

Opšti pregledi /
General reviews

UTICAJ ENDOKRINIH DISRUPTORA NA
KVALITET JAJNIH ČELIJA I
SPERMATOZOIDA

THE INFLUENCE OF ENDOCRINE
DISRUPTORS ON THE QUALITY OF
OOCYTES AND SPERMATOZOA

Correspondence to:

drTamara Živić,

Univerzitet u Novom Sadu,
Medicinski fakultet; Specijalna bolnica za
ginekologiju sa porodilištem "Jevremova"
Medigroup, Beograd
e-mail: zivictamara175@gmail.com
tel.: 065 2333 781

Tamara Živić^{1,2}, Eliana Garalejić², Strahinja Križak²,
Aleksa Radivojević², Artur Bjelica^{1,3}

¹ Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

² Specijalna bolnica za ginekologiju sa porodilištem „Jevremova“, Beograd, Srbija

³ Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Ključne reči

neploidnost, endokrini disruptori,
spermatozoidi, jajne ćelije.

Key words

infertility, endocrine disruptors,
spermatozoa, oocyte

Sažetak

Uvod: Neplodnost se definiše kao nemogućnost postizanja kliničke trudnoće nakon 12 meseci redovnog i nezaštićenog seksualnog odnosa. Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše endokrine disruptore (EDC) kao „egzogeni supstanci ili smešu koje menjaju funkciju(e) endokrinog sistema (ometaju sposobnost hormona da se veže za predviđeni receptor) i posledično izazivaju štetne zdravstvene efekte u organizmu, njegovom potomstvu ili (pod)populacijama“. Cilj ovog preglednog rada je da se ukaže na važnost pravovremene detekcije EDC (ftalata, bisfenola, PFAS, parabena, usporivača plamena, pesticida, triklosana i dioksina) i njihov uticaj na kvalitet jajnih ćelija i spermatozoa. **Zaključak:** Iako je ograničena upotreba EDC u velikom broju zemalja njihova prisutnost je otkrivena u ljudskom urinu, serumu, amnioskoj tečnosti trudnica, majčinom mleku i u spermiji. Glavni ključ u odbrani od EDC-s je pravovremena detekcija kao i adekvatan terapijski pristup radi smanjenja njihovog toksičnog efekta.

UVOD

Neplodnost se definiše kao nemogućnost postizanja kliničke trudnoće nakon 12 meseci redovnog i nezaštićenog seksualnog odnosa. U proseku, pogađa oko 15% parova u reproduktivnom dobu. Pad ljudske plodnosti podstakao je sve veći broj parova kojima su neopodne asistiranje reproduktivne tehnologije oplodnje [1].

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) definiše endokrine disruptore kao „egzogeni supstanci ili smešu koje menjaju funkciju(e) endokrinog sistema i posledično izazivaju štetne zdravstvene efekte u organizmu, njegovom potomstvu ili (pod)populacijama“. Ova heterogena grupa supstanci može da promeni endokrini sistem uglavnom opanjanjem, antagonizacijom ili modifikacijom metabolizma prirodnih hormona, kao što su estrogeni, androgeni i tiroidni hormoni. EDC su štetni jer remete tipične mehanizme koji održavaju ravnotežu hormona, što olakšava rast i napredak tkiva. Kada je reč o reproduktivnom sistemu, EDC ometaju sposobnost hormona da se vežu za njihov predviđeni recep-

tor, posebno za androgeni receptor (AR) ili receptor estrogena (ER). EDC su pronađeni u gotovo svim vrstama industrijskih proizvoda oponašavajući metabolizam hormona. Iako se EDC metabolišu u jetri, bubrezima, koži i crevima, neki njihovi delovi ostaju bez metabolizma i akumuliraju se u telu izazivajući metaboličke poremećaje, neplodnost, dijabetes, rak i neurološke poremećaje [2].

Na osnovu rezultata dobijenih iz različitih studija primećeno je da EDC podjednako deluju i na ženski i na muški reproduktivni sistem. Kod žena oksidativni stres izazvan usled delovanja EDC dovodi do starenja jajnika, PCOS-a, apoptoze u folikulima, smanjene rezerve folikula, poremećenog formiranja, rasta i aktivnosti folikula koji su direktno povezani sa patogeneom POI [1]. Kod muškaraca je primećeno da izlaganje EDC fetalno može dovesti do razvojnih abnormalnosti, što može rezultirati reproduktivnim abnormalnostima u adultnom dobu koji uključuju i sindrom disgeneze testisa (SDT). Pored toga EDC utiču na sve parametre sperme i smanjuju šansu za prirodnu trudnoću.

Razvoj i funkcija ženskog reproduktivnog sistema može biti podložna efektima takvih toksikanata iz životne sredine [3]. Ovulacija je oslobađanje jajne ćelije iz jajnika i osnova za plodnost žene. To je hormonski proces koji reguliše hipotalamus, prednja hipofiza i jajnik (HPO osa). Pošto je to proces posredovan endokrinim sistemom, EDC mogu direktnim i indirektnim mehanizmima delovanja da poremete ovulaciju, što može uzrokovati neplodnost. U stvari, izloženost EDC-ima je prepoznata kao faktor koji doprinosi prevalenci neplodnosti kod žena. Ako žene ne ovuliraju, ne može doći do prirodne oplodnje i kasnije trudnoće [4, 5].

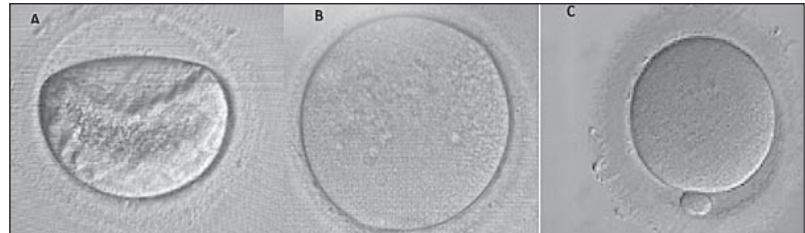
Ftalati su najčešće korišćeni omekšivači koji se dodaju plastici koja je na bazi polivinil hlorid (PVC) da bi se smanjila lomljivost proizvoda, tj. da se poveća fleksibilnost inače tvrdog i krutog PVC-a. Ftalati se upotrebljavaju u građevinskim materijalima, lepkovima, pesticidima, tekstilu, podlogama itd. Prekomerna izloženost ftalata dovodi do lošijih ishoda u vantelesnoj oplodnji (VTO) gde se beleži manji broj sakupljenih ćelija, manji broj zrelih jajnih ćelija, niže stope implantacije i trudnoće. Ftalati su detektovani u urinu i folikulske tečnosti pacijentkinja koje su išle na VTO. Usled narušavanja hormonskog miljea (steroidogenezi) mogu dovesti do narušavanja dužine menstrualnog ciklusa i ovulacionom kapacitetu. Pored toga ftalati su povezani sa stanjom POI [2, 6].

Bisfenoli su grupa visokoproducentih hemikalija koje se koriste kao plastifikatori u polikarbonatnoj plastici, epoksidnim smolama aluminijumskih limenki, kozmetičkim proizvodima i proizvodima za ličnu negu. Zbog njihove obimne proizvodnje, upotrebe i široke primene, svakodnevna izloženost bisfenolima je prisutna. Bisfenol A (BPA) je bisfenol koji se najviše proučava. Prekomerna količina BPA dovodi do lošijih ishoda u VTO sličnih kao upotrebom ftalata. Njegova identifikacija kao EDC je temeljno okarakterisana s obzirom na njegovu strukturnu sličnost sa E2, sposobnost da deluje preko E2 kao i preko drugih hormonskih i fizioloških receptora. Izlaganje BPA prenatalno može dovesti do sinaptičkih abnormalnosti i povećanim stopama rekombinacije između homolognih hromozoma u oocitama, koje dovode do aneuploidnosti oocita. Pored toga BPA su povezani sa stanjima POI, PCOCS i endometriozom [2, 5].

Parabeni su grupa alkil estara p-hidroksibenzojeve kiseline koji se koriste kao antimikrobni agensi i konzervansi u prehrambenim proizvodima i kozmetici. Pošto su parabeni sveprisutni u životnoj sredini, ljudi su svakodnevno izloženi gutanjem, udisanjem i dermalnim kontaktom. Koncentracija parabena u urinu je 2 puta veća kod žena u odnosu na muškarce. Dovodi do smanjenog uspeha u VTO i izmenjenoj dužini menstrualnog ciklusa. Na osnovu in vitro studija na pacovima zaključeno je da su perinatalni period i mlada odrasla jedinka posebno osetljivi na toksičnost parabena. Većina EDCs inhibira ekspanziju kumulusa i sazrevanje oocita i na taj način smanjuju šansu za trudnoću [2].

Hemikalije koje usporavaju plamen se u velikoj meri koriste u građevinskim materijalima, kućnom nameštaju, elektronicima i tekstilu. Polibromovani difenil etri (PBDE) se smatraju zastarelim usporivačima plamena zbog njihove široke upotrebe u prošlim decenijama i jer su u velikoj meri

ukinuti zbog štetnih efekata na ljudsko zdravlje. PBDE su od tada zamenjeni fosfatnim estarskim usporivačima plamena (PFR), koji su se koristili kao plastifikatori i maziva. Usporivači plamena su detektovani u urinu i folikulske tečnosti pacijentkinja koje su išle na VTO. Dugotrajna izloženost ovim supstancama može dovesti do smanjene plodnosti. Oni dovode do povećanog broja strukturno abnormalnih oocita i slabijeg razvoja embriona. Usporivači plamena dovode i do smanjene pokretljivosti spermatozoida [2].



Slika 1: Normalan i abnormalan izgled oocita na našem materijalu, A, B - oocite abnormalnog izgleda sa granulisanom citoplazmom; C - oocita sa normalnom citoplazmom i izgledom te prvom polocitima (original).

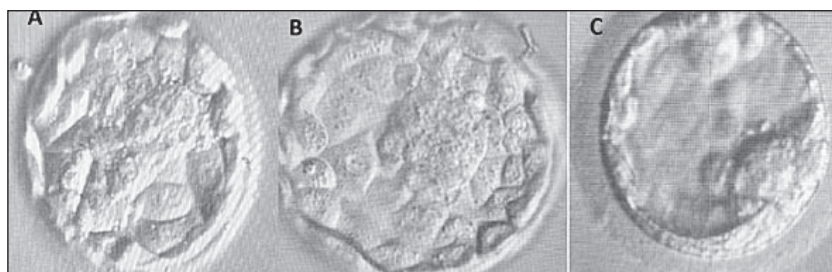
Pod pesticidima se podrazumevaju proizvodi hemijskog ili biološkog porekla koji su namenjeni zaštiti ekonomski značajnih biljaka i životinja od korova, bolesti, štetnih insekata, grinja i drugih štetnih organizama. Dihlor-difenil-trihloretan (DDT) je poznati i često korišćen insekticid. Najveća toksičnost pesticida je povezana sa velikim brojem niskih doza jedinjenja i interakcijama između samih jedinjenja „efekat koktela“. Dovodi do već nabrojanih stanja i slabijih uspeha u VTO. Uticaju pesticida su posebno izloženi stanovnici poljoprivrednih oblasti. U poljoprivrednim oblastima je znatno češća prisutna granulacija citoplazme, koja može biti uzrok spontanijih pobačaja. Pored toga utiču na rani embrionalni razvoj embriona gde je formiranje blastocisti smanjeno [1].

Utvrđeno je da mnogi EDC utiču na plodnost muškaraca na više nivoa, uključujući proizvodnju sperme, kvalitet i morfologiju, kao i strukturu i funkciju muškog reproduktivnog sistema. Izloženost EDC-ima je povezana sa padom kvaliteta i kvantiteta sperme, kao i povećanjem oštećenja DNK u spermi. Pored toga dovode i do epigenetičkih promena koje se mogu transgeneracijski prenositi [2, 3].

BPA negativno utiče na parametre sperme, izuzimajući morfologiju spermatozoida. Fetalno izlaganje BPA može dovesti do povećane incidence za kriptorhizmom i hipospadijom. BPA mogu dovesti do povećanog oksidativnog stresa (ROS). Patološki nivoi ROS-a oštećuju Endoplazmin retikulum (ER) i kompromituju njegovu funkciju savijanja proteina, čime se pokreće nesavijeni proteinski odgovor (UPR). Sve je veći broj dokaza koji ukazuje na korelaciju između izloženosti BPA i progresije raka prostate. Pored svega navedenog dovodi i do smanjena steroidogeneze. Pored smanjenog kvaliteta sperme, izloženost BPA fetalno može prouzrokovati povećanu incidencu kriptorhizma i hipospadije. Kod gojaznih muškaraca primećen je pojačan efekat BPA usled sporijeg metabolizma [3, 7-8].

Ftalati negativno utiču na parametre sperme. Visoki nivoi mono-etilheksil-ftalata (MEHP) smanjuju proizvodnju StAR i smanjuje transport holesterola do mitohondrija,

što je neophodan korak za proizvodnju testosterona. Usled izlaganja visokim koncentracijama MEHP-a u fetalnom razvoju može doći do nespuštanja testisa, kao i do narušavanja krv-testis barijere. Utvrđeno je da dugotrajno izlaganje ftalatima značajno smanjuje pokretljivost i hiperaktivnost spermatozoida sprečavajući sposobnost spermatozoida da generišu ATP. Na osnovu svega navedenog ftalati mogu biti uzročnik nižeg stepena oplodnje i slabijeg razvoja embriona [2,8-10]



Slika 2. Blastociste različitog kvaliteta; A i B - blastociste dobrog kvaliteta, gde se uočavaju pravilno formirane unutarćelijske mase i trofoektoderm; C - blastocista lošijeg kvaliteta, gde nije uočeno pravilno formiranje unutarćelijske mase i trofoektoderma (original).

Profesiona izloženost pesticidima dovodi do smanjena svih parametara sperme, kao i to da su primećene velike količine aneuploidnih spermatozoida. U jednoj studiji posmatrano je na koji način herbicid na bazi glifosata utiče na Leydigove i Sertolijeve ćelije. Pri nižim netoksičnim koncentracijama dovodi do smanjenog lučenja testosterona za 35%, dok pri višim koncentracijama dovodi do apoptoze

navedenih ćelija. Ovi rezultati pokazuju da ovaj herbicid ima štetan uticaj na kvalitet sperme i pri veoma malim dozama [3, 9, 11].

Povećana koncentracija parabena pronađena je u urinu ispitanika sa abnormalnom morfologijom i smanjenom pokretljivošću spermatozoida, dok nije primećen njihov uticaj na steroidogenezu [2].

ZAKLJUČAK

U ovim publikacijama su posmatrani pojedinačni efekti svakog od faktora rizika, gde se zapravo izloženost ovim faktorima ne dešava pojedinačno već istovremeno, pri čemu svaki od njih ima različito trajanje i težinu izloženosti. Na osnovu toga bi se reklo da već potcenjujemo posledice svakog izlaganja, jer nemamo uvid u širu sliku.

Neželjeni efekti ovih faktora se mogu čak intenzivirati iz generacije u generaciju, a potom preneti na potomstvo. Međutim njihovi negativni efekti se u velikoj meri mogu prevazići modifikacijom ponašanja i boljim izborom životnog stila. Na ovaj način bi se mogao ublažiti štetan efekat ovih faktora na reproduktivni potencijal i time rezultirati povoljnijim ishodom.

SUKOB INTERESA

Autori navode da prilikom sprovođenja ovog istraživanja i obrade rezultata nisu imali sukoba interesa.

Abstract

Introduction: Infertility is defined as the inability to achieve clinical pregnancy after 12 months of regular, unprotected sexual intercourse. The World Health Organization (WHO) defines endocrine disruptors (EDCs) as „an exogenous substance or mixture that alters function(s) of the endocrine system (disrupting the hormone’s ability to bind to its intended receptor) and consequently causes adverse health effects in an organism, its offspring, or (sub)populations.” The aim of this study is to highlight the importance of timely detection of EDCs (phthalates, bisphenol A, PFAS, parabens, flame retardants, pesticides, triclosan, and dioxins) and their impact on the quality of oocytes and spermatozoa.

Conclusion: Despite the restrictions on the use of EDCs in many countries, their presence has been detected in human urine, serum, amniotic fluid of pregnant women, breast milk, and sperm. The main key to defense against EDCs is timely detection as well as an adequate therapeutic approach to reduce their toxic effect.

LITERATURA

1. Cabry R, Merviel R, Madkour A, Lefranc E, Sceffler F, Desailoud R, et al. The impact of endocrine disruptor chemicals on oocyte/embryo and clinical outcomes in IVF. *Endocr Connect.* 2020;9(6):R134-R142.
2. Purche-Juarez M, Toledano M. J, Moreno-Fernandez J, Galvez-Ontiveros Y, Rivas A, Diaz-Castro J, et al. The Role of Endocrine Disrupting Chemicals in Gestation and Pregnancy Outcomes. *Nutrients.* 2023;15(21):4567.
3. Sharma A, Mollier J, Brocklesby W. K. R, Caves C, Jayasena N. C, Minhas S. Endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. *Reprod Med Biol.* 2020;19(3):243-253.
4. Land L. K, Miller G. F, Fugate C. A, Hannon R. Patrick. The effects of endocrine-disrupting chemicals on ovarian- and ovulation-related fertility outcomes. *Mol Reprod Dev.* 2022;89(12):608-631.
5. Eichenlaub-Ritter U, Pacchierotti F. Bisphenol A Effects on Mammalian Oogenesis and Epigenetic Integrity of Oocytes: A Case Study Exploring Risks of Endocrine Disrupting Chemicals. *Biomed Res Int.* 2015;(12).
6. Patel S, Zhou C, Rattam S, Flaws A. J. Effects of Endocrine-Disrupting Chemicals on the Ovary. *Biol Reprod.* 2015;93(1):1-9.
7. Carvalho Henriques M, Loureiro S, Fardilha M, Herdeiro T. M. The Role of Endocrine-Disrupting Chemicals in Male Fertility Decline. *Male Reproductive Health.* Intech Open. 2019. DOI: 10.5772/intechopen.88330.
8. Rehman S, Usman Z, Rehman S, AlDraihem M, Rehman N, Rehman I, et al. Endocrine disrupting chemicals and impact on male reproductive health. *Transl Androl Urol.* 2018;7(3):490-503.
9. Lahimer M, Abou Diwan M, Montjean D, Cabry R, Bach V, Ajina M, et al. Endocrine disrupting chemicals and male fertility: from physiological to molecular effects. *Front Public Health.* 2023, 11:1232646, doi:10.3389/fpubh.2023.1232646.
10. Stepanović K, Prodanović J, Manojlović M, Vuković B, Milanović M, Milošević N et al. Ftalati kao endokrini disruptori u potrošačkim proizvodima. *Medical Data* 2020;12(1): 029-031.
11. Živić T, Garalejić E, Križak S, Radivojević A, Bjelica A. Ispitivanje uticaja egzogenih faktora na fluidnost ćelijske membrane spermatozoida i koncentraciju slobodnih radikala (tiola i askorbil-radikala) u semenoj tečnosti kod pacijenata sa narušenim kvalitetom spermograma. *MD-Medical Data* 2024;16(2) 105-108.