

Ľudská placenta ako bioindikátor narušeného prostredia

E. Reichrtová, Ľ. Palkovičová: Human Placenta as a Bioindicator of Environmental Disturbance. Život. Prostr. Vol. 33, No. 3, 117–121, 1999.

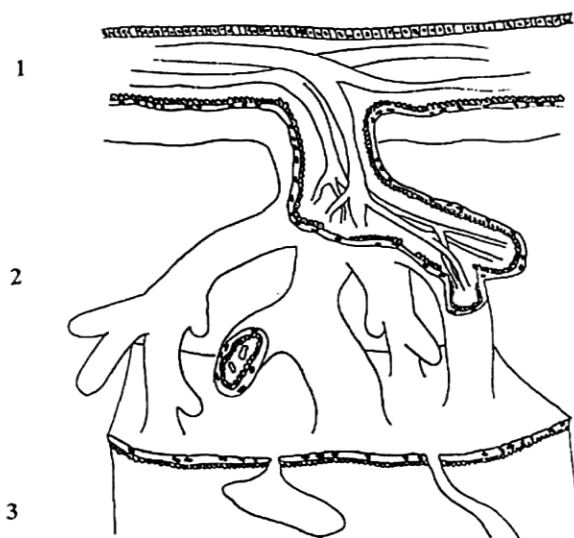
Human placenta is the unique organ responsible for the foetal development, although the foetus represents a semiallograft for the maternal organism. Placenta substitutes almost all functions of immature foetal organs during its intrauterine development. Optimum placental function and physiological structure are the essential requirements to keep homeostasis of the embryonic/foetal development. It is well known that a wide range of toxic properties of xenobiotics may have adverse effects on the foetal development and subsequently, on the postnatal health of a child. Placenta represents only a partial barrier for the transport of both the organic and inorganic xenobiotics from the mother to the embryo/foetus. Besides the risk of the transport of xenobiotics to the developing organism, toxic substances are partially retained in the placenta and represent another possible risk for the placental function impairment. Regarding inorganic xenobiotics, toxic metals e.g. lead, cadmium, mercury, nickel were determined in the placental tissue. Organic xenobiotics, e. g. organochlorine compounds and polycyclic aromatic hydrocarbons are highly soluble in fats, thus they can easily cross the placental barrier and reach the foetus. World Health Organization has included the problem of carcinogenic effects of organic pollutants and their toxic effects on nervous, immune and hormonal systems into the Environmental Health Research Priorities.

História poznania významu placenty u stavovcov, ale predovšetkým u človeka, je veľmi dlhá. Už z obdobia renesancie pochádza mnoho významných objavov o stavbe ľudského tela a orgánov. Poznanie funkcie placenty pre reprodukciu siaha do čias objavenia krvného obehu. Odvtedy skúmanie a objavovanie jej nových funkcií pokračuje do súčasnosti, samozrejme, už na úrovni molekulovej biológie, genetiky, imunológie, ultraštruktúry a pod. Odrazom tohto bádania je stále rastúci počet vedeckých publikácií, ako aj podujatí. V r. 1994 bola založená celosvetová Medzinárodná federácia placentárnych spoločností, do ktorej sa včlenili dovtedy individuálne pracujúce skupiny vedcov so zameraním na štúdium štruktúry a funkcie placenty, a stala sa tak interdisciplinárnou organizáciou, kde sa medzi sebou aktívne komunikuje.

Placenta predstavuje unikátny orgán, ktorý zabezpečuje ochranu plodu pred vypudením materským imunitným systémom. Plod je pre matku vlastne cudzorodým transplantátom, keďže je výslednicou spo-

jenia dvoch geneticky a imunologicky rôznych jedincov – matky a otca. Z tohto dôvodu je placenta vybavená imunitnými mechanizmami, ktoré spolu s plodovými mechanizmami zabezpečujú imunitnú rovnováhu na ochranu úspešnej gravidity. Je už známe, že cudzorodé látky (xenobiotiká) majú rôzne toxické vlastnosti, okrem iných aj imunotoxické, resp. imunomodulačné, ktoré môžu nepriaznivo zasiahnuť do priebehu vývinu plodu.

Keďže nezrelé orgány plodu nie sú schopné samostatne pracovať, počas vnútramaternicového (intrauterinného) života placenta nahrádza väčšinu ich funkcií (okrem funkcií pohybového aparátu a centrálného nervového systému). Placenta vykonáva, či už čiastočne alebo úplne, výmenu dýchacích plynov, vylučovanie, vstrebávanie živín, funkcie väčšiny endokrinných žliaz tvoriacich hormóny, funkciu plodovej pečene, termoreguláciu, imunologické funkcie doposiaľ ešte neznámeho rozsahu a vo včasných štádiách tehotenstva aj krvotvorbu namiesto kostnej drene plodu (Benirschke, Kaufmann, 1990).



Jednoduchá schéma ľudskej placenty: 1 – chorióv platnička, 2 – chorióv klky, 3 – bazálna platnička

Nenarušená štruktúra a funkcia placenty je základnou podmienkou zabezpečenia homeostázy pre optimálny vývin ľudskeho zárodka. Kontaminácia placenty chemickými látkami nachádzajúcimi sa vo vonkajšom či v pobytovom vnútornom prostredí človeka indikuje možné negatívne vplyvy na vnútro maternicový vývin jedinca. Ľudská placenta má schopnosť do istej miery spracúvať určité cudzorodé látky, ale táto jej schopnosť je oveľa nižšia napríklad v porovnaní s pečeňou dospelého jedinca. Z toho vyplýva, že expozícia matky rizikovým chemickým látkam počas tehotenstva, ale aj v období pred oplodnením, môže mať významný vplyv na vývin plodu. Vyvíjajúci sa plod je citlivejší na nepriaznivé účinky mnohých toxických látok (vrátane karcinogénov), najmä pre svoju vysokú schopnosť bunkového rozmnožovania. Z tohto aspektu sa zdôrazňuje význam použitia biologických markerov expozície plodu environmentálnym faktorom počas vývinu. Pôvodne uznávaný názor, že placenta predstavuje účinnú bariéru voči prestupu cudzorodých látok z krvi matky do organizmu plodu, už neplatí. Dokázal sa už prestup mnohých škodlivých chemických látok (vrátane liečiv) placentárnou bariérou do organizmu plodu, aj keď čiastočne zadržované.

Známe sú najmä práce o nepriaznivom vplyve fajčenia matky počas tehotenstva na vývoj respiračného systému plodu. Ako následok je významne znížená funkcia pľúc exponovaných detí, čo môže ďalej spolupôbiť pri predispozícii jedinca na vznik astmy v budúcnosti. Potvrdil sa negatívny vplyv expozície matky olovu,

polychlóvaným bifenylom a hluku na prenatálny vývin plodu, ktorý má za následok nižšiu pôrodnú hmotnosť a dlžku, ako aj nepriaznivý vplyv na nervový systém.

Transplacentárny prestup xenobiotík je determinovaný z veľkej časti chemickou štruktúrou danej zlúčeniny, a to predovšetkým veľkosťou jej molekuly, stupňom rozpustnosti v tukoch, ionizáciou a biotransformáciou zlúčeniny v placentárnom tkanive. Jedným z prioritných smerov výskumu, udávaných Svetovou zdravotníckou organizáciou (SZO), je štúdium vzťahu medzi prítomnosťou xenobiotík v materskom organizme (resp. v placente) a poškodením detského organizmu, teda skúmanie príčiny poškodenia a prevencie "environmentálneho zdravia" (odvodené z anglického termínu "environmental health"). Monitorovaním obsahu rizikových látok a ich metabolitov v materskom organizme, placente, pupočníkovej krvi, ako aj materskom mlieku sa získavajú informácie o expozícii znečisťujúcim látkam, potenciálnom riziku narušenia vývinu plodu a budúceho zdravia dieťaťa. Dnes sa už vie, že niektoré ochorenia prejavujúce sa v dospelom veku, sú už naprogramované intrauterinne (napr. cukrovka). Či je pri nich priama väzba na škodliviny z prostredia, nie je ešte známe. Z toho vyplýva veľký význam štúdia kvality podmienok vo včasnom období vývinu plodu.

Kontaminácia placenty anorganickými xenobiotikami

V oblastiach s veľkým priemyselným znečistením v Poľsku zistili vysoké koncentrácie olova a kadmia v placente, materskej a novorodeneckej krvi. Použitie placenty ako vhodného orgánu na monitorovanie environmentálnej expozície kadmiumu, ale aj iným toxickým kovom, odporúčali viacerí autori. Vzostupom koncentrácií rizikových kovov v placente sa narúša rovnováha s esenciálnymi prvkami (napr. zinkom, meďou, selénom a pod.), keďže toxické kovy ich vytesňujú. Baranowski a Norska-Borówka (1996) merali koncentrácie olova a kadmia v ľudských placentách, pupočníkovej a materskej krvi s cieľom stanoviť stupeň placentárnej bariéry pre tieto toxické kovy. Zistili, že placentárna bariéra pre kadmium je výkonnejšia ako pre olovo. V slovenskej populácii sme zistili vysokú frekvenciu kontaminovaných ľudských placent olovom a kadmiumom, i keď stupeň kontaminácie kovmi bol v porovnaní s Poľskom nižší (Reichrtová a kol., 1998). Významnou aktivitou je aj kontrola obsahu rizikových kovov (Cd, Pb a Hg) vo vegetariánskej a nevegetariánskej strave (Ursínyová, Hladíková, 1998), ako aj v materskom a kravskom mlieku (Ursínyová, Hladíková, 1997), najmä u malých detí.

Profesionálna a environmentálna expozícia kadmiumu

sa významne zvyšuje aj expozíciou tabakovému dymu. Jeho nepriaznivý účinok sa prejavuje nižšou pôrodnou hmotnosťou a výskytom vrodených vývojových chýb. Zadržaním kadmia v placentе sa znižuje tvorba hormónu choriongonádotropín (hCG), znižuje sa transport zinku z matky do plodu a zvyšuje sa hromadenie metalotioneínu v plodových bunkách. Metalotioneín je nízkomolekulový proteín schopný viazať rôzne kovy a jeho tvorba je jedným z obranných mechanizmov bunky, ktorý sa aktivuje pri expozícii kovom. Po expozícii kadmium sa ďalej znižuje schopnosť transportovať vápnik zúčastňujúci sa na proliferácii buniek. Kadmium môže nahradiť vápnik vo väzbe na kalmódulín, a tak vyvolať poškodenie mnohých bunkových funkcií. Po podaní kadmia sa zistila znížená spotreba glukózy a významne znížená produkcia hCG v placentе. Optimálna koncentrácia medi a zinku je potrebná na nenarušenie funkcie placenty. V priebehu tehotenstva prestupuje meď z organizmu matky placentou do plodu. Do buniek cytotrofoblastu sa pravdepodobne dostáva pasívnym transportom pomocou nosiča s následnou väzbou na glutatión. Na rozdiel od anorganickej ortuti, ktorá prechádza placentárnou bariérou ľahko, organicky viazaná ortuť sa dostáva do orgánov plodu, kde sa akumuluje veľmi rýchlo. Ortuť, podobne ako olovo, má neurotoxický účinok, ktorý sa môže prejavovať aj v neskoršom veku.

Kontaminácia placenty organickými xenobiotikami

Xenobiotiká organického pôvodu, najmä perzistentné organochlórované zlúčeniny, sú menej preskúmané vo vzťahu k záťaži ľudskej placenty ako rizikové kovy. Keďže sú to látky rozpustné v tukoch, ich prestup placentárnou bariérou je rýchly, a tým nebezpečnejší pre plod. Ide o viaceré skupiny zlúčenín s čiastočne známymi škodlivými účinkami na nervový, imunitný a hormonálny systém, napr. chlórované benzény, polychlórované pesticídy a polychlórované bifenyly. Viacej informácií je o kontaminácii ľudskej placenty inou skupinou látok, a to polycyklickými aromatickými uhľovodíkmi (PAH) typu 3,4-(a)benzpyrén. Ide totiž o všade prítomné škodliviny s karcinogénnym účinkom vznikajúce pri spaľovaní pohonných hmôt. V tkanive plodov z gravidít ukončených v 16.–18. týždni tehotenstva, ako aj v placentárnom tkanive, sa namerali aj obsahy polychlórovaných dibenzo-p-dioxínov (PCDD) a polychlórovaných dibenzofuránov (PCDF).

Potvrdil sa i transport karbofuránu placentárnou bariérou z organizmu matky do plodu, pričom v tkanivách plodu sa akumuluje karbofurán v dôsledku nespôsobilosti plodu túto látku metabolizovať. Je to extrémne

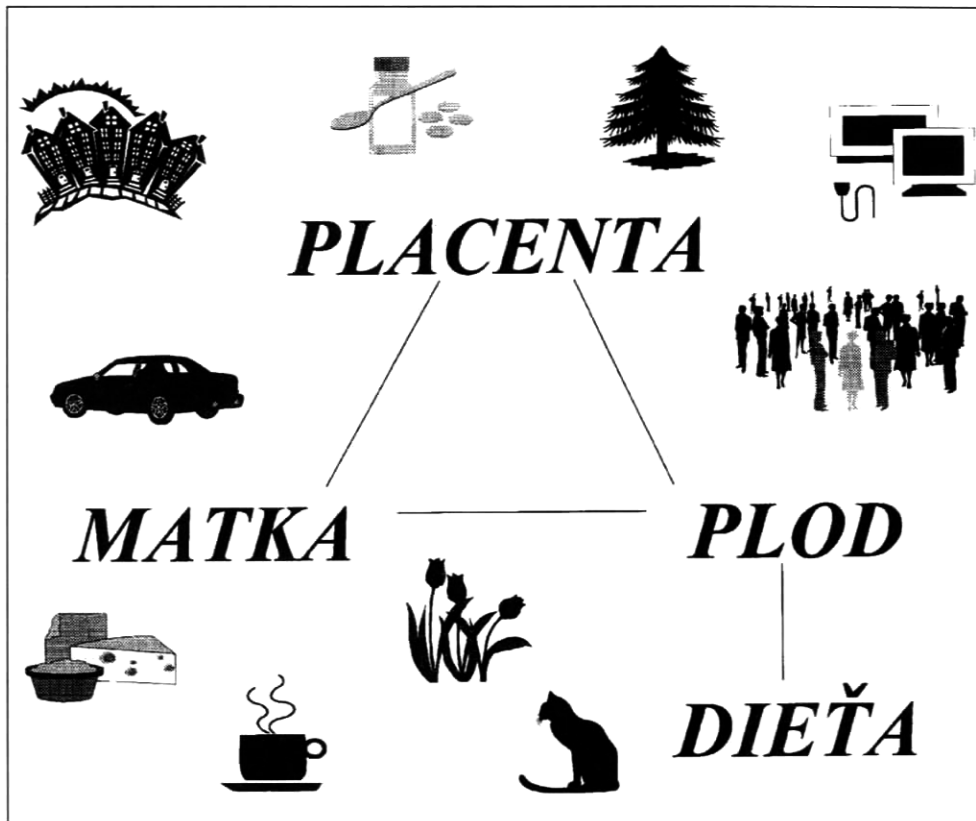
toxický karbamát, používaný ako insekticíd, nematocíd a akaricíd v poľnohospodárstve, ktorý účinkuje neurotoxicky prostredníctvom reverzibilnej inhibície acetylcholinesterázy.

Z hľadiska hodnotenia expozície dieťaťa toxickým organickým xenobiotikám po narodení je dôležitá kontrola ich obsahu v materskom mlieku, resp. v ďalšej strave. Uhnák a kol. (1993) zistili mnohokrát vyššie koncentrácie perzistentných organochlórovaných zlúčenín v materskom mlieku bratislavských žien v porovnaní s mliekom kravským. Podobne Prachar a kol. (1994) namerali významne vyššie koncentrácie polychlórovaných bifenylov (najmä PCB kongenéro 138, 153 a 180) v mlieku materskom než v kravskom.

Na dôkaz transplacentárneho prenosu genotoxických xenobiotík sa používa hodnotenie prítomnosti špecifického karcinogénu naviazaného buď na genetický materiál (tzv. karcinogén-DNA addukty), alebo na proteínovú náhradu (tzv. karcinogén-proteínové addukty). Pri sledovaní vplyvu fajčenia, stravovacích návykov a znečistenia ovzdušia na vyvíjajúci sa plod prostredníctvom genotoxických markerov expozície v placentárnom tkanive, materskej a pupočníkovej krvi sa zistilo, že v placentе sa množstvo PAH-DNA adduktov zvyšuje u fajčiacich matiek. Zvýšená indukcia adduktov sa dáva do súvislosti aj s rakovinou pľúc fajčiarov. DNA-adduktom sa všeobecne pripisuje úloha pri iniciácii a progresii nádorových ochorení. Vyšší výskyt DNA-adduktov v placentе fajčiarok v porovnaní s nefajčiarkami potvrdili na skupine populácie v Českej republike Topinka a kol. (1997). Podľa nich je vplyv znečistenia životného prostredia u fajčiarov úplne prekrytý ich expozíciou škodlivinám z cigaretového dymu.

Perera a kol. (1998) zistili, že novorodenci so zvýšenými hodnotami PAH-DNA adduktov mali štatisticky významne zníženú pôrodnú dĺžku, hmotnosť a obvod hlavičky. Pôrodná hmotnosť a dĺžka negatívne korelovali s koncentráciou kotinínu v pupočníkovej krvi. Autori podporujú hypotézu, že placentárna kontaminácia polycyklickými aromatickými uhľovodíkmi spomaľuje intrauterinný vývin plodu. Placenta predstavuje iba čiastočnú ochranu pred transportom genotoxických zlúčenín do organizmu plodu, čo prináša zvýšené riziko vzniku rakoviny, resp. urýchlenie jej začiatku v dospelom veku. Genotoxíny pochádzajú hlavne z dopravy a nedokonalého spaľovania v lokálnych vykurovacích systémoch.

V ostatných rokoch sa nahromadili údaje o vplyve organických xenobiotík na hormonálny systém a reprodukčné procesy (endocrine disruption). V ľudskej populácii sa okrem nárastu rakoviny pohlavných orgánov narúša funkcia štítnej žľazy, podávanie estrogénnych hormónov môže viesť k narušeniu homeostázy celého hormonálneho systému a pod. Tieto vplyvy sa však



(zníženému zásobeniu kyslíkom) plodu, jeho nedostatočnej výžive a v konečnom dôsledku nízkej pôrodnej hmotnosti. Takýto nepriaznivý vplyv na cievny systém, rast plodu a funkcie fetoplacentárnej jednotky má aj fajčenie počas tehotenstva (resp. fajčenia v domácnosti). Teasdale a Ghislaine (1989) zistili, že placenty fajčiacich žien obsahovali menej normálneho funkčného tkaniva ako následok ischemických a toxických vplyvov zložiek cigaretového dymu. Fajčenie urýchľuje v placentе procesy "starnutia" a degenerácie placentárnych štruktúr, ako aj kalcifikácie klkov. Dostatočný príjem

prejavujú nielen u človeka, ale aj v živočíšnej ríši a stávajú sa hrozbou z hľadiska prežívania druhov (del Mazo, 1998).

Mikroštruktúrne zmeny placenty v znečistenom prostredí

Pri hodnotení patologických nálezov v štruktúre placenty (napr. infarktov, kalcifikátov a pod.) treba brať do úvahy hlavne ich kvantitu, pretože vo fyziologicky zrelej placente (38.–42. týždeň tehotenstva) sa v malej miere vyskytujú už niektoré štruktúrne zmeny ako prirodzený prejav jej starnutia v dôsledku ukončenej funkcie. Poľskí autori Niwelinski a Zamorska (1995) a Niwelinski a kol. (1990) zistili v placentách žien z priemyselne znečistených oblastí spomalené dozrievanie mikroštruktúr placentárneho tkaniva a porušenie vaskularizáciu (cievne zásobenie) placentárnych klkov. Ako prejav adaptácie na nedostatočný prívod kyslíka sa v týchto placentách vytvorili tzv. "pohotovostné tenké klky", ktoré však nestačili kompenzovať poškodenie placentárnej štruktúry vplyvom ischemie. Dôsledkom týchto štruktúrnych zmien je narušenie látkovej výmeny medzi matkou a plodom, čo vedie k hypoxii

antioxidantov predstavuje ochranný faktor, ktorý redukuje predčasnú kalcifikáciu klkov (Klesges a kol., 1998).

Metabolické zmeny v placente ako bioindikátory znečistenia prostredia

Ľudská placenta patrí medzi orgány s intenzívnou enzýmovou aktivitou, čo súvisí so širokým spektrom jej funkcií. Optimálnu súhru v aktivitách placentárnych enzýmov ale ovplyvňuje expozícia znečisťujúcim látkam v prostredí počas tehotenstva. Cytochrómoxidáza (CCO) je dôležitým enzýmom aeróbnej oxidácie (za prítomnosti kyslíka), ktorý sa nachádza v subbunkových štruktúrach (mitochondriách) placentárnych buniek. Vo vzorkách ľudských placent z priemyselných a čistých oblastí Poľska porovnávali aktivitu enzýmu cytochrómoxidáza a aktivitu laktátdehydrogenázy (LDH), ktorý je, naopak, enzýmom anaeróbnej oxidácie (bez prítomnosti kyslíka). V znečistených oblastiach zistili významne zníženú aktivitu CCO, ktorá bola kompenzovaná zvýšenou aktivitou LDH. Tieto biochemické údaje poukazujú na závažný metabolický prechod k anaeróbnej oxidácii v placentárnom tkanive v znečistenom prostredí.

Ďalším dôležitým enzýmom pre metabolizmus v placente je pyruvátkináza ako jeden z kľúčových enzýmov glykolyzy, ktorý sa zúčastňuje priamo na tvorbe energie. Všeobecne sa v tkanivách aktivita pyruvátkinázy adaptačne zvyšuje v závislosti od situácie vyžadujúcej zvýšenú tvorbu energie v tkanive. Pri nadbytku pyruvátkinázy (hlavne za aeróbných podmienok) sa jej aktivita tlmí negatívnou spätnou väzbou. Nižšiu aktivitu tohto enzýmu zaznamenali vo vzorkách placent pochádzajúcich z priemyselne znečistených oblastí. Autori tento nález pripísali hlavne znečisteniu prostredia fluórom a olovom.

Pri zníženom prísune kyslíka (hypoxii) do placenty, a tým aj do plodu, aktivujú sa rôzne mechanizmy na molekulovej úrovni, ktoré pre plod nie sú priaznivé. Napríklad v hypoxických podmienkach v placente sa zistila zvýšená tvorba zápalových cytokínov, ktoré majú negatívny vplyv na funkciu cievnej výstelky (endotelu) v placente a môžu prispieť ku vzniku patologických stavov v tehotenstve.

Kontaminácia placenty xenobiotikami a vznik alergie

V priemyselne vyspelých krajinách sa neustále zvyšuje počet ľudí trpiacich alergiami. I keď v zásade ide o geneticky predisponovaných jedincov, pribúdajú prípady aj bez genetickej anamnézy. Najvýraznejším znakom je posun výskytu alergických ochorení do stále nižších vekových skupín. Nastolil sa teda problém spolupôsobenia environmentálnych znečisťujúcich látok, ako aj iných faktorov, na vzniku, resp. priebehu alergie.

Jednou z ciest, ako definovať príčinný vzťah medzi znečisteným prostredím a alergickými ochoreniami, je determinovať expozíciu matky počas tehotenstva, a to práve vyšetrením vzorky placenty a pupočníkovej krvi a ďalším sledovaním výskytu alergických ochorení dieťaťa. Keďže alergická reakcia je vlastne "prehnaná" obranná reakcia organizmu, predpokladá sa intrauterinná interakcia xenobiotika s imunitnými mechanizmami fetoplacentárnej jednotky. Štúdium týchto vzťahov je iba na začiatku a presahuje rámec našej témy o význame placenty ako bioindikátora zmien v prostredí.

Moderné vedecké prístupy odhaľujú dosiaľ neznáme mechanizmy, akými sa placenta "prispôsobuje" zmeneným podmienkam prostredia. Ich poznanie bude môcť v budúcnosti prispieť k vysvetleniu rozličných klinických prejavov narušeného environmentálneho zdravia, vedúcich k zhoršeniu kvality života, čoho príkladom sú alergie už od útleho veku.

Literatúra

Baranowski, J., Norska-Borówka, I., 1996: Determination of Lead and Cadmium in Placenta, Umbilical Cord

- Blood and Maternal Blood Using Pulse Differential Polarography. *Metal Ions Biol. Med.*, 4, p. 654–656.
- Benirschke, K., Kaufmann, P., 1990: *Pathology of the Human Placenta*. Springer-Verlag, Heidelberg, Berlin. 878 pp.
- del Mazo, J. (ed.), 1998: *Reproductive Toxicology*. Plenum Press, New York, 223 pp.
- Klesges, L. M., Murray, D. M., Brown, J. E., Cliver, S. P., Goldenberg, R. L., 1998: Relations of Cigarette Smoking and Dietary Antioxidants with Placental Calcification. *Am. J. Epidemiol.*, 147, 2, p. 127–135.
- Niwelinski, J., Zamorska, L., Kaczmarek, F., Pawlicki, R., 1990: Enzyme Histochemistry and Microstructure of the Human Placenta as Indicators of Environmental Pollution. *Arch. Ochr. Šrod.*, 3–4, p. 53–59.
- Niwelinski, J., Zamorska, L., 1995: The Human Placenta as an Indicator of Environmental Pollution. *Arch. Ochr. Šrod.*, 2, p. 143–151.
- Perera, F. P., Whyatt, R. M., Jedrychowski, W., Rauh, V., Manchester, D., Santella, R. M., Ottman, R., 1998: A Study of the Effects of Environmental Polycyclic Aromatic Hydrocarbons on Birth Outcomes in Poland. *Am. J. Epidemiol.*, 147, 3, p. 309–314.
- Prachar, V., Veningerová, M., Uhnák, J., Kovačičová, J., 1994: Polychlorinated Biphenyls in Mother Milk and Adapted Cow's Milk. *Chemosphere*, 29, 1, p. 13–21.
- Reichrtová, E., Ursínyová, M., Palkovičová, L., Wsólková, L., 1998: Contents and Localization of Heavy Metals in Human Placentae. *Fresenius J. Anal. Chem.*, 361, p. 362–364.
- Teasdale, F., Ghislaine, J. J., 1989: Morphological Changes in the Placentas of Smoking Mothers: A Histomorphometric Study. *Biol. Neonate*, 55, 1989, 4–5, p. 251–259.
- Topinka, J., Binková, B., Mračková, G., Stavková, Z., Peterka, V., Beneš, I., Dejmek, J., Leniček, J., Pilčík, T., Šram, R. J., 1997: Influence of GSTM1 and NAT2 Genotypes on Placental DNA Adducts in an Environmentally Exposed Population. *Environ. Mol. Mutagen.*, 30, 2, p. 184–195.
- Uhnák, J., Veningerová, M., Prachar, V., 1993: Kontaminácia materského mlieka perzistentnými chlórovanými zlúčeninami. *Čs. Hyg.*, 38, 2, p. 82–86.
- Ursínyová, M., Hladíková, V., 1998: Dietary Intake of Cadmium, Lead and Mercury in Vegetarian and Non-vegetarian Children. *Fresenius Environ. Bull.*, 7, p. 585–592.
- Ursínyová, M., Hladíková, V., 1997: The Intake of Selected Toxic Elements from Milk in Infants. *Fresenius Environ. Bull.*, 6, p. 627–632.

MUDr. Eva Reichrtová, DrSc. (1938), vedecká pracovníčka Ústavu preventívnej a klinickej medicíny, vedúca Oddelenia environmentálnej toxikológie, Limbová 14, 833 01 Bratislava. E-mail:reichrt@upkm.sk

MUDr. Ľubica Palkovičová (1971), odborná pracovníčka Oddelenia environmentálnej toxikológie Ústavu preventívnej a klinickej medicíny, Limbová 14, 833 01 Bratislava. E-mail: palkovic@upkm.sk