مجله‌ی غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی
دوره‌ی هجدهم، شماره‌ی ۶، صفحه‌های ۴۶۹ ـ ۴۵۵ (بهمن ـ اسفند ۱۳۹۵)

مقاله‌ی مروری

مروری بر اثرات ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی بر مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-غدد جنسی و سلامتی تولیدمثلی

دکتر رحمت اله پرندین[۱]، دکتر مرتضی بهنام رسولی[۲]

۱) گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه پیام نور، تهران، ایران، ۲) گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران، **نشانی مکاتبه‌ی نویسنده‌ی مسئول:** تهران، مینی‌ستی، بلوار ارتش، خیابان نخل، دانشگاه پیام نور، دانشکده علوم، گروه زیست‌شناسی، صندوق پستی ۳۶۹۷-۱۹۳۹۵، دکتر رحمت‌اله پرندین؛ e-mail: rparandin@gmail.com

چکیده

مقدمه: مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد (HPG) عملکرد تولیدمثلی را کنترل می‌کند. هیپوتالاموس، هورمون آزادکننده گنادوتروپین (GnRH) را آزاد می‌کند که بر هیپوفیز پیشین به منظور تحریک ترشح گنادوتروپ‌ها تاثیر می‌گذارد. هورمون‌های گنادوتروپیک نیز بر غدد جنسی با تحریک بلوغ جنسی، گامت زایی و تولید هورمون‌های جنسی اثر می‌گذارند. نورون‌های GnRH اجزای کلیدی مسیر HPG هستند، هر چند که برخی نوروترانسمیترها و نوروپپتیدها از قبیل گلوتامات، گابا (گاما ـ آمینو بوتیریک اسید)، گالانین، دوپامین و کیس پپتین نیز در تنظیم ترشح GnRH دخالت می‌کنند. نورون‌های GnRH، هیپوفیز، غدد جنسی و برخی جمعیت‌های نورونی مثل نورون‌های کیس پپتین به شدت نسبت به تغییرات سطوح هورمون‌های جنسی و ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی (EDCs) حساسیت دارند. چند نوع EDCs، از جمله برخی حشره‌کش‌ها، بیسفنول آ، فتالات‌ها، تاموکسیفن، فیتواستروژن‌ها و مایکواستروژن‌ها شناسایی شده‌اند که قادر به تداخل با عملکرد دستگاه تولیدمثلی بوده و منجر به اختلال اندوکرینی می‌شوند. تکوین و عملکرد دستگاه تولیدمثلی ممکن است به اثرات این قبیل EDCs حساس باشد. تاکنون بزرگ‌ترین نگرانی‌ها در ارتباط با اثرات EDCs در ارتباط با اثرات زیان آور آن‌ها بر سلامتی تولیدمثلی بوده است. شرایط آزمایشگاهی و مطالعه‌های اپیدمیولوژی نشان داده‌اند که EDCs می‌توانند اثرات تعیین‌کننده‌ای را، به ویژه در دوره‌های بحرانی هورمونی از قبیل دوره‌های جنینی و نوزادی بر دستگاه تولیدمثلی داشته باشند. این مطالعه برخی شواهد را فراهم می‌آورد که EDCs قادر به ایجاد اختلال در مسیر HPG و عملکرد تولیدمثلی هستند.

واژگان کلیدی: مسیر هیپوتالاموس-هیپوفیز-گناد، ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی، سلامتی تولیدمثلی

دریافت مقاله: ۹۵/۸/۸ـ دریافت اصلاحیه: ۹۵/۱۰/۱۱ ـ پذیرش مقاله: ۹۵/۱۰/۲۰

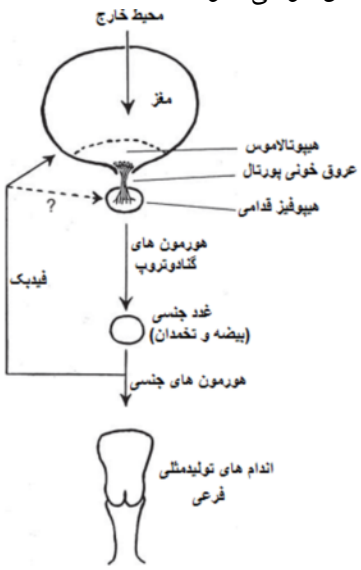
محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غددجنسی

محور هیپوتالاموس- هیپوفیز- غدد جنسی[i] (HPG)، نقشی حیاتی در عملکرد دستگاه تولیدمثل ایفا می‌کند. در پستانداران، توانایی باروری به کارآیی دقیق حلقه‌ی بازخوردی[ii] یک مجموعه‌ی سلسله مراتبی[iii] مراتبی[iii] شامل هیپوتالاموس، هیپوفیز و غدد جنسی جنسی وابسته است.[۱-۳] وجود محور HPG برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۳۰ توسط مور[iv] و پریس[v] پیشنهاد شد. آن‌ها این ایده را مطرح کردند که هورمون‌های تولید شده از بیضه‌ها و تخمدان‌ها با بازخورد بر هیپوفیز موجب کاهش تولید گنادوتروپین‌ها می‌شوند.[۴،۵] کمی پس از آن، هول وگ[vi] و جانکمن[vii] عنوان کردند که ارتباط به هم وابسته‌ای بین غدد جنسی، دستگاه اعصاب مرکزی[viii] (CNS) و هیپوفیز وجود دارد.[۶،۷] سپس هریس[ix] در سال ۱۹۳۷ نشان داد که تحریک الکتریکی هیپوتالاموس منجر به القای تخمک‌گذاری در

i- Hypothalamic-Pituitary-Gonadal (HPG)
ii- Feedback loop
iii- Hierarchical System
iv- Moore
v- Price
vi- Hohlweg
vii- Junkmann
viii- Central Nervous System (CNS)
ix- Harris

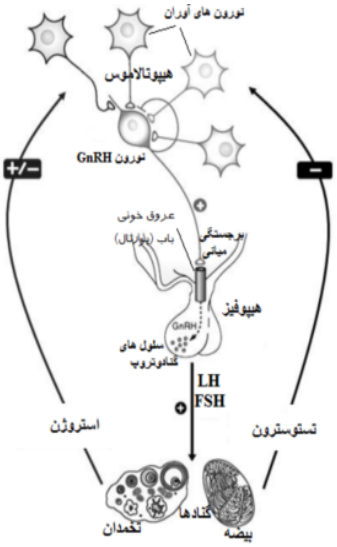
[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

خرگوش‌ها می‌شود. وی بیان کرد که هیپوتالاموس مرکز کنترل‌کننده‌ی اصلی مسیر HPG در CNS است، و به دنبال آن، اجزای محور HPG شناسایی گردید.[۸] همین‌طور، هریس در سال ۱۹۵۵ مدلی (شکل ۱) را در ارتباط با شرایط کنترل نوروآندوکرینی مسیر HPG ارائه کرد که بر اساس آن محیط خارجی بر هیپوتالاموس و در نهایت بر عملکرد دستگاه تولیدمثل اثر می‌گذارد.[۲]



شکل ۱- مدل پیشنهادی توسط هریس در سال ۱۹۵۵ برای توضیح روابط بین محیط خارجی و اندام‌های تولیدمثلی. هریس برای اولین بار معتقد بود که محیط خارجی از راه تاثیر بر مغز (هیپوتالاموس) می‌تواند بر محور HPG و در نهایت بر عملکرد تولیدمثلی، اثرات تعیین‌کننده‌ای داشته باشد.[۲]

نخستین مرتبه در مسیر HPG، نورون‌هایی در هیپوتالاموس هستند که موجب ساخت و ترشح دکاپپتیدی به نام هورمون آزادکننده گنادوتروپین[i] (GnRH) می‌شوند.[۲] نورون‌های GnRH، استطاله‌های عصبی[ii] خود را به برجستگی میانی[iii] (ME) می‌فرستند. در برجستگی میانی، GnRH به عروق خونی باب[iv] هیپوفیز تراوش می‌شود و در آنجا از راه جریان خون به هیپوفیز قدامی منتقل می‌شود (شکل ۲). در بخش قدامی هیپوفیز (شکل ۲)، GnRH بر سلول‌های گنادوتروپ، به منظور تحریک ترشح هورمون‌های گنادوتروپین یعنی LH[v] و FSH[vi] اثر می‌گذارد.[۹-۱۱] وجود گنادوتروپین‌ها برای ورود به دوره بلوغ جنسی و به دنبال آن تولید سلول‌های جنسی[vii] یعنی اسپرم زایی[viii] در نرها و تخمک‌زایی[ix] در ماده‌ها ضروری است.[۱۲] علاوه بر این، گنادوتروپین‌ها ساخت و ترشح هورمون‌های استروئیدی جنسی یعنی تستوسترون در نرها و استروژن و پروژسترون در ماده‌ها را نیز تحریک می‌کنند.[۱۳،۱۴] هورمون‌های جنسی نیز از راه حلقه‌های بازخورد هورمونی و تاثیر بر هیپوتالاموس و هیپوفیز، با تعدیل ترشح GnRH و گنادوتروپ‌ها، در تنظیم پویای مسیر HPG در طی چرخه‌ی استروس (عادت ماهیانه در انسان) شرکت می‌کنند (شکل ۲).[۱۲-۱۵]



شکل ۲- مسیر پیوتالاموس-هیپوفیز- غدد جنسی (HPG). پپتید GnRH بر روی سلول‌های گنادوتروپیک هیپوفیز قدامی به منظور تحریک ترشح گنادوتروپین‌ها (LH و FSH) تاثیر می‌گذارد. گنادوتروپین‌ها از راه جریان خون به غدد جنسی رسیده و در آنجا با تحریک گیرنده‌های اختصاصی خود در تخمدان موجب تحریک ساخت و ترشح هورمون‌های جنسی، یعنی استروژن‌ها و پروژسترون در جنس ماده و تستوسترون در جنس نر، می‌شوند. در ماده‌ها، استرادیول در سطح هیپوتالاموس هر دو اثر فیدبک منفی و فیدبک مثبت را در جهت تنظیم ترشح GnRH به کار می‌برد. در نرها، تستوسترون مترشحه از بیضه‌ها به طور منفی، محور تولیدمثلی را در سطح هیپوتالاموس تنظیم می‌کند. فیدبک‌های هورمونی همین‌طور در سطح هیپوفیز نیز عمل می‌کنند. نورون‌های آوران مختلفی نیز در هدایت سیگنال‌های استروئیدی و سایر اطلاعات محیطی و مرکزی به نورون‌های GnRH شرکت می‌کنند.[۱۵]

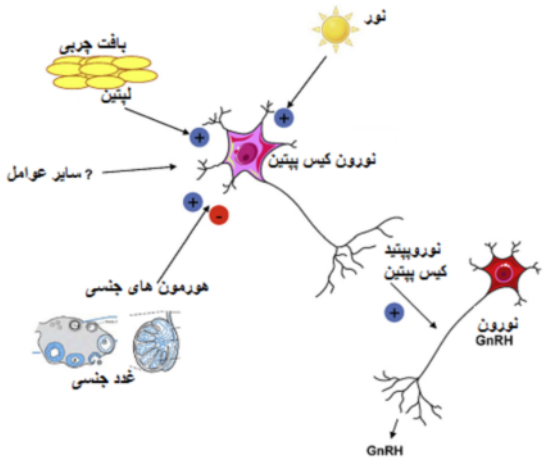
تاکنون علاوه برهورمون‌های جنسی، ترکیبات دیگری از جمله میانجی‌های عصبی[x]، نـــــوروپپتیدها، سیگنال‌های

i- Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH)
ii- Projections
iii- Mediane Eminence (ME)
iv- Hypophyseal Portal System
v- Luteinizing Hormone (LH)
vi- Follicle Stimulating Hormone (FSH)

vii- Gametogenesis
viii- Spermatogenesis
ix- Oogenesis
x- *Neurotransmitters*

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

متابولیکی و محیطی شناسایی شده‌اند که قادر به تغییر در عملکرد مسیر HPG هستند.[۱۶-۲۳](شکل ۲) یکی از مهم‌ترین شبکه‌های نورونی که در اوایل قرن حاضر شناسایی شده و نقش کلیدی آن در تنظیم ترشح GnRH، عملکرد مسیرHPG و فعالیت تولیدمثلی نشان داده شده است، سیستم کیس پپتین است. پیشرفت‌های اخیر طی یک دهه‌ی گذشته، در درک ما از مکانیسم‌های عصبی کنترل ترشح GnRH، ناشی از کشف نوروپپتید کیس پپتین و نقش حیاتی و فیزیولوژیکی آن در تولیدمثل است. شبکه‌ی نورونی کیس پپتین با یکی سازی سیگنال‌های محیطی و مرکزی، از جمله سیگنال‌های دوره‌ی نوری[i]، سیگنال هورمون لپتین[ii] مترشحه از بافت چربی، سیگنال هورمون‌های جنسی و سایر عوامل، به روشنی به عنوان یک تنظیم کننده بالادستی و کلیدی برای فعال کردن و تراوشات نورون‌های GnRH شناسائی شده است (شکل۳). یکی از شواهد اصلی برای این نقش کیس پپتین در مسیر HPG، درجه‌ی بالای هم بیانی سلول‌های کیس پپتین با گیرنده‌های استروئیدی به ویژه برای گیرنده‌های استرادیول، پروژسترون و تستوستـــرون است.[۱۵،۲۳-۲۵]



شکل ۳- نقش سیستم کیس پپتین در یکسان‌سازی سیگنال‌های محیطی و مرکزی در محور تولیدمثلی. کیس پپتین عضو کلیدی محور تولیدمثلی است، به طوری که تعدادی از سیگنال‌های استروئیدهای جنسی، سیگنال‌های متابولیکی و محیطی با اثر بر سیستم کیس پپتین، بر نورون‌های GnRH و مسیر تولیدمثلی تاثیر می‌گذارند.[۱۵]

ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی و سلامتی تولیدمثلی

ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی[iii] (EDCs)، گروهی وسیع و نامتجانس از ترکیبات طبیعی یا ساخت بشر را تشکیل می‌دهند، که به دلیل شباهت مولکولی با هورمون‌های درون زاد، توانایی تقلید یا مداخله در فعالیت‌های بیولوژیکی و اندوکرینی هورمون‌های درون زاد را دارا هستند. در طی دو دهه‌ی گذشته، توجه ویژه‌ای به اثرات بالقوه زیان‌آور تعدادی از ترکیبات مداخله‌گر بر انسان‌ها، جانوران و جوندگان آزمایشگاهی شده است.[۲۶،۲۷] این ترکیبات با فعالیت‌های استـــروژنی، آندروژنی، آنتی استـــروژنی یا آنتی‌آندروژنی، به وفور در برخی از مصنوعات ساخت بشر، از جمله محصولات پلاستیکی، محصولات آرایشی و بهداشتی، بطری‌های نوشیدنی، ظروف یک بار مصرف، تجهیزات دندانپزشکی و همین‌طور در ترکیبات گیاهی مانند فیتواستروژن‌ها یافت می‌شوند.[۲۶-۳۰]

تاکنون بزرگ‌ترین نگرانی‌ها راجع به اثرات نامطلوب EDCs بر سلامتی تولیدمثلی متمرکز شده است. مطالعه‌های اپیدمیولوژی و آزمایشگاهی مختلف، بدتر شدن تعدادی از پارامترهای تولیدمثلی، از جمله کاهش تعداد اسپرم در نرها و اختلال یا کاهش در تشکیل فولیکول‌های تخمدان تا افزایش شیوع سرطان غدد جنســـی (تخمدان و بیضه‌ها)، ناهنجاری‌های جنسیتی و ناباروری را در گونه‌های مختلف، به ویژه انسان، گزارش کرده‌اند که بسیاری از این وقایع احتمالا به دلیل افزایش مواجهه با EDCs هستند.[۲۶-۲۹، ۳۱] اندام‌ها و بافت‌های بدن، به ویژه اندام‌های تولیدمثلی در حال تکوین نسبت به بالغ‌ها بسیار بیشتر در معرض خطر مواجهه با ترکیبات شیمیایی هستند. از آنجایی که تکوین طبیعی اجزای مسیر HPG ، وابسته به وجود محیطی با حداقل هورمون‌های استروئیدی است و به این دلیل، حضور نابه هنگام ترکیبات مداخله‌گر شبه استروئیدی در این محیط‌ها می‌توانند اثرات سویی را بر سلامتی تولیدمثلی بر جای بگذارند.[۲۶،۳۱،۳۲] اخیرا شواهد آزمایشگاهی تاکید کرده‌اند که برخی اختلالات تحت تاثیر مداخله‌گرهای اندوکرینی، از جمله تغییرات در سن شروع بلوغ، اختلالات تولیدمثلی و برخی اشکال ناباروری در انسان‌ها و سایر گونه‌ها ممکن است نه تنها ناشی از نقائص اولیه در غدد جنسی و یا اندام‌های جنسی باشند، بلکه ممکن است ناشی از نقص در تکوین یا عملکرد سیستم‌های نوروآندوکرینی باشند.[۲۶،۳۳،۳۴]

مهم‌ترین ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی موثر بر دستگاه تولیدمثل

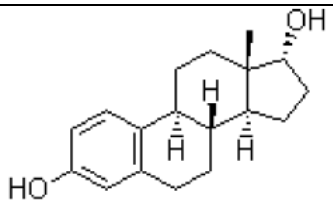
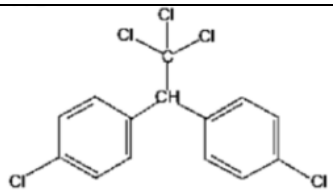
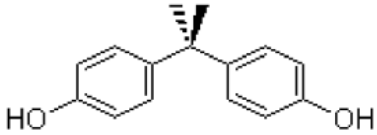
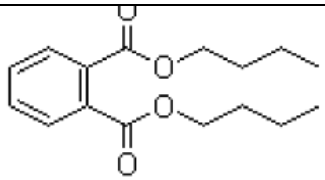
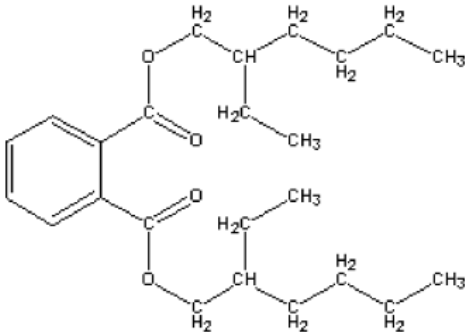
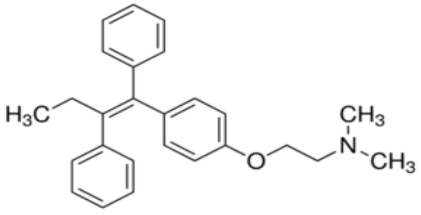
تاکنون ترکیبات متعددی با داشتن فعالیت مختل‌کنندگی مسیر HPG و عملکرد تولیدمثلی شناسایی شده‌اند. این ترکیبات معمولا در دو دسته ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی

i- Photoperiod
ii- Leptin
iii-Endocrine Disrupting Compounds (EDCs)

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

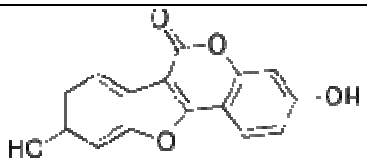
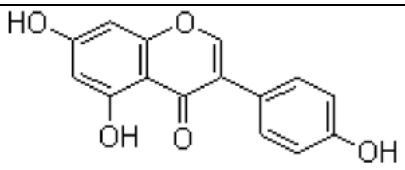
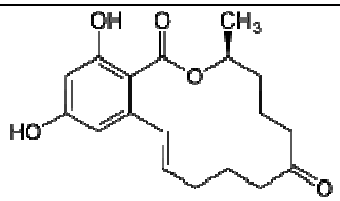
ساخت بشر و ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی طبیعی قرار می‌گیرند. ترکیبات ساخت بشر شامل برخی حشره‌کش‌ها، بیس‌فنول آ، فتالات‌ها و داروهای شیمیایی مثل تاموکسیفن و ترکیبات طبیعی شامل فیتواستروژن‌ها و استروژن‌های قارچی هستند (جدول ۱).

جدول۱- ساختار شیمیایی برخی از مهم‌ترین ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی

نام ترکیب	ساختار شیمیایی	توصیف
استرادیول		هورمون استروژن درون‌زاد
DDT		حشره‌کش
بیس فنول آ (BPA)		ترکیب شیمیایی در پلاستیک‌سازی
DBP		فتالات‌ها
DEHP		فتالات‌ها
تاموکسیفن		داروی شیمیایی

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

ادامه جدول ۱

کامسترول		فیتواستروژن
جنیستین		فیتواستروژن
زیرالنون		مایکو استروژن (استروژن قارچی)

DDT: Dichloro diphenyl trichloroethane, BPA: Bisphenol A, DBP: Dibutyl phthalate, DEHP: diethylhexyl phthalate.

حشره‌کش DDT

کشف این موضوع که ترکیبات شیمیایی قادر به تداخل با سیستم‌های اندوکرین در برخی گونه‌های جانوری غیر از هدف اولیه هستند، اولین بار توسط بیولوژیست‌های حیات وحش ارائه شد. این محققان با توجه به مشاهده‌ی کاهش سریع جمعیت و تغییرات غیرطبیعی در فیزیولوژی و رفتار تولیدمثلی برخی جانوران این موضوع را منتشر کردند. برای مثال در اوایل دهه ۱۹۳۰، چارلز برولی[i] طبیعت شناس معروف آمریکایی، بروز رفتار معاشقه‌ی غیرطبیعی، کاهش رفتار آشیانه‌سازی و کاهش میزان زاد و ولد در میان برخی گونه‌های پرندگان به ویژه در عقاب های طاس[ii] را در بیشتر ایالات آمریکا و کانادا گزارش کرد. مشاهدات وی در نهایت منجر به این شد که وی این فرضیه را مطرح کند که مصرف ماهی‌های آلوده به حشره کش DDT[iii] منجر به عقیم‌سازی این پرندگان شده است. مطالعه‌های بعدی نشان داد که DDT (جدول ۱) و متابولیت‌های آن اگرچه باعث عقیمی نمی‌شوند (شمارش اسپرم در پرندگان طبیعی بود)، جنین‌های نر را زنانه، پوسته تخم را سست کرده و با غیر طبیعی کردن رفتار تولیدمثلی، در نهایت منجر به کاهش جمعیت پرندگان می‌شوند.[۳۵] با وجود مشاهده‌ی اثرات ظرفیت DDT و متابولیت‌های آن در مطالعه‌های حیوانی، موضوع تهدید سلامت تولیدمثلی انسان توسط DDT هنوز به طور وسیعی در بین محققان مورد اختلاف است، به ویژه هنگامی که انسان در مواجهه با سطوح پایینی از DDT قرار می‌گیرد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که در مقادیر بالاتر، DDT به طور بالقوه اثرات نوروتوکسین دارد، اما مطالعات متعددی در حیوانات آزمایشگاهی و ارزیابی‌های برون تنی[iv] نشان داده‌اند که DDT با مقادیر کم می‌تواند به عنوان مداخله‌گر اندوکرین عمل کند. با آن که کاربرد DDT در ایالات مختلف آمریکا و بسیاری از کشورها ممنوع شده است، ولی هنوز در بسیاری از مناطق جهان، به ویژه مناطقی که آلوده به مالاریا هستند، مورد استفاده قرار می‌گیرد.[۳۶] شواهد موجود در مناطقی که DDT هنوز کاربرد دارد، مثل مناطق مالاریاخیز، نشان می‌دهد که مواجهه با DDT ممکن است با بروز بیماری‌های دیگری از جمله تولد زودرس، سقط جنین، کاهش کیفیت منی، اختلالات در قاعدگی و شیردهی مرتبط باشد. اما عوامل دیگری، از قبیل دسترسی غیرقابل اعتماد به آب شرب تمیز، تغذیه‌ی نامناسب و نحوه‌ی مراقبت از کودکان نیز در این نواحی ممکن است در این مورد دخیل باشند.[۳۵-۳۷] همین‌طور برخی مطالعه‌های اپیدمیولوژی اخیر ارتباط بین DDT و افزایش شیوع سرطان پستان را گزارش کرده‌اند.[۳۶-۳۹] متاسفانه این مطالعه‌های اپیدمیولوژی در ارتباط با پتانسیل مواجهه با DDT و خطر بروز سرطان پستان،

i- Charles Broley
ii- Bald Eagles
iii- Dichloro Diphenyl Trichloroethane
iv- In vitro

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

متدولوژی ضعیفی دارند که یافته ها را برای تفسیر با مشکل مواجهه می‌کند. در مجموع می‌توان گفت، این موضوع که آیا DDT قادر به تهدید سلامت تولیدمثلی انسان و اختلال بافت‌های حساس به هورمون مثل پستان است یا خیر، یک موضوع پژوهشی و یک موضوع مورد بحث در بررسی‌های آینده است.

بیسفنول آ (BPA)

این ماده یکی از ترکیبات شیمیایی است که سالانه به مقدار زیادی تولید می‌شود و به عنوان یک مونومر اصلی در تولید پلاستیک‌ها و بطری‌های پلی‌کربنات جهت نگهداری نوشیدنی‌ها و شیر کودکان و همین‌طور به عنوان اپوکسی رزین جهت پوشش درونی قوطی‌های کنسرو مواد غذایی مورد استفاده قرار می‌گیرد. همین‌طور، BPA در سیلانت‌های وابسته به دندانپزشکی، و در بسیاری از محصولات PVC و در محصولات هالوژنه‌ی موجود در کپسول‌های آتش‌نشانی نیز مورد استفاده قرار می‌گیرند. انسان در سراسر جهان در مواجهه مصرف BPA است، طوری که وجود آن در نمونه‌های ادرار ۹۵ درصد آمریکایی‌ها شناسایی شده است. به علاوه، BPA در خون زنان باردار، در مایع آمنیوتیک و حتی در خون حاصل از بندناف نوزاد در زمان تولد نیز مشاهده شده است. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مواجهه‌ی حیوانات آزمایشگاهی با BPA در دوره‌های مختلف زندگی، اثرات سویی بر عملکرد دستگاه تولیدمثل دارد. بسیاری از این مطالعات نشان داده‌اند که BPA (جدول ۱) به دلیل داشتن فعالیت استروژنی، برخی مکانیسم‌های مولکولی وابسته به گیرنده‌های استروژنی را فعال می‌کند. با آن که تمایل اتصالی مولکول‌های BPA تقریبا ۱۰۰۰۰ برابر کمتر از مولکول استرادیول است، اما مولکول‌های BPA قادر به فعال کردن هر دو نوع گیرنده‌های استروژنی آلفا و بتا و دارای هر دو نوع فعالیت آگونیستی و آنتاگونیستی بر این گیرنده‌ها هستند؛ و بنابراین BPA می‌تواند در فعالیت هورمون استروژن درون‌زاد مداخله کند.[۴۰-۴۳]

در جوندگان جنس نر، مواجهه‌ی BPA در دوره‌های مختلف زندگی با کاهش سطوح تستوسترون، کاهش اندازه و وزن اندام‌های تولیدمثلی پروستات، اپیدیدیم، بیضه، و سمینال وزیکول، تغییر در کمیت‌های منی ازجمله کاهش تعداد اسپرم، کاهش تحرک اسپرم و افزایش تعداد اسپرم‌های غیر طبیعی همراه بوده است.[۴۶-۴۴] همین‌طور برخی مطالعات اپیدمیولوژیکی، نشان‌دهنده‌ی رابطه‌ی بین BPA و کاهش کیفیت اسپرم انسان هستند. برخی مطالعات، وجود BPA در خون و کاهش تعداد اسپرم، کاهش غلظت تستوسترون و افزایش آسیب به DNA اسپرم در مردان را گزارش کرده‌اند.[۵۰-۴۶]

در جوندگان جنس ماده نیز مواجهه‌ی BPA منجر به بلوغ زودرس، کاهش وزن و تغییر در مرفولوژی اندام‌های جنسی، افزایش کیست تخمدانی، تکوین غیر طبیعی غدد پستانی، آنوپلوییدی در اووسیت‌های در حال تشکیل و در نهایت با کاهش تولیدمثل یا شیوع ناباروری همراه بوده است.[۳۵،۴۲،۴۳،۵۱] مطالعات نشان داده‌اند که BPA در سطح مغز تمایز جنسیتی هیپوتالاموس را تغییر داد و قادر به کاهش کیس پپتین، کاهش بیان و سیگنالینگ GnRH، کاهش بیان گیرنده‌های استروژن در هیپوتالاموس و کاهش تراوش LH از هیپوفیز است.[۳۳،۳۵،۵۱،۵۲] به طور کلی از شواهد موجود می‌توان نتیجه‌گیری کرد که استفاده از BPA به دلیل اثرات سویی که بر سطوح مختلف مسیر HPG و بافت‌های حساس به استروژن دارد و با توجه به حضور گسترده‌ی BPA در ترکیبات روزمره‌ی مورد استفاده بشر، استفاده از آن به ویژه برای گروه‌های در خطر از جمله زنان باردار، نوزادان و کودکان باید محدود شود.

فتالات‌ها

فتالات‌ها جزء فراوانترین محصول ساخت بشر موجود در طبیعت هستند. این ترکیبات معمولا برای افزایش انعطاف‌پذیری در محصولات پلاستیکی به کار می‌روند و بیشتر در صنایع پلاستیک‌سازی، حشره‌کش‌ها، محصولات آرایشی و بهداشتی، جوهرهای تزئینی و روغن‌های روان‌کننده استفاده می‌شوند.[۵۳-۵۵] انواع متعددی از فتالات‌ها وجود دارند که دو نوع از آن‌ها دارای بیشترین اثرات سوء بر سیستم تناسلی جنس نر هستند، که این دو شامل دی بوتیل فتالات (DBP) و دی اتیل هگزیل فتالات (DEHP) هستند. DBP (جدول۱) در بسیاری از محصولات آرایشی و بهداشتی از قبیل لوسیون‌ها، لاک ناخن و عطر و DEHP (جدول ۱) عمدتا در پلاستیک‌سازی‌ها جهت ساخت محصولات انعطاف‌پذیر از قبیلvinyl، تجهیزات پلاستیکی پزشکی و اسباب بازی‌ها به کار می‌روند.[۵۶،۵۷] اثرات سوء فتالات‌ها بر عملکرد تولیدمثلی، بیشتر در جنس نر نشان داده شده است، طوری که برخی مطالعه‌های توجه فراوانی را به

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

پتانسیل دخالت فتالات‌ها در ایجاد سندرم اختلالات بیضه[i] (TDS) نشان داده‌اند.[۳۵] مجموعه‌ای از مطالعه‌های انجام شده در اواخر دهه‌ی ۱۹۹۰ در رت‌ها برای اولین مرتبه نشان داد که فتالات‌ها می‌توانند با توانایی تستوسترون در نرینه‌سازی سیستم تولیدمثل مقابله کنند. همین‌طور مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مواجهه جنین با فتالات‌ها در هنگام تشکیل اندام‌های جنسی منجر به برخی ناهنجاری‌های جنسی از جمله hypospadias، cryptorchidism و بیضه‌های همورراژیک[ii] می‌شود.[۵۸،۵۹] همین‌طور رت‌های نر تازه متولد شده که با DBP تیمار شده بودند، کاهش در اندازه‌ی بیضه و کاهش تولید اسپرم را نشان دادند. به علاوه، در غلظت‌های بالا، برخی فتالات‌ها به عنوان سموم جنینی عمل می‌کنند. به طور ویژه، کودکان نسبت به بالغین بیشتر در معرض فتالات‌ها هستند؛ بنابراین ممکن است که مواجهه نوزادی با فتالات‌ها منجر به TDS شود. اکنون مشخص شده که مواجهه با فتالات‌ها در طی دوران حاملگی انسان، مرتبط با فاصله‌ی آنوژنیتال کمتر (مادینه‌سازی) در پسران است.[۳۵،۶۰] همین‌طور شواهد اپیدمیولوژی، ارتباط بین سطوح فتالات ادراری با شمارش تعداد کمتر اسپرم، افزایش اسپرم غیرطبیعی و آسیب به DNA اسپرم در مردان را نشان داده‌اند.[۶۲-۶۰، ۳۵] شواهد نشان داده‌اند که فتالات‌ها بر گیرنده‌ی آندروژن اثر آنتاگونیزه‌کنندگی ندارند، اما منجر به تداخل با تولید آندروژن در بیضه جنین می‌شوند.[۳۵] گزارش‌ها نشان داده‌اند که مکانیسم اولیه‌ی مربوط به اختلال اندوکرینی فتالات‌ها، خاصیت آنتی آندروژنی آن‌ها است، اما برخی فتالات‌ها از جمله DBP دارای خاصیت استروژنی نیز هستند که ممکن است منجر به اختلال سیستم تولیدمثلی در ماده‌ها شود.[۶۵-۶۳] برخی مطالعه‌های اپیدمیولوژی در سال‌های گذشته، ارتباط بین افزایش سطوح سرمی فتالات‌ها (DBP و DEHP) و شیوع بلوغ زودرس و اختلالات تولیدمثلی در دختران را گزارش کرده‌اند.[۶۸-۶۶] همین‌طور یک گزارش نشان می‌دهد که دختران با بلوغ زودرس نسبت به دختران با شرایط بلوغ طبیعی به طور معنی‌داری دارای سطوح بالاتری از DBP بوده و دارای رحم و تخمدان با حجم کمتری هستند.[۶۹] حضور فتالات‌ها به وفور در محیط های آبی، از جمله در رودخانه‌ها، فاضلاب‌ها، آب‌های آشامیدنی، دریاها، رسوبات و حتی در بدن ماهی‌ها گزارش شده است.[۶۰] برخی مطالعه‌های اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که نوزادان و کودکان تحت مراقبت تجهیزات بیمارستانی و وسایل پزشکی ساخته شده از فتالات‌ها دارای سطوح سرمی بالاتری از فتالات‌ها هستند.[۳۵] بنابراین نتایج مطالعه‌های انجام شده نشان می‌دهند که فتالات‌ها به ویژه در سطح غدد جنسی جنس نر قادر به اختلال اندوکرینی و اثرات زیان‌آور تولیدمثلی در انسان و حیوانات آزمایشگاهی هستند.

تاموکسیفن

تاموکسیفن (جدول ۱) داروی تعدیل‌کننده‌ی انتخابی گیرنده‌های استروژن[iii] (SERM) است که به طور وسیعی در درمان اندوکرینی همه‌ی مراحل درمان سرطان سینه زنان به کار می‌رود.[۷۰،۷۱] هم‌چنین در درمان سرطان‌های کبد، مغز و پانکراس مورد استفاده قرار می‌گیرد. تاموکسیفن سطوح کلسترول خون را کاهش می‌دهد، موجب حفظ تراکم استخوان گردیده و اثر مهاری بر تمایز استئوکلاست‌های انسانی دارد. این مطالب نشان می‌دهد که تاموکسیفن ممکن است کاربرد عمومی‌تری داشته باشد.[۷۲،۷۳]

تاموکسیفن همین‌طور به عنوان یک ترکیب دارویی مداخله‌گر اندوکرینی موثر بر تکوین و فیزیولوژی دستگاه تولیدمثلی شناخته شده است.[۷۴،۷۵] تیمار نوزادان رت ماده با تاموکسیفن منجر به ناباروری بدون تخمک‌گذاری دایمی شد.[۷۶] ملکی‌نژاد و همکارانش نشان دادند که تجویز تاموکسیفن دارای اثرات زیان‌آوری بر تکوین تخمدان رت‌های ماده است.[۷۵] پی نیلا[iv] و همکارانش نشان دادند که تیمار نوزادی تاموکسیفن با ایجاد اختلال در چرخه‌ی استروس، آتروفی تخمدان، ناباروری و ایجاد اختلال در فیدبک مثبت و منفی بین استرادیول و LH، یک تاثیر شبه استروژنی را بر روی تمایز هیپوتالاموسی رت‌های ماده اعمال می‌کند.[۷۴] به علاوه، پاتیسوال[v] و همکارانش نشان دادند که تاموکسیفن رفتار جنسی در جنس ماده را مهار می‌کند.[۷۷] همین‌طور پولت[vi] و همکارانش نتیجه‌گیری کردند که مواجهه با تاموکسیفن باعث بروز تغییرات معنی‌داری در هیستولوژی اپیتلیوم لومینال رحم می‌شود.[۷۸]

همه مطالعه‌های گذشته به طور عمده بر اثرات زیان‌آور تاموکسیفن بر هیستولوژی و عملکرد اندام‌های تولیدمثلی محیطی در جوندگان ماده پرداخته‌اند؛[۷۸-۷۴] با این وجود، توجه

i- Testicular Dysgenesis Syndrome
ii- Hemorrhagic Testes

iii- Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM)
iv- Pinilla
v-Patisaul
vi- Poult

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

بسیار کمتری به اثر تاموکسیفن بر عملکرد دستگاه مرکزی عصبی کنترل‌کننده‌ی محور تولیدمثلی شده است. به علاوه، هسته‌های هیپوتالاموسی قوسی و AVPV به ویژه در دوره‌ی بحرانی هورمونی نوزادی، اهداف مهمی برای استروژن‌ها و ترکیبات شیمیایی مداخله‌گر اندوکرینی استروژنی هستند. ما در تحقیقی نشان دادیم که تجویز تاموکسیفن در روزهای ۱ تا ۵ پس از تولد به نوزادان موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده منجر به تسریع معنی‌دار در بازشدن واژن (نشانه آغاز بلوغ)، اختلال در چرخه‌ی استروس، کاهش در محتوای پروفایل فولیکول‌های تخمدان، کاهش اجسام زرد، و افزایش تعداد فولیکول‌های تحلیل یافته در موش‌های بالغ می‌شود. از طرفی در موش‌های تحت تیمار با تاموکسیفن، در مقایسه با گروه کنترل سالم، کاهش بیان کیس پپتین و کاهش تراکم نورونی در هسته‌های AVPV و ARC و همین‌طور اختلال در ترشح استرادیول و LH نیز مشاهده شد. بنابراین برای اولین بار مشاهده شد که داروی تاموکسیفن، اعمال استروژنی را بر هسته‌های هیپوتالاموسی حساس به استروژن AVPV و ARC که کنترل کننده‌ی بالادستی محور تولیدمثلی HPG هستند را به کار می‌برد.[۷۹] در مجموع از نتایج مطالعه‌های انجام شده استنباط می‌شود که تاموکسیفن در سطوح مختلف مسیر HPG، دارای آثار مداخله‌گری اندوکرینی است و مصرف این دارو یا داروهای با عملکرد مشابه، به ویژه در دوره‌های حساس هورمونی از جمله جنینی و نوزادی باید با احتیاط صورت گیرد.

فیتواستروژن جنیستین

پتانسیل مداخله‌گری اندوکرینی فیتواستروژن‌ها اولین بار در دهه‌ی ۱۹۴۰ با مشاهده‌ی شیوع بالای ناباروری، سقط جنین و اختلالات تولیدمثلی در بین بره‌های تازه متولد شده از میش‌هایی که در مزارع غنی از شبدر استرالیا چرا می‌کردند گزارش شده و در نهایت مشخص شد که علت اثرات مشاهده شده، فیتواستروژن‌های فلاونوئیدی شبه استروئیدی، به ویژه کامسترول[i](جدول۱) بود.[۳۵،۸۰] پس از چند چند دهه، نوع خاصی از ناباروری و اختلال کبدی در چیتاهای دربند و تحت رژیم غذایی حاوی سویا مشاهده شد که در نهایت علت این اختلالات نیز به ترکیبات فیتواستروژنی نسبت داده شد.[۸۱] این وقایع، داستان DDT در جمعیت‌های پرندگان و سوالاتی در ارتباط با خطر فیتواستروژن‌های فلاونوئیدی برای سلامتی تولیدمثلی انسان را یادآوری می‌کند. دو نوع مهم فیتواستروژن‌ها، شامل لیگان‌ها و ایزوفلاون‌ها هستند. لیگان‌ها ترکیبات موجود در دیواره‌های سلولی هستند و با بیشترین غلظت در دانه‌ی کتان، دانه‌ی کدو حلوایی، چای سبز، قهوه و غذاهای غنی از فیبر یافت می‌شوند. ایزوفلاون‌ها اغلب در حبوبات به ویژه سویا و غذاهای ساخت سویا شامل فرمول سویای کودکان و شیر سویا یافت می‌شوند؛ همین‌طور مقادیری از آن‌ها در میوه‌ها، سبزیجات، علف‌ها و حتی برخی نوشیدنی‌های الکلی یافت شده‌اند. رژیم‌های غذایی حاوی سطوح بالای فیتواستروژن‌های ایزوفلاونوئیدی هم اکنون به طور وسیعی مورد استفاده قرار می‌گیرند. ایزوفلاون‌های موجود در سویا اغلب شامل جنیستین (جدول ۱) و دیادزین هستند.[۳۵]

مطالعات حیوانی نشان می‌دهند که مواجهه‌ی نوزاد جوندگان با جنیستین، بلوغ جنسی را جلو انداخته، موجب افزایش طول و اختلال در چرخه استروس می‌شود، که می‌تواند ناشی از اختلال در هر جایی از محور HPG از جمله تخمدان و مغز باشد. کار انجام شده توسط جفرسون و همکارانش نشان داده است که جنیستین می‌تواند در تمایز تخمدان مداخله کرده و منجر به ناهنجاری تخمدان شده و عوارضی از قبیل فولیکول‌های چند تخمکی و حتی مرگ تخمک ایجاد کند.[۸۲] همین‌طور به دنبال تیمار نوزادی جنیستین در رت‌ها، نقایص تخمدانی، شامل فقدان جسم زرد، فولیکول‌های شبه آنترال بزرگ تحلیل یافته، فقدان تخمک و کیست‌های تخمدانی متعدد دیده شده است.[۸۳،۸۴] در مطالعه‌های دیگری نشان داده شد که تجویز نوزادی جنیستین منجر به ایجاد اختلال در تمایز و سازماندهی مسیرهای عصبی هیپوتالاموسی که در بالادست نورون‌های GnRH هستند، می‌شود که می‌توان به کاهش تراکم فیبر و بیان کیس پپتین در هسته‌های ARC و AVPV و در نتیجه نقص در ترشح GnRH همراه با جلو افتادن بلوغ جنسی و اختلال در چرخه‌ی استروس اشاره کرد. این مشاهدات همین‌طور نشان می‌دهند که مواجهه‌ی جنیستین در نوزاد جوندگان دارای یک اثر نرینه‌سازی بر مسیر HPG جنس ماده است.[۸۴،۸۵] اگرچه، نورون‌های GnRH گیرنده‌های بتای استروژن را بیان می‌کنند و بنابراین مستقیما به صورت بالقوه پاسخ‌گوی جنیستین هستند، عموما پذیرفته شده که سیگنال‌های هورمونی و محیطی تا حد زیادی از طریق دیگر نورون‌های

i- Coumestrol

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

حساس به استروژن، در نواحی متفاوتی از هیپوتالاموس به نورون‌های GnRH هدایت می‌شوند.[۸۸-۸۶، ۳۵] این نواحی در جوندگان دو ناحیه‌ی مهم، که شامل هسته‌هایAVPV و هسته آرکوات هستند که هر دو هسته حاوی جمعیت‌های دیمورفیک جنسی و نورون‌های بیان کننده ژن کیس پپتین هستند که به شدت به استروژن و ترکیبات شبه استروئیدی حساسیت دارند. همان‌طور که قبلا گفته شد، نورون‌های کیس پپتین برای تنظیم آغاز بلوغ و فیدبک استروئیدی بر نورون‌های GnRH در بسیاری از گونه‌ها از جمله انسان ضروری هستند.[۹۱-۸۹] نتایج این مطالعه‌ها نشان می‌دهند که اختلال در سازمان‌دهی سیگنال‌ها کیس پپتین احتمالا مکانیسم مهمی است که به دنبال آن اختلالات تولیدمثلی مانند اختلال در تنظیم آغاز چرخه‌ی استروس، سیکل‌های استروس نامنظم و عدم تخمک‌گذاری ایجاد می‌شود.

به علاوه، حیواناتی که در نوزادی در مواجهه با جنیستین قرار گرفته‌اند، رفتار لوردوز در آن‌ها کاهش یافته یا این رفتار را نشان نداده‌اند.[۹۲،۹۳] مکانیسم‌هایی که به وسیله‌ی آن جنیستین و دیگر فیتواستروژن‌ها بر فیزیولوژی تولیدمثل تاثیر می‌گذارند، احتمالا متنوع هستند. جنیستین دارای تمایل نسبی برای هردو گیرنده‌ی آلفا و بتای استروژن در محیط برون تنی است و نسبت به سایر EDS ها دارای تمایل بالاتری نسبت به گیرنده بتا است.[۹۴] همین‌طور، جنیستین مهارکننده بالقوه‌ای برای آنزیم تیروزین پروتئین کیناز است که فسفوریلاسیون تیرزوین را کاتالیز می‌کند.[۹۵،۹۶] به علاوه، جنیستین می‌تواند آنزیمDNA توپوایزومراز ۱ و ۲ را که از آنزیم‌های ضروری برای همانندسازی DNA هستند را مهار کند.[۹۷،۹۸] همین‌طور جنیستین ممکن است از راه مکانیسم‌های اپی‌ژنتیک در هر دو مسیر هیپر و هیپومتیلاسیون عمل کند.[۹۹،۱۰۰]

اکنون به دلیل ارتباط بین افزایش مصرف سویا با کاهش خطر بیماری‌های قلبی و عروقی و سرطان‌های وابسته به هورمون، توجه قابل ملاحظه‌ای به خواص مداخله‌گری اندوکرینی ایزوفلاون‌ها در انسان شده است.[۱۰۱،۱۰۲] شواهد نشان می‌دهند که مصرف سویا در میان همه گروه‌های سنی، به ویژه کودکان و نوجوانان در حال افزایش است.[۱۰۳،۱۰۴] جنیستین و سایر فیتواستروژن‌ها قادر به عبور از جفت بوده و در معرض جنین قرار می‌گیرد.[۱۰۵] همین‌طور شواهد نشان می‌دهند که مصرف جنیستین در کودکان و نوجوانان در مقایسه با بزرگسالان بیشتر است و این که جنیستین نسبت به سایر ترکیبات مداخله‌گر اندوکرینی به میزان بیشتری توسط انسان مصرف می‌شود.[۳۵،۱۰۶] برخی مطالعه‌های اپیدمیولوژی، ارتباط بین مواجهـــه‌ی نوزادی با فیتواستروزن‌ها و جلو افتادن آغاز بلوغ در دختران را گزارش کرده‌اند.[۱۰۷] بر اساس مطالعه‌ای در دانشگاه آیووا، زنان جوانی که در کودکی با فرمول کودک سویا تغذیه داشته‌اند، خونریزی قاعدگی و درد قاعدگی طولانی‌تری نسبت به کودکانی که از فرمول سویا استفاده نکرده‌اند، داشته‌اند.[۱۰۴] در مجموع، از نتایج بالا می‌توان نتیجه‌گیری کرد که جنیستین پتانسیل بالایی، در اختلال اندوکرینی در همه‌ی سطوح محور HPG، به ویژه در سطح هیپوتالاموس را دارد. این مطلب خطرهای مصرف فرآورده‌های حاوی این ترکیب را به ویژه در دوران جنینی و نوزادی گوشزد می‌کند، چرا که در این دوران تشکیل شبکه‌های نورواندوکرینی هنوز ادامه دارد.

زیرالنون

مایکواستروژن[i] زیرالنون[ii] یک محصول سمی طبیعی حاصل از قارچ‌های جنس فوزاریوم است که به طور وسیعی در سراسر جهان به عنوان آلوده‌کننده‌ی بسیاری از محصولات کشاورزی از قبیل ذرت، گندم، جو، برنج و سایر غلات شناخته می‌شود.[۱۱۰-۱۰۸] حضور این ترکیبات در محصولات غذایی انسان و دام‌ها، به عنوان یک عامل بالقوه زیان‌آور بر سلامتی به ویژه سلامتی تولیدمثلی گزارش شده است.[۱۱۱،۱۱۲] اثرات سمی زیرالنون ناشی از فعالیت استروژنی آن به واسطه شباهت زیاد ساختار مولکولی آن با هورمون استرادیول است (جدول ۱). بر اساس مطالعات مولکولی و یافته‌های حاصل از میل ترکیبی[iii]، زیرالنون و مشتقات آن قوی‌ترین استروژن‌های برون‌زاد[iv] طبیعی هستند.[۱۱۱،۱۱۲] مطالعات قبلی نشان داده‌اند که زیرالنون قابلیت انتقال به شیر را دارد و در شیر گاو مشاهده شده است. همین‌طور زیرالنون می‌تواند توسط باران از مزارع به سیستم‌های آبی منتقل شده و در دسترس انسان‌ها و دام‌ها قرار گیرد.[۱۱۳،۱۱۴]

زیرالنون به سرعت، حدود ۳۰ دقیقه پس از ورود به بدن از راه دهان در خون مشاهده می‌شود و ۸۰ تا ۸۵ درصد آن جذب بدن می‌شود. زیرالنون در خون همانند استروژن‌ها به گلبولین‌ها متصل شده و در دسترس بافت‌های حساس به

i- *Mycoestrogen*
ii-Zearalenone
iii- Affinity
iv-Exogen

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

استروژن از جمله بافت پستان، رحم، تخمدان و مغز قرار می‌گیرد.[۱۱۵،۱۱۶] مطالعه‌ها نشان داده‌اند که سطوح سرمی زیرالنون ۳۰ دقیقه پس از تغذیه افزایش می‌یابد و نیمه عمر پاک شدن آن از پلاسما پس از تجویز خوراکی یا تجویز داخل وریدی برای یک دوز منفرد زیرالنون، ۸۷ ساعت محاسبه شد.[۱۱۷] مطالعات در بافت‌های رحمی، غدد پستانی، کبد و هیپوتالاموس گونه‌های مختلف نشان داده‌اند که زیرالنون و بعضی از متابولیت‌های آن، قادر به اتصال رقابتی با گیرنده‌های استروژنی هستند. میل ترکیبی زیرالنون یا متابولیت‌های آن به گیرنده‌های استروژنی در بافت‌ها و سلول‌های هدف از کمتر از ۰/۱ تا ۰/۰۱ E_2 تغییر می‌کند.[۱۱۲،۱۱۸] مطالعه‌ها نشان داده‌اند که مشتقات زیرالنون، α- zearalenol و α-zearalanol، دارای تمایل اتصال نسبی[i] نسبی[i] قوی‌تری نسبت به ایزومز نوع β ی شان هستند. تمایل اتصال نسبی این ترکیبات با فاصله‌های O-O منطبق است. فاصله O-O درzearalenol α- و α- zearalanol خیلی مشابه به آن در استرادیول (در حدود 11 A^0) است. در صورتی که این فاصله در مورد β- zearalanol و β- zearalenol حدود 1 A^0 کوتاه‌تر است. بر اساس یافته‌ها، تمایل اتصال نسبی برای مایکواستروژن‌ها در مقایسه با فیتواستروژن‌ها به صورت زیر است:

مایکواستروژن‌ها> کومستان‌ها> فلاونوئیدها>چالکونوئیدها

بنابراین، مایکواستروژن‌ها قوی‌ترین استروژن‌های طبیعی شناخته شده هستند.[۱۱۱،۱۱۹] مطالعات مولکولی ساختارهای کریستالی X-ray گیرنده‌های استروژنی α و β نشان داده‌اند که زیرالنون، α-zearalanol و α- zearalenol قادر به اشغال جایگاه‌های فعال گیرنده‌های استروژنی در مسیر مشابه با استرادیول (حلقه فنلی ناحیه مشابهی را به عنوان حلقه A هورمون E_2 اشغال می‌کند) هستند.[۱۱۱،۱۲۰،۱۲۱]

برخی گزارش‌ها نشان داده‌اند که تجویز زیرالنون احتمال بروز سرطان پستان را افزایش می‌دهد.[۱۱۷،۱۲۲] زیرالنون‌ها به عنوان عامل هیپراستروژنیسم و ناباروری در انسان و دام ها شناخته شده‌اند. تاثیرات زیان‌آور زیرالنون بر تولیدمثل جوندگان ماده با تداخل این ترکیبات با گیرنده‌های استروژنی گزارش شده است.[۱۱۷،۱۱۸،۱۲۳] مطالعات نشان داده‌اند که تجویز مادرزادی یا پیش از بلوغ زیرالنون دارای اثرات زیان‌آوری بر شروع بلوغ، چرخه‌ی استروس و باروری جوندگان ماده می‌باشد.[۱۲۴-۱۲۶] آلوده شدن غذای دام‌ها (گاو، خوک، میش و ...) به زیرالنون با کاهش باروری، تغییرات سطح سرمی هورمون‌های جنسی، کاهش تخمک‌گذاری، هیپراستروژنیسم، عدم وجود چرخه‌ی استروس[ii]، سقط جنین، کاهش تولید شیر شیر و کاهش مقدار منی همـــراه است.[۱۱۲،۱۱۷،۱۱۸، ۱۲۷-۱۳۳] اثرات زیرالنون در دستگاه تولیدمثلی حیوانات آزمایشگاهی مشابه دام‌هاست، به طوری که این ترکیب بیوسنتز تستوسترون در سلول‌های لایدیگ کشت شده‌ی موش را از طریق مداخله در سیگنال‌های گیرنده استرادیول مهار می‌کند.[۱۳۴] از آنجا که تیمار رت‌های ماده‌ای که تخمدان برداری شده بودند با دوز بالای زیرالنون به مدت ۳ روز، موجب بروز رفتار تولید مثلی در آن‌ها می‌شود چنین پیشنهاد شده است که زیرالنون دارای فعالیت استروژنی کافی برای جایگزین شدن با استرادیول درون زاد در رت‌های بالغ تخمدان برداری شده است. علاوه بر این، تجویز زیرالنون به رت‌های ماده‌ی تخمدان برداری شده منجر به افزایش بیان گیرنده‌های پروژسترو ن[iii] در هسته‌های هیپوتالاموسی شد.[۱۳۵] به همین ترتیب، نتایج حاصل از تحقیقات به عمل آمده در جوندگان نشان می‌دهد که زیرالنون از سد خونی- مغزی می‌تواند عبور کند و پس از ورود به مغز و اتصال به گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی هیپوتالاموس، سیستم فیدبک استروژن در مغز را تحت تاثیر قرار می‌دهد.[۱۲۴،۱۳۶] در مطالعه‌ای، ما نشان دادیم که تجویز نوزادی زیرالنون در موش‌های کوچک آزمایشگاهی ماده قادر به اختلال در سیگنال‌های کیس پپتین و کاهش تراکم نورونی در هسته‌های هیپوتالاموسی (ARC و AVPV) حساس به استروژن کنترل‌کننده‌ی مسیر HPG است و در نهایت باعث بلوغ جنسی زودرس و اختلال در چرخه‌ی استروس و کاهش فولیکول‌های تخمدانی می‌شود.[۱۳۷] به طور کلی، نتایج این مطالعه‌ها نشان می‌دهند که زیرالنون در سطوح مختلف مسیر HPG دارای آثار مداخله‌گری اندوکرینی است و مواجهه با زیرالنون و ترکیبات حاوی آن از جمله غلات آلوده ممکن است سلامتی تولیدمثلی انسان و دام‌ها را به خطر بیاندازد.

نتیجه‌گیری

در مجموع، مطالب بیان شده در اینجا نشان می‌دهند که EDCs توانایی ایجاد اختلال در سطوح مختلف مسیرHPG

i- Relative Binding Affinity (RBA)

ii- Anestrus

iii- Progestin receptors

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

از جمله در ترشح GnRH، نورون‌های حساس به استروژن در بالادست GnRH، هیپوفیز و غدد جنسی (تخمدان‌ها و بیضه‌ها) را دارند. اثرات EDCs در این محور بستگی به مکانیسم عمل، دوز، و به ویژه به دوره‌ای از زندگی که حیوانات یا انسان‌ها در معرض EDCs قرار می‌گیرند، به ویژه دوره‌های جنینی، نوزادی یا پیش از بلوغ که دوره‌های بحرانی هورمونی هستند، بستگی دارد. مطالعه‌های مختلف نشان داده‌اند که جنین یا کودکان و نوجوانان به میزان بیشتری در مقایسه با بزرگسالان در مواجهه با انواع مختلفی از EDCs قرار دارند، که ممکن است باعث ایجاد ناباروری یا سایر اختلال‌های تولیدمثلی پس از بلوغ شوند. بنابراین، یک نیاز ضروری برای به حداقل رساندن مواجهه‌ی انسان یا سایر حیوانات و دام‌ها در مقابل EDCs، به ویژه در کشور ما که تحقیقات کمتری در این زمینه صورت گرفته است، به خوبی احساس می‌شود.

References

1. Corradi PF, Corradi RB, Greene LW. Physiology of the Hypothalamic Pituitary Gonadal Axis in the Male.Urol Clin North Am 2016; 43: 151-62.
2. Plant TM. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The hypothalamo-pituitary-gonadal axis. J Endocrinol 2015; 226: 41–54.
3. Asimakopoulos B. Hypothalamus-Pituitary-Gonadal Axis: It is Time for Revision. Human Genet Embryol 2012; 2: 1-3.
4. Moore CR, Price D. The Question of Sex Hormone Antagonism. Proceedings of theSociety for Experimental Biology and Medicine Society for Experimental Biology and Medicine 1930; 28: 38-40.
5. Moore CR, Price D. Gonad hormone functions, and the reciprocal influence between gonads and hypophysis with its bearing on the problem of sex hormone antagonism. Am J Anat 1932; 50: 13-71.
6. Hohlweg W, Junkmann K. The hormonal and neurogenic regulation of the function of the anterior pituitary. Klinische Wochenschrift 1932; 11: 321-23.
7. Clarke IJ. Hypothalamus as an endocrine organ.Compr Physiol. 2015; 5: 217-53.
8. Harris GW. The Induction of Ovulation in the Rabbit, by Electrical Stimulation of the Hypothalamo-hypophysial Mechanism. Proceedings of the Royal Society of London Series B, Biological Sciences 1937; 122: 374-94.
9. Freeman ME. The neuroendocrine control of the ovarian cycle of the rat. In: Knobil E, Neill JD. The physiology of reproduction. New York: Raven Press Ltd; 1994. P. 613-658.
10. Goodman RL. Neuroendocrine control of the ovine estrous cycle. In: Knobil E, Neill JD. The physiology of reproduction. New York: Raven Press Ltd; 1994. P. 659-710.
11. Simerly RB.Organization and regulation of sexually dimorphic neuroendocrine pathways. Behav Brain Res 1998; 92:195-203.
12. Clarke IJ, Cummins JT. The temporal relationship between gonadotropin releasing hormone (GnRH) and luteinizing hormone (LH) secretion in ovariectomized ewes. Endocrinology 1982; 111: 1737-9.
13. Goodman RL, Inskeep EK. Neuroendocrine Control of the Ovarian Cycle of the Sheep. In: Neill JD ed. Knobil and Neill's Physiology of Reproduction. 3rd ed: Academic Press; 2006. P.2247-2389.
14. Fink G. Neuroendocrine regulation of putuitary function: general principles. In: Conn PM, Freeman ME eds. Neuroendocrinology in Physiology and Medicine. Totowa, NJ: Humana; 2000. P. 107-34.
15. Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, Millar RP, Tena-Sempere M. Kisspeptins and Reproduction: Physiological Roles and Regulatory Mechanisms. Physiol Rev 2012; 92: 1235-316.
16. Walker JJ, Terry JR, Tsaneva-Atanasova K, Armstrong SP, McArdle CA, Lightman SL. Encoding and decoding mechanisms of pulsatile hormone secretion. J Neuroendocrinol 2010; 22: 1226-38.
17. Apter D, Butzow TL, Laughlin GA, Yen SS. Gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity during pubertal transition in girls: pulsatile and diurnal patterns of circulating gonadotropins. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76: 940-9.
18. Ojeda SR, Lomniczi A, Mastronardi C, Heger S, Roth C, Parent AS, et al. Minireview: the neuroendocrine regulation of puberty: is thetime ripe for a systems biology approach. Endocrinology 2006; 147: 1166-74.
19. Shahab M, Mastronardi C, Seminara SB, Crowley WF, Ojeda SR, Plant TM. Increased hypothalamic GPR54 signaling: a potential mechanism for initiation of puberty in primates. Proc Natl Acad Sci U S A 2005; 102: 2129-34.
20. Terasawa E, Fernandez DL. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. Endocr Rev 2001; 22: 111-51.
21. Plant TM. Leptin, growth hormone, and the onset of primate puberty. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 458-60.
22. Seminara SB, KaiserUB. New gatekeepers of reproduction: GPR54 andits cognate ligand, KiSS-1. Endocrinology 2005; 146: 1686-88.
23. Han SK, Gottsch ML, Lee KJ, Popa SM, Smith JT, Jakawich SK, et al. Activation of gonadotropin-releasing hormone neurons bykisspeptin as a neuroendocrine switch for the onset of puberty. J Neurosci 2005; 25: 11349-56.
24. Lehman M, Hileman S, Goodman R. Neuroanatomy of the Kisspeptin Signaling System in Mammals: Comparative and Developmental Aspects. In: Kauffman AS, Smith JT eds. Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology. Springer New York; 2013: 27-62.
25. Norris DO, Carr JA. Vertebrate endocrinology. 15th ed. San Diego: Academic Press; 2013.
26. Tena-Sempere M. Kisspeptin/GPR54 system as potential target for endocrine disruption of reproductive development and function. Int J Androl 2010; 33: 360–8.
27. Martin OV, Voulvoulis N. Sustainable risk management of emerging contaminants in municipal wastewaters. Philos Trans R Soc A-Math Phys Eng Sci 2009; 367: 3895-922.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

28. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect 1993; 101: 378–84.
29. Grady D. "In Feast of Data on BPA Plastic, No Final Answer". The New York Times. A fierce debate has resulted, with some dismissing the whole idea of endocrine disruptors. 2010.
30. Knez J. Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. Reprod Biomed Online 2013; 26: 440–8.
31. Roy JR, Chakraborty S, Chakraborty TR.Estrogen-like endocrine disrupting chemicals affecting puberty in humans – a review. Med Sci Monit 2009; 15: 137-45.
32. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. Reproduction 2012; 143: 247–60.
33. Gore AC, Crews D. Environmental Endocrine Disruption of Brainand Behavior. In: Pfaff DW, Arnold AP, Etgen AM, Fahbach SE, Rubin RT (eds). Hormones, Brain and Behavior, vol 3. Academic Press, San Diego, pp. 1789-816.
34. Gore AC, Patisaul HB. Neuroendocrine Disruption: Historical Roots, Current Progress, Questions for the Future. Front Neuroendocrinol 2010; 31: 395–99.
35. Patisaul HB, Adewale HB. Long-term effects of environmental endocrine disruptors on reproductive physiology and behavior. Front Behav Neurosci 2009; 3: 10.
36. Cohn BA, Wolff MS, Cirillo PM, Sholtz RI. DDT and breast cancer in young women: new data on the significance of age at exposure. Environ Health Perspect 2007; 115: 1406-14.
37. Beard J. DDT and human health. Sci Total Environ2006; 355: 78–89.
38. Cohn BA, La Merrill M, Krigbaum NY, Yeh G, Park JS, Zimmermann L, et al. DDT Exposure in Utero and Breast Cancer. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2865-72.
39. Clapp RW, Jacobs MM, Loechler EL. Environmental and occupational causes of cancer: new evidence 2005-2007. Rev Environ Health 2008; 23:1-37.
40. Olea N, Pulgar R, Perez P, Olea-Serrano F, Rivas A, Novillo-Fertrell A, et al. Estrogenicity of resin-based composites and sealants used in dentistry. Environ Health Perspect 1996; 104: 298–305.
41. Chun TY, Gorski J. High concentrations of bisphenol A induce cell growth and prolactin secretion in an estrogen-responsive pituitary tumor cell line. Toxicol Appl Pharmacol 2000; 162: 161–65.
42. Maffini MV, Rubin BS, Sonnenschein C, Soto AM. Endocrine disruptors and reproductive health: the case of bisphenol-A. Mol Cell Endocrinol 2006; 25: 179-86.
43. Rubin BS, Murray MK, Damassa DA, King JC, Soto AM. Perinatal exposure to low doses of bisphenol A affects body weight, patterns of estrous cyclicity, and plasma LH levels. Environ Health Perspect 2001; 109: 675-80.
44. Murray TJ, Lea RG, Abramovich DR, Haites NE, Fowler PA. Endocrine disrupting chemicals: effects on human male reproductive health. Early Pregnancy 2001; 5: 80-112.
45. Salian S, Doshi T, Vanage G. Neonatal exposure of male rats to Bisphenol A impairs fertility and expression of sertoli cell junctional proteins in the testis. Toxicology 2009; 265: 56-67.
46. Jeng HA. Exposure to endocrine disrupting chemicals and male reproductive health. Front Public Health 2014; 2: 55.
47. Meeker JD, Ehrlich S, Toth TL, Wright DL, Calafat AM, Trisini AT, et al. Semen quality and sperm DNA damage in relation to urinary bisphenol A among men from an infertility clinic. Reprod Toxicol 2010; 30: 532–39.
48. Mendiola J, Jørgensen N, Andersson AM, Calafat AM, Ye X, Redmon JB, et al. Are environmental levels of bisphenol A associated with reproductive function in fertile men? Environ Health Perspect2010; 118: 1286–91.
49. Knez J, Kranvogl R, Breznik BP, Voncina E, Vlaisavljevic V. Are urinary bisphenol A levels in men related to semen quality and embryo development after medically assisted reproduction? Fertil Steril 2013; 101: 215–21.
50. Meeker JD, Yang T, Ye X, Calafat AM, Hauser R. Urinary concentrations of parabens and serum hormone levels, semen quality parameters, and sperm DNA damage. Environ Health Perspect 2011; 119: 252–7.
51. Fowler PA, Bellingham M, Sinclair KD, Evans NP, Pocar P, Fischer B, et al. Impact of endocrine-disrupting compounds (EDCs) on female reproductive health. Mol Cell Endocrinol 2012; 355: 231-9.
52. Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HB. Impact of neonatal exposure to the ERα agonist PPT, bisphenol-a or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats. Neurotoxicology 2009; 30: 350–57.
53. Peakall DB.Phthalate esters: occurrence and biological effects. Residue Rev 1975; 54: 1-41.
54. Casas L, Fernandez MF, Llop S, Guxens M, Ballester F, Olea N, et al. Urinary concentrations of phthalates and phenols in a population of Spanish pregnant women and children. Environ Int 2011; 37: 858–66.
55. Lin S, Ku H, Su PH, Chen JW, Huang PC, Angerer J, Wang SL. Phthalate exposure in pregnant women and their children in central Taiwan. Chemosphere 2011; 82: 947–55.
56. Calafat AM, Needham LL, Silva MJ, Lambert G. Exposure to di-(2-ethylhexyl) phthalate among premature neonates in a neonatal intensive care unit. Pediatrics2004; 113: 429–34.
57. Weuve J, Sanchez BN, Calafat AM, Schettler T, Green RA, Hu H, et al. Exposure to phthalates in neonatal intensive care unit infants: urinary concentrations of monoesters and oxidative metabolites. Environ Health Perspect 2006; 114: 1424-31.
58. Gray LE Jr, Wolf C, Lambright C, Mann P, Price M, Cooper RL, et al. Administration of potentially antiandrogenic pesticides (procymidone, linuron, iprodione, chlozolinate, p,p′-DDE, and ketoconazole) and toxic substances (dibutyland diethylhexyl phthalate, PCB 169, and ethane dimethane sulphonate) during sexual differentiation produces diverse profiles of reproductive malformations in the male rat. Toxicol Ind Health 1999; 15: 94–118.
59. Wolf CJ, LeBlanc GA, Ostby JS, Gray LE Jr. Characterization of the period of sensitivity of fetal male sexual development to vinclozolin. Toxicol Sci 2000; 55: 152–61.
60. Tyler CR, Jobling S, Sumpter JP. Endocrine disruption in wildlife: a critical review of the evidence.cCrit Rev Toxicol 1998; 28: 319-61.
61. Hauser R. Urinary phthalate metabolites and semen quality: a review of a potential biomarker of susceptibility. Int J Androl 2008; 31: 112–17.
62. Wirth JJ, Rossano MG, Potter R, Puscheck E, Daly DC, Paneth N, et al. A pilot study associating urinary conce-

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

ntrations of phthalate metabolites and semen quality. Syst Biol Reprod Med 2008; 54: 143–54.
63. Harris CA, Henttu P, Parker MG, Sumpter JP. The estrogenic activity of phthalate esters in vitro. Environ Health Perspect 1997; 105: 802–11.
64. Parveen M, Inoue A, Ise R, Tanji M, Kiyama R. Evaluation of estrogenic activity of phthalate esters by gene expression profiling using a focused microarray (EstrArray). Environ. Toxicol Chem 2008; 27: 1416–25.
65. Wolff MS, Teitelbaum SL, Pinney SM, Windham G, Liao L, Biro F, et al. Investigation of relationships between urinary biomarkers of phytoestrogens, phthalates, and phenols and pubertal stages in girls. Environ Health Perspect 2010; 118: 1039-46.
66. Lee HR, Jeung EB, Cho MH, Kim TH, Leung PC, Choi KC. Molecular mechanism(s) of endocrine-disrupting chemicals and their potent oestrogenicity in diverse cells and tissues that express oestrogen receptors. J Cell Mol Med 2013; 17: 1–11.
67. Torres-Duarte C, Viana M, Vazquez-Duhalt R. Laccase-mediated transformations of endocrine disrupting chemicals abolish binding affinities to estrogenreceptors and their estrogenic activity in zebrafish. Appl Biochem Biotechnol 2012; 168: 864-76.
68. Reddy BS, Rozati R, Reddy BV, Raman NV. Association of phthalate esters with endometriosis in Indian women. BJOG 2006; 113: 515-20.
69. Colon I, Caro D, Bourdony CJ, Rosario O. Identification of phthalate esters in the serum of young Puerto Rican girls with premature breast development. Environ. Health Perspect 2000; 108: 895-900.
70. Jordan VC, Morrow M. Tamoxifen, raloxifene and prevention of breast cancer. Endocr Rev 1999; 20: 253–78.
71. Elwood VJ, Jordan VC. The Estrogen Receptor: A Model for Molecular Medicine. Clin Cancer Res 2003; 9: 1980-89.
72. Peng J, Sengupta S, Jordan VC. Potential of selective estrogen receptor modulators as treatments and preventives of breast cancer. Anticancer Agents Med Chem 2009; 9: 481-99.
73. Michael H, Harkonen PL, Kangas L, Vaananen HK, Hentunen TA. Differential effects of selective oestrogen receptor modulators (SERMs) tamoxifen, ospemifene and raloxifen on human osteoclasts in vitro. Br J Pharmacol 2007; 151: 384-95.
74. Pinilla L, Barreiro ML, Gonzalez LC, Tena-Sempere M, Aguilar E. Comparative effects of testosterone propionate, oestradiol benzoate, ICI 182,780, tamoxifen and raloxifene on hypothalamic differentiation in the female rat. J Endocrinol 2002; 172: 441–48.
75. Malekinejad H, Hamidi M, Sadrkhanloo RA, Ahmadi A. The Effect of Tamoxifen on the Fetal and Neonatal Ovarian Follicles Development in Rats. Iran J Basic Med Sci 2011; 14: 240-48.
76. Hancke JL, Dohler KD. Postnatal estradiol treatment prevents tamoxifen-induced defeminization of the female rat brain. Acta Endocrinol 1980; 234: 102–3.
77. PatisaulHB,Luskin JR,WilsonME. A soy supplement and tamoxifen inhibit sexual behavior in female rats. Horm Behav 2004; 45: 270-77.
78. Poulet FM, Roessler ML,Vancutsem PM. Initial uterine alterations caused by developmental exposure to tamoxifen. Reprod Toxicol 1997; 11: 815-22.
79. Parandin R , Behnam - rassouli M, Mahdavi , Shahri N. Oestrogenic action of neonatal tamoxifen on the hypothalamus and reproductive system in female mice. Reprod Fertil Dev 2016. RD15361.
80. Hearnshaw H, Brown JM, Cumming IA, Goding JR, Nairn M. Endocrinological and histopathological aspects of the infertility in the ewe caused by oetrogenic clover. J Reprod Fertil 1972; 28: 160–1.
81. Setchell KD, Gosselin SJ, Welsh MB, Johnston JO, Balistreri WF, Kramer LW, et al. Dietary estrogens—a probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. Gastroenterology 1987; 93: 225–33.
82. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Adverse effects on female development and reproduction in CD-1 mice following neonatal exposure to the phytoestrogen genistein at environmentally relevant doses. Biol Reprod 2005; 73: 798-806.
83. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Studies of the effects of neonatal exposure to genistein on the developing female reproductive system. J AOAC Int 2006; 89: 1189-96.
84. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive Consequences of Developmental Phytoestrogen Exposure. Reproduction 2012; 143: 247–60.
85. Bateman HL, Patisaul HB. Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. Neurotoxicology 2008; 29: 988-97.
86. Polston E K, Gu G, Simerly RB. Neurons in the principal nucleus of the bed nuclei of the stria terminalis provide a sexually dimorphic GABAergic input to the anteroventral periventricular nucleus of the hypothalamus. Neuroscience 2004; 123: 793–803.
87. Polston EK, Simerly RB. Ontogeny of the projections from the anteroventral periventricular nucleus of the hypothalamus in the female rat. J Comp Neurol 2006; 495: 122–32.
88. Gu GB, Simerly RB. Projections of the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus in the female rat. J Comp Neurol 1997; 384: 142–64.
89. Kauffman AS, Gottsch ML, Roa J, Byquist AC, Crown A, Clifton DK, et al. Sexual differentiation of Kiss1 gene expression in the brain of the rat. Endocrinology 2007; 148: 1774–83.
90. Semaan SJ, Kauffman AS. Sexual Differentiation and Development of Forebrain Reproductive Circuits. Curr Opin Neurobiol 2010; 20: 424–31.
91. Lehman M, Hileman S, Goodman R. Neuroanatomy of the Kisspeptin Signaling System in Mammals: Comparative and Developmental Aspects. In: Kauffman AS, Smith JT eds. Kisspeptin Signaling in Reproductive Biology. 2013. Springer New York; 27-62.
92. Patisaul HB, Adewale HB, Mickens JA. Neonatal agonism of ERalpha masculinizes serotonergic (5-HT) projections to the female rat ventromedial nucleus of the hypothalamus (VMN) but does not impair lordosis. Behav Brain Res 2009; 196: 317–22.
93. Patchev AV, Gotz F, Rohde W. Differential role of estrogen receptor isoforms in sex-specific brain organization. FASEB J2004: 18: 1568–70.
94. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Endocrinology 1998;139: 4252–63.
95. Boutin JA. Minireview – tyrosine protein kinase inhibition and cancer. Int J Biochem Cell Biol 1994; 26: 1203–26.
96. Piontek M, Hangels KJ, Porschen R, Strohmeyer G. Antiproliferative effect of tyrosine kinase inhibitors in

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

epidermal growth factor-stimulated growth of human gastric cancer cells. Anticancer Res 1993; 13: 2119–23.
97. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. Annu Rev Nutr1997; 17: 353–81.
98. Okura A, Arakawa H, Oka H, Yoshinari T, Monden Y. Effect of genistein on topoisomerase activity and on the growth of [Val 12] Ha-rastransformed NIH 3T3 cells. Biochem Biophys Res Commun1988; 157: 183–9.
99. Dolinoy DC, Weidman JR, Waterland RA, Jirtle RL. Maternal genistein alters coat color and protects Avy mouse offspring from obesity by modifying the fetal epigenome. Environ Health Perspect 2006; 114: 567–72.
100. Tang WY, Newbold R, Mardilovich K, Jefferson W, Cheng RY, Medvedovic M, Ho SM. Persistent hypomethylation in the promoter of nucleosomal binding protein 1 (Nsbp1) correlates with overexpression of Nsbp1 in mouse uteri neonatally exposed to diethyllstilbestrol or genistein. Endocrinology 2008; 149: 5922–31.
101. Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease.J Nutr2002; 132: 566–69.
102. Demonty I, Lamarche B, Jones PJ. Role of isoflavones in the hypocholesterolemic effect of soy. Nutr Rev2003; 61: 189–203.
103. Cao Y, Calafat AM, Doerge DR, Umbach DM, Bernbaum JC, Twaddle NC, et al. Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula. J Expo Sci Environ Epidemiol2009; 19: 223–34.
104. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones, GA, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. JAMA 2001; 286: 807–14.
105. Todaka E, Sakurai K, Fukata H, Miyagawa H, Uzuki M, Omori M, et al. Fetal exposure to phytoestrogens – the difference in phytoestrogen status between mother and fetus. Environ Res 2005; 99: 195–203.
106. Johns P, Dowlati L, Wargo W. Determination of isoflavones in ready-to-feed soy-based infant formula. J AOAC Int2003; 86: 72–8.
107. Freni-Titulaer LLW, Cordero JJF, Haddock LL, Lebron GG, Martínez RR, Mills JJL. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. Am J DisChild1986; 140: 1263–67.
108. Christensen CM, Nelson GH, Mirocha CJ. Effect on the white rat uterus of a toxic substance isolated from Fusarium. Appl Microbiol 1965; 13: 653-59.
109. Zinedine A, Soriano JM, Molto JC, Manes J. Review on the toxicity, occurrence, metabolism, detoxification, regulations and intake of zearalenone: an oestrogenic mycotoxin. Food Chem Toxicol 2007; 45: 1-18.
110. Glenn AE. Mycotoxigenic Fusarium species in animal feed. Anim Feed Sci Technol 2007; 137: 213-40.
111. Lorond T, Vigh E, Garai J. Hormonal action of plant derived and anthropogenic non-steroidal estrogenic compounds: phytoestrogens and xenoestrogens. Curr Med Chem 2010; 17: 3542-74.
112. Kuiper-Goodman T, Scott PM, Watanabe H. Risk assessment of the mycotoxin zearalenone. Regul Toxicol Pharmacol 1987; 7: 253–306.
113. Prelusky DB, Scott PM, Trenholm HL, Lawrence GA. Minimal transmission of zearalenone to milk of dairy cows. J Environ Sci Health B 1990; 25: 87–103.
114. Waskiewicz A, Gromadzka K, Bocianowski J, Pluta P, Golinski P. Zearalenone contamination of the aquatic environment as a result of its presence in crops. Arh Hig Rada Toksikol 2012; 63: 429–35.
115. Danicke S, Keese C, Meyer U, Starke A, Kinoshita A, Rehage J. Zearalenone (ZEN) metabolism and residue concentrations in physiological specimens of dairy cows exposed long-term to ZEN-contaminated diets differing in concentrate feed proportions. Arch Anim Nutr 2014; 68: 492-506.
116. Biehl ML, Prelusky DB, Koritz GD, Hartin KE, Buck WB, Trenholm HL. Biliary excretion and enterohepatic cycling of zearalenone in immature pigs. Toxicol Appl Pharmacol 1993; 121: 152–59.
117. Fink-Gremmels J, Malekinejad H. Clinical effects and biochemical mechanisms associated with exposure to the mycoestrogen zearalenone. Anim Feed Sci Technol 2007; 137: 326–41.
118. Eriksen GS, Alexander J. Fusarium toxins in cereals: a risk assessment. Nordic Council of Ministers. Tema Nord 1998; 502: 7-58.
119. Fang H, Tong W, Shi LM, Blair R, Perkins R, Branham W, et al. Structure-activity relationships for a large diverse set of natural, synthetic, and environmental estrogens. Chem Res Toxicol 2001; 14: 280-94.
120. Cheng WY, Kuo YH, Huang CJ. Isolation and identification of novel estrogenic compounds in yam tuber. J Agric Food Chem 2007; 55: 7350-58.
121. Takemura H, Shim JY, Sayama K, Tsubura A, TingZhu B, Shimoi K. Characterization of the estrogenic activeties of zearalenone and zeranol in vivo and in vitro. J Steroid Bio Chem Mol Biol 2007; 103: 170-77.
122. Parandin R, Behnam Rassouli M, Sisakhtnezhad S, Mahdavi Shahri N. In Vitro Evaluation of the Effects of Zearalenone and α-Zearalenol on MCF-7 and MDA-MB-468 Cell Lines of Human Breast Cancer. Razavi Int J Med 2015; 3: e30231.
123. Bennett JW, Klich M. Mycotoxins. Clin Microbiol Rev 2003; 16: 497-516.
124. Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. Reprod Toxicol 2004; 18:803–11.
125. Nikaido Y, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A. Effects of prepubertal exposure to xenoestrogen on development of estrogen target organs in female CD-1 mice. In Vivo 2005; 19: 487–94.
126. Zhao F, Li R, Xiao S, Diao H, Viveiros MM, Song X, Ye X. Postweaning exposure to dietary zearalenone, a mycotoxin, promotes premature onset of puberty and disrupts early pregnancy events in female mice. Toxicol Sci 2013; 132: 431-42.
127. Opinion of the Scientific Committee of European Commission on Food: fusarium toxins: Zearalenone (ZEA), 2000.
128. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. Endrocrinology 1998; 139: 4252-63.
129. Smith JF, di Mena ME, McGowan LT. Reproductive performance of Coopworth ewes following oral doses of zearalenone before and after mating. J Reprod Fertil 1990; 89: 99-106.
130. Salvat AE, Moschini RC, Comerio RM, Balbuena O, Rosello Brajovich JE, Cristos D, et al. Zearalenone content in animal fodder samples in relation to weather conditions in Colonia Benítez, northeastern Argentina. *Aust Plant Patho*l 2016, 45(3): 251-9.
131. Kallela K, Ettala E. The oestrogenic Fusarium toxin (zearalenone) in hay as a cause of early abortions in the cow. Nord Vet Med 1984; 36: 305-9.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

132. Diekman MA, Green ML. Mycotoxins and reproduction in domestic livestock. J Anim Sci 1992; 70: 1615-27.
133. Kanora A, Maes D. The role of mycotoxins in pig reproduction: a review. Vet Med 2009; 54: 565-76.
134. Filannino A, Stout TA, Gadella BM, Sostaric E, Pizzi F, Colenbrander B, et al. Dose-response effects of estrogenic mycotoxins (zearalenone, alpha- and beta-zearalenol) on motility, hyperactivation and the acrosome reaction of stallion sperm. Reprod Biol Endocrinol 2011; 9: 134.
135. Turcotte JC, Hunt PJ, Blaustein JD. Estrogenic effects of zearalenone on the expression of progestin receptors and sexual behavior in female rats. Horm Behav 2005; 47: 178– 84.
136. Kitagawa M, Tashiro F, Ueno Y. Interaction between zearalenone, an estrogenic mycotoxin and the estrogen receptor of the rat brain. Proc JPN Assoc Mycotoxical 1982; 15: 28.
137. Parandin RA, Behnam - rassouli M, Mahdavi , Shahri N. Neonatal exposure effects of mycoestrogen zearalenone and antiestrogen Tamoxifen on *HPGaxis of adult female* mice (dissertation of Ph.D). Mashhad: Ferdowsi University of Mashhad; 2016.

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]

Review Article

Effects of Endocrine Disrupting Compounds on Hypothalamic-pituitary-gonadal Axis and Reproductive Health A Review

Parandin RA[1],Behnam-Rassouli M[2]

[1]Department of Biology, Payame Noor University, Tehran, Iran, [2]Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, I.R. Iran

e-mail: rparandin@gmail.com

Received: 29/10/2016 **Accepted**: 09/01/2017

Abstract

Introduction: The hypothalamic-pituitary-gonadal (HPG) axis controls reproductive function. The hypothalamus secretes GnRH that is transported to the anterior pituitary gland to stimulate the release of the gonadotrophic hormones. Which act on the gonads to stimulate sexual maturation, gametogenesis and steroidogenesis. Although GnRH neurons are a key component of the HPG axis, other neurotransmitters or neuropeptides in the hypothalamus, such as glutamate, GABA, galanin, dopamine and kisspeptin have been suggested to be involved in the regulation of GnRH secretion. In addition to GnRH neurons, pituitary and gonads, some of these neuronal populations such kisspeptin are extremely sensitive to changes in the levels of steroid hormones and endocrine disrupting compounds (EDCs). Several EDCs, such as pesticides, bisphenol A, phthalates, tamoxifen, phytoestrogens and mycoestrogens can interact with the female and male reproductive system function and lead to disruption of endocrine function. Reproductive system development and function may be susceptible to the effects of such EDCs. By far, the greatest concerns for the potential adverse effects of EDCs have focused on their deleterious impact on reproductive health. It has been demonstrated under laboratory conditions and epidemiological studies that EDCs can exert detrimental effects especially during hormonal critical periods such as fetal and neonatal periods on the reproductive system. This article reviews some evidence that EDCs can impair the HPG axis and reproductive function.

Keywords: Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, Endocrine disrupting compounds, Reproductive health

[Downloaded from ijem.sbmu.ac.ir on 2026-11-11]