

Environmentálny estrogén bisfenol A a poruchy fertility u žien

Zora Lazúrová

IV. interná klinika UNLP a UPJŠ LF, Košice

Prevalencia porúch mužskej a ženskej fertility je v súčasnosti veľmi vysoká, postihuje približne 10-15 % párov. Na stúpajúcom trende výskytu neplodnosti sa okrem iného podieľajú najmä environmentálne faktory. Ľudstvo je čoraz viac exponované rôznym priemyselným chemikáliám, v najväčšom množstve ide o látky charakteru tzv. environmentálnych estrogénov, z ktorých najrozšírenejším je bisfenol A (BPA). Nachádza sa najmä v plastových fľašiach, rôznych potravinových obaloch, potrubí, oblečení a v niektorých druhoch papiera. Vďaka štruktúrnej podobnosti endogénnym estrogénom zasahuje do fyziologických pochodov v organizme a uplatňuje sa v etiopatogenéze viacerých morfológických alebo funkčných zmien reprodukčného systému, ktoré môžu viesť k infertilitate. Účinky BPA závisia od času, dĺžky a intenzity expozície. Najcitlivejšie je obdobie vývoja jedinca, keď aj malé dávky BPA môžu zanechať trvalé následky nielen na plodnosť.

Kľúčové slová: bisfenol A, environmentálne estrogény, infertilita, ovária, xenoestrogény

Environmental oestrogen bisphenol A and disorders in woman fertility

Prevalence of male and female fertility disorders is very high, affecting approximately 10-15% of couples. Environmental factors contribute to this rapidly increasing tendency. The population is still more exposed to a variety of industrial chemical substances, mostly to the group of them called environmental oestrogens. Bisphenol A (BPA) is one of the most common. It is found in plastic bottles, food packages, pipes, clothes or certain types of paper. Due to its structural similarity to endogenous oestrogens BPA can interfere with physiological processes in the human organism, which leads to infertility. Its effects are influenced by time, length and intensity of exposure. The developmental stage is the most sensitive period when even small doses can leave irreversible consequences on fertility.

Keywords: Bisphenol A, environmental oestrogens, infertility, ovary, xenoestrogens

NewsLab, 2018; roč. 9 (1): 34 – 37

Úvod

Prevalencia porúch mužskej a ženskej fertility má neustále narastajúci trend. V súčasnosti postihuje približne 10-15 % párov, pričom v 20 – 35 % je príčinou infertilita u ženy, v 20 – 30 % u muža, v 25 – 40 % je problém na oboch stranách, u 10 – 20 % je príčina neobjasnená. Príčiny neplodnosti môžu byť rôzne, ale na celkovom výslednom náraste sa predpokladá najmä podiel environmentálnych faktorov a životného štýlu, ktoré spolu často úzko súvisia. Ľudstvo je čoraz viac exponované syntetickým látkam využívaným v priemysle, v najväčšom množstve ide o chemikálie charakteru tzv. environmentálnych estrogénov. Na základe toho sa niekedy hovorí aj o „globálnom hyperestrogenizme“⁽¹⁾.

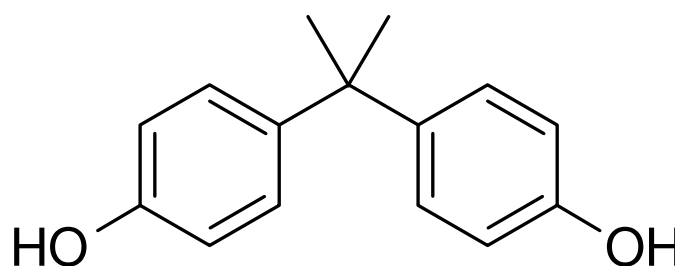
Bisfenol A

Bisfenol A (BPA) je jedným z najrozšírenejších predstaviteľov environmentálnych estrogénov, nazývaných aj xenoestrogény. Sú to syntetické látky, ktoré majú štruktúru molekuly podobnú estrogénom (**obrázok 1**). Väzbou na estrogénové receptory zasahujú do mnohých fyziologických pochodov v organizme.

BPA je organická zlúčenina, ktorá patrí do skupiny bisfenolov, termostabilných látok, nerozpustných vo vode, ktoré sa používajú ako komponenty polymerizačných reakcií pri výrobe plastov na zvýšenie ich pevnosti a termostability. BPA bol objavený v roku 1891 a spočiatku bol používaný

na urýchlenie rastu dobytka a hydiny. Neskôr, keď sa zistili jeho endokrinné účinky, začal sa aplikovať ako náhrada estrogénov u žien. Od 50. rokov 20. storočia sa používa na výrobu plastov. Je bežnou súčasťou plastových fliaš, nádob na potraviny, plechových konzerv s povrchovou úpravou, potrubia, zubárskych materiálov, kancelárskych papierov, bankoviek, CD a DVD nosičov, oblečenia a podobne, z ktorých sa uvoľňuje do vody, jedla, ovzdušia alebo sa do tela dostáva cez pokožku⁽²⁾. Jeho hlavné mechanizmy účinku sú sprostredkované väzbou na estrogénové receptory. S oveľa nižšou afinitou sa BPA viaže aj na receptory pre iné hormóny, napríklad androgénové receptory, na ktoré má antiandrogénové účinky, alebo na receptory tyroidálnych hormónov. Väzbou na mnohé iné receptory, ako napríklad PPAR-gama (peroxisome pro-

Obrázok 1. Chemický vzorec bisfenolu A



liferator-activated receptor gamma), pregnán-X receptory, progesterónové receptory, AhR (aryl hydrocarbon receptor), dokáže ovplyvňovať ďalšie procesy v organizme priamo alebo prostredníctvom týchto receptorov len modulovať syntézu ďalších receptorov⁽³⁾. Okrem väzby na receptory pre viaceré hormóny alebo iónové kanály boli dokázané aj jeho účinky na genetickej a epigenetickej úrovni. BPA nie je v organizme metabolizovateľný, na jeho elimináciu sú využívané len všeobecné detoxikačné konjugáčny mechanizmy, predovšetkým glukuronidácia a sulfurácia. Pre lipofilný charakter molekuly sa v značnej miere akumuluje v tukovom tkanive.

Expozícia ľudstva BPA je v súčasnosti veľmi veľká. Iba v USA sa vyprodukuje viac než 6 biliónov kilogramov ročne. Podľa odporúčaní FDA je bezpečná denná dávka BPA ≤ 50 ug/kg/deň⁽¹⁾. Toto množstvo nie je veľké, avšak je dokázané, že účinky BPA sa dostávajú už pri koncentráciách niekoľko piko- až nanomólov. Aspoň v minimálnych merateľných hodnotách bol zistený v moči až 93 % populácie⁽⁴⁾. V inej štúdií boli dokázané až 1 200x vyššie hladiny BPA v moči bezprostredne po konzumácii polievky z plechovej konzervy⁽⁵⁾. Expozícia týmto xenoestrogénom v rôznej miere je škodlivá v každom veku, avšak najrizikovejšie je prenatálne a včasné postnatálne obdobie vývoja.

Vplyv BPA na poruchy ženskej fertility

Infertilita u žien je definovaná ako neschopnosť dosiahnuť graviditu v priebehu 12 mesiacov, resp. neschopnosť donosiť plod. Štatisticky je v 35 % príčinou neplodnosti páru porucha reprodukčných funkcií u ženy. K výrazne narastajúcemu trendu v prevalencii infertility v súčasnosti prispieva najmä životné prostredie⁽¹⁾. BPA sa podieľa na ženskej neplodnosti spôsobenej organickými, ale aj funkčnými zmenami reprodukčného systému. V literatúre sa vyskytuje mnoho prác zaoberajúcich sa hladinami BPA u infertilných pacientok. Caserta et al. namerali signifikantne vyššie hodnoty sérového BPA u pacientok trpiacich neplodnosťou z rôznych príčin, v porovnaní s kontrolnou skupinou fertílých žien⁽⁶⁾.

BPA pôsobí na intrauterinný vývoj ovárií, alteruje syntézu steroidných hormónov a v dospelosti ovplyvňuje dozrievanie folikulov. Považuje sa za jednu z možných príčin syndrómu polycystických ovárií a rôznymi ďalšími mechanizmami pôsobí negatívne na fertilitu. Bolo dokázané aj negatívne pôsobenie na úrovni implantácie a nidácie už oplodneného vajíčka, ako aj poruchy včasnej embryogenézy. Menej preskúmaný je vplyv na ďalšie reprodukčné orgány, avšak doterajšie štúdie zaznamenali patologické zmeny aj na vajčkovodoch a maternici, ktoré sú asociované s pôsobením BPA⁽⁷⁾.

BPA spôsobuje poruchy reprodukčných funkcií u žien nasledujúcimi mechanizmami:

1. Pôsobenie na ováriá

BPA negatívne ovplyvňuje fertilitu žien vznikom morfológických zmien v ováriách a tiež zásahom do steroidogenézy a poruchami ich endokrinnnej funkcie. Efekt BPA závisí od času, dĺžky a miery expozície. Už prenatálne pôsobenie môže zanechať závažné dôsledky na plodnosti ženy zásahom do oogenézy alebo syntézy pohlavných hormónov.

A. Oogenéza a ovariálna rezerva

Viaceré *in vitro* a zvieracie *in vivo* štúdie potvrdili zásah BPA do prenatálnej oogenézy na dvojakej úrovni – narušením prvého meiotického delenia vo fetálnom ovárii a ovplyvnením folikulogenézy.

BPA spôsobuje alteráciu meiózy nondisjunkciou alebo poruchami rekombinácie medzi homológny chromozómami. Štúdiom množstva BPA vo folikulárnej tekutine dospelých žien sa zistilo, že vyšší výskyt porúch prvého meiotického delenia bol asociovaný so zvýšenými hladinami BPA, čoho následkom boli rôzne chromozomálne abnormality až aneuploidia⁽⁸⁾.

Druhý mechanizmus účinku BPA je tvorba neuzatvorených oocytov a vznik multioocytových folikulov. BPA je tiež zodpovedný za zníženie celkového počtu primordiálnych folikulov a zmnoženie primárnych, sekundárnych a antrálnych folikulov, čo vedie k zníženiu celkovej ovariálnej rezervy⁽⁹⁾. Pôsobenie tohto xentoestrogénu aj na zrelé folikuly urýchľuje ich diferenciáciu na antrálne folikuly⁽¹⁰⁾. Nadmerná folikulárna atrézia a regresia corpus luteum môžu byť taktiež spôsobené aktiváciou kaspázy-3, jedného z kľúčových enzýmov pre reguláciu apoptózy⁽¹¹⁾.

Väčšina týchto zmien sa dostavila už po expozícii nízkymi množstvami BPA. Vysoké dávky BPA môžeme považovať za vyslovene ovotoxické.

B. Steroidogenéza

BPA ako environmentálny estrogén vďaka svojej hormonálnej aktivite interferuje s produkciou pohlavných hormónov v ováriách. Ovplyvnením syntézy enzýmov zapojených do steroidogenézy a inhibíciou 5-alfa-hydroxylázy spôsobuje zvýšenie hladiny celkového testosterónu. Na hladiny estrogénov pôsobí v závislosti od dávky – v nízkych množstvách pôsobí proestrogénne, avšak vysoké dávky potláčajú syntézu estrogénov.

V experimentálnej štúdií na luteálnych bunkách získaných od žien, ktoré podstúpili operácie z indikácií nie gynekologických, sa po expozícii BPA *in vitro* zistilo aj výrazné zníženie produkcie progesterónu⁽¹²⁾. Diskrepantné boli výsledky práce realizovanej na myšiacich antrálnych folikuloch, kde autori poukázali na signifikantné zníženie syntézy progesterónu, dehydroepiandrosterónu, androstendiónu, estrónu, testosterónu a estradiolu po pôsobení BPA⁽¹³⁾.

C. Syndróm polycystických ovárií(PCOS)

PCOS (Steinov-Leventhalov syndróm) predstavuje jednu z najčastejších endokrinopatií u žien vo fertílom veku s prevalenciou v rozmedzí 5 – 10 %. Asi u 15 až 20 % infertílých žien sa považuje za príčinu neplodnosti a je najčastejšou príčinou porúch menštruačného cyklu⁽¹⁴⁾.

PCOS je charakterizovaný zvýšenou ovariálnou a adrenálnou produkciou androgénov, klinickým a/alebo biochemickým hyperandrogenizmom a prítomnosťou polycystických ovárií pri ultrasonografickom vyšetrení. Stúpajúca prevalencia tohto ochorenia sa dáva do súvislosti s expozíciou environmentálnymi estrogénmi. Mnohé štúdie zaznamenali vyššie hladiny BPA u pacientok s týmto ochorením. BPA zohráva úlohu v etiológii PCOS, ale ovplyvňuje aj jeho ďalšie fenotypové prejavy^(3,14).

Experimentálne výskumy dokázali, že u potkanov v prenatálnom a neonatálnom období, vystavených nízkym dávkam BPA, došlo neskôr k tvorbe ovariálnych cýst a tiež k poruchám menštruačného cyklu a nadmernej sekrécii testosterónu. Vysoké dávky BPA podávané počas intrauterinného vývoja viedli k vzniku cýst na ováriách a k akumulácii veľkých antrálnych folikulov⁽¹⁵⁾. Mechanizmy účinku nie sú zatiaľ plne objasnené. Potvrdil sa priamy efekt BPA na ovariálne tekáľno-intersticiálne bunky, ktoré následne produkovali väčšie množstvo testosterónu. BPA zároveň zvyšuje frakciu voľného, hormonálne aktívneho testosterónu, keďže sa správa ako možný ligand molekuly SHBG (sex hormone binding globulin), na ktorej obsadzuje väzobné miesta⁽¹⁶⁾. Zistili sa výrazne vyššie hodnoty BPA v sére/moči pacientok s PCOS v porovnaní s kontrolným súborom zdravých žien, pričom BPA koreloval s množstvom celkového aj voľného testosterónu, dehydroepiandrosterónsulfátu a tiež s Ferrimano-vým-Gallowayovej skóre používaným na určenie stupňa hirsutizmu⁽¹⁷⁾.

Na elevácii hladín BPA u týchto pacientok sa podieľa aj samotný hyperandrogénny stav. Metabolizmus BPA v značnej miere interferuje s metabolizmom androgénov v pečeni, čo potvrdzujú epidemiologické štúdie dokazujúce signifikantne zvýšené hodnoty BPA u mužov v porovnaní so zdravými ženami. Zvýšené hladiny BPA sú teda nielen príčinou, ale aj dôsledkom PCOS, vzniká tak určitý začarovaný kruh⁽¹⁸⁾.

2. Uterus, tuba uterina

V literatúre sa nachádza aj niekoľko prác zaoberajúcich sa pôsobením BPA na vajíčkovody a maternicu. V experimentálnych štúdiách bol dokázaný rozvoj progresívnych proliferatívnych lézií epitelu v tuba uterina, ktoré sa vyskytli už pri expozícii minimálnym dávkam BPA. Podobné proliferatívne lézie sa vyskytovali aj v endometriu, spolu s vyšším výskytom stromálnych polypov a endometriózy⁽¹⁾.

3. Hypotalamus a hypofýza

BPA ovplyvňuje steroidogézu nielen priamo na úrovni ovárií, ale aj zásahom do centrálnej regulácie syntézy hormónov. Vysoké dávky (500 ug/kg/deň) môžu vyvolať irreverzibilnú centrálnu amenoreu, nižšie množstvá spôsobujú len individuálne rozdielnu hormonálnu dysreguláciu. Po expozícii BPA dochádza k útlmu transkripcie génu pre kisspeptín, ktorý je hlavným regulátorom a spúšťačom pulznej sekrécie gonádoliberínu (GnRH). Navyše BPA priamo utlmuje tvorbu

GnRH v hypotalame a gonádotropných hormónov v hypofýze. Štúdium morfológických zmien v hypotalamo-hypofýzovej oblasti u zvierat v experimente po expozícii BPA však preukázalo paradoxne zvýšenie počtu gonádotropných buniek v adenohypofýze⁽¹⁾.

BPA a IVF (*in vitro* fertilizácia)

Autori viacerých prác publikovali vyššie hodnoty sérového BPA u žien trpiacich neplodnosťou z rôznych príčin, navyše sa zistila nižšia úspešnosť *in vitro* fertilizácie u pacientok s vyššími hladinami BPA v moči alebo v sére⁽¹⁹⁾. BPA má negatívny vplyv na implantáciu a nidáciu oplodneného vajíčka do uteru, znížená receptivita endometria na funkciu placenty a vývoj embrya, čo môže viesť k častejším potratom, predovšetkým v prvom trimestri.

Práca Sugiura-Ogasawara a kolektívu sa zaoberala meraním hladín BPA u pacientok s opakovanými (2 a viac) spontánnymi potratmi. Zistili signifikantne vyššie množstvá BPA v sére týchto žien v porovnaní so zdravými kontrolami, pričom ďalšími vyšetreniami vylúčili prítomnosť akéhokoľvek iného ochorenia, ktoré by mohlo zapríčiniť opakované aborty⁽²⁰⁾. V inej štúdii na pacientkach podstupujúcich IVF bola jednoznačne dokázaná znížená úspešnosť implantácie oplodneného vajíčka u tých pacientok, ktoré mali vyššie hladiny BPA v sére.

Záver

Na stúpajúcom výskyte porúch fertility sa okrem iného v značnej miere podieľajú environmentálne estrogény. BPA je jedným z najrozšírenejších a zároveň je najviac preskúmaný jeho vplyv na ľudský organizmus. Najnebezpečnejšia je prenatálna expozícia, ktorá môže zanechať trvalé následky, ale aj pôsobenie počas života je asociované so vznikom rôznych ochorení. Okrem porúch fertility u žien a mužov na podklade hormonálnych, morfológických alebo funkčných patogenetických mechanizmov BPA zohráva významnú úlohu pri vzniku mnohých ďalších ochorení, ako sú napr. ochorenia kardiovaskulárneho systému, diabetes mellitus 2. typu, tyreopatie či viaceré onkologické, neurologické a autoimunitné choroby^(2,21). Pre dôkaz o významnej patogenite bisfenolu A v mnohých krajinách začínajú platiť rôzne obmedzenia v jeho používaní, predovšetkým pri výrobe predmetov určených pre deti, preto začína byť nahradzovaný inými, novšími bisfenolmi (bisfenol S, AF, B...), ktoré zatiaľ nie sú zakázané, avšak sú pre človeka omnoho viac toxické.

LITERATÚRA

- Huo X, Chen D, He Y, et al. Bisphenol-A and Female Infertility: A Possible Role of Gene-Environment Interactions. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12: 11101–11116.
- Lazúrová Z et Lazúrová I. The environmental estrogen bisphenol A and its effects on the human organism. *Vnitr Lek* 2013; 59(6): 466-471.
- Diamanti-Kandarakis E, Bourguignon JP, Giudice LC, et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 2009; 30(4): 293-342.
- Calafat AM, Ye X, Wong LY, et al. Exposure of the U.S. Population to Bisphenol A and 4-tertiary-Octylphenol: 2003 – 2004. *Environ Health Perspect* 2008; 116(1): 39-44.
- Carwile JL, Ye X, Zhou X, et al. Canned Soup Consumption and Urinary Bisphenol A: A Randomized Crossover Trial. *JAMA* 2011; 306(20): 2218-2220.

- Caserta D, Bordi G, Ciardo F, et al. The influence of endocrine disruptors in a selected population of infertile women. *Gynecol Endocrinol* 2013; 29: 444-447.
- Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR, et al. Neonatal bisphenol-A exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol Reprod* 2009; 81: 690-699.
- Hunt PA, Koehler KE, Susiarjo M, et al. Bisphenol A exposures causes meiotic aneuploidy in the female mouse. *Curr Biol* 2003; 13: 546-553.
- Susairo M, Hassold TJ, Freeman E, et al. Bisphenol A exposure in utero disrupts early oogenesis in the mouse. *PLoS Genet* 2007; 12: 3.
- Rodriguez HA, Santambrosio N, Santamaria CG, et al. Neonatal exposure to bisphenol A reduces the pool of primordial follicles in the rat ovary. *Reprod Toxicol* 2010; 4: 550-557.

11. Lee SG, Kim JY, Chung JY, et al. Bisphenol A exposure during adulthood causes augmentation of follicular atresia and luteal regression by decreasing 17β -estradiol synthesis via downregulation of aromatase in rat ovary. *Environ Health Perspect* 2013; 121: 663-669.
12. Romani F, Tropea A, Scarinci E, et al. Endocrine disruptors and human corpus luteum: in vitro effects of phenols on luteal cells function. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2013; 31: 170-180.
13. Peretz J, Gupta RP, Singh J, et al. Bisphenol A impairs follicle growth, inhibits steroidogenesis, and downregulates rate-limiting enzymes in the estradiol biosynthesis pathway. *Toxicol Sci* 2011; 119: 209-217.
14. Glintborg D et Andersen M: An update on the pathogenesis, inflammation and metabolism in hirsutism and polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26: 281-296.
15. Fernández M, Bourguignon N, Lux-Lantos V, et al. Neonatal exposure to bisphenol A and reproductive and endocrine alterations resembling the polycystic ovarian syndrome in adult rats. *Environ Health Perspect* 2010; 118: 1217-1222.
16. Kandaraki E, Chatzigeorgiou A, Palioura E, et al. Endocrine disruptors and polycystic ovary syndrome (PCOS): elevated serum levels of bisphenol A in women with PCOS. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 480-484.
17. Akin L, Kendirci M, Narin F, et al. The endocrine disruptor bisphenol A may play a role in the aetiopathogenesis of polycystic ovary syndrome in adolescent girls. *Acta Paediatr* 2015; 104(4): 171-177.
18. Takeuchi T, Tsutsumi O, Ikezuki Y, et al. Positive relationship between androgen and the endocrine disruptor, bisphenol A, in normal women and women with ovarian dysfunction. *Endocr J* 2004; 51(2): 165-169.
19. Machtinger R et Orvieto R. Bisphenol A, oocyte maturation, implantation, and IVF outcome: review of animal and human data. *Reprod Biomed Online* 2014; 29(4): 404-410.
20. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Sonta S, et al. Exposure to bisphenol A is associated with recurrent miscarriage. *Hum Reprod* 2005; 20(8): 2325-2329.
21. Jochmanova I, Lazurova Z, Rudany M, et al. Environmental estrogen bisphenol A and autoimmunity. *Lupus* 2015; 24(4-5): 392-399.

**MUDr. Zora Lazúrová**

IV. interná klinika UNLP a UPJŠ LF
Rastislavova 43, 040 01 Košice
e-mail: lazurova_zora@yahoo.com