

ЭНДОКРИННЫЕ ХИМИЧЕСКИЕ ДИЗРАПТОРЫ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Артымук Н.В.¹,
Новикова О.Н.¹,
Беглов Д.Е.²

¹ ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России (650056, Кемеровская область–Кузбасс, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 А, Россия)

² Министерство здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса (650064, Кемерово, пр. Советский, 58, Россия)

Автор, ответственный за переписку:
Артымук Наталья Владимировна,
e-mail: artymuk@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В работе представлены данные систематических обзоров и метаанализов, посвященных проблеме влияния эндокринных химических дизрапторов (ЭХД) на репродуктивное здоровье женщин. ЭХД определяются как экзогенные химические вещества или комбинации химических веществ, которые влияют на любой аспект действия гормонов и вызывающие неблагоприятные последствия для здоровья интактного организма и/или его потомства в результате изменений эндокринной функции. В настоящее время раскрыты механизмы неблагоприятного воздействия многих ЭХД. Предполагается, что ЭХД могут действовать как агонисты или антагонисты стероидов, связываясь с рецепторами половых стероидов. ЭХД могут также действовать посредством негеномных механизмов путем блокирования рецепторов, связанных с G-белком. Наконец, вмешательство в действие стероидов может способствовать возникновению воспаления посредством различных механизмов, включая неспособность ограничить выработку активных форм кислорода. Этот систематический обзор содержит наиболее актуальные данные за последние 5 лет о неблагоприятном влиянии ЭХД на здоровье женщины и ее ребенка. Проведена оценка информационных баз данных Cochrane, MEDLINE, PubMed. Глубина поиска составила 5 лет.

Ключевые слова: эндокринные химические дизрапторы, репродуктивное здоровье, преждевременные роды

Статья поступила: 11.07.2024
Статья принята: 07.04.2025
Статья опубликована: 20.05.2025

Для цитирования: Артымук Н.В., Новикова О.Н., Беглов Д.Е. Эндокринные химические дизрапторы и репродуктивное здоровье женщины. Обзор литературы. *Acta bio-medica scientifica*. 2025; 10(2): 57-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.6

ENDOCRINE CHEMICAL DISRAPTORS AND FEMALE REPRODUCTIVE HEALTH. LITERATURE REVIEW

**Artymuk N.V.¹,
Novikova O.N.¹,
BeglovD.E.²**

¹ Kemerovo State Medical University,
(Voroshilova str., 22 A, 650056 Kemerovo
region – Kuzbass, Kemerovo, Russian
Federation)

² Ministry of Health of the Kemerovo
Region – Kuzbass (pr. Soviet, 58, 650064
Kemerovo Russian Federation)

Corresponding author:
Natalia V. Artymuk,
e-mail: artymuk@gmail.com

RESUME

The review presents data from systematic reviews and metaanalyses addressing the issue of the effects of endocrine chemical disraptors (ECDs) on women's reproductive health. ECDs are defined as exogenous chemicals or combinations of chemicals that affect any aspect of hormone action and cause adverse health effects to the intact organism and/or its offspring as a result of changes in endocrine function. Currently, the mechanisms of adverse effects of many ECDs have been disclosed. It is suggested that ECDs can act as steroid agonists or antagonists by binding to sex steroid receptors. ECDs may also act through non-genomic mechanisms by blocking G protein-coupled receptors. Finally, interference with the action of steroids can contribute to inflammation through various mechanisms, including the inability to limit the production of reactive oxygen species. This systematic review contains the most relevant data over the past 5 years on the adverse effects of ECD on the health of a woman and her child. Cochrane, MEDLINE, PubMed information bases were evaluated.

Keywords: endocrine chemical disraptors, reproductive health, premature birth

Received: 11.07.2024
Accepted: 07.04.2025
Published: 20.05.2025

For citation: Artymuk N.V., Novikova O.N., BeglovD.E. Endocrine chemical disraptors and female reproductive health. Literature review. *Acta biomedica scientifica*. 2025; 10(2): 57-67. doi: 10.29413/ABS.2025-10.2.6

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, в связи с глобальным ухудшением экологической ситуации, началось активное изучение воздействия таких антропогенных факторов, как эндокринные химические дизраптеры (ЭХД) на состояние репродуктивной системы, как у женщин, так и у мужчин. Эндокринные химические дизраптеры (ЭХД) / endocrine disrupting chemicals (EDC) или гормоноподобные ксенобиотики — это химические вещества, нарушающие работу эндокринной системы. ЭХД определяются как экзогенные химические вещества или смеси химических веществ, которые влияют на любой аспект действия гормонов и вызывающие неблагоприятные последствия для здоровья интактного организма и/или его потомства в результате изменений эндокринной функции [1].

Значимым источником ЭХД является утилизация мусора, в частности сжигание пластмасс. Многие из них очень токсичны, обладают канцерогенным и нейротоксичным действиями, содержат ЭХД (фталаты, бисфенолы, пер- и полифторалкильные вещества (ПФАС), бромированные антипирены, фосфорорганические антипирены) [2].

Доказано влияние многих из них на риск возникновения онкологических заболеваний репродуктивных органов, эндометриоза, миомы матки, синдрома поликистозных яичников (СПЯ), бесплодия, акушерских осложнений [3, 4]. Показана взаимосвязь увеличения риска преждевременных родов (ПР) с воздействием таких ЭХД, как бисфенол А, фталаты, диэтилстилбестрол, полибромдифениловые эфиры, парабыны, тяжелые металлы, бензо[а]пирен [1, 5, 6, 7].

Одним из основных факторов риска, влияющих на неблагоприятные исходы беременности и родов, является гестационное воздействие химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Нарушения могут проявляться на материнском, эмбриональном (фетальном) / неонатальном и плацентарном уровнях. Факторы образа жизни, такие как диета и стресс, взаимодействуют с ЭХД, смягчая или усиливая их эффекты. В действии ЭХД участвуют такие биологически активные вещества, как медиаторы воспаления, окислительного стресса, гормональные, метаболитные, эпигенетические факторы и микробиом [8].

В настоящее время раскрыты механизмы неблагоприятного воздействия многих ЭХД. Предполагается, что ЭХД могут действовать как агонисты или антагонисты стероидов, связываясь с их рецепторами. ЭХД могут также действовать посредством негеномных механизмов, путем блокирования рецепторов, связанных с G-белком. Наконец, вмешательство в действие стероидов может способствовать возникновению воспаления посредством различных механизмов, включая неспособность ограничить выработку активных форм кислорода [9]. Воздействие ЭХД на беременную женщину оказывает неблагоприятное влияние не только на мать, но и на ее плод, а также может оказывать потенциальное влияние и на последующие поколения.

Химическое или токсическое воздействие на беременную женщину называется «воздействием нескольких поколений», которое пока является еще мало изученным [10].

В последние годы растет беспокойство тем, что воздействие загрязнения окружающей среды может также увеличить риск развития истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и ПР [11]. Женщины, живущие вблизи дорог или в районах с высоким содержанием диоксида азота (NO_x), угарного газа (CO) и твердых частиц размером 2,5 мкм (PM_{2,5}; маркеры загрязнения воздуха), имеют значительно более высокие показатели ПР. Химические загрязнители также могут увеличивать риск ПР, усиливая воспаление, окислительный стресс или действуя, как ЭХД [12].

Достаточно изучены следующие группы ЭХД, которые могут потенциально оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивное здоровье: бисфенол А (BPA), фталаты, диоксины, пестициды, поллютанты, триклозан и парабыны [13].

Основные типы ЭХД, негативно влияющие на развитие беременности и их источники представлены в таблице 1 [14].

В систематическом обзоре, проведенном Seymore T.N. и соавт. (2022), включающем 35 статей (24 исследования на людях и 11 исследований на животных), суммировано воздействие фталатов на развитие и функционирование плаценты. В нем сообщается об изменениях, связанных с фталатами, для всех описанных характеристик плаценты (например, морфологии, выработки гормонов, васкуляризации, гистопатологии и экспрессии генов / белков). Наиболее постоянные изменения наблюдались в сосудистых и морфологических конечных точках, включая состав клеток. Эти изменения имеют последствия для осложнений беременности, таких как преждевременные роды и задержка роста плода, а также потенциальные последствия для здоровья детей [15].

С целью проведения анализа возможности влияния ЭХД на риск развития ИЦН и ПР проведена оценка информационные баз данных Cochrane, MEDLINE, PubMed. Keywords (слова для поиска): «endocrine disrupting chemicals» and «cervical insufficiency», «endocrine disrupting chemicals» and «preterm birth». Глубина поиска составила 5 лет (2020–2024 гг.) [16].

Блок-схема исследования представлена на рис. 1.

В результате проведенного исследования включена 51 публикация, соответствующая критериям поиска. После проверки заголовков и аннотаций, удаления дубликатов, отобрано 19 источников, соответствующих критериям отбора, из них 3 метаанализа, 11 проспективных когортных наблюдательных исследований, 2 ретроспективных исследований «случай-контроль».

Результаты анализа литературных данных по вопросам взаимосвязи между ЭХД и риска реализации ПР представлены в таблице 2.

Бисфенол А (БФА) является распространенным ЭХД и часто встречающимся в окружающей среде. Люди широко подвергаются воздействию БФА через многочисленные потребительские товары, включая

поликарбонатные пластмассы, медицинское оборудование, стоматологические пломбировочные материалы на полимерной основе, очки и средства личной гигиены. В метаанализе, проведенном Namat A. et al. (2021), на основе объединения результатов 7 исследований,

в которых измеряли уровень БФА в образцах мочи и крови, было обнаружено, что повышенный риск ПР связан с воздействием БФА (ОШ 1,35; 95 % ДИ 1,04–1,67) со средней степенью статистической достоверности [17].

ТАБЛИЦА 1

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ЭХД, ВЛИЯЮЩИХ НА РАЗВИТИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, И ИСТОЧНИКИ ИХ СОДЕРЖАНИЯ

TABLE 1

BRIEF DESCRIPTION OF THE MOST IMPORTANT ECDS AFFECTING THE COURSE OF PREGNANCY AND SOURCES OF THEIR CONTENT

Группа ЭХД	Молекулы	Источники
Бисфенолы	Бисфенол А (BPA), бисфенол S (BPS), бисфенол F (BPF), бисфенол В (BPВ), бисфенол AF (BPAF), тетраметилбисфенол F (ТМВРF), тетрабромбисфенол А (ТВВРА)	Пищевая упаковка, бутылки, изделия из металла с покрытием, банки, столовая посуда, порошки для покрытия, медицинские материалы, стоматологические герметики, бумага для термопечати
Фталаты (ПАЭ)	Первичные молекулы: диэтилфталат (DEP), ди(2-этилгексил)фталат (DEHP), ди(2-пропилгептил)фталат (DPHP), диизононилфталат (DINP), бензилбутилфталат (BBP), ди- n-бутилфталат (DBP), диметилфталат (DMP), ди- n-октилфталат (DNOP), диизононилциклогександикарбоксилат (DINCH). Метаболиты: Моноэтилфталат (MEP), Моно(2-этил-5-гидроксигексил)фталат (МЕНHP), Моно(2-этилгексил)фталат (МЕНP), Моно(2-этил-5-оксогексил)фталат (МЕОН), Моно. (2-этил-5-карбокспентил)фталат (MECPP), моно(3-карбокспропил)фталат (MCCPP), моноизобутилфталат (MIBP), монобутилфталат (MBP), моно- n-бутилфталат (MNBP), Монобензилфталат (МБЗП), Моно-(2-этил-5-оксогексил)фталат (МЕОНП), Монокарбоксийзононилфталат (MCNP), Монокарбоксийзооктилфталат (MCOF)	Пищевая упаковка, фармацевтические покрытия, средства личной гигиены (парфюмерия, дезодоранты, мыло, шампуни, лосьоны), игрушки, текстиль, строительные материалы, медицинское оборудование
Пестициды	Хлорорганические пестициды (ХОП): 4,4'-дихлордифенил-трихлорэтан (ДДТ), гексахлорбензол, дильдрин, линдан. Органофосфаты (ФОП): паратион, метилпаратион, малатион. Пиретроиды: фенвалерат, перметрин, дельтаметрин	Борьба с насекомыми, грибами и сорняками
Полициклические ароматические углеводороды (ПАУ)	Полихлорированные дифенилы (ПХД) Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ)	Строительные материалы, электрооборудование, краски, текстиль, мебель, пены, гидравлические жидкости, процессы горения
Перфторированные алкилированные вещества (ПФАС) / Перфторированные соединения (ПФУ)	Перфтороктановый сульфонат (ПФОС), перфтороктановая кислота (ПФОК), перфторнонановая кислота (ПФНА)	Посуда с антипригарным покрытием, противопожарные пены, водонепроницаемая одежда, средства личной гигиены, противообрастающие краски
Парабены	Метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен	Средства личной гигиены
Фитоэстрогены	Изофлавоны: генистеин, даидзеин, глицитеин. Куместаны: куместрол, линьян	Натуральные: соя (и производные продукты), фасоль, нут, горох, чечевица, фрукты (смородина, изюм), овощи (брокколи, цветная капуста и др.)



РИС. 1.
Блок-схема исследования

FIG. 1.
Study Flow Diagram

В китайском наблюдательном когортном исследовании, проведенном Chen Y. (2021) на 847 женщинах, с построением модели логистической регрессии показано, что воздействие БФА в 1-м триместре значительно увеличивает риск ПР (ОШ 1,98, 95 % ДИ 1,10–3,58) [5].

При этом популяционное проспективное когортное исследование, проведенное Sol C.M. (2021) в США на 1379 беременных женщинах, в котором определялось содержание бисфенола А, S и F в моче беременных в первом, втором и третьем триместрах беременности, продемонстрировало противоположные результаты – отсутствие взаимосвязи между уровнем бисфенолов и риском ПР [24].

Метаанализ, проведенный Wu Y. и соавт. (2022), показал взаимосвязь воздействия тяжелых металлов (ОШ 1,23; 95 % ДИ 1,17–1,29) и фталатов (ОШ 1,31; 95 % ДИ 1,21–1,42) с повышенным риском ПР. В частности, установлено, что воздействие свинца, кадмия, хрома, меди и марганца на мать коррелирует с повышенным

риском ПР. Кроме того, экспозиция на мать моноэтилфталата, моно-2-этил-5-карбокспентилфталата, монобензилфталата и ди (2-этилгексил) фталата были также ассоциированы с ПР [18].

Метаанализ, проведенный Liu B. и соавт. (2024), включавший 101 исследование, показал взаимосвязь с увеличением риска ПР воздействия полифторалкильных веществ (ПФАВ) и фталатов (ПАЭ). ПФАВ продемонстрировало более высокий риск ПР (ОШ 1,16, 95 % ДИ 1,03–1,32) для воздействия фталатов ОШ 1,16 (95 % ДИ 1,11–1,21). Фенол / парабен в проведенном исследовании не увеличивал риск ПР (ОШ 1,03, 95 % ДИ 0,95–1,11) [19].

Фталаты — это класс химических веществ, обнаруженных у 99–100 % беременных женщин, протестированных в рамках Национального исследования питания и обследования здоровья США (NHANES). Это повсеместно встречающиеся химические вещества, содержащиеся в широко используемых пластмассах и загрязнителях при производстве продуктов питания.

Фталаты также используются в качестве стабилизаторов цвета и ароматизаторов в средствах личной гигиены. Известно, что эти химические вещества нарушают работу эндокринной системы и усиливают окислительный стресс и воспаление [22].

В исследовании Sienas L. и соавт. (2022), включавшем 1408 женщин (61 % чернокожих, 32 % белых) изучалась взаимосвязь уровней 14 метаболитов фталатов в сыворотке крови и риска ПР. Авторами

была обнаружена взаимосвязь между концентрацией фталатов (моно- н-бутилфталат – МВР) и повышенным риском поздних ПР не зависимо от расы женщин [22].

В исследовании, проведенном Cathey A.L. и соавт. (2022), продемонстрирована взаимосвязь фталатов и риска ранних ПР. Показано, что при беременности плодом мужского пола имеется больший риск увеличения ПР при воздействии фталатов [23].

ТАБЛИЦА 2

ИССЛЕДОВАНИЯ, ИЗУЧАЮЩИЕ ЭХД И ИХ ВОЗДЕЙСТВИЕ НА РИСК ПР

TABLE 2

STUDIES EXAMINING ECDS AND ITS IMPACT ON RISK OF PRETERM BIRTH

ФИО автора, год, страна	Дизайн исследования / количество пациенток	Изучаемое ЭХД	Риск ПР
Namat A. et al., 2021, Норвегия [17]	Метаанализ, 7 исследований	Бисфенол А	Более высокий уровень воздействия бифторид-фторид аммония (БФА) связан с повышенным риском ПР
Wu Y., 2022, Китай [18]	Метаанализ, 59 исследований	Тяжелые металлы, фталаты	Воздействие тяжелых металлов, фталатов связано с ПР
Liu B., 2024, Китай [19]	Метаанализ, 101 исследование: когортные (n = 69), «случай-контроль» (n = 32)	ПФАВ (n = 34), фталаты (n = 31), фенолы / парабыны (n = 20), хлорорганические соединения (n = 20)	Поли-и перфторалкильные вещества (ПФАВ) и фталаты были связаны с увеличением риска ПР. Фенол / парабен не увеличивает риск ПР
Chen Y., 2021, Китай [5]	Проспективное наблюдательное когортное исследование, 847 беременных женщин	4 фталата, 2 парабена, три фенола и 4 бензотриазола и бензотиазола	Бисфенол А – фактор, наиболее способствующий развитию ПР среди обнаруженных ЭХД
Teiri H., 2022, Иран [20]	Проспективное эпидемиологическое исследование, 166 беременных	Бензофенолы (БФ)	Концентрации БФ-3 и БФ-1 были ассоциированы с более низким средним весом девочек при рождении по сравнению с мальчиками
Gaspari L., 2023, Франция [21]	Общенациональное ретроспективное обсервационное исследование с участием 529 женщин	ДЭС (диэтилстильбестрол)	Частота ПР составила 2,7 % без ДЭС и увеличилась до 14,9 % с ДЭС. Масса тела у доношенных детей и внуков женщин, получивших ДЭС при беременности, была выше
Peltier M.R., 2021, США [12]	Многоцентровое групповое исследование «случай-контроль», 184 женщины со своевременными родами и 184 женщины с ПР	ПБДЭ (полибромированные дифениловые эфиры)	Высокие концентрации ПБДЭ-47 в плазме в первом триместре увеличивают риск индуцированных и спонтанных ПР
Sienas L., 2022, США [22]	Наблюдательное проспективное когортное исследование, 1408 женщин (61 % чернокожих, 32 % белых)	14 метаболитов фталатов	Обнаружена взаимосвязь между концентрацией монобутилфталата (МВР) и риском поздних ПР

ТАБЛИЦА 2 (продолжение)

TABLE 2 (continued)

Cathey A.L., 2022, США [23]	Проспективное когортное исследование PROTECT Puerto Rico, 976 беременных	Фталаты	Фталаты связаны с увеличением риска ПР, особенно в случае беременности плодом мужского пола
Sol C.M., 2021, США [24]	Популяционное проспективное когортное исследование, 1379 беременных	Бисфенол А, S и F	Бисфенолы не были связаны с риском ПР
Chan M., 2023, США [25]	Наблюдательное проспективное пилотное исследование, 164 беременных	Средства личной гигиены (фталаты и парабены)	Использование средств для волос, особенно масла для волос, во время беременности может быть связано с более низким средним Z-показателем массы тела при рождении для гестационного возраста
Lesseur C., 2022, США [26]	Наблюдательное многоцентровое когортное исследование, 163 беременных: 69 ПР (< 37 недель) и 94 срочных родов	Гербициды на основе глифосата	Взаимосвязь возможна. Необходимы дальнейшие исследования
Zhang Y., 2020, США [27]	Наблюдательное проспективное когортное исследование, субфертильные пары (беременность после лечения бесплодия): 419 матерей, 229 отцов и 420 живорожденных	Диэтилгексифталат (ДЭГФ)	Повышенное воздействие метаболитов ДЭГФ на мать увеличивает риск ПР
Wang Z., 2022, США [28]	Наблюдательное многоцентровое многорасовое проспективное исследование, 2046 женщин без ожирения и 396 женщин с ожирением	Полибромдифенило-вые эфиры (ПБДЭ)	ПБДЭ связаны с укорочением беременности и более высоким риском ПР среди беременных женщин, не страдающих ожирением
Preston E.V., 2021, США [3]	Наблюдательное когортное проспективное исследование, 156 женщин	Продукты для волос (фталаты, фенолы и парабены)	Частое использование масла для волос ассоциировано с ПР.
Kofoed A.B., 2021, Дания [29]	Ретроспективное исследование «случай-контроль», 885 беременностей с воздействием низкохлорированных полихлорированных дифенилов (НПД) и 3327 беременностей без воздействия НПД	Низкохлорированные полихлорированные дифенилы (НПД)	Повышение риска ПР (ОШ 1,13 (95 % ДИ 0,76–1,67).
Zhao N., 2022, Китай [30]	Проспективное когортное исследование, 83 недоношенных новорожденных и 82 доношенных новорожденных	Бензо[а]пирены (BaP)	Повышенный риск ПР наблюдался по мере межквартильного увеличения уровня аддукта материнской BaP-ДНК

Бензофеноны (БФ) являются одними из новых загрязнителей окружающей среды и включены в группу химических веществ, которые могут нарушать работу эндокринной системы у человека и животных [20]. Эти соединения используются в средствах личной

гигиены, косметике, солнцезащитных очках, пластиковой упаковке и солнцезащитных кремах в качестве защиты от ультрафиолета [20]. БФ могут естественным образом присутствовать в некоторых продуктах, таких, как виноград, горная папайя и черный чай. Они

также используются в качестве ароматизаторов и стабилизаторов запаха в полиграфической промышленности и в снотворных [31]. Пути абсорбции БФ у человека включают вдыхание, всасывание через кожу и проглатывание [20].

В исследовании, проведенном в Иране, продемонстрирована значительная положительная связь 2,4-дигидроксибензофенон (БФ-1), 2-гидрокси-4-метоксибензофенона (БФ-3) с гестационным возрастом у всех новорожденных. Концентрации БФ-3 и БФ-1 были связаны со снижением гестационного возраста в большей степени у девочек, что, вероятно, приводило к более низкому среднему их весу при рождении по сравнению с мальчиками [32].

Диэтилстилбэстрол (ДЭС) — это мощный синтетический нестероидный эстроген, принадлежащий к семейству химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы. Ранее с конца 1930-х по 1970-е годы он широко назначался беременным женщинам. Несмотря на то, что плацента считается важным барьером для защиты плода во время беременности, ДЭС, как и другие ЭХД, может проникать через плаценту и вызывать необратимые неблагоприятные последствия для здоровья матерей, его принимавших, их детей, а также внуков [33].

В настоящее время доказано, что у дочерей и внуков женщин, получавших ДЭС при беременности, имеется повышенная заболеваемость аденокарциномой влагалища, бесплодием и ранней менопаузой, а у сыновей и внуков имеется повышенный риск гипоспадии, бесплодия и некоторых других видов рака. Несмотря на то, что медицинское использование ДЭС было прекращено, коммерческое использование пластификаторов, многие из которых действуют как ДЭС, сохраняется [33].

В исследование, проведенное Gaspari L. и соавт. (2023), из 529 отобранных 74 женщины, подвергавшиеся воздействию ДЭС, которые родились между 1939 и 1945 годами. Им был назначен ДЭС для предотвращения выкидыша и ПР. Несмотря на то, что не удалось четко продемонстрировать прямое влияние воздействия ДЭС на риск ПР, вероятно, из-за небольшого размера выборки, полученные данные все же подтверждают влияние ДЭС на риск ПР. Это ретроспективное наблюдательное исследование предполагает, что пренатальное воздействие ДЭС связано с более высоким риском ПР и значительным увеличением показателей массы тела у доношенных новорожденных [21].

Полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ) и полибромированные дифенилы (ПБД) представляют собой экологически стойкие полигалогенированные органические соединения, которые повсеместно распространены благодаря их использованию в качестве антипиренов в различных потребительских товарах, включая электронное оборудование, мебель, текстиль и мелкую бытовую технику. Поскольку ПБДЭ полуплетучи и не связаны химически с субстратом, они могут вымываться из продуктов и загрязнять окружающую среду. Воздействие ПБДЭ на население в целом

происходит при вдыхании загрязненного воздуха, проглатывании загрязненной воды и продуктов питания, пыли в помещении, а также при контакте с кожей. Наблюдательное многоцентровое многорасовое проспективное исследование, проведенное Wang Z. и соавт. (2022), включавшее когорты женщин без ожирения ($n = 2046$) и с ожирением ($n = 396$) из Национального института здоровья детей и развития человека Юнис Кеннеди Шрайвер (NICHD) «Исследования роста плода – когорты Синглтон», показало, что ПБДЭ связаны с укорочением беременности и более высоким риском очень ранних ПР среди беременных женщин, не страдающих ожирением [28].

По данным литературы, почти 100 % женщин Северной Америки имеют в плазме уровни антипиренов, таких как полибромдифениловые эфиры (ПБДЭ). Эти молекулы имеют сходную структуру с гормонами щитовидной железы и могут действовать как ЭХД. Ранее доказано, что дисфункция щитовидной железы связана с повышенным риском ПР. В многоцентровом групповом исследовании, проведенном Peltier M.R. и соавт. (2021), показано, что высокие концентрации ПБДЭ-47 в первом триместре беременности значительно повышают риск как индуцированных (ОШ 2,35, 95 % ДИ 1,31–4,21), так и спонтанных (ОШ 1,76, 95 % ДИ 1,02–3,03) ПР [12].

Общеизвестно, что продукты личной гигиены часто содержат ЭХД, такие как фталаты и парабены. Доказано, что метаболиты фталатов и парабены влияют на гормональные пути и связываются с ядерными рецепторами. Сообщалось о расовых и этнических различиях в концентрациях метаболитов фталата и парабенов в моче беременных, что указывает на потенциальные различия в моделях использования средств личной гигиены [25]. В пилотном исследовании на 164 беременных женщинах Chan M. et al. (2023) показано, что использование средств для волос, особенно масла для волос, во время беременности может быть связано с более низким средним показателем массы тела при рождении для гестационного возраста. Поскольку использование продуктов личной гигиены представляет собой модифицируемый фактор риска воздействия ЭХД, эти результаты могут послужить основой для рекомендаций по профилактике неблагоприятных перинатальных исходов [25].

В исследовании, проведенном Preston E. и соавт. (2021) в Медицинском центре Бет Исраэль Дьяконесса (BIDMC) в Бостоне (Массачусетс) на подгруппе из 156 женщин показано, что частое использование масла для волос при беременности ассоциировано с увеличением риска ПР. Гестационный возраст новорожденных, рожденных женщинами, которые пользовались маслом для волос во время беременности был меньше, чем у новорожденных от женщин, которые не использовали этот продукт (β : -8,3 дня; 95 % ДИ -14,9, -1,6) [34].

Воздействие на человека гербицидов на основе глифосата (ГБГ) быстро растет во всем мире. Большинство исследований воздействия ГБГ на здоровье были сосредоточены на профессиональных условиях и исходах

рака, и лишь немногие изучали его воздействие в отношении здоровья беременных женщин и их новорожденных. В исследовании на 163 беременных женщинах, проведенном в США, «Развитие младенцев и окружающая среда» (TIDES) авторы оценили связь между пренатальным воздействием ГБГ и продолжительностью беременности. Доказана взаимосвязь между уменьшением срока беременности и уровнем ГБГ у матери (ОШ 1,31, 95 % ДИ 1,00–1,71) [26].

В контексте текущей дискуссии многочисленные исследования сообщают о повышенном риске ПР после воздействия на мать различных ЭХД искусственного происхождения, а также некоторых тяжелых металлов. Несмотря на то, что механизмы действия ЭХД различаются, они, прямо или косвенно влияют на действие прогестерона, что может играть решающую роль в поддержании релаксации мышц матки до срока родов. Кроме того, например, известно, что кадмий, тяжелый металл, присутствующий в табачном дыме, нарушает выработку прогестерона яичниками и плацентой [10]. Наибольшие доказательства в отношении увеличения рисков ПР имеют бисфенол А, ПФАВ и фталаты [17, 18, 19]. Тем не менее, в отношении бисфенола А имеются исследования, не подтверждающие его влияние на увеличение риска ПР [24]. Достаточно противоречивые данные продемонстрированы о влиянии на риск ПР хлорсодержащих органических ЭХД [29]. Представляется, что наиболее перспективным является изучение влияния полициклического ароматического углеводорода (ПАУ) бензо[а]пирена (BaP) на риск ПР, поскольку это вещество наиболее распространено и используется в качестве индикатора загрязненности внешней среды [27]. В настоящее время доказана взаимосвязь BaP с риском развития рака молочной железы [15], рака яичника [35], эндометриоза [36], невынашивания беременности [37], задержкой роста плода [25], преждевременным разрывом плодных оболочек [38].

В исследовании «случай-контроль», проведенном Zhao N. (2022) в Китае, и включавшем 83 недоношенных и 82 доношенных новорожденных, повышенный риск ПР наблюдался по мере межквартильного увеличения уровня аддукта материнской BaP-ДНК (ОШ 1,27, 95 % ДИ 0,95–1,67). По сравнению с низким уровнем материнских аддуктов, высокий уровень аддуктов был связан с риском ПР (ОШ 2,05, 95 % ДИ 1,05–4,01). Высокие уровни аддуктов были связаны примерно с 2–4-кратным увеличением риска ПР среди женщин с низким потреблением витаминов А, С, Е, фолиевой кислоты и кальция во время до и / или после зачатия [30].

В исследовании Agarwal P. (2018) у женщин с ПР относительно женщин со своевременными родами зарегистрирован значительно более высокий уровень BaP и малонового диальдегида (МДА) при тенденции к снижению глутатиона [39]. Доказана взаимосвязь между уровнем сывороточных антител к BaP и риском преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) [38].

Систематический обзор и метаанализ, проведенный Sewor C. и соавт. (2024), показал потенциальную связь между воздействием полициклических

ароматических углеводородов (ПАУ) в рационе питания и неблагоприятными исходами родов. Потребление ПАУ в рационе было связано с более низким весом при рождении (5,65 г; 95 % ДИ – 16,36, 5,06) и длиной тела (0,04 см; 95 % ДИ – 0,08, 0,01) [40]. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что беременным женщинам следует избегать употребления жареной, копченой и жирной пищи, которая богата ПАУ и может иметь неблагоприятные последствия для развивающегося плода.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследования последних лет доказывают, что ЭХД являются факторами риска развития неблагоприятных исходов беременности и родов, воздействуя структурой молекул на системы организма, в первую очередь эндокринную систему как материнского, так и эмбрионального (плодового) / неонатального и плацентарного уровней. С целью улучшения исходов родов требуется дальнейшее изучение механизмов воздействия ЭХД на организм матери и эмбриона (плода) как через непосредственное геномное, эпигеномное их участие, так и опосредованное за счет влияния различных биологически активных веществ, таких как медиаторов воспаления, окислительного стресса, гормональных и метаболомных изменений.

Конфликт интересов

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. La Merrill MA, Vandenberg LN, Smith MT, et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020; 16(1): 45–57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8
2. Landrigan PJ, Raps H, Cropper M, et al. The Minderoo-Monaco Commission on Plastics and Human Health. *Ann. Glob. Health.* 2023; 89(1): 23. doi: 10.5334/aogh.4056
3. Preston EV, Fruh V, Quinn MR, et al. Endocrine disrupting chemical-associated hair product use during pregnancy and gestational age at delivery: a pilot study. *Environ. Health.* 2021; 20(1): 86. doi: 10.1186/s12940-021-00772-5
4. Hulshoff CC, Bosgraaf RP, Spaanderman MEA, et al. The efficacy of emergency cervical cerclage in singleton and twin pregnancies: a systematic review with meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol. MFM.* 2023; 5(7): 100971. doi: 10.1016/j.ajogmf.2023.100971
5. Chen Y, Xiao H, Namat A, et al. Association between trimester-specific exposure to thirteen endocrine disrupting chemicals and preterm birth: Comparison of three statistical models. *Sci. Total. Environ.* 2022; 851(2): 158236. doi: 10.1016/j.scitotenv.2022.158236
6. Monangi N, Xu H, Khanam R, et al. Association of maternal prenatal selenium concentration and preterm

- birth: a multicountry meta-analysis. *BMJ Glob. Health.* 2021; 6(9): e005856. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005856
7. Cornish RP, Magnus MC, Urhoj SK, et al. Maternal pre-pregnancy body mass index and risk of preterm birth: a collaboration using large routine health datasets. *BMC Med.* 2024; 22(1): 10. doi: 10.1186/s12916-023-03230-w
8. Padmanabhan V, Song W, Puttabyatappa M. Praeg-natio Perturbatio-Impact of Endocrine-Disrupting Chem-icals. *Endocr. Rev.* 2021; 42(3): 295-353. doi: 10.1210/en-drev/bnaa035
9. Stephens VR, Rumph JT, Ameli S, et al. The Potential Relationship Between Environmental Endocrine Disruptor Exposure and the Development of Endometriosis and Ad-enomyosis. *Front. Physiol.* 2022; 12: 807685. doi: 10.3389/fphys.2021.807685
10. Rumph JT, Stephens VR, Archibong AE, et al. Envi-ronmental Endocrine Disruptors and Endometriosis. *Adv. Anat. Embryol. Cell Biol.* 2020; 232: 57-78. doi: 10.1007/978-3-030-51856-1_4
11. Porpora MG, Piacenti I, Scaramuzzino S, et al. En-vironmental contaminants exposure and preterm birth: a systematic review. *Toxics.* 2019; 7(1): 11. doi: 10.3390/toxics7010011
12. Peltier MR, Fassett MJ, Arita Y, et al. Women with high plasma levels of PBDE-47 are at increased risk of preterm birth. *J. Perinat. Med.* 2021; 49(4): 439-447. doi: 10.1515/jpm-2020-0349
13. Chiang C, Mahalingam S, Flaws JA. Environmen-tal Contaminants Affecting Fertility and Somatic Health. *Semin. Reprod. Med.* 2017; 35(3): 241-249. doi: 10.1055/s-0037-1603569
14. Puche-Juarez M, Toledano JM, Moreno-Fernandez J, et al. The Role of Endocrine Disrupting Chemicals in Ges-tation and Pregnancy Outcomes. *Nutrients.* 2023; 15(21): 4657. doi: 10.3390/nu15214657
15. Seymore TN, Rivera-Núñez Z, Stapleton PA, et al. Phthalate Exposures and Placental Health in Animal Mod-els and Humans: A Systematic Review. *Toxicol. Sci.* 2022; 188(2): 153-179. doi: 10.1093/toxsci/kfac060
16. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRIS-MA 2020 statement: an updated guideline for reporting sys-tematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71. doi: 10.1136/bmj.n71
17. Namat A, Xia W, Xiong C, et al. Association of BPA exposure during pregnancy with risk of preterm birth and changes in gestational age: A meta-analysis and sys-tematic review. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2021; 220: 112400. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112400
18. Wu Y, Wang J, Wei Y, et al. Maternal exposure to endocrine disrupting chemicals (EDCs) and preterm birth: A systematic review, meta-analysis, and meta-re-gression analysis. *Environ. Pollut.* 2022; 292(A): 118264. doi: 10.1016/j.envpol.2021.118264
19. Liu B, Lu X, Jiang A, et al. Influence of maternal en-docrine disrupting chemicals exposure on adverse preg-nancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2024; 270: 115851. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115851
20. Teiri H, Samaei MR, Dehghani M, et al. The asso-ciation of prenatal exposure to benzophenones with ges-tational age and offspring size at birth. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2022; 29(17): 24682-24695. doi: 10.1007/s11356-021-17634-9
21. Gaspari L, Soyer-Gobillard MO, Rincheval N, et al. Birth Outcomes in DES Children and Grandchildren: A Mul-tigenerational National Cohort Study on Informative Fami-lies. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023; 20(3): 2542. doi: 10.3390/ijerph20032542
22. Sienas L, Albright C, Ni Y, et al. Associations be-tween Phthalate Exposure and Gestational Age at Delivery in a Diverse Pregnancy Cohort. *Toxics.* 2022; 10(12): 754. doi: 10.3390/toxics10120754
23. Cathey AL, Aung MT, Watkins DJ, et al. Media-tion by hormone concentrations on the associations be-tween repeated measures of phthalate mixture exposure and timing of delivery. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2022; 32(3): 374-383. doi: 10.1038/s41370-021-00408-3
24. Sol CM, van Zwol-Janssens C, Philips EM, et al. Maternal bisphenol urine concentrations, fetal growth and adverse birth outcomes: A population-based prospec-tive cohort. *Environ. Health.* 2021; 20(1): 60. doi: 10.1186/s12940-021-00747-6
25. Chan M, Mita C, Bellavia A, et al. Racial / ethnic disparities in pregnancy and prenatal exposure to endo-crine-disrupting chemicals commonly used in personal care products. *Curr. Environ. Health Rep.* 2021; 8(2): 98-112. doi: 10.1007/s40572-021-00317-5
26. Lesseur C, Pathak KV, Pirrotte P, et al. Urinary gly-phosate concentration in pregnant women in relation to length of gestation. *Environ. Res.* 2022; 203: 111811. doi: 10.1016/j.envres.2021.111811
27. Zhang Y, Mustieles V, Yland J, et al. Associa-tion of Parental Preconception Exposure to Phthalates and Phthalate Substitutes with Preterm Birth. *JAMA Netw. Open.* 2020; 3(4): e202159. doi: 10.1001/jamanetworkop-2020.2159
28. Wang Z, Zhang C, Williams PL, et al. Polybromi-nated diphenyl ethers in early pregnancy and preterm birth: Findings from the NICHD Fetal Growth Studies. *Int. J. Hyg. Environ. Health.* 2022; 243: 113978. doi: 10.1016/j.ijheh.2022.113978
29. Kofoed AB, Deen L, Hougaard KS, et al. Maternal exposure to airborne polychlorinated biphenyls (PCBs) and risk of adverse birth outcomes. *Eur. J. Epidemiol.* 2021; 36(8): 861-872. doi: 10.1007/s10654-021-00793-x
30. Zhao N, Wu W, Cui S, et al. Correction: Effects of Benzo [a]pyrene-DNA adducts, dietary vitamins, folate, and carotene intakes on preterm birth: a nested case-con-trol study from the birth cohort in China. *Environ. Health.* 2022; 21(1): 55. doi: 10.1186/s12940-022-00867-7
31. Alamri MS, Qasem AAA, Mohamed AA, et al. Food packaging's materials: A food safety perspective. *Saudi J. Biol. Sci.* 2021; 28(8): 4490-4499. doi: 10.1016/j.sjbs.2021.04.047
32. Sakhvidi MJZ, Danaei N, Dadvand P, et al. The pro-spective epidemiological research studies in IrAN (PER-SIAN) birth cohort protocol: Rationale, design and meth-odology. *Longit. Life Course Stud.* 2021; 12(2): 241-262. doi: 10.1093/aje/kwx314

33. Al Jishi T, Sergi C. Current perspective of diethylstilbestrol (DES) exposure in mothers and offspring. *Reprod. Toxicol.* 2017; 71: 71-77. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.04.009
34. Chan M, Preston EV, Fruh V, et al. Use of personal care products during pregnancy and birth outcomes - A pilot study. *Environ. Res.* 2023; 225: 115583. doi: 10.1016/j.envres.2023.115583
35. Ferreira A, Bernardes J, Gonçalves H. Risk Scoring Systems for Preterm Birth and Their Performance: A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2023; 12(13): 4360. doi: 10.3390/jcm12134360
36. Vernet G, Watson H, Ridout A, et al. The role of PTB clinics: a review of the screening methods, interventions and evidence for preterm birth surveillance clinics for high-risk asymptomatic women. *Women's Health Bulletin.* 2017; 44(4): e12667. doi: 10.1002/14651858.CD012505.pub2
37. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2020; 223(1): 42-65.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.266
38. Елизарова Н.Н., Артымук Н.В., Поленок Е.Г. Иммунологические особенности женщин с преждевременным разрывом плодных оболочек в 22+0-36+6 недель беременности. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2017; 3: 58-62. [Elizarova NN, Artymuk NV, Polenok EG. Immunological features of women with premature rupture of membranes at 22 + 0-36 + 6 weeks of pregnancy. *Fundamental and clinical medicine.* 2017; 3: 58-62. (In Russ.)]. doi: 10.23946/2500-0764-2017-2-3-58-62
39. Anand M, Singh L, Agarwal P, et al. Pesticides exposure through environment and risk of pre-term birth: a study from Agra city. *Drug. Chem. Toxicol.* 2019; 42(5): 471-477. doi: 10.1080/01480545.2017.1413107
40. Sewor C, Eliason S, Jaakkola JJK, et al. Dietary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon (PAH) Consumption and Risk of Adverse Birth Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Amegah. AK. Environ. Health Perspect.* 2024; 132(1): 16002. doi: 10.1289/EHP12922

Сведения об авторах

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ; e-mail: artymuk@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>

Новикова Оксана Николаевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» МЗ РФ; E-mail: oxana777_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5570-1988>

Беглов Дмитрий Евгеньевич – министр здравоохранения Кемеровской области – Кузбасса; e-mail: beglik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3871-5450>

Information about the authors

Natalia V. Artymuk – Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the G.A. Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology at Kemerovo State Medical University; e-mail: artymuk@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7014-6492>

Oxana N. Novikova – Dr. Sc. (Med.), Professor of the G.A. Ushakova Department of Obstetrics and Gynecology at Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of Russian; e-mail: oxana777_07@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5570-1988>

Dmitriy E. Beglov – Minister of Health of the Kemerovo Region – Kuzbass, Kemerovo, Russian Federation; E-mail: beglik@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-3871-5450>

Вклад авторов

Артымук Н.В. – концепция и дизайн исследования

Беглов Д.Е., Новикова О.Н. – сбор и обработка материала

Артымук Н.В., Новикова О.Н. – написание текста

Артымук Н.В. – редактирование