

ŁOŻYSKOWY TRANSPORT I METABOLIZM DŁUGOŁAŃCUCHOWYCH KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

PLACENTAL TRANSPORT AND METABOLISM OF LONG POLYUNSATURATED FATTY ACIDS

Rafał BOBIŃSKI, Monika MIKULSKA

Wydział Nauk o Zdrowiu, Akademia Techniczno-Humanistyczna w Bielsku-Białej

Streszczenie: Podczas ciąży organizm matki adaptuje swój metabolizm do potrzeb płodu, zaopatrując go w tlen oraz w odpowiednią jakość i ilość składników pokarmowych. Jednymi z ważniejszych są kwasy tłuszczowe (FA), a szczególnie ich długołańcuchowe wielonienasycone formy (LCPUFA), pełniące ważne funkcje zarówno strukturalne jak i metaboliczne. Płodowa zawartość LCPUFA zależy od diety matki, wydolności łożyska w zakresie transportu LCPUFA oraz endogennej biosyntezy w wątrobie płodu. Łożyskowy transport LCPUFA zależy z kolei od sprawności wyspecjalizowanych układów transportowych (białka wiążące kwasy tłuszczowe, ang. *Fatty Acid Binding Proteins*, FABPs) znajdujących się zarówno w błonach cytoplazmatycznych komórek syncytiotrofoblastu jak i w ich cytoplazmie. Dzięki tym układom, część LCPUFA zostaje przetransportowana do krążenia płodu a pozostała część, po wnikięciu do cytoplazmy, zostaje wykorzystana do łożyskowej biosyntezy prostanoidów i leukotrienów. Transport LCPUFA odbywa się według określonej hierarchii zależnej od aktualnego zapotrzebowania płodu na określone kwasy tłuszczowe. Hierarchia ta może ulegać zmianie w zależności od trymestru ciąży, zawartości tych FA w łożysku, stężenia we krwi matki czy stężenia we krwi płodu oraz stanów patologicznych przebiegających u matki, w łożysku lub w organizmie płodu. Płodowy deficyt LCPUFA, a przede wszystkim niedobory kwasu arachidonowego (C20:4 n-6; AA), kwasu eikozapentaenowego (C20:5 n-3; EPA) i kwasu dokozaheksaenowego (C22:6 n-3; DHA) oraz ich prekursorów – kwasu linolowego (C18:2 n-6; LA) i α -linolenowego (C18:3 n-3; α -LN) prowadzą do przedwczesnych porodów, rozwoju hypotrofii płodu, nieprawidłowości rozwojowych siatkówki oraz – układu nerwowego a głównie mózgu. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zagadnień związanych z maczyno-łożyskowo-płodowym metabolizmem LCPUFA w kontekście diety matki, transportu łożyskowego, czasu trwania ciąży oraz rozwoju wewnątrzmacicznego płodu.

Słowa kluczowe: kwasy tłuszczowe, łożysko, wcześniactwo, niska masa urodzeniowa

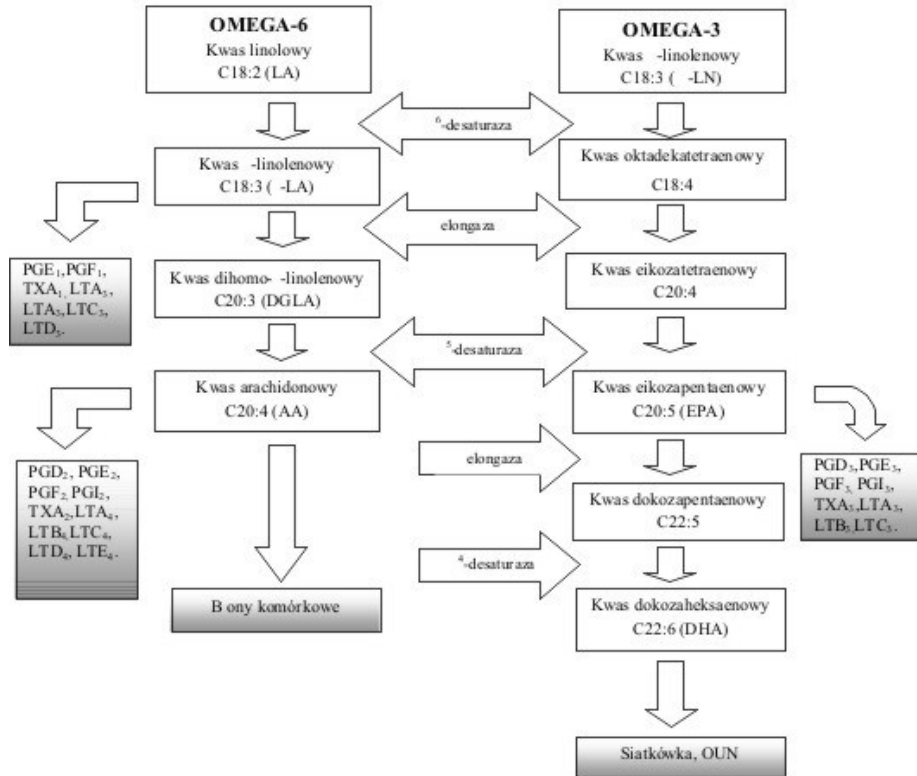
Summary: During pregnancy the mother's body adapts its metabolism to the fetus needs, by supplying the fetus with oxygen and the nutrients of the adequate quality and quantity. One of the major nutrients are fatty acids (FA), particularly their long-chain polyunsaturated forms (LCPUFA), which serve important functions in both structural as well as metabolic ways. Fetal content of LCPUFA depends on the mother's diet, the placenta bearing capacity in terms of LCPUFA transport, and finally on endogenous biosynthesis in the fetus liver. Placental transport of LCPUFA depends on the efficiency of specialized transport systems (FABP) which are found in both the cytoplasmic membranes of the syncytiotrophoblast cells and in their cytoplasm. Thanks to these systems, some LCPUFA are transported to the fetal blood circulation, and the rest (after getting into the cytoplasm) is used for placental biosynthesis of prostanoids and leukotriens. LCPUFA transport takes place according to the certain hierarchy depending on current fetus needs for certain acids. This hierarchy can vary depending on the trimester of the pregnancy, the content of these FA in the placenta, concentration in the maternal blood, concentration in the fetal blood, and also pathologies running in the mother's body, in the placenta or in the body of the fetus. Fetal LCPUFA deficit, and above all the deficiencies of arachidonic acid, eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acid, and also their precursors – linoleic acid and α -linolenic acid, leads to premature births, fetal hypotrophy development, developmental abnormalities of the retina, and the nervous system, mainly the brain. The purpose of this paper is to present issues related to maternal-placental-fetal LCPUFA metabolism, in the context of maternal diet, placental transport, pregnancy duration and intrauterine fetal development.

Key words: fatty acids, placenta, preterm, reduced fetal growth

WSTĘP

Wzrastanie i metabolizm płodu są całkowicie uzależnione od składników odżywczych dostarczanych drogą transportu łożyskowego od matki. Na wydajność transportu wpływa głównie wiek ciążowy, kondycja dziecka w łonie matki oraz stopień adaptacji metabolizmu matki do bieżących potrzeb płodu. Czynniki te oddziałują na matczyną i łożyskową gospodarkę hormonalną kontrolującą podaż i transport substancji niezbędnych do rozwoju płodu [18]. Do jednych z najważniejszych zalicza się kwasy tłuszczowe (ang. *Fatty Acids*, FA), stanowiące zasadniczy komponent błon komórkowych odpowiedzialny za utrzymanie właściwej płynności i przepuszczalności wspomnianych błon. Kwasy tłuszczowe są także prekursorami ważnych biologicznie związków takich jak prostacykliny, prostaglandyny, tromboksany i leukotrieny oraz – wspólnie z glukozą stanowią główne źródło energii uzyskiwanej w wyniku spalania tych związków [17]. Szczególną rolę przypisuje się wielonienasyconym długłańcuchowym kwasom tłuszczowym (ang. *Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acid*, LCPUFA). Ich odpowiedni poziom u matki oraz u płodu jest determinantą prawidłowego rozwoju zarówno wewnątrzmacicznego jak i rozwoju w okresie noworodkowym i niemowlęcym [9, 13, 24-25]. LCPUFA zapewniają, przede wszystkim, prawidłowy rozwój siatkówki oraz układu nerwowego – w tym mózgu, co przejawia się między innymi zwiększeniem możliwości intelektualnych obliczanych w późniejszych okresach życia na podstawie wskaźnika IQ [18,15,21]. Do najważniejszych z nich należą tzw. niezbędne kwasy tłuszczowe: kwas linolo-

wy – prekursor rodziny n-6 (C18:2 n-6; LA) i α -linolenowy – prekursor rodziny n-3 (C18:3 n-3; α -LN). Kwasy te nie są syntetyzowane w organizmie a ich jedynym źródłem jest dieta matki. Kwas linolowy i α -linolenowy są prekursorami innych, ważnych biologicznie, długołańcuchowych wielonienasyconych pochodnych, jak: kwas gamma linolenowy (C18:3 n-6; GLA), kwas arachidonowy (C20:4 n-6; AA), kwas eikozapentaenowy (C20:5 n-3; EPA) i kwas dokozaheksaenowy (C22:6 n-3; DHA), z których powstają kolejne pochodne – eikozanoidy i prostanoidy (ryc. 1).

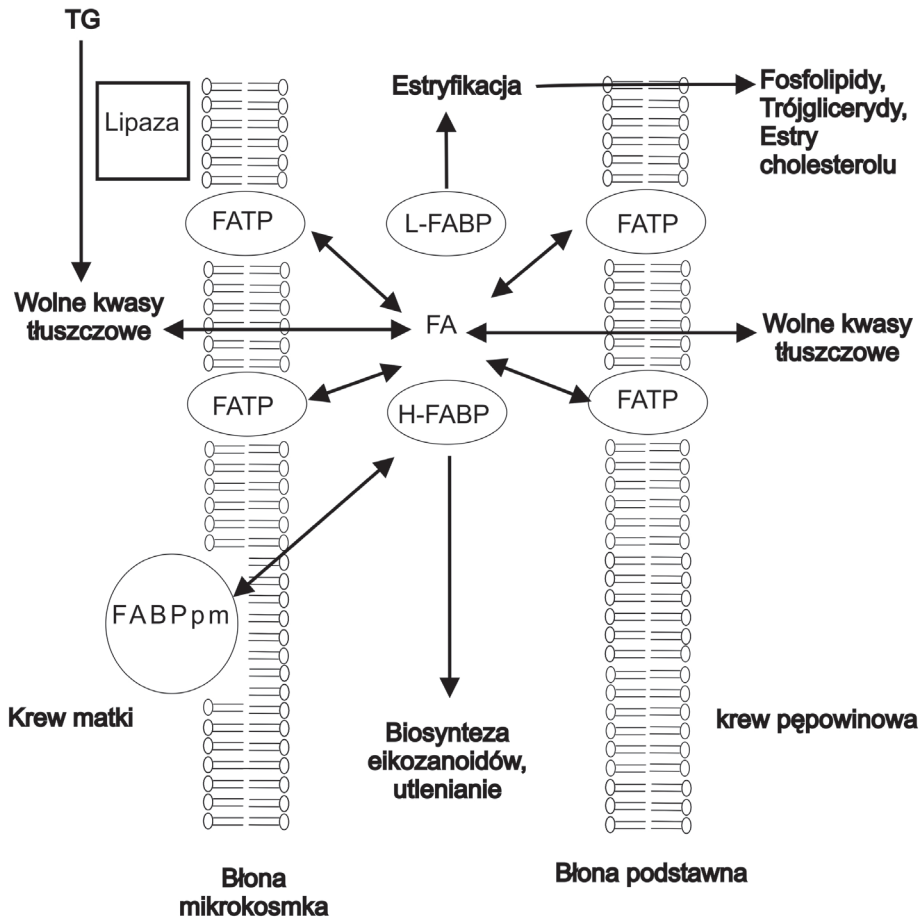


RYCINA1. Schemat metabolizmu kwasu α -linolenowego (n-3) i kwasu linolowego (n-6). Przeważają jedynie najistotniejszą część przemian związanych z wydłużaniem łańcuchów węglowych, prowadzących do powstania najważniejszych dla rozwoju płodu LCPUFA oraz – ich metabolitów – prostanoidów i leukotrienów. Ze względu na brak niektórych elongaz i desaturaz w łożysku, biosynteza najważniejszych LCPUFA takich jak AA, DHA, EPA zachodzi u matki i częściowo w wątrobie płodu FIGURE 1. Schematic metabolism of α -linolenic acid (n-3) and linoleic acid (n-6). Presenting only the most important part of the transformations concerning carbon-chain elongation, leading to the formation of the most important LCPUFA for fetal development, as well as their metabolites – prostanoids and leukotriens. Due to the lack of some elongases and desaturases in the placenta, the biosynthesis of major LCPUFA, such as AA, DHA, EPA, occurs in the mother and partly in the liver of the fetus

ŁOŻYSKOWY TRANSPORT KWASÓW TŁUSZCZOWYCH

Proces deponowania LCPUFA u płodu nie zależy jedynie od ich zawartości w diecie matki. Istotny wpływ na ich transport do krwioobiegu dziecka ma łożysko, a szczególnie wyspecjalizowane układy transportowe tj. białka wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *Fatty Acid Binding Proteins*; FABPs) znajdujące się w błonie mikrokosmków oraz błonie podstawnej komórek syncytiotrofoblastu [18] (ryc. 2). W stykającej się bezpośrednio z krwią matki błonie mikrokosmków znajdują się trzy rodzaje FABPs. Pierwszy z nich to błonowe białko wiążące kwasy tłuszczowe (ang. *plasma membrane Fatty Acid Binding Proteins*; FABPpm). Dwa pozostałe to FAT/CD36 i FATP, występujące pod wspólną nazwą białka transportujące kwasy tłuszczowe (ang. *Fatty Acids Transfer Proteins*, FATP) [17, 18]. Nie jest do końca znana funkcja wymienionych układów jednak przypuszcza się, że FABPpm pełni rolę zewnątrzkomórkowego akceptora niezestryfikowanych kwasów tłuszczowych, którego mechanizm działania polega na wiązaniu FA z krążenia matki i ułatwianiu ich dyfuzji poprzez błonę lipidową na zasadzie tworzenia lokalnego gradientu FA pomiędzy przestrzenią wewnątrz- i zewnątrzkomórkową. W odróżnieniu, FAT/CD36 i FATP, są białkami przezbłonowymi, funkcjonującymi jako układy transportujące lub translokujące kwasy tłuszczowe do cytoplazmy komórek syncytiotrofoblastu w procesie, który nie jest jeszcze do końca wyjaśniony [5, 17, 19, 38]. Bez względu na rodzaj FABP, układy te mogą przenosić przez błonę mikrokosmków jedynie kwasy niezestryfikowane. W takiej jednak postaci kwasy tłuszczowe, ze względu na ich dużą hydrofobowość, nie występują w krwioobiegu matki. Zdecydowana większość FA transportowana jest w postaci triacylogliceroli (TCA) frakcji VLDL lub w połączeniu z albuminami [12]. Frakcje VLDL przemieszczające się w pobliżu błony mikrokosmka rozpoznawane są przez lipazę lipoproteinową zakotwiczoną na powierzchni błony i hydrolizowane do FA, które następnie wiążą się z FABPpm, FAT/CD36, FATP i w takiej postaci są przenoszone do cytoplazmy [17]. Nie wszystkie kwasy tłuszczowe mogą być transportowane do komórki za pomocą swoistych przenośników – FABP. Ten rodzaj transportu dotyczy głównie LCPUFA, które są w pierwszej kolejności odłączane od TG. Pozostałe FA, szczególnie ich nasycone formy, wnikają do wnętrza komórki na zasadzie swobodnego transportu. Niezależnie od mechanizmu transportu dokońcowego, w jej wnętrzu FA są wiązane przez cytoplazmatyczne FABP występujące w dwóch postaciach tzw. sercowej – H-FABP i wątrobowej – L-FABP [18]. Wybór cytoplazmatycznego przenośnika determinuje dalsze losy LCPUFA. Kwasy tłuszczowe połączone z L-FABP ulegają estryfikacji i odkładaniu w komórce, bądź zostają przetransportowane do błony podstawnej komórek syncytiotrofoblastu i przekazane na znajdujące się tam białka transportujące – takie same jak występujące na błonie mikrokosmków (FAT/CD36 i FATP). Pozostałe FA łączą się z H-FABP i zostają przekształcone w eikozanoidy bądź, jak wyżej, wiążą się z FAT/CD36 i FATP błony podstawnej komórek syncytiotrofoblastu, skąd przedo-

stają się do krążenia płodowego, gdzie łączą się z albuminą lub α -fetoproteiną [7, 8, 17]. Dzięki symetrycznemu rozmieszczeniu FABP na błonie mikrokosmków oraz błonie podstawnej, kwasy tłuszczowe mogą być transportowane z krążenia matczy- nego do płodowego i odwrotnie. W rzeczywistości dynamika transportu FA w obu kierunkach nie jest taka sama i podlega różnym mechanizmom i czynnikom regula- cyjnym. Dla przykładu, transport kwasu arachidonowego (AA) do wnętrza komórki z krążenia matczy- nego i krążenia płodowego jest procesem ATP-zależnym, z kolei jego transport przez błonę podstawną wymaga oprócz ATP także jonów Na^+ [28].



RYCINA 2. Metabolizm kwasów tłuszczowych w komórkach syncytiotrofoblastu. FABPpm – błonowe białko wiążące kwasy tłuszczowe, L-FABP i HFABP – cytoplazmatyczne białka wiążące kwasy tłuszczowe
 FIGURE 2. Fatty acids metabolism in syncytiotrophoblast cells. FABPpm – membrane protein binding fatty acid. FAT and FATP – proteins transporting fatty acids. L-FABP and H-FABP – cytoplasmic proteins binding fatty acids

Regulacja transportu kwasów tłuszczowych od matki do płodu prowadzi do pojawienia się różnic w zawartości poszczególnych FA we krwi matki i krwi płodu. Różnice te są szczególnie widoczne wśród długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych należących do grupy n-3 i n-6. Wynikają one ze swoistej preferencyjności łożyska wobec LCPUFA w zakresie zarówno ich wychwytu z krwioobrotu matki jak i transportu do krążenia płodowego. Badania wykazały, że już w przestrzeni międzykosmkowej stężenie kwasu arachidonowego (AA) i dokozaheksaenowego (DHA) jest 3-4 krotnie wyższe niż we krwi matki pobranej poza łożyskiem [29, 34]. Taki gradient stężeń nie jest wynikiem uwalniania LCPUFA z łożyska do krążenia matczynego lecz powstaje za sprawą omawianej wyżej lipazy lipoproteinowej. Enzym ten preferencyjnie hydrolizuje TG w pozycji 2, w której najczęściej znajdują się nienasycone kwasy tłuszczowe. Uwolnione AA i DHA są następnie – także na zasadach pierwszeństwa – transportowane przez FABPm według określonej hierarchii $DHA > AA > LA > \alpha LN$ [17, 23], oznaczającej kolejność transportu wymienionych kwasów przez barierę łożyskową. Hierarchia ta może ulegać zmianie w zależności od trymestru ciąży, zawartości tych FA w łożysku, ich stężenia we krwi matki czy stężenia we krwi płodu. Ze względu na brak bądź też bardzo niewielką aktywność łożyskowych desaturaz nie dochodzi w łożysku do biosyntezy DHA i AA z ich prekursorów – LA i αLN [18]. Źródłem łożyskowych DHA i AA jest osocze matki. Po wnikięciu do syncytiotrofoblastu DHA jest dalej transportowany do krążenia płodu stając się fizjologicznie ważnym komponentem, niezbędnym dla funkcjonowania układu nerwowego. Łožyskowy AA jest z kolei częściowo zużywany do biosyntezy prostanoidów i leukotrienów a w pozostałej części, podobnie jak DHA, przechodzi do krążenia płodowego. Istotnym czynnikiem warunkującym wnikanie n-3 i n-6 do komórek syncytiotrofoblastu jest stężenie tych kwasów, a dokładnie wzajemne proporcje zarówno w przestrzeni międzykosmkowej jak i w komórkach syncytiotrofoblastu [17]. Już w przestrzeni międzykosmkowej rozpoczyna się, wynikająca z określonej swoistości LCPUFA oraz prawa działania mas, konkurencja o FABP. Wielkość łożyskowego transportu LCPUFA jest także uzależniona od zawartości izomerów trans FA we krwi matki. Wspomniane izomery, których źródłem jest wyłącznie dieta matki, także konkurują z LCPUFA o miejsca wiążące FABP, zmniejszając łożyskowy wychwyty LCPUFA – w tym najważniejszych biologicznie n-3 i n-6 [8, 18, 23].

We wnętrzu komórki, cytozolowe kwasy tłuszczowe zarówno n-3 jak i n-6 podlegają obróbce enzymatycznej, w wyniku której powstają bioaktywne pochodne należące do prostacyklin, prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów. Reakcje syntezy pochodnych katalizowane są przez wspólny dla n-3 i n-6 kompleks oksygenaz. Obie grupy kwasów będąc substratami dla tych samych enzymów wykazują wzajemne działanie inhibicyjne wynikające z konkurencji o miejsce aktywne enzymu. Przykładem wzajemnej łożyskowej inhibicji kwasów n-3 i n-6 jest EPA i AA. W procesie biosyntezy pochodnych, EPA i jego metabolity – eikozanoidy konkurują w ło-

żysku z AA i pochodnymi tego kwasu o dostęp do cyklooksygenaz i lipooksygenaz. W wyniku tego procesu zmniejsza się łożyskowa zawartość prostanoidów i leukotrienów wywodzących się z grupy n-6. Podobne właściwości inhibicyjne wobec łożyskowego transportu AA i LA posiada prekursor EPA – kwas α -linolenowy [6, 7, 32].

ŁOŻYSKO I DIETA

Właściwy poziom kwasów tłuszczowych w organizmie płodu warunkuje prawidłową biosyntezę i metabolizm lipidów strukturalnych, niezbędnych dla rozwoju dziecka w okresie płodowym oraz w pierwszych tygodniach życia [3, 8, 39]. Głównym źródłem FA dla rozwijającego się organizmu jest dieta matki [17, 18, 30, 35]. W organizmie kobiety, w czasie ciąży, deponowanych zostaje około 3500g tłuszczu, co w przybliżeniu odpowiada wadze noworodka. Dynamika deponowania tłuszczu w organizmie matki pokrywa się ze wzrastaniem płodu, stopniowo zwiększając się wraz z wiekiem ciążowym. Dynamika ta zależna jest od diety. Może ulec zaburzeniu w wyniku niewłaściwej podaży FA, spowalniając proces deponowania się tłuszczu w organizmie matki i płodu. Niewłaściwa podaż kwasów tłuszczowych jest szczególnie niekorzystna w przypadku niedoborów LCPUFA w diecie (w tym kwasów n-3 i n-6), manifestujących się spowolnieniem rozwoju płodu i zmniejszeniem obwodu główki. Spożycie określonych produktów spożywczych przez matkę, a co za tym idzie odpowiedni przyrost n-3 i n-6 zależy od okresu ciąży. Zawartość ważnych biologicznie n-3 i n-6 zwiększa się w ostatnich 10 tygodniach ciąży a zapasy odkładane są w tkance tłuszczowej płodu. Tym samym tworzy się swoisty gradient LCPUFA pomiędzy matką a płodem, będący wynikiem wzmożonego transportu łożyskowego n-3 i n-6. Proces ten odzwierciedla różnica stężeń pomiędzy DHA i AA zawartymi we krwi matki i płodu. W ostatnich tygodniach ciąży, osoczowa zawartość zarówno DHA i AA u płodu jest przynajmniej dwa razy większa niż we krwi matki. Stan ten nasila proces deponowania omawianych kwasów w tkance tłuszczowej płodu gdzie pod koniec ciąży ich zawartość jest wielokrotnie większa niż u matki – w przypadku DHA szesnastokrotnie, natomiast w przypadku AA ponad dziewięćdziesięciokrotnie [1, 9, 13, 26, 27]. Kilka godzin po urodzeniu, zgromadzone zapasy AA i DHA zaczynają podlegać szybkiemu obrotowi metabolicznemu i w ciągu 2 pierwszych miesięcy życia zapasy te ulegają prawie całkowitemu zużyciu. Jedynym ich źródłem pozostaje wówczas mleko matki, bądź mleko zastępcze.

Istotą problemu zawartości kwasów n-3 i n-6 w diecie matki jest nie tylko ewentualny niedobór tych kwasów, ale także ich wzajemne proporcje. W procesie wydłużania łańcucha oraz wprowadzania kolejnych wiązań nienasyconych w szkieletce węglowym omawianych kwasów biorą udział te same desaturazy – Δ -5 desaturaza i Δ -6 desaturaza. Zarówno n-3 i n-6 są substratami dla wymienionych enzymów przez co konkurują o centra aktywne desaturaz. Jeśli dieta matki bogata jest w oleje

roślinne, takie jak słonecznikowy, szafranowy, kukurydziany, zawierające duże ilości kwasu linolowego, to zmniejsza się wtedy wytwarzanie zarówno DHA z kwasu α -linolenowego w wyniku inhibicji Δ -6 desaturazy jak i biosynteza AA będącego metabolitem α -LN. Jeśli dieta matki obfituje w ryby to w jej organizmie występuje nadmierna ilość EPA, który na drodze inhibicji Δ -5 desaturazy ogranicza powstawanie AA i pochodnych tego kwasu [6, 16, 22, 23, 37]. Wynikłe z diety zachwianie właściwych proporcji między n-3 i n-6 prowadzi do przebudowy błon komórkowych, w których procentowy udział odpowiednich LCPUFA we frakcji fosfolipidowej uzależniony jest od ich aktualnego stężenia we krwi matki. Zależności te widoczne są u kobiet utrzymujących dietę bogatą w EPA i DHA, u których błonowa zawartość AA ulega zmniejszeniu, co może prowadzić do zaburzeń rozwojowych płodu. Na modelu zwierzęcym dokonano próby oceny wzajemnych oddziaływań EPA i DHA, zawartych w diecie matki, na metabolizm maczyno-płodowy tych kwasów. W tym celu wzbogacono dietę dwóch grup ciężarnych samic szczura odpowiednio olejem uzyskanym z ryb i olejem z oliwek. U noworodków pierwszej z badanych grup obserwowano mniejszą zawartość AA i witaminy E oraz opóźnienie rozwoju potomstwa [2]. Podobnych zmian nie odnotowano u potomstwa drugiej grupy. Dieta pierwszej grupy samic została następnie wzbogacona kwasem dihomogammalinolenowym (DGLA) – będącym prekursorem kwasu arachidonowego. W efekcie tej modyfikacji zarówno zawartość AA u potomstwa w kolejnym miocie, jak i jego ogólny rozwój pozostawały w granicach normy. Wyżej przedstawione wyniki badań na modelu ludzkim i zwierzęcym pokazują, że sama obecność LCPUFA w diecie matek nie może gwarantować prawidłowego rozwoju płodu. Rozwój ten, jest w dużej mierze uzależniony od składu i proporcji n-3/n-6. Jeśli wspomniane proporcje nie pozostają w odpowiedniej równowadze, dochodzić może do porodów przedwczesnych i/lub niedorozwoju wewnątrzmacicznego płodu a także poważniejszych zmian w układzie nerwowym dziecka, mających odległe czasowo negatywne skutki.

DŁUGOŁAŃCUCHOWE, WIELONIENASYCONE KWASY TŁUSZCZOWE U DZIECI URODZONYCH PRZEDWCZEŚNIE ORAZ DZIECI URODZONYCH Z CECHAMI HYPOTROFII

Rozwój płodu jest wypadkową procesów i/lub czynników zachodzących i/lub działających w organizmie matki, płodu i w łożysku. Zawarte w diecie substraty niezbędne dla rozwoju płodu przekazywane są za pomocą łożyska, którego dysfunkcje, podobnie jak niedobory dietetyczne, mogą skutkować wcześniactwem lub niską masą urodzeniową. Zaburzenia te mogą być także wywołane procesami patologicznymi przebiegającymi w rozwijającym się płodzie a niezależnymi od diety i kondycji matki oraz funkcjonowania łożyska [1, 10, 11, 14, 31, 33, 36]. Badania

dotyczące kwasów tłuszczowych wykazują istotne różnice pomiędzy zdrowymi noworodkami urodzonymi o czasie, przed czasem i noworodkami urodzonymi o czasie ale z niską masą urodzeniową, bądź też z cechami niedożywienia wewnątrzmacicznego [4]. Noworodki urodzone przedwcześnie oraz – z niską masą urodzeniową charakteryzuje niższa zawartość DHA – należącego do rodziny n-3. Charakterystyczna w tych grupach jest także wyższa zawartość kwasu linolowego oraz niższa zawartość jego dwudziestowęglowych pochodnych, w tym AA. Niedobory AA są zwykle skorelowane z masą łożyska oraz wartością ilorazu masy łożyska i masy płodu. Wskaźniki te ulegają znamiennej obniżeniu w stosunku do prawidłowo rozwijającej się ciąży [20]. Przypuszcza się, że zmiany profilu kwasów tłuszczowych częściej wynikają z niewydolnego transportu łożyskowego LCPUFA niż są uwarunkowane niedoborami dietetycznymi kobiet ciężarnych. Za drugi istotny czynnik wpływający na zawartość FA uważa się upośledzoną ich biosyntezę w tkankach płodu, wynikającą z niewydolnego układu enzymatycznego desaturaz i elongaz. Niedobór zarówno prekursorów n-3 i n-6 jak i ich pochodnych GLA, AA, EPA i DHA upośledza w dalszym etapie łożyskową i płodową biosyntezę prostacyklin, prostaglandyn, tromboksanów i leukotrienów, ważnych biologicznie związków, niezbędnych dla płodowej homeostazy.

LITERATURA

- [1] ALVINO G, COZZI V, RADAELLI T, ORTEGA H, HERRERA E, CETIN I. Maternal and fetal fatty acid profile in normal and intrauterine growth restriction pregnancies with and without preeclampsia. *Pediatr Res* 2008; **64**: 615-620.
- [2] AMUSQUIVAR E, RUPEREZ FJ, BARBAS C, HERRERA E. Low arachidonic acid rather than α -tocopherol is responsible for the delayed postnatal development in offspring of rats fed fish oil instead of olive oil during pregnancy and lactation. *J Nutr* 2000; **130**: 2855-2865.
- [3] AUESTAD N, SCOTT DT, JANOWSKY JS, JACOBSEN C, CARROLL RE, MONTALTO MB, HALTER R, QIU W, JACOBS JR, CONNOR WE, CONNOR SL, TAYLOR JA, NEURINGER M, FITZGERALD KM, HALL RT. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to year of age. *Pediatrics* 2003; **112**: 177-183.
- [4] BOBIŃSKI R, MIKULSKA M, MOJSKA H, SIMON M. Comparison of the fatty acid composition of maternal blood and cord blood of mothers who delivered healthy full-term babies, preterm babies, and full-term small for gestational age infants. *J Mat Fet Neonat Med* 2012; 2013; **26**: 96-102.
- [5] BONEN A, LUIKEN JJ, GLATZ JF. Regulation of fatty acid transport and membrane transports in health and disease. *Mol Cell Biochem* 2002; **239**: 181-192.
- [6] BURDGE GC, CALDER PC. Conversion of α -linolenic acid to longer-chain polyunsaturated fatty acids in human adults. *Reprod Nutr Dev* 2005; **45**: 581-597.
- [7] CAMPBELL FM, GORDON MJ, VEERKAMP JH, DUTTA-ROY AK. Distribution of membrane associated- and cytoplasmic fatty acid-binding proteins in human placenta. *Placenta* 1998; **19**: 409-415.
- [8] CETIN I, ALVINO G, CARDELLICCHIO M. Long chain fatty acids and dietary fats in fetal nutrition. *J Physiol* 2009; **587**: 3441-3451.
- [9] CETIN I, ALVINO G, RADAELLI T, PARDI G. Fetal nutrition: a review. *Acta Paediatr* 2005; **94**: S7-13.
- [10] CETIN I, ALVINO G. Intrauterine growth restriction: implications for placental metabolism and transport. A review. *Placenta* 2009; **30** Suppl A: S77-82.

- [11] Cross JC. Placental function in development and disease. *Reprod Fertil Dev* 2006; **18**: 71-76.
- [12] DUTTA-ROY AK. Transport mechanisms for long-chain polyunsaturated fatty acids in the human placenta. *Am J Clin Nutr* 2000; **71**: 315-322
- [13] DUTTA-ROY AK. Transport of fatty acids across the human placenta: A review. *Prog Lipid Res* 2008; **48**: 52-61.
- [14] ENKE U, SEYFARTH L, SCHLEUSSNER E, MARKERT UR. Impact of PUFA on early immune and fetal development. *Br J Nutr* 2008; **100**: 1158-1168.
- [15] GALE CR, ROBINSON SM, GODFREY KM, LAW CM, SCHLOTZ W, O'CALLAGHAN FJ. Oily fish intake during pregnancy-association with lower hyperactivity but not with higher full-scale IQ in offspring. *J Child Psychol Psychiatry* 2008; **49**: 1061-1068.
- [16] GAUSTER M, HIDDEN U, BLASCHITZ A, FRANK S, LANG U, ALVINO G, CETIN I, DESOYE G, WADSACK C. Dysregulation of placental endothelial lipase and lipoprotein lipase in intrauterine growth-restricted pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; **92**: 2256-2263.
- [17] HAGGARTY P. Effect of placental function on fatty acid requirements during pregnancy. *Eur J Clin Nutr* 2004; **58**: 1559-1570.
- [18] HAGGARTY P. Placental regulation of fatty acids delivery and its effect on fetal growth – a review. *Placenta* 2002; **16**: 28-38
- [19] HAJRI T, ABUMRAD NA. Fatty acid transport across membranes: relevance to nutrition and metabolic pathology. *Annu Rev Nutr* 2002; **22**: 383-415.
- [20] HEINONEN S, TAIPALE P, SAARIKOSKI S. Weights of placentae from small-for gestational age infants revisited. *Placenta* 2001; **22**: 399-404.
- [21] HELLAND IB, SMITH L, SAAREM K, SAUGSTAD OD, DREVON CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003; **111**: 39-44.
- [22] HERRERA E, AMUSQUIVAR E, LOPEZ-SOLDADO I, ORTEGA H. Maternal lipid metabolism and placental lipid transfer. *Horm Res* 2006; **65** Suppl 3: 59-64.
- [23] HERRERA E. Implications of dietary fatty acids during pregnancy on placental, fetal and postnatal development – a review. *Placenta* 2002; **16**: 9-19.
- [24] INNIS SM. Dietary (n-3) fatty acids and brain development. *J Nutr* 2007; **137**: 855-859.
- [25] INNIS SM. Fatty acids and early human development. *Early Hum Dev* 2007; **83**: 761-766.
- [26] JANSSON T, CETIN I, POWELL TL, DESOYE G, RADAELLI T, ERICSSON A, SIBLEY CP. Placental transport and metabolism in fetal overgrowth – a workshop report. *Placenta*. 2006; **27** Suppl A: S109-113.
- [27] KOLETZKO B, LIEN E, AGOSTONI C, BÖHLES H, CAMPOY C, CETIN I, DECSI T, DUDENHAUSEN JW, DUPONT C, FORSYTH S, HOESLI I, HOLZGREVE W, LAPILLONNE A, PUTET G, SECHER NJ, SYMONDS M, SZAJEWSKA H, WILLATTS P, UAUY R. The roles of long-chain polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations World Association of Perinatal Medicine Dietary Guidelines Working Group. *J Perinat Med* 2008; **36**: 5-14.
- [28] LAFOND J, MOUKDAR F, RIOUX A, ECH-CHADLI H, BRISSETTE L, ROBIDOUX J, MASSE A, SIMONEAU L. Implication of ATP and sodium in arachidonic acid incorporation by placental syncytiotrophoblast brush border and basal plasma membranes in the human. *Placenta* 2000; **21**: 661-669.
- [29] LLANOS A, LI Y, MENA P, SALEM N. Infants with intra uterine growth restriction have impaired formation of docosahexaenoic acid in early neonatal life: a stable isotope study. *Pediatric Res* 2005; **58**: 735-740.
- [30] OLSEN SF, SECHER NJ. Low consumption of seafood in early pregnancy as a risk factor for preterm delivery: prospective cohort study. *BMJ* 2002; **324**: 447
- [31] REES AM, AUSTIN MP, OWEN C, PARKER G. Omega-3 deficiency associated with perinatal depression: Case control study. *Psychiatry Res* 2009; **166**: 254-259.
- [32] SELLMAYER A, DANESCH U, WEBER PC. Effects of polyunsaturated fatty acids on growth related early gene expression and cell growth. *Lipids* 1996; **31**: 37-40.
- [33] SIBLEY CP, TURNER MA, CETIN I, AYUK P, BOYD CA, D'SOUZA SW. Placental phenotypes of intrauterine growth. *Pediatr Res* 2005; **58**: 827-832.

- [34] SMITHERS LG, GIBSON RA, MCPHEE A, MAKRIDES M. Higher dose of docosahexaenoic acid in the neonatal period improves visual acuity of preterm infants: results of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2008; **88**: 1049-1056.
- [35] SMUTS CM, HUANG M, MUNDY D, PLASSE T, MAJOR S, CARLSON SE. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003; **101**: 469-479.
- [36] TABANO S, ALVINO G, ANTONAZZO P, GRATI FR, MIOZZO M, CETIN I. Placental LPL gene expression is increased in severe intrauterine growth-restricted pregnancies. *Pediatr Res* 2006; **59**: 250-253.
- [37] UAUY R, MENA P, WEGHER B, NIETO S, SALEM N JR. Long chain polyunsaturated fatty acid formation in neonates: effect of gestational age and intrauterine growth. *Pediatr Res* 2000; **47**: 127-135.
- [38] WALCZEWSKA A, STĘPIEŃ T, BEWICZ-BINKOWSKA D, ZGÓRZYŃSKA E. Rola kwasu dokozaheksaenowego w czynności komórek nerwowych. *Post Hig Med Dosw* 2011; **65**: 314-327.
- [39] WILLATTS P. Long chain polyunsaturated fatty acids improve cognitive development. *J Fam Health Care* 2002; **12**: 5-7.

Redaktor prowadzący – Maciej Zabel

Otrzymano: 15.09.2012

Przyjęto: 06.12.2012

Rafał Bobiński

Wydział Nauk o Zdrowiu

Akademia Techniczno-Humanistyczna w Bielsku-Białej

ul. Willowa 2, 43-309 Bielsko-Biała

e.mail: rbobinski@ath.bielsko.pl

