

Влияние бисфенола А на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием

А.Г. Сыркашева✉, С.В. Киндышева, Н.Л. Стародубцева, В.Е. Франкевич, Н.В. Долгушина

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Проанализировать связь между уровнем бисфенола А в крови у супругов и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). **Материалы и методы.** Проведено лечение бесплодия 301 супружеской пары с помощью ВРТ. В крови пациентов определяли уровень бисфенола А методом хромато-масс-спектрометрии. Оценивали влияние уровня бисфенола А на параметры раннего эмбриогенеза и исходы программ ВРТ. **Результаты.** Бисфенол А был обнаружен в 92,9% (277/298) образцах крови женщин и в 91,6% (141/154) образцах крови мужчин в программах ВРТ. Уровень бисфенола А у женщин имел статистически значимую положительную корреляционную связь с уровнем бисфенола А у их супругов ($r=0,533, p<0,0001$). Не было найдено различий по основным параметрам раннего эмбриогенеза и частоте наступления беременности в квартильных подгруппах бисфенола А у женщин и мужчин. Наблюдался тренд по повышению частоты потерь беременности в I триместре при повышении уровня бисфенола А. Определен пороговый уровень бисфенола А в крови пациентов, повышающий вероятность самопроизвольного прерывания беременности после ВРТ, который составил 0,9 нг/мл для женщин и 0,4 нг/мл для мужчин. При повышении порогового уровня бисфенола А у обоих супругов (для мужчин $\geq 0,4$ нг/мл и для женщин $\geq 0,9$ нг/мл) отношение шансов прерывания беременности составило 8,8 (95% доверительный интервал 0,88–113,08). **Заключение.** Бисфенол А в детектируемой концентрации был обнаружен у большинства пациентов с бесплодием. Отмечена значимая положительная корреляционная связь между уровнем бисфенола А у пациенток и их супругов. Повышение уровня бисфенола А в организме связано с увеличением риска ранних репродуктивных потерь после ВРТ, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: вспомогательные репродуктивные технологии, поллютанты, беременность, цитоплазматические дисморфизмы ооцитов, масс-спектрометрия, бисфенол А, невынашивание беременности, миома матки

Для цитирования: Сыркашева А.Г., Киндышева С.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е., Долгушина Н.В. Влияние бисфенола А на исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с бесплодием. Гинекология. 2021; 23 (2): 161–166. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200706

ORIGINAL ARTICLE

Blood bisphenol A concentration in patient with infertility affects in vitro fertilization outcomes

Anastasia G. Syrkasheva✉, Svetlana V. Kindysheva, Nataliya L. Starodubtseva, Vladimir E. Frankevich, Nataliya V. Dolgushina

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To analyze the relationship between bisphenol A levels in the blood of patients with infertility and in vitro fertilization (IVF) outcomes. **Materials and methods.** Infertility treatment of 301 married couples was performed using IVF. The level of bisphenol A in the blood of patients was determined by gas chromatography-mass spectrometry. The influence of bisphenol A levels on parameters of early embryogenesis and outcomes of IVF programs was assessed. **Results.** Bisphenol A was detected in 92.9% (277/298) blood samples of women and in 92.7% (141/154) blood samples of men. Bisphenol A levels in women had a statistically significant positive correlation with the level of bisphenol A in their spouses ($r=0.533, p<0.0001$). No differences were found in the main parameters of early embryogenesis

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Сыркашева Анастасия Григорьевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения вспомогательных технологий в лечении бесплодия им. проф. Б.В. Леонова ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru

Киндышева Светлана Викторовна – канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. лаб. протеомики и метаболомики репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: s_kindysheva@oparina4.ru

Стародубцева Наталия Леонидовна – канд. биол. наук, зав. лаб. протеомики и метаболомики репродукции человека отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Франкевич Владимир Евгеньевич – канд. физ.-мат. наук, зав. отд. системной биологии в репродукции ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Долгушина Наталия Витальевна – д-р мед. наук, проф., зам. дир. – рук. департамента организации научной деятельности ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

✉ **Anastasia G. Syrkasheva** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_syrkasheva@oparina4.ru

Svetlana V. Kindysheva – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: s_kindysheva@oparina4.ru

Nataliya L. Starodubtseva – Cand. Sci. (Biol.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_starodubtseva@oparina4.ru

Vladimir E. Frankevich – Cand. Sci. (Phys.-Math.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru

Nataliya V. Dolgushina – D. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: n_dolgushina@oparina4.ru

and pregnancy rates in quartile bisphenol A subgroups in women and men. There was a trend towards an increase in the miscarriage rate with an increase in the level of bisphenol A. The threshold level of bisphenol A that increased the miscarriage rate was 0.9 ng/ml for women and 0.4 ng/ml for men. With an increase in the threshold level of bisphenol A in both spouses (men ≥ 0.4 ng/ml and women ≥ 0.9 ng/ml), the odds ratio for miscarriage after IVF 8.8 (95% confidence interval 0.88–113.08).

Conclusions. Bisphenol A was found in the majority of infertile patients. A significant positive correlation was noted between the level of bisphenol A in patients and their spouses. An increase in the level of bisphenol A in the blood is associated with an increased risk of early reproductive losses after IVF, which requires further research.

Keywords: in vitro fertilization, pollutants, pregnancy, cytoplasmic dysmorphisms of oocytes, mass-spectrometry, bisphenol A, miscarriage, uterine myoma

For citation: Syrkasheva AG, Kindysheva SV, Starodubtseva NL, Frankevich VE, Dolgushina NV. Blood bisphenol A concentration in patient with infertility affects in vitro fertilization outcomes. *Gynecology*. 2021; 23 (2): 161–166. DOI: 10.26442/20795696.2021.2.200706

Введение

Бисфенол А – это химическое вещество, которое широко используется в производстве различных продуктов на основе поликарбонатного пластика и эпоксидных смол. Наиболее часто контакт с бисфенолом А осуществляется при употреблении пищи из пластиковой посуды и бутылок. Также бисфенол А используется в стоматологии (при производстве материалов для некоторых видов пломб), в консервной промышленности (им выстилают внутреннюю поверхность жестяных консервных банок), для производства термобумаги (кассовые чеки и т.д.). Учитывая широкую распространенность поликарбонатного пластика в повседневной жизни, бисфенол А определяется в организме 95–100% взрослых людей в популяции [1, 2].

Бисфенол А является «эндокринным разрушителем» (англ. endocrine disruptor) – данным термином Американское общество эндокринологов характеризует экзогенные химические вещества (или смесь химических веществ), влияющих на какой-либо аспект действия гормонов.

Биохимические исследования показали, что бисфенол А имитирует действие эстрадиола, связываясь как с рецепторами ER- α , так и с ER- β , причем аффинность к ER- β значительно выше [3]. Также бисфенол А обладает антиандрогенной активностью, мутагенностью, может оказывать эпигенетическое воздействие, что потенциально может приводить к трансгенерационной передаче (т.е. вызывать различные патологии у следующих поколений) [4, 5].

Учитывая повсеместную распространенность бисфенола А и его эстрогенные свойства, в научном сообществе возрастает интерес к изучению негативного влияния эндокринных разрушителей на репродуктивную систему.

Цель исследования – проанализировать связь между уровнем бисфенола А в крови у супругов и исходами программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

Материалы и методы

Дизайн исследования

В проспективное когортное исследование была включена 301 супружеская пара, обратившаяся для лечения бесплодия с помощью ВРТ в период с 2017 по 2018 г., с отсутствием противопоказаний к проведению ВРТ и подписанным информированным согласием на участие в исследовании. Исследование было одобрено комиссией по этике биомедицинских исследований ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» Минздрава России. Критерии включения: нормальный кариотип обоих супругов, отсутствие выраженной патоспермии (100% тератозооспермия, абсолютная астенозооспермия, все виды азооспермии), возраст женщин от 18 до 39 лет включительно, индекс массы тела (ИМТ) женщин от 19 до 25 кг/м² включительно. Критерии исключения: использование донорских гамет или суррогат-

ного материнства, а также получение 3 и менее ооцитов в день трансвагинальной пункции яичников.

Все включенные в исследование супружеские пары были обследованы согласно приказу Минздрава России №107н от 30.08.2012*.

Овариальная стимуляция проводилась по протоколу с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона, доза гонадотропинов была подобрана индивидуально. Триггер овуляции вводили при наличии в яичниках фолликулов диаметром 17 мм и более. В качестве триггера овуляции использован хорионический гонадотропин человека в дозе 8000–10 000 МЕ или агонист гонадотропин-рилизинг-гормона в дозе 0,2 мг. Поддержка лютеиновой фазы и посттрансферного периода у всех пациенток проведена по стандартному протоколу.

Оплодотворение ооцитов осуществляли с помощью инсеминации ооцитов *in vitro* («классическое» экстракорпоральное оплодотворение, далее экстракорпоральное оплодотворение – метод оплодотворения) или интрацитоплазматической инъекции сперматозоида в ооцит (ИКСИ). Во время оплодотворения проводили морфологическую оценку ооцитов с помощью метода световой микроскопии, определяли наличие цитоплазматических дисморфизмов. Культивирование и перенос эмбриона проводили согласно принятым в клинической практике методикам.

Через 14 дней после переноса эмбриона в полость матки определялась концентрация β -хорионического гонадотропина человека в сыворотке крови пациентки. При визуализации сердцебиения эмбриона через 5 нед после переноса эмбриона регистрировали клиническую беременность. Через 40 нед после переноса эмбриона проводили телефонный опрос пациенток для анализа исходов беременности. Под частотой наступления беременности понимали отношение числа клинических беременностей к общему числу нативных циклов с переносом эмбриона. Под частотой живорождения понимали отношение числа родов живым плодом к общему числу нативных циклов с переносом эмбриона. Под кумулятивной частотой живорождения понимали отношение числа живорождений в данном цикле и живорождений после переноса размороженных эмбрионов, полученных в данном цикле экстракорпорального оплодотворения или ИКСИ, к общему числу циклов.

Сбор и предварительная обработка образцов

Забор венозной крови у обоих супругов для проведения исследования осуществляли в день трансвагинальной пункции яичников, после чего образцы подвергали криоконсервации при температуре -80°C . Определение уровня бисфенола А проводили методом масс-спектрометрии, при этом лаборатория не имела доступа к клиническим характеристикам пациенток.

*Приказ Минздрава России №107н от 30.08.2012 «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению».

Таблица 1. Уровень бисфенола А в сыворотке пациентов с бесплодием**Table 1. Serum bisphenol A levels in infertile patients**

Бисфенол А, нг/мл	Женщины (n=298)	Мужчины (n=154)
Минимум	0	0
Максимум	56,43	53,16
Среднее значение	1,29	3,74
Медиана	0,52	0,59
Интерквартильный размах	0,20–0,66	0,23–2,14

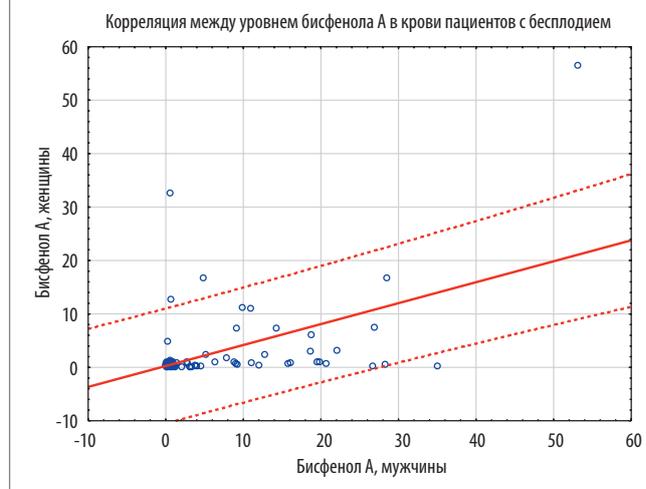
Статистическая обработка данных

Для статистического анализа использовался пакет статистических программ Statistica 10 (США). Данные с нормальным распределением представлены как среднее значение (стандартное отклонение) или как медианы (интерквартильный размах). Статистический анализ проводился с применением χ^2 -теста для сравнения категориальных переменных, теста Краскела–Уоллиса для сравнения средних величин. Для корреляционного анализа использовали критерий Спирмена. Мерой ассоциации для сравнения бинарных данных было отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия между статистическими величинами считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

Порог определения уровня бисфенола А составил 0,1 нг/мл. Бисфенол А был обнаружен в 92,9% (277/298) образцах крови женщин и в 91,6% (141/154) образцах крови мужчин в программах ВРТ (табл. 1).

Итак, частота выявления бисфенола А в крови была сравнима у мужчин и женщин (92,7 и 91,6%), однако средний уровень бисфенола А был выше у мужчин (3,74 нг/мл против 1,29 нг/мл). Уровень бисфенола А у женщин имел статистически значимую положительную корреляционную связь с уровнем бисфенола А у их супругов ($r=0,533$, $p<0,0001$), особенно у пациентов с высоким уровнем бисфенола А (1,0 нг/мл и более, $r=0,777$, $p<0,001$). Полученные данные представлены на рисунке.

Корреляция между уровнем бисфенола А в крови у пациенток и их супругов.**Correlation between serum bisphenol A levels in patients and their spouses**

Медиана возраста включенных в исследование пациенток составила 31 год (29–34 лет), медиана возраста мужчин – 33 года (30–36 лет). Медиана ИМТ пациенток составила 21,6 кг/м² (20,4–23,6 кг/м²).

Далее были проанализированы клинико-anamnestические характеристики в квартильных подгруппах (табл. 2). Не было выявлено статистически значимых различий по возрасту пациенток, ИМТ, паритету, анамнезу лечения бесплодия. Медианы уровней основных гормонов также были сравнимы в квартильных подгруппах. Не было найдено различий при оценке основных параметров фолликулогенеза и оогенеза.

Единственным значимым различием была частота встречаемости миомы матки. У пациенток с минимальным квартилем бисфенола А частота миомы матки составила 2,6%, с максимальным квартилем – 13,7%. ОШ миомы матки при наличии четвертого квартиля бисфенола А (по сравнению с первым квартилем) составило 5,87 (95% ДИ 1,18–56,51).

Таблица 2. Клинико-anamnestические и лабораторные характеристики в различных квартильных группах бисфенола А**Table 2. Clinical-anamnesic and laboratory characteristics in different quartile groups of bisphenol A**

	Всего (n=298)	Q1 (n=76)	Q2 (n=74)	Q3 (n=75)	Q4 (n=73)	p*
Возраст пациентки, лет	31 (29–34)	32 (29,5–34)	31 (28–34)	31 (29–34)	31 (29–34)	0,730
ИМТ, кг/м ²	21,6 (20,4–23,5)	21,9 (20,5–23,6)	21,6 (20,4–23,8)	21,5 (20,3–22,9)	21,6 (19,8–23,5)	0,628
Число беременностей в анамнезе	0 (0–1)	1 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0	0,529
Число родов в анамнезе	0	0	0	0	0	0,187
Генитальный эндометриоз, n (%)	72 (24,2%)	19 (25,0%)	17 (23,0%)	22 (29,3%)	14 (19,2%)	0,538
Миома матки, n (%)	31 (10,4%)	2 (2,6%)	8 (10,8%)	11 (14,7%)	10 (13,7%)	0,030
Синдром поликистозных яичников, n (%)	21 (7,0%)	6 (7,9%)	8 (10,8%)	2 (2,7%)	5 (6,8%)	0,274
Число циклов ВРТ в анамнезе	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–1)	0,792
Фолликулостимулирующий гормон, мМЕ/мл	6,7 (5,2–8,2)	6,8 (5,2–8,0)	6,3 (4,9–8,8)	6,7 (5,4–7,9)	6,8 (5,4–8,3)	0,949
Антимюллеров гормон, нг/мл	3,2 (1,9–5,8)	3,3 (2,1–5,8)	3,6 (1,9–6,4)	3,2 (1,9–5,5)	2,8 (1,5–6,0)	0,581
Тиреотропный гормон, мМЕ/мл	1,5 (1,1–2,0)	1,5 (1,1–2,0)	1,5 (1,0–2,0)	1,5 (1,2–2,0)	1,6 (1,2–2,1)	0,981
Тироксин свободный, пмоль/л	13,7 (12,6–15,0)	14,2 (12,7–15,2)	13,8 (12,6–14,8)	13,0 (12,2–14,7)	13,9 (12,7–15,1)	0,097
Суммарная доза гонадотропинов, МЕ	1350 (1050–1575)	1287 (1050–1500)	1325 (1125–1650)	1350 (1050–1525)	1275 (1050–1500)	0,712

*Здесь и далее в табл. 4, 5 – тест Краскела–Уоллиса для сравнения непрерывных данных, χ^2 -тест для сравнения категориальных данных; количественные данные представлены как медиана (интерквартильный размах).

* Hereinafter in table. 4, 5 - Kruskal–Wallis test for comparing continuous data, χ^2 test for comparing categorical data; quantitative data are presented as median (interquartile range).

Таблица 3. Характеристики эмбриогенеза и исходы программ ВРТ в различных квартильных группах бисфенола А у пациенток
Table 3. Characteristics of embryogenesis and outcomes of ART programs in different quartile groups of bisphenol A in female patients

	Всего (n=298)	Q1 (n=76)	Q2 (n=74)	Q3 (n=75)	Q4 (n=73)	p*
Число фолликулов	10 (6–14)	10 (6–13)	10 (6–14)	10 (6–13)	10 (6–14)	0,962
Число ооцитов	8 (5–12)	9 (5–12)	8 (5–13)	8 (5–12)	8 (5–12)	0,802
Число зрелых ооцитов	7 (4–10)	7 (5–10)	7,5 (4–11)	6 (4–10)	6 (4–10)	0,731
Патология цитоплазмы ооцитов	39 (13,1%)	9 (11,8%)	11 (14,9%)	10 (13,3%)	9 (12,3%)	0,950
Частота фертилизации	100 (83–100)	100 (83–100)	100 (88–100)	100 (30–100)	100 (82–100)	–
Количество blastocист	2 (1–4)	3 (1–4)	2 (1–5)	2 (1–4)	3 (1–4)	0,585
Частота наступления беременности	135 (45,3%)	33 (43,4%)	35 (47,3%)	31 (41,3%)	36 (49,3%)	0,758
Потери плода в I триместре	26 (19,2%)	5 (15,2%)	6 (17,1%)	6 (19,3%)	9 (25%)	0,748
Частота родов	107 (35,9%)	28 (36,8%)	28 (37,8%)	26 (34,7%)	25 (34,2%)	0,963
Σ частота родов	142 (47,7%)	37 (48,7%)	35 (47,4%)	33 (44,0%)	37 (50,7%)	0,872

Таблица 4. Характеристика эмбриогенеза и исходы программ ВРТ в зависимости от квартиля бисфенола А у мужчин
Table 4. Characteristics of embryogenesis and outcomes of ART programs depending on the quartile of bisphenol A in men

	Всего (n=154)	Q1 (n=41)	Q2 (n=36)	Q3 (n=39)	Q4 (n=38)	p*
Патоспермия	116 (75,3%)	32 (78,0%)	28 (77,8%)	27 (69,2%)	29 (76,3%)	0,782
Частота фертилизации	100 (84–100)	100 (100–100)	100 (95–100)	100 (80–100)	100 (84–100)	–
Количество blastocист	2 (1–4)	2 (1–4)	2,5 (1–4)	2 (1–4)	3 (2–5)	0,543
Частота наступления беременности	67 (47,5%)	13 (46,4%)	21 (58,3%)	16 (41,0%)	17 (44,7%)	0,479
Потери в I триместре	15 (20,8%)	1 (5,6%)	6 (28,6%)	4 (25,0%)	4 (23,5%)	0,314
Частота родов	52 (36,9%)	12 (42,9%)	15 (41,7%)	12 (30,8%)	13 (34,2%)	0,676
Σ частота родов	68 (48,2%)	16 (57,1%)	17 (47,2%)	18 (46,2%)	17 (44,7%)	0,763

Таблица 5. Вероятность самопроизвольного прерывания беременности в зависимости от уровня бисфенола А у обоих супругов
Table 5. Probability of spontaneous abortion, depending on bisphenol A levels in both spouses

	Бисфенол А (женщины) <0,9 нг/мл	Бисфенол А (женщины) ≥0,9 нг/мл
Бисфенол А (мужчины) <0,4 нг/мл	2/24=8,3%	0/1 (н/д)
Бисфенол А (мужчины) ≥0,4 нг/мл	9/36=25,0%	4/9=44,4%

Далее были проанализированы особенности эмбриологического этапа в различных квартилях бисфенола А. Полученные данные представлены в табл. 3.

Медиана числа фолликулов, ооцитов, зрелых ооцитов, морфология ооцитов, частота оплодотворения ооцитов и количество blastocист не различались в группах сравнения. Частота наступления клинической беременности, родов, кумулятивная частота родов (Σ частота родов) значимо не различались в группах. Наблюдался тренд по повышению частоты потерь беременности в I триместре при повышении уровня бисфенола А, однако различия не достигли статистической значимости.

Был определен пороговый уровень бисфенола А в крови пациенток, повышающий вероятность самопроизвольного прерывания беременности после ВРТ, который составил 0,9 нг/мл (путем ROC-анализа). ОШ прерывания беременности в I триместре при уровне бисфенола А ≥0,9 нг/мл составило 2,16 (95% ДИ 0,6–7,04).

Также был проведен анализ эмбриологического этапа и исходов программ ВРТ в зависимости от квартиля бисфенола А в крови у пациентов (табл. 4). В разных квартильных группах не различались частота патоспермии, медиана фертилизации ооцитов, медиана количества blastocист. Также в группах не различались частота наступления беременно-

сти. В 1-й квартильной группе наблюдалась минимальная частота самопроизвольных потерь беременности в I триместре (5,6% в Q1 по сравнению с 20,8% в общей группе). Соответственно, наблюдалась тенденция к снижению частоты родов и кумулятивной частоты родов с увеличением квартиля бисфенола (Q1–Q4), однако полученные значения не были статистически значимы.

Путем ROC-анализа был определен пороговый уровень бисфенола А у мужчин, при котором повышалась вероятность прерывания беременности в I триместре. Пороговый уровень составил 0,4 нг/мл. ОШ самопроизвольного прерывания беременности при уровне бисфенола А у мужчин 0,4 нг/мл и выше составило 4,06 (95% ДИ 0,77–40,13).

При повышении порогового уровня бисфенола А у обоих супругов (мужчины ≥0,4 нг/мл и женщины ≥0,9 нг/мл) ОШ прерывания беременности составило 8,8 (95% ДИ 0,88–113,08); табл. 5.

Обсуждение

По данным нашего исследования, бисфенол А в детектируемой концентрации был обнаружен у большинства пациентов, что согласуется с данными, полученными в других странах, при изучении разных категорий пациентов [1, 3, 6]. Интересно, что уровень бисфенола А был выше у мужчин,

чем у женщин, что отличается от общепринятого мнения. Предполагается, что женщины более подвержены экспозиции к бисфенолу А, так как, во-первых, женщины чаще заняты приготовлением пищи (т.е. контактируют с пластиком на кухне), а во-вторых, чаще работают продавцами и кассирами (контакт с термобумагой) [7].

Значимая положительная корреляция между уровнем бисфенола А у супругов свидетельствует о том, что большую роль в экспозиции к органическим соединениям играют образ жизни и повседневные привычки – использование разных видов упаковочного материала, частота употребления консервов, пластиковой посуды, рацион питания. Возможно, определенную роль в повышенной экспозиции к бисфенолу А играет район проживания – данный вопрос требует проведения крупных эпидемиологических исследований.

При оценке клинико-анамнестических характеристик отмечена связь уровня бисфенола А и миомы матки. Частота миомы матки малых размеров составила 2,4% в группе Q1 по сравнению с 10,4% в общей группе пациенток и с 13,7% в группе Q4. В 2013 г. группа исследователей из Тайваня показала, что бисфенол А индуцирует процессы пролиферации в клеточной культуре мезенхимальных стволовых клеток, полученных из лейомиомы человека, и эффект увеличивается с повышением дозы препарата [8].

Во многих исследованиях продемонстрирована положительная корреляционная связь между уровнем бисфенола А и ИМТ [9, 10]. Мы не наблюдали данной тенденции – возможно, потому, что все пациентки, включенные в исследование, имели нормальный ИМТ.

При оценке эмбриологического этапа программ ВРТ мы не обнаружили значимого влияния бисфенола А на количество ооцитов, частоту фертилизации, количество и качество blastocyst. Частота наступления клинической беременности также не различалась в квартильных группах, однако наблюдалась тенденция к повышению частоты ранних репродуктивных потерь при повышении уровня бисфенола А. Аналогичные данные были получены при оценке исходов программ ВРТ в зависимости от уровня бисфенола А у мужчин. Пороговый уровень бисфенола А, влияющий на вероятность потери беременности в I триместре, составил 0,9 нг/мл для женщин и 0,4 нг/мл для мужчин.

Патогенез самопроизвольного прерывания беременности ранних сроков на фоне негативного влияния бисфенола А не определен. Наиболее частой причиной ранних репродуктивных потерь являются генетические нарушения эмбриона; при этом есть данные о влиянии эндокринных разрушителей на мейоз, полученные на моделях животных [11, 12].

Группа ученых из Стенфордского университета в Калифорнии изучала уровни бисфенола А и других эндокринных разрушителей у женщин на разных сроках беременности и затем сопоставляла полученные данные с исходами беременности (роды/неразвивающаяся беременность, нормальный/аномальный кариотип абортуса). Уровень бисфенола А был значительно выше у пациенток с неразвивающейся беременностью (0,39 нг/мл против 0,16 нг/мл, $p < 0,05$). Кроме того, при анализе подгруппы пациенток с прервавшейся беременностью авторы отметили более высокий средний уровень бисфенола А в подгруппе пациенток с нормальным кариотипом абортуса (0,6 нг/мл) по сравнению с пациентками с аномальным кариотипом абортуса (0,3 нг/мл) [13]. Существуют предположения о влиянии эндокринных разрушителей на рецепторы к прогестерону в эндометрии [14], на эндоканнабиоидную систему при беременности [15], на соотношение между провоспалительными и противовоспалительными маркерами [16].

Учитывая широкую распространенность эндокринных разрушителей в окружающей среде, мы предполагаем, что изучение патогенетических механизмов ранних репродуктивных потерь при влиянии эндокринных разрушителей будет являться объектом пристального внимания ученых в ближайшие десятилетия.

Вклад авторов. А.Г. Сыркашева: проведение клинического этапа исследования, статистическая обработка данных, написание текста статьи; В.Е. Франкевич: написание статьи, финальное рецензирование, обработка масс-спектрометрических данных; Н.Л. Стародубцева: написание статьи, планирование и контроль проведения эксперимента, получение масс-спектрометрических данных; С.В. Киндышева: написание статьи, планирование и контроль проведения эксперимента, получение масс-спектрометрических данных; Н.В. Долгушина: написание текста статьи, финальное рецензирование.

Author contribution. A.G. Syrkasheva carried out the study's clinical stage, made statistical data processing, contributed to writing the article; V.E. Frankevich contributed to writing the article, provided final review, processed mass spectrometric data; N.L. Starodubtseva contributed to writing the article, planned and controlled the experiment conduction, obtained mass spectrometric data; S.V. Kindysheva contributed to writing the article, planned and controlled the experiment conduction, obtained mass spectrometric data; N.V. Dolgushina contributed to writing the article, provided final review.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The investigation has not been supported.

Литература/References

- Morgan MK, Nash M, Barr DB, et al. Distribution, variability, and predictors of urinary bisphenol A levels in 50 North Carolina adults over a six-week monitoring period. *Environ Int.* 2018; 112: 85–99.
- Arya S, Dwivedi AK, Alvarado L, Kupesic-Plavsic S. Exposure of U.S. population to endocrine disruptive chemicals (Parabens, Benzophenone-3, Bisphenol-A and Triclosan) and their associations with female infertility. *Environ Pollut.* 2020; 265 (Pt A): 114763.
- Ma Y, Liu H, Wu J, et al. The adverse health effects of bisphenol A and related toxicity mechanisms. *Environ Res.* 2019; 176: 108575.
- Дергачева Н.И., Сучкова И.О., Сасина Л.К., и др. Влияние бисфенола А на митотическую активность в клеточных линиях человека различного происхождения. *Цитология.* 2019; 10: 823–36 [Dergacheva NI, Suchkova IO, Sasina LK, et al. Vliianie bisfenola A na mitoticheskuiu aktivnost' v kletochnykh liniiah cheloveka razlichnogo proiskhozhdeniia. *Tsitologiya.* 2019; 10: 823–36 (in Russian)].
- Дергачева Н.И., Паткин Е.Л., Сучкова И.О., Софронов Г.А. Бисфенол А и болезни человека. Механизмы действия. *Экологическая генетика.* 2019; 17(3): 87–9 [Dergacheva NI, Patkin EL, Suchkova IO, Sofronov GA. Bisfenol A i bolezni cheloveka. Mekhanizmy deistviia. *Ekologicheskaya genetika.* 2019; 17(3): 87–9 (in Russian)].
- Rancière F, Botton J, Slama R, et al. Exposure to Bisphenol A and Bisphenol S and Incident Type 2 Diabetes: A Case-Cohort Study in the French Cohort D.E.S.I.R. *Environ Health Perspect.* 2019; 127 (10): 107013.
- Snoj Tratnik J, Kosjek T, Heath E, et al. Urinary bisphenol A in children, mothers and fathers from Slovenia: Overall results and determinants of exposure. *Environ Res.* 2019; 168: 32–40.

8. Wang K-H, Kao A-P, Chang C-C, et al. Bisphenol A at environmentally relevant doses induces cyclooxygenase-2 expression and promotes invasion of human mesenchymal stem cells derived from uterine myoma tissue. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2013; 52(2): 246–52.
9. Haq MEU, Akash MSH, Sabir S, et al. Human exposure to bisphenol A through dietary sources and development of diabetes mellitus: a cross-sectional study in Pakistani population. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27 (21): 26262–75.
10. Lim J-E, Choi B, Jee SH. Urinary bisphenol A, phthalate metabolites, and obesity: do gender and menopausal status matter? *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27 (27): 34300–10.
11. Mirihagalle S, You T, Suh L, et al. Prenatal exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate and high-fat diet synergistically disrupts mouse fetal oogenesis and affects folliculogenesis†. *Biol Reprod.* 2019; 100 (6): 1561–70.
12. Tu Z, Mu X, Chen X, et al. Dibutyl phthalate exposure disrupts the progression of meiotic prophase I by interfering with homologous recombination in fetal mouse oocytes. *Environ Pollut.* 2019; 252 (Pt A): 388–98.
13. Krieg SA, Shahine LK, Lathi RB. Environmental exposure to endocrine-disrupting chemicals and miscarriage. *Fertil Steril.* 2016; 106 (4): 941–7.
14. Li Q, Davila J, Bagchi MK, Bagchi IC. Chronic exposure to bisphenol A impairs progesterone receptor-mediated signaling in the uterus during early pregnancy. *Recept Clin Investig.* 2016; 3 (3).
15. Zbucka-Kretowska M, Zbucki R, Parfieniuk E, et al. Evaluation of Bisphenol A influence on endocannabinoid system in pregnant women. *Chemosphere.* 2018; 203: 387–92.
16. Liang F, Huo X, Wang W, et al. Association of bisphenol A or bisphenol S exposure with oxidative stress and immune disturbance among unexplained recurrent spontaneous abortion women. *Chemosphere.* 2020; 257: 127035.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.10.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.04.2021



OMNIDOCTOR.RU