 21-10)
   - ناتجة عن الخلايا نمط A
   - تتميز بنوى كروية تحتوي على تجمعات كثيفة و داكنة من الكروماتين تتوضع على محيط السطح الداخلي للغلاف النووي و حول النوية أيضاً
   - تخضع للعديد من الدورات الإنقسامية و تبقى الخلايا متصلة ببعضها بجسور هيولية
4. **خلايا نطفية أولية** Primary Spermatocytes
   - تنتج عن الإنقسام الفتيلي النهائي لخلايا بذرة النطفة نمط B
   - تنمو في الحجم و تصبح كروية بقطر 15-20 ميكرون و ذات نوى تحتوي كروماتين حقيقي (الشكل 21-9 و 21-10).
   - تدخل الخلية المرحلة S و يتضاعف الـ DNA في الخلايا النطفية الأولية، و يصبح كل صبغي مكون من زوج من كروماتيدات شقيقة
   - normal chromosomal number (2n) and double the amount of DNA (4d)
   - تهاجر الخلية من الحيز القاعدي الى الحيز مجاور اللمعي عند دخول في الطور التحضيري من الانقسام المنصف الأول
   - معظم الخلايا المشاهدة في الشرائح النسيجية في النبيبات الناقلة للمني تكون في هذا الطور. الخلايا النطفية الأولية أكبر خلايا السلسلة المولدة للنطاف (الشكل 21-9).
   - تتميز الخلايا بإحتواءها على صبغيات كثيفة يحدث فيه إقتران للصبغيات المتماثلة و عبور جيني و تأشيب الـ DNA (DNA Recombination) و ينتج عن إنقسامها خلايا ذات صيغة صبغية مفردة.
5. **خلايا نطفية ثانوية** secondary spermatocyte
   - تنتج عن الإنقسام المنصف الأول
   - يختزل عدد الصبغيات و كمية الدنا و تصبح (22 + X أو 22.+ Y)
   - number of chromosomes (from 2n to 1n) and the amount of DNA(from 4d to 2d)
   - يصعب مشاهدة هذه الخلايا في الشرائح النسيجية للخصية نظراً لقصر فترة حياتها إذ تبقى لفترة قصيرة



الشكل (21 – 9) النبيبات الناقلة للمني: عملية الإنطاف. مقطعين عرضين في نبيبات منوية يظهرفيها معظم أنواع خلايا عملية الإنطاف. يتواجد خارج النبيبات خلايا شبه عضلية (M) و يتواجد داخلياً قرب الغشاء القاعدي العديد من الخلايا الواضحة لبذرة النطفة (SG) و هي خلايا صغيرة تنقسم فتيلياً و تعطي مجموعة خلوية تدخل الانقسام المنصف. تنمو الخلايا المنقسمة و يحصل فيها إفتراز صبغي لتصبح خلايا نطفية أولية (PS) تتوقف لمدة ثلاث أسابيع في المرحلة التحضيرية للإنقسام المنصف الأول يتم فيها تأشيب DNA. تعد الخلايا النطفية الأولية أكبر الخلايا المولدة للنطاف و تتواجد في جميع المستويات بين الغشاء القاعدي و اللمعة. تنقسم كل خلية نطفية أولية إلى خليتين نطفيتين ثانويتين نادراً ما تشاهد في المناطق النسيجية لكونها تخضع لإنقسام منصف ثاني مباشرة لتشكل أروميتين نطفيتين أحادية الصيغة الصبغية. تتمايز أرومات النطقة دائرية الشكل المتشكلة حديثاً (RS) و تخسر من حجمها لتصبح أرومات نطفية متأخرة (LS) و في النهاية إلى نطاف شديدة التخصص متحركة. تحدث جميع مراحل الإنطاف و تكّون النطاف في الخلايا المرتبطة بشدة بسطوح خلايا سيرتولي المتاخمة (SC) و التي تقوم بالعديد من الوظائف الدعامية. تكبير 750. صبغة H&E.

في الطور البيني و تدخل في الانقسام المنصف الثاني دون تضاعف الدنا

6. **طلائع النطفة (أرومات النطفة)** spermatids
   - تنتج عن الإنقسام المنصف الثاني لخلايا النطفة الثانوية (الشكل 21–10 و 11)
   - يبقى عدد الصبغات مفرداً و تنخفض كمية DNA في كل خلية إلى النصف عند إنفصال الكروماتيدات الشقيقة بحيث يصبح كل صبغي يحتوي على كروماتيد واحد
   - haploid (1n) number of chromosomes, each containing a single chromatid (1d).
   - تشاهد في المقاطع النسيجية مغموسة في هيولى القمية لخلايا سيرتولي (الشكل 21–9 و 21–10 و 21–11).
   - تتميز طلائع النطفة بحجم صغير (قطرها 7 – 8 ميكرون) و نواة أحادية الصيغة الصبغية فيها كروماتين كثيف، تتوضع بالقرب من لمعة النبيبات المنوية

- ينتج عن إخصاب الخلية البيضية مع النطفة صبغيات مضاعفة ناجمة عن إتحاد الصبغيات الأحادية الصيغة الصبغية و بالتالي عودة الصيغة الصبغية المزدوجة للأنواع الحيوانية الى الوضع الطبيعي.

الطبيعة النسيلية للخلايا المنتشة في الذكر The clonal nature of male germ cells

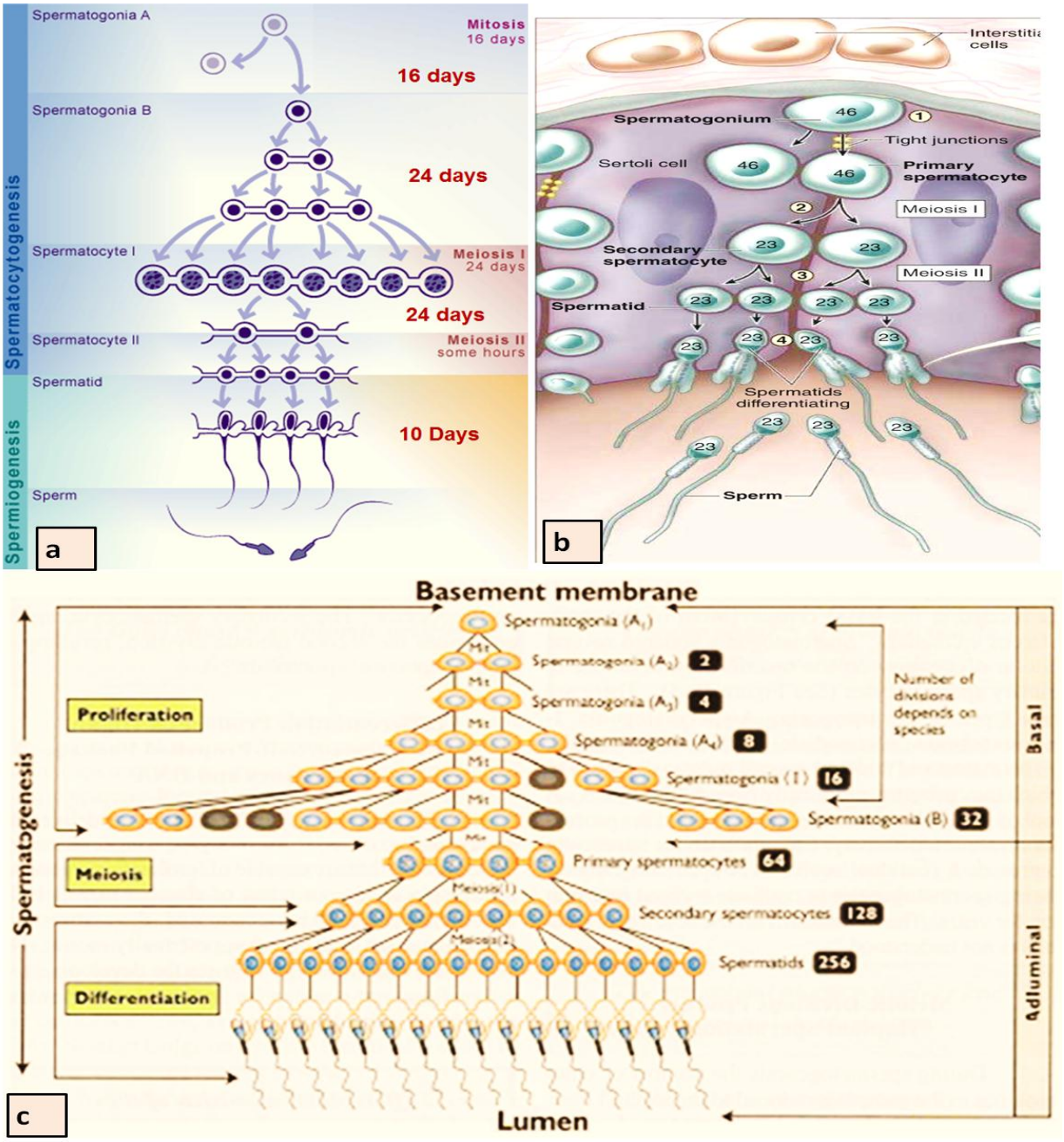
- تبقى الخلايا الجذعية الناتجة عن إنقسامات خلايا بذرة النطفة الداكنة نمط dark type A كخلايا منفصلة.
- تتحول الخلايا الناتجة بعد العديد من الإنقسامات المتعاقبة إلى خلايا سليفة تتميز بعدم انفصال هيولي بعد الإنقسام، و تبقى الخلايا متصلة مع بعضها **بجسور بين خلوية** Intercellular bridges (الشكل 21-10).
  - تؤمن الجسور إتصالات حرة بين الخلايا الناتجة من خلية بذرة نطفية A أثناء إنقسامها الفتيلي و المنصف. قد تتنكس بعض الخلايا دون أن تكمل الإنطاف و بعضها الآخر ينفصل و تبقى بقية الخلايا مرتبطة ببعضها خلال فترة الإنقسام المنصف.
  - ما يزال الدور الكامل الذي تلعبه مخلويات المولدة للنطاف Spermatogenic syncytium غير واضح إلا أن الجسور الهيولية تسمح للخلايا بمشاركة مكوناتها مع هيولى الخلايا المتجاورة، حيث تُزوّد الخلايا أحادية الصيغة بمنتجات كامل الجينوم (الذي كان في الخلايا مضاعفة الصيغة الصبغية) من بروتينات و RNA المشفرة بجينات الصبغي X أو Y .
  - تساهم الجسور بين الخلوية في كل مجموعة بتنسيق الإنقسام و التمايز
  - توقيت و تزامن عملية تطور ذراري/نسائل الخلايا المولدة و تمايزها
- تنفصل في النهاية الخلايا و تزول الجسور الهيولية عن بعضها أثناء عملية التمايز (الشكل 21-7).
- تستغرق الأحداث الخلوية و التي تشمل الإنقسام الفتيلي و المنصف لخلايا بذرة النطفة و تشكل النطاف 60-75 يوم.
- لا تتوزع الخلايا المولدة للنطاف بشكل عشوائي في ظهارة النبيبات لكنها تتجمع في مراحل تطورية مختلفة
- ينتج عن انقسام فتيلي واحد لخلية جذعية واحدة ما يقارب 256 ± 15 -20 نطفة ناضجة

تكّون النطاف (تمايز النطاف) Spermiogenesis

- تعد المرحلة الأخيرة من إنتاج النطاف حيث تتحول فيها طلائع النطاف إلى نطاف، عالية التخصص تقوم بإيصال DNA الذكري إلى البويضة.
- لا تحصل أثناء هذا التحول أي انقسامات خلوية.
- تتميز هيولى طلائع النطاف بجهاز غولجي متطور يتوضع قرب النواة و متقدرات و زوج مريكزات و جسيمات ريبية و شبكة ملساء
- تمر عملية تكّون النطاف بأربعة مراحل (الشكل 21-11):

1-طور غولجي Golgi phase:

- يتميز هذا الطور بوجود حبيبات إيجابية لصبغة PAS تتجمع في جهاز غولجي على شكل طلائع حويصلية طرفية Proacrosomal vesicles تحتوي بروتينات سكرية
- تخرج من جهاز غولجي و تلتحم مع بعضها لتشكل حويصلات طرفية acrosomal vesicles بالقرب من النواة
- تكبر الحويصلات في الحجم و تزداد محتوياتها مع الوقت
- مكان تموضع الحويصلات بالقرب من النواة له دوراً في تحديد القطب الأمامي لتطور النطفة
- تهاجر المريكزات إلى القطب المقابل للخلية مقابل الجسم الطرفي المتشكل. يعمل مريكز واحد mature centroile كجسم قاعدي تنشأ منه 9 أزواج من



الشكل (21 – 10) الإنطاف (تشكل النطفة) (**a**) رسم تخطيطي يبين الفترات التي تستغرقها عملية الإنطاف في كل مرحلة تطورية مختلفة (**b**). تتكون ظهارة النبيبات المنوية من مجموعتين من الخلايا: خلايا داعمة أو خلايا سيرتولي و سلسلة الخلايا المولدة للنطاف. تحاط و ترتبط الأخيرة بشكل كامل و وثيق مع الخلايا الإسطوانية الداعمة. يتواجد بالقرب من الغشاء القاعدي خلايا بذرة النطفة التي تنقسم انقساماً فتيلياً لإنتاج العديد من بذرات النطاف و الخلايا تخضع لانقسام للانقسام المنصف الأول. تنقسم بعدها إلى خلايا نطفية ثانوية تنقسم بدورها مرة أخرى بسرعة لتشكل أرومة نطفية أحادية (**c**) الطبيعة النسيلية لعملية الإنطاف. تبقى مجموعة فرعية خلايا بذرة النطفة A كخلايا جذعية و خلايا أخرى سليفة للخلايا النطفية. تنقسم هذه الخلايا فتيلياً دون أن تنفصل هيولياً و لكن تبقى هيولى معظم أو جميع الخلايا متصلة مع بعضها بواسطة جسور بين خلوية. تنقسم خلايا بذرة النطفة A فتيلياً مرتين أو ثلاثة أو أكثر و بعدها تتمايز إلى خلايا بذرة نطفة نمط B لتخضع لدورة نهائية من الانقسام الفتيلي لتشكل خلايا تدخل بعدها الانقسام المنصف و تصبح كخلايا نطفية أولية تتميز ببقاء هيولاها متصلة. تستمر الجسور بين الخلوية أثناء الانقسام المنصف الأول و الثاني و يتم فقدانها بشكل نهائي عندما يكتمل تمايز طلائع النطفة أحادية الصيغة الصبغية و تصبح نطفة (تمايز النطفة). تفقد طلائع النطفة الهيولى الفائضة أثناء تمايزها كجسم متبقي.

الخيوط المحورية و زوج مركزي (9+2) كبنية لسوط النطفة.

2– مرحلة القلنسوة cap phase :

- تمتد و تنتشر الحويصلة الطرفية فوق النواة مشكلة بنية تشبه القلنسوة تدعى القلنسوة الطرفية.
- يفقد الغلاف النووي مساماته في الجزء المقابل للقلنسوة و تزداد سماكته
- تتكثف محتويات النواة و يصبح الدنا أصغر بحوالي ستة مرات نتيجة لإستبدال الهيستونات في الجسيمات النووية ببتيدات صغيرة قاعدية تدعى بروتامينات Protamines و تدعى هذه التغيرات بالتعديلات الإبيجينية epigenetic modifications و لها دور في
  a. تثبيط انتساخ الجينات
  b. حماية الدنا من التحطم

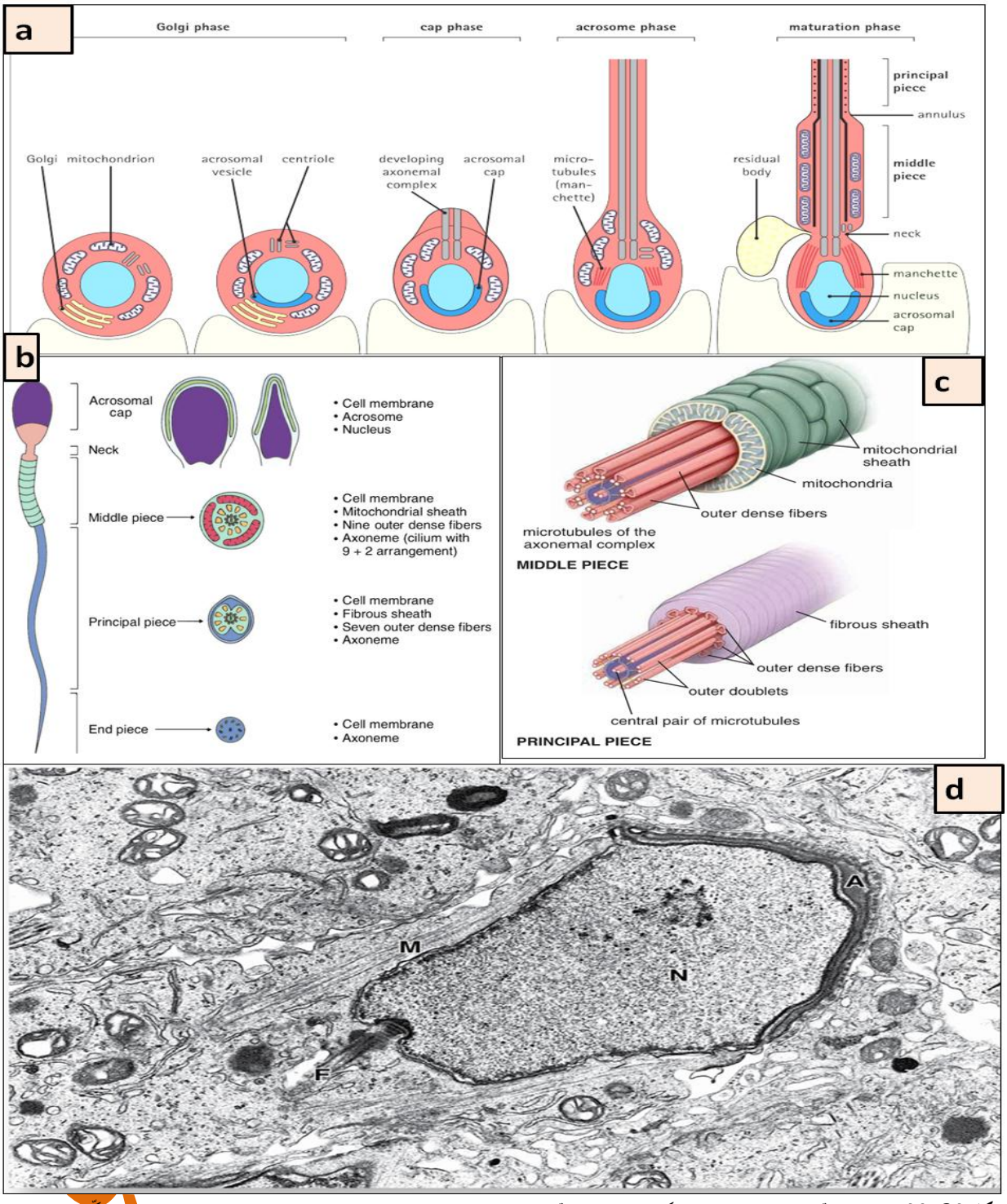
3–مرحلة الجسيم الطرفي Acrosomal Phase

- تمتد القلنسوة الطرفية لتغطي النصف الأمامي من النواة الكثيفة و تشكل الجسم الطرفي Acrosome
- الجسيم الطرفي جسيم حال نوعي يحتوي العديد من أنزيمات الحلمه كالهياروليندیز Hyaluronidase و نيروأمينيديز Neuraminidase و فوسفاتيز حمضي Acid phosphatase و بروتيز مماثل لنشاط التربسين Protease trypsin-like activity يدعى **أكروسين** Acrosin.
- أثناء هذه المرحلة من تمايز النطاف تعيد طلائع النطفة توجها و تغمس في خلايا سيرتولي و تصبح نواة طليعة النطفة متجهة باتجاه قاعدة خلايا سيرتولي و تبرز الخيوط المحورية بإتجاه لمعة النبيبات الناقلة للمني (الشكل 21–11). و تصبح النواة و الجسيم الطرفي قريباً من الغشاء الخلوي و تمتد الهيولى الى الخلف

- تحيط حزمة إسطوانية من نبيبات دقيقة تدعى الطُويق manchette بالنواة خلف الجسيم الطرفي. الطُويق هي بنية مؤقتة تنتقل فيها الحويصلات و المتقدرات إلى موضعها عند تطاول طليعة النطفة أثناء التحضير للنضج النهائي
- تتشكل في هذه المرحلة ارتباطات تخصصية بين طليعة النطفة و خلايا سيرتولي
- يعود المريكز غير الناضج الى السطح الخلفي للنواة حيث يلتصق بالنواة في ميزابة و تطرأ عليه تعديلات ليشكل القطعة الموصلة أو عنق النطفة و تنشأ منه 9 ألياف خشنة تدعى الألياف الكثيفة الخارجية outer densefibers (ليست مكونة من توبولين الفا و بيتاو إنما بروتينات أخرى تدعى ODF1 and 2) تمتد الى الخلف نهاية القطعة الوسطى في النطفة
- تهاجر المتقدرات من هيولى الخلية و تلتف بشكل حلزوني حول الألياف الكثيفة الخارجية حتى تصل الى منطقة الحلقة من السوط مشكلة منطقة سميكة تعرف **القطعة الوسطى** Middle piece و هي المنطقة التي تُولد الـ ATP لتحريك السوط (الشكل 21–5). كما هو الحال في الأهداب فإن حركة السوط ناتجة عن تآثر النبيبات الدقيقة و ATP و الدينين الهدبي Dynein

4–طور النضج Maturation phase: أثناء طور النضج النهائي تتساقط الهيولى غير الضرورية كجسم متبقي Residual body من كل نطفة و يتم بلعمته بواسطة خلايا سيرتولي. و ينتهي ها الطور بتحرر النطاف الناضجة إلى لمعة النبيب (الشكل 21–11).

- عملية تحرر الطلائع النطفية المغموسة في خلايا سيرتولي تدعى بالتَنَطُّف (إطلاق خلايا سيرتولي للنطاف) spermiation حيث تتضمن تفكك و زوال المعقدات الإلتصاقية بين خلايا سيرتولي و طلائع النطاف. حيث يلعب ارتفاع نشاط كيناز المرتبط بالأنتغرين integrin-



الشكل 21–11 .(**a**) رسم تخطيطي بين التغيرات الشكلية الرئيسية التي تحدث في طلائع النطفة (طلائع النطفة) عندتمايزها. يطلق على هذه العملية تكوّن النطاف (تمايز النطفة) و تصبح نطاف شديدة التخصص. تتمثل هذه التغيرات بـ1 – تشكل الجسيم الطرفي الذي يشبه جسيم حال كبير 2– نمو السوط (الذيل) من الجسم القاعدي 3– إعادة انتظام المتقدرات في القطعة الوسطى 5– تساقط الهيولى غير الضرورية كجسم متبقي. (**b -c-**) يوضح رأس النطفة و أجزاء الذيل و محتويات كل جزء منها. (**d**) طليعة النطفة في مرحلة الجسيم الطرفي من التمايز . صورة بالمجهر الالكتروني النافذ لأرومة نطفة في مرحلة الجسيم الطرفي من تمايز النطفة تبين النواة في مركز الخلية (N) نصفها مغطى بجسيم طرفي رقيق مشتق من جهاز غولجي (A). السوط (F) الذي يمكن مشاهدته صادراً من الجسيم القاعدي بالقرب من النواة في الطرف المقابل للجسيم الطرفي. تحيط حزمة إسطوانية من نبيبات دقيقة تدعى الطُويق (M) تحيط بالنواة خلف الجسيم الطرفي. الطُويق هي بنية مؤقتة تنتقل فيها الحويصلات و المتقدرات إلى موضعها عند تطاول طليعة النطفة أثناء التحضير للنضج النهائي. تحاط طليعة النطفة بشكل كامل بخلية سيرتولي.

linked kinase دور في التنظيم الأنزيمي لتحرر طلائع النطاف

- معدل التنطف في الخصية يحدد عدد النطاف في كل قذفة للسائل المنوي المحرر
- يسبب تثبيط الغونادوتروبين و العديد من الأدوية و السموم فشل في عملية التنطف حيث تبقى طلائع النطاف و لا تحرر مما يؤدي الى بلعمتها و التهامها بخلايا سيرتولي

بنية النطاف structure of the sperm

- **الرأس** : مسطح و متطاول، يحتوي على نواة كثيفة متجانسة (1n+1d) يمتلك جسيم طرفي يحتوي على العديد من الأنزيمات التي تفكك خلايا الإكليل المشع و هضم النطاق الشفاف، المحيطة بالبويضة (الفصل 22) و هذا ما يدعى تفاعل الجسيم الطرفي acrosomal reaction.تعد من أولى الخطوات في الإخصاب
- **الذيل (الشكل 21–11)**
  - **العنق** neck يعمل على ربط الرأس بالذيل و يحتوي على جسيمات مركزية و قطعة موصلة ترتبط بـ9 الياف كثيفة خارجية
  - **القطعة الوسطى**middle piece تمتد من العنق الى منطقة الحلقة و تحتوي على خيط محوري (مكون من 9+2) يُحاط بتسعة ألياف كثيفة خارجية و غمد من المتقدرات التي تلتف بشكل حلزوني حول الألياف الكثيفة الخارجية و أخيراً غشاء النطفة
  - **القطعة الرئيسية** principal piece تمتد من الحلقة الى بداية القطعة النهائية و تحتوي على خيط محوري محاط بسبعة ألياف كثيفة خارجية و هي امتداد للألياف الكثيفة الخارجية في القطعة الوسطى و غمد ليفي سميك مكون من أضلاع محيطية fibrous sheath يستيدل الغمد المتقدري و غشاء النطفة في الخارج
  - **القطعة النهائية**end piece مكونة من خيط محوري فقط محاط بغشاء النطفة

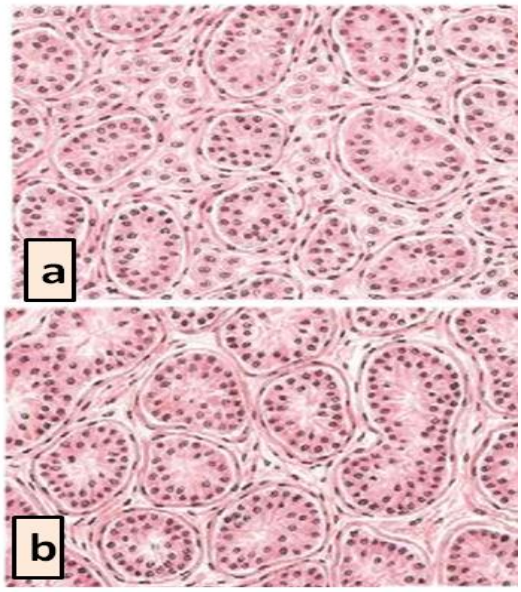
التطبيق الطبي

تتميز متلازمة انعدام الحركة الهدبية عند الرجال بانعدام حركة النطاف و بالتالي العقم نظراً لغياب بروتين الدينين أو بروتينات أخرى ضرورية لحركة الأهداب و السياط في خلايا الشخص المصاب. تتزامن هذه المتلازمة مع إلتهاب تنفسي مزمن نظراً لشلل في الحركة الهدبية للخيوط المحورية للظهارة التنفسية. بينما انعدام حركة الأهداب في قناة فالوب لا تمنع الإخصاب و التعشيش.

دورة الإنطاف أو دورة الظهارة الناقلة للمني Cycle of the Seminiferous Epithelium

- يولد الطفل و خصاه تحتوي على نبيبات ناقلة منوية على شكل حبال مصمتة دون لمعة، من الناحية النسيجية تحتوي هذه النبيبات المصمتة على خلايا سيرتولي و خلايا بذرة النطفة فقط و يتواجد حولها نسيج خلالي يشكل أكثر من 50% من الفصيص الخصوي. يحتوي على كثير من خلايا لايديغ، مع الإقتراب من فترة البلوغ يزداد حجم النبيبات و يزداد قطرها و يبدأ ظهور لمعة ضيقة في وسط النبيبات و تنخفض كمية النسيج الخلالي (الشكل 21 – 12)
- عند البلوغ و نتيجة تأثير هرمونات الغونادوتروبين تدخل الخلايا عملية أول عملية انطاف و تُظهر النبيبات الناقلة للمني لمعة واضحة و نشاط انقسامي للخلايا المولدة
- تنتظم الخلايا المولدة للنطاف في مرحلها المختلفة في ظهارة النبيبات المنوية على شكل مجموعات، حيث تتصل ذراري/نسائل كل مجموعة ناتجة عن زوج من خلايا بذرة النطفة الشاحبة type Ap spermatogonia مع بعضها بجسور بين خلوية من أجل تزامن تطورها

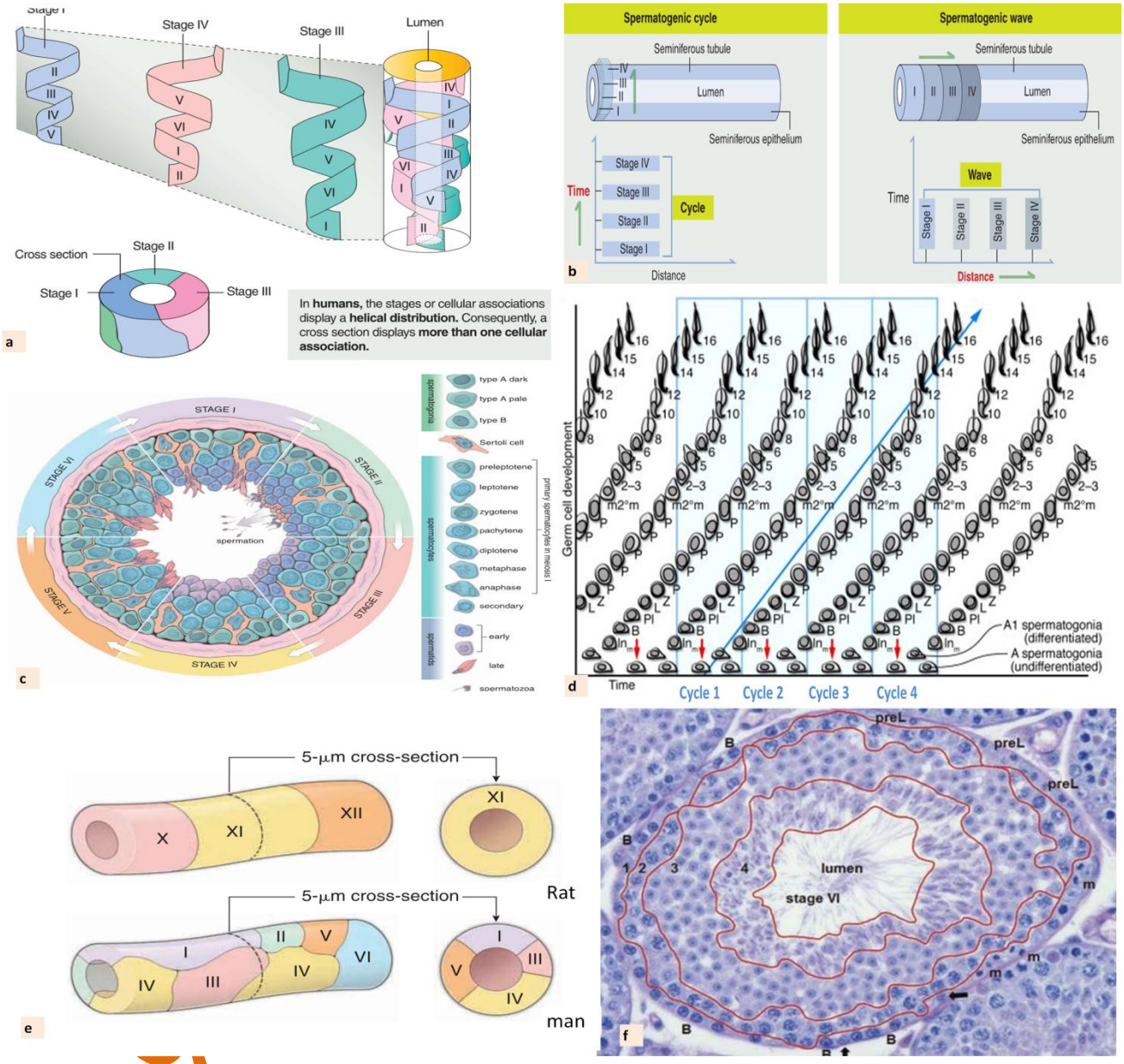
د. عمر الزعبي



الشكل 12-21 a- نبيبات ناقلة للمني مصمتة في حديثي الولادة b- تبيبات ناقلة للمني لطفل بعمر 10 سنوات

- الدورة المنوية تعرف على أنها سلسلة من المراحل بين تطورين متعاقبتين (دفعتين متعاقبتين من النطاف المحررة).
- تشكل نسائل كل مجموعة مرتبطة بجسور بين خلوية ما يدعى بالمرحلة stage في الدورة المنوية حيث تقضي نسائل كل مجموعة أوقات محددة في كل مرحلة نضوج. لذا تخضع الخلايا التي تنشأ من نفس الخلية الجذعية لتزامن في الإنقسام الخيطي و المنصف و مراحل النضوج المختلفة بنفس الوقت كون جميع هذه الخلايا مرتبطة ببعضها بجسور بين خلوية.
- تبدي ظهارة النبيبات الناقلة للمني بعد البلوغ دورات كل 16 يوم، تم معرفة ذلك بعد أن حقن العلماء خصى ذكور متطوعين بالـ tritium-labeled thymidine (^{3}H-thymidine) حيث تبين أن كل 16 يوم يتشكل جيل جديد من خلايا بذرة النطفة pale type 1 التزمت بالدخول في عملية الإنطاف (انقسام فتيلي و منصف)، بعبارة آخرى تدخل الخلايا الجذعية عملية الإنطاف بفواصل زمنية محددة كل 16 يوم
- يتطلب انتقال خلايا بذرة النطفة pale type 1 في الحيز القاعدي التي دخلت عملية الإنطاف الى لمعة النبيب الناقل للمني كنطاف محررة ما يقارب 4.6 دورة حيث تستغرق كل دورة 16 يوم
- تدخل الخلايا التي التزمت في عملية الإنطاف في مجموعات تدعى cell groupings/association ، حيث ترتبط أعضاء كل مجموعة ببعضها بجسور بين خلوية في جميع المراحل التطورية التي تمر بها حتى تتحرر كنطاف في لمعة النبيب.
- عند فحص ظهارة النبيبات الناقلة للمني في الرجل تظهر 6 مجموعات تطورية مميزة لكل نمط خلوي تُعرف هذه المجموعات بالمراحل الستة للإنطاف six stages of spermatogenesis كونها تخضع بشكل متزامن لتحولات تنتهي بالتحرر في لمعة النبيب كنطاف، بينما مراحل الإنطاف في الفئران عدده اكثر و تقدر ب 14 مرحلة (الشكل 21-13)
- تظهر في المقاطع العرضية للنبيبات الناقلة للمني في الرجل ثلاثة أو أربعة مناطق وتدية الشكل wedge-shaped areas كل منطقة تظهر مرحلة تطورية مختلفة من الإنطاف بينما نجد في المقاطع العرضية في الثديات الأخرى مرحلة تطورية واحدة فقط (الشكل 21-13)
- دورة ظهارة النبيبات الناقلة للمني تعطينا معلومات عن التغيرات التي تحدث مع الوقت (دورة زمنية) في النبيب و بما أن كل نبيب يبلغ طولها حوالي 50-70 سم، فإن فحص سلسلة متتالية من المقاطع العرضية تظهر توزع شبه بقعي patch-like distribution in the human لكل نمط من المراحل التطورية (لكل مجموعة تطورية) على طول النبيبات و لا تظهر على شكل موجات (wave of the seminiferousepithelium) كما هو الحال في الفئران التي تظهر 12 موجة تطورية (كل موجة تمثل مجموعة تطورية واحدة) (الشكل 21-13)

- تحتاج خلايا بذرة النطفة نمط A plae كي تصبح نطفة الى 4.6 دورة و مدة كل دورة 16 يوم، أي حوالي 74 يوم، بعبارة أخرى تقضي خلايا بذرة النطفة من لحظة التزامها بمسار الإنطاف 74 يوم حتى تتحرر كنطفة في لمعة النبيب. إضافة لذلك أيضاً الى 10-12 يومياً للعبور من لمعة النبيب إلى البربخ حيث يتم تخزينها و تكتسب الحركة و تعطل القدرة التلقيحة في البربخ.



الشكل 13-21 يوضح دورة ظهارة النبيبات الناقلة للمني **a**– يوضح التوزع و الانتظام الحلزوني للمراحل التطورية المختلفة في النبيبات الناقلة للمني حيث تظهر 3-4 مراحل في أي مقطع عرضي**b**- يوضح الفرق بين الدورة التي تظهر مراحل تطورية مختلفة مع الوقت و الموجة التي تظهر مراحل تطورية مختلفة مع المسافة**c**- يوضح التغيرات الخلوية في النبيبات في كل المراحل الإنطاف الستة و التي تعتمد على التغيرات في الطبقة السطحية**d**- يظهر العلاقة بين الدورات الأربعة التي تستغرقها خلايا بذرة النطفة لإكتمال عملية الإنطاف و التغيرات الخلوية في كل مرحلة تطورية **e**- يظهر الفرق بين التوزع و الانتظام للمراحل التطورية في الفئران و الرجل في النبيبات الناقلة للمني **f**- مقطع عرضي يظهر أربع دورات محددة بخطوط تستغرقها خلايا بذرة النطفة حتى تصل الى لمعة النبيب

- الهدف النهائي من دورة الإنطاف هو توقيت تطور و تمايز الخلايا المولدة للنطاف لإنتاج ما يقارب 50-100 /مل مليون نطفة يومياً
- هناك العديد من العوامل التي تؤثر على دورة الإنطاف
  - تؤثر الحرارة على الخلايا النطفية الأولى في الطور التحضيري من الإنقسام المنصف
  - تتأثر خلايا بذرة النطفة A و B بالمعالجات الشعاعية و المعالجات الكيميائية و alkylating agents المضادة للسرطان التي تستهدف الدنا

☐ **القنوات داخل الخصية** Intratesticular genital ducts

تعمل هذه القنوات على نقل النطاف و السائل من النبيبات الناقلة للمني إلى القناة البربخية و تشمل القنوات داخل الخصية

النبيبات المستقيمة Tubuli recti (straight tubules) (الشكل 21-14)

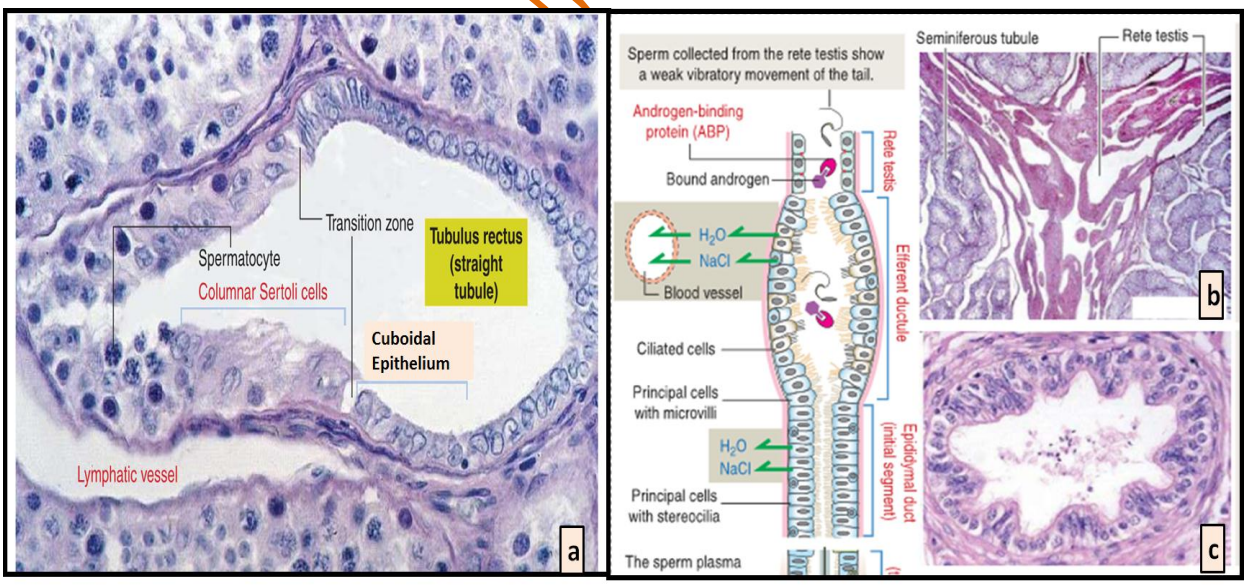
- تصل بين النبيبات الناقلة للمني ملتفة بالشبكة الخصيوية
- نبيبات قصيرة تتصف بفقدانها التدريجي للخلايا المولدة للنطاف
- يبطن الجزء الأولي من النبيبات المستقيمة بخلايا سيرتولي اسطوانية الشكل فقط
- يبطن الجزء الأساسي منها بخلايا مكعبة مدعومة بغمد من نسيج ضام كثيف (الشكل 21-4a و 21-9).

الشبكة الخصيوية Rete testis

شبكة شديدة التفاغر مكونة من قنوات مبطنة بظهارة مكعبة مغموسة في النسيج الضام لمنصف الخصية (الشكل 21-14).

القُنيَّات الصادرة Ductuli efferentes

- تفضي الشبكة الخصوية الى حوالي 20 قُنية صادرة
- مبطنة بظهارة مكونة من مجموعات من خلايا مكعبة غير مهدبة متناوبة مع خلايا طويلة مهدبة مما يعطي



الشكل (21 – 14) النبيبات المستقيمة و الشبكة الخصيوية والقُنيات الصادرة. (**a**) صورة مجهرية تبين عروة طويلة من نبيب منوي ينتهي بنبيب قصير مستقيم يدعى النبيب المستقيم.. مبطن بالعديد من خلايا سيرتولي اسطوانية و خلوه من الخلايا المنتشة ثم تظهر منطقة تحول ظهاري الى ظهارة مكعبة بسيطة تنتهي جميع النبيبات المستقيمة الى الشبكة الخصوية (**b**) شبكة من قنوات متفاغرة مغموسة على طول الأوعية الدموية في النسيج الضام hg;edtلمنصف الخصية. تبطن قنوات الشبكة الخصوية بظهارة مكعبة بسيطة. (**c**) صورة مجهرية تبين قُنية صادرة (E). لاحظ التحول من الشبكة الخصوية إلى قنية صادرة (الرسم التخطيطي) تبطن القنيات الصادرة بظهارة بسيطة تتميز بشكلها الإسكالوي (مروحة) في المقطع و مكونة من بقع من خلايا مكعبة تحتوي زغيبات تمتص الماء متناوبة مع بقع من خلايا طويلة ذات أهداب. تساهم هذه الظهارة بالإضافة إلى النشاط التقلصي للطبقة العضلية الرقيقة حول القينات الصادرة في جريان السائل المنوي باتجاه البربخ. تكبير 350، صبغة H&E.

- الظهارة لها شكل شبيه بالسكالوب (المروحة) (الشكل 14-21) .
- تمتص الخلايا غير المهدبة معظم السائل المفرز من النبيبات الناقلة للمني.
- طبقة رقيقة من العضلات الملساء دائرية التوضع حول الصفيحة القاعدية التي تساعد في حركة النطاف. تنتهي القُنيات الصادرة في قناة البربخ.

☐ **القنوات التناسلية الإفراغية** Excretory genital ducts

تشمل القنوات التناسلية الإفراغية: القناة البربخية Ductus epididymidis و القناة الناقلة للنطاف Ductus (vas) deferens و الإحليل Urethra و تقوم بنقل النطاف من البربخ الى القضيب أثناء القذف.

القناة البربخية Ductus epididymidis

- أنبوب مفرد شديد الالتفاف بطول 4 – 6 م، حيث يشكل مع المحفظة الضامة الغنية بالأوعية الدموية المحيطة بها رأس و جسم و ذيل البربخ المتوضعة على طول الجوانب العلوية و الخلفية لكل خصية
- تتحد القنيات الصادرة في رأس البربخ و تفتح في ذيل البربخ على القناة الناقلة للنطاف.
- تُبطن القناة البربخية بظهارة إسطوانية مطبقة كاذبة مكونة من :(الشكل 15-21)

1. خلايا قاعدية صغيرة و دائرية الشكل غير متمايزة تعمل كخلايا جذعية
2. خلايا إسطوانية ارتفاعها 80 ميكرون في رأس البربخ و 40 ميكرون في ذيل البربخ تمتلك على سطحها استطالات طويلة متفرعة غير منتظمة تدعى الأهداب الساكنة (الشكل 15-21) ينخفض ارتفاع هذه الإستطالات تدريجياً من الرأس الى الذيل
3. خلايا لمفاوية مهاجرة تدعى خلايا هالو migrating lymphocytes called halo cells و يعد البربخ أول جزءخارج الخصية يحتوي على خلايا لمفاوية

- تدعم الظهارة بصفيحة خاصة رقيقة جداً من نسيج ضام
- تحاط بخلايا عضلية ملساء، محاطة بطبقة عضلية ملساء رقيقة دائرية، تصبح العضلات الملساء أكثر سماكة نتيجة وجود 3 طبقة عضلية ملساء، الخارجية و الداخلية منها طولانية و الوسطى دائرية في ذيل البربخ، تساهم تقلصاتها التمعجية بتحرك النطاف على طول القناة
- تمتص الخلايا الظهارية في القناة البربخية الماء و تشارك في إلتهام و هضم الأجسام المتبقية Residual bodies الناجمة عن تكّون النطاف.
- يعتمد نضوج النطاف في البربخ على التستوستيرون و تشمل عملية النضوج العديد من التغيرات مايلي

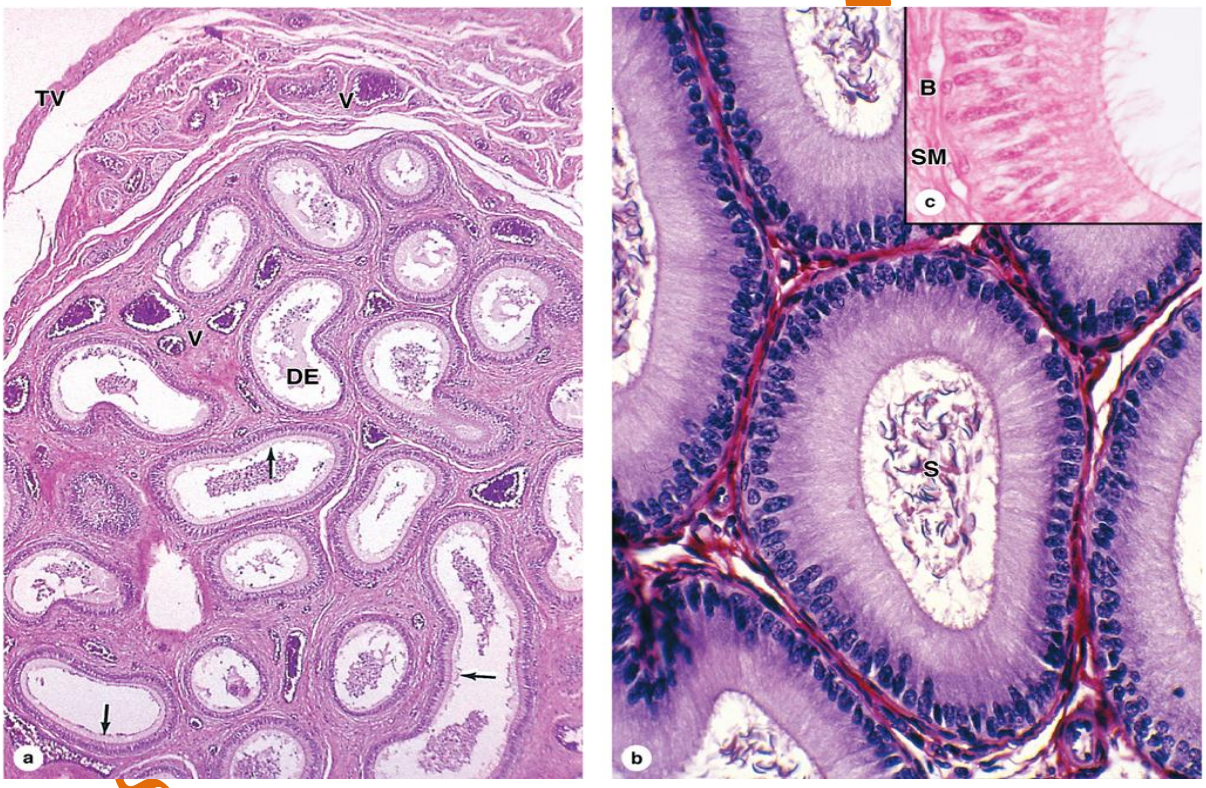
1. تكثف أكثر في الدنا النووي و سلسلة من إعادة بناء الكروماتين باستبدال كامل للهستونات بالبروتامينات
2. صغر حجم رأس النطفة و انخفاض في كمية الهيولي حيث تصبح النطفة خلية نحيلة
3. تغيرات في الشحوم الغشائية و البروتينات و السكاكر
4. تغيرات في الغشاء الخارجي للجسيم الطرفي (تعطيل القدرة التلقيحيةdecapacitation)، حيث يضاف لرأس النطفة عامل سطحي مرتبط بتعطيل القدرة التلقيحية(surface-associated decapacitation factor) لتثبيط القدرة الخلايا النطفية على الإلقاح و هو ذو طبيعة بروتينية سكرية تفرزه الخلايا الإسطوانية في ظهارة البربخ
5. اكتساب الحركة : أثناء عبور النطفة خلال قناة البربخ تحدث تغيرات داخل خلوية على مستوى ATP و الكالسيوم و cAMP و درجة pH . جميع هذه العوامل تنظم نشاط السوطي من خلال فسفرة و نزع فسفرة البروتينات (protein kinases and protein phosphatases)

التطبيق الطبي

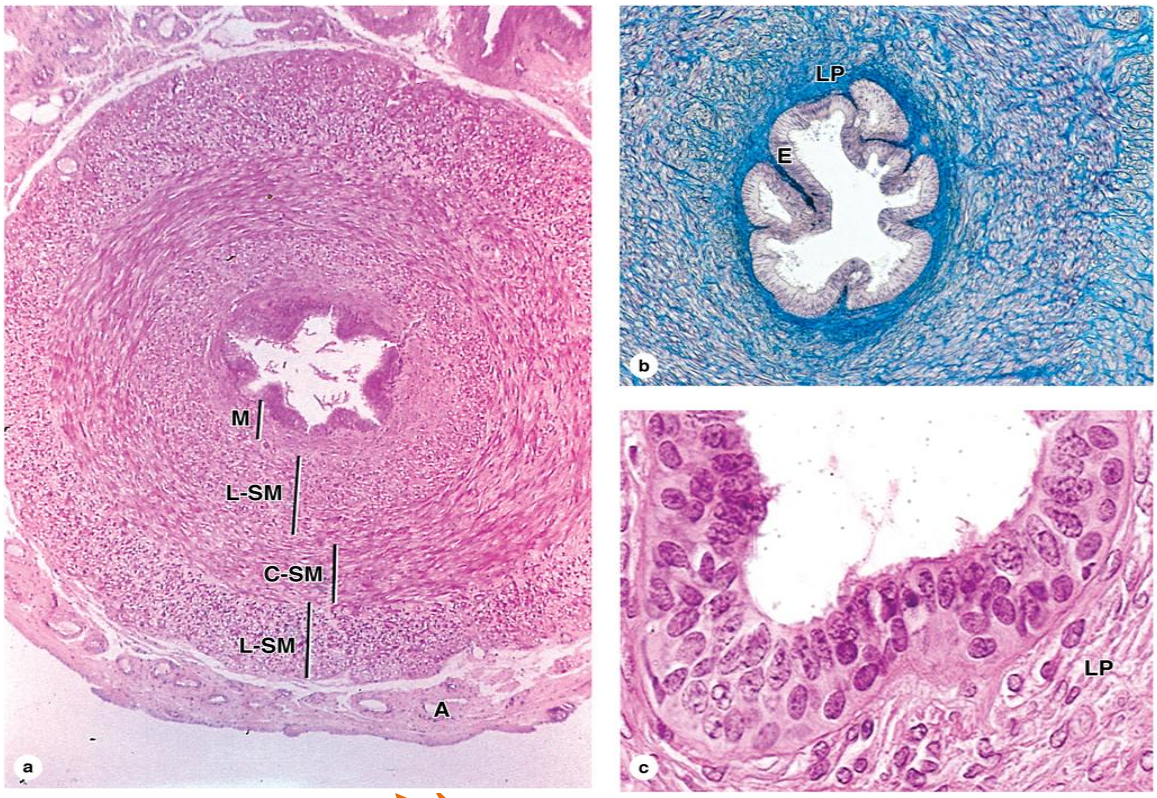
العقاقير التي تحفز نشاط بروتين كيناز A أو التي تثبط بروتين الفوسفاتاز تؤدي إلى زيادة حركة الخلايا النطفية في البربخ.

☐ **القناة الناقلة للنطاف** Ductus (vas) deferens

- أنبوب مستقيم بلمعة ضيقة ذو جدار عضلي سميك يبدأ من نهاية البربخ و يستمر باتجاه الأمام حتى الإحليل البروستاتي و ينتهي به.
- تحتوي المخاطية على طيات طولانية مبطنة على كامل طولها معظم طولها بظهارة إسطوانية مطبقة كاذبة ذات أهداب ساكنة Stereocilia.
- الصفيحة الخاصة نسيج ضام غني بالألياف المرنة
- الطبقة العضلية سميكة للغاية و تتكون من طبقة داخلية و خارجية طولانية التوضع و وسطى دائرية. تؤدي التقلصات التمعجية الشديدة لهذه العضلات أثناء عملية القذف إلى طرح النطاف. (الشكل 21-16)
- تتوسع القناة الناقلة للنطاف بعد عبورها فوق المثانة و تشكل منطقة يطلق عليها **الأمبولة** (المجل) Ampalla و التي تتميز بظهارة سميكة ذات طيات كثيفة و تحتوي على رتوج غدية glandular diverticula.
- في الجزء النهائي للأمبولة، تتحد الحويصلات المنوية مع القناة الناقلة للنطاف و تشكل **القناة الدافقة** Ejaculatory duct في البروستات.
- تتواصل الطبقة المخاطية للقناة الناقلة بالقناة الدافقة و لكن تختفي الطبقات العضلية بعد الأمبولة.



الشكل (21 – 15) البربخ. (**a**) يحتوي البربخ على قناة شديدة الالتفاف طويلة تختزن النطاف مؤقتاً و تخضع خلالها لمراحل النضج النهائية المطلوبة لجعلها قادرة على إخصاب البيضة. تحاط قناة البربخ (DE) بنسيج ضام يحتوي على العديد من الأوعية الدموية (V) و تغطى بمحفظة و غلالة غمدية (TV). تبطن القناة بظهارة إسطوانية مطبقة موهمة تحتوي على أهداب ساكنة (أسهم)، الخلايا الإسطوانية طويلة جداً لها أهداب ساكنة (مجسمة) طويلة جداً في رأس البربخ و ينخفض كلاهما تدريجياً بإتجاه الذيل. (**b**) صورة مجهرية بتكبير عالي (**a**) لقناة بربخية محاطة بطبقة عضلية ملساء رقيقة دائرية، ووجود النطاف (S) في لمعة القناة. تصبح العضلات الملساء أكثر سماكة نتيجة تشكل تطور طبقة عضلية ملساء طولانية في جسم و ذيل البربخ. (**c**) مقطع أخر من يظهر العضلات الملساء (SM) و جدار القناة يظهر نوعين غزيرين من الخلايا في الظهارة: خلايا رئيسية طويلة لها أهداب ساكنة و خلايا قاعدية (B) صغيرة تستند على صفيحة قاعدية. يمكن مشاهدة بلاعم و لمفاويات داخل ظهارية في القناة البربخية.



الشكل (21 – 16) (**a**) صورة مجهرية لمقطع عرضي في القناة الناقلة للنطاف مكونة من غشاء مخاطي (M) و عضلية سميكة بطبقات داخلية و خارجية عضلية طولانية التوضع (L- SM) و طبقة وسطى دائرية التوضع (C – SM) و غلالة برانية (**A**). (**b**) تكثر في الصفيحة الخاصة (LP) ألياف مرنة و تظهر في الظهارة المبطنة (E) طيات طولانية. (**c**) تكبير عال للمخاطية تبين ظهارة مطبقة موهمة فيها خلايا قاعدية و العديد من الخلايا الإسطوانية، مع القليل من الأهداب الساكنة (المجسمة)..

القناة	الظهارة	النسيج الضام	الطبقات العضلية
النبيبات المستقيمة	مبطنة بخلايا سيرتولي في النصف القريب من النبيبات المنوية و بظهارة مكعبة بسيطة في الثاني القريب من الشبكة الخصوية	نسيج ضام رخو	لايوجد عضلات ملساء
الشبكة الخصوية	ظهارة مكعبة بسيطة	نسيج ضام رخو غزير بالأوعية الدموية	لايوجد عضلات
القنيوات الصادرة	تتناوب ظهارة اسطوانية مهدبة مع خلايا مكعبة غير مهدبة	نسيج ضام رخو رقيق	طبقة رقيقة من عضلات ملساء دائرية التوضع
البربخ	ظهارة اسطوانية مطبقة موهمة مكونة من خلايا أساسية طويلة على سطحها أهداب ساكنة و خلايا قاعدية قصيرة	نسيج ضام رخو رقيق	طبقات من العضلات الملساء دائرية التوضع
القناة الناقلة/الأسهر	ظهارة اسطوانية مطبقة موهمة مهدبة بأهداب ساكنة	نسيج ضام رخو وكثيف غير منتظم	ثلاثة طبقات من العضلات الملساء (الخارجية و الداخلية طولانية التوضع) و الوسطى دائرية
القناة الدافقة	ظهارة اسطوانية بسيطة	نسيج ضام على شكل طيات يعطي الظهارة مظهر غير منتظم	لا توجد عضلات ملساء

التطبيق الطبي

نطراً لكون القناة الناقلة تحتوي على جدار عضلي بسماكة 1مم و يمكن تحسسها، يستخدم اجراء جراحي Vasectomy لإزالة جزء من القناة الناقلة و يصبح الشخص عقيم

☐ **الغدد الملحقة** Accessory glands

تنتج الغدد الملحقة مفرزات تضاف للنطف خلال القذف لتشكيل السائل المنوي. تشمل الغدد التناسلية الملحقة **الحويصلات المنوية** و **البروستات** و **الغدد الإحليلية البصلية** (الشكل 21-18).

الحويصلات المنوية Seminal vesicles

- زوج من الغدد النبيبية شديدة الإلتفاف يبلغ طول كل منها 15سم.
- تُظهر المخاطية عدد كبير من الطيات الدقيقة و المعقدة التي تملأ معظم اللمعة مشكلة تيه تشبه الردوب (الشكل 21-19).
- تُغطى الطيات بظهارة إسطوانية بسيطة غيرمهدبة أو مطبقة كاذبة (خلايا اسطوانية طويلة غير مهدبة و خلايا قاعدية صغيرة تعمل كخلايا جذعية) و يعتمد ارتفاع الظهارة على مستويات التستوستيرون
- تحتوي الخلايا الإسطوانية على حبيبات افرازية و حبيبات صباغية صفراء yellow lipochrome pigment granules و جهاز غولجي متطور و شبكة هيولية خشنة متطورة
- يعتمد النشاط الإفرازي و إرتفاع الظهارة في الحويصل المنوي على المستويات المناسبة لهرمون التستوستيرون. الصفيحة الخاصة نسيج ضام رخو يحتوي على ألياف مرنة
- تحاط بعضلات ملساء مكونة من طبقتين داخلية دائرية و خارجية طولانية.
- طبقة برانية مكونة نسيج ضام ليفي
- الحويصلات المنوية غدد خارجية الإفراز تنتج مفرزات لزجة صفراء كسكر الفركتوز Fructose و السيترات و الأينوسيتول Inositol و البروستاغلاندينات Prostaglandins و مولد الفيبرين Fibrinogen و أنزيمات و بروتينات أخرى.
- تشكل مفرزات الحويصلات المنوية حوالي حوالي 70% من السائل المنوي المقذوف
- تؤمن مفرزات هذه الغدد مصادر الطاقة (الفركتوز) للنطاف و تخثر المني Semen بعد القذف (الفيبرنوجين) و تؤثر على نشاط مجرى التناسل الأنثوي.

☐ **البروستات (الموثة)** prostate

- عضو يحيط بالإحليل بعد خروجه من المثانة
- تتراوح أبعادها 2سم X 3 سم X 4 سم و يزن 20 غ.
- محاطة كلياً بمحفظة من نسيج ليفي مرن فيه عضلات ملساء، تنشأ منها حواجز تقسم البروستات إلى فصوص غير واضحة.
- أكبر غدة ملحقة بالجهاز الذكري حيث تشمل تجمع لِ 30 – 50 غدة نبيبية سنخية متفرعة تفرغ محتوياتها في قنوات اطراحية تنتهي بالإحليل البروستاتي
- تنتظم الغدد في طبقات مركزية التوضع حول الإحليل:

طبقة داخلية **غدد مخاطية**

طبقة وسطى **غدد تحت مخاطية**

طبقة خارجية **غدد أساسية** (الشكل21-17و 20).

- قد تتحد القنوات الغدية للغدد المفرزة إلا أن جميعها تفرغ مباشرة في الإحليل الموثي الذي يمر في مركز الموثة (الشكل 21-1).
- البروستات مقسمة إلى 4 مناطق تشريحياً و سريرياً مطابقة للطبقات الغدية:
  - **المنطقة المركزية** Central zone
    a. تشغل حوالي 25 % من حجم الغدة

b. توجد حول القنوات الدافقة أثناء اختراقها غدة البروستات

c. مقاومة للإلتهاب و الكارسينوما

d. تتميز خلاياه بهيولى محبة للأساس و أنوية كبيرة الحجم

e. يعتقد أن هذه المنطقة تنشأ من مشتملات أو بقايا الكلية الوسطى جنينياً

- **المنطقة الانتقالية** Transition zone

a. تشغل 5 % من حجم البروستات تحيط بالإحليل

b. تحتوي على غدد مخاطية و جزء من الغدد تحت المخاطية تفرغ مباشرة في الإحليل.

c. مع التقدم بالعمر غالباً ما يحدث فرط تنسج في هذه المنطقة و تتشكل عقيدات تضغط على الإحليل و تسبب سلسل بولي و تسمى هذه الحالة benign prostatic hyperplasia (BPH) (الشكل 21-21)

- **المنطقة المحيطية** Peripheral zone

a. تشغل 70 % من حجم الغدة

b. تحتوي على الغدد الرئيسية ذات القنوات الأطول في البروستات.

c. تحيط بالمنطقة المركزية حيث تشغل الأجزاء الخلفية و الجانبية

d. تعد الغدد في هذه المنطقة من أكثر الأماكن التي تصاب بالإلتهاب والكارسينوما prostatic carcinomas .

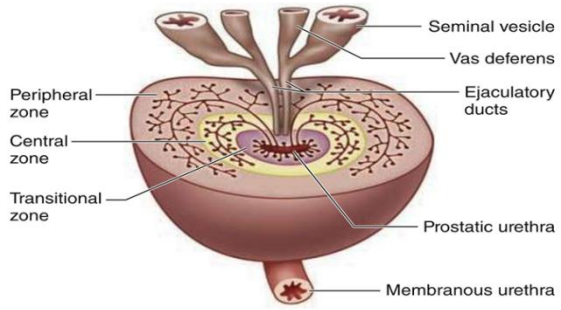
- **المنطقة حول الإحليلية** periurethral zone

a. تحيط مباشرة بالإحليل

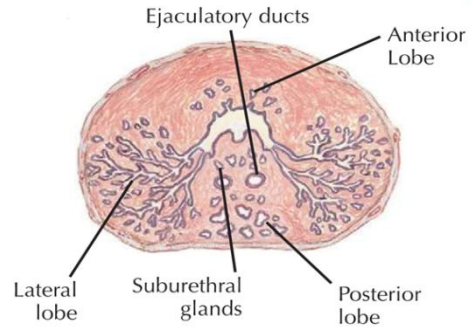
b. تحتوي غدد مخاطية و جزء من تحت المخاطية

c. مع التقدم بالعمر يحدث فرط تنسج و تتشكل عقيدات

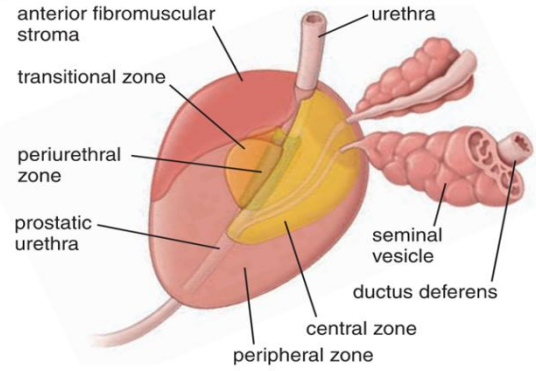
- تبطن الغدد النبيبية السنخية بظهارة إسطوانية بسيطة أو إسطوانية مطبقة كاذبة، أو مكعبة أو حرشفية بسيطة و ذلك حسب مستويات DHT



a



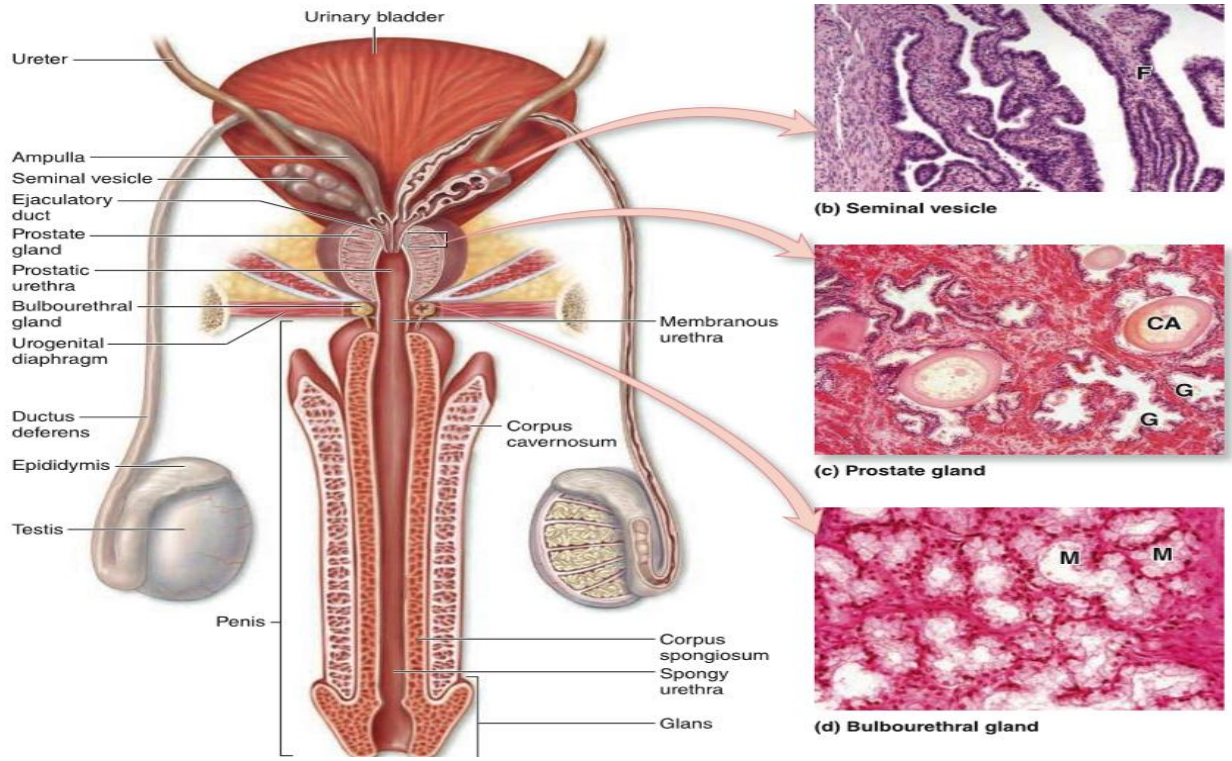
b



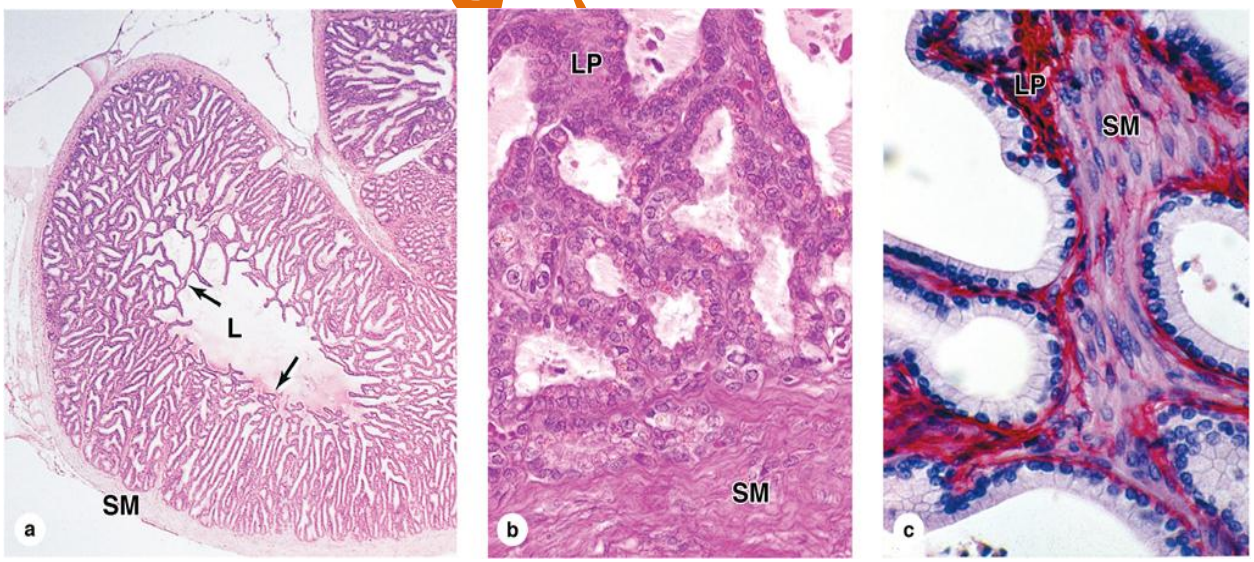
c

- تتأثر الظهارة الغدية بمستويات testosterone and adrenal androgens حيث تتحول هذه الهرمونات

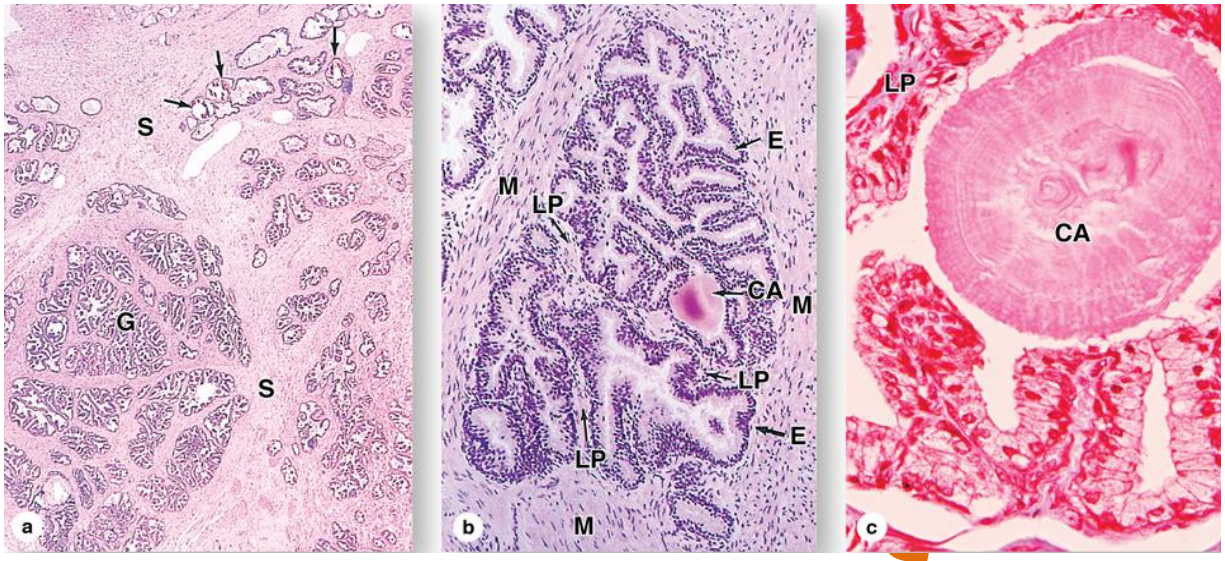
الشكل (21 – 16) البنية العامة لغدة البروستات. تقوم البروستات بإفراز و تخزين الجزء الأساسي من السائل المنوي الذي يُحرر أثناء عملية القذف. تتكون من 30 – 50 غدة نبيبية سنخية تنتظم في 4مناطق موضحة هنا بشكل تخطيطي في a و c. يتواجد حول الإحليل البروستاتي منطقة حو إحليلية و تليها منطقة انتقالية تحتوي على غدد مخاطيةو تحت مخاطية، يحيط بمعظم مركزية وسطى توجد حول القناة الدافقةو تحتوي على غدد تحت مخاطية. الطبقة المحيطية هي الأكبر و تتوضع محيطياً و تحتوي على أغلب الغدد الرئيسية الغزيرة و المتعددة. تساهم غدد جميع الطبقات في الإفراز الموثي. b –من الناحية التشريحية تقسم الى فص أمامي و خلفي و فصين جانبيين



الشكل (21 – 18) (**a**) منظر خلفي الغدد الملحقة بالجهاز التناسلي الذكري. يوجد ثلاثة مجموعات من الغدد المتصلة بالقناة الناقلة للنطاف أو الإحليل: زوج من الحويصلات المنوية و الموثة و زوج من الغدد الإحليلية البصلية. يساهم النموذجين الأوليين من الغدد في تشكيل الجزء الرئيسي من السائل المنوي بينما تنتج الموثة و الغدد الإحليلية البصلية إفرازات تعمل على تزليق الإحليل قبل عملية القذف. (**b**) صورة مجهرية تبين طيات المخاطية المميزة في الحويصلات المنوية. .(**c**) صورة مجهرية تبين الصفات المميزة للغدد النبيبية السنخية للموثة.(**d**) صورة مجهرية للغدة البصلية الإحليلية



الشكل (21 – 19) الحويصلات المنوية. زوج من الغدد خارجية الافراز تفرز معظم السائل المنوي بما فيها المواد المغذية للنطاف. (**a**) صورة مجهرية بالتكبير المنخفض تظهر أن كل حويصل منوي مكون من قناة شديدة الإلتفاف محاطة بطبقتين من عضلات ملساء (SM) تعمل على طرح المحتويات اللمعية أثناء عملية القذف. تبدي المخاطية طيات أولية و ثانوية و ثالثية رفيعة (أسهم) تعطي اللمعة (L) الشكل المميز. تكبير 20. صبغة H&E.(c , b) تظهر الصورتان المجهريتان إحتواء الطيات على عضلات ملساء (SM) مغطاة بصفيحة خاصة رقيقة (LP) و ظهارة. الخلايا الظهارية إسطوانية بسيطة أو إسطوانية مطبقة موهمة يختلف نشاطها و توضعها في الغدة و تحتوي على قطيرات شحمية و حبيبات إفرازية و ليبوفوشين.



الشكل (21 – 20) غدة البروستات. (**a**) تحتوي غدة البروستات على نسيج سدوي ليفي عضلي كثيف (S) تنغمس فيه عدد كبير من الغدد النبيبية السنخية الصغيرة (G). تشير الأسهم إلى أماكن تواجد حصيات متكلسة زالت أثناء التقطيع. تكبير 20، صبغة H&E. (**b**) صورة مجهرية لغدة واحدة تشمل كتلة لجسم أميلودي (نشوي) و ظهارة إفرازية بسيطة أو إسطوانية مطبقة موهمة (E) محاطة بصفيحة خاصة (LP) تحاط بدورها بعضلات ملساء.(**c**) تكبير عال يبين الطبيعة الصفائحية للجسم الأميلودي (CA) و الظهارة الإسطوانية التي توجد تحتها صفيحة خاصة غير كثيفة (LP).

إلى dihydrotestosterone (DHT) في الخلايا السدوية و تغادر الى الخلايا الظهارية حيث ترتبط مع androgen receptor و تحفز جينات عوامل النمو

- الغدد إستثنائياً مغموسة في نسيج سدوي ليفي عضلي (الشكل 21-20).
- يلاحظ في لمعة الغدد البروستاتية أجسام أو حصيات كروية صغيرة غالباً ما تكون متكلسة بقطر 0.2 – 2 مم (الشكل 21-20) تدعى **حصيات بروستاتية** Prostatic concretions أو **أجسام أميلودية (نشوية)** amylacea Corpora مكونة بشكل أساسي من غليكوبروتينات و غليكُوزأَمينُوغليكانات مكبرتة و بشكل خاص الكيراتين المكبرت. يزداد عدد الحصيات مع تقدم العمر و على ما يبدو ليس لها أي دور وظيفي أو سريري.
- تنتج الغدد سائل بروستاتي يحتوي على العديد من البروتينات السكرية و الأنزيمات prostate-specific antigen (PSA), prostatic acid phosphatase (PAP), fibrinolysin, and citric acid

1- المستضد النوعي للبروستات prostate-specific antigen (PSA) تفرزه الخلايا الغدية الظهارية و يطرح مع مكونات السائل البروستاتي الى الإحليل أثناء القذف نتيجة التقلصات العضلية إلا أن كمية قليلة منه تدخل الدم (usually below4 ng/mL). في سرطان البروستات ترتفع مستوياته بشكل كبير حيث تدخل الى الدم بالخطأ (misdirected) و تزداد نسبته الى 10 نانوغرام /مل و لذا يستخدم كمؤشر سريري لكارسينوما البروستات

2- الفوسفاتاز الحمضي البروستاتي prostatic acid phosphatase (PAP) يعمل على تنظيم نمو و استقلاب الخلايا الظهارية الغدية، تزداد نسبته في الأشخاص الذين لديهم نقائل لكارسينوما البروستات و يستخدم كواسم سريري بدلاً من PSA

3- فيبرولاسين fibrinolysin يعمل على **تَمَيُّعَ** (جعله سائلاً) السائل المنوي

☐ **الغدة البصلية الإحليلية او غدة كوبر**
Bulburethral or Cowper's gland

- غدد مزدوجة دائرية يبلغ قطرها 3 – 5 مم و تتوضع في الحجاب التناسلي البولي (الشكل 21-1) و تفرغ مفرزاتها في الجزء الداني من الإحليل القضيبي.
- تحتوي كل غدة على عدة فصيصات فيها وحدات إفرازية نبيبية سنخية مبطنة بظهارة إسطوانية بسيطة أو مكعبة مفرزة مخاطية
- يرتبط نشاط الغدة و ارتفاع الظهارة بمستوى التستوسترون.
- تحتوي الحواجز بين الفصيصات على خلايا عضلية ملساء.
- أثناء القذف تفرز الغدد البصلية الإحليلية و العديد من الغدد الإحليلية الصغيرة ذات البنية النسيجية المماثلة مخاطاً شفافاً يحتوي على galactose and galactosamine, galacturonic acid, sialic acid, and methylpentose
- الإثارة الجنسية تؤدي الى خروج مفرزات هذه الغدة و التي تشكل الجزء الأساسي من السائل الذي قبل السائل المنوي لتغطية و تزليق بطانة الإحليل للتحضير لمرور النطاف.

التطبيق الطبي

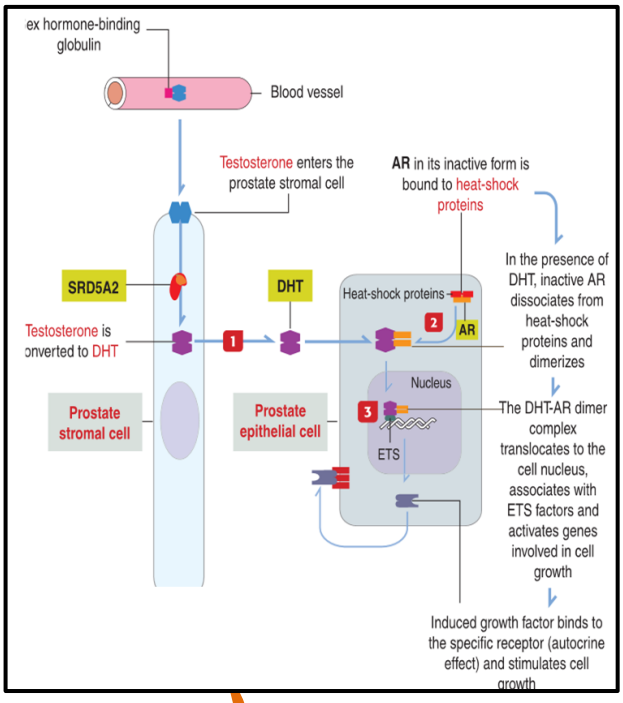
1- تضخم البروستات الحميد Benign prostatic hypertrophy *يحدث بنسبة 50% في الذكور الأكبر من 50 سنة و بنسبة 95 % في الرجال الذين يتجاوز عمرهم 70 سنة. يحدث التضخم عموماً في المنطقة الإنتقالية المحيطة بالإحليل و قد يؤدي إلى انسداد الإحليل مع أعراض سريرية.يعد* ***الورم البروستاتي الخبيث*** Malignant prostatic tumor *من أكثر السرطانات شيوعاً في الرجال. يرتشح منتج البروستات الإفرازي، بروتيز سيرين، المعروف سريرياً* ***المستضد النوعي للبروستات*** *Prostatic specific antigen (PSA) إلى الدم في حالة حدوث إضطراب غدي ناجم عن سرطان البروستات. كميات قليلة من المستضد النوعي للبروستات الجائل ينتجه الكبد و تستخدم زيادة تركيز PSA في الدم روتينياً لتشخيص و مراقبة سرطان البروستات .*

2- تستهدف العقاقير الحديثة المخصصة لتضخم البروستات تثبيط عمل إما Steroid 5 reductase 2 (SRD5A2) الذي يمنع تحول testosterone إلى DHT أو تثبيط عمل العامل المحرض على النمو Induced growth factor

(الشكل 21- 21)

☐ **القضيب** Penis

- يتكون القضيب من ثلاث كتل إسطوانية من نسيج ناعظ Erectile tissue إضافة إلى الإحليل القضيبي
- تتوضع كتلتين إسطوانيتين على الوجه الظهري للقضيب و تدعى **الأجسام الكهفية** Corpora cavernosa بينما تتوضع الأخرى بطنياً و محيطة بالإحليل و تدعى **الجسم الإسفنجي** Corpus Spongiosum (الشكل 21-1 و 21-22 و 23).
- تتوسع نهاية الجسم الإسفنجي و تشكل **الحشفة** Glans (الشكل 21-1). يبطن معظم الإحليل القضيبي بظهارة إسطوانية مطبقة كاذبة تصبح ظهارة حرشفية مطبقة في الحشفة الرقيقة للقضيب.
- غدد مفرزة للمخاط تدعى **الغدد الإحليلية** Urethra **او غدد ليترة** Littre's gland على طول الإحليل القضيبي.
- في الذكور غير المختونين تغطى حشفة القضيب **بالغلفة** Prepuce ، و هي طية جلدية رقيقة قابلة للإنكماش تحتوي غدد زهمية داخل الطية.
- يُحاط القضيب من الخارج بالجلد (الشكل 21-1). تليها طبقة الصفاق السطحي من نسيج ضام ليفي تحتوي على أوردة قضيبية ظهرية و بعدها طبقة الصفاق العميقة نسيج ضام يحتوي على الشريان و الوريد القضيبي العميق و أيضاً العصب القضيبي



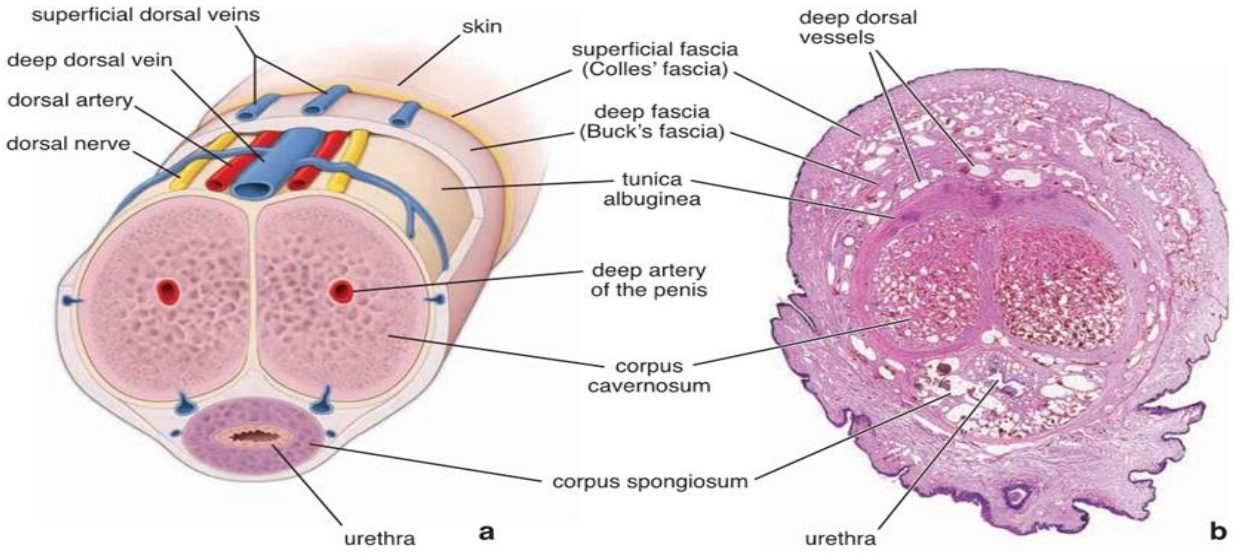
الشكل 21–21آلية حدوث التضخم الطبيعي و كيفية تحول T الى DHT بوساطة أنزيم 5 الفا ريدكتاز -2 (SRD5A2) و الذي يرتبط androgen receptor elements و يدخلان النواة و يحفزان تعبير العامل المحرض على النمو induced growth factor في كلا من الخلايا الظهارية و الخلايا السدوية و الذي بدوره يحفز تكاثر السدوية و الظهارية عبر آلية التأشير الذاتي و الموضعي كما هو موضح في الشكل

يفصل الصفاق العميق عن الكتل الإسطوانية التي تشكل النسيج الناعظ طبقة الغلالة البيضاءalbuginea Tunica و هي نسيج ضام ليفي يربط الجسمين الكهفيين و الجسم الإسفنجي و بالتالي تعمل الغلالة كمحفظة

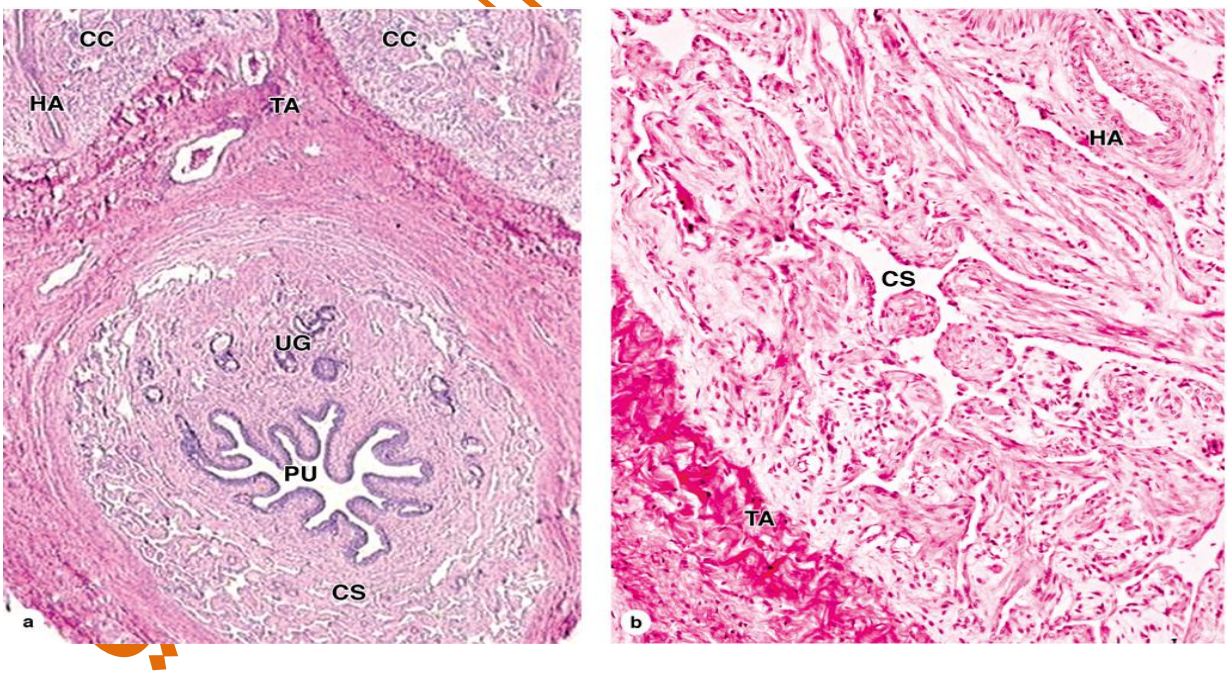
- تتألف الأجسام الكهفية و الجسم الإسفنجي من نسيج ناعظ يحتوي على عدد كبير من فراغات وريدية كهفية غير منتظمة Cavernous spaces أو جيوب دموية غير منتظمة vascular sinuses مبطنة بخلايا بطانية، مفصولة عن بعضها بحواجز من ألياف من النسيج الضام فيه ألياف مرنة و عضلات ملساء (الشكل 21–23)
- ينشأ المدد الشرياني للقضيب من الشرايين الحيائية (الإستحائية) الداخلية Internal pudendal arteries التي تتفرع و تعطي
  - شرايين ظهرية للقضيب
  - شرايين عميقة التي تتفرع لتشكل شرايين مغذية ترابيقة (للحواجز) و شرايين **ملتفة حلزونية** Helicine arteries تُفرغ محتوياتها مباشرة في الفراغات الكهفية للنسيج الناغظ.
  - توجد تحويلات شريانية وريدية بين الشرايين الحلزونية و الوريد الظهري العميق.
- القضيب مزود بأعصاب محركة حشوية و جسمية (نظير ودي و ودي) و التي تعصب الألياف العضلية الملساء في الفراغات الكهفية و الأوعية الدموية

آلية انتصاب/انتعاظ القضيب(الشكل 21–24)

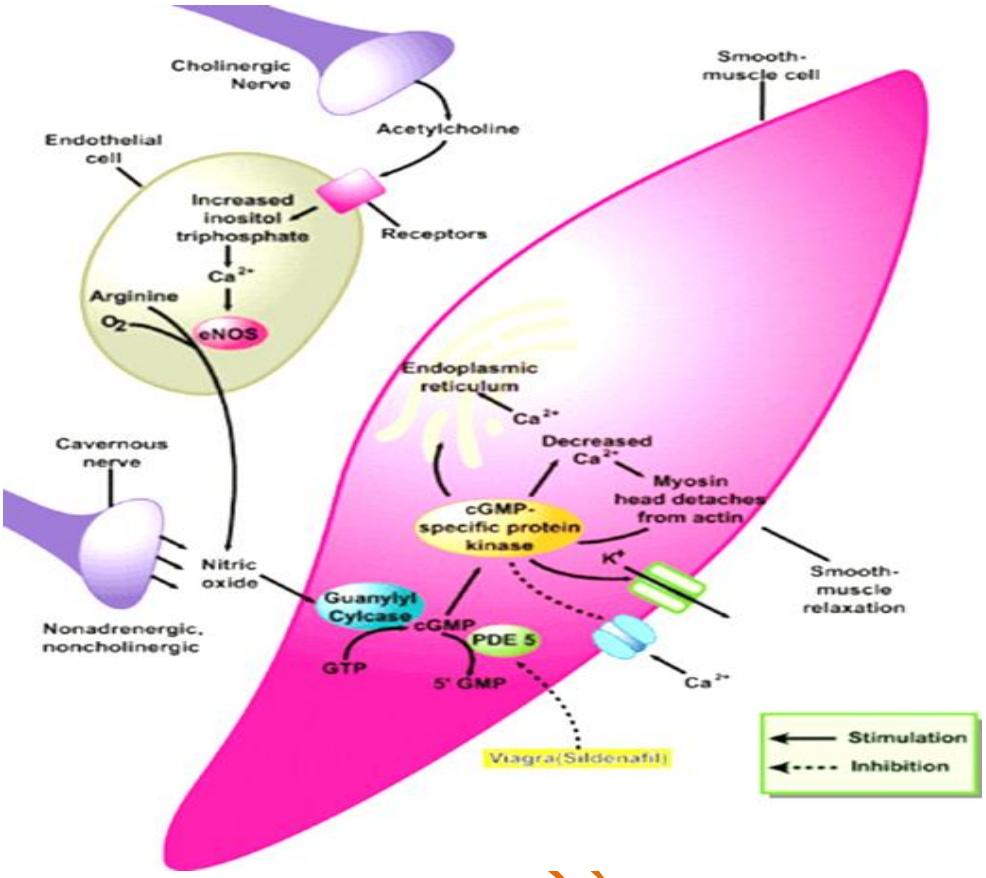
- تتضمن عملية الإنتصاب إمتلاء الفراغات الكهفية في الأجسام الكهفية و الجسم الإسفنجي بالدم.
- يبدأ ذلك بمنبهات خارجية تحفز الجهاز العصبي المركزي، حيث يؤدي التنبيه نظير الودي إلى تحرر الأسيتل كولين و أوكسيد الأزوت
- يتحرر NO من النهايات العصبية في الأجسام الكهفية و أيضاً من الخلايا البطانية بشكل غير مباشر عن طريق الأستيل كولين الذي يرتبط بمستقبله على الخلايا البطانية
- يدخل NO الخلايا العضلية الملساء و يسلك السبيل الإشاري cGMP و يحفز بروتين كيناز الذي يثبط تحرر الكالسيوم و بالتالي تسترخي العضلات في الترابيق و توسع الشرايين الحلزونية مما يؤدي إلى زيادة نقل الدم إلى الفراغات الكهفية.
- تسبب الفراغات الممتلئة بالدم انضغاط الوريدات و الأوردة على الغلالة البيضاء الكثيفة مما يسبب منع خروج الدم و حدوث انتفاخ و قساوة في الأجسام الكهفية للنسيج الناعظ.



الشكل (21 –22) a – رسم تخطيطي لمقطع عرضي في القضيب يظهر توضع الأجسام الناعظة الثلاثة و الغلالة البيضاء و الأوعية الدموية الكبيرة. b- يتوضع الجسم الإسفنجي (CS) على الجانب البطني للقضيب و يحيط بالإحليل ، بينما يشغل الجسمان الكهفيان الجانب الظهري و تحاط الأجسام الثلاثة الكهفية أو الناعظة بغلالة بيضاء ليفية كثيفة. تجري على طول الجانب الظهري أوعية دموية كبيرة. يتواجد في عمق كل نسيج كهفي أوعية دموية أصغر تشمل الشرايين المركزية. يُغطى القضيب من الخارج بالجلد الملتصق بالغلالة البيضاء أو بالنسيج الضام المجاور



الشكل (21 – 23) الإحليل القضيبي و النسيج الناعظ . (**a**) صورة مجهرية تبين الإحليل القضيبي (PU) محاط بجسم إسفنجي (CS)، بجداره طيات طولانية. يوجد بالقرب من الإحليل القضيبي غدد إحليلية صغيرة (UG) لها أقنية قصيرة تحرر سائل شبه مخاطي في الإحليل أثناء الإنتصاب. تساند هذه الغدد في وظيفتها زوج من الغدد الإحليلية البصلية الكبيرة الحجم. يشاهد في أحد الأجسام الكهفية الظهرية (CS) شرايين حلزونية صغيرة (HA). تحاط أجسام النسيج الناعظ بغمد من نسيج ضام كثيف غير مرن من غلالة بيضاء (TA). (**b**) تكبير أعلى للنسيج الناعظ يبين جزء من الغلالة البيضاء (TA) و الأجسام الناعظة المكونة من نسيج ضام ليفي مرن ممتلئ كلياً بمئات من الفراغات الكهفية الوعائية المتوسعة (CS) المبطنة بخلايا بطانية.



الشكل 21–24 يوضح آلية الا نتعاظ القضيبي و السبيل الإشاري cGMP

- مع بداية القذف تؤدي التنبهات العصبية الودية الى تضيق الشرايين الحلزونية مما يؤدي إلى إنخفاض جريان الدم إلى الفراغات و بالتالي إنخفاض الضغط فيها مما يسمح بفتح الأوردة و إفراغ معظم الدم من النسيج الناعظ.
- يوضح الشكل آلية الجزيئية للإنتعاظ القضيبي

التطبيق الطبي

لحدوث الإنتصاب تُحرر الأعصاب نظيرة الودية في الجملة الوعائية أوكسيد الأزوت NO و الذي يؤدي إلى زيادة تصنيع أوكسيد الأزوت في الخلايا البطانية. يُحفز أوكسيد الأزوت إنتاج الغوانيوزين أحادي الفوسفات الحلقي cGMP في الخلايا العضلية الملساء المجاورة، و الذي يؤدي بدوره إلى إحتجاز شوارد الكالسيوم في الشبكة الملساء مسبباً إرتخاء الخلايا العضلية. ينجم عن إنتشار أوكسيد الأزوت و الغوانيوزين أحادي الفوسفات في العضلات الملساء من خلال الإرتباطات الفضوية إرتخاء و توسع وعائي في كامل الجملة الوعائية الموضعية و جريان سريع للدم.

يؤدي النقص التروية الشريانية أو العصبية لنسيج القضيب إلى فشل الإنتصاب و الذي يمكن معالجته بشكل فعال في العديد من الحالات بمركبات كـال sildenafil citrate (Viagra) *الذي يثبط أنزيم فوسفو ثنائي الاستيريز* Phosphodiesterase *الذي يخرب الغوانيوزين أحادي الفوسفات و بالتالي زيادة و إطالة تأثير أوكسيد الأزوت على العضلات الملساء.*