

ISSN 2313-7347 (print)

ISSN 2500-3194 (online)

# АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2024 • ТОМ 18 • № 1



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2024 Vol. 18 No 1

<https://gynecology.ru>

Данная интернет-версия статьи была скачана с сайта <http://www.gynecology.ru>. Не предназначено для использования в коммерческих целях. Информацию о репринтах можно получить в редакции. Тел.: +7 (495) 649-54-35; эл. почта: [info@irbis-1.ru](mailto:info@irbis-1.ru).

<https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.487>

# Нутриенты и токсичные вещества окружающей среды: влияние на функцию плаценты и развитие плода

Д.К. Ди Ренцо<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет);  
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4;

<sup>2</sup>Центр пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи; Италия, Умбрия, Перуджа, Piazza Italia

**Для контактов:** Джан Карло Ди Ренцо, e-mail: [giancarlo.direnzo@unipg.it](mailto:giancarlo.direnzo@unipg.it)

## Резюме

Понимание механизмов, с помощью которых факторы окружающей среды влияют на репродуктивную систему, имеет решающее значение для обоснования проведения глобальных мероприятий общественного здравоохранения и политических решений, направленных на защиту здоровья населения. Анализ путей воздействия экологических стрессоров необходим для разработки целенаправленных стратегий снижения рисков и обеспечения репродуктивного благополучия. В этой лекции мы углубимся в последние результаты исследований и новые тенденции в области охраны репродуктивного здоровья от негативного влияния окружающей среды. Изучая взаимосвязь между окружающими факторами и показателями репродуктивного здоровья, мы стремимся расширить наше понимание этой сложной системы и ее последствий для организма человека. Благодаря совместным усилиям и междисциплинарному подходу мы можем повысить эффективность превентивных мер для сохранения репродуктивного здоровья нынешнего и будущих поколений.

**Ключевые слова:** нутриенты, токсиканты, рост плода, функция плаценты

**Для цитирования:** Ди Ренцо Д.К. Нутриенты и токсичные вещества окружающей среды: влияние на функцию плаценты и развитие плода. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2024;18(1):112–124. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.487>.

## Nutrients and environmental toxicants: effect on placental function and fetal growth

Gian Carlo Di Renzo<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Sechenov University; 2 bldg. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow 119991, Russia;

<sup>2</sup>Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia; Italy, Umbria, Perugia, Piazza Italia

**Corresponding author:** Gian Carlo Di Renzo, e-mail: [giancarlo.direnzo@unipg.it](mailto:giancarlo.direnzo@unipg.it)

## Abstract

Understanding the mechanisms by which environmental factors impact reproductive health is crucial for informing public health interventions and policy decisions. By elucidating the pathways through which environmental stressors exert their effects, we can develop targeted strategies to mitigate risks and promote reproductive well-being. In this lecture, we will delve into the latest research findings and emerging trends in the field of environmental reproductive health. By exploring the intricate interplay between environmental exposures and reproductive outcomes, we aim to broaden our understanding of this complex relationship and its implications for human health. Through collaborative efforts across disciplines, we can work towards safeguarding reproductive health for current and future generations.

**Keywords:** nutrients, toxicants, fetal growth, placental function

**For citation:** Di Renzo G.C. Nutrients and environmental toxicants: effect on placental function and fetal growth. *Akusherstvo, Ginekologia i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2024;18(1):112–124. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2024.487>.

## Введение / Introduction

В последние годы все больше накапливается данных о существенном влиянии факторов окружающей среды на репродуктивное здоровье. Термин «окружающая среда» охватывает широкий спектр элементов, начиная от промышленных и сельскохозяйственных химикатов и заканчивая физическими агентами, такими как тепло и излучение. К ним относят продукты сгорания и отходы промышленных процессов, такие как диоксины. Сюда же входят диетические факторы в виде продуктов питания и питательных веществ. Кроме того, в формировании «ландшафта» репродуктивного здоровья важную роль играет образ жизни, принимаемые лекарственные препараты, злоупотребление психоактивными веществами, а также социальные и экономические факторы.

Вопросы воздействия окружающей среды на репродуктивное здоровье привлекают все большее внимание из-за накапливающихся доказательств связи экологических стрессоров с неблагоприятными последствиями для здоровья. Особую озабоченность вызывают поражения половой системы вследствие неблагоприятных воздействий во время внутриутробного развития и в раннем возрасте.

На внутриутробном и раннем этапах жизни формирующийся организм очень восприимчив к влиянию окружающей среды. Эта уязвимость распространяется на гаметы (яйцеклетки и сперматозоиды), а также на плаценту, которая служит жизненно важным связующим звеном между матерью и плодом. По данным исследований, в сохранении последствий воздействия экзогенных факторов значимую роль играет наследственная передача этой информации от поколения к поколению.

## Токсиканты/стрессоры окружающей среды // Environmental toxicants/stressors

Распространенность токсичных веществ и факторов стресса в окружающей среде создает серьезную проблему для репродуктивной сферы во всем мире. Масштабы промышленного производства и использования химических веществ ошеломляют, что имеет крайне негативные последствия для здоровья человека. Только в Соединенных Штатах объем произведенных внутри страны и импортированных промышленных химикатов в 2012 г. достиг 9,5 триллионов фунтов стерлингов. Для сравнения, это составляет более 30 тыс. фунтов стерлингов на каждого человека, что подчеркивает повсеместный характер воздействия химических веществ в современном обществе.

Мировое производство химической продукции резко возросло, увеличившись в 23,5 раза в период с 1947 по 2007 гг. В 2012 г. в США было произведено/

импортировано 3,5 триллиона килограммов промышленных химикатов (14 тонн на каждого человека). Этот экспоненциальный рост подчеркивает увеличивающийся спрос на химические соединения в различных отраслях промышленности. Несмотря на такой «всплеск» производства, испытания на безопасность и регулирующий надзор не соответствовали должному уровню, в результате чего многие химические вещества неадекватно оценивались на предмет их потенциального риска для здоровья.

В этих условиях пестициды представляются особо опасной категорией, в которой используется около 900 активных ингредиентов. Аналогичным образом, присутствие тысяч химических агентов в пищевых продуктах (~ 3000 активных ингредиентов) еще больше усугубляет проблему, поднимая вопросы о долгосрочном воздействии диеты на репродуктивную функцию. Более того, сфера фармацевтики и косметологии представляет собой еще один уровень сложности: примерно 5000 химических веществ используются в лекарственных составах и косметических продуктах. Хотя эти молекулы предназначены для решения жизненно важных терапевтических и косметических целей, их потенциальное воздействие на репродуктивное здоровье требует тщательного изучения. На **рисунке 1** приведен прогноз по росту химического производства.

Распространенность использования пестицидов особенно высока: примерно 20 % от общего объема использования пестицидов приходится только на Соединенные Штаты. В таких регионах, как Китай, где обучение фермеров современным сельскохозяйственным методам не развито в полной мере, зависимость от пестицидов остается высокой. Это особенно заметно и в районах, где такие ценные культуры, как колумбийский кофе, голландские тюльпаны подвергаются повышенному нападению вредителей (**рис. 2**).

Химические вещества в окружающей среде мигрируют с помощью торговли, цепочек поставок продовольствия, рассеивания в атмосфере путем ветровых течений и гидрологического переноса через водные

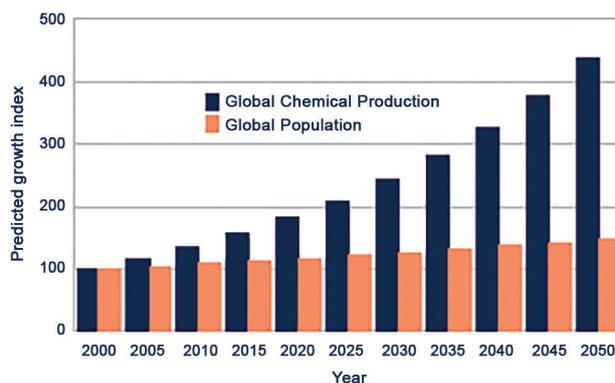


Рисунок 1. Рост химического производства.

Figure 1. Growth in chemical production.

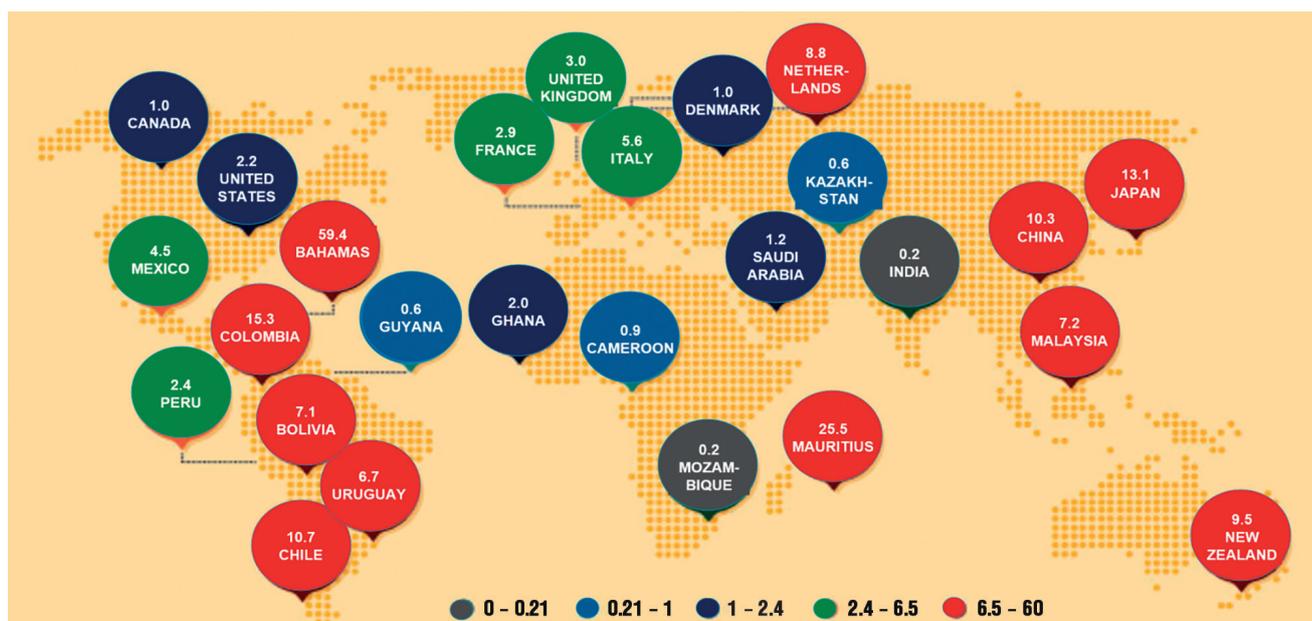


Рисунок 2. Применение пестицидов, кг/га пахотных земель, 2005–2009 гг. (Science, 2013).

Figure 2. Pesticides applied kg/ha arable land, 2005-2009 (Science, 2013).

системы. Такое глобальное распределению приводит к неравномерному распространению токсичных элементов в различных регионах мира.

Пестициды, тяжелые металлы, включая ртуть (Hg) и стойкие органические соединения, такие как дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ) и полихлорированные дифенилы (ПХД), вносят заметный вклад в загрязнение окружающей среды. Кроме того, такие вещества, как фталаты, бисфенол А (БФА), бромированные и хлорированные антипирены, выделяющиеся из электронных отходов, и бытовые загрязнители, такие как полибромированные дифениловые эфиры (ПБДЭ), формальдегид дополнительно повышают риск отрицательного воздействия.

Загрязняющие вещества, включая твердые частицы и свинец, а также опасные соединения из промышленных выбросов и хлорированные побочные продукты, пестициды, микроорганизмы и ряд неорганических и органических химикатов еще больше усугубляют оказываемый вред для окружающей среды. Более того, утилизация электронных отходов, содержащих различные опасные компоненты, еще больше дополняет совокупность повреждающих факторов.

Значительная часть химических веществ проходит ненадлежащее тестирование на предмет потенциального неблагоприятного воздействия на здоровье перед их поступлением на рынок. Из примерно 6700 соединений, произведенных или импортированных в Соединенные Штаты, весом более 25 тыс. фунтов каждое, лишь около 200 прошли комплексную оценку влияния на здоровье. В результате подавляющее большинство из порядка 6500 химических веществ остаются непроверенными на предмет их потенциального риска для живого организма.

В то время как фармацевтические препараты проходят строгую оценку безопасности перед получением разрешения на применение, в отношении производимых химических веществ нет единой системы контроля. Начало нормативного надзора в фармацевтической промышленности, примером которого выступило создание Управления по контролю за продуктами питания и лекарствами (англ. Food and Drug Administration, FDA) в США столетие назад, стало важной вехой в обеспечении безопасности лекарств. Однако только после такого знакового события, как инцидент с неправильно приготовленным сульфаниламидным антибиотиком, содержащий ядовитый для людей и других млекопитающих диэтиленгликоль в качестве растворителя, который вызвал массовое отравление в США в 1937 г., в результате чего погибли более 100 человек, в 1938 г. был принят Закон о продуктах питания, лекарствах и косметике, регулирующий производство и обращение фармацевтических препаратов, решая вопросы безопасности и эффективности. Последующий законодательный контроль вводился постепенно, первоначально уделяя особое внимание отдельным фармацевтическим препаратам, таким как инсулин и пенициллин.

Слушания в Сенате США, проведенные в июне 1960 г. под председательством Эстеса Кефаувера из Подкомитета по антимонопольному законодательству и монополиям Судебного комитета, были сосредоточены на усилении положений Закона 1938 г. о лекарственных препаратах. Эти слушания привели к принятию законопроекта S.3815, направленного на охрану здоровья населения путем внедрения определенных производственных практик с тем, чтобы они

охватывали все противомикробные препараты, и принятию других нормативных мер.

Во время слушаний под председательством Кефаувера FDA получило заявку на регистрацию нового лекарственного средства (англ. New Drug Application, NDA) – талидомида (торговое наименование «Кевадон»), предназначенного для продажи в Соединенных Штатах компанией William Merrell Company. Несмотря на постоянное давление со стороны компании, медицинский сотрудник Фрэнсис Келси отказалась утвердить NDA из-за недостатка данных о безопасности. К 1962 г. стало очевидным токсическое воздействие талидомида на плод. Хотя Кевадону так и не было выдано маркетинговое одобрение, Merrell уже распространила более 2 млн таблеток для исследовательского применения – практика, в значительной степени не контролируемая существующими тогда законами и нормативными актами. Впоследствии FDA оперативно приняло меры по возврату запасов талидомида от врачей, фармацевтов и пациентов.

В знак признания бдительности и профессионализма Фрэнсис Келси в 1962 г. получила президентскую награду «За выдающиеся достижения Федеральной гражданской службы» – высшую гражданскую награду для государственных служащих. Едва не случившаяся катастрофа с талидомидом побудила сенатора Эстеса Кефаувера вновь внести поправки в свой законопроект. 10 октября 1962 г. президент Кеннеди подписал Поправку о лекарственных препаратах 1962 г., также известную как Поправка Кефаувера–Харриса. Ее положения обязывали производителей лекарств демонстрировать FDA безопасность и эффективность своей продукции перед началом распространения, расширили требования к сертификации антибиотиков и предоставили FDA полномочия в отношении рекламы отпускаемых по рецепту лекарств. Кроме того, документированные изменения способствовали передаче полномочий по проверке NDA на применение антибиотиков из Отдела антибиотиков в FDA, что еще больше усилило регуляторный надзор в фармацевтической промышленности [1].

### **Связь между факторами окружающей среды и неинфекционными заболеваниями / The link between environmental factors and non-communicable diseases**

В последнее время заметно возросла распространенность неинфекционных заболеваний (НИЗ), включая ожирение, диабет, нарушения развития нервной системы, патологии репродуктивной, дыхательной систем, дисфункцию щитовидной железы и различные виды злокачественных новообразований (ЗНО). Этот рост совпадает со значительной эскалацией не-

регулируемого мирового химического производства, использования и утилизации опасных химических веществ. Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что химические вещества окружающей среды, включая соединения, разрушающие эндокринную систему, и загрязнение воздуха, играют ключевую роль в развитии НИЗ и концепции первопричин здоровья и болезней (англ. Developmental Origins of Health and Disease, DOHaD).

В настоящее время достоверно установлено, что диетические факторы и питание оказывают серьезное влияние как на хронические заболевания, так и на другие состояния, связанные с бедностью. Во всем мире произошел «переход» концепции основных причин преждевременной смертности и инвалидности от исторически распространенных факторов риска в виде недостаточности питания и инфекций к хроническим заболеваниям, связанным с образом жизни, включая болезни сердца, рак, диабет 2-го типа (СД-2) и ожирение.

НИЗ в настоящее время являются ведущими причинами смертности, инвалидности и заболеваемости другими патологиями во всем мире за исключением стран Африки к югу от Сахары. Прогнозы Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Всемирного банка указывают на то, что хотя в 2001 г. на основные НИЗ приходилось почти 60 % всех смертей, ожидается, что этот показатель возрастет до 73 %.

Резкий рост заболеваемости за последние 4 десятилетия нельзя объяснить генетическими изменениями, поскольку гены человека остаются относительно стабильными на протяжении всего этого периода. Скорее, недавние «эпидемии» таких заболеваний, как диабет, бронхиальная астма, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), ожирение являются последствиями изменений в окружающей среде, рационе питания и поведении. Без всестороннего понимания роли различных экзогенных факторов этиология этих заболеваний останется неустановленной.

Этим изменениям способствуют результаты глобализации, смещение рациона питания в сторону продуктов с высокой степенью обработки, изменение качества воздуха как в помещении, так и на улице, изменения в личном поведении и привычках, эволюционирующие диагностические критерии и технологические достижения, а также повышенное воздействие химических веществ.

Недавние исследования подчеркивают важность питания матери как «проводника» химических стрессоров, влияющих на здоровье женщин и их потомства, что подтверждает взаимосвязь окружающей среды с живой «системой» «мать–ребенок» [2, 3].

Мы загрязняем окружающую среду непроверенными и опасными химическими веществами, что отрицательно сказывается на нашем репродуктивном здоровье, вызывает большое беспокойство и привлекает

внимание к данной проблеме мирового медицинского сообщества. Специалисты отмечают увеличение числа пациентов с расстройствами половой системы, акцентируя внимание на актуальности вопроса по снижению воздействия токсичных веществ на человеческий организм для уменьшения распространенности патологий репродуктивной сферы [4].

### Неужели мы забываем прошлый опыт? / Are we forgetting past evidence?

Примеры существенного негативного влияния химических соединений на здоровье человека, приводящего к стойким отдаленным последствиям, включают широкое использование диэтилстильбестрола (DES) в 1950-х годах, воздействие метилртути в 1960-х годах и появление токсических для эндокринной системы агентов в XXI веке.

DES, первый синтетический эстроген, разработанный в Соединенных Штатах, был прописан почти 5 млн женщин в период с 1938 по 1970 гг. в попытке предотвратить выкидыши. Однако последующие исследования выявили серьезные риски для здоровья, связанные с применением DES, особенно для дочерей женщин, получавших этот синтетический эстроген. Данная группа риска сталкивается с повышенной вероятностью дисплазии влагалища и шейки матки (что потенциально приводит к перерождению в ЗНО), бесплодия, внематочной беременности, выкидыша на поздних сроках, а также преждевременных родов. Этот исторический пример подчеркивает критическую важность бдительности при принятии медицинских решений и необходимость всесторонней оценки рисков и преимуществ, связанных с фармацевтическими вмешательствами. Использование метилртути на промышленных заводах является еще одним печальным опытом, продемонстрировавшим существенное химическое воздействие с длительными последствиями для здоровья человека (рис. 3).

Такие вещества, как DES и метилртуть могут нарушать процессы эмбриогенеза, особенно действуя на развитие нервной системы. Пероральное употребление токсических агентов или их экзогенное воздействие в критические периоды внутриутробного развития плода может привести к целому ряду неврологических расстройств: атаксии, характеризующейся нарушением координации и мышечного контроля; судорогам, которые являются результатом аномальной электрической активности в головном мозге; сенсорным нарушениям, включая потерю слуха и зрения, что еще больше снижает способность человека эффективно ориентироваться в окружающей среде; детскому церебральному параличу (неврологическому расстройству, характеризующемуся нарушением мышечного тонуса и движений) в особо тяжелых случаях; отклонениям в речевом развитии и нарушениям

мелкой моторики, препятствуя способности человека общаться и выполнять повседневные задачи. В целом, неврологические расстройства, возникающие вследствие токсических эффектов химических агентов, подчеркивают предельную важность минимизации воздействия окружающей среды для защиты развивающегося мозга и дальнейшего формирования полноценной здоровой нервной системы [5].

«Набор аббревиатур» синтетических химикатов включает в себя широкий спектр соединений с различной степенью токсичности и стойкости к окружающим факторам. Некоторые из ключевых веществ, включенных в эту категорию: полихлорированные дифенилы (ПХД), полибромированные дифенилы (ПБД), диоксин, бисфенол А (БФА), перфтороктановая кислота (PFOA), фталаты, пестициды (например, ДДТ), фармацевтические препараты (например, DES), соя (детское питание). В целом, «набор аббревиатур» синтетических химических веществ представляет собой сложную и взаимосвязанную сеть загрязняющих окружающую среду веществ, способных оказывать негативное влияние как на здоровье человека, так и на природу в глобальном смысле. Для предупреждения и предотвращения этих неблагоприятных эффектов, сказывающихся на общем здоровье населения, необходимо проводить тщательный мониторинг и регулирование использования этих веществ [4].

Свинец – токсичный тяжелый металл, который содержится в некоторых косметических продуктах, включая губную помаду (либо в качестве «загрязнителя» из сырья, либо как побочный продукт производственных процессов). Хотя уровень свинца в губ-

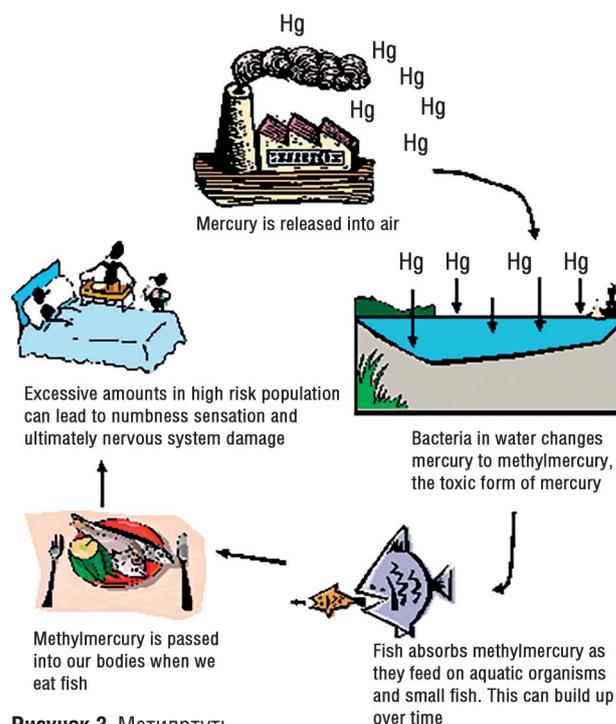


Рисунок 3. Метилртуть.

Figure 3. Methylmercury.

ной помаде обычно невелик, длительное воздействие даже небольших количеств этого металла может представлять опасность для организма человека, особенно для беременных и детей. Попадание свинца из губной помады может произойти в результате непреднамеренного проглатывания или впитывания через кожу. Регулирующие органы, такие как FDA, отслеживают уровень свинца в косметике и устанавливают максимально допустимые концентрации (рис. 4).

«Разрушители эндокринной системы» (эндокринные разрушители, англ. Endocrine Disruptors, EDCs) представляют собой разнообразную группу химических веществ или их химических смесей, способных изменять действие гормонов на различных этапах внутриутробного развития и на протяжении всей жизни. Эти вещества обладают способностью имитировать, блокировать или вмешиваться в гормональные сигнальные пути, что приводит к целому ряду неблагоприятных последствий для здоровья человека. EDCs могут оказывать свое воздействие на другие системы органов, а также физиологические и нейроэндокринологические процессы, что отрицательно сказывается на функции щитовидной железы, мужской и женской репродуктивной системах, развитии молочных желез, может инициировать возникновение рака предстательной железы, нарушения обмена веществ и появление ожирения.

EDCs могут нарушать хрупкий гормональный баланс, необходимый для нормальной репродуктивной функции: воздействие EDCs связано со снижением фертильности, нарушением качества спермы, менструального цикла и другими патологиями половой системы.

EDCs также влияют на развитие молочной железы и могут запустить процессы онкогенеза, стимулируя аномальный рост и пролиферацию ткани молочной железы, а также за счет имитации действия эстрогена

или нарушения гормональных сигнальных путей, участвующих в росте и дифференцировке клеток молочной железы.

ЗНО предстательной железы является еще одной актуальной проблемой, ассоциированной с EDCs, поскольку было показано, что эти вещества вызывают изменения в гормональной регуляции предстательной железы, потенциально увеличивая риск развития рака.

В нейроэндокринологии EDCs нарушают гомеостаз гормонов, участвующих в развитии и функционировании мозга, что приводит к нейроповеденческим расстройствам и когнитивному дефициту.

Наиболее уязвимой к EDCs является щитовидная железа вследствие влияния этих химических веществ на выработку, транспорт и передачу сигналов тиреоидных гормонов. А функциональные нарушения работы щитовидной железы отражаются на обмене веществ, росте и развитии всего организма.

EDCs способны сами непосредственно изменять метаболические процессы, гормональные сигнальные пути, участвующие в регуляции аппетита, энергетическом обмене и накоплении жира, и способствовать увеличению массы тела, ожирению [6].

## Новые данные / Connections & new evidences

В период до беременности оптимальное питание матери играет ключевую роль в обеспечении правильного полноценного развития плода и нормального течения всего периода вынашивания ребенка. Сбалансированное питание в этот критический период включает в себя несколько ключевых компонентов: соответствующий вес на каждом триместре, индекс массы тела (ИМТ) и прибавку в весе; достаточное потребление микроэлементов; отказ от употребления алкоголя, табака и других вредных и токсических

## LIPSTICK

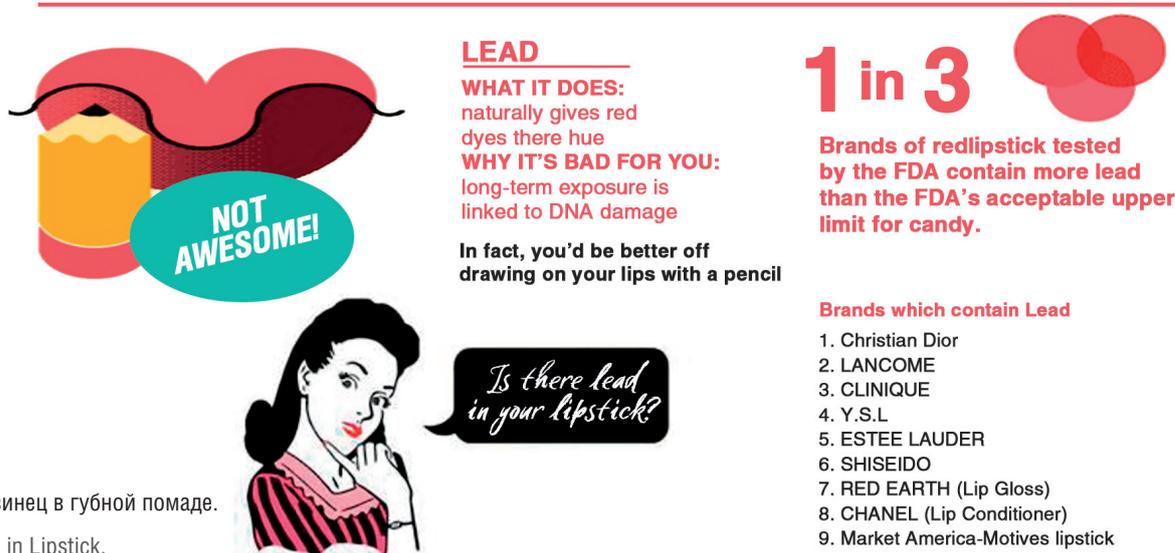


Рисунок 4. Свинец в губной помаде.

Figure 4. Lead in Lipstick.

### INTAKE-HEALTH

STRONG ADHERENCE OF THE WOMAN TO THE PRECONCEPTIONAL DIET



Mediterranean

Spina Bifida OR 0.3 (0.1 - 0.9)



One carbon metabolism

Congenital heart disease OR 0.4 (0.2 - 0.7)



Western

Cleft lip- and/or palate OR 1.9 (1.2 - 2.9)  
x 1.5 times more likely to have NTD  
x 2.0 to have CHD

Generation R Study – Rotterdam; US National Birth Defects Prevention Study (1997-2005)  
Sotres-Alvarez et al., Am J Epidemiol 2013; Vijkovic et al. 2007, 2008, 2009; Obermann-Borst et al. 2011

Рисунок 5. Диеты снижают вероятность неблагоприятных исходов.

Figure 5. Diets reduce the likelihood of adverse outcomes.

веществ; правильное хранение и приготовление пищевых продуктов (рис. 5).

Концепция эндокринных разрушителей как регуляторов гормональных каскадов выходит за рамки традиционного представления и охватывает новые роли EDCs как инициаторов ожирения и диабетогенов. Было показано, что пре- и перинатальное воздействие этих веществ нарушает адипогенез и энергетический гомеостаз, что показало возникновение ожирения на животных моделях. Эпидемиологические исследования дополнительно подтверждают эти выводы, связывая воздействие специфических эндокринных разрушителей, таких как бисфенол А (БФА) и фталаты, с повышенной распространенностью ожирения в человеческих популяциях.

Эксперименты на животных дают ценную информацию о механизмах, с помощью которых эндокринные разрушители способствуют метаболической дис-

функции и развитию СД-2. Экспериментальные данные демонстрируют, что воздействие эндокринных разрушителей может отрицательно влиять на выработку, секрецию и функцию инсулина, тем самым нарушая гомеостаз глюкозы и предрасполагая к инсулинорезистентности и СД-2. Эти результаты подчеркивают сложную взаимосвязь между окружающей средой, эндокринными нарушениями и метаболическим балансом, подчеркивая необходимость продолжения исследовательских работ для выявления механизмов, лежащих в основе патологий, и разработки стратегий смягчения неблагоприятного воздействия эндокринных разрушителей на метаболизм и риск развития сопутствующих заболеваний (рис. 6).

Результаты исследований указывают на положительную связь между уровнем бисфенола А (БФА) в сыворотке крови матери и риском выкидыша. Женщины с самым высоким сывороточным уровнем БФА демонстрируют значительно повышенный риск выкидыша, охватывающий как эуплоидную, так и анеуплоидную беременность, по сравнению с женщинами с самым низким уровнем БФА.

Более того, обзор 9 исследований, включая 7 работ перекрестного дизайна, одну «случай–контроль» и одно пилотное исследование, подчеркивает достоверное влияние фталатов и хлорорганических соединений (ХОС) на нарушение качества спермы. Фталаты и ХОС демонстрируют устойчивую и значимую связь с повышенным риском нарушения качества спермы – отношение шансов (англ. odds ratio, OR): фталаты – OR = 1,52 (95 % доверительный интервал (ДИ) = 1,09–1,95); ХОС – OR = 1,98 (95 % ДИ = 1,34–2,62) [8]. Эти результаты подтверждают пагубное воздействие фталатов и ХОС на репродуктивное здоровье мужчин и обуславливают важность дальнейших исследований для выяснения лежащих в основе механизмов и разработки стратегий снижения этих рисков (рис. 7).

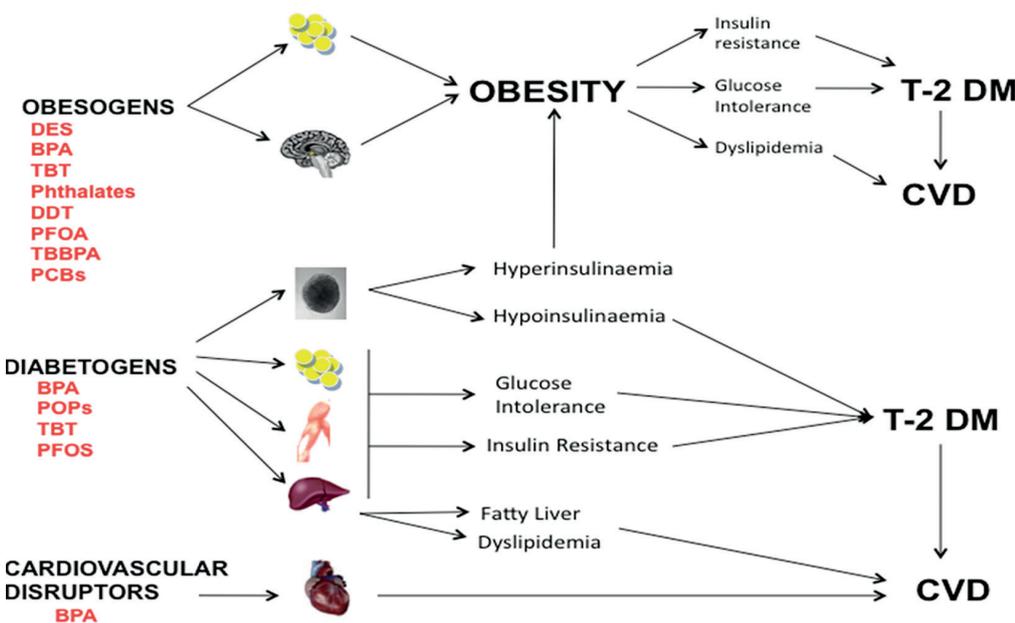


Рисунок 6. Эндокринные разрушители: потенциальный фактор риска развития гестационного сахарного диабета [7].

Figure 6. Endocrine disruptors: a potential risk factor for gestational diabetes mellitus [7].

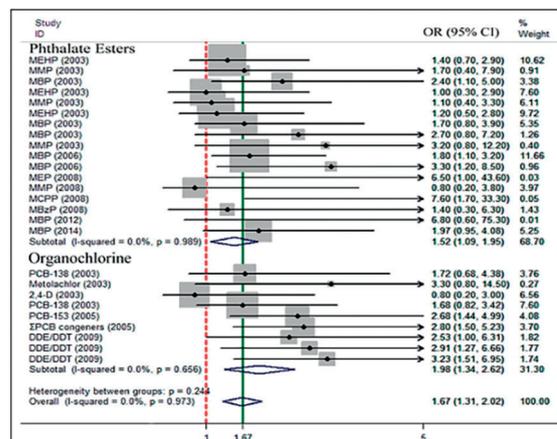
OPEN

The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis

Received: 09 July 2015  
Accepted: 18 December 2015  
Published: 25 January 2016

Chao Wang<sup>1,2</sup>, Lu Yang<sup>1,2</sup>, Shu Wang<sup>3</sup>, Zhan Zhang<sup>1,2</sup>, Yongquan Yu<sup>1,2</sup>, Meilin Wang<sup>1,2</sup>, Meghan Cromie<sup>4</sup>, Weimin Gao<sup>4</sup> & Shou-Lin Wang<sup>1,2</sup>

The association between endocrine disrupting chemicals (EDCs) and human sperm quality is controversial due to the inconsistent literature findings, therefore, a systematic review with meta-analysis was performed. Through the literature search and selection based on inclusion criteria...



Nine studies (seven cross-sectional, one case-control, one pilot)  
**Phthalates and OCs consistently increased risk of abnormal sperm quality**  
 Phthalates (OR 1.52, CI 1.09–1.95)  
 OCs (OR 1.98; CI 1.34–2.62)

Рисунок 7. Эндокринные разрушители и качество спермы [9].

Figure 7. Endocrine disruptors and sperm quality [9].

В проспективном наблюдательном когортном исследовании «случай–контроль», проведенном в период с 2006 по 2008 гг., изучали взаимосвязь между воздействием фталатов на мать и преждевременными родами (ПР). В исследование вошли 130 случаев ПР и 352 контрольных случая; во время беременности у участниц исследования 3 раза определяли содержание метаболитов фталатов в моче.

После анализа скорректированные модели показали, что специфические метаболиты фталатов, включая моно(2-этилгексил) фталат (МЭНП), моно(2-этил-5-карбокисептил) фталат (МЕСПП) и сумму метаболитов ди(2-этилгексил) фталата (ΣДЕНП), были связаны со значительно повышенными шансами развития ПР. Кроме того, при независимой оценке спонтанных ПР дополнительные метаболиты фталатов, включая МЭНП, МЕСПП, ΣДЕНП, МВР и моно-(3-карбокиспропил) фталат, также положительно коррелировали с риском ПР [10]. Полученные результаты показывают потенциальную роль фталатов в этиологии ПР и важность дальнейшего проведения клинических работ для большего понимания патогенетических механизмов токсического воздействия на организмы матери и плода. Кроме того, принятие мер по снижению степени влияния фталатов на женщин, особенно в период беременности, может снизить частоту ПР и улучшить результаты в области охраны здоровья матерей и новорожденных.

В проспективном когортном исследовании EARTH, охватывавшем период с 2007 по 2016 гг., было обнаружено, что потребление фруктов и овощей (ФО) с повышенным содержанием пестицидов связано со снижением вероятности наступления беременности

и живорождения после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Всего приняли участие 325 женщин, заполнивших анкеты для оценки рациона питания и прошедших в общей сложности 541 цикл ВРТ; была проведена тщательная классификация ФО на группы с высоким или низким содержанием следов пестицидов с использованием проверенного метода, основанного на данных эпиднадзора Министерства сельского хозяйства США.

Результаты выявили убедительную взаимосвязь между повышенным потреблением ФО с высоким содержанием пестицидов и снижением вероятности беременности и живорождения: повторный прием ФО с высоким содержанием пестицидов ассоциировался с еще более низкой вероятностью клинической беременности и рождения живого ребенка. По сравнению с женщинами из самого низкого квартиля потребления ФО с высоким содержанием пестицидов (< 1,0 порции в день) у участниц из самого высокого квартиля (2,3 порции в день) вероятность клинической беременности была на 18 % (95 % ДИ = 5–30 %) ниже, а вероятность живорождения – на 26 % ниже (95 % ДИ = 13–37 %) [11].

Более того, повсеместное распространение полибромированных дифениловых эфиров (ПБДЭ), которые обычно содержатся в мягкой мебели, электронике и продуктах питания, также актуализирует проблему негативных эффектов загрязняющих факторов окружающей среды на репродуктивную систему.

Стоит отметить, что метаанализы как клинических, так и экспериментальных исследований выявили корреляцию повышения содержания повсеместного загрязнителя окружающей среды, перфтороктановой

кислоты (PFOA), с более низкой массой тела при рождении, что свидетельствует о токсичности данного вещества для развивающегося плода.

Согласно литературным данным, заболевания взрослых также могут возникать вследствие воздействия EDCs на организм матери до беременности и на плод внутриутробно (**рис. 8**) [12].

Эпигенетика окружающей среды, развивающаяся область исследований, привлекла значительное внимание с момента запуска проекта NIH «Эпигеном человека», проводившегося с 2008 по 2013 гг. Одним из интригующих аспектов этой области является раскрытие эпигенетической связи между поколениями, когда выбор образа жизни женщиной может повлиять не только на ее детей, но и на внуков. Эпигенетика изучает наследственные изменения в экспрессии генов, которые происходят без нарушений последовательности ДНК. Такие процессы, как гаметогенез и эмбриогенез, а также инактивация X-хромосомы, играют решающую роль в формировании эпигенома – совокупности меток метилирования ДНК, модификаций гистонов и малых интерферирующих РНК (например, микроРНК), которые регулируют паттерны экспрессии генов. Примечательно, что на эпигенетические модификации влияет множество факторов, включая генетические вариации и воздействие окружающей среды, что подчеркивает сложное взаимодействие между природой и социальными элементами в формировании индивидуальных «векторов» здоровья на протяжении поколений.

### Плацента: посредник? / Placenta: a gatekeeper?

Трансплацентарная передача – многогранный процесс, на который влияют различные факторы, при этом плацента выступает в роли избирательного барьера, выполняющего как «пропускающую», так и защитную функции от различных веществ, включая антибиотики. Физико-химические свойства лекарств, такие как растворимость в жирах, полярность и молекулярная масса критически влияют на скорость их прохождения через плаценту. Кроме того, такие факторы, как площадь поверхности, доступная для об-

мена, толщина плаценты, кровоток между матерью и плодом и гендер (пол) плода играют ключевую роль в определении прохождения антибиотиков через фетоплацентарный барьер.

Беременные ежедневно сталкиваются с множеством экзогенных веществ, и исследования показывают, что дородовое воздействие химических и загрязняющих агентов может негативно повлиять на рост плода и новорожденного, развитие органов и вызвать долгосрочные последствия для здоровья, включая ожирение, нарушения обмена веществ и преэклампсию. Плацента действует как «посредник», регулирующий обмен между средой матери и плода; однако механизмы, лежащие в основе трансплацентарного проникновения загрязняющих веществ окружающей среды, остаются до конца не понятыми.

Трансплацентарный обмен включает транспортировку питательных веществ, выведение продуктов метаболизма и эндокринную активность. Механизмы транспорта включают пассивную диффузию, активный транспорт и экспрессию широкого спектра ферментов. Металлы и наночастицы могут проникать через плаценту, накапливаться в ее тканях и попадать в кровь и системы органов плода, в конечном счете влияя на массу тела при рождении и развитие нервной системы. Предполагается участие генетических факторов в моделировании плацентарной кинетики токсических агентов, однако в настоящее время этот вопрос недостаточно изучен.

Быстрое развитие нанотехнологий привело к увеличению воздействия на организм человека искусственных наночастиц с уникальными свойствами, что вызывает опасения по поводу потенциальных последствий для здоровья, особенно во время беременности, с учетом дополнительной «нагрузки» на внутриутробное развитие [13].

Трансплацентарный метаболизм и/или воздействие на плаценту широкого спектра загрязняющих веществ может запускать патогенетические каскады, такие как нарушение окислительного баланса со сдвигом в сторону усиления плацентарного воспаления, изменения в эпигеноме плаценты, модификации транспортных систем.

Так, суперсемейства генов, кодирующих молеку-

- Environmental contaminants (e.g. PCBs, TCDD, TBT)
- Plasticizers (children's toys) (e.g. BPA, phthalates)
- Pesticides (e.g. methoxychlor, DDT)
- Preservatives (e.g. parabens/cosmetics)
- Sanitizers (e.g. triclosan)
- Air pollution



- Obesogens
- Diabetogens
- Thyroid disrupters
- Neurodevelopmental disrupters
- Reproductive disruptors
- Fertility disruptors

**Рисунок 8.** Связь между заболеваниями взрослых и воздействием эндокринных разрушителей (EDCs) до беременности и внутриутробно [12].

**Figure 8.** Connection between adult diseases and pre-pregnancy and prenatal exposures to Endocrine Disruptors (EDCs) [12].

лярные переносчики (SLC) и АТФ-связывающие каскады (ABC), обнаруженные в плаценте, экспрессируются в зависимости гестационного возраста.

Беременные часто не допускаются к испытаниям лекарственных средств, что приводит к ограниченности знаний о правильном дозировании и использовании препаратов во время гестации. Это создает риск назначения недостаточной дозы или, наоборот, передозировки и потенциального вреда для плода [14]. Существует также потенциал лекарственного взаимодействия, специфичного для беременности, поскольку препараты, проникающие через синцитиотрофобласт, могут насыщать транспортеры; действительно, было показано, что определенные антибиотики и токсичные химические вещества блокируют транспортные белки!

Половые различия в плацентарных белковых переносчиках неразрывно связаны с половым диморфизмом эндокринного гомеостаза плода. Сообщалось, например, что экспрессия ABCG2 изменяется под воздействием прогестерона и эстрадиола в клеточной линии BeWo. Аналогичным образом недавние исследования свидетельствуют о том, что неблагоприятные исходы беременности при синдроме поликистозных яичников могут быть вызваны гормональным влиянием на транспорт аминокислот через плаценту из-за гораздо более высоких уровней андрогенов, циркулирующих в крови. Поскольку эндокринная среда определяется в зависимости от пола плода уже на 8-й неделе беременности, в гестационный период могут наблюдаться различия в уровнях экспрессии транспортеров как у плода, так и в плаценте в зависимости от пола.

Генетика плаценты человека играет ключевую роль в формировании ее функции и реакции на факторы окружающей среды, что имеет долгосрочные последствия для кинетики токсических веществ. Генотипы играют решающее значение в определении способности плаценты метаболизировать и транспортировать вещества, влияя на концентрацию, в которой различные соединения могут достигать развивающегося плода. Более того, хромосомные aberrации, включая анеуплоидии и вариации последовательности, могут нарушать нормальное развитие и функционирование плаценты, потенциально изменяя способность регулировать воздействие экзогенных токсинов на плод. Эпигенетические механизмы и генетический импринтинг дополнительно модулируют паттерны экспрессии генов плаценты, от чего зависит ее реакция на внешние раздражители и кинетика токсических агентов [15].

### Действия, которые необходимо предпринять / Actions to be taken

Стратегии раннего вмешательства имеют решающее значение для смягчения неблагоприятных последствий воздействия токсичных химических ве-

ществ, подчеркивая важность упреждающих мер по сравнению с реакциями «постфактум» («лучше накануне вечером, чем наутро после»). Инициативные мероприятия в области образования и повышения осведомленности, а также изменения факторов риска играют ключевую роль в обеспечении людей знаниями, необходимыми для выявления потенциальных токсических источников и предотвращения их возникновения. Так, существуют профилактические рекомендации (рис. 9). Рекомендация 1: отстаивать политику предотвращения воздействия токсичных химических веществ в окружающей среде. Рекомендация 2: работать над обеспечением системы всеобщего здорового питания. Рекомендация 3: сделать охрану окружающей среды частью системы здравоохранения. Рекомендация 4: отстаивать концепцию экологической справедливости.

Стоит отметить, что имеются значительные пробелы и неоднородность в уровне осведомленности и образования населения. Данные, полученные в результате недавнего онлайн-опроса в США, показали, что процент медицинских работников, которые сообщили, что разговаривали со своими пациентами о воздействии загрязнения воздуха, был самым высоким среди респондентов в педиатрии/неонатологии (56 %) и самым низким среди акушеров/гинекологов (0 %) [16].

Может ли помочь «зеленая химия»? «Зеленая химия» представляет собой смену парадигмы, при которой опасные химические вещества, процессы и продукты распада заменяются более безопасными альтернативами, примером чего является переход от диэтилстильбестрола (DES) к бисфенолу А (БФА), а впоследствии к бисфенолу S (БФС) и бисфенолу F



Рисунок 9. Рекомендации по предотвращению воздействия токсичных химических веществ.

Figure 9. Recommendations for preventing exposure to toxic chemicals.

(БФ). Однако недавние работы свидетельствуют о том, что эти альтернативные опции все еще ассоциированы с риском нарушения гормонального фона [17, 18].

Хотя отдельные шаги могут способствовать снижению воздействия вредных химических веществ, существенный прогресс в этом вопросе требует глобальных политических изменений. Например, корреляция между снижением содержания свинца в бензине и соответствующим уменьшением уровня свинца в крови подчеркивает эффективность политических мер по снижению воздействия на окружающую среду и защите общественного здоровья (рис. 10).

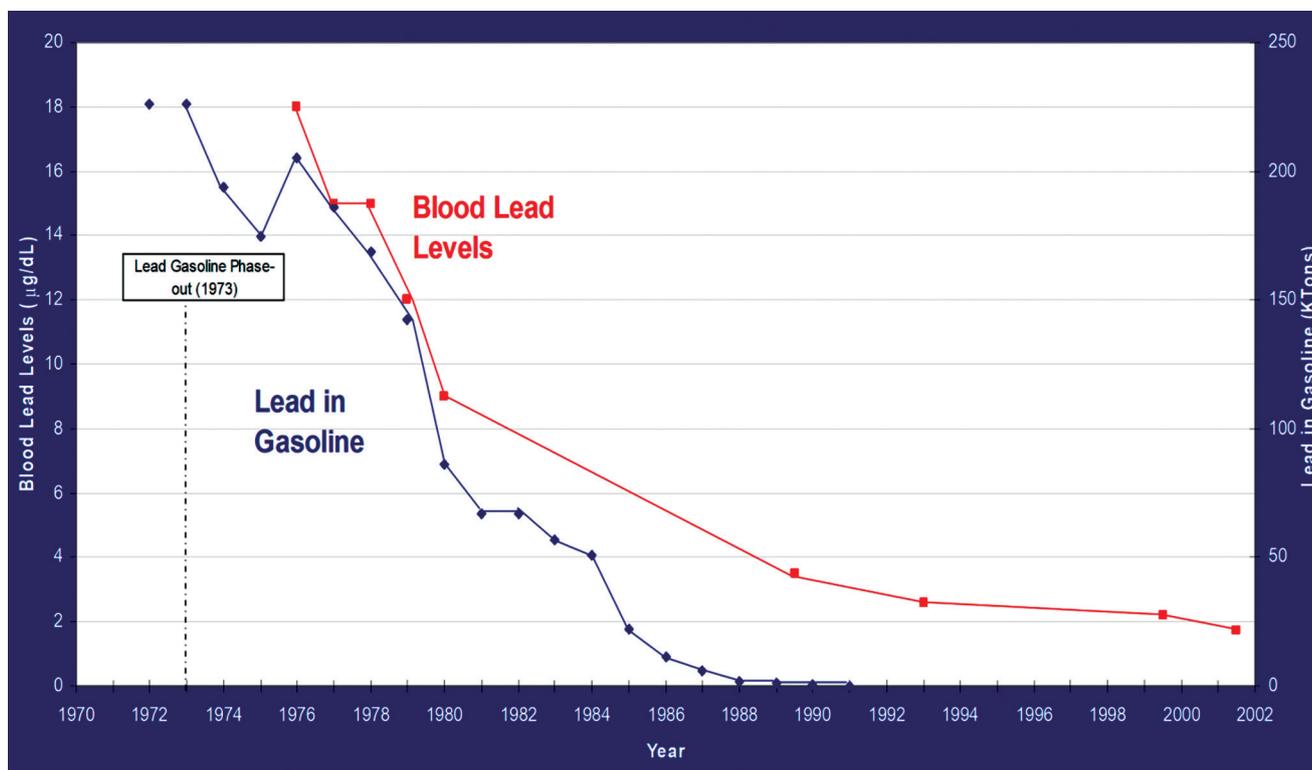
Рекомендации Международной федерации гинекологии и акушерства (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) по питанию подростков, молодых женщин до и во время беременности содержат всестороннее руководство по оптимизации здоровья матери и ребенка на протяжении всего репродуктивного пути [19]:

- Следует правильно питаться и вести здоровый образ жизни до беременности
- Необходимо следить за весом и ИМТ до беременности как факторами риска, на которые можно повлиять
- Дефицит микроэлементов следует выявлять и корректировать с помощью разнообразного питания, потребления обогащенных микронутриентами продуктов и добавок

- Следует избегать курения, употребления алкоголя или наркотиков до и во время беременности
- Во время беременности необходимо в течение не менее 30 мин в день выполнять физические упражнения с умеренной интенсивностью
- На поздних сроках беременности следует избегать экстремальных физических нагрузок и тяжелой работы
- Во II и III триместрах беременности большинству женщин следует увеличить потребление калорий примерно на 340–450 ккал в день
- Необходимо снизить воздействие ртути, мышьяка, свинца и кадмия, которые могут попасть в организм с пищей и водой
- В послеродовой период следует повысить качество питания как матери, так и ребенка
- В течение первых 6 мес жизни ребенок должен находиться исключительно на грудном вскармливании

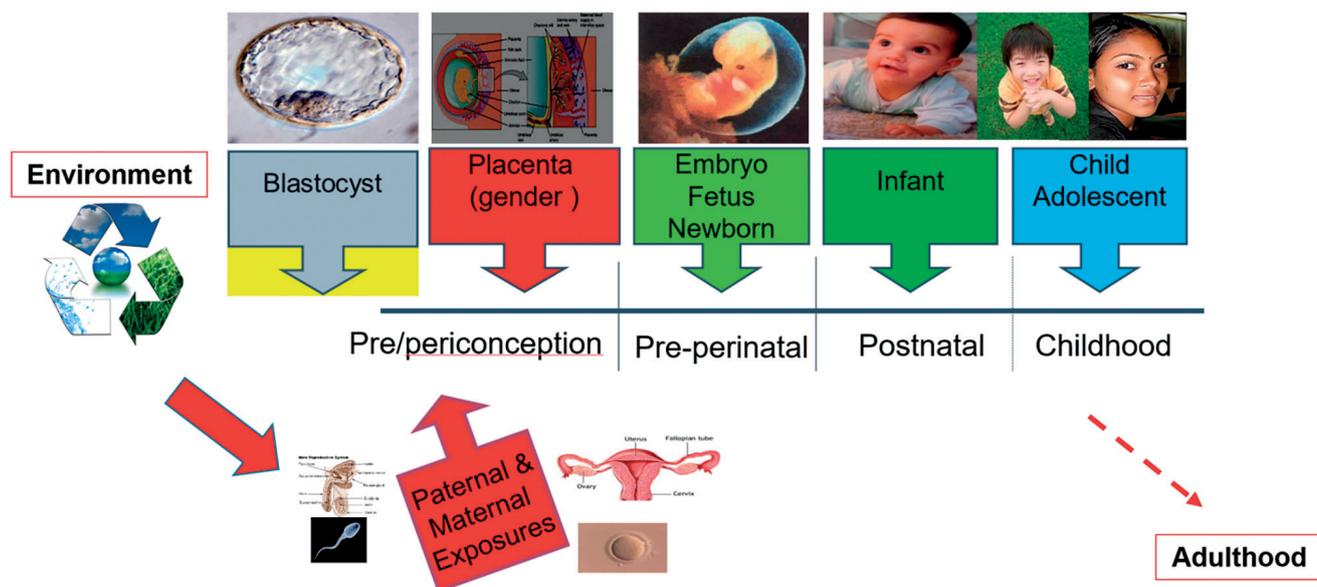
Ниже представлены рекомендации для женщин, стремящихся свести к минимуму воздействие вредных веществ и пропагандирующих здоровый образ жизни (рис. 11):

- Ешьте органические продукты – действительно органические и свежие продукты
- Тщательно мойте все фрукты и овощи, а также руки (перед употреблением в пищу фруктов и овощей)



**Рисунок 10.** Взаимосвязь между снижением уровня свинца в бензине и уменьшением уровня свинца в крови.

**Figure 10.** The relationship between a decrease in lead levels in gasoline and a decrease in blood lead levels.



**Рисунок 11.** Периоды уязвимости к нарушениям в результате воздействия факторов питания и окружающей среды.

**Figure 11.** Periods of vulnerability to disruption by nutritional-environmental factors.

- Сведите к минимуму использование пластмасс, порошков для стирки, консервов, пестицидов
- Избегайте использования токсичных «антипиренов»; читайте этикетки на мебели, одежде, детских товарах
- Не используйте самокопирующиеся бланки
- Не используйте инсектициды, аэрозольные баллончики или мелки
- Не курите, избегайте пассивного курения
- Используйте альтернативные бытовые чистящие средства (мыло, нашатырный спирт, пищевая сода)
- Используйте косметику и другие средства личной гигиены без фталатов, парабенов, отдушек, триклозана
- Избегайте использования дезинфицирующих средств для рук и работы с бумажными квитанциями
- По возможности избегайте загрязненного воздуха с высоким содержанием твердых частиц (грязь, пыль, дым и мелкие капли жидкости)
- Избегайте воздействия свинца, который может встречаться в неожиданных местах, например, в сувенирах и этнических украшениях
- Оставляйте обувь у двери

Американский морской биолог, писательница и защитник природы Рэйчел Карсон (1907–1964), предупреждавшая об опасностях широкого использования пестицидов, особенно ДДТ, и его вредном воздействии на окружающую среду и здоровье человека, написала в своей книге «Тихая весна»: «То, с чем нам приходится сталкиваться, – это не случайная доза яда, попавшая в какой-нибудь продукт питания, а постоянное отравление всей среды обитания человека» [20].

По мере того, как мы сталкиваемся с множеством факторов стресса, угрожающих нашим экосистемам и здоровью, становится все более необходимым всесторонне охарактеризовывать эти факторы и их механизмы воздействия. Огромный объем загрязняющих веществ требует стратегических вмешательств, которые уделяют приоритетное внимание критическим периодам воздействия и нацелены на конкретные ткани и функции, что диктует необходимость более глубокого понимания биологических механизмов, в частности, роли плаценты в опосредовании токсического воздействия.

Глобальные стратегии, включая государственные и политические меры, необходимы для защиты общественного здравоохранения и окружающей среды от агрессивных токсинов, что продиктовано экономическими интересами. Сотрудничество между правительственными, международными организациями, такими как ВОЗ и FIGO, негосударственными субъектами, заинтересованными сторонами отрасли и профессиональными организациями имеет первостепенное значение для воплощения научных знаний в реальное практическое применение.

Объединив усилия представителей различных дисциплин и секторов, мы можем преодолеть разрыв между наукой и политикой, обеспечив осуществление основанных на фактических данных мероприятий по смягчению повсеместной и коварной угрозы, исходящей от токсинов окружающей среды. Только посредством согласованных глобальных действий мы можем надеяться на правильный подход к решению проблемы, о которой пророчески предупреждала Рэйчел Карсон, говоря о «постоянном отравлении всей окружающей человека среды», и проложить путь к более здоровому и устойчивому будущему для грядущих поколений.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ                                     | ARTICLE INFORMATION                                  |
|---|--|
| Поступила: 09.02.2024. В доработанном виде: 22.02.2024. | Received: 09.02.2024. Revision received: 22.02.2024. |
| Принята к печати: 26.02.2024. Опубликована: 28.02.2024. | Accepted: 26.02.2024. Published: 28.02.2024.         |
| Конфликт интересов                                      | Conflict of interests                                |
| Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.       | The author declares no conflict of interests.        |
| Финансирование  | Funding  |
| Автор заявляет об отсутствии финансовой поддержки.      | The author declares no funding.                      |
| Происхождение статьи и рецензирование                   | Provenance and peer review                           |
| Журнал не заказывал статью; внешнее рецензирование.     | Not commissioned; externally peer reviewed.          |

## Литература / References:

- Pomper G.M. On ordinary heroes and American democracy. *Routledge*, 2016. 328 p.
- Azad M.A.K., Liu G., Bin P. et al. Sulfur-containing amino acid supplementation to gilts from late pregnancy to lactation altered offspring's intestinal microbiota and plasma metabolites. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2020;104(3):1227–42. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10302-6>.
- Tang M., Xu C., Kun Chen K. et al. Hexachlorocyclohexane exposure alters the microbiome of colostrum in Chinese breastfeeding mothers. *Environ Pollut*. 2019;254(Pt A):112900. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.07.068>.
- Di Renzo G.C., Conry J.A., Blake J. et al. International Federation of Gynecology and Obstetrics opinion on reproductive health impacts of exposure to toxic environmental chemicals. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131(3):219–25. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.09.002>.
- Gallo M.A., Doull J. History and scope of toxicology. In: Cassarett and Doull's Toxicology: the basic science of poisons. Ed. Klassen C.D. 5<sup>th</sup> ed. *New York: McGraw-Hill*, 1996. 3–11.
- Zoeller R.T., Brown T.R., Doan L.L. et al. Endocrine-disrupting chemicals and public health protection: a statement of principles from The Endocrine Society. *Endocrinology*. 2012;153(9):4097–110. <https://doi.org/10.1210/en.2012-1422>.
- Ehrlich S., Lambers D., Baccarelli A. et al. Endocrine disruptors: a potential risk factor for gestational diabetes mellitus. *Am J Perinatol*. 2016;33(13):1313–8. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1586500>.
- Lathi R.B., Liebert C.A., Brookfield K.F. et al. Conjugated bisphenol A in maternal serum in relation to miscarriage risk. *Fertil Steril*. 2014;102(1):123–8. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.024>.
- Wang C., Yang L., Wang S. et al. The classic EDCs, phthalate esters and organochlorines, in relation to abnormal sperm quality: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6(1):19982. <https://doi.org/10.1038/srep19982>.
- Ferguson K.K., McElrath T.F., Meeker J.D. Environmental phthalate exposure and preterm birth. *JAMA Pediatr*. 2014;168(1):61–7. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.3699>.
- Chiu Y.H., Williams P.L., Gillman M.W. et al. Association between pesticide residue intake from consumption of fruits and vegetables and pregnancy outcomes among women undergoing infertility treatment with assisted reproductive technology. *JAMA Intern Med*. 2018;178(1):17–26. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2017.5038>.
- Birnbaum L.S. When environmental chemicals act like uncontrolled medicine. *Trends Endocrinol Metab*. 2013;24(7):321–3. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2012.12.005>.
- Bove H., Bongaerts E., Slenders E. et al. Ambient black carbon particles reach the fetal side of human placenta. *Nat Commun*. 2019;10(1):3866. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-11654-3>.
- Munić V., Kelnerić Z., Mikac L., Haber V.E. Differences in assessment of macrolide interaction with human MDR1 (ABCB1, P-gp) using rhodamine-123 efflux, ATPase activity and cellular accumulation assays. *Eur J Pharm Sci*. 2010;41(1):86–95. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.05.016>.
- Gundacker C., Neesen J., Straka E. et al. Genetics of the human placenta: implications for toxicokinetics. *Arch Toxicol*. 2016;90(11):2563–81. <https://doi.org/10.1007/s00204-016-1816-6>.
- Mirabelli M.C., Damon S.A., Beavers S.F., Sircar K.D. Patient–provider discussions about strategies to limit air pollution exposures. *Am J Prev Med*. 2018;55(2):e49–e52. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2018.03.018>.
- Kinch C.D., Ibhazehiebo K., Jeong J.-H. et al. Low-dose exposure to bisphenol A and replacement bisphenol S induces precocious hypothalamic neurogenesis in embryonic zebrafish. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(5):1475–80. <https://doi.org/10.1073/pnas.1417731112>.
- Eladak S., Grisin T., Moison D. et al. A new chapter in the bisphenol A story: bisphenol S and bisphenol F are not safe alternatives to this compound. *Fertil Steril*. 2015;103(1):11–21. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.11.005>.
- Hanson M.A., Bardsley A., De-Regil L.M. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) recommendations on adolescent, preconception, and maternal nutrition: "Think Nutrition First". *Int J Gynaecol Obstet*. 2015;131 Suppl 4:S213–S253. [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30034-5](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30034-5).
- Carson R. Silent spring. *New Yorker*, 1962.

### Сведения об авторе:

**Ди Ренцо Джан Карло** – д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет), Москва, Россия; директор Центра пренатальной и репродуктивной медицины Университета Перуджи, Италия; почетный генеральный секретарь Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO). E-mail: giancarlo.direnzo@unipg.it. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.

### About the author:

**Gian C. Di Renzo** – MD, Dr Sci Med, Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Filatov Clinical Institute of Children's Health, Sechenov University, Moscow, Russia; Director of the Center for Prenatal and Reproductive Medicine, University of Perugia, Italy; Honorary Secretary General of the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). E-mail: giancarlo.direnzo@unipg.it. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4467-240X>. Scopus Author ID: 7103191096. Researcher ID: P-3819-2017.