

DISRUPTORII ENDOCRINI ȘI SARCINA

Daniela VIERU¹, Stela VUDU¹

¹Catedra de endocrinologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu din Republica Moldova

[https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5\(102\).20](https://doi.org/10.52556/2587-3873.2024.5(102).20)

Rezumat

Prevalența în creștere a substanțelor chimice în mediul ambiant, care interferează cu sistemul endocrin reprezintă o situație îngrijorătoare pentru sănătatea populației la nivel global. În ultimii ani se acordă o atenție semnificativă disruptorilor endocrini, astfel, Societatea Europeană de Endocrinologie, alături de Societatea de Endocrinologie din SUA îndeamnă la creșterea gradului de conștientizare a influenței acestora asupra organismului uman. Scopul cercetării este de a identifica influența disruptorilor endocrini în sarcină, pentru a preveni impactul negativ asupra mediului materno-fetal. Studiul a fost realizat în baza analizei și sintezei detaliate a literaturii de specialitate, cu identificarea articolelor publicate în bazele de date științifice internaționale. Pentru realizarea scopului au fost utilizate următoarele motoare de căutare: PubMed, Google Academic, ResearchGate, SpringerLink și ScienceDirect, utilizând cuvintele-cheie: „disruptori endocrini”, „sarcină”, „impact”. Am selectat articolele cu text integral. Au fost identificate mai multe căi de alterare a răspunsului hormonal. Disruptorii endocrini afectează sarcina la orice etapă, prin generarea inflamației și stresului oxidativ la nivel tisular, asociate cu eșecul implantării embrionului, modificări morfopatologice ale placentei, avort recurent, restricție de creștere intrauterină a fătului sau travaliu prematur. În plus, aceste substanțe pot induce dezvoltarea preeclampsiei și diabetului gestațional, unele dintre ele prezentând asociere cu gradul de severitate al preeclampsiei. Așadar, impactul expunerii la disruptorii endocrini în sarcină implică perturbarea homeostaziei hormonale materne, placentare și fetale.

Cuvinte-cheie: disruptori endocrini, sarcină, impact

Summary

Endocrine-disrupting chemicals and pregnancy

The increasing prevalence of endocrine-disrupting chemicals in our environment is a worrying situation for the global population health. In recent years, significant attention has been paid to endocrine disruptors, thus, the European Society of Endocrinology, together with the Society of Endocrinology, urges to increase awareness of their influence on the human body. The aim of the study is to identify the influence of endocrine disruptors in pregnancy, in order to prevent the negative impact on the maternal-fetal environment. The study was carried out based on the detailed analysis and synthesis of the literature, and identification of articles published in international scientific databases. To achieve the goal, the following search engines were used: PubMed, Google Academic, ResearchGate, SpringerLink and ScienceDirect, using the keywords: „endocrine disruptors”, „pregnancy”, „impact”. We have selected full text articles. Several pathways have been identified to alter the hormonal response. Endocrine disruptors affect pregnancy at any stage, by generating inflammation and oxidative stress at the tissue

level, associated with failure of embryo implantation, morphopathological changes of the placenta, recurrent miscarriage, intrauterine growth restriction of the fetus, and premature labor. In addition, these substances can induce the development of preeclampsia and gestational diabetes, some of them being associated with the degree of severity of preeclampsia. Thus, the impact of exposure to endocrine disruptors in pregnancy involves disruption of maternal, placental, and fetal hormonal homeostasis.

Keywords: endocrine-disrupting chemicals, pregnancy, impact

Резюме

Эндокринные дизрапторы и беременность

Растущая распространенность химических веществ, нарушающих работу эндокринной системы, в нашей окружающей среде является тревожной ситуацией для здоровья населения во всем мире. В последние годы значительное внимание уделяется эндокринным дизрапторам, поэтому Европейское общество эндокринологов совместно с Обществом эндокринологов США призывает повысить осведомленность об их влиянии на организм человека. Цель исследования - выявить влияние эндокринных дизрапторов при беременности, чтобы предотвратить негативное воздействие на среду матери и плода. Исследование проведено на основе детального анализа и синтеза специализированной литературы с выявлением статей, опубликованных в международных научных базах данных. Для достижения цели использовались следующие поисковые системы: PubMed, Google Academic, ResearchGate, SpringerLink и ScienceDirect, с использованием ключевых слов: «эндокринные дизрапторы», «беременность», «воздействие». Мы выбрали полнотекстовые научные статьи. Было идентифицировано несколько путей изменения гормонального ответа. Эндокринные разрушители влияют на беременность на любом этапе, генерируя воспаление и окислительный стресс на тканевом уровне, связанный с неудачей имплантации эмбриона, морфопатологическими изменениями плаценты, аборт, задержкой внутриутробного развития плода или преждевременными родами. Кроме того, эти вещества могут индуцировать развитие преэклампсии и гестационного диабета, причем некоторые из них связаны со степенью тяжести преэклампсии. Таким образом, воздействие эндокринных дизрапторов во время беременности включает нарушение гормонального гомеостаза матери, плаценты и плода.

Ключевые слова: эндокринные дизрапторы, беременность, воздействие

Introducere

Despre existența anumitor substanțe care ar avea capacitatea de a interfera cu sistemul endocrin a vorbit pentru prima dată, în 1958, Roy Hertz, referindu-se la substanțele chimice utilizate în agricultură. Cu toate acestea, ideea nu a prins valoare până în anul 1970, când medicii și cercetătorii au început să asocieze anumite substanțe chimice cu unele cancere rare sau efecte asupra reproducerii la oameni și animale [25]. Din păcate, odată cu creșterea gradului de conștientizare a disruptorilor endocrini, a crescut și ubicuitatea acestora în mediul nostru. Astăzi, există aproape 1000 de substanțe chimice raportate că au efecte endocrine [10].

Prevalența EDCs în mediul nostru și pătrunderea în organism reprezintă o provocare globală semnificativă pentru sănătatea publică. Sistemul endocrin joacă un rol central și reglează funcțiile biologice critice precum metabolismul, dezvoltarea, reproducerea și comportamentul uman. Studiile epidemiologice leagă EDCs-urile cu disfuncții de reproducere, modificări neuro-comportamentale și de dezvoltare, sindrom metabolic, tulburări osoase, tulburări imunitare și cancere la oameni [8,9,19,20,22].

Ca domeniu de focalizare științific, studiul EDCs necesită o abordare multidisciplinară, pentru a determina modul în care aceste substanțe influențează biologia organismelor vii prin efectele endocrine. Povara patologiilor asociate sarcinii, cum ar fi avortul recurent, nașterea prematură, greutatea mică la naștere, preeclampsia și diabetul gestațional este considerabilă în întreaga lume. Au fost identificați mai mulți factori de risc pentru aceste tulburări, însă unul dintre ei, care a obținut o atenție deosebită în ultimii ani este expunerea femeii gravide la substanțele chimice care perturbă sistemul endocrin [3,10,14,18]. Zilnic oamenii sunt expuși la o multitudine de substanțe chimice cu proprietăți cunoscute de dezechilibrare a sistemului endocrin, iar dovezile clinice sugerează că expunerea la acești EDCs au potențialul de a altera mediul matern și fetal, culminând cu rezultate negative ale sarcinii și nașterii [1,120,21,22,28].

Scopul cercetării

Identificarea influenței disruptorilor endocrini în sarcină, pentru a preveni impactul negativ asupra mediului matern și fetal.

Materiale și metode

Am realizat acest studiu în baza analizei și sintezei detaliate a literaturii de specialitate cu determinarea articolelor publicate în bazele de date științifice internaționale. Pentru realizarea scopului propus au fost utilizate următoarele motoare de căutare: PubMed, Google Academic, ResearchGate,

SpringerLink și ScienceDirect. Cuvintele-cheie aplicate au fost: „disruptori endocrini”, „sarcină”, „impact”. În total am selectat 34 articole științifice, dintre care 24 sunt publicate în perioada 2018-2023, iar celelalte – în perioada 2009-2017. Eligibile au fost considerate o serie de studii observaționale, de tip caz-control și meta-analize care au adus dovezi relevante de implicare a disruptorilor endocrini în patologia sarcinii. Au fost selectate articolele cu text integral.

Rezultate

Disruptorii endocrini – proprietăți și mecanisme de acțiune

Conceptul de substanțe chimice care perturbă sistemul endocrin a devenit popular în ultima jumătate de secol, în ultimii ani vorbindu-se tot mai des despre acestea. În 2012, Societatea de Endocrinologie din SUA definește disruptorul endocrin ca „o substanță chimică exogenă sau un amestec de substanțe chimice, care poate interfera cu orice aspect al acțiunii hormonale” [10], fie prin mimarea efectului hormonilor sau prin mecanism competitiv, prin blocarea receptorilor respectivi [15]. Există și alte căi de modulare a răspunsului hormonal: transducția semnalului, inclusiv modificări ale expresiei proteinelor, ARN-ului în celulele sensibile la hormoni; modificări epigenetice în celulele producătoare de hormoni, cu dereglarea sintezei sau transportului hormonal prin membranele celulare; modificarea nivelului hormonilor circulanți; alterarea metabolizării sau clearance-ului hormonal [7,15,19]. Acțiunile descrise induc amplificarea sau atenuarea efectelor hormonilor.

În practica cotidiană, organismul uman este expus aproape constant la disruptorii endocrini, principalele surse de EDCs fiind prezentate în tabelul 1 [24]. Conform proprietăților fizico-chimice, disruptorii endocrini au fost clasificați în două grupe: EDCs persistenți și EDCs non-persistenți. La EDCs persistenți se referă substanțele chimice industriale polihalogenate (PCBs, PBBs), DDT, dioxina, PAH [9]. Acestea se caracterizează prin toxicitate ridicată, lipofilitate crescută, volatilitate moderată și stabilitate din punct de vedere chimic, având capacitatea de a se propaga pe distanțe mari, precum și proprietatea de a se acumula în sol și apă, persistând în mediu datorită timpului de înjumătățire mare, de la 2 până la 35 de ani, în dependență de substanță [9,35]. Bifenolul-A, ftalații, triclosanul se includ în categoria disruptorilor endocrini non-persistenți, întrucât au un timp de înjumătățire în mediu de la câteva ore până la câteva zile, însă din cauza faptului că sunt utilizați pe scară largă și omul este expus aproape continuu, pot fi considerați EDCs persistenți [30]. Astfel, datorită solubilității scăzute în apă și liposolubilității extrem de ridicate, se acumulează în țesutul adipos și rămân în

Tabelul 1

Surse de disruptori endocrini [24]

EDCs		Sursa
Bisfenoli (BPA,BPS,BPF,BPB)		Ambalajul produselor alimentare Plastic policarbonatw Recipiente din plastic Rășini epoxidice Materiale de etanșare dentară
Ftalați	DEHP, MEOHP, MEHP, MEHHP	Ambalajul produselor alimentare Materiale plastice PVC Materiale de construcții Dispozitive medicale Filme farmaceutice
	DEP, MEP	Produse parfumate de îngrijire personală: deodorante,săpunuri, șampoane, loțiuni
Hidrocarburi poliaromate (PBBs, PCBs)		Materiale de construcție Fluide hidraulice Produse electronice
Compuși organofluorinați (perfluoroalchil, polifluoroalchil)		Produse cosmetice: lacuri, vopsele Vase de gătit antiaderente Spume pentru stingerea incendiilor
Poluanți organici persistenti (dioxine, diclorodifeniltricloroetan)		Pesticide Insecticide Arderea deșeurilor Albirea hârtiei

organism ani de zile [35], pe când cei non-persistenti sunt excretați relativ repede [9,30]. Totuși, ambele categorii de EDCs au fost detectate în sânge, urină, scaun, salivă, lacrimi, transpirație [8], iar mai îngrijorător este faptul că aceste substanțe se concentrează și în țesutul placentar, sângele din cordonul ombilical, lichidul amniotic, meconiuul nou-născuților și laptele matern [28]. De asemenea, persistența în organism a fost demonstrată prin observarea BPA, ftalaților și metaboliților ftalați în toate probele investigate de sânge menstrual [2], ceea ce sugerează că bioacumularea lor poate produce efecte toxice asupra organismului. În acest context, a fost demonstrată prezența metaboliților ftalați (plastifianți prezenți în produsele de îngrijire personală, textile, ambalaje alimentare) în urina colectată în diferite momente ale sarcinii, în cantități peste limita de detecție pentru aceste substanțe, în cel puțin un eșantion de urină la 50% dintre 80 femei incluse în studiu [1]; metaboliții parabenilor au fost găsiți în 100% din probele de urină colectate de la gravide (181 femei) [23]; triclosanul, care este prezent într-o mare varietate de produse de larg consum, cum ar fi săpunurile, pasta de dinți, dispozitivele medicale, materialele plastice și textilele, a fost detectat la toate participantele în studiu (181 femei) [22]. PCBs, pesticide organoclorurate, fenoli, compuși perfluorurați, PBBs și PAH au fost detectați

în 99%-100% din probele de la femeile gravide (263 femei) [31].

Impactul EDCs asupra sarcinii și dezvoltării fetale se produce prin generarea inflamației, stresului oxidativ, influenței asupra microbiomului, modificări epigenetice, și nu în ultimul rând, prin perturbarea sistemului endocrin [21]. Toate acestea induc tulburări în creșterea embrio-fetală și dezvoltarea patologiilor asociate sarcinii, precum și dezechilibre pe termen lung – reproductive, cardiometabolice etc.

BPA și triclosanul sunt asociați cu nivele serice crescute ale citokinelor pro-inflamatorii, inclusiv IL-6. PBBs și compușii perfluorurați sunt responsabili de elevarea IL-6 și TNF- α în circulația maternă, iar concentrațiile mari ale ftalaților sunt asociate cu niveluri mai mari de IL-8 și IFN- γ în plasma maternă. În rezultat, starea proinflamatorie se face responsabilă de eșecul implantării embrionului, pierderea recurentă a sarcinii, restricția de creștere intrauterină a fătului, preeclampsie sau diabet zaharat gestațional [14,20].

Creșterea activității metabolice a placentei și a fătului în dezvoltare măresc producția de specii reactive de oxigen, care în mod normal trebuie să fie anihilate de creșterile corespunzătoare ale antioxidanților. Triclosanul, parabenii, benzofenona-3 și diclorofenolii sunt asociați cu creșteri ale nivelului de 8-hidroxide-oxiguanozină, un marker de deteriorare a ADN-ului

și 8-izoprostan- biomarker pentru peroxidarea lipidelor. Insuficiența mecanismelor de protecție indusă de EDCs este asociată cu avortul spontan, restricția creșterii fetale și travaliul prematur [20].

Modificările directe asupra sintezei și distribuției hormonale sunt reprezentate în tabelul 2.

provoacă scăderea activității aromatazei placentare cu reducerea sintezei de estradiol și progesteron [28, 33].

Buck Louis și colab. au stabilit legătura dintre expunerea maternă la EDCs și creșterea fătului, compușii organohalogenati fiind asociați cu

Tabelul 2

Influența disruptorilor endocrini asupra concentrațiilor hormonale [20]

EDCs	Schimbări hormonale	
	Primul trimestru	Trimestrele doi și trei
Parabeni	Nu sunt date	Butil paraben - ↓ E2 și FT4, ↑ T4 matern Metil și propil paraben - ↓ E2 matern (trimestrul doi), ↑ E2 matern (trimestrul trei) Propil paraben - ↓ FT4 matern
Bisfenoli	BPA- ↑ cortizol bazal (la fete), ↓ cortizol bazal (la băieți) BPF- ↑ FT3 matern	BPA- ↓ TSH matern; ↑ FT4 matern; ↑ E2 în cordonul ombilical; ↓ CRH matern BPF- ↑ FT4 matern
Ftalați	DEHP- creștere lentă a hCG MiBP, MEHP, MEOHP- ↑ E1 și E2 matern MBzP- ↑ E2 matern	MEP - ↓ T4 matern
Organohalogeni	HCB și PCBs - ↓ T3 și ↑ FT4 matern PFOS- ↓ cortizon matern	PFOS și PFNA- ↓ TSH la nou-născuți PFOS- ↑ DHEA și cortizol în cordonul ombilical; PFOA - ↓ DHEA în cordonul ombilical PCBs - ↓ T3 și T4 la nou-născuți
Produse de îngrijire personală	Nu sunt date	triclosan - ↑ E3 matern triclocarban - ↑ T3 și T3/T4 matern

Dezvoltarea placentei și antropometria fetală

Placenta nu este o barieră de protecție eficientă împotriva EDCs, iar expunerea femeilor însărcinate a fost asociată cu intrarea EDCs în circulația fetală [28]. Hormonii tiroidieni sunt printre regulatorii-cheie ai dezvoltării placentare, acțiunile lor fiind mediate în principal de receptorii hormonilor tiroidieni codificați de genele *Thra1* și *Thrβ1*. Expunerea la ftalați (~3 până la 30 μg/kg/zi) determină inhibarea expresiei acestor gene, cu modificarea răspunsului celular respectiv. În plus, ftalații induc metilarea și modifică expresia receptorului factorului de creștere epidermic, inhibând în așa mod invazivitatea trofoblastului și secreția hCG [33]. La nivel tisular, aceste efecte sunt asociate cu modificarea dimensiunii și formei placentare, care devine mai groasă și circulară [28, 33].

BPA în celulele trofoblastice interferează cu creșterea celulară prin inducerea metilării ADN-ului celular [34]. De asemenea, activează anumite căi de semnalizare intracelulare care suprimă expresia CYP11A1 și CYP19. Într-un final, acest mecanism

lungimi osoase reduce. Așadar, acidul perfluorooctanoic este asociat cu lungimea totală mică a nou-născutului, în timp ce acidul perfluorohexansulfonic – cu o circumferință abdominală redusă, iar bifenilii policlorinați cu o lungime mai mică a coapsei [4].

Tulburările hipertensive în sarcină și EDCs

Creșterea citokinelor proinflamatorii – TNF-α, IFN-γ, IL-2, IL-6, IL-8, mediată de EDCs produce disfuncție endotelială și vasoconstricție, cu invazia superficială a trofoblastului și scăderea remodelării arterelor spiralate uterine. Drept consecință, are loc ischemia placentară. S-a demonstrat că femeile cu preeclampsie prezintă placentă cu suprafață redusă, cu anomalii vasculare și semne de inflamație, diametrul placentar fiind invers proporțional cu severitatea preeclampsiei. Astfel, se formează un cerc vicios, care susține dezvoltarea și agravarea preeclampsiei [18].

Numeroase studii au confirmat că EDCs pot induce elevarea tensiunii arteriale sistolice și diastolice la femeile gravide [3, 5, 12, 27], expuse la aceste

substanțe, iar unele dintre ele prezintă asociere cu gradul de severitate al preeclampsiei. Așadar, cianamida, metribuzinul și cymoxanilul corelează cu dezvoltarea preeclampsiei ușoare, iar acidul cacodilic, cacodilatul de sodiu, glufosinatul-amoniu, piraflufenul, spineotoramul și flonicamidul – cu preeclampsia severă [27]. În seria disruptorilor endocrini care induc creșteri ale valorilor tensionale la femeile gravide se includ și bisfenolul-A, ftalații și metabolizii ftalați [3, 5, 12]. Interesant este faptul că monoetilftalatul, dietilftalatul și mono-2-etilhexilftalatul, precum și BPA provoacă mărirea tensiunii arteriale la femeile care poartă un făt de sex feminin, spre deosebire de sarcinile cu făt de sex masculin [5, 12]. Pe de altă parte, acidul perfluorooctan-sulfonic și acidul perfluorodecanoic induc scăderea tensiunii arteriale sistolice în cazul sarcinilor cu făt de sex feminin [3].

Diabetul zaharat gestațional și EDCs

Dezvoltarea diabetului zaharat gestațional presupune scăderea sensibilității materne la insulină, care se dezvoltă pe contul creșterii adipozității materne, condiție ce creează un status proinflamator permanent, la care se adaugă și citokinele proinflamatorii produse la nivel de placentă [14, 20]. Femeile cu diabet zaharat gestațional au placentă cu greutate mai mare, ramificări viloase imature și niveluri ridicate de macrofage. De asemenea, se produc modificări în concentrațiile serice ale aminoacizilor esențiali, cu creșterea concentrației de leucină, lizină și treonină. Această situație biochimică condiționează absorbția crescută a lor în circulația fetală, contribuind la dezvoltarea fătului macrosom [16].

Prin mai multe studii a fost dovedită legătura clară dintre diabetul zaharat gestațional și disruptorii endocrini. O asociere pozitivă a fost stabilită la femeile expuse în primul trimestru de sarcină la următorii metabolizii ftalați: monoocil ftalat, monobenzilftalat, mono-2-etil-5-oxihexilftalat și mono-2-etil-5-carboxipentilftalat, de asemenea, expunerea la benzofenona-3, în cel de-al doilea trimestru de sarcină [6]. Alte substanțe cu rol demonstrat în creșterea riscului de dezvoltare a diabetului zaharat gestațional sunt: metilparabenul (26), acidul perfluorododecanoic și acidul perfluorobutansulfonic (32), bisfenolul-A, bisfenolul-B, bisfenolul-S, bisfenolul-F, tetrabromobisfenolul-A (29) și compușii polibromurați [16]. Pentaclorofenolul este asociat cu diabetul zaharat gestațional doar la femeile expuse în primul trimestru de sarcină, care au un făt de sex feminin [13].

În același timp, homeostazia hormonală poate fi influențată și de alte substanțe, care nu aparțin grupului de EDCs, dar care, prin diverse căi, pot modula răspunsul organismului la hormoni. Studiile au de-

monstrat rolul agenților non-chimici, precum stresul, radiațiile ionizante sau expunerea la lumina artificială în timpul nopții în inhibarea sintezei estrogenilor sau activarea axei hipotalamo-hipofizo-suprarenaliene cu elevarea concentrațiilor de glucocorticoizi, iar unele substanțe medicamentoase sunt cunoscute pentru efectele lor diabetogene [11]. De asemenea, amplitudinea impactului disruptorilor endocrini asupra organismului este în strânsă legătură cu dieta, deoarece alimentele, practicile de ambalare, procesare și metodele de gătit sunt o sursă importantă de EDCs în viața noastră [18].

Concluzii

1. Este important să recunoaștem riscul potențial pentru sănătate pe care îl prezintă disruptorii endocrini, în special în contextul sarcinii.

2. Disruptorii endocrini afectează sarcina acționând direct ca agoniști/antagoniști hormonal, cât și indirect, prin perturbarea homeostaziei materne, placentare și fetale.

3. Factorii care pot modula susceptibilitatea la perturbatorii endocrini și efectele lor asupra sarcinii includ alimentația, administrarea de medicamente și expunerea la alți factori de stres chimici și non-chimici.

Declarație de conflict de interese

Autorii declară lipsa conflictului de interese.

Lista abrevierilor

ADN - acid dezoxiribonucleic; BPA - Bisfenol-A; BPB- bisfenol-B; ADN - acid dezoxiribonucleic; BPA - Bisfenol-A; BPB- bisfenol-B; BPF- bisfenol-F; BPS- bisfenol-S; CRH- corticoliberina; CYP11A1 - citocrom CYP11A1; CYP19 - citocrom CYP19; DDT – diclorodifeniltricloretan; DEHP- dietilhexilftalat; DEP- dietilftalat; DHEA- dehidroepiandronsteron; E1- estrona; E2- estradiol; E3- estriol; EDCs - disruptori endocrini; FT3- triiodotironina liberă; FT4- tiroxina liberă; HCB- hexaclorobenzen; hCG - gonadotropina corionică; IFN- γ - interferon γ ; Il-2 - interleukina 2; Il-6 - interleukina 6; Il-8 - interleukina 8; MBzP- monobenzilftalat; MEHHP- mono-2-etil-5-hidroxihexilftalat; MEHP- mono-2-etilhexilftalat; MEOHP- mono-2-etil-5-oxohexilftalat; MEP- monoetilftalat; MiBP- monozobutilftalat; PAH - hidrocarburi poliaromatice; PBBs - bifenili polibromurați; PCBs - bifenili policlorinați; PFAS - compuși organofluorinați; PFNA- perfluorononanoat; PFOA- acid perfluorooctanoic; PFOS- acid perfluorooctan-sulfonic; SUA - Statele Unite ale Americii; T4- tiroxina totală; TNF- α - factor de necroză tumorală α ; TSH- tirotropina

Bibliografie

1. ARBUCKLE, T.E., FISHER, M., MACPHERSON, S., et al. Maternal and early life exposure to phthalates: The Plastics and Personal-care Products use in Pregnancy (P4) study. In: *Sci Total Environ.* 2016, nr 551-552, pp. 344-356. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.02.022.
2. ASON, B., ARMAH, F.A., ESSUMANG, D.K. Characterization and quantification of endocrine disruptors in female menstrual blood samples. In: *Toxicol Rep.* 2022, nr 9, pp. 1877-1882. doi: 10.1016/j.toxrep.2022.10.007.
3. BIRUKOV, A., et al. Exposure to perfluoroalkyl substances and blood pressure in pregnancy among 1436 women from the Odense Child Cohort. In: *Environ. Int.* 2021, nr. 151:106442. doi.org/10.1016/j.envint.2021.106442.
4. BUCK LOUIS, G.M., ZHAI, S., SMARR, M.M, et al. Endocrine disruptors and neonatal anthropometry, NICHD Fetal Growth Studies - Singletons. In: *Environ Int.* 2018, nr 119, pp. 515-526. doi: 10.1016/j.envint.2018.07.024.
5. CANTONWINE, D.E., et al. Urinary concentrations of bisphenol A and phthalate metabolites measured during pregnancy and risk of preeclampsia. In: *Environ. Health Perspect.* 2016, nr 124 (10), pp. 1651-1655. doi: 10.1289/EHP188.
6. CHEN, W., HE, C., LIU, X. et al. Effects of exposure to phthalate during early pregnancy on gestational diabetes mellitus: a nested case-control study with propensity score matching. In: *Environ Sci Pollut Res.* 2023, nr 30, pp. 33555-33566. doi: 10.1007/s11356-022-24454-y.
7. COMBARNOUS, Y., NGUYEN, T.M.D. Comparative Overview of the Mechanisms of Action of Hormones and Endocrine Disruptor Compounds. In: *Toxics.* 2019, nr 7(1), pp. 5. doi: 10.3390/toxics7010005.
8. DIAMANTI-KANDARAKIS, E., BOURGUIGNON, J-P., GIUDICE, L. et al. Endocrine-Disrupting Chemicals: An Endocrine Society Scientific Statement. In: *Endocr Rev.* 2009, nr 30(4), pp. 293-342. doi: 10.1210/er.2009-0002.
9. ENCARNACAO, T., PAIS, A.A, CAMPOS, M.G., et al. Endocrine disrupting chemicals: Impact on human health, wildlife and the environment. In: *Science Progress.* 2019, nr 102(1), pp. 3-42. doi: 10.1177/0036850419826802.
10. ENDOCRINE SOCIETY: Practice Guidelines. ©2012. [Citat 10.05.2024] Disponibil : <https://endocrinenews.endocrine.org/society-advocates-principles-on-edcs-in-the-u-s-and-abroad/>
11. GUARNOTTA, V., AMODEI, R., FRASCA, F., et al. Impact of Chemical Endocrine Disruptors and Hormone Modulators on the Endocrine System. In: *Int J Mol Sci.* 2022, nr 23(10), pp. 5710. doi:10.3390/ijms23105710
12. HAN, X., et al. Association between phthalate exposure and blood pressure during pregnancy. In: *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 2020, nr 189, pp. 109944. doi: 10.1016/j.ecoenv.2019.109944
13. HUO, Y., et al. Pentachlorophenol exposure in early pregnancy and gestational diabetes mellitus: a nested case-control study. In: *Sci. Total Environ.* 2022, nr 831, pp. 154889. doi:10.1016/j.scitotenv.2022.154889.
14. KHAMBULE, L., GEORGE, J.A. The role of inflammation in the development of GDM and the use of markers of inflammation in GDM screening. Reviews on Biomarker Studies of Metabolic and Metabolism-Related Disorders. In: *Adv Exp Med Biol.* 2019, nr 1134, pp. 217-242. doi: 10.1007/978-3-030-12668-1_12.
15. LA MERRILL, M.A., VANDENBERG, L.N., SMITH, M.T., et al. Consensus on the key characteristics of endocrine-disrupting chemicals as a basis for hazard identification. In: *Nat Rev Endocrinol.* 2020, nr 16, pp. 45-57. doi: 10.1038/s41574-019-0273-8.
16. LIU, X., et al. A nested case-control study of the association between exposure to polybrominated diphenyl ethers and the risk of gestational diabetes mellitus. In: *Environ. Int.* 2018, nr 119, pp.232-238. doi: 10.1016/j.envint.2018.06.029.
17. LONGTINE, M.S., NELSON, D.M. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. In: *Seminars in Reproductive Medicine.* 2011, nr 29(3), pp. 187-196. doi: 10.1055/s-0031-1275515.
18. MERRIL, A., SOBOLEWSKI, M., SUSIARJO, M. Exposure to endocrine disrupting chemicals impacts immunological and metabolic status of women during pregnancy. In: *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2023, nr 577, pp. 112031. doi:10.1016/j.mce.2023.112031.
19. OPOPOL, N. Impactul perturbatorilor endocrini asupra sănătății. In: Rolul sănătății mediului în prevenirea bolilor netransmisibile. 2015, nr. X, pp 48-51.
20. PADMANABHAN, V., SONG, W., PUTTABYATAPPA, M. Praegnatio Perturbatio—Impact of Endocrine-Disrupting Chemicals. In: *Endocrine Reviews.*2021, nr 42(3), pp. 295-353. doi.org/10.1210/edrev/bnaa035
21. PÎNZARU, I., COREȚCHI, R. Perturbatorii endocrini o problemă de sănătate publică subestimată în Republica Moldova . In: *Arta Medica* , 2022, nr. 4(85-S), pp. 37-39. doi:10.5281/zenodo.7328572.
22. PYCKE, B.F, GEER, L.A, DALLOUL, M., et al. Human fetal exposure to triclosan and triclocarban in an urban population from Brooklyn, New York .In: *Environ Sci Technol.* 2014, nr 48(15), pp. 8831-8838. doi: 10.1021/es501100w.
23. PYCKE, B.F, GEER, L.A, DALLOUL, M., et al. Maternal and fetal exposure to parabens in a multiethnic urban U.S. population. In: *Environ Int.* 2015, nr 84, pp. 193-200. doi: 10.1016/j.envint.2015.08.012.
24. ROLFO, A., NUZZO, A.M., DE AMICIS, R., et al. Fetal-Maternal Exposure to Endocrine Disruptors: Correlation with Diet Intake and Pregnancy Outcomes. In: *Nutrients.* 2020, nr 12(6), pp. 1744. doi: 10.3390/nu12061744.
25. SCHUNG, T.T., JOHNSON, A.F., BIRNBAUM, L.S., et al. Minireview: Endocrine Disruptors: Past Lessons and Future Directions. In: *Mol Endocrinol.* 2016, nr 30(8), pp. 833-847. doi: 10.1210/me.2016-1096.
26. SHAFFER, R.M., et al. Maternal urinary phthalate metabolites in relation to gestational diabetes and glucose intolerance during pregnancy. In: *Environ. Int.* 2019, nr 123, pp. 588-596. doi: 10.1016/j.envint.2018.12.021.
27. SHAW, G.M., et al. Residential agricultural pesticide exposures and risks of preeclampsia. In: *Environ. Res.* 2018, nr 164, pp. 546-555. doi: 10.1016/j.envres.2018.03.020.
28. STREER, M.E, BERNASCONI, S. Endocrine-Disrupting Chemicals in Human Fetal Growth. In: *Int J Mol Sci.* 2020, nr 21(4), pp. 1430. doi:10.3390/ijms21041430.
29. TANG, P., et al. Associations of Bisphenol Exposure with the Risk of Gestational Diabetes Mellitus: a

- Nested Case–Control Study in Guangxi, China. In: *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021, nr 30(10), pp. 25170-25180. doi: 10.1007/s11356-021-17794-8.
30. VAN DER MEER, T.P., ARTACHO-CORDON, F., et al. Distribution of Non-Persistent Endocrine Disruptors in Two Different Regions of the Human Brain. In: *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2017, nr 14(9), pp. 1059. doi: 10.3390/ijerph14091059.
31. WOODRUFF, T.J., ZOTA, A.R., SCHWARTZ, J.M. Environmental Chemicals in Pregnant Women in the United States: NHANES 2003–2004. In: *Environ. Health Perspect*. 2011, nr 119, pp. 878–885. doi: 10.1289/ehp.1002727.
32. XU, H., et al. Exposure to elevated per-and poly-fluoroalkyl substances in early pregnancy is related to increased risk of gestational diabetes mellitus: a nested case-control study in Shanghai, China. In: *Environ. Int*. 2020, nr 143, pp. 105952. doi: 10.1016/j.envint.2020.105952.
33. YAN, Y, GUO, F., LIU, K., et al. The effect of endocrine-disrupting chemicals on placental development. In: *Front Endocrinol*. 2023, nr 14, pp. 1059854. doi: 10.3389/fendo.2023.105985.
34. YE, Y, TANG, Y., XIONG, Y., et al. Bisphenol A exposure alters placentation and causes preeclampsia-like features in pregnant mice involved in reprogramming of DNA methylation of WNT2. In: *FASEB J*. 2019, nr 33(2), pp. 2732-2742. doi: 10.1096/fj.201800934RRR.
35. YILMAZ, B., TEREKECI, H., SANDAL, S., et al. Endocrine disrupting chemicals: exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. In: *Rev Endocr Metab Disord*. 2020, nr 21(1), pp. 127-147. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z.

Stela Vudu, asistent universitar,
Catedra de Endocrinologie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 067308308,
e-mail: stela.vudu@usmf.md