

Естрогени и мъжки фертилитет

Нина Атанасова

Половите жлези при бозайниците и човека са чифтни органи – това са тестисите в мъжките индивиди и яйчниците – в женските. Те произвеждат мъжките полови хормони – андрогените и женските полови хормони – естрогените. Основният представител на андрогените е тестостеронът, а на естрогените – естрадиолът. Класическото становище, че естрадиолът е женски полов хормон, а тестостеронът е мъжки, днес вече получава едно по-широко измерение в контекста на съвременната представа за новата роля на естрогените в мъжките индивиди. Това налага преосмисляне на значението на андрогени и естрогени за мъжкото полово развитие и репродуктивна функция.

Известно е, че тестостеронът е субстрат за синтеза на естрадиол чрез ензима ароматаза, който превръща пръстен А на молекулата в бензолно ядро, поради което реакцията се нарича ароматизация на тестостерон. В по-широк аспект се налага схващането, че прецизният баланс между андрогените и техните производни естрогени в двата пола е от фундаментално значение за редица болести на съвременността, като сърдечносъдови заболявания, остеопороза, метаболитен синдром, карцином на репродуктивните органи и др.

Действието на половите хормони (полови стероиди) се осъществява посредством вътреклетъчни ядрени рецептори, които имат белтъчна природа. Те могат да се свързват с ДНК и да

повлияват експресията на редица гени в прицелните клетки. Андрогенният рецептор (AR) е описан през 1969 г., а едва през 1998 г. е клониран и характеризиран. Той се свързва с тестостерона и е описан в редица тъкани на бозайниците и човека, като най-обширно е разпространен в органите на мъжката репродуктивна система. Открит е и в нервна система (хипофиза, главен мозък), стомашно-чревен тракт, бъбреци, кръвоносни съдове, вкл. коронарни съдове, опорно-двигателен апарат (кости, гладка и скелетна мускулатура), както и в женска репродуктивна система (яйчник, матка)

Известни са два естрогенови рецептори (ER), които се свързват с естрадиола. Класическият (първи) ER α е описан

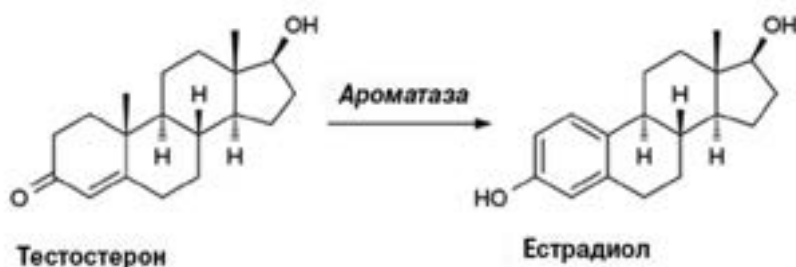


Схема на синтеза на естрадиол чрез ензима ароматаза, който превръща пръстен А на молекулата в бензолно ядро, поради което реакцията се нарича ароматизация на тестостерон

през 1980 г. Той е клониран и характеризиран през 1986 г., а вторият EPβ – през 1996 г. EPα протеинът е с М.м. 67 кД и е с по-тясно присъствие в тъканите, като се среща предимно в матка, черен дроб, бъбрек, сърце. EPβ протеинът е с М.м. 54 кД и е разпространен по-широко – в органите на женска и мъжка репродуктивна система, бял дроб, стомашно-чревен тракт, пикочен мехур, централна нервна система. Редица тъкани локализируют и двата рецептора, напр. млечна, щитовидна, надбъбречна жлеза, мастна тъкан, кости, мускули, главен мозък.

Значението на естрогените за мъжкия организъм започва да привлича вниманието на учени и клиницисти през последното десетилетие на миналия век, когато е изказана т.нар. „Естрогенова хипотеза“ (Oestrogen Hypothesis) от Ричард Шарп (Richard M. Sharpe) и Нилс Скакабаек (Niels E. Skakkebaek) през 1993 г. Според нея честотата на нарушенията в развитието на мъжката репродуктивна система са се увеличили повече от два пъти през последните 50 години, докато броят на сперматозоидите (измерен в еякулат) е намалял

наполовина – от 120 до 60 милиона. Паралелно с това се отчита увеличение на случаите на безплодие (инфертилитет) при мъжете, демонстрирано с повишаване процента на мъжете с брой сперматозоиди по-малко от 40 млн, което попада в границите на субфертилитета. Репродуктивни нарушения са установени при синовете на жени, приемали синтетичния естрогенов препарат диетилstilбестрол (ДЕС) по време на бременността за задържане на плода. Те са проява на т.нар. тесстикуларен дисгенетичен синдром (ТДС), който включва вродени патологии, като хипоспадия (неправилно разполагане отвора на пикочопровода) и крипторхизъм (тестисите не слизат в скротума и се задържат в коремната кухина), както и такива в израснали индивиди като понижена спермопродукция и рак на тестисите. Зачестяването на ТДС е свързано с повишеното излагане към естрогени по време на вътреутробното развитие. Изследванията върху експериментални модели показват, че репродуктивните нарушения могат да бъдат предизвикани при животни чрез въвеждане на естрогени по време на бременността



Чл.-кор. проф. Нина Атанасова завежда секция „Експериментална морфология“ в Института по експериментална морфология, патология и антропология с музей при БАН, Научен секретар на БАН по направление „Биомедицина и качество на живот“. Нейните научни интереси са в областта на функционалната морфология, клетъчната биология и ендокринология на мъжката репродуктивната система. Автор и съавтор в над 150 публикации, с над 3500 цитирания.

или непосредствено след раждането на мъжкото потомство.

През последните две десетилетия в научната и популярната литература нараства интересът и грижата относно така наречените ендокринни гизруптори (endocrine disruptors – вещества, възпрепятстващи действието на хормоните в организма), които намират широко приложение в бита и козметиката, използват се в редица производства и се приемат от човека чрез околната среда. Синтетични ендокринни препарати се прилагат в клиниката за хормонално лечение и хормонозаместителна терапия. Ендокринните гизруптори са химически вещества, които функционират

като агонисти (активират рецептора) и/или антагонисти (блокират рецептора) на естествените хормони, повлиявайки хормоналния баланс в организма. Голяма част от тях упражняват антиандроногенно и/или естроногенно действие и имат общи механизми на действие – проявата на ТДС (тестикуларен дисгенетичен синдром). Променяйки естествените нива на андрогени и естрогени в организма, тези вещества нарушават балансираното съотношение между двата хормона, с което въздействат върху развитието и функционирането на прицелните тъкани. Нещо повече, те представляват риск за хормонално обусловени нарушения и онкологични заболявания на репродуктивни и ендокринни органи. Предполага се, че ендокринните гизруптори са свързани и със затлъстяването и се разглеждат като обисогени (вещества, предизвикващи затлъстяване). Ендокринните гизруптори могат да се класифицират в 4 групи, които определят съответните начини за приемането им от човека:

1. Синтетични стероидни и нестероидни естрогени – етинил естрадиол (ЕЕ), диетил стилбестрол (ДЕС) и зеранол, прилагани като средства за орална контрацепция, хормонозаместителна терапия и растежни стимулатори в животновъдството. Те имат силен естроногенен ефект, близък до този на естрадиол-17 β . ДЕС е нестероиден препарат, който се е прилагал като средство за задържане при бременни жени в продължение на 13 седмици в доза 5 – 150 мг дневно. ДЕС се е използвал и като растежен стимулатор в животновъдството. След 1981 година е спрял от употреба в западноевропейските страни, но прилагането му е продължило в редица страни, вкл. САЩ. В момента той е изключен от списъка на разрешените за употреба

медикаменти у нас. Етинил естрадиолът е контрацептив, който чрез отпаданите води замърсява околната среда. В научната литература са публикувани данни, че замърсяването на реките във Великобритания с този препарат е довело до смяна на пола у риби. Зеранолът е широко използван като растежен стимулатор в животновъдството, особено при отглеждане на едър рогат добитък. От 2021 г. зеранолът не е разрешен за употреба у нас.

2. Индустриалните нестероидни препарати имат слабо естрогенно действие. Те се използват в редица производства и намират широко приложение в бита и козметиката. Тук се отнасят органохлорни пестициди вкл. ДДТ, което има слаб естрогенен ефект. Независимо че отдавна е забранен за употреба, акумулирането му в околната среда и дългият полуживот на молекулата му го правят рисков фактор за репродуктивното здраве на човека. Бисфенол-А (Бис-А) и алкилфенолите се използват при производството на поликарбонатни пластмаси, слепващи материали за стоматологията, акрилни лепила, фотокопиращи средства, битови детергенти, козметични миелни средства. Независимо че те са 10 000 пъти по-слаби от естрадиола, при провеждане на ин vivo и ин vitro тестове, тези агенти са показали негативен ефект за репродуктивното здраве на човека, поради възможността от кумулативен и комбиниран ефект, усилващ естрогенното им действие.

3. Индустриалните антиандрогени са антагонисти на андрогенния рецептор, блокиращи андрогенното действие, но не е изключено да имат и слаба естрогенна активност. Тук се отнасят ДДЕ (метаболит на ДДТ), флутамид, винклизолон, метоксихлор, диоксин, фталатни

естери. Последните намират широко приложение като пластификатори при производство на пластмаси и са съставки на козметични препарати. Научни данни показват, че фталатните естери са риск за репродуктивното здраве на мъжа, ако се приемат по време на вътреутробното развитие, тъй като предизвикват патологии на тестискуларния дисгенетичен синдром.

4. Естествените фитоестрогени се съдържат в над 300 растения и гъби, и представляват изофлавонови производни с естрогенна активност. Най-богати на фитоестрогени са соята, бобовите и зърнените храни. Естрогенната активност на изофлавоните се илюстрира с т.нар. clover disease при овцете, в резултат на която кастрираните мъжки умират от хипертрофия на булбо-уретралните жлези, вследствие на високите естрогенни нива при липса на андрогени. Значението на фитоестрогените за човека е в противоположна посока и е свързано със здравословната диета на азиатската кухня, която е богата на соя. Налице е зависимост на ниската честота на рака на гърдата у азиатски жени, свързана с по-дълъг менструален цикъл. Данни от научната литература показват, че използването на соевото мляко като заместител на майчиното мляко, крие риск за репродуктивното здраве на мъжа. Измерванията са показали 1000 пъти по-високи нива на изофлавонови в кръвта на деца, хранени със 100% соево мляко в сравнение с азиатски деца, кърмени от майки, консумиращи богата на соя храна. Въпреки благоприятния ефект на соята по отношение риска от карцином на гърдата и простатата, не трябва да се изключва риска от неблагоприятно действие върху репродуктивното развитие и фертилитета при мъжа.

Дългогодишните обширни лабораторни изследвания върху голям брой ендокринни дизруптори са доказали техния потенциално вреден ефект върху репродуктивното здраве. Установено е, че първата половина на бременността е най-критичният период за развитието на мъжката репродуктивна система, когато развитието на тестисите на плода е най-уязвимо на въздействие от ендокринно активни препарати. Редица вещества действат в комбинация, което засилва потенциално вредното им въздействие върху организма. Определени ендокринни дизруптори могат да упражняват повече от един механизъм на действие, т.е. едновременно да имат естрогенно действие и антиандрогенен ефект.

С използване на експериментални модели върху лабораторни гризачи (плъхове и мишки) учените са установили възможните механизми, по които естрогените увреждат репродуктивната система. Прилагането на високи дози естроген преди или непосредствено след раждането упражняват антиандрогенно действие, т.е. понижават продукцията на тестостерон от тестисите и неговото действие, посредством блокиране на андрогенния рецептор в репродуктивните органи. От друга страна, въздействие с антиандрогени по време на бременността води до потискане на тестостероновата синтеза от тестисите на плода, което остава и в израсналите индивиди. Посредством двата естрогенови рецептора, естрогените въздействат директно върху мъжките репродуктивните органи, увреждайки дълготрайно тяхното развитие и клетъчна структура. Що се отнася до експериментално въздействие със слаби индустриални и фитоестрогени, техният негативен ефект върху

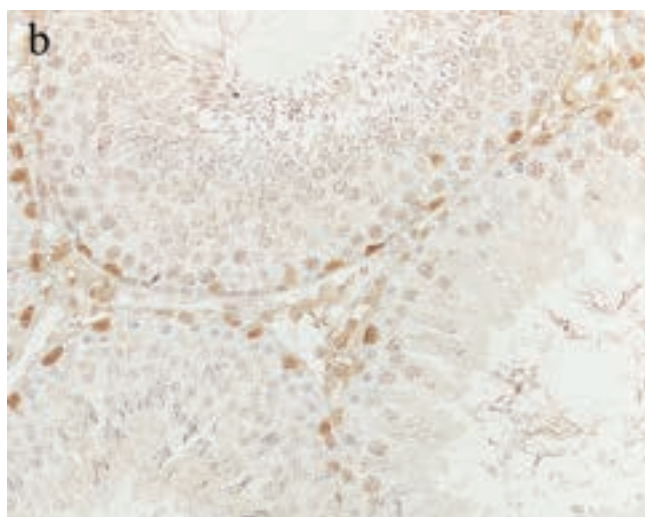
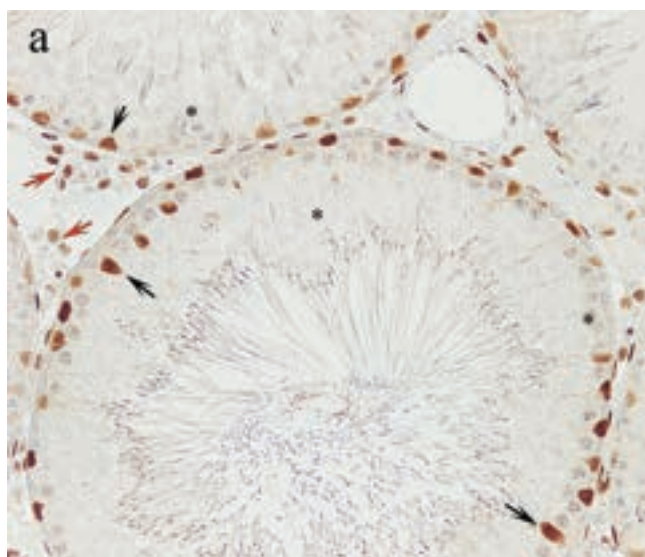
тестисите е временен и краткотраен, а в някои случаи те имат стимулиращо действие върху образуването на половите клетки. Въпреки това такива данни трябва да се интерпретират внимателно, защото става въпрос за намеса в хормоналния баланс, а в реалния живот е възможен комбиниран ефект с други агонисти на естрогеновите рецептори.

До началото на 90-те години на миналия век научният интерес относно въздействието на естрогените върху мъжките индивиди единствено се е свързвал с потенциално вредния им ефект върху репродуктивна система. Скоро след това в литературата се появяват данни, че естествените естрогени, синтезирани в организма, са необходими за осъществяване на нормална мъжка репродуктивна функция, като за това могат да се посочат няколко аргумента. Обширно присъствие има вторият естрогенов рецептор (EP β) в клетките на мъжките репродуктивни органи, като в повечето случаи в тях се намира и андрогенният рецептор. Това е установено при гризачи, примати, включително и при човек. Например, в тестисите AP се открива в соматичните клетки, (Сертолиевы клетки и тестостерон секретиращите Лайдиговы клетки), докато половите клетки нямат AP. Различните генерации полови клетки, както и соматичните клетки носят EP β . Освен това, половите клетки съдържат ензима ароматаза, което означава, че те могат да синтезират естрадиол от тестостерон. Зрелите сперматозоиди също са способни да превръщат тестостерона в естрадиол. При експериментално създадени мишки с унищожен ген за EP α или гена за ароматаза е установено, че мъжките животни са безплодни (инфертилни), т.е. не могат да имат потомство. От друга страна, данни от клиничните

изследвания при хора са показали, че мутации в гена за ER α или ароматаза при мъже води до инфертилитет.

Очертава се една по-нова представа, че в андроген-зависимата мъжка репродуктивна система естрогените изграят съществена роля за нейното развитие и функциониране. Част от ефектите на тестостерона се реализират след локалното му превръщане в естрадиол и това е наложило преосмисляне на класическата представа за ролята на андрогените в по-ново виждане за абсолютна необходимост от естрогени в мъжките индивиди. Според него редица функции и процеси в мъжките индивиди, които традиционно са се приписвали на андрогените, се оказват обект на регулация от естрогени. Натрупани са данни, че някои аспекти от пубертетното развитие на момчетата, които в миналото са се посочвали като пример за андрогенно действие, впоследствие се оказва, че се регулират от естрогени. Например, за бързото израстване на момчетата в пубертета са необходими не високи, но постоянно нарастващи нива на естрадиол, а не на тестостерон.

Това предположение е в съответствие с добре известния ефект на ниските дози естрадиол, прилагани като растежен стимулатор в животновъдството.



Напречен срез от тестис на плъх, маркиран специфично за локализация на андрогенен рецептор (a) и естрогенов рецептор- β (b). Позитивните за AR (оцветени в кафяво) са ядрата на Сертолиевите в семенните каналчета (черни стрелки) и на тестостерон секретиращите Лайдигови клетки (червени стрелки), докато половите клетки са негативни (звездички). Позитивни за ER- β са полови, Сертолиеви и Лайдигови клетки

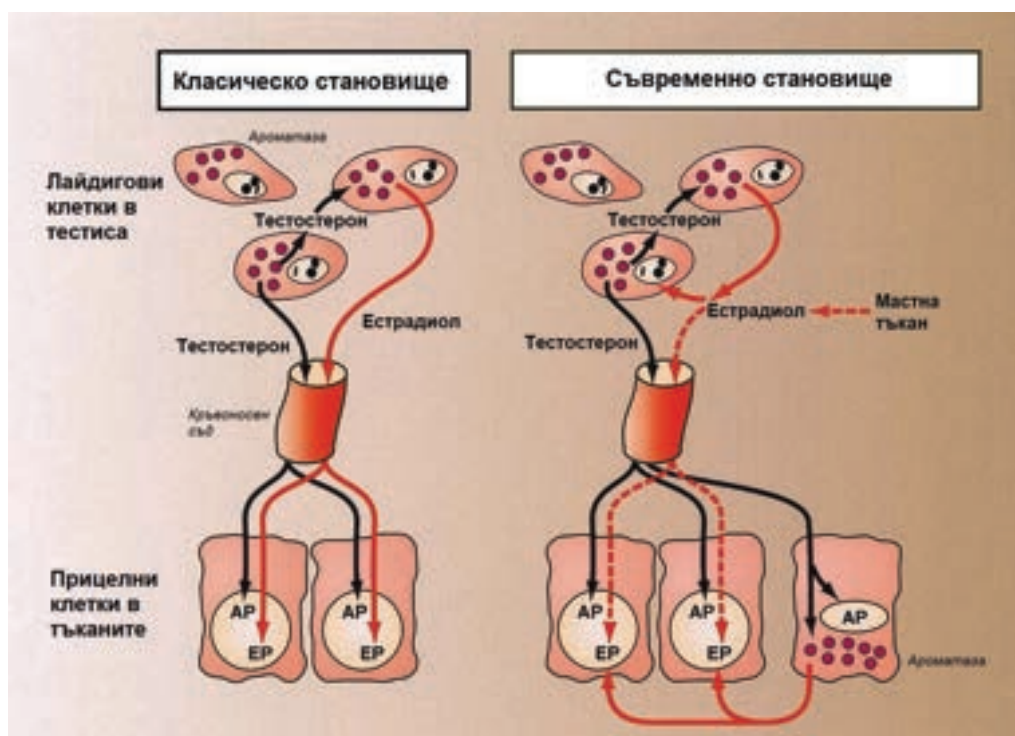
Според класическата представа достигане на високи нива андрогени в пубертета (близки до тези на израсналия мъжки индивид) са необходими за преус-

тановяване нарастването на дългите (тръбестите) кости и вкостяването на техните краища (епифизите). Според съвременното разбиране за тези процеси са отговорни естрогените и то намира подкрепа от данните, че мъже с мутация в гена за ER α или ензима ароматаза, освен че са инфертилни, страдат от остеопения (влошена минерализация на костите и намаляване на тяхната плътност). Те са много високи, поради продължаващо нарастване на дългите кости. В тези случаи се прилага лечение с естрадиол, а не с тестостерон, което да доведе до вкостяване на епифизния хрущял и нарастване на костната плътност.

Естрогените играят роля на вазодилататори в сърдечносъдовата система, т.е. спомагат за отпускане на кръвоносните съдове, въздействайки върху вътрешния им слой (ендотел) и гладката мускулатура. Предполага се, че различната предразположеност към сърдечносъдови заболявания у мъже и жени се дължи на естрогенните нива и съотношението им спрямо андрогенните, чиито тенденции са противоположни в двата пола. Дори в строго разглежданите маскулинизиращи ефекти на тестостерона върху сексуалното поведение и структурата на мозъка, естрогените също играят известна роля. Тя се демонстрира с широко присъствие на естрогеновите рецептори и ензима ароматаза в централната нервна система и хипофизната жлеза. При някои бозайници различни аспекти от сексуалното поведение (чифтосване, копулация) показват изразена зависимост от локално превръщане на тестостерон в естрадиол в мозъка, докато при мъжете тази роля се изпълнява преимуществено от андрогените.

Натрупаните данни в литературата са наложили преосмисляне на класическото виждане за метаболизма и действието на андрогените в мъжкия организъм. Първоначално се е смятало, че Лайдиговите клетки на тестисите синтезират тестостерон и го превръщат в естрадиол. Двата хормона се отделят в кръвта и се доставят до тъканите в тялото, където се свързват с естрогенните рецептори на прицелните клетки. Според по-новата представа Лайдиговите клетки синтезират тестостерон, който се отделя в кръвта и чрез нея се доставя до клетките на тялото. Там, на място, той се превръща в естрадиол от ензима ароматаза и се свързва с естрогенните рецептори на прицелните клетки. Натрупани са голям брой данни за локализация на ензима ароматаза в редица тъкани на организма, като мозък, кости, мускули, сърце, черен и бял гроб, бъбреци, кожа, стомашно-чревен тракт, мастна тъкан и гр. Лайдиговите клетки в тестиса, както и половите клетки, включително зрелите сперматозоиди, също могат да превръщат тестостерона в естрадиол, който упражнява регулаторна функция на място. Разбира се, това не променя факта, че произходът на естрадиола в кръвта е от Лайдиговите клетки и мастната тъкан.

Въз основа на изложените данни могат да се формулират две становища относно ролята на естрогените в противоположни посоки. От една страна, естествено произведените естрогени в организма (ендогенни естрогени) са абсолютно необходими за мъжките индивиди. От друга страна екзогенното приемане на естрогени чрез околна среда или като средства за лечение са потенциален риск за репродуктивното здраве



Схематично представяне на класическото и съвременното виждане за метаболизма на тестостерон в тъканите (адаптирана по Sharpe, 1998)

на мъжа. Очертава се логично предположение, че репродуктивните функции и капацитет на мъжките индивиди изискват балансирано съотношение между андрогени и естрогени, тъй като е налице тясна взаимовръзка между действието на тези хормони. В подкрепа на това виждане са данните за сходни нарушения и дефекти в репродуктивните органи на мъжки животни, когато се прилага въздействие с естрогени или антиандро-

гени. Изследванията на ученията в тази насока имат важно приложно значение при изработване на оценка на риска от приемане на препарати от околната среда с естрогенна и/или антиандрогенна активност за репродуктивното здраве. Данните от тези проучвания могат да предоставят детайлно виждане за последиците от излагането на човека към ендокринни дизруптори, особено по време на бременността на майката. ■