Хитаева Х.Б.

Республиканский научно-практический медицинский

центр Здоровья Матери и Ребенка

УДК 618.36:546.3

ВЛИЯНИЕ ТЯЖЁЛЫХ МЕТАЛЛОВ НА ПЛАЦЕНТАРНУЮ ТКАНЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Аннотация. Плацента является не только барьером между организмом матери и плода, но и самостоятельным органом-мишенью для токсического действия тяжёлых металлов. Современные данные показывают, что воздействие кадмия, свинца, ртути и мышьяка во время беременности сопровождается структурными и функциональными изменениями плацентарной ткани, включая оксидативный стресс, митохондриальную дисфункцию, апоптоз трофобласта, воспалительные реакции, нарушения ангиогенеза, транспорта питательных веществ и эпигенетическую перестройку. Наиболее изученными с точки зрения плацентотоксичности являются кадмий и свинец, тогда как для мышьяка в последние годы быстро накапливаются данные об иммунных и транскриптомных эффектах, а для ртути хорошо подтверждена её способность проникать через плацентарный барьер. Плацента одновременно выступает как барьер, как ткань-мишень и как биомаркер материнско-плодовой экспозиции. Реальная клиническая ситуация, как правило, связана не с действием одного металла, а с комбинированным воздействием смесей токсикантов, что усиливает значение данной проблемы для акушерства и перинатологии.

Ключевые слова: плацента, беременность, тяжёлые металлы, кадмий, свинец, ртуть, мышьяк, трофобласт, оксидативный стресс, плацентарная недостаточность.

Введение. Влияние факторов окружающей среды на течение беременности в последние годы рассматривается как один из ключевых механизмов формирования плацентарной дисфункции. Среди химических загрязнителей особый интерес представляют тяжёлые металлы и токсичные металлоиды, прежде всего кадмий, свинец, ртуть и мышьяк. Несмотря на то что мышьяк химически относится к металлоидам, в акушерской и экотоксикологической литературе его часто рассматривают совместно с тяжёлыми металлами из-за сходства путей экспозиции, трансплацентарного переноса и неблагоприятных последствий для системы мать–плацента–плод [7, 8].

Плацента выполняет транспортную, эндокринную, иммунологическую и метаболическую функции. Поэтому токсическое воздействие металлов отражается не только на плоде, но и на самой плацентарной ткани. Обзор 2022 года показал, что даже низкий уровень воздействия As, Cd, Pb и Hg способен нарушать плацентарный гомеостаз, а следовательно, влиять на развитие плода и исходы беременности [8].

Плацента как барьер, орган-мишень и биомаркер. Современное представление о плаценте выходит далеко за рамки понятия «пассивного барьера». Она ограничивает проникновение части ксенобиотиков, однако многие токсичные элементы проходят через неё полностью или частично, а часть из них накапливается в плацентарной ткани, изменяя её функции. Исследование 103 доношенных плацент показало обнаружение мышьяка в

14,56% образцов, кадмия — в 44,6%, свинца — в 81,5%, а ртути — в 100% образцов. Авторы также показали, что плацента действительно может использоваться как биомаркер материнской и фетальной экспозиции [5].

Для клинической практики это важно по двум причинам. Во-первых, плацентарная ткань непосредственно повреждается токсикантом. Во-вторых, её молекулярные и морфологические изменения могут выступать промежуточным звеном между материнской экспозицией и неблагоприятными исходами беременности, включая задержку роста плода, малую массу тела при рождении, преждевременные роды и преэклампсию [3, 6, 8].

Основные механизмы поражения плацентарной ткани. Наиболее устойчиво повторяющиеся механизмы плацентарного повреждения при воздействии тяжёлых металлов включают оксидативный стресс, нарушение митохондриальной функции, воспаление, апоптоз, расстройства аутофагии и эпигенетические изменения. Эти процессы ведут к нарушению инвазии и дифференцировки трофобласта, ангиогенеза, иммунной толерантности и транспорта питательных веществ к плоду [7, 8].

Оксидативный стресс считается одним из центральных звеньев токсического действия. Металлы усиливают образование активных форм кислорода, повреждают липиды, белки и ДНК, что запускает каскад внутриклеточных нарушений. Митохондриальная дисфункция, в свою очередь, сопровождается снижением мембранного потенциала, нарушением энергетического обмена и активацией митохондриально-зависимого пути апоптоза. Дополнительную роль играют эпигенетические эффекты, включая изменение экспрессии микроРНК и ДНК-метилирования, способные менять плацентарную функцию даже при относительно низких концентрациях токсикантов [1, 8, 9].

Кадмий. Кадмий является одним из наиболее изученных плацентотоксикантов. Экспериментальное исследование на клетках экстравиллезного трофобласта HTR-8/SVneo показало, что кадмий снижает клеточную жизнеспособность, усиливает оксидативный стресс, вызывает деформацию митохондрий, уменьшение мембранного потенциала, повреждение ДНК, остановку клеточного цикла, увеличение соотношения Bax/Bcl-2 и активацию каспазы-3. В модели in vivo авторы также наблюдали апоптоз преимущественно трофобластических клеток в плацентарной ткани [1].

Помимо прямого цитотоксического действия, кадмий связан с эпигенетической перестройкой плаценты. В исследовании двух независимых когорт было показано, что концентрация кадмия в плаценте ассоциирована с экспрессией пяти плацентарных микроРНК, а их предполагаемые мишени были обогащены генами, связанными с развитием нервной системы. Эти изменения коррелировали с показателями нейроповеденческого статуса новорождённых при рождении, что указывает на возможную роль плаценты в программировании ранних неблагоприятных исходов [9].

Клинически кадмий связывают с преэклампсией, низкой массой тела при рождении и SGA. Систематический обзор и метаанализ 2023 года показал, что материнская экспозиция кадмия ассоциирована с повышенным риском преэклампсии, причём наиболее убедительная связь прослеживалась для уровня кадмия в крови, тогда как данные по моче и плаценте были менее однозначны [4]. Более поздний метаанализ показал, что Cd ассоциирован с низкой массой тела при рождении и SGA [6]. Дополнительные данные из когортного исследования 2023 года свидетельствуют, что даже низкие уровни кадмия в ранние и поздние сроки беременности могут быть связаны со снижением массы тела новорождённого [11].

Свинец. Свинец также остаётся значимым фактором риска для плацентарной ткани и исходов беременности. В отличие от кадмия, который часто накапливается в плаценте с частичным ограничением перехода к плоду, свинец легче преодолевает плацентарный барьер [11]. В метаанализе 2025/2026 года показано, что более высокая экспозиция Pb связана с повышенным риском преждевременных родов и SGA [6].

Молекулярные механизмы действия свинца в области фето-материнского интерфейса в последние годы тоже описаны более детально. В исследовании 2025 года на клетках трофобласта хориона показано, что свинец нарушает аутофагию, усиливает клеточное старение и воспалительный ответ. Важно честно отметить, что данная работа касалась прежде всего клеток фетальных оболочек и фето-материнского интерфейса, а не ворсинчатой плаценты в узком морфологическом смысле. Тем не менее она хорошо показывает биологически правдоподобный путь, через который свинец может нарушать тканевой гомеостаз и способствовать неблагоприятным акушерским исходам [2].

Ртуть. Ртуть обладает выраженной способностью к трансплацентарному переносу. Современные данные подтверждают, что ртуть, как и свинец, легче проходит через плацентарный барьер, чем кадмий [11]. В плацентарной ткани ртуть обнаруживается часто; в исследовании доношенных плацент она была выявлена во всех образцах, а её уровень в плаценте ассоциировался с массой тела новорождённых женского пола [5]. Это не означает, что ртуть реализует действие исключительно через плаценту, однако подтверждает её накопление в плацентарной ткани и клиническую значимость внутриутробной экспозиции [5, 11].

В отличие от кадмия, для ртути тканеспецифические молекулярные механизмы плацентарного повреждения описаны менее подробно в свежих работах. Тем не менее её вклад в оксидативный стресс, нарушение антиоксидантной защиты и неблагоприятные исходы беременности считается вероятным и биологически обоснованным [6, 8].

Мышьяк. Интерес к мышьяку в плацентарной биологии заметно вырос в последние годы. Обзор 2025 года подчёркивает, что мышьяк легко пересекает плаценту и может влиять на иммунную среду маточно-плацентарного интерфейса. Описаны ассоциации с повышенным плацентарным воспалением, изменением экспрессии генов оксидативного стресса, протеасомной активности, экспрессии аквaглицеропоринов, а также с нарушениями ДНК-метилирования, микроРНК-регуляции, миграции трофобласта и экспрессии плацентарного фактора роста [7].

Дополнительный интерес представляют данные single-cell RNA sequencing. В исследовании 2024 года показано, что при воздействии мышьяка в плаценте усиливается экспрессия PRAP1 во множестве клеточных популяций, включая трофобластические клетки. Авторы также выявили более выраженный ответ у женского пола плода и показали, что PRAP1 может снижать мышьяк-индуцированную цитотоксичность в клетках трофобласта. Это говорит о том, что плацента отвечает на токсическое воздействие не только повреждением, но и адаптационно-компенсаторными механизмами [10].

Воздействие смесей металлов. Одним из самых важных сдвигов в литературе последних лет стал переход от анализа отдельных металлов к анализу смесей. Систематический обзор 2024 года включил 34 эпидемиологических исследования и показал устойчивые связи между воздействием металлических смесей и неблагоприятными исходами беременности и родов, включая низкую массу тела, недоношенность, малый размер для гестационного возраста и другие показатели [3].

Это особенно важно, потому что реальная средовая экспозиция почти никогда не бывает изолированной. Совместное присутствие Pb, Cd, Hg, As и других элементов может менять эффекты друг друга, а также приводить к нелинейным и труднопредсказуемым биологическим ответам. Именно поэтому современные авторы считают применение методов анализа смесей более адекватным реальным условиям воздействия, чем классический подход «один металл — один исход» [3, 8].

Клиническое значение для акушерства. Для акушера и перинатолога значимость данной проблемы определяется тем, что повреждение плаценты при воздействии тяжёлых металлов может выступать одним из ключевых патогенетических механизмов ряда широко распространённых осложнений беременности. К их числу относятся преэклампсия, задержка роста плода, низкая масса тела при рождении, рождение детей, малых для гестационного возраста (SGA), а также преждевременные роды [4, 6]. Иными словами, токсическое влияние тяжёлых металлов следует рассматривать не как изолированный экологический фактор, а как потенциально важное звено в формировании неблагоприятных материнских и перинатальных исходов.

При этом важно подчеркнуть, что речь идёт не только о выраженном воздействии, связанном с профессиональными вредностями или высокими дозами токсикантов. Современные обзоры и аналитические исследования показывают, что даже хроническая низкоуровневая экспозиция может иметь клиническое значение. Особенно существенным это становится в тех случаях, когда воздействие носит комбинированный характер: при одновременном поступлении нескольких металлов, на фоне курения, особенностей питания, дефицита отдельных микроэлементов, а также при использовании питьевой воды, загрязнённой токсичными примесями [5, 8, 11]. Таким образом, даже относительно умеренная, но длительная экологическая нагрузка способна вносить вклад в нарушение функции плаценты и ухудшение течения беременности.

С практической точки зрения это существенно повышает значимость тщательного сбора экологического и бытового анамнеза у беременных. Врач должен учитывать возможные источники поступления токсикантов, включая условия проживания, качество питьевой воды, характер питания, профессиональные и бытовые контакты с потенциально опасными веществами. Кроме того, выявляемые плацентарные изменения целесообразно интерпретировать не только с позиций сосудистых, воспалительных и иммунных нарушений, но и в контексте экотоксикологических воздействий, которые могут играть самостоятельную или дополнительную патогенетическую роль [5, 8].

Ограничения современной доказательной базы. Несмотря на существенный прогресс, литература по проблеме остаётся неоднородной. Исследования различаются по биосубстратам для оценки экспозиции, срокам взятия проб, методам химического анализа и учёту смешивающих факторов. Кроме того, данные по одному и тому же металлу могут отличаться в зависимости от того, анализировались кровь, моча, плацента или пуповинная кровь. Для кадмия, например, связь с преэклампсией убедительнее при анализе крови, чем при анализе плаценты или мочи [4]. Для мышьяка молекулярные и иммунные эффекты описаны лучше, чем воспроизводимые морфологические изменения плаценты у человека [7]. Для свинца часть новых механистических работ касается не только собственно плаценты, но и фетальных оболочек, что требует аккуратной интерпретации [2].

Заключение. Таким образом, тяжёлые металлы и токсичные металлоиды оказывают многокомпонентное повреждающее действие на плацентарную ткань. Наиболее типичными механизмами являются оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, апоптоз трофобласта, воспаление, нарушения аутофагии и эпигенетическая перестройка [1,

7, 8]. Эти процессы нарушают барьерную, транспортную, иммунную и эндокринную функции плаценты и могут способствовать развитию преэклампсии, задержки роста плода, SGA, низкой массы тела при рождении и преждевременных родов [4, 6]. В современной акушерской практике оценка воздействия тяжёлых металлов должна рассматриваться не как экзотическая экологическая тема, а как реальный компонент профилактики плацентарной недостаточности и неблагоприятных перинатальных исходов [3, 8].

Список литературы:

1. Dong F., Xiao P., Li X., Chang P., Zhang W., Wang L. Cadmium triggers oxidative stress and mitochondrial injury mediated apoptosis in human extravillous trophoblast HTR-8/SVneo cells // Reproductive Toxicology. 2021. Vol. 101. P. 18–27. DOI: 10.1016/j.reprotox.2021.02.003.
2. Flores-Espinosa P., Menon R., Kammala A., Richardson L.S. Lead exposure at the feto-maternal interface: a cause for concern for fetal membrane trophoblasts // Toxicological Sciences. 2025. Vol. 203, No. 2. P. 195–205. DOI: 10.1093/toxsci/kfae149.
3. Issah I., Duah M.S., Arko-Mensah J., et al. Exposure to metal mixtures and adverse pregnancy and birth outcomes: a systematic review // Science of the Total Environment. 2024. Vol. 908. Art. 168380. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.168380.
4. Li C., Luo J., Yang Y., Wang Q., Zheng Y., Zhong Z. The relationship between cadmium exposure and preeclampsia: a systematic review and meta-analysis // Frontiers in Medicine. 2023. Vol. 10. Art. 1259680. DOI: 10.3389/fmed.2023.1259680.
5. Molina-Mesa S., Martínez-Cendán J.P., Moyano-Rubiales D., Cubillas-Rodríguez I., Molina-García J., González-Mesa E. Detection of Relevant Heavy Metal Concentrations in Human Placental Tissue: Relationship between the Concentrations of Hg, As, Pb and Cd and the Diet of the Pregnant Woman // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2022. Vol. 19, No. 22. Art. 14731. DOI: 10.3390/ijerph192214731.
6. Ou Y., Han J., Wei Y., et al. Meta-analysis of maternal exposure to heavy metals (lead, cadmium, mercury, chromium) and adverse pregnancy outcomes // BMC Pregnancy and Childbirth. 2026. Vol. 26. Art. 7. DOI: 10.1186/s12884-025-08507-x.
7. Rychlik K.A., Illingworth E.J., Sillé F.C.M. Arsenic and the placenta: A review with emphasis on the immune system // Placenta. 2025. Vol. 160. P. 73–81. DOI: 10.1016/j.placenta.2024.12.019.
8. Stojsavljević A., Perović M., Nešić A., Miković Ž., Manojlović D. Levels of non-essential trace metals and their impact on placental health: a review // Environmental Science and Pollution Research. 2022. Vol. 29, No. 29. P. 43662–43674. DOI: 10.1007/s11356-022-20205-1.
9. Tehrani J.M., Kennedy E., Tung P.W., Burt A., Hermetz K., Punshon T., Jackson B.P., Hao K., Chen J., Karagas M.R., Koestler D.C., Lester B., Marsit C.J. Human placental microRNAs dysregulated by cadmium exposure predict neurobehavioral outcomes at birth // Pediatric Research. 2023. Vol. 93, No. 5. P. 1410–1418. DOI: 10.1038/s41390-022-02201-w.
10. Van Buren E., Azzara D., Rangel-Moreno J., et al. Single-cell RNA sequencing reveals placental response under environmental stress // Nature Communications. 2024. Vol. 15, No. 1. Art. 6549. DOI: 10.1038/s41467-024-50914-9.
11. Zinia S.S., Yang K.-H., Lee E.J., Lim M.-N., Kim J., Kim W.J., Ko-CHENS Study group. Effects of heavy metal exposure during pregnancy on birth outcomes // Scientific Reports. 2023. Vol. 13. Art. 18990. DOI: 10.1038/s41598-023-46271-0.