

# 1

الفصل الأول

نظرة تاريخية حول

هرمونات الغدد الصم والمناسل

## ■ نظرة تاريخية:

● بالإمكان القول بأن علم الغدد الصم Endocrinology هو من أحدث العلوم البيولوجية الأساسية. فقد ترسخ هذا العلم في بدايات القرن الحالي فقط. لقد بدأ علم الغدد الصم كاختصاص طبي يهتم بالإمراض الناجمة عن اضطراب عمل بعض الغدد الصم، وظل كذلك حتى وقت قريب. بيد أنه ومنذ حوالي الثلاث عقود الأخيرة اتجه هذا العلم نحو دراسة الحيوانات، وبذلك انبثق علم الغدد الصم المقارن Comparative Endocrinology ولا زال هذا العلم في تنام ليومنا هذا. والشيء اللافت للنظر في علم الغدد الصم هو أن الدراسة الفسيولوجية كثيراً ما تسبق التشخيص الكيميائي للهرمونات المعينة. ويتقدم هذا العلم، خاصة خلال السنين القليلة الماضية، تم إدراك العلاقة الوثيقة بين الجهاز العصبي وجهاز الغدد الصم. لقد أعطي هذا العلم في السنوات الأخيرة دفعا قويا جداً نتيجة لتسخير تقنيات حديثة في دراسة عمل الهرمونات على المستوى الجزيئي.

● لعل جذور علم الغدد الصم، كأى علم آخر، تمتد في أعماق التاريخ. فنظرية أبو قراط (357-460 ق.م) المتعلقة بالسوائل الأربعة (الدم والبلغم والصفراء والسوداء) كانت إشارة بدائية إلى أن الصحة هي نتيجة توازن دقيق بين المواد المختلفة في الجسم. لقد تمت ممارسة الإخصاء في الحيوان والإنسان منذ عهد بعيد. فلقد وصف أرسطو (324-384 ق.م) على نحو دقيق تأثير الإخصاء في الطيور، وقارن ذلك بما يحدث في الإنسان المخصي. وبعدهما يزيد على عشرين قرناً قام جون هنتر (1728-1793م) بسلسلة مدهشة من نقل الخصى والمبايض في الطيور. أما الطبيب الألماني برتولد فقد أخصى عام 1849 الديكة، فوجد أنها فقدت الصفات الذكورية واكتسبت سمات الأنوثة. وعندما زرع خصى في مثل هذه الديوك المخصية capons لاحظ بأنها استعادت بعد مدة صفات الذكورة ثانية. لقد حملت تجارب برتولد في طياتها فكرتين أساسيتين هما أن أعضاء من الجسم (الخصى والمبايض) تحرر مواد معينة من الدم، وهذه تنتقل إلى أجزاء من الجسم، حيث تبدي تأثيرات معينة. وقد أظهر العالم الفرنسي الشهير كلودبرنارد عام 1855 أن الكبد يطلق السكر في الدم مباشرة، واعتبر ذلك إفرازاً داخلياً. كما جلب الطبيب البريطاني توماس أديسون Thomas Addison الانتباه إلى متلازمة (مرضية) syndrome تعرف حالياً بمرض أديسون متعلقة بتلف يصيب القشرة الكظرية. فقد وصف أديسون أعراض المرض كفقدان الشهية وهبوط ضغط الدم وضعف العضلات واضطرابات معدية - معوية وتبدل في لون الجلد والموت في النهاية. ويعتبر عمل أديسون هذا أول حالة مرضية متعلقة بغدة صماء وصفت على نحو مفصل ودقيق. كما أثار الطبيب الفرنسي براون - سيكارد عام 1889 المجتمع العلمي بتجاربه التي أجراها على نفسه لإعادة الشباب، وذلك بحقن خلاصة مائة للخصية في دمه. غير

أن من شبه المؤكد بأن ما شعر به براود - سيكارد من حيوية جنسية كانت نتيجة للإيحاء النفسي؛ وذلك لأن الخلاصة المائية لا يمكن أن تحتوي على الهرمون الذكري تيستوستيرون testosterone الذي وجد في الخصية بكميات غزيرة لسبب بسيط هو أن هذا الهرمون من الهرمونات الجنسية الستيرويدية التي لا تذوب في الماء بل في المذيبات الدهنية. لقد شهدت هذه السنة نفسها (1889) فتحاً كبيراً في علم الغدد الصم عندما وجد فون ميرنك ومينكوفسكي بأن إزالة البنكرياس في الكلاب يؤدي إلى إصابتها بمرض السكر.

● وقد حَضَرَ موري، وهو طبيب بريطاني، في عام 1891 خلاصة الغدة الدرقية من الأغنام، وأظهر أن حقن خلاصتها في الإنسان يشكل علاجاً لنقص الدرقية. أما تجارب أليفير وشيفر عام 1895 التي أظهرت الفعل القابض لخلاصة لب الكظر على الأوعية الدموية فقد مهدت الطريق لفصل وتنقية وتحديد الصيغة الكيميائية للابنيفرين (الادرينالين). وهكذا يظهر من هذه المراجعة السريعة أن فكرة الإفراز الداخلي أصبحت واضحة راسخة في نهاية القرن التاسع عشر. لقد شهد القرن العشرون ميلاد علم الغدد الصم المقارن نتيجة لتأثير النظرية الداروينية التي من أسسها المتينة العلاقة التطورية بين جميع الكائنات الحية. لذا فإن ما تكتشف من نتائج على حيوان ما ينسحب قليلاً أو كثيراً على الحيوانات الأخرى وعلى الإنسان. وقد أدرك الجميع بعد النظرية الداروينية بأن الإنسان لا يمكن أن يفهم على حقيقته إلا إذا وضع في إطاره الصحيح، وهو الإطار التطوري. وإن هذا الفهم ممكن فقط في ضوء الدراسات التي يمكن أن تجري على الحيوانات الأخرى.

● لعل البداية الأولى لعلم الغدد الصم الحديث كانت بين عامي 1902 و 1905، وهي الفترة التي أجرى فيها بيلس Bayliss وستارلنغ Starling البريطانيان تجاربهم المشهورة التي أدت إلى اكتشاف أول هرمون هو السكرتين (انظر الفصل الثامن) من بطانة الاثني عشري. وفي الحقيقة استخدم الباحثان كلمة هرمون لأول مرة لوصف السكرتين. أعقبت ذلك دراسات أولية حول الأثر الفسيولوجي لخلاصة الغدة الدرقية. فقد وجد كودرناش عام 1912 أن اطعام الضفادع والسلمندرات بالغدة الدرقية يزيد من معدل الأيض فيها بشكل واضح. وفي عام 1919 حصل كندول على ثايروكسين نقي من الغدة الدرقية للخنازير، ووجد بارينغتون أن هذه المادة مشتقة من الحامض الأميني ثايروسين. أما عزل الأنسولين فقد شكل فصلاً رائعاً في علم الغدد الصم، فقد تمكن الكنديان بانتنغ وبيست عامي 1921 و 1922 من الحصول على خلاصة فعالة من البنكرياس، في حين اخفق العديدون قبلهم من تحقيق ذلك. واستطاع ايبيل عام 1926 الحصول على أنسولين بلوري وأثبت طبيعته البروتينية. ووصفت في بداية هذا القرن الهرمونات التناسلية المسيطرة على الدورة الشبقية في الحيوانات باستخدام خنازير غينيا والفئران، كما أظهر شاييم

وزونديك عام 1927 أن بول الحيوان الحامل يحتوي على هورمونين لم يكونا يعرفان من قبل، هما استرون والهورمون المحرض للمناسل المشيمي chorionic gonadotropin. وهذا الاكتشاف الأخير يشكل أساساً لاختبار أشايم - زونديك للحمل. استطاع فيما بعد ماككور كودال أن يحصل على 12 مغم من الاستراديول (استروجين آخر) من حوالي أربعة أطنان من مبايض الخنازير. وحضر كورنر والن عام 1929 خلاصة من الجسم الأصفر بإمكانها إدامة الحمل في أرانب مستأصلة المبايض. واكتشف هيسو عام 1926 هورمون حمل آخر له تأثيرات عديدة منها ارتخاء الحوض في أثناء الولادة. لذا فقد أطلق عليه الاسم ريلاكسين أي المرخي. أما أول خلاصة فعالة في نسيج الخصية فقد استخلصت عام 1911، فقد وجد بيزارد أن حقن مثل هذه الخلاصة في ديك مخصي من شأنه أن يعيد نمو واستعادة الصفات الذكرية الأخرى. وفي عام 1935 تمكن ديفيد وجماعته من الحصول على هرمون ذكري بلوري نقي من خصى الحيوانات أطلقوا عليه تيستوستيرون. وفي الفترة بين العامين 1936 و 1942 استطاعت أربعة مجاميع بحث في كل من الولايات المتحدة وأوروبا من فصل وتشخيص حوالي ثلاثين من المركبات الستيرويدية المختلفة من قشرة الكظر من حيوانات المجازر من ضمنها ستة مركبات كانت فعالة بيولوجياً. أما الدراسات حول الغدة النخامية فقد تأخرت نظراً لصغر هذه الغدة وصعوبة إزالتها من الحيوان الحي، تلك العملية الدقيقة التي تعرف حالياً باستئصال النخامية hypophysectomy. بيد أنه اشتر تمكن في عام 1910، وتمكن كام وجماعته عام 1928، من فصل عوامل اوكسيتو سينية وفاسوبريسينية من الغدة النخامية هي بيتيدات متعددة، فقد كان تحديد طبيعتها الكيميائية من الأمور الصعبة. ولكن شهدت الخمسينات وما بعدها تحديد السلاسل الببتيدية ليس فقط لهرمونات الغدة النخامية ولكن لهرمونات أخرى مثل الكلوكاكون والباراثورمون وغيرها.

● أما في حقل غدد صم اللافقرات، فقد كان من الرواد المشهورين كوبيش kopec البولوني وويكلزورث البريطاني؛ إذ أظهر كوبيش عام 1917 أن التشرنق في الحشرات يتم تحت تأثير هرمون يفرز من الدماغ، وبذلك اثبت لأول مرة أن الجهاز العصبي المركزي يمكن أن يلعب دوراً في الآليات الهرمونية. أما ويكلزورث فقد أجرى مجموعة من التجارب الرائعة على الحشرة رودينوس Rhodnius أجلت جوانب عديدة من عمل الهرمونات في الحشرات.

هذه مراجعة سريعة لبعض من جوانب التقدم في علم الغدد الصم، وفي الفصول القادمة سنتعرض أيضاً لبعض من اللمحات التاريخية حول الموضوعات المختلفة التي سنتناولها في حينه.

### أهمية النظرية المقارنة لعلم الغدد الصم والغدد التناسلية:

● لقد بدء علم الغدد الصم كاختصاص طبي؛ وذلك لمعالجة الأعراض لبعض الحالات المرضية.

وغالبا ما كان الطبيب الباحث يكتفي بمعرفة أعراض نقص إفرازات غدة معينة وطريقة علاج ذلك بإعطاء خلاصة تلك الغدة. لذا فإن هذه النظرة النفعية الضيقة لم تساعد أبداً على تقدم علم الغدد الصم. ناهيك عن أن النظرة الطبية المحضة لهذا العلم سمحت بتسرب قدر كبير من الشعوذة والإرباك في حقل دراسة الهرمونات. ونتيجة لعدم الإدراك بأن علم الغدد الصم يجب أن يهتم بالتبدلات الكيميائية الحاصلة في الجسم في أثناء الصحة والمرض، فقد اعتقد معظم الناس، بما في ذلك الأطباء، بأن جهد علماء الغدد الصم إنما يقتصر على دراسة الأقرام والعمالقة والسيدات الملتحيات وغيرهم من الأفراد الذين يجلبون الانتباه في المسارح.

● بيد أنه من حسن الحظ أعطى التقدم الهائل في العلوم البيولوجية في العقود الثلاثة أو الأربعة الأخيرة، وبالأخص في حقل الكيمياء الحياتية، واستخدام تقنيات دقيقة لدراسة الظواهر البيولوجية على المستوى الخلوي والجزيئي دفعا هائلا لهذا العلم الذي كان في دور التكوين فأصبح علما يحظى بالاحترام والاهتمام.

إن علم الغدد الصم كعلم التشريح بدأ بالإنسان أولاً ثم نزل إلى الحيوانات الأدنى، وإن النظرة المقارنة لكل من التشريح والغدد الصم (وعلم وظائف الأعضاء عموماً)، ألفت أضواء جديدة على تركيب جسم الإنسان وعمله. لقد أدى علم الغدد الصم المقارن إلى إعادة النظر أو حذف العديد من الأفكار القديمة التي كانت قد ترسخت عندما كانت الدراسات مقتصرة على الإنسان.

● لقد توسع علم الغدد الصم خلال الخمسين سنة الأخيرة ليشمل جميع المجاميع الفقرية إضافة إلى اللافقرات. وأدت المقارنة لهذا العلم إلى ما يأتي من الأسس العامة، وهي:

(1): إن هناك تشابهاً كبيراً من الناحية التركيبية (التشريحية والنسيجية) بين الغدد الصم لجميع أصناف شعبة الفقريات الثانوية ابتداءً من دائرية الفم حتى اللبائن.

(2): في الوقت الذي لم تبدل كثيراً الطبيعة الكيميائية لمعظم الهرمونات في أثناء مئات الملايين من السنين تطور الفقريات، إلا أنه تغيرت في كثير من الأحيان وظيفة الهرمون المعين. فقد يكون لهورمون معين علاقة بالتنظيم التناظري أو بالنمو في اللبائن وبالهجرة في الطيور وغيرها.

(3): بالرغم من وجود اختلافات أساسية في الترتيب العام لأجهزة الغدد الصم في اللافقرات مقارنة بالفقريات، إلا أن هناك تشابهاً بين النوعين. مثال ذلك العلاقة بين الغدد الصم والجهاز العصبي المركزي، والعلاقة التنظيمية بين الغدد الصم نفسها، والعلاقة بين الغدة النخامية وبعض الغدد الصم الأخرى.

## العلاقة بين جهاز الغدد الصم والجهاز العصبي:

● بتقديم علم الغدد الصم أخذت تتبلور بصورة تدريجية العلاقة بين الجهاز العصبي المركزي وجهاز الغدد الصم. فلا تقتصر هذه العلاقة بين الجهازين على كونهما يشتركان في عملية تنسيق وتكامل الفعاليات الحياتية المختلفة فحسب وإنما هناك علاقة تركيبية مباشرة بينهما. ويمكن إيجاز العلاقة بالنقاط التالية:

1- يوجد ارتباط مباشر (تشريحي أو وظيفي) بين الجهاز العصبي المركزي وعدد من الغدد الصم. فالغدة النخامية في جزئها الأكبر هي في الحقيقة امتداد من الدماغ، كما أن العديد من الغدد الصم مزودة بألياف عصبية يمكن أن تحور من معدل الإفراز إن لم تتحكم فيه تماماً.

2- إن هرموناً واحداً على الأقل هو نورابينفرين يفرز من كل من نهايات الألياف العصبية الودية ومن خلايا لب الغدة الأدرينالية، وفي الحقيقة تعتبر هذه الخلايا خلايا عصبية ودية بعد عقدية متحورة. وعليه فإن نورابينفرين يعمل كهورمون وكناقل كيميائي عصبي في أن واحد.

3- هناك عدة حالات يتم التنسيق فيها بواسطة أفعال انعكاسية مشتركة بين الجهازين العصبي والغدد الصم، فمثلاً في حالة الإباضة غير التلقائية nonspontaneous ovulation في بعض اللبائن يشكل الجماع تحفيزاً لنهايات ألياف عصبية في المهبل تحمل سيلاً من الحوافز العصبية إلى الدماغ مما يؤدي إلى إفراز الهورمون المحفز للجريبات (FSH) من الغدة النخامية وبالتالي حدوث الإباضة. ويلاحظ بأن الذراع الوارد في القوس الانعكاسي هو عصبي في حين أن الذراع الصادر هرموني.

4- تفرز منطقة تحت المهاد hypothalamus عدداً من المواد تعرف بالعوامل أو الهورمونات المحررة Releasing factors or hormones والتي عند وصولها إلى النخام الغدي adenohipophysis تؤدي إلى إفراز هرمونات هذا الجزء من الغدة النخامية.

5- يتم في نوى معينة من قاعدة الدماغ صنع ببتيديات ثمانية تنتقل إلى النخام العصبي من خلال محاور خلايا هذه النوى فتتجمع في انتفاخات في نهاية المحاور تمهيداً لتحريرها إلى الدم.

6- يتم الجزء الأكبر من الإفراز الداخلي في بعض اللافقرينات بواسطة خلايا عصبية متحورة تعرف بالخلايا العصبية الإفرازية تقع في الدماغ أو في العقد البطينية.