

AGATA PIESTRZYŃSKA-KAJTOCH

*Dział Immuno- i Cytogenetyki Zwierząt  
Instytut Zootechniki  
Krakowska 1, 32-083 Balice  
e-mail: a\_piestrzynska@wp.pl*

## ŁOŻYSKO – BARIERA CHRONIĄCA PŁÓD?

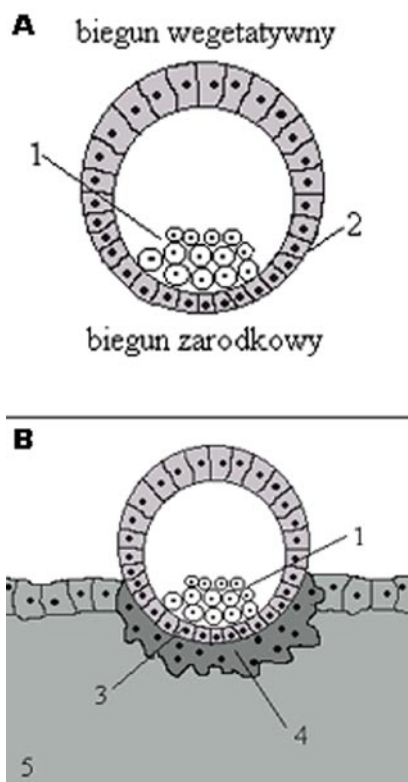
Podczas życia prenatalnego, rozwijający się człowiek jest całkowicie zależny od organizmu jego matki. W pierwszym tygodniu ciąży początkowe stadia rozwojowe odżywiają się i eliminują szkodliwe metabolity na drodze prostej dyfuzji. Rosnący szybko embrion wymaga jednak do dalszego rozwoju wydajniejszego systemu wymiany substancji. Łożysko jest narządem, który tworzy połączenie między układem krążenia matki i dziecka u ssaków. Oddziela krew matki od krwi dziecka cienką warstwą tkanek, zwaną barierą łożyskową. Przez barierę łożyskową przenikają tlen i substancje pokarmowe oraz usuwane są szkodliwe produkty przemiany materii. Łożysko pełni także funkcję ochronną i wewnątrzwydzielniczą.

Ludzkie łożysko jest typu krwiokosmówkowego. Jego tkanki rozwijają się od momentu zagnieżdżenia (implantacji) zarodka w macicy do trzydziestego szóstego tygodnia, a funkcjonalnym narządem staje się już po trzecim miesiącu ciąży. Jego wymiary: długość, szerokość, grubość i masa zwiększają się przez całą ciążę. Z czasem trwania ciąży wzrasta też ilość tkanki łącznej włóknistej. Początkowo łożysko rośnie szybko, ale jest słabo zorganizowane. Pierwszym etapem jest różnicowanie się trofoblastu (zewnątrzniej warstwy komórek wczesnego stadium rozwoju zarodka – blastocysty (Ryc.1a)) na nie posiadający błon komórkowych, zewnętrzeń usytuowany syncytiotrofoblast i wewnętrzną warstwę – cytotrofoblast (Ryc. 1b) (LARSEN 2001).

Zagnieżdżony w macicy zarodek wywołuje zmiany w jej tkankach. Komórki błony

śluzowej macicy gromadzą lipidy i glikogen, błona grubieje i staje się bardziej unaczyniona. Nazywana jest wtedy błoną doczesną (doczesną), a zmiany jakie w niej zachodzą – reakcją doczesną. Fragment doczesnej, leżący poniżej zagnieżdżonego zarodka, to doczesna podstawna i ona właśnie tworzy maczyną część łożyska. W syncytiotrofoblastacie około 9 dnia ciąży pojawiają się małe jamki, które następnie zlewają się w coraz większe zatoki zwane lakunami. Rozwijające się w pobliżu syncytiotrofoblastu maczyne naczynia krwionośne łączą się z lakunami. Pomiędzy 11 i 13 dniem połączenia te dalej się rozwijają, a do uwypukleń syncytiotrofoblastu wnikają komórki cytotrofoblastu (formują rdzenie) tworząc kosmki pierwszorzędowe (pierwotne) (Ryc. 2a). Powstaje kosmówka. Wyścielone syncytiotrofoblastem lakuny stają się przestrzeniami międzykosmkowymi. Około 16 dnia rdzenie cytotrofoblastyczne zaczynają być penetrowane przez komórki pozazarodkowej mezodermy i powstają kosmki drugorzędowe (wtórne) (Ryc. 2b). Pod koniec trzeciego tygodnia ciąży komórki mezodermy dają początek naczyniom krwionośnym, które następnie kontaktują się z naczyniami krwionośnymi formującymi się u płodu. Od momentu, gdy naczynia w kosmkach się różnicują, kosmki nazywane są trzeciorzędowymi (ostatecznymi) (Ryc. 2c) (LARSEN 2001).

Cytotrofoblast rozrasta się w kierunku błony doczesnej tworząc ściślejsze połączenie między nią i kosmówką. Pod koniec czwartego tygodnia ciąży kosmki trzeciorzędowe pokrywają całą kosmówkę, ale już w końcu



Ryc. 1. A – blastocysta; B – implantacja zarodka.

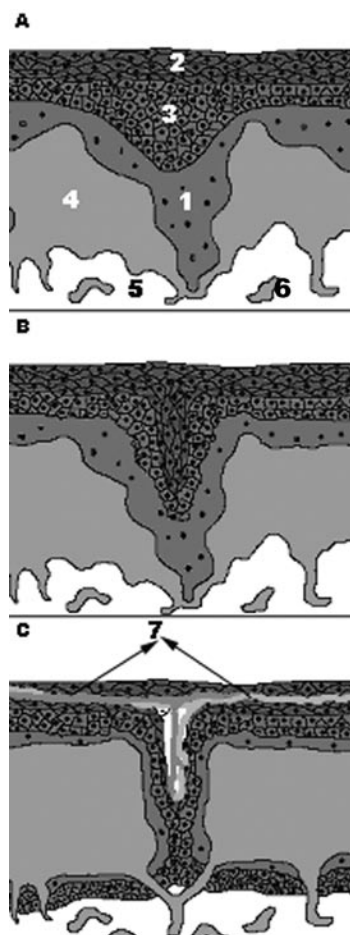
1 – węzeł zarodkowy, 2 – trofoblast, 3 - cytotrofoblast, 4 – syncytiotrofoblast, 5 – tkanki macicy (wg OSTROWSKIEGO 1988).

drugiego miesiąca można zaobserwować różnice w ich budowie – na biegunie wegetatywnym, w odróżnieniu od zarodkowego, widoczne jest rozrzedzenie kosmków, a następnie wygładzanie powierzchni kosmówki. W trzecim miesiącu ciąży wyraźnie można dostrzec podział kosmówki na kosmatą (z kosmkami) – na biegunie zarodkowym i gładką (bez kosmków) – na biegunie wegetatywnym (LARSEN 2001). Kosmki rozwijają się prawie przez cały okres ciąży. W dziewiątym tygodniu ciąży kosmki trzeciorzędowe wydłużają się formując terminalne odgałęzienia, wywodzące się z syncytiotrofoblastu, na przekroju przypominające kosmki pierwszorzędowe. Swoją maksymalną długość osiągają w szesnastym tygodniu ciąży i nazywane są niedojrzalymi kosmkami pośrednimi. Pod koniec drugiego trymestru ciąży kosmki trzeciorzędowe wytwarzają także liczne boczne odgałęzienia nazywane dojrzałymi kosmkami pośrednimi. Pierwsze dojrzałe kosmki pośrednie kończą swój wzrost około trzydziestego drugiego tygodnia ciąży i same zaczynają wtedy formować odgałęzienia nazywane kosmkami terminalnymi (końcowymi). Ten system roz-

gałęzień kosmków nazywany jest drzewem kosmkowym (LARSEN 2001). Podczas czwartego i piątego miesiąca doczesna podstawna wytwarza w kierunku penetrujących ją tkanek płodu przegrody łożyskowe, które według różnych autorów dzielą je na 10–38 pól (BARTEL 1995) lub 10–25 pól (LARSEN 2001), zwanych liścieniami. Przegrody łożyskowe nie stykają się z płytą kosmówkową i maczyzna krew może swobodnie przepływać między liścieniami. W tym samym czasie zanikają też komórki cytotrofoblastu, zwiększa się liczba naczyń krwionośnych i przemieszczają się one tuż pod warstwę syncytiotrofoblastu. W syncytiotrofoblastie tworzą się zgrubienia – węzły trofoblastyczne (BARTEL 1995, LARSEN 2001). Pięciomiesięczne łożysko waży około 120 g, jest zwarte i spoiste. W szóstym miesiącu osiąga grubość 2 cm i wagę od 130 do 290 g.

W pełni dojrzałe łożysko ludzkie ma kształt dysku o średnicy około 20 cm, grubości 2,5 cm i masie około 400–500 g, zwykle jest gąbczaste. Jego powierzchnia płodowa jest pokryta przezroczystą owodnią, a powierzchnia macyczna jest ściśle zespolona ze ścianą macicy. Od znajdującej się pod powierzchnią płodową płyty kosmkowej odchodzą liczne drzewa kosmkowe, które bezpośrednio stykają się z krwią maczyną (SŁOMKO 1985, BARTEL 1995). Kosmki omywane przez krew mają łączną powierzchnię około 13–15 m<sup>2</sup> (SŁOMKO 1985). Przestrzeń międzykosmkowe wypełnia 150 ml (LARSEN 2001) – 250 ml (SŁOMKO 1985) krwi maczynnej.

Krażenie łożyskowe składa się z dwóch układów: krążenia płodowego i krążenia maczynego. Naczynia krwionośne w kosmkach zaczynają prowadzić krew około 21 dnia. Pozazarodkowy system naczyniowy ostatecznie tworzy się w czwartym tygodniu ciąży, ale przegrody międzykosmkowe wypełniają się całkowicie krwią maczyną dopiero po dziesiątym tygodniu. Krew płodu doprowadzana jest przez pępowinę do łożyska dwoma tętnicami, a transportowana z powrotem jedną żyłą (BARTEL 1995). Krew macyczna dostaje się do przestrzeni międzykosmkowych około 100 spiralnymi tętnicami (LARSEN 2001). Ciśnienie krwi w przestrzeni międzykosmkowej wynosi mniej więcej 1,3 kPa, a w naczyniach kosmków około 4,0 kPa. Pojedyncze skurcze macicy powodują okresowe zwiększenie się ciśnienia w przestrzeniach międzykosmkowych. Dzięki różnicy ciśnień (2,7–3,3 kPa) naczynia w kosmkach nie zapadają się. Krew przepływa w przestrzeniach mię-



Ryc. 2. Formowanie się kosmków: A – kosmek pierwszorzędowy, B – kosmek drugorzędowy, C – kosmek trzeciorzędowy.

1 – syncytiotrofoblast, 2 – mezoderma pozazarodkowa, 3 – cytotrofoblast, 4 – lakuny, 5 – tkanki macicy, 6 – matczyne naczynia krwionośne, 7 – kosmkowe naczynia krwionośne (wg LARSENA 2001).

dzykosmkowych z szybkością 600 ml/min, a w naczyniach kosmkowych z prędkością około 400 ml/min (SŁOMKO 1985).

Od około czwartego-piątego miesiąca ciąży, po zaniknięciu cytotrofoblastu, krew matki oddzielona jest od krwi płodu trzema warstwami: syncytiotrofoblastem, tkanką łączną zrębu kosmka i śródbłonkiem naczynia krwionośnego kosmka. Stanowią one barierę łożyskową. Na powierzchni syncytiotrofoblastu występują liczne mikrokosmki (cytoplazmatyczne wyrośla) różnej grubości i długości, zwiększające powierzchnię wymiany substancji między krwią matki i płodu (SŁOMKO 1985). Powierzchnia wymiany może się zmniejszyć, a grubość bariery zwiększyć na skutek niedoborów pokarmowych, czego dowiedziono (ROBERTS i współaut. 2001) badając świnki morskie.

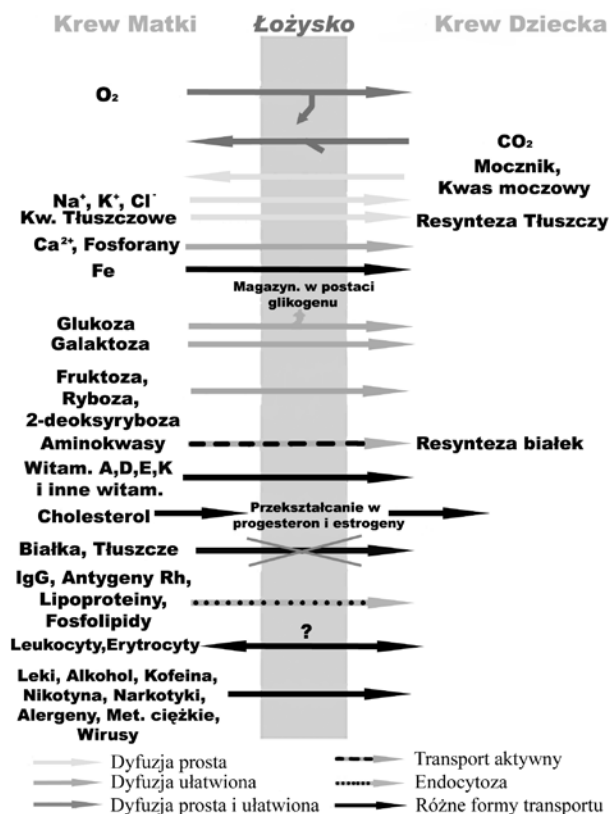
Łożysko stanowi też barierę immunologiczną między matką a płodem. Stykają się w nim bezpośrednio tkanki maczyne, w tym zawierająca komórki układu odpornościowego, krew, z odmiennymi genetycznie tkankami zarodka. Na tej podstawie można uważać zarodek, w stosunku do matki, za przeszczep allogeniczny, do którego odrzucenia nie dochodzi przy prawidłowym przebiegu ciąży. Reakcje immunologiczne matki dotyczące zarodka są zahamowane, a inne pozostają jedynie nieznacznie osłabione. Dokładne mechanizmy tego zjawiska nie są znane. Zarówno komórki zarodka, jak i jego błon płodowych mają białka kompleksu zgodności tkankowej (ang. major histocompatibility complex, MHC). Komórki trofoblastu nie wykazują jednak antygenowości. Antygenowość jest najprawdopodobniej w jakiś sposób maskowana. Istotną rolę może w tym odgrywać wydzielany przez łożysko progesteron, który lokalnie hamuje reakcje immunologiczne. Niektórzy autorzy (na podstawie badań na zwierzętach) sugerują, że za zniesienie antygenowości odpowiada zdolność komórek trofoblastu do pobierania obcego DNA. Badania na ludziach i myszach wykazały, że łożysko inaktywuje matczyne przeciwciała skierowane przeciwko białkom kompleksu zgodności tkankowej zarodka (BIELAŃSKA-OSUCHOWSKA 2001). Z niektórych badań wynika, że trofoblasty nie wykazują na swojej powierzchni ekspresji antygenów MHC klasy II (rozpoznawanych przez limfocyty T), a mają tylko niektóre białka MHC klasy I, co z kolei pozwala im uniknąć zniszczenia przez komórki NK (ang. natural killer cells).

Transfer przez barierę łożyskową odbywa się różnie w zależności od rodzaju transportowanej substancji (wielkości, rozpuszczalności, stopnia jonizacji i stopnia związania cząsteczki z białkiem) i jej stężenia we krwi matki i płodu. Niektóre jony i gazy przechodzą na zasadzie dyfuzji prostej zgodnie z gradientem stężeń. Dyfuzja prosta zależy od powierzchni wymiany i grubości bariery. Na drodze dyfuzji ułatwionej transportowany związek, np. glukoza, wiąże się z białkowym nośnikiem i przenika przez barierę również zgodnie z gradientem stężeń. Ani dyfuzja prosta, ani ułatwiona nie wymagają nakładu energii. Transport aktywny zachodzi wbrew gradientowi stężeń i wymaga energii, która najczęściej pochodzi z rozpadu ATP. Ten rodzaj transferu jest możliwy dzięki układom enzymów, tj. adenylozotrójfosfatazie i alkalicznej fosfatazie, które znajdują się na wolnej

powierzchni mikrokosmków syncytiotrofoblastu. Transportowana substancja wiąże się z nośnikiem białkowym tak jak w przypadku dyfuzji ułatwionej. Transfer substancji z użyciem białkowych przENOŚNIKÓW zmniejsza się przy bardzo wysokich stężeniach transportowanego związku ze względu na wysycenie nośnika, a ponadto występuje konkurencja o nośnik między substancjami o podobnej, molekularnej konfiguracji przestrzennej. Duże cząsteczki, np. immunoglobuliny, przenikają przez barierę na drodze endocytozy, wiążąc się uprzednio z receptorami (SŁOMKO 1985, BARTEL 1995). Transport różnych substancji przez łożysko przedstawiono na rycinie 3.

Tlen i dwutlenek węgla przechodzą przez barierę na zasadzie dyfuzji prostej i ułatwionej. Wspomaga ją różnica ciśnienia parcjalnego  $O_2$  pomiędzy krwią matki i dziecka oraz większe powinowactwo do tlenu krwi płodu niż krwi matki. Transportowany przez łożysko tlen, jest tylko w 60% wykorzystywany przez płód, a reszta zużywana jest do zachowania metabolizmu macicy i łożyska. Na drodze dyfuzji prostej transportowane są także jony  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $Cl^-$ , kwasy tłuszczowe – do krwi płodu, natomiast mocznik i kwas

moczowy – do krwi matki. Jony  $Ca^{2+}$  i fosforany przenikają na drodze dyfuzji ułatwionej (SŁOMKO 1985). Stężenie takich pierwiastków jak Ca, Mn i Zn jest wyższe w surowicy w żyłce pępowinowej płodu niż w surowicy matki. Z kolei, zawartość Cu, Co, Se i Sn jest w żyłce pępowinowej niższa niż w surowicy matki (ROSSIPAL i współaut. 2000). Transport żelaza zależy od formy w jakiej ono występuje i jest jednostronny – tylko od matki do dziecka. Jego głównym źródłem jest maczyzna transferyna (kompleks białkowy transportujący żelazo). Przez warstwę cytotrofoblastu przechodzi na zasadzie endocytozy, wiążąc się z receptorami na błonach komórek, a do krwi płodu przenika prawdopodobnie w formie żelaza niskocząsteczkowego na +2 stopniu utlenienia. W okresie ciąży przez barierę przechodzi około 5 mg tego pierwiastka na dzień. W trzecim trymestrze ciąży transfer zachodzi przeciwnie do jego gradientu stężenia (VERRIJT 1999). Glukoza, 2-deoksyglukoza i galaktoza przechodzą na drodze dyfuzji ułatwionej oraz wiążąc się z nośnikami (QURAIISHI i ILLSLEY 1999). Glukoza jest także magazynowana w łożysku w postaci glikogenu i aktywnie w nim metabolizowana (glikoliza, cykl pentozowy) (SŁOMKO 1985). Inne cukry, fruktoza, mannitol, ryboza, 2-deoksyryboza, są transportowane wyłącznie na drodze dyfuzji prostej (QURAIISHI i ILLSLEY 1999). Witaminy rozpuszczalne w tłuszczach (A, D, E i K) wolniej przechodzą przez barierę łożyskową niż witaminy rozpuszczalne w wodzie (np. B, C), a ich stężenie u płodu jest niższe niż u matki. Odwrotnie jest w przypadku witamin rozpuszczalnych w wodzie (SŁOMKO 1985). Transport aktywny wykorzystywany jest do transferu aminokwasów i najszybciej zachodzi między szesnastym i dziewiętnastym tygodniem ciąży. Część aminokwasów magazynowana jest w łożysku. Różne izomery i formy aminokwasów (kwaśne, zasadowe i obojętne) odmiennie przenikają przez barierę. Istnieje szereg systemów transportujących te związki (np. zależny od sodu, niezależny od sodu typu „I” i „T”), które występują w różnych warstwach bariery (SŁOMKO 1985, BATTAGLIA i REGNAULT 2001). Podczas transferu cholesterolu, pregnenolonu, siarczanu pregnenolonu i dehydroizoandrosteronu następuje ich przekształcenie w łożysku do progesteronu i estrogenów, a hormony te uwalniane są do krwi matki i płodu. Białka i tłuszcze generalnie nie przechodzą przez barierę łożyskową. Są resyntetyzowane w organizmie płodu z aminokwasów i kwasów



Ryc. 3. Transport łożyskowy.

tłuszczowych (SŁOMKO 1985, BARTEL 1995). Wyjątek stanowią matczyne przeciwciała – immunoglobuliny G (IgG), antygeny Rh, lipoproteiny i fosfolipidy, które są transportowane przez barierę na drodze endocytozy. IgG, których transport rozpoczyna się około szesnastego tygodnia ciąży, dają dziecku ograniczoną, pasywną odporność na różne infekcje, np. odrę. Jest to konieczne, gdyż dziecko zaczyna w pełni wydajnie wytwarzać IgG dopiero około trzeciego roku życia (SŁOMKO 1985, THORNTON i VANCE 2002).

Badania nad przechodzeniem erytrocytów i leukocytów przez łożysko dotyczyły transportu tych komórek zarówno w kierunku matka-płód, jak i odwrotnie. Na ich podstawie udowodniono, że zachodzi dwukierunkowy transport leukocytów wśród ssaków (RUDEK 1976, 1980, 1981; ZHOU i współaut. 2000). Do demonstracji przechodzenia leukocytów przez łożysko używano m.in. transgenicznych myszy, produkujących fluorescencyjne białko świecące na zielono. Wnikanie matczynek komórek do systemu immunologicznego płodu wykazano na podstawie analiz histochemicznych i cytometrii przepływowej (ZHOU i współaut. 2000). Za pewny uznano również transport erytrocytów z krwi płodu do matczynej. Transport erytrocytów w kierunku matka-płód nie został jednoznacznie potwierdzony (RUDEK 1981).

Przez łożysko przenikają w większym lub mniejszym stopniu prawie wszystkie leki, szczególnie łatwo zaś salicylany i antybiotyki. Wyjątek stanowią leki o wyjątkowo dużej masie cząsteczkowej. Stężenie leków u płodu jest zwykle wyższe niż we krwi matki ze względu na niedojrzałe, enzymatyczne mechanizmy detoksykacji w organizmie dziecka (SŁOMKO 1985, EINARSON i współaut. 2001). Barierę przechodzą też używki, tj. alkohol, nikotyna, kofeina i narkotyki (KOPECKY i współaut. 1999, PASTRAKULIJC i współaut. 1999, BOSKOVIC i współaut. 2001, ORNOY 2002), alergeny (LOIBICHLER i współaut. 2002, THORNTON i VANCE 2002), liczne teratogeny (np. talidomid), metale ciężkie, wirusy (np. różyczki, ospy, opryszczki, odry, cytomegalowirus, HIV), bakterie (np. krętek błady) i pierwotniak wywołujący toksoplazmozę (SŁOMKO 1985, BARTEL 1995, LARSEN 2001). Ponieważ zarówno enzymatyczne mechanizmy odtruwania, jak i układ odpornościowy u płodu nie są w pełni funkcjonalne, organizm nienarodzonego dziecka jest szczególnie narażony na szkodliwe działanie różnych związków chemicznych i infekcje.

Białkowe przENOŚniki, odpowiedzialne za przenoszenie niezbędnych do rozwoju płodu substancji, są niestety także odpowiedzialne za transport przez łożysko różnych leków, narkotyków i ksenobiotyków. Nie zawsze tym związkom udaje się przedostać do krwi płodu, ale poprzez oddziaływanie z przENOŚnikiem zaburzają transport właściwego substratu dla konkretnego przENOŚnika. Dzieje się tak dlatego, że często szkodliwe związki wykazują podobieństwo strukturalne bądź konformacyjne do substancji transportowanych normalnie przez przENOŚnik. Na matczynej powierzchni łożyska występują np.: transporter serotoniny (SERT) i norepinefryny, epinefryny oraz dopaminy (NET). Są one identyczne jak na neuronach, gdzie stanowią także cel dla niektórych leków antydepresyjnych. Zazywanie przez kobiety w ciąży takich leków powoduje zaburzenia działania tych przENOŚników w łożysku, chociaż substancje te nie są przez nie transportowane przez barierę. Podobnie wpływają na te przENOŚniki kokaina i amfetamina, a ta ostatnia ponadto jest przez przENOŚnik NET transportowana. Z kolei, przENOŚnik SERT transportuje i zwiększa narażenie płodu na neurotoksynę MPP<sup>+</sup> (1-metylo-4-fenylpiridyna), która u ludzi i zwierząt laboratoryjnych powoduje chorobę Parkinsona. Także inne substancje, możliwie szkodliwe dla płodu, wykorzystują białkowe przENOŚniki w łożysku. I tak np., MPP<sup>+</sup> i cymetydyna (składnik wielu leków) mogą być substratami dla transportera kationów organicznych OCT3, cefalorydyna (antybiotyk), werapamil (składnik leków przeciwnadciśnieniowych) i nikotyna mogą stanowić substraty dla transportera kationów organicznych/L-karnityny OCTN2, a niektóre leki przeciwwirusowe i przeciwnowotworowe są transportowane przez transporter nukleozydów ENT (GANAPATHY i PRASAD 2005).

Wiele substancji, z którymi stykają się kobiety w ciąży, ma mniej lub lepiej zbadane działanie teratogenne. Uważa się, że u zwierząt takie działanie ma naproksen. Jest on stosowany u ludzi jako lek o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym i przeciwgorączkowym. Badania u ludzi nie potwierdziły takiego wpływu tego leku na płód – chociaż łatwo przechodził przez barierę łożyskową, w tkankach płodu był obecny w śladowych ilościach (SIU i współaut. 2002). Toksycznie i prawdopodobnie teratogenicznie działa formaldehyd (na szeroką skalę używany w przemyśle) i produkty jego metabolizmu (THRASHER i KILBURN 2001). Najbardziej chybą zna-

nym teratogenem jest talidomid, stosowany w latach 1957–1961 jako lek uspokajający. U dzieci spowodował liczne wady wrodzone. Obecnie ciągle są prowadzone badania nad mechanizmami jego działania (MIYATA i współaut. 2003).

Zasługującym na szczególną uwagę, wśród kobiet w ciąży, jest problem spożywania alkoholu, przechodzącego przez barierę łożyskową. Alkohol zaburza metabolizm cynku i magnezu, redukuje ilość przenoszonego przez łożysko tlenu i składników pokarmowych. Wpływa na strukturę komórek zmieniając ich wielkość i kształt oraz opóźniając ich różnicowanie. Z tych powodów, we wczesnych etapach rozwoju, stanowi duże zagrożenie dla rozwijającego się mózgu (PRESIDENT i FOLLOWS 1990). Alkohol wpływa także niekorzystnie na układy hormonalne matki i płodu (GABRIEL i współaut. 1998). Badania na mysim pęcherzyku żółtkowym (pełni rolę m. in. w transporcie substancji odżywczych od matki do embrionu przed wytworzeniem łożyska) wykazały, że pod wpływem etanolu zachodzą histologiczne i funkcjonalne zmiany w komórkach endodermalnych, oraz że hamowana jest ekspresja niektórych genów (XU i współaut. 2005). Następstwem nadużywania alkoholu przez matki są: alkoholowy zespół płodowy (ang. fetal alcohol syndrome, FAS) i efekt alkoholowy płodu (ang. fetal alcohol effects, FAE) u ich dzieci. FAS objawia się opóźnionym wzrostem, fizycznymi wadami i deformacjami, umysłowym opóźnieniem i innymi anomaliami w działaniu mózgu i zachowaniu. Czasami deformacje twarzy widoczne są już podczas narodzin. Noworodki z FAS są małe i chude, rosną powoli, nie mają apetytu, a wiele z nich ma uszkodzenia narządów wewnętrznych. Dzieci z tym zespołem mają trudności z nauką, emocjami i zachowaniem. Jako dorośli często są nieprzystosowani społecznie. FAE jest wynikiem niższych dawek alkoholu spożywanych podczas ciąży – dzieci nie wykazują pełnych objawów FAS, ale często mają kłopoty z nauką. Ciężko jest określić „bezpieczną” dawkę alkoholu dla przyszłych matek. Istnieją indywidualne różnice w podatności na alkohol, ponadto spożywany w różnych okresach ciąży powoduje różne skutki (najpoważniejsze i nieodwracalne w początkowym okresie ciąży). Dlatego kobietom w ciąży zaleca się całkowitą abstynencję (PRESIDENT i FOLLOWS 1990).

Uzależnienie kobiet w ciąży od narkotyków niesie ze sobą poważne skutki dla pło-

dów. Dowiedziono, badając małpy, że narażenie płodu na kokainę stanowi 30% narażenia matki, a obecność tego narkotyku we krwi dziecka można wykryć już po pięciu minutach od zażycia przez matkę. Mechanizm transportu tego narkotyku przez łożysko nie jest dokładnie poznany, ale niektórzy badacze sugerują dyfuzję prostą. Łožysko może prawdopodobnie też metabolizować kokainę, chroniąc częściowo płód przed tą substancją (PASTRAKULIJC i współaut. 1999). Z badań nad skutkami kokainy wynika, że chociaż przedostaje się ona przez barierę w małych ilościach, powoduje zwiększenie ryzyka spontanicznej aborcji i odklejenia łożyska, przedwczesne porody, zmniejszenie wydzielania do krwi matki gonadotropiny kosmówkowej (hCG), niedotlenienie płodu, uszkodzenia przewodu moczowo-płciowego i jest jedną z przyczyn zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS) (MALEK i współaut. 1995, PASTRAKULIJC i współaut. 1999). Z kolei, efektem narażenia płodu na morfinę mogą być zaburzenia w krążeniu łożyskowym, kłopoty noworodka z oddychaniem i zwiększona nerwowość (KOPECKY i współaut. 1999). Często obserwuje się też u noworodków efekt odstawienia narkotyków (tzw. „głód narkotykowy”) (KOPECKY i współaut. 1999, THANGAPPAH 2000).

Także różne substancje mutagenne, w zależności od swojej budowy chemicznej, prawdopodobnie przenikają przez barierę łożyskową wykorzystując różne mechanizmy transportu. Niewiele jest w literaturze danych na ten temat (STOYEL i CLARK 1980). Wyjątek stanowią badania nad wpływem składników dymu tytoniowego na przebieg ciąży i płód. Dym papierosowy zawiera około 2000 związków chemicznych, z których niewiele zostało przebadanych pod kątem toksyczności dla ludzi, ale powszechnie znane jest ich mutagenne działanie (KELSEY i współaut. 1991, DI GIORGIO i współaut. 1994, HOLMÉN i współaut. 1995, LANDI i współaut. 1999, WRONKA i współaut. 2001, CARERE i współaut. 2002, PALUS i współaut. 2003). Obecne są w nim duże ilości nikotyny, tlenek węgla (CO), tlenki azotu, cyjanowodór i kadm. Palenie papierosów lub bierne narażenie na dym tytoniowy podczas ciąży powoduje zaburzenia w jej przebiegu, zwiększa ryzyko poronień, martwych urodzeń, wystąpienia wad wrodzonych (np.: nerek, deformacji czaszek), powikłań okołoporodowych, a także może przyczynić się do przedwczesnego odklejenia łożyska i uszkodzenia błon płodowych (Ahlborg i współaut. 1999 za: MILNEROWICZ i ZA-

SŁAWSKI 1995, HAUSTEIN 1999). Niekorzystnie wpływa też na krążenie łożyskowe (Lahtovirta i Forss za: NIEMELÄ i JÄRVENPÄÄ 1996). Narażenie na składniki dymu tytoniowego podczas ciąży może powodować niedotlenienie płodu, gdyż tlenek węgla ma większe powinowactwo do hemoglobiny niż  $O_2$  i u dzieci palących matek 10–15% hemoglobiny może występować w formie związanej z CO (PASTRAKULIJC i współaut. 1999). Może być także przyczyną niskiej masy urodzeniowej ciała u noworodków oraz zespołu nagłej śmierci niemowląt (SIDS). Nie jest rozstrzygnięte, czy bardziej niekorzystny wpływ wywiera nikotyna czy też produkty spalania tytoniu (HAUSTEIN 1999, BERNAT i KARSKA 2003). Dowiedziono za to, że nikotyna swobodnie przenika przez barierę łożyskową, może być akumulowana w łożysku i płynie owodniowym (PASTRAKULIJC i współaut. 1999). Wykazano, że palenie papierosów przez ciężarne kobiety powoduje (we krwi i łożysku) obniżenie stężenia niezbędnych metali (Zn, Cu), wzrost stężenia kadmu (Cd), który jest pierwiastkiem embriotoksycznym, teratogennym i składnikiem dymu tytoniowego oraz wzrost zawartości metalotioneiny w łożysku i moczu matki i noworodka (MILNEROWICZ i ZASŁAWSKI 1995). Stwierdzono także wyższe stężenie kotyniny w płynie owodniowym u aktywnie palących papierosy matek (LÄHDETIE i współaut. 1993). W 1999 r. badacze wykryli w moczu u noworodków dwa karcynogeny (produkty przemian tytoniu, które przedostały się przez barierę łożyskową), których stężenie u dzieci matek palących było istotnie wyższe niż u dzieci matek niepalących podczas ciąży (Lackmann i współaut. za: HAUSTEIN 1999). Dokonano także próby oceny narażenia płodów na czynniki mutagenne (m.in. składniki dymu tytoniowego i konserwanty) przy użyciu testów cytogenetycznych (mikrojądra, wymiany chromatyd siostrzanych). Badania wykazały istotnie niższy poziom mikrojąder

(owalne struktury powstające podczas mitozy na skutek uszkodzeń chromosomów, kinetochorów i wrzeciona kariokinetycznego) i wymian chromatyd siostrzanych (wymiany odcinków chromatyd siostrzanych powstające podczas mitozy, prawdopodobnie jako skutek podstawowych procesów naprawy DNA) u noworodków niż u ich matek, co może świadczyć o ochronnym działaniu bariery łożyskowej (PIESTRZYŃSKA 2004, PIESTRZYŃSKA i współaut. 2004).

Łożysko jest także gruczołem dokrewnym, pełniącym funkcję wewnątrzwydzielniczą. Produkuje hormony steroidowe – progesteron i estrogeny, które odpowiedzialne są za podtrzymanie ciąży. Ich wytwarzanie rozpoczyna się około 11 tygodnia, gdy degeneruje ciało żółte. Przez około pierwszych 8 tygodni ciąży syncytiotrofoblast produkuje ludzką gonadotropinę kosmówkową (hCG) – hormon glikoproteinowy, który wspomaga aktywność wydzielniczą ciała żółtego, wpływa na metabolizm węglowodanów i tłuszczów w organizmie matki oraz na przyswajanie glukozy i kwasów tłuszczowych przez płód. Oprócz tego łożysko produkuje takie hormony jak: laktogen łożyskowy, łożyskowy hormon tyreotropowy, hormon adrenokortykotropowy, prolaktyna, relaksyna i insulino-podobny czynnik wzrostu. Prawdopodobnie pobudza również funkcje wydzielnicze podwzgórza i przysadki mózgowej (BARTEL 1995, LARSEN 2001).

Łożysko pełni podczas ciąży wiele funkcji, które zapewniają prawidłowy rozwój płodu. Nie zapewnia mu jednak całkowitej ochrony przed różnymi szkodliwymi substancjami takimi jak: składniki dymu tytoniowego, leki, używki czy zawarte w pożywieniu mutageny. To głównie od trybu życia matki zależy zdrowie jej nienarodzonego dziecka. Warto o tym pamiętać, zanim zapalimy papierosa w towarzystwie kobiety w ciąży.

## PLACENTA – THE BARRIER WHICH PROTECTS THE FOETUS?

### S u m m a r y

During the prenatal life foetus is completely dependent on its mother's organism. The placenta forms a connection between mother's and foetus circulatory systems. It divides mother's and foetus blood by thin layer of tissues called placental barrier.

Oxygen and nutrients penetrate the foetus through this barrier and metabolic products are removed to the mother's organism. The placenta also protects the foetus and has endocrine functions. But can placenta protect the unborn child from everything?



## LITERATURA

- BARTEL H., 1995. *Embriologia dla studentów medycyny*. PZWŁ, Warszawa.
- BATTAGLIA F. C., REGNAULT T. R. H., 2001. *Placental Transport and Metabolism of Amino Acids*. *Placenta* 22, 145-161.
- BERNAT K., KARSKA M., 2003. *Wpływ antropogennych źródeł zanieczyszczenia Rybnika oraz palenia biernego na przebieg ciąży i stan noworodków*. [www.fundacja.pl/referaty/ref98/8-98.htm](http://www.fundacja.pl/referaty/ref98/8-98.htm) (październik 2003).
- BIELAŃSKA-OSUCHOWSKA Z., 2001. *Embriologia*. PWRiL, Warszawa.
- BOSKOVIC R., KLEIN J., WOODLAND C., KARASKOV T., KOREN G., 2001. *The role of the placenta in variability of fetal exposure to cocaine and cannabinoids: A twin study*. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 79, 942-945.
- CARERE A., ANDREOLI C., GALATI R., LEOPARDI P., MARCON F., ROSATI M. V., ROSSI S., TOMEI F., VERDINA A., ZIJNO A., CREBELLI R., 2002. *Biomonitoring of exposure to urban air pollutants: analysis of sister chromatid exchanges and DNA lesions in peripheral lymphocytes of traffic policemen*. *Mutation Res.* 518, 215-224.
- DI GIORGIO C., DE MEO M. P., LAGET M., GUIRAUD H., BOTTA A., DUMÉNIL G., 1994. *The micronucleus assay in human lymphocytes, screening for inter-individual variability and application to biomonitoring*. *Carcinogenesis* 15, 313-317.
- EINARSON A., SHUHAIBER S., KOREN G., 2001. *Effects of antibacterials on the unborn child – what is known and how should this influence prescribing*. *Paediatric Drugs* 3, 803-816.
- GABRIEL K., HOFMANN C., GLAVAS M., WEINBERG J., 1998. *The hormonal effects of alcohol use on the mother and fetus*. *Alcohol Health Res. World* 22, 170-177.
- GANAPATHY V., PRASAD P. D., 2005. *Role of transporters in placenta transfer of drugs*. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207 (2 Suppl), 381-387.
- HAUSTEIN K. -O., 1999. *Cigarette smoking, nicotine and pregnancy*. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 37, 417-427.
- HOLMÉN A., KARLSSON A., BRATT I., HÖGSTEDT B., 1995. *Increased frequencies of micronuclei in T8 lymphocytes of smokers*. *Mutation Res.* 334, 205-208.
- KELSEY K. T., CHRISTIANI D. C., WIENCKE J. K., 1991. *Bimodal distribution of sensitivity to SCE induction by diepoxybutane in human lymphocytes. II Relationship to baseline SCE frequency*. *Mutation Res.* 248, 27-33.
- KOPECKY E. A., SIMONE K., KNIE B., KOREN G., 1999. *Transfer of morphine across the human placenta and its interaction with naloxone*. *Life Sci.* 65, 2359-2371.
- LÄHDETIE J., ENGSTRÖM K., HUSGAFVEL-PURSIAINEN K., NYLUND L., VAINIO H., SORSA M., 1993. *Maternal smoking induced cotinine levels and genotoxicity in second trimester amniotic fluid*. *Mutation Res.* 300, 37-43.
- LANDI S., FRENZILLI G., MILILLO P. C., COCCHI L., SBRA NA I., SCAPOLI CH., BARALE R., 1999. *Spontaneous sister chromatid exchange and chromosome aberration frequency in humans, the familial effect*. *Mutation Res.* 444, 337-345.
- LARSEN W. J., 2001. *Human Embryology*. Churchill Livingstone, Philadelphia.
- LOIBICHLER C., PICHLER J., GERSTMAYR M., BOHLE B., KISS H., URBANEK R., SZÉPFALUSI Z., 2002. *Materno-fetal passage of nutritive and inhalant allergens across placentas of term and pre-term deliveries perfused in vitro*. *Clin. Exp. Allergy* 32, 1546-1551.
- MALEK A., IVY D., BLANN E., MATTISOM D. R., 1995. *Impact of cocaine on human placental function using an in vitro perfusion system*. *J. Pharmacol. Toxicol. Methods* 33, 213-219.
- MILNEROWICZ H., ZASŁAWSKI R., 1995. *Wpływ palenia papierosów przez kobiety ciężarne na zawartość metali i metalotioneiny w I trymestrze ciąży*. *Diagnostyka Laboratoryjna* 31, 61-67.
- MİYATA M., TAMURA E., MOTOKI K., NAGATA K., YAMAZOE Y., 2003. *Thalidomide - induced suppression of embryo fibroblast proliferation requires CYP1A1-mediated activation*. *Drug Metab. Dispos.* 31, 469-475.
- NIEMELÄ A., JÄRVENPÄÄ A.-L., 1996. *Is breastfeeding beneficial and maternal smoking harmful to the cognitive development of children?* *Acta Paediatr.* 85, 1202-1206.
- ORNOY A., 2002. *The effects of alcohol and illicit drugs on the human embryo and fetus*. *Isr. J. Psychiatry Relat. Sci.* 39, 120-132.
- OSTROWSKI K., 1988. *Embriologia człowieka*. PZWŁ, Warszawa.
- PALUS J., RYDZYŃSKI K., DZIUBAŁTOWSKA E., WYSZYŃSKA K., NATARAJAN A.T., NILSSON R., 2003. *Genotoxic effects of occupational exposure to lead and cadmium*. *Mutation Res.* 540, 19-28.
- PASTRAKULIJC A., DEREWLANY L. O., KOREN G., 1999. *Maternal Cocaine Use and Cigarette Smoking in Pregnancy in Relation to Amino Acid Transport and Fetal Growth*. *Placenta* 20, 499-512.
- PIESTRZYŃSKA A., 2004. *Mikrojądra i wymiany chromatyd siostrzanych jako markery mutagenyzy w okresie rozwoju embrionalnego*. Praca magisterska, wykonana w Zakładzie Antropologii UJ.
- PIESTRZYŃSKA A., SCHMAGER J., LAUTERBACH R., KOLODZIEJSKI L., 2004. *Częstość występowania mikrojąder w limfocytach krwi pępowinowej jako wskaźnik narażenia na czynniki mutagenne*. *Przegląd Lekarski* 61, 244-247.
- PRESIDENT AND FELLOWS HARVARD COLLEGE, 1990. *Fetal Alcohol Syndrome*. W opracowaniu i tłumaczeniu Jadwigi Cholewa, <http://www.fas.edu.pl/art3.html> (2004)
- QURAIISHI A. N., ILLSLEY N. P., 1999. *Transport of Sugars Across Human Placental Membranes Measured by Light Scattering*. *Placenta* 20, 167-174.
- ROBERTS C. T., SOHLSTROM A., KIND K. L., EARL R. A., KHONG T. Y., ROBINSON J. S., OWENS P. C., OWENS J. A., 2001. *Maternal Food Restriction Reduces the Exchange Surface Area and Increase the Barrier Thickness of the Placenta in the Guinea-pig*. *Placenta* 22, 177-185.
- ROSSIPAL E., KRACHLER M., LI F., MICETIC-TURK D., 2000. *Investigation of the transport of trace elements across barriers in humans, studies of placental and mammary transfer*. *Acta Paediatr.* 89, 1190-1195.
- RUDEK Z., 1976. *The Possibility of Detecting Foetal Lymphocytes in Maternal Blood in Cattle (Bos taurus taurus)*. *Folia Biologica* 24, 77-83.
- RUDEK Z., 1980. *The Possibility of Detecting Foetal Lymphocytes in Maternal Blood in the Laboratory Rabbit (Oryctolagus cuniculus)*. *Folia Biol.* 28, 253-261.
- RUDEK Z., 1981. *Problem występowania i wykrywania leukocytów płodowych w krwi ciężarnych kobiet*. *Post. Hig. Med. Dośw.* 35, 413-428.
- SIU S. S., YEUNG J. H., LAU T. K., 2002. *An in-vivo study on placental transfer of naproxen in early human pregnancy*. *Hum. Reprod.* 17, 1056-1059.



- SŁOMKO Z. (ed.), 1985. *Medycyna perinatalna*. T. 1. PZWL, Warszawa.
- SOBELS F. H., 1993. *Approaches of Assessing Genetic Risks from Exposure to Chemicals*. Environ. Health Perspect. 101 (Suppl.), 327-332.
- STOYEL C. J., CLARK A. M., 1980. *The transplacental micronucleus test*. Mutation Res. 74, 393-398.
- THANGAPPAH R. B., 2000. *Maternal and perinatal outcome with drug abuse in pregnancy*. J. Obstet. Gynaecol 20, 597-600.
- THORNTON C.A., VANCE G. H. S., 2002. *The placenta, a portal of fetal allergen exposure*. Clin. Exp. Allergy 32, 1537-1539.
- THRASHER J. D., KILBURN K. H., 2001. *Embryo toxicity and teratogenicity of formaldehyde*. Arch Environ. Health. 56, 300-311.
- VERRIJT C. E. H., 1999. *Vectorial aspects of iron transfer in human term placenta*. Eur. J. Obstetrics & Gynecol. Rep. Biol. 83, 125-126.
- WRONKA I., SCHMAGER J., HAJDUK R., 2001. *Wpływ palenia papierosów na częstość występowania mikrojąder w limfocytach ludzkich*. Zmienność Biologiczna Człowieka, 7, 135-142.
- XU Y., XIAO R., LI Y., 2005. *Effect of ethanol on the development of visceral yolk sac*. Hum. Reprod. 20, 2509-2516.
- ZHOU L., YOSHIMURA Y., HUANG Y.-Y., SUZUKI R., YOKOYAMA M., OKABE M., SHIMAMURA M., 2000. *Two independent pathways of maternal cell transmission to offspring, through placenta during pregnancy and by breast-feeding after birth*. Immunology 101, 570-581.

