الباب الرابع

المشيمة والنقل المشيمي

obeikandl.com

obeikandl.com

المشيمة والنقل المشيمي ومرور السموم عبر المشيمة
(Placenta , placental Transport & Passage of toxicants across the placenta)

تلعب المشيمة دورا أساسيا في التأثير على تعرض الجنين للمواد المختلفة ، فهي تساعد على تنظيم سريان الدم ، وتعمل كحاجز لبعض المركبات المنقولة . والأهم من وذاك تمثيلها الغذائي للمواد الكيماوية ، وكونها غشاء مكون من الليبيدات نجد أن وظيفتها السماح بنقل المواد في الإتجاهين بين الأم والجنين .

ويتوقف هذا النقل على ثلاثة عوامل أساسية وهي نوعية المشيمة ، والصفات الفيزوكيميائية للمركب الكيماوي بالإضافة إلى معدل النشاط في تمثيلها الغذائي .

يوجد نوعين مميزين من المشيمة في معظم الحيوانات الثديية أثناء تكوين الأعضاء في الجنين . ففي الفئران الكبيرة نجد كيس المح المشيمي (Yolk –Sac placenta) هو السائد أثناء تكوين الأعضاء المبكر بينما في أنواع (Primates) تكون المشيمة السائدة من النوع (Chlorioallantoic).

فكان يعتقد قديما ولسنين طويلة أن إصطلاح الحاجز المشيمي (Placental barrier) له أهمية كبيرة حيث أن وظيفته الأساسية هو حماية الجنين من المواد الضارة التي تمر إليه من الأم .

وتتصف المشيمة بعده وظائف فهي وجه الإتصال بين الأم و الجنين فتمد الجنين بالغذاء ، وتعمل على تبادل غازات الدم بين الأم والجنين و إزالة السوائل مع الحفاظ على الحمل بتنظيم الهرمونات وتمرير المواد الغذائية الحيوية والضرورية و التي يحتاجها الجنين في نموه وتطوره وذلك مثل السكريات الضرورية و الأحماض الأمينية ، بالإضافة إلى أيونات الكالسيوم والحديد وذلك بواسطة النقل النشط أي تمر عكس التركيز من الأم إليه .

وعلى العكس من ذلك فأن المواد السامة تمر عبر المشيمة بالانتشار البسيط (Simple diffusion) ويشذ عن ذلك بعض نواتج التمثيل الغذائي والتي تتشابه تركيبيا مع البيورينات (Purines) والبيريميدينات (Pyrimidines)

الداخلية (Endogenous) و التي تعتبر مواد التفاعل الأساسية Substrates الفسيولوجية لدورة النقل النشط من الأم إلى الجنين .

و عموما فإن كثير من المواد الغريبة تستطيع المرور عبر المشيمة ، هذا بالإضافة إلى المواد الكيماوية والفيروسات والممرضات الخلوية مثل (Syphilis Spirochetes) الأجسام المضادة للجلوبيولين (Globulin Antibodies) ، وكذلك الخلايا الدموية (Erythrocytes) تستطيع إختراق المشيمة .

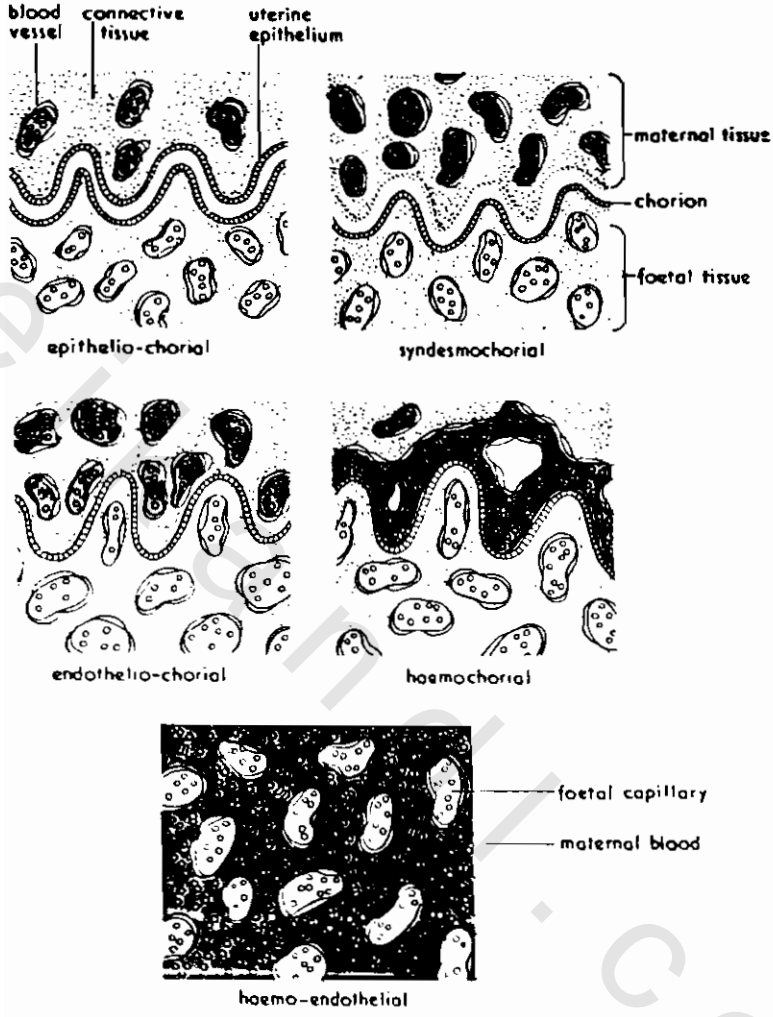
وتتكون المشيمة من الناحية التشريحية من عده طبقات خلوية متواجدة بين الدورة الدموية في كل من الجنين و الأم شكل رقم (٤-١) .

وتختلف طبقات المشيمة تبعا لنوع الكائن الحي وحالة الحمل ، ففي المشيمات التي تحتوى على أقصى عدد من الطبقات الخلوية أي الستة طبقات فتسمى (Epitheliochorial) بينما غياب طبقة خلايا (Epithelium) من أنسجة الأم فأن المشيمة في هذه الحالة تسمى (Syndesmochorial) في حين تواجد طبقة خلايا الطلائية الداخلية (Endothelial) في أنسجة الأم يؤدى إلى تسمية المشيمة (Endotheliochorial) وإذا ما غابت هذه الطبقة لتتغمس (Chorionic Villi) في الدورة الدموية للأم فيطلق على النسيج (Hemochorial) .

كذلك نجد في بعض الأنواع غياب عدة طبقات مشيمية ، فيطلق عليها في هذه الحالة (Hemoendothelial) كما بالجدول رقم (٤-١) .

وأثناء الحمل كثيرا ما تتغير المشيمة هستولوجيا داخل النوع الواحد . فمثلا في بداية حمل الأرانب نجد أن المشيمة تتكون من الستة طبقات الأساسية (Epitheliochorial) بينما تتكون من طبقة واحدة (Hemo endothelial) في نهايته .

وأختلاف النوع أيضا يشير إلى اختلافات في تكوين المشيمة ، ففي الفئران تكون أكثر نفاذية إذا ما قورنت بالمشيمة في الإنسان و التي تكون أقل نفاذية .



شكل رقم (٤-١) : تخطيط يمثل أنواع المشيمة

جدول (٤-١): الأنسجة التي تفصل بين الأم والجنين :

النوع	أنسجة الجنين (Fetal tissue)			أنسجة الأم (Maternal tissue)			نوع المشيمة
	Endo thelium	Conn. Tissue	Tropho blast	Epi thelium	Conn. Tissue	Endo thelium	
حصان قرود خنزير	+	+	+	+	+	+	Epitheliochorial
أغنام ماعز بقر	+	+	+	–	+	+	Syndesmochorial
قطط كلاب	+	+	+	–	–	+	Endothelio Chorial
إنسان قرود	+	+	+	–	–	–	Hemochorial
أرانب فئران خنزير غنيا	+	–	–	–	–	–	Hemoendothelial

وجدير بالذكر فأن العلاقة الحقيقية بين عدد طبقات المشيمة و بين مقدرتها على النفاذ ، لم تدرس بعد ، حيث أنها في الوقت الحاضر لا تعتبر ذات أهمية أساسية في تأكيد توزيع المواد الكيماوية المختلفة على الجنين .

وليس من المؤكد أن تلعب المشيمة دورا في منع إنتقال المواد الضارة من الأم إلى الجنين ، علما بأن المشيمة ذات قدرات بيولوجية تحويلية (Biotransformation) قد تعمل على منع بعض المواد الضارة من الوصول إلى الجنين .

و تمر مادة دايفينيل هيدانتـون (Diphenyl hydantoin) خـلال المشـيمة بواسطة (Passive diffusion) كذلك المواد القابلة للذوبان في الدهون فهي تمـر بدرجة أسرع للوصول إلى حالة الاتزان بين الأم والجنين وعادة مـا يكـون تركيز المواد السامة في الأنسجة المختلفة للجنين متوقفة على مقدرة النسـيج على تركيز مثل هذه المواد السامة فمثلا تركـيز مـادة دايفينيـل هيدانتـون (Diphenyl hydantoin) في بلازما جنين الماعز يصل إلى حوالي ٥٠% ممـا يوجد في الأم ويرجع السبب في ذلك إلى وجـود الاختلافـات فـي تركـيز بروتين البلازما ، وميل مادة دايفينيل هيدانتـون (Diphenylhydantoin) إلـى الارتباط ببروتين البلازما .

كذلك فان بعض الأعضاء مثل الكبد في الأجنة و الأطفـال حديثـي الولادة لا تعمل على تركيز بعض المواد السامة وعلية فأن مسـتويات أقـل منها توجد في الكبد و علي العكس من ذلك فإن بعض المواد الكيماوية مثـل الرصاص و دايميثيل الزئبق تتواجد في مخ الجنين نتيجة إلي عدم إكتمـال نمو الحاجز المخ الدموي (Brain Barrier Blood : BBB) .

هذا ويمكن أن يكون السبب وراء حاجز المشـيمة الظـاهري نتيجـة للاختلاف في التكوين الجسدي بين الأم والجنين ، فمثلا تحتوى الأجنة علـى نسبة ضئيلة جدا من الدهون على عكس الأمهات ، وعلية لا تـتراكم المـواد الكيماوية المحبة للدهـون بشـدة مثـل تـتراكلورو دايبـنزون ديوكسـين (Tetra Chloro Dibenzon Dioxine : TCDD) .

وبالرغم من وجود الاختلافات الواضحة في نوعية المشيمة وتوزيـع الأوعية الدموية وعدد طبقاتها التركيبية ، فأن هذه الاختلافـات جميعـها لا تلعب دورا محسوسا أو سائد في نقل المركبات الكيماوية و هنا يكـون مـن الأهمية بمكان القول بأن أي مادة تتواجد في بلازما الأم تنتقل إلي حـد مـا بواسطة المشيمة حيث يكون مرور معظم العقاقير خلال المشـيمة بواسـطة الإنتشار السلبي (Passive diffusion) و الذي يتحكم فيه العوامـل الكيميائيـة الطبيعية (Physio chemical factors) تبعا لقانون فيك(Fick.s law) فمعدل النقـل يتناسب مع ثابت الانتشار للمادة أو العقاقير و الفرق في تدرج التركيز

(Concentration Gradient) بين بلازما الأم والجنين ، والمساحة التي يحدث فيها التبادل للمادة ومعكوس سمك الغشاء .

ويعتبر الوزن الجزيئي و معدل النقل و مدته و نوعه سواء أكان نقلا نشطاً أو سلبياً أو ميسراً - (Active or Passive or Facilitated) و درجة الذوبان في الدهون و إرتباط البروتين ودرجة التأين ، وإنزيمات التمثيل الغذائي في المشيمة ، كلها عوامل مؤثرة .

فالأحماض الضعيفة تنقل جزئيا بسرعة خلال المشيمة نتيجة للإختلاف في درجة الحموضة (pH) بين بلازما الأم والجنين الذي يكون الحيز الموجود به أكثر حامضية .

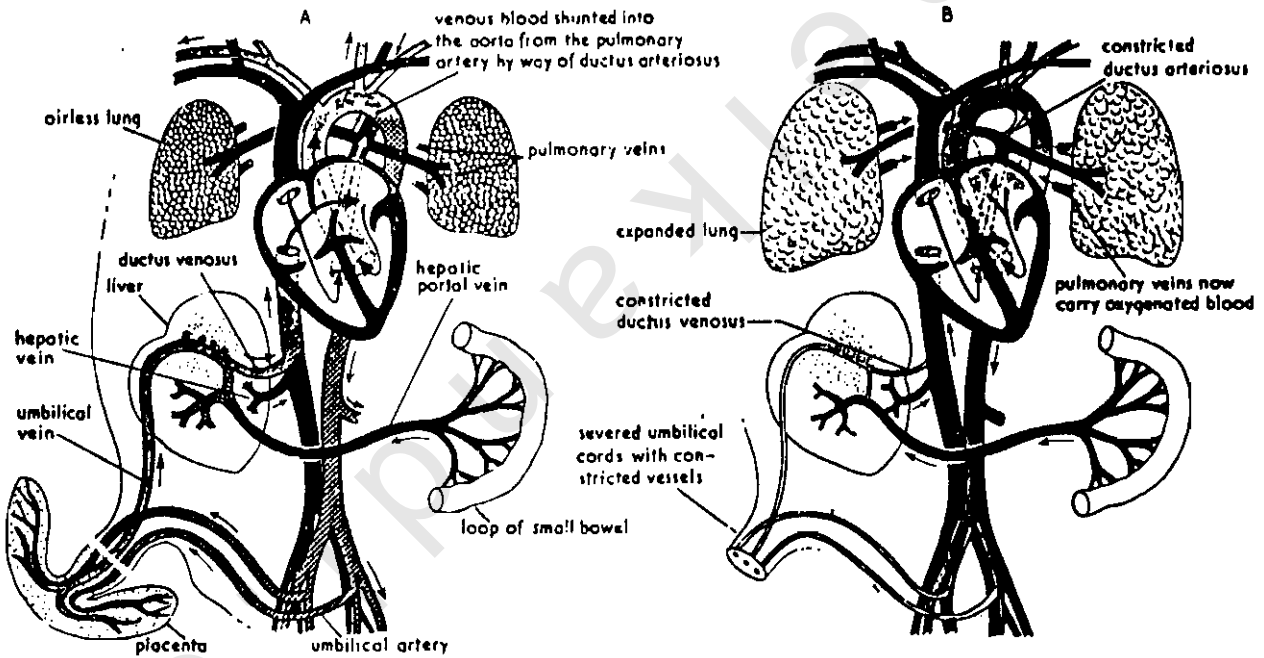
وتعمل المشيمة على الإمساك بالشق المتأين من المادة بينما سريان الدم يشكل العامل المحدد لمعدل سريان المركبات التى تذوب بدرجة أكبر في مذيبات الدهون .

و تعتبر كيفية إمتصاص المركبات الكيماوية أثناء الحمل ومدى وصولها إلى الجنين والشكل الذي تصل به إلى هذا الجنين تعتبر من أهم العوامل التي تحدد ما إذا كان لها تأثير على الجنين أم لا بينما الأم والمشيمة و حجيرات الجنين (Embryonic Compartments) تشكل عوامل منفصلة (Independent) تتداخل مع بعضها البعض ليكون تأثير شديد في حدوث التغيرات خلال مدة الحمل .

فمثلا التغيرات الفسيولوجية للأم أثناء الحمل تشمل الجهاز الهضمي والدورة الدموية ، والجهاز الإخراجي علاوة على الجهاز التنفس شكل رقم (٤-٢) .

وتلعب هذه العوامل الفسيولوجية جميعها دورا هاما لتمد جميع الاحتياجات للجنين في صورة إمداده بالطاقة و إزالة المتبقيات والفضلات (Waste) فيكون التأثير قوى ومؤكد لعملية الامتصاص والتوزيع والتمثيل الغذائي إضافة إلى إزالة المواد الغريبة (Xenobiotices) .

وعند انخفاض حركة أمعاء الأم ، وعدم تصريف محتوى القناة الهضمية لمدة طويلة يؤدى إلى الإحتفاظ بالمركبات الكيماوية في جزء من



شكل رقم (٤-٢) : دورة الدم بالجنين قبل الميلاد(أ) و التغيرات في الدورة الدموية بعد الميلاد (ب)

القناة الهضمية العلوي ، بينما تزداد ضربات القلب وضخه الدم وذلك بداية من الثلاثة شهور الأولى للحمل ، وتستمر طول فترته .

وبينما يزداد حجم الدم يصاحبه انخفاض في تركيز كل من بروتين البلازما والضغط داخل الأوعية الدموية المحيطية (Peripheral) وارتفاع حجم الدم عن حجم الكرات الدموية الحمراء يؤدى إلى حدوث الأنيميا وتورم علم مكونا ما يقرب من ٧٠% في المسافات بين الخلايا ، فيتغير حجم توزيع المادة الكيماوية والكمية المرتبطة منها مع بروتين البلازما . هذا بالإضافة إلى إزدياد سريان الدم إلى الكلى والترشيح خلال خلاياها (Glomerular) .

و بالإضافة إلى التغيرات الفسيولوجية في الأم الحامل ، توجد أدلة محدودة لتغير معدل التمثيل الإنزيمي للعقاقير ، فقد وجد زيادة في وزن الكبد يصل إلى حوالي ٤٠% في الفئران الكبيرة وليس في الإنسان .

ويصاحب إزدياد وزن الكبد إنخفاض في نشاطها فإنخفاض مستوى نشاط إنزيم مونو أكسيجينيز (Momooxygenase) في كبد الأم أثناء الحمل يرجع سببه إلى إنخفاض المستويات الإنزيمية والتثبيط التنافسي بواسطة الإستيرويدات (Steroids) هذا بالإضافة إلى أن إناث الفئران الكبيرة الحوامل تكون أقل إستجابة لمركب فينوباربيتال (Phenobarbital) الذي يعمل على حث أنظمة السيتو كروم مونو أكسيجينيز الكبدية (Cytochrome mono oxygenase) .

وتؤثر المشيمة على مرور المادة من الأم إلى الجنين كيفيا (Qualitative changes) ينتج من عدم مقدرة المشيمة كلية لنقل مادة معينة أو قد يكون هذا التأثير نتيجة للتمثيل الغذائي لهذه المادة كلها بواسطة هرمونات المشيمة ثم نقل الناتج من الأيض إلى الجنين .

أما في حالة التغيرات الكمية (Quantitative changes) فنجد أنها تتأثر نتيجة للأيض الجزئي للمادة يتبعه نقل ناتج الأيض هذا بالإضافة إلى نقل المادة الأصلية .

وبالرغم من عدم ثبوت النقل النشط (Active transport) لأي عقار أو مادة كيميائية بواسطة المشيمة إلا أنها تعمل على نقل المواد الداخلية

بواسطة هذا النوع من الإنتقال بالإضافة إلى الإنتقال الميسر (Facilitated transport) .

ونظرا لإختلاف الترتيب التشريحي للمشيمة في الحيوانات المختلفة واختلاف نشاط التمثيل الغذائي : الأيض (Metabolism) بها فإن وجود كيس مح المشيمة (Yolk sac placenta) في القوارض (Rodent) كالفئران أثناء فترة ما من حملها يعطى ميكانيكية أخرى لحدوث التشوه ، حيث تتم عرقلة الانتقال خلال هذا الكيس بسبب ارتباط المادة أو العقار مع مكونات خلايا الغشاء القاعدي للمشيمة .

obeikandl.com

إنتقال المواد إلي الجنين و الجهاز التناسلي

(Transfer to Fetus and Reproductive Organs)

تحتوى المشيمة على نظام مانع (Barrier system) يطلق علية المانع المشيمي ، ووظيفة الأساسية الإختيارية في الإنتقال النشط (Active Transport) للأحماض الأمنية وسكر الجلوكوز والفيتامينات بالإضافة إلى الأيونات الغير عضوية .

وتنتقل بعض المركبات القطبية بدرجة بطيئة جدا بالمقارنة بحاجز المخ الدموي ، فهي تعتبر أقل في إختياريتها وكفاءتها وعلية فأن المواد الكيماوية القطبية تجد طريقها إلى الجنين وكذلك فإن الجنين ليس لدية النظام الكفء لإزالة المركبات الكيماوية القطبية مثله في ذلك مثل المخ .

وعموما فإن المبيدات الحشرية التي تذوب في الدهون تنفذ بدون أي عوائق إلى الجنين . وحيث أن هذه المبيدات لها القدرة على النفاذ للخارج بسرعة ، فإن تراكمها النهائي يجب أن يحدده التوزيع بين كل من الأم والجنين .

وعلى العكس من ذلك فإن المواد الكيماوية أو نواتج التمثيل للمبيدات القطبية يتوقع وصولها إلى الجنين ببطيء ، إنما بمجرد وصولها إليه يكون التخلص منها ببطيء شديد . ولا تختلف مستويات التراكم لمثل هذه المواد الكيماوية في الجنين عن وجودها في كل مخ وقلب الأم .

هذا وقد وجدت كميات كبيرة من مركب الددت (DDT) و الديلدرين (Dieldrin) في الغدة المبيضية (Corpora lutea) بالإضافة إلى أنسجة أخرى مثل الكبد والمشيمة والغدة اللبنية .

أما بالنسبة للمبيدات القطبية فلم يثبت وجود أي أثار لمركب البراثيون في جنين عمرة ٨ شهور و التي تعرضت أمه لجرعة مميتة من المبيد بالرغم من أن قد أثبتت التقارير تثبيط عمل إنزيم الكولين إستيريز في أجنة الفئران الكبيرة التي عوملت أمهاتهم عن طريق الحقن خلال الغشاء البريتونى

بمبيدات الباراثيون و الميثيل باراثيون ومركب (DFP) مما يدل على نفـــاذ هذه المواد إلى الأجنة وقد قدر تركيز مبيد الباراثيون في بلازما الجنين أقـل بكثير مما وجد في المخ ،جدول رقم (٤-٢) :

جدول رقم (٤-٢) : محتوى مركب الباراثيون في بلازما الأم والجنين والسائل الأمنيونى

العينـــــــة	الوقت (دقيقة)	مركب الباراثيون	النسبة المئوية لتثبيط إنزيم الكولين إستيريز في البلازما
بلازما الأم	١٠	٥٩٣	٤١
	٢٠	١٣١	٤٣
	٣٠	١١٠	٤٤
	٦٠	٤٤,٥	٤٠
	١٢٠	٣٥,٥	٤١
	٢٤٠	٣٠,٥	٢٤
بلازما الجنين	١٠	٣,٨٥	٢١
	٣٠	١,١٠	٢٤
	٦٠	٠,٦٥	٢٣
السائل الأمينونى	٦٠	لم يمكن تعقبه	–
	١٢٠	لم يمكن تعقبه	–
	٢٤٠	لم يمكن تعقبه	–

وهكذا نجد أنه من الواضح وجود نوع ما من الحاجز المشيمي لمـــرور المبيدات الكيماوية القطبية في الفئران الكبيرة .

ولا يعتبر الحاجز المشيمي (Placental barrier) ذو كفاءة مرتفعة بالنسـبة للمركبات الكيماوية الشديدة الذوبان في مذيبـــات الدهـــون ، بينمـــا بالنسـبة للمركبات القطبية فإن كفاءة هذا الحاجز تصبح عالية ومؤكدة بما يعـادل ١٠٠ : ١ لمركب الباراثيون .

ونظرا لتوقع مقدرة الجنين على إخراج المواد القطبية ببطيء وكونه أكثر حساسية للمواد السامة عن الحيوانات البالغة و أن تثبيط عمل إنزيم الكولين إستريز يعتبر متوسطا فإن تأثير الحاجز المشيمي على المواد القطبيـة لا يمكن الإعتداد به كلية .

أما بالنسبة لتركيز المبيدات في الأعضاء التناسلية فتشير الدلائل الغـير مباشرة علي حدوث تغيرات قد تكـون مورفولوجيـة أو وظيفيـة فقـد أدت المعاملة بمركب الددت إلي تثبيط نمو الخصية و الأعضاء التناسلية الثانويـة في الطيور : الديوك الصغيرة (Cockerels) و الكلاب التي تغذت علي غـذاء محتوي علي مركب الددت لمدة طويلة .