

Роль ендокринних руйнівників у передчасному виснаженні оваріального резерву

Ю. С. Мудра

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ

У статті узагальнено наукові дані щодо впливу ендокринних руйнівників (endocrine-disrupting chemicals – EDCs) на оваріальний резерв як ключовий показник репродуктивного потенціалу жінки. Проаналізовано клітинні та молекулярні механізми передчасного виснаження фолікулярного апарату яєчників під дією екзогенних хімічних агентів. У роботі застосовано бібліографічний, аналітичний, порівняльний і системний методи, а також методи узагальнення та синтезу; пошук джерел за останні 10 років здійснено в базах даних PubMed, Scopus та Web of Science.

Показано, що вплив EDCs асоціюється зі зниженням рівня антимюллерового гормону, зменшенням кількості антральних фолікулів, порушенням фолікулогенезу, погіршенням якості ооцитів і пригніченням оваріальної відповіді. Провідними механізмами патогенної дії є оксидативний стрес, апоптоз клітин гранульози, дисрегуляція стероїдогенезу, зміна чутливості рецепторів, активація арилуглеводневого рецептора та епігенетичні модифікації. EDCs слід розглядати як модифікований фактор ризику передчасного виснаження оваріального резерву.

Отже, EDCs є важливим чинником ризику передчасного виснаження оваріального резерву. Їхня дія має багатофакторний характер і реалізується через комплекс взаємопов'язаних молекулярних, клітинних і тканинних механізмів, що призводять до порушення функціональної та структурної цілісності яєчничкової тканини. Зменшення експозиції до EDCs, раннє виявлення змін оваріального резерву та поглиблене вивчення біомаркерів репродуктивної токсичності є перспективними напрямками профілактики порушень фертильності у жінок, особливо в групах підвищеного екологічного, професійного та репродуктивного ризику, а також серед жінок молодого віку в загальній популяції.

Ключові слова: ендокринні руйнівники, оваріальний резерв, безпліддя, бисфенол А, фталати, передчасна недостатність яєчників, репродуктивне здоров'я.

The role of endocrine disruptors in premature failure of the ovarian reserve

Yu. S. Mudra

This article summarizes current scientific data on the impact of endocrine-disrupting chemicals (EDCs) on ovarian reserve as a key indicator of women's reproductive potential. The cellular and molecular mechanisms of premature failure of the ovarian follicular apparatus under the influence of exogenous chemical agents were analyzed. Bibliographic, analytical, comparative, and systematic methods, as well as generalization and synthesis, were used; the literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science databases over the last 10 years.

It was shown that exposure to EDCs is associated with decreased anti-Müllerian hormone level, a reduced number of antral follicles, impaired folliculogenesis, deterioration of oocyte quality, and diminished ovarian response. The leading mechanisms of pathogenic action are oxidative stress, granulosa cell apoptosis, dysregulation of steroidogenesis, altered receptor sensitivity, activation of the aryl hydrocarbon receptor, and epigenetic modifications. EDCs should be considered a modifiable risk factor for premature failure of the ovarian reserve.

Thus, EDCs are an important modifiable risk factor for premature depletion of the ovarian reserve. Their effects are multifactorial and are mediated through a complex of interrelated molecular, cellular, and tissue mechanisms that lead to disruption of the functional and structural integrity of ovarian tissue. Reducing exposure to EDCs, early detection of changes in ovarian reserve, and in-depth study of biomarkers of reproductive toxicity are promising areas for the prevention of fertility disorders in women, especially in groups at increased environmental, occupational, and reproductive risk, as well as among young women in the population.

Keywords: endocrine disruptors, ovarian reserve, infertility, bisphenol A, phthalates, premature ovarian insufficiency, reproductive health.

Репродуктивне здоров'я жінки є складною багаторівневою системою, функціонування якої визначається узгодженою взаємодією центральних і периферичних ланок ендокринної регуляції, генетичних факторів, метаболічного статусу та умов зовнішнього середовища. Упродовж останніх десятиліть проблема зниження фертильності набула виразного медико-соціального значення, що пов'язано не лише зі зміною репродуктивної поведінки населення й тенденцією до відтермінування вагітності на пізніший вік, але й зі зростанням поширеності факторів довкілля, здатних негативно впливати на репродуктивну систему [1–3]. Особливу тривогу викли-

кає підвищення частоти порушень оваріальної функції у жінок репродуктивного віку, включно зі зниженням оваріального резерву, субфертильністю, безпліддям і передчасною недостатністю яєчників.

Серед екзогенних чинників, що можуть модифікувати репродуктивний потенціал жінки, дедалі більшої уваги набувають ендокринні руйнівники, або хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи (endocrine-disrupting chemicals – EDCs). Цим терміном позначають широкий клас природних та синтетичних сполук, здатних змінювати функціонування ендокринної системи шляхом впливу на синтез, секрецію,

транспорт, рецепцію, метаболізм і біологічну дію гормонів [2, 4, 5]. До EDCs належать компоненти пластмас, пестициди, побутові та промислові хімікати, стійкі органічні забруднювачі, а також окремі речовини природного походження. Їхньою загальною характеристикою є здатність чинити вплив навіть у низьких концентраціях, реалізовувати ефекти у критичні періоди розвитку та спричиняти довготривалі функціональні зміни.

Особлива вразливість жіночої репродуктивної системи до дії EDCs зумовлена тим, що яєчники є високочутливою гормонозалежною структурою, в якій безперервно відбуваються складні процеси рекрутингу, росту, селекції, дозрівання та атрезії фолікулів. В основі репродуктивного потенціалу жінки лежить оваріальний резерв, який визначається кількістю та якістю фолікулів, що зберігаються в яєчниках. Примордіальний пул фолікулів формується ще в антенатальний період і надалі не поповнюється, тому будь-які чинники, здатні прискорювати втрату фолікулів або погіршувати якість ооцитів, мають істотне значення для темпів репродуктивного старіння [6–9].

У клінічній практиці оцінку оваріального резерву здійснюють на підставі визначення рівня антимюллерового гормону (АМГ), кількості антральних фолікулів, базального рівня фолікулостимулювального гормону, а також непрямих показників оваріальної відповіді на стимуляцію. Зниження оваріального резерву розглядають не лише як маркер зменшення шансів на спонтанне настання вагітності, але й як прогностично несприятливий фактор у програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [9, 10]. Саме тому питання впливу EDCs на яєчники є важливим не лише з теоретичного, але й із практичного погляду.

Механізми, через які EDCs впливають на яєчники, характеризуються значною різноманітністю. Одні сполуки діють переважно через естрогенові рецептори, інші реалізують ефекти через арилуглеводневий рецептор, модифікують активність ферментів стероїдогенезу, підвищують утворення реактивних форм кисню, порушують функціональний стан мітохондрій або змінюють експресію генів, залучених до процесів проліферації, апоптозу, диференціювання та дозрівання фолікулів [11–13]. При цьому наслідком може бути як безпосереднє ушкодження клітин гранулози й ооцитів, так і більш повільне, але не менш значуще порушення регуляції фолікулогенезу [14, 15].

У статті здійснено аналіз сучасних наукових публікацій, присвячених впливу EDCs на оваріальний резерв як ключовий показник репродуктивного потенціалу жінок, а також на фолікулогенез, функціональний стан яєчників та розвиток передчасної недостатності яєчників. У роботі застосовано такі методи: бібліографічний – для добору й опрацювання наукових джерел; аналітичний – для вивчення сучасних уявлень про механізми впливу EDCs на репродуктивну систему жінки; системний аналіз – для узагальнення даних щодо молекулярних, клітинних і тканинних механізмів ушкодження оваріальної тканини; порівняльний – для зіставлення результатів експериментальних, клінічних та оглядових досліджень; метод

узагальнення і синтезу – для формування цілісного уявлення про роль EDCs у передчасному виснаженні оваріального резерву.

Пошук наукових робіт проведено в наукометричних базах даних PubMed, Scopus, Web of Science за останні 10 років. Науковий пошук здійснено за такими ключовими словами: «ендокринні руйнівники», «оваріальний резерв», «безпліддя», «бісфенол А», «фталати», «передчасна недостатність яєчників», «репродуктивне здоров'я».

Аналіз літературних джерел свідчить, що EDCs чинять суттєвий негативний вплив на жіночу репродуктивну систему, а яєчники є однією з найбільш чутливих мішеней їхньої дії. На відміну від багатьох інших органів, функціонування яєчників забезпечується надзвичайно точною регуляцією на рівні гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі, локальних факторів росту, стероїдних гормонів і внутрішньоклітинних сигнальних каскадів. Порушення навіть однієї з цих ланок може змінити баланс між ростом та атрезією фолікулів, що зрештою позначається на стані оваріального резерву [2, 15–17].

Одним із найважливіших клінічних проявів впливу EDCs є зниження рівня АМГ. Цей гормон синтезується гранульозними клітинами преантральних і малих антральних фолікулів та вважається одним із найчутливіших лабораторних маркерів оваріального резерву. У низці досліджень продемонстровано, що експозиція до синтетичної хімічної сполуки бісфенолу А асоціюється зі зниженням рівня АМГ, що може свідчити про зменшення функціонального пулу фолікулів [9, 18]. Завдяки структурній подібності до ендогенних естрогенів бісфенол А здатний зв'язуватися з естрогеновими рецепторами та впливати на процеси стероїдогенезу, диференціювання і проліферації клітин яєчників [4, 19]. У деяких дослідженнях його дія асоціювалася зі зниженням рівня АМГ, порушенням росту фолікулів, погіршенням якості ооцитів та нижчою ефективністю програм екстракорпорального запліднення [9, 10, 20, 21].

Подібні зміни описано також для фталатів, хоча ступінь вираженості ефекту може залежати від виду сполуки, тривалості експозиції та особливостей досліджуваної популяції [22–24]. Фталати розглядають як окрему групу через їх значне поширення в побуті та промисловості, а також доведений негативний вплив на яєчники. Ці речовини використовують як пластифікатори, і вони надходять в організм із водою, їжею, повітрям і через шкіру [23, 25, 26]. У літературі найчастіше описують токсичний вплив ді-(2-етилгексил)-фталату та його метаболітів, які здатні пригнічувати стероїдогенез, індукувати оксидативний стрес і порушувати нормальний ріст фолікулів [13, 24, 27].

Одночасно зі зниженням АМГ часто відзначається зменшення кількості антральних фолікулів, що має важливе клінічне значення, оскільки саме цей показник корелює з відповіддю яєчників на стимуляцію в програмах ДРТ. В експериментальних моделях під впливом бісфенолу А та деяких інших EDCs спостерігалися порушення росту фолікулів, зміна морфологічної структури яєчничової тканини та прискорення фолікулярної атрезії [20, 21]. Ці дані підтверджують, що вплив EDCs реалізується не лише через системні

гормональні ефекти, а й шляхом прямого локального ушкодження тканини яєчників.

Особливе місце серед EDCs посідає бісфенол А. Його репродуктивна токсичність зумовлена здатністю зв'язуватися з естрогеновими рецепторами та модифікувати експресію генів, пов'язаних із проліферацією, диференціюванням і гормональною регуляцією в яєчниках [4, 6, 9, 18]. Встановлено, що бісфенол А може знижувати синтез естрадіолу, впливати на активність ароматази та інших ферментів стероїдогенезу, що призводить до порушення гормонального мікросередовища фолікула [19]. Для ооцита й клітин гранульози така зміна є критичною, оскільки нормальне дозрівання фолікула залежить від чіткої скоординованої локальної стероїдної регуляції.

Клінічне значення впливу бісфенолу А підтверджується дослідженнями, в яких продемонстровано його зв'язок із гіршими репродуктивними результатами. Зокрема, вищі рівні бісфенолу А асоціювалися зі зменшенням кількості отриманих ооцитів, погіршенням якості ембріонів і нижчою ймовірністю досягнення успішного репродуктивного результату [10]. Крім того, підвищені концентрації бісфенолу А виявляли у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), що може свідчити про участь цієї речовини у формуванні ширшого спектра гормональних порушень [8]. Хоча СПКЯ не є синонімом зниженого оваріального резерву, наявність такого зв'язку вказує на потенційну здатність бісфенолу А впливати на різні ланки репродуктивної дисфункції.

Оксидативний стрес розглядають як одну з центральних ланок патогенезу ушкодження яєчників під впливом EDCs. Надмірне утворення реактивних форм

кисню призводить до перекисного окиснення ліпідів, пошкодження білків, порушення структури нуклеїнових кислот і дисфункції мітохондрій. Оскільки ооцити є клітинами з високими метаболічними потребами, мітохондріальна дисфункція має для них особливо несприятливі наслідки. Порушення енергетичного обміну погіршує дозрівання ооцитів, знижує їх запліднювальну здатність і потенціал раннього ембріонального розвитку. Паралельно оксидативний стрес активує сигнальні шляхи, що ведуть до запуску апоптозу, тим самим прискорюючи атрезію фолікулів [12, 13].

Апоптоз клітин гранульози є ще одним важливим механізмом, який безпосередньо призводить до виснаження оваріального резерву [15, 19, 22]. Клітини гранульози забезпечують ооцит трофічною підтримкою, беруть участь у синтезі гормонів, формуванні фолікулярного мікросередовища та регуляції росту фолікула [28–30]. Ушкодження або загибель цих клітин призводять до втрати функціональної цілісності фолікула і його атрезії [31–33]. Доведено здатність бісфенолу А індукувати апоптоз клітин гранульози, що є одним із ключових механізмів його токсичної дії на яєчники. Подібні зміни описано також для діоксинів і деяких пестицидів [30].

Для систематизації кількісних доказів, наведених у сучасних експериментальних і клінічних дослідженнях, доцільно узагальнити в таблиці найбільш репрезентативні показники впливу окремих EDCs на маркери оваріального резерву, фолікулогенез і стероїдогенез.

Аналіз наведених у таблиці даних переконливо засвідчує, що вплив EDCs на яєчникову тканину має багаторівневий і патогенетично взаємопов'язаний характер. Незалежно від хімічного класу сполуки, найбільш

Кількісні показники впливу окремих EDCs на маркери оваріального резерву, фолікулогенез і стероїдогенез

EDCs / джерело	Дизайн дослідження	Кількісні результати
Клінічні маркери POI як орієнтир для інтерпретації EDC-асоційованих змін	Ретроспективне дослідження 1998 жінок віком до 40 років: NOR n = 987; pre-POI n = 410; early POI n = 147; POF n = 454	Для pre-POI: порогове значення AMH – 1,211 нг/мл, AUC – 0,932, чутливість – 79,74%, специфічність – 99,80%; порогове значення AFC – 5, AUC – 0,868. Для POI: порогове значення AMH – 0,250 нг/мл, AUC – 0,944, чутливість – 92,46%, специфічність – 90,0% [10]
Бісфенол А / бісфенол S	Дослідження <i>in vitro</i> на клітинах гранульози вівці	Бісфенол А / бісфенол S при 10 μM підвищували секрецію естрадіолу у 2 рази; лише 100 μM бісфенолу А знижували експресію генів стероїдогенезу, пов'язаних із синтезом прогестерону; бісфенол А також знижував фосфорилування MAPK3/1 та експресію <i>ESR1 / ESR2</i> [21]
DEHP (фталат)	Експериментальне багатопокілінне дослідження на мишах	У F1 на 21-й постнатальний день доза 200 мг/кг/добу достовірно зменшувала кількість примордіальних, первинних фолікулів і їх загальну кількість; доза 500 мг/кг/добу знижувала частку примордіальних фолікулів. На 60-й постнатальний день у F1 доза 500 мг/кг/добу підвищувала рівень 17β-естрадіолу. У F2 на 60-й постнатальний день дози 200, 500 і 750 мг/кг/добу знижували рівень прогестерону [27]
TCDD (діоксин)	Експериментальне трансгенераційне дослідження на щурах	У F3 при дозі 500 нг/кг маси тіла/добу знижувалися ovarian coefficient, рівень LH у сироватці крові та кількість первинних фолікулів; водночас достовірно посилювався апоптоз клітин гранульози [29]

Примітки: EDCs – ендокринні руйнівники; AMH – антимюллерів гормон; AFC – кількість антральних фолікулів; AUC – площа під ROC-кривою; POI – передчасна недостатність яєчників; pre-POI – доклінічна стадія передчасної недостатності яєчників; POF – передчасне виснаження функції яєчників; DEHP – ді-(2-етилгексил)-фталат; TCDD – 2,3,7,8-тетрахлордibenзо-р-діоксин; NOR – нормальний оваріальний резерв; LH – лютеїнізувальний гормон; ovarian coefficient – яєчниковий коефіцієнт; MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа; ESR – рецептор естрогену; F1, F2, F3 – 1-ше, 2-ге, 3-тє покоління нащадків відповідно.

відтворюваними кількісними ефектами є зниження рівня АМГ, зменшення числа антральних і примордіальних фолікулів, порушення стероїдогенної функції гранульозних клітин, а також посилення апоптозу, що в комплексі створює морфофункціональну основу для прискореного виснаження оваріального резерву. Принципово важливо, що ці зміни не обмежуються окремими лабораторними відхиленнями, а узгоджуються з клінічно значущими предикторами, зокрема зі зниженням рівня АМГ до порогових значень, асоційованих із раннім пригніченням репродуктивної функції. Отже, узагальнені кількісні показники підтверджують, що EDCs слід розглядати не лише як фоновий екзогенний чинник, а як один із потенційно значущих тригерів передчасного старіння яєчників, який реалізує свій ефект через поєднане порушення фолікулогенезу, гормонального гомеостазу та внутрішньоклітинних механізмів виживання оваріальних клітин.

Окреме місце серед механізмів дії EDCs займає порушення рецепторної та сигнальної регуляції. Частина EDCs взаємодіє з естрогеновими рецепторами, імітуючи або блокуючи дію ендогенних естрогенів; інші модифікують чутливість до гонадотропінів або змінюють активність внутрішньоклітинних каскадів, що регулюють проліферацію та диференціювання клітин [5, 15]. Діоксини й споріднені сполуки реалізують свій вплив переважно через арилуглеводневий рецептор, активація якого призводить до зміни експресії значної кількості генів, зокрема тих, що відповідають за детоксикацію, стероїдогенез, проліферацію та апоптоз [14]. Таке втручання в системи клітинної регуляції створює передумови для довготривалих змін в яєчниковій тканині.

Аналіз наведених у таблиці даних свідчить, що кількісні ефекти дії EDCs мають спільну патогенетичну спрямованість і відображають поступове виснаження оваріального резерву [34]. Попри різну хімічну природу досліджуваних сполук, їхній вплив супроводжується зниженням рівня АМГ, зменшенням кількості антральних, примордіальних і первинних фолікулів, порушенням стероїдогенезу, а також посиленням апоптозу клітин гранулози. Сукупність цих змін вказує на те, що EDCs чинять вплив на окремий маркер не ізольовано, а порушують основні механізми підтримання фолікулярного пулу та гормональної функції яєчників. Саме тому наведені кількісні показники слід розглядати як експериментальне й клінічне підтвердження ролі EDCs у передчасному зниженні репродуктивного потенціалу жінки.

Дані експериментальних досліджень свідчать, що діоксини здатні пригнічувати овуляторну функцію, знижувати продукцію стероїдних гормонів і стимулювати апоптоз в яєчниках [29, 31]. З огляду на високу стабільність цих речовин у довкіллі та їхню здатність накопичуватися в організмі, навіть відносно низький рівень хронічної експозиції може мати значні довгострокові наслідки для репродуктивного здоров'я. Особливо несприятливою є їхня дія у випадках, коли експозиція відбувається в критичні періоди формування або функціонування репродуктивної системи.

Пестициди, зокрема метоксихлор, також чинять виражений негативний вплив на яєчники. Їхні естрогено-

подібні властивості поєднуються зі здатністю порушувати фолікулогенез, змінювати активність стероїдогенних ферментів і знижувати синтез естрадіолу [30, 32, 33]. У структурному плані це проявляється порушенням розвитку фолікулів на різних стадіях і зростанням частоти фолікулярної атрезії. З огляду на можливість біоаккумуляції таких сполук, їхній вплив має особливе значення для жінок, які проживають у регіонах із високим агрохімічним навантаженням або мають професійний контакт із пестицидами.

Фітоестрогени посідають особливе місце серед речовин з ендокринною активністю. Їхній вплив є більш неоднозначним, оскільки визначається концентрацією, тривалістю експозиції, віком жінки, станом гормонального гомеостазу та особливостями метаболізму [33, 34]. У низьких концентраціях окремі фітоестрогени можуть виявляти помірні антиоксидантні або модуляторні властивості, однак за високих доз або за несприятливих умов вони також здатні порушувати функцію яєчників і впливати на фолікулогенез [35]. Така подвійність ефекту свідчить про необхідність обережної інтерпретації результатів, особливо в контексті клінічних рекомендацій.

Важливим аспектом проблеми є те, що дія EDCs не обмежується прямим токсичним ефектом на наявні фолікули. Значна частина досліджень вказує на їхню здатність впливати на регуляцію рекрутингу примордіальних фолікулів. За умов нормального функціонування більшість примордіальних фолікулів залишається у стані спокою, що забезпечує поступове і тривале використання оваріального резерву [17, 19, 24]. Порушення механізмів цього стану може призводити до передчасної активації примордіальних фолікулів, тобто до прискореного «витрачання» фолікулярного пулу. Такий механізм є особливо важливим у контексті передчасного виснаження оваріального резерву, оскільки клінічні прояви можуть з'являтися лише тоді, коли значна частина пулу вже втрачена [36, 37].

Не менш суттєвим є епігенетичний компонент дії EDCs. Зміни метилювання дезоксирибонуклеїнової кислоти, модифікації гістонів і зміни експресії мікрорибонуклеїнової кислоти можуть суттєво впливати на експресію генів, пов'язаних із проліферацією, диференціюванням, апоптозом та гормональною регуляцією [11, 13, 36]. На відміну від гострих токсичних ефектів, епігенетичні зміни можуть тривалий час зберігатися навіть після припинення контакту зі шкідливою речовиною, а в окремих випадках – проявлятися через значний проміжок часу. Це дозволяє розглядати EDCs не лише як чинники безпосереднього ушкодження яєчників, але і як тригери довготривалого перепрограмування репродуктивної функції [37, 38].

Клінічні наслідки впливу EDCs на оваріальний резерв мають важливе практичне значення. Зниження оваріального резерву асоціюється зі зменшенням імовірності спонтанного настання вагітності, погіршенням відповіді на контрольовану оваріальну стимуляцію, меншою кількістю отриманих ооцитів і зниженням ефективності програм екстракорпорального запліднення [9, 10, 39, 40]. За умови інтенсивнішого та тривалішого ушкодження можливий розвиток передчасної

недостатності яєчників, яка характеризується припиненням їхньої нормальної функції у віці до 40 років і супроводжується безпліддям, гіпоестрогенізмом та суттєвим погіршенням якості життя жінки.

Особливу небезпеку становить хронічний вплив низьких доз EDCs. На відміну від класичних токсикантів, для EDCs не завжди характерна пряма лінійна залежність між дозою і біологічним ефектом. Навіть невеликі концентрації, за умови тривалої дії та поєднання з іншими сполуками, можуть спричинити виражені порушення гормонального гомеостазу і функції яєчників [1, 2]. Це ускладнює ідентифікацію ризикових рівнів експозиції та підкреслює необхідність запобіжного підходу в оцінці потенційного впливу таких речовин на жіночу репродуктивну систему.

Слід також враховувати, що результати клінічних і епідеміологічних досліджень не завжди є однорідними. Це може бути пов'язано з відмінностями у способах визначення експозиції, віковими характеристиками обстежених жінок, різною тривалістю контакту з EDCs, а також впливом супутніх чинників, як-от паління, жи-

ріння, харчування, професійних шкідливих факторів та соматичної патології [12, 14, 19, 20]. Водночас навіть за наявності певної варіабельності даних загальна тенденція свідчить про те, що EDCs є клінічно значущим чинником зниження оваріального резерву і погіршення репродуктивної функції жінки.

ВИСНОВКИ

Отримані дані дозволяють розглядати EDCs як один із важливих екзогенних факторів, що спричиняють передчасне виснаження оваріального резерву. Їхня дія реалізується через поєднання прямого цитотоксичного впливу на клітини яєчників, порушення стероїдогенезу, оксидативного стресу, активації апоптозу, епігенетичних змін і дисрегуляції фолікулогенезу. У практичному аспекті це підкреслює необхідність подальшого вивчення цієї проблеми, удосконалення методів раннього виявлення репродуктивної токсичності та розроблення профілактичних заходів, спрямованих на мінімізацію контакту жінок із потенційно небезпечними хімічними агентами.

Відомості про автора

Мудра Юлія Сергіївна – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ; тел.: (093) 154-76-36. E-mail: jmudra.ag@gmail.com
ORCID: 0009-0003-4066-1479

Information about the author

Mudra Yuliia S. – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv; tel.: (093) 154-76-36. E-mail: jmudra.ag@gmail.com
ORCID: 0009-0003-4066-1479

ПОСИЛАННЯ

- Canipari R, De Santis L, Cecconi S. Female fertility and environmental pollution. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(23):8802. doi: 10.3390/ijerph17238802.
- Rattan S, Zhou C, Chiang C, Mahalingam S, Brehm E, Flaws JA. Exposure to endocrine disruptors during adulthood: Consequences for female fertility. *J Endocrinol*. 2017;233(3):109-29. doi: 10.1530/JOE-17-0023.
- Yan W. Reproductive health. *Elife*. 2025;14:e102432. doi: 10.7554/eLife.102432.
- Nourian A, Soleimanzadeh A, Shalirang Jalali A, Najafi G. Bisphenol-A analogue (bisphenol-S) exposure alters female reproductive tract and apoptosis/oxidative gene expression in blastocyst-derived cells. *Iran J Basic Med Sci*. 2020;23(5):576-85. doi: 10.22038/IJBMS.2020.40893.9664.
- Houeis L, Donnez J, Dolmans MM. Premature ovarian insufficiency and diminished ovarian reserve: From diagnosis to current management and treatment. *J Clin Med*. 2025;14(21):7473. doi: 10.3390/jcm14217473.
- Trela-Kobędza E, Ajduk A. The impact of bisphenol A and its analogs on female reproductive health. *Reprod Biol*. 2025;25(3):101028. doi: 10.1016/j.repbio.2025.101028.
- Zhang J, Yu X, Li W, Jiang Y, Zhang L, Wang S. Bisphenol S impairs oocyte quality by inducing gut microbiota dysbiosis. *mSystems*. 2025;10(1):e0091224. doi: 10.1128/mSystems.00912-24.
- Akash MSH, Sabir S, Rehman K. Bisphenol A-induced metabolic disorders: From exposure to mechanism of action. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2020;77:103373. doi: 10.1016/j.etap.2020.103373.
- Hill CE, Sapouckey SA, Suvorov A, Vandenberg LN. Developmental exposures to bisphenol S, a BPA replacement, alter estrogen-responsiveness of the female reproductive tract: A pilot study. *Cogent Med*. 2017;4(1):1317690.
- Jiao X, Meng T, Zhai Y, Zhao L, Luo W, Liu P, et al. Ovarian reserve markers in premature ovarian insufficiency: Within different clinical stages and different etiologies. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:601752. doi: 10.3389/fendo.2021.601752.
- Shulhai AM, Bianco V, Donini V, Esposito S, Street ME. Which is the current knowledge on man-made endocrine-disrupting chemicals in follicular fluid? An overview of effects on ovarian function and reproductive health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1435121. doi: 10.3389/fendo.2024.1435121.
- Huang Y, Liu Z, Geng Y, Li F, Hu R, Song Y, et al. The risk factors, pathogenesis and treatment of premature ovarian insufficiency. *J Ovarian Res*. 2025;18(1):134. doi: 10.1186/s13048-025-01714-2.
- França MM, Mendonça BB. Genetics of ovarian insufficiency and defects of folliculogenesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2022;36(1):101594. doi: 10.1016/j.beem.2021.101594.
- Wang YF, Zhao LN, Geng Y, Yuan HF, Hou CY, Zhang HH, et al. Aspirin modulates succinylation of PGAM1/K99 to restrict the glycolysis through NF-κB/HAT1/PGAM1 signaling in liver cancer. *Acta Pharmacol Sin*. 2023;44(1):211-20. doi: 10.1038/s41401-022-00945-z.
- Man L, Lustgarten Guahmich N, Vyas N, Tsai S, Arazi L, Lienthal D, et al. Ovarian reserve disorders, can we prevent them? A review. *Int J Mol Sci*. 2022;23(23):15426. doi: 10.3390/ijms232315426.
- Karwacka A, Zamkowska D, Radwan M, Jurewicz J. Exposure to modern, widespread environmental endocrine disrupting chemicals and their effect on the reproductive potential of women: An overview of current epidemiological evidence. *Hum Fertil (Camb)*. 2019;22(1):2-25. doi: 10.1080/14647273.2017.1358828.
- Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocrin Metab Disord*. 2020;21(1):127-47. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z.
- Ticiani E, Pu Y, Gingrich J, Veiga-Lopez A. Bisphenol S impairs invasion and proliferation of extravillous trophoblasts cells by interfering with epidermal growth factor receptor signaling. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2):671. doi: 10.3390/ijms23020671.
- Abujaber R, Henry-Smith C, Sharma S. From genes to lives: Integrating the complexities of primary ovarian insufficiency. *Int J Mol Sci*. 2026;27(3):1353. doi: 10.3390/ijms27031353.
- Tomza-Marciniak A, Stępkowska P, Kuba J, Pilarczyk B. Effect of bisphenol A on reproductive processes: A review of in vitro, in vivo and epidemiological studies. *J Appl Toxicol*. 2018;38(1):51-80. doi: 10.1002/jat.3480.
- Téteau O, Vitorino Carvalho A, Pappillier P, Mandon-Pépin B, Jouneau L, Jarrier-Gaillard P, et al. Bisphenol A and bisphenol S both disrupt ovine granulosa cell steroidogenesis but through different molecular pathways. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):30. doi: 10.1186/s13048-023-01114-4.
- Panay N, Anderson RA, Bennie A, Cedars M, Davies M, Ee C, et al. Evidence-based guideline: Premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod Open*. 2024;2024(4):hoae065. doi: 10.1093/hropen/hoae065.

23. Fletcher EJ, Santacruz-Márquez R, Mourikes VE, Neff AM, Laws MJ, Flaws JA. Effects of phthalate mixtures on ovarian folliculogenesis and steroidogenesis. *Toxics*. 2022;10(5):251. doi: 10.3390/toxics10050251.
24. Li Y, Yao Y, Xiao N, Liu Y, Du Y, Liu M, et al. The association of serum phthalate metabolites with biomarkers of ovarian reserve in women of child-bearing age. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;242:113909. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113909.
25. Basso CG, de Araújo-Ramos AT, Martino-Andrade AJ. Exposure to phthalates and female reproductive health: A literature review. *Reprod Toxicol*. 2022;109:61-79. doi: 10.1016/j.reprotox.2022.02.006.
26. Weng X, Zhu Q, Liao C, Jiang G. Cumulative exposure to phthalates and their alternatives and associated female reproductive health: Body burdens, adverse outcomes, and underlying mechanisms. *Environ Sci Technol*. 2023;57(22):8189-212. doi: 10.1021/acs.est.3c00823.
27. Rattan S, Brehm E, Gao L, Niermann S, Flaws JA. Prenatal exposure to di(2-ethylhexyl) phthalate disrupts ovarian function in a transgenerational manner in female mice. *Biol Reprod*. 2018;98(1):130-45. doi: 10.1093/biolre/iox154.
28. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, Parent AS. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):101579. doi: 10.1016/j.beem.2021.101579.
29. Yu K, Zhang X, Tan X, Ji M, Chen Y, Tao Y, et al. Transgenerational impairment of ovarian induced by 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD) associated with Igf2 and H19 in adult female rat. *Toxicology*. 2019;428:152311. doi: 10.1016/j.tox.2019.152311.
30. Wang L, Ma X, Liu J. Adverse effects of pesticides on the ovary: evidence from epidemiological and toxicological studies. *Environ Health (Wash)*. 2025;3(6):575-95. doi: 10.1021/enhealth.4c00243.
31. An L, Huang Y, Wang Y, Shen S, Luo X, Liang X, et al. Assessment of ovarian dysfunction induced by environmental toxins: A systematic review. *Front Public Health*. 2025;13:1575418. doi: 10.3389/fpubh.2025.1575418.
32. Witek P, Grzesiak M, Kozirowski M, Slomczynska M, Knapczyk-Stwora K. Long-term changes in ovarian follicles of gilts exposed neonatally to methoxychlor: Effects on oocyte-derived factors, anti-Müllerian hormone, follicle-stimulating hormone, and cognate receptors. *Int J Mol Sci*. 2022;23(5):2780. doi: 10.3390/ijms23052780.
33. Rahman R, Panay N. Diagnosis and management of premature ovarian insufficiency. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(6):101600. doi: 10.1016/j.beem.2021.101600.
34. Ishizuka B. Current understanding of the etiology, symptomatology, and treatment options in premature ovarian insufficiency (POI). *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:626924. doi: 10.3389/fendo.2021.626924.
35. Lu C, Qin C, Fu Z, Wang L, Yi Y, Xin M, et al. Metabolic dysregulation in patients with premature ovarian insufficiency revealed by integrated transcriptomic, methylomic and metabolomic analyses. *Clin Transl Med*. 2022;12(10):e1006. doi: 10.1002/ctm2.1006.
36. Rebuzzini P, Fabozzi G, Cimadomo D, Ubaldi FM, Rienzi L, Zuccotti M, et al. Multi- and transgenerational effects of environmental toxicants on mammalian reproduction. *Cells*. 2022;11(19):3163. doi: 10.3390/cells11193163.
37. Xu Q, Ding H, Liu Y, Han D, Xia X, Li Y, et al. Genetic variants in diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency: Implications for assisted reproductive outcomes. *J Assist Reprod Genet*. 2025;42(11):3791-807. doi: 10.1007/s10815-025-03663-7.
38. Amir S, Shah STA, Mamoulakis C, Docea AO, Kalantzi OI, Zachariou A, et al. Endocrine disruptors acting on estrogen and androgen pathways cause reproductive disorders through multiple mechanisms: A review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1464. doi: 10.3390/ijerph18041464.
39. Li XT, Li PY, Liu Y, Yang HS, He LY, Fang YG, et al. Health-related quality-of-life among patients with premature ovarian insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Qual Life Res*. 2020;29(1):19-36. doi: 10.1007/s11136-019-02326-2.
40. Laws MJ, Neff AM, Brehm E, Warner GR, Flaws JA. Endocrine disrupting chemicals and reproductive disorders in women, men, and animal models. *Adv Pharmacol*. 2021;92:151-90. doi: 10.1016/bs.apha.2021.03.008.

Стаття надійшла до редакції 24.03.2026. – Дата першого рішення 27.03.2026. – Стаття подана до друку 07.05.2026