

Н. Ю. Селюкова

ДУ "Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України", м. Харків

ФІТОЕСТРОГЕНИ ТА ЇХ ЗНАЧЕННЯ В ІНДУКЦІЇ ЧОЛОВІЧОЇ ГІПОФЕРТИЛЬНОСТІ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Ключові слова: фітоестрогени, чоловіча репродуктивна система.**Резюме.** Подано огляд наукової літератури щодо рослинних естрогенів, так званих фітоестрогенів, і їх впливу на чоловічу статеву систему. Надана інформація про позитивний та негативний вплив фітоестрогенів на репродуктивну систему самців. Розкриті деякі механізми впливу фітоестрогенів на рівень статевих гормонів.

Оскільки в особин чоловічої та жіночої статі різного віку концентрація естрогенів різниться, є підстава вважати й неоднаковий вплив фітоестрогенів (ФЕ) на організм.

Понад півстоліття тому був виявлений чіткий зв'язок між значним зниженням кількості сперматозоїдів у трав'янистих тварин і птахів та вживанням ними в їжу рослин, багатих ФЕ [7, 36].

Крім естрогенної активності, ФЕ здатні також інгібувати ароматазу, тирозинкінази і топоізомерази, порушуючи, таким чином, контроль за розвитком клітинних циклів, у тому числі й у процесі сперматогенезу [6, 17, 28, 29]. У роботі Nicklas R. B. і співавт. показано, що гінестеїн, будучи інгібітором протеїнкіназ, порушує процеси розділення хромосом у сперматоцитах на стадії мейозу [21].

Поряд із цим є відомості про позитивний вплив ФЕ на сперматозоїди. Зокрема, вказують, що геністеїн у досліджах *in vitro* в мишей стимулює капацитацію, акросомальну реакцію і запліднювальні здібності [42]. Відносно *in vivo* в чоловіків такі дані невідомі.

Виявлено також шкідливу дію ФЕ на механізми контролю нормального розвитку і росту простати [31]. На думку авторів, одним із факторів захворювань простати може бути вживання ФЕ. Діючи в період розвитку тканини залози (критичний період), вони можуть ініціювати зміни клітин простати, які в подальшому будуть "естроген-чутливими" і з більшою готовністю будуть реагувати на вплив естрогенів, ніж на нормальні контролюючі механізми росту простати, що, в остаточному підсумку, буде провокувати розвиток гіперплазії або неоплазії.

Але епідеміологічними дослідженнями показано, що азійське населення, яке споживає ФЕ у великих кількостях, мають меншу захворюваність на рак простати порівняно із західним світом, де споживання сої нижче. Геністеїн і даїдзєїн - соєві ФЕ, які широко вивчаються, є потужними протипухлинними агентами і мають протиракові

властивості. Було показано, що ці сполуки пригнічують ріст ракових клітин за допомогою модуляції генів [1, 27].

Також ФЕ можуть проявляти біологічний ефект, модулюючи активність ферментів, що беруть участь у метаболізмі стероїдних гормонів, у першу чергу тестостерону (Т) [12, 32].

У чоловіків продукти з сої викликали зниження рівня Т і співвідношення його до дегідротестостерону (ДГТ) у бік зниження останнього тоді як рівень естрогену, естрадіолу (Е2) та пролактину (ПРЛ) підвищувався [42, 44].

Останнім часом виникло декілька теорій щодо механізму впливу ФЕ на рівень статевих гормонів. Так, вважають, що ізофлавоноїди можуть змінювати рівень циркуляції Е2 й Т, впливаючи на ГЗСГ (глобулін, що зв'язує статеві гормони) [38]. Відповідно до однієї із теорій, ФЕ можуть інгібувати зв'язування естрогенів або андрогенів з ГЗСГ, збільшуючи таким чином рівень вільно циркулюючих гормонів. Інші дослідники вважають, що ізофлавоноїди можуть збільшувати синтез ГЗСГ, що призводить до зниження рівня вільно циркулюючих гормонів [24]. Результати досліджень, присвячених зв'язуванню ФЕ з ГЗСГ, мають суперечливий характер.

Так, Habito R.S. і співавт. [9] зробили спробу оцінити вплив заміни в раціоні м'ясного протеїну соєвим продуктом тофу на концентрацію в крові Т, ДГТ, андростанедіолу глюкуроніду, Е2, ГЗСГ та індекс вільного андрогену (концентрація загального тестостерону/концентрація ГЗСГ x100). Автори зробили висновок, що заміна м'ясного білка на соєвий протеїн може надавати слабо виражений ефект на біологічно активні статеві гормони, внаслідок чого може підвищуватися ризик розвитку раку простати.

З метою проведення міжвидового порівняння Whitten P. L. і Patisaul H. B. [40] проаналізували дані досліджень щодо біологічних ефектів та ступеня прояву ФЕ на людях і тваринах. Дані *in vivo* показують, що ФЕ надають широкий спектр біо-

логічних ефектів у дозах, порівняно з "нормальною дієтою в людини". Дози, які проявляють активність у людини (0,4-10 мг / кг масі тіла на день), зазвичай нижче від доз, які впливають на тварин (10-100 мг / кг масі тіла на день). На відміну від результатів спостережень на людях, результати експериментальних досліджень досить однозначні і засвідчують про негативний вплив ФЕ на чоловічу репродуктивну систему.

Репродуктивна система дорослих самців має відносно низьку чутливість до токсичної дії ізофлавонів, навіть у дозі 2000 мг/кг на добу [8], що виявляється у відсутності впливу на плодючість [13].

Тварини, які розвиваються, як правило, більш чутливі до впливу хімічних речовин, ніж дорослі особини; розвиток репродуктивної системи не є винятком. Морфогенез тканин і диференціювання органів репродуктивної функції, що відбувається як до, так і після народження, значною мірою залежить від стероїдних гормонів [18, 25, 30]. З цієї причини речовини, що імітують дію статевих гормонів, в тому числі ФЕ, можуть значно вплинути на репродуктивне здоров'я дорослої особини. Крім того, ці наслідки можуть мати довгострокову дію на нащадків чоловічої статі (крипторхізм, гіпоспадія) [42].

Але оскільки геністеїн проходить через плаценту і накопичується в мозку у плода, то він може впливати і на його статеву диференціацію [16]. Для щурів таким критичним періодом розвитку є перинатальний період, отримання в цей час ФЕ веде до змін АГВ (ано-генітальна відстань), яка у тварин цього віку є маркером статевої приналежності. Вплив природних естрогенів у критичні періоди розвитку може змінювати морфологічні і фізіологічні маркери статевої диференціації.

Shibayama T. і співавт. [34] досліджували віддалені ефекти естрогенного впливу геністеїну на репродуктивну систему самців мишей. Автори прийшли до висновку, що деструкція експресії генів зберігається протягом тривалого часу після введення геністеїну, навіть за відсутності явних ознак репродуктивної токсичності, зазвичай використовуваних у токсикологічних експериментах. На думку авторів, неонатальний вплив сполуки зі слабкою естрогенною активністю (геністеїн) вражає чоловічі репродуктивні органи на молекулярному рівні в зрілому віці. В останні роки з'явилися дослідження, що засвідчують про здатність ФЕ впливати на сексдиморфні ділянки мозку, відповідальні за статеву диференціювання мозку [33, 41].

У роботі Cassanova N. [5] проводилося порів-

няльне вивчення впливу на самців щурів у неонатальному періоді "слабких" ксеноестрогенів та їх вплив на сперматогенез у пубертатному періоді, розмір яєчок і плодючість у зрілому віці. Було встановлено, що наявність сої або геністеїну в раціоні призводить до змін сперматогенезу, маси тіла, розмірів сім'яників та рівня ФСГ у самців.

Дуже цікавим є спостереження про модифікування генної експресії в яєчках плодів, які неонатально отримували геністеїн, хоч морфологічних проявів впливу не було [20].

Деякі ФЕ впливають на розвиток мозку і сексуальну поведінку у тварин. Наприклад, вплив резвератролу на щурят чоловічої статі зменшує ядра преоптичної ділянки та знижує статеву поведінку в зрілому віці [11]. Надходження геністеїну в неонатальний період розвитку призводить до порушень сексуальної поведінки в дорослих самців щурів, ефект, ймовірно, опосередковано рецептором β -естрогену [37]. При цьому всі ці дії відбуваються протягом неонатального періоду, але впливають на поведінку дорослого, підкресливши важливість термінів експозиції у визначенні конкретних довгострокових результатів.

Lephart E. D. і співавт. [15] використовували в експериментах на щурах Long Evans у лактаційний період раціони з високим і низьким вмістом даїдзеїну, геністеїну й екволу, виділених із сої. Після досягнення статевої зрілості в щурят (самців) статистично значуще знижувалася маса тіла та простати і значно змінювалася структура сексдиморфних ділянок мозку. У мавп чоловічої статі, які отримували ізофлавоїди сої з молоком матері, знижувався рівень Т [44].

У березні 2008 року в США був опублікований звіт стосовно вивчення репродуктивної токсичності геністеїну на декількох поколіннях щурів Sprague-Dawley [23]. Основні показники, що реєструвалися в кожному поколінні, включали масу тіла, розвиток репродуктивних органів і кількість плодів у посліді при кожному паруванні. Геністеїн мав негативний вплив на самців у всіх випробуваних дозах. Автори зробили висновок, що в даному експерименті недіюча доза вивченого з'єднання не досягнута.

Надлишок ФЕ у ранні критичні періоди розвитку може позначитись на різних складових програми розвитку репродуктивної функції. У залежності від обставин може виявлятися ефект інгібування або посилення експресії різних генів, що призводить до появи репродуктивних аномалій або дисфункцій в чоловічому організмі [4, 26]. Існують дані про порушення синтезу антимюлерового фактора [2], ослаблення статевої поведінки самців, зниження концентрації сперма-

тозоїдів [14], порушення нейроендокринного дозрівання [3].

Тобто експозиція ФЕ у критичні періоди може викликати транзиторні та постійні зміни процесів статевого розвитку та дозрівання особи, які, крім усього, можуть посилюватись змінами функції інших ендокринних залоз, зокрема щитоподібної [19, 10], порушенням балансу нейропептидів у гіпоталамусі [22]. Незважаючи на свідчення про відсутність негативного впливу ФЕ на немовлят, дослідники одногласно стверджують про нестачу валідних даних і вагомих доказів безпечності ФЕ для особин у ранні періоди онтогенезу [35, 39], підтверджуючи необхідність належних експериментальних та клінічних досліджень.

Фемінізація, яка прогресує у тваринному світі в природних умовах, падіння репродуктивної здатності, а також зростання патології системи відтворення у чоловіків за останні 50 років [42], є тривожною тенденцією, певний внесок у це також вносять і ФЕ сої.

Висновок

Існує багато різних чинників, які впливають на репродуктивну систему чоловіків. Можливо, що надлишкове надходження з їжею ізофлавоноїдів може призвести до порушення балансу статевих гормонів у людини і чинити шкідливий вплив на функцію відтворення і розвиток потомства. Незважаючи на численність робіт, присвячених дослідженню впливу ФЕ на репродуктивну систему самців, лише поодинокі дослідження торкаються можливого впливу батька, який отримував ФЕ, на його нащадків, зокрема їх репродуктивну функцію. Крім того, практично невідомі дані про реактивність нащадків батька, які отримували ФЕ, до дії несприятливих чинників.

Література. 1.Adjakly M. Genistein and daidzein: different molecular effects on prostate cancer / M. Adjakly, M. Ngollo, J. Boiteux et al. / *Anticancer Res.* - 2013. - Vol. 33, №1. - P. 39-44. 2.Akbas G. Regulation of HOXA10 expression by phytoestrogens / G. Akbas, X. Fei, H. S. Taylor // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. Vol. 292, № 2. P. 435-442. 3.Bocquet A. Infant formulas and soy protein-based formulas: current data / A. Bocquet, J. Bresson, A. Briend // *Arch. Pediatr.* - 2001. - Vol. 8, № 11. - P. 1226-1233. 4.Britt K. L. Estrogen regulates development of the somatic cell phenotype in the eutherian ovary / K. L. Britt, J. Kerr, L. O'Donnell et al. // *FASEB J.* 2002. Vol. 16, № 11. P. 1389-1397. 5.Cassanova N. Comparative effects of neonatal exposure of male rats to potent and weak (environmental) estrogens on spermatogenesis at puberty and the relationship to adult testis size and fertility: evidence for stimulatory effects of low estrogen levels / N. Cassanova // *Endocrinology.* - 2000. - Vol. 141, № 10. - P. 3898-3907. 6.Constantinou A. Genistein as an inducer of tumor cell differentiation: possible mechanisms of action / A. Constantinou, E. Huberman // *Proc Soc Exp Biol Med.* - 1995. - Vol. 208, № 1. - P. 109-115. 7.Dugoua J. J. Safety and efficacy of black cohosh (*cimicifuga racemosa*) during pregnancy and lactation / J. J. Dugoua // *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology.* - 2006. - Vol. 13, № 3. - P.

257-261. 8.Fagi A. S. Reproductive toxicity assessment of chronic dietary exposure to soy isoflavones in male rats / A. S. Fagi, W. D. Johnson, R. Z. Morrisev [et al.] // *Reprod. Toxicol.* - 2004. - Vol. 18, № 4. - P. 605-611. 9.Habito R. S. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males / R. S. Habito // *British Journal of Nutrition.* - 2000. - Vol. 84, № 4. - P. 557-563. 10.Hampl R. Short-term effect of soy consumption on thyroid hormone levels and correlation with phytoestrogen level in healthy subjects / R. Hampl, D. Ostatnikova, P. Celec et al. // *Endocr Regul.* - 2008. - Vol. 42, № 2-3. - P. 53-61. 11.Henry L. A. Effects of neonatal resveratrol exposure on adult male and female reproductive physiology and behavior / L. A. Henry, D. M. Witt // *Dev Neurosci.* - 2006. - Vol. 28, № 3. - P. 186-195. 12.Keung W. M. Dietary estrogenic isoflavones are potent inhibitors of B-hydroxysteroid dehydrogenase of P testosterone / W. M. Keung // *Biochemical and Biophysical Research Communications.* - 1995. - Vol. 215, № 3. - P. 1137-1144. 13.Kyselova V. Body and organ weight, sperm acrosomal status and reproduction after genistein and diethylstilbestrol treatment of CD1 mice in a multigenerational study / V. Kyselova, Y. Peknicova, M. Boubelik [et al.] // *Theriogenology.* - 2004. - Vol. 61, №7-8 - P. 1307-1325. 14.Lee B. J. Effects of exposure to genistein during pubertal development on the reproductive system of male mice / B. J. Lee, E. Y. Jung, Y. W. Yun et al. // *J. Reprod. Dev.* - 2004. - Vol. 50, № 4. - P. 399-409. 15.Lephart E. D. Dietary soy phytoestrogen effects on brain structure and aromatase in Long-Evans rats / E. D. Lephart, H. Adlercreutz, T. D. Lund // *Neuro Rep.* - 2001. - Vol. 12, № 16. - P. 3451-3455. 16.Levy Y. R. The effect of prenatal exposure to the phytoestrogen genistein on sexual differentiation in rats / Y. R. Levy, K. A. Faber, Z. Avvash [et al.] // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* - 1995. - Vol. 208, №1 - P. 60-66. 17.Lopez-Lazaro M. Cells lacking DNA topoisomerase II beta are resistant to genistein / M. Lopez-Lazaro, E. Willmore, C. A. Austin // *Journal of Natural Products.* - 2007. - № 70. - P. 763-767. 18.Ma L. Endocrine disruptors in female reproductive tract development and carcinogenesis / L. Ma // *Trends Endocrinol Metab.* - 2009. - Vol. 20. - P. 357-363. 19.Milerova J. Actual levels of soy phytoestrogens in children correlate with thyroid laboratory parameters / J. Milerova, J. Cerovska, V. Zamrazil et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* - 2004. - Vol. 44, № 2. - P. 171-174. 20.Naciff Y. M. Gene expression changes induced in the testis by transplacental exposure in high and low doses of 17 (alpha)-ethynyl estradiol, genestein, or bisphenol A / Y. M. Naciff, K. A. Hes, Y. Overmann et al. // *Toxicol. Sci.* - 2005. - Vol. 86, № 2. - P. 396-416. 21.Nicklas R. B. Odd chromosome movement and inaccurate chromosome distribution in mitosis and meiosis after treatment with protein kinase inhibitors / R. B. Nicklas, L. E. Krawitz, S. C. Ward // *J Cell Science.* - 1993. - Vol. 104, № 4. - P. 961-973. 22.Nilsson R. Endocrine modulators in the food chain and environment / R. Nilsson // *Toxicol. Pathol.* - 2000. - Vol. 28, № 3. - P. 20-431. 23.NTP Technical Report on the Multigenerational Reproductive Toxicology Study of Genistein (CAS NO. 446-72-0) in Sprague-Dawley Rats (Feed Study). - March 2008. - NIH Publication № 08-4477. - P. 268. 24.NTP-CERHR Expert Panel Report on the Reproductive and Developmental Toxicity of Genistein. April 2006. 25.Park S. Y. Minireview: transcriptional regulation of gonadal development and differentiation / S. Y. Park, J. L. Jameson // *Endocrinology.* - 2005. - Vol. 146. - P. 1035-1042. 26.Pedilla-Banks E. Neonatal exposure to the phytoestrogen genistein alters mammary gland growth and developmental programming of hormone receptor levels / E. Pedilla-Banks, W. N. Jefferson, R. R. Newbold // *Endocrinology.* 2006. Vol. 147, № 10. P. 4871-4882. 27.Ren J. Isoflavone lupiwightone induces cytotoxic, apoptotic, and antiangiogenic activities in DU-145 prostate cancer cells / J. Ren, Q. Huang, Y. Xu, M. Yang, J. Yang, K. Hu // *Anticancer Drugs.* - 2015. - Vol. 26, № 6. - P. 599-611. 28.Regenbrecht C. R. The molecular basis of genistein induced mitotic arrest and exit of self-renewal in embryonal carcinoma and primary cancer cell lines / C. R. Regenbrecht // *BMC Medical Genomics.* - 2008. - Vol. 1. - P. 49-59. 29.Rice S. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA expression and activity of aromatase in human granulosa-luteal cells / S. Rice, H. D. Mason, S. A. Whitehead // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology.* - 2006. - Vol. 101, № 4-5. - P. 216-225. 30.Sakuma Y. Gonadal steroid action and brain sex differentiation in the rat / Y. Sakuma // *J Neuroendocrinol.* - 2009. - Vol.

21. - P. 410-414. 31.Santti R. Developmental estrogenization and prostatic neoplasia / R. Santti // The Prostate. - 1994. - Vol. 24, № 2. - P. 67-78. 32.Santti R. Phytoestrogens: potential endocrine disruptors in males / R. Santti, S. Mäkelä, L. Strauss et al. // Toxicol Ind Health. - 1998, Vol. 14. - № 1-2. - P. 223-237. 33.Scallet A. C. Increased Volume of the Calbindin D28k-Labeled Sexually Dimorphic Hypothalamus in Genistein and Nonylphenol-Treated Male Rats / A. C. Scallet // Toxicological Sciences. - 2004. - Vol. 82, № 2. - P. 570-576. 34.Shibayama T. Neonatal Exposure to Genistein Reduces Expression of Estrogen Receptor Alpha and Androgen Receptor in Testes of Adult Mice / T. Shibayama // Endocrine Journal. - 2001. - Vol. 48, № 6. - P. 655-663. 35.Song, W. O. Soy isoflavones as safe functional ingredients / W. O. Song, O. K. Chun, I. Hwang [et al.] // J.Med. Food. - 2007. - Vol. 10, № 4. - P. 574-580. 36.Sonnenschein C. An updated review of environmental estrogen and androgen mimics and antagonists / C. Sonnenschein, A. M. Soto // J. Steroid Bioch. Molec. Biol. - 1998. - Vol. 65, № 1-6. - P. 143-150. 37.Sullivan A. W. Neonatal agonism of ERbeta impairs male reproductive behavior and attractiveness / A. W. Sullivan, P. Hamilton, H. B. Patisaul // Horm Behav. - 2011. -Vol. 60. - P. 185-194. 38.UK-Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment ; 2003. 39.Vollmer, G. Endocrine modulation and the fragile balance of homeostasis - an overview / G. Vollmer, S. Starcke, J. Wober et al. // NeuroEndocrinol. Lett. - 2002. - Vol. 23, № 2. - P. 37-42. 40.Whitten P. L. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action / P. L. Whitten, H. B. Patisaul // Environmental Health Perspective. - 2001. - Vol. 109, № 1. - P. 5-20. 41. Whitten P. L. Neurobehavioral actions of coumestrol and related isoflavonoids in rodents / P. L. Whitten, H. B. Patisaul, L. J. Young / Neurotoxicology and Teratology. - 2002. - Vol. 24, № 1. - P. 47-54. 42. Коренева Е. М. Фитоэстрогены. Влияние на репродуктивную систему / Е. М. Коренева, Н. А. Карпенко // Пробл. эндокрин. патології. - 2007. - № 3. - С. 87-95. 43.Кроненберг Г. М. Репродуктивная эндокринология / Г. М. Кроненберг, Ш. Мелмед, К. С. Полонски и др. ; пер. с англ.; под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. - М. : ООО "Рид Элсивер", 2011. - 416 с. 44.Шепельская Н. Р. Фитоэстрогены сои и их антиандрогенное действие (Обзор

литературы) / Н. Р. Шепельская, М. Г. Проданчук // Пробл. харчування - 2010. - № 3 - 4. - С. 26-31.

ФИТОЭСТРОГЕНЫ И ИХ ЗНАЧЕНИЕ В ИНДУКЦИИ МУЖСКОЙ ГИПОФЕРТИЛЬНОСТИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Н. Ю. Селюкова

Резюме. Представлен обзор научной литературы относительно растительных эстрогенов, так называемых фитоэстрогенов, и их влияние на мужскую половую систему. Представлена информация о положительном и отрицательном влиянии фитоэстрогенов на репродуктивную систему самцов. Раскрыты некоторые механизмы влияния фитоэстрогенов на уровень половых гормонов.

Ключевые слова: фитоэстрогены, мужская репродуктивная система.

PHYTOESTROGENS AND THEIR SIGNIFICANCE IN THE INDUCTION OF MALE INFERTILITY (LITERATURE REVIEW)

N. Yu. Seliukova

Abstract. The review of scientific literature on plant estrogens called phytoestrogens and their impact on the male reproductive system is given in the article. Information concerning about the positive and negative effects of phytoestrogens on the reproductive system of males is presented. Some mechanisms of phytoestrogens' influence on the level of sex hormones are revealed.

Key words: phytoestrogens, male reproductive system.

SI "V. Danilevsky Institute for endocrine pathology problems of the NAMS of Ukraine", Kharkov

Clin. and experim. pathol. -2016.-Vol.15,№2(56).ч.1.-P.235-238.

Надійшла до редакції 10.04.2016

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Н. Ю. Селюкова, 2016