NECESITATEA NEUROPROTECȚIEI CENTRALE A MECANISMELOR NEUROENDOCRINE DE ASIGURARE A FUNCȚIONALITĂȚII SISTEMULUI REPRODUCĂTOR

Vasile Fedaș
dr. hab. în șt. med., cercetător științific principal, Institutul de Fiziologie și Sanocratologie, Universitatea de Stat din Moldova
vasilefedash@gmail.com ORCID: 0000-0003-2129-6413
Ion Mereuță
dr. hab. în șt. med., director al Institutului de Fiziologie și Sanocratologie, Universitatea de Stat din Moldova
ion.mereuta@usmf.md ORCID: 0000-0002-9711-5351
Anatolie Baciu
dr. hab. în biologie, cercetător științific coordonator, Institutul de Fiziologie și Sanocratologie, Universitatea de Stat din Moldova
anatolikbacio@gmail.com ORCID: 0000-0003-1966-4176

THE NECESSITY OF CENTRAL NEUROPROTECTION OF THE NEUROENDOCRINE MECHANISMS ENSURING THE FUNCTIONALITY OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM

The paper is a review and synthesis of data that indicate the urgent need to develop programs to protect and improve the reproductive functionality of human resources, based primarily on the creation of environmental conditions conducive to daily activity. The presented data demonstrate the high sensitivity and vulnerability of fine neuroendocrine mechanisms regulating reproductive functionality at different stages of individual organism development. Also, the high socio-economic importance for the sustainable development of the morpho-functional state of the human reproductive system and the increased risk of unfavorable epigenetic impact of the environment and modern society are emphasized.

Conform statisticilor Organizației Mondiale a Sănătății (OMS), infertilitatea a devenit o problemă globală de sănătate publică, afectând aproximativ 12%–15% dintre cuplurile din întreaga lume [3].

Factorii de natură masculină sunt responsabili pentru 50% dintre cazurile de infertilitate, 20%–30% fiind exclusiv cauzate de probleme masculine, iar alte 20%–30% rezultând din factori care afectează ambii parteneri. Datele unui studiu realizat în cadrul Global Burden of Disease (GBD) au sugerat că prevalența infertilității masculine a crescut la nivel global cu 0,291% pe an între 1990 și 2017, și este posibil să se apropie de pragul de 50%. În prezent, infertilitatea masculină nu reprezintă doar o problemă ce afectează calitatea vieții, ci și o preocupare politică, cu provocări sociale semnificative, generând o povară financiară considerabilă atât pentru cupluri, cât și pentru sistemele de sănătate [1].

Vulnerabilitatea ridicată a sistemului reproducător la factorii de mediu. Oamenii sunt expuși la numeroși agenți de mediu care pot fi dăunători pentru neuroprotecția mecanismelor de reglare neuroendocrine a acapacității lor reproductive. Funcționalitatea reproductivă este cunoscută ca fiind deosebit de sensibilă la numeroși agenți chimici și fizici generați de activitățile industriale sau agricole. Astfel de agenți sunt frecvent întâlniți atât în anumite medii ocupaționale, cât și în mediul general. Riscurile de mediu asupra funcției reproductive masculine au fost evidențiate în urmă cu 30 de ani, atunci când producătorii de pesticide și lucrătorii agricoli expuși la nematocidul 1,2-dibromo-3-cloropropan (DBCP) au prezentat o afectare severă a spermatogenezei, ceea ce a dus la infertilitate. De atunci, diverse clase chimice de pesticide și solvenți s-au dovedit a fi toxice pentru procesele de neuroprotecție a mecanismelor de reglare neuroendocrină a sistemului reproducător la indivizi și la animale de laborator. Totuși, numărul substanțelor care au demonstrat un efect nociv asupra spermatogenezei umane este foarte redus, iar aceste observații se limitează la câteva studii transversale realizate pe populații ocupaționale expuse la concentrații foarte ridicate ale acestor substanțe. Din cauza utilizării pe scară largă a acestor substanțe chimice și a potențialului lor de a se infiltra în mediul înconjurător, ele sunt considerate un pericol prezumtiv pentru fertilitatea masculină. Cu toate acestea, într-o proporție considerabilă de cazuri la bărbații cu parametri anormali ai spermei, nu sunt implicați factori medicali sau chirurgicali, iar etiologia rămâne neclară. În țările europene, datorită cercetărilor științifice, s-a constatat că calitatea și cantitatea spermei sunt reduse

chiar și la persoane tinere (18–25 de ani). În funcție de criteriile de evaluare, doar 5–15% dintre spermatozoizi pot fi considerați normali din punct de vedere morfologic și fiziologic la bărbați tineri, practic sănătoși. Problema legată de situația demografică și de invalidarea populației are o importanță deosebită pentru supraviețuirea și prosperitatea societății umane. Particularitățile spermatogenezei la oameni și animale sunt diferite și, de fapt, conduc la infertilitate în condițiile de viață contemporane. În populația umană, însă, diferențele geografice sunt evidente, indicând dependența biodiversității de habitat și de trăsăturile genetice/etnice specifice [4]. Este evident că spermatogeneza în corpul uman prezintă un grad foarte ridicat de vulnerabilitate față de condițiile ecologice ale unei regiuni și față de stilul de viață al individului. Este remarcabil faptul că influența habitatului și a nutriției asupra spermatogenezei are loc în timpul vieții intrauterine și copilăriei, adică înainte de dezvoltarea din timpul pubertății.

Pentru a examina acțiunea complexă a mediului (habitatului), în special asupra sistemului care coordonează toate funcțiile, se aplică metoda de modelare adecvată și perspectiva Îmbogățirii Mediului (Environmental Enrichment, EE) sau a condițiilor stresante și patologice, combinate cu selecția unei diete de tip hedonic. O serie de studii experimentale, folosind modele de habitate favorabile sau stresante, arată sensibilitatea și reactivitatea ridicată a proceselor de gametogeneză, precum și acțiunea determinantă a habitatului asupra biodiversității. Pe lângă influența poluanților toxici, acțiunea principală a habitatului se exercită prin mecanisme neuroendocrine centrale și autonome. În aceste mecanisme sunt implicate interrelațiile neuronale-neurogliale, sistemele de neurotransmițători și neurosecreție, factorii de creștere derivați din creier, citokinele și adipokinele (leptina, adiponectina), grelina și hormonii adrenali (corticali și medulari). Ca urmare, activitatea sistemului reproducător și, în special, a glandelor sexuale, suferă modificări esențiale.

O abordare pentru rezolvarea problemelor sociale și demografice bazată pe protecția mecanismelor neuroendocrine. Este semnificativ din punct de vedere social și demografic faptul că mediul agresiv, asociat cu acțiuni stresante și patologice, conduce la suprimarea sistemelor imunitar și reproductiv, manifestându-se prin deteriorarea spermatogenezei și ovogenezei pe fondul dezechilibrului

dintre hormonii androgeni și estrogeni. Este important de menționat că poziționarea și metabolismul ARN-ului din linia germinală, precum și biosinteza factorilor de transcripție, sunt păstrate și protejate numai într-un organism sănătos. Este foarte demonstrativ faptul că mecanismele care protejează gametogeneza sunt atenuate în organismul în condițiile stresogene. Aceste mecanisme suferă modificări adverse în cazul unui habitat agresiv (fizic, chimic și psihoemoțional). Rolul fiziologic și patofiziologic al mitocondriilor, ca sursă de specii reactive de oxigen în spermatozoizi, demonstrează că metodologia pentru identificarea scurtării telomerilor și a disfuncțiilor asociate acestui proces prezintă un mare potențial pentru studiul integrității gametogenezei și al specificului carcinogenezei. Pe lângă procedurile de cultură a celulelor stem pluripotente, acestea sunt foarte utile pentru investigarea impactului factorilor de mediu interni și externi asupra genomului. S-a constatat că stresul ecologic și psiho-emoțional conduce la insuficiența sistemelor antioxidante pe fondul activării axei neuroendocrine hipotalamo-hipofizo-suprarenale, care, la rândul său, implică axa hormonului eliberator de gonadotropină–gonadotropină–gonală. Aceasta duce la modificări nefavorabile în celulele Sertoli și Leydig, cu apariția patospermiei datorită numărului redus de spermatozoizi. Scăderea nivelului de testosteron agravează și mai mult situația. Prevalența infertilității cuplurilor este extrem de ridicată, afectând unul din șapte cupluri în multe țări, iar cauza cea mai frecvent identificată este sistemul reproducător masculin. Acest lucru poate face ca spermatogeneza umană să fie, prin natura sa, mai vulnerabilă la perturbări cauzate de factori externi, deoarece există puțin spațiu pentru flexibilitate în menținerea producerii unui număr adecvat de spermatozoizi normali și, în consecință, a fertilității. Such concerns are reinforced by evidence that human sperm counts may have substantially declined over the past 50 years, although this remains controversial.

Este extrem de important că, în timpul pubertății — chiar perioada în care mecanismele neuroendocrine se dezvoltă — acesta este direct vulnerabil la efectele adverse rezultate din stilul de viață al adolescenților și/sau din expunerea sa la agenți toxici din mediul general sau din cauza ocupației sale. Considerăm impactul factorilor de mediu și al stilului de viață asupra spermatogenezei, precum și efectele care

pot apărea în timpul vieții fetale și modul în care acestea ar putea influența spermatogeneza la maturitate. Factorii de stil de viață și de mediu care acționează în oricare dintre aceste trei perioade interferează cu proliferarea celulelor Sertoli și, astfel, determină numărul final de celule Sertoli. Acest lucru ar reduce numărul maxim de spermatozoizi care pot fi produși și, la indivizii cu capacitate de rezervă limitată sau inexistentă, ar avea un impact direct asupra numărului de spermatozoizi. În orice caz, incidența în creștere a cancerului testicular cu celule germinale (TGCC) și a sindromului disgenezei testiculare (TDS) într-o perioadă marcată de schimbări dramatice în stilul de viață occidental cum ar fi dieta, activitatea fizică și altele. De exemplu, incidența obezității la femei a crescut semnificativ, iar un studiu preliminar a sugerat că un indice de masă corporală (IMC) matern ridicat afectează negative axa hipotalamo-testiculară [4]. Există o ipoteză conform căreia sindromul de disgenezie testiculară și cancerul de celule germinale testiculare ar putea avea o origine fetală comună, declanșată de o dezvoltare testiculară anormală, care duce, de asemenea, la disfuncționalitatea celulelor somatice.

Așadar, menținerea integrității gametogenezei atât la organismul masculin, cât și la cel feminin a devenit un obiectiv decisiv și urgent în momentul actual. Pentru atingerea acestui scop, toate resursele umane și tehnice sunt concentrate pe dezvoltarea metodelor și procedurilor de protecție. Efectele factorilor de mediu, cum ar fi expunerile ocupaționale și cele din mediul înconjurător, precum și expunerile rezultate din alegeri legate de stilul de viață sau tratamente medicale, pot duce la modificări epigenetice la debutul pubertății și al gametogenezei.

Referințe bibliografice:

1. Agarwal A., Baskaran S., Parekh N. et al. Male infertility. In: Lancet. 2021, 397, pp. 319–333.
2. Li Z., Wang S, Gong Ch. et al. Effects of Environmental and Pathological Hypoxia on Male Fertility. REVIEW article. In: Front. Cell Dev. Biol. 2021, vol. 9, p. 19. Disponibil: https://doi.org/10.3389/fcell.2021.725933)
3. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Diagnostic evaluation of the infertile male: a committee opinion. In: Fertil. Steril. 2015, 103, pp. e18–e25.

4. Sharpe R.M. Male reproductive health disorders and the potential role of exposure to environmental chemicals. Report for ChemTrust UK. 2009. Disponibil: https://chemtrust.org/wp-content/uploads/ProfRSHARPE-MaleReproductiveHealth-CHEMTrust09-1.pdf