



Efectos de los disruptores endocrinos en la reproducción de rumiantes

Sheila Irais Peña-Corona¹ ; Juan José Pérez-Rivero² ; Dinorah Vargas E³ ; Ivan Juárez R⁴ ; C. Adriana Mendoza-Rodríguez^{1*} Ph.D.

¹Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Química, Departamento de Biología, Ciudad de México, México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, Departamento de Producción Agrícola y Animal, Ciudad de México, México.

³Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Fisiología y Farmacología, Ciudad de México, México.

⁴Universidad Nacional Autónoma de México, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Ciudad de México, México.

*Correspondencia: adrimed@yahoo.com

Recibido: Agosto 2021; Aceptado: Marzo 2022; Publicado: Julio 2022.

RESUMEN

La exposición oral a disruptores endocrinos (DE) sintéticos y naturales en las distintas etapas de la vida está relacionada con alteraciones en el sistema reproductivo. Los rumiantes representan modelos adecuados para estudiar el impacto de los DE en los humanos por algunas similitudes en su desarrollo, se consideran de gran importancia por la exposición continua a pastura y suelo contaminado, y por el consumo humano de su carne. El objetivo de la presente revisión es describir los efectos producidos por consumir DE en etapa perinatal, posnatal-preadultez y adultez en rumiantes. La alimentación con forraje rico en fitoestrógenos (FE), no tiene efectos nocivos sobre la reproducción de machos en ninguna etapa de la vida; en las hembras, producen mayores efectos nocivos cuando se administran en la adultez. En la etapa perinatal y posnatal-preadultez, se encontraron efectos negativos de los DE sintéticos, tanto en machos como en hembras. La presente revisión da a conocer las oportunidades de estudios para continuar con investigaciones relacionadas a la exposición oral a DE.

Palabras clave: Pesticidas; fitoestrógenos; hormonas; infertilidad; ovario; testículo (*Fuente: MeSH*).

ABSTRACT

Oral exposure to synthetic and natural endocrine disruptors (ED) at different stages of life is related to alterations in the reproductive system. Ruminants represent a model for studying the effects of ED in humans due to some similarities in their development. Ruminants are considered of great importance due to continuous exposure to pasture and contaminated soils and human consumption of their meat. The present review aims to describe ED effects in ruminants' reproduction, when they are consumed in the perinatal, postnatal-pre-adulthood, and adult stages. Feeding with phytoestrogens (PE) rich forage has no nocive consequences on the male reproductive system at any stages of life; in females, they produce more significant harmful effects when administered in

Como citar (Vancouver).

Peña-Corona SI, Pérez-Rivero JJ, Vargas D, Juárez I, Mendoza-Rodríguez A. Efectos de los disruptores endocrinos en la reproducción de rumiantes. Rev MVZ Córdoba. 2022; 27(Supl):e2449. <https://doi.org/10.21897/rmvz.2449>



©El (los) autor (es) 2022. Este artículo se distribuye bajo los términos de la licencia internacional Creative Commons Attribution 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>), que permite a otros distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir de su obra de modo no comercial, siempre y cuando den crédito y licencien sus nuevas creaciones bajo las mismas condiciones.

adulthood. In the perinatal and postnatal-pre-adulthood stages, negative effects of synthetic ED were found in both males and females. This review presents study opportunities for further research related to oral exposure to ED.

Keywords: Pesticides; phytoestrogens; hormonas; infertilidad; ovario; testis (*Source: MeSH*).

INTRODUCCIÓN

Hace más de 50 años surgió la preocupación acerca del uso desmesurado de los compuestos químicos en la vida cotidiana y de la liberación de éstos al medio ambiente. R. Carson, en el libro "Primavera Silenciosa", planteó un mundo en el cual debido a los altos niveles de compuestos biocidas liberados al medio ambiente los animales se debilitan, enferman y mueren (1). Posteriormente, la zoóloga Theo Colborn, en sus estudios concluyó que los animales son afectados en su sistema reproductivo por desechos químicos (2,3); en 1991 en una reunión de la organización fundada por Colborn: "The Endocrine Disruption Exchange" con el tema "Alteraciones del desarrollo sexual inducidas químicamente" se aceptó por primera vez el término "Disruptores Endocrinos" (DE) (3,4,5,6).

Vandenberg et al (4) establecieron que, las observaciones realizadas por Carson (1) y Colborn et al (5) siguen vigentes como efectos comunes provocados por los DE en animales: 1) dosis muy bajas de sustancias químicas pueden tener efectos potentes en los animales expuestos; 2) las mezclas de productos químicos pueden producir efectos combinados o sinérgicos; 3) el grado de madurez sexual y tiempo de exposición a la que se somete el animal determina el efecto; 4) los daños producidos en los organismos biológicos se pueden observar tanto en los animales directamente expuestos como en su descendencia (4); 5) las características particulares de los animales como especie, metabolismo y sexo influyen en la respuesta observada (7).

Los DE, son sustancias exógenas que interfieren con la homeostasis endocrina al interrumpir la biosíntesis, secreción, transporte, metabolismo, vías de señalización o acción, o eliminación de hormonas endógenas, lo que resulta en una alteración del control homeostático normal y/o de la reproducción en animales. Ya que los DE se unen a los receptores esteroideos actúan en distintos niveles del eje hipotálamo-hipófisis-gónada, induciendo alteraciones en la fisiología reproductiva de los animales (8).

Los DE se clasifican de acuerdo con su origen en: naturales y sintéticos. Los naturales, como las aflatoxinas, micotoxinas y fitoestrógenos (FE), se producen a través del mecanismo secundario de las plantas u hongos y aumentan su concentración cuando las plantas se enfrentan a una situación estresante (deshidratación, infección, daños estructurales, etc.) o cuando los hongos cuentan con condiciones favorables para su crecimiento (9). Entre los DE que se consideran de mayor importancia en la alimentación de rumiantes están los FE (genisteína, daidzeína, coumestrol, entre otros) pues de manera natural se encuentran en la soya, alfalfa y trébol (300 mg de genisteína y daidzeína por kg de materia seca (MS) de soya; 282 mg de genisteína, daidzeína por kg de MS de trébol; 25-65 mg de coumestrol, 114 de genisteína, 62 de daidzeína por kg de MS de alfalfa) y se utilizan como principal fuente de alimentación (10,11). Entre los DE sintéticos, se ha comprobado que alrededor de 1500 sustancias químicas presentan propiedades de alteración endocrina, como herbicidas, pesticidas e insecticidas. Los DE sintéticos mayormente discutidos en la reproducción animal son los bifenilos policlorados (PCB), diclorodifenildicloroetilenos (DDE), difeniléteres polibromados (PBDE), ácidos perfluoroalquílicos, bisfenol-A y ftalatos (2,12,13).

Las actividades antropogénicas, como la agricultura, ganadería, e industria, son las principales vías de contaminación ambiental, debido a la eliminación inadecuada de los residuos industriales, hospitalarios y domésticos, o en el caso de su uso en la agricultura y ganadería no hay filtros de entrada al suelo o agua, y los residuos se depositan directamente en el medio ambiente. Estas prácticas, permiten que los DE se encuentren en contacto directo con los animales de granja a través de la ingesta de agua o de pastura contaminada (14,15,16,17). Los lodos provenientes de plantas depuradoras contienen varios contaminantes en niveles más elevados de lo que se encuentran en el medio ambiente, la mayoría de estos lodos son incinerados o reciclados en la pastura de animales de granja como fertilizantes (17).

La información disponible acerca de los efectos deletéreos de los compuestos químicos en la reproducción de los animales ha ido en aumento (18,19). Los DE tienen influencia en la reproducción cuando son administrados en distintas etapas del desarrollo y, por lo tanto, en las variables reproductivas de los animales de granja (20,21). Los rumiantes son animales considerados de especial importancia debido a que representan modelos para estudiar el impacto de los DE en los humanos, ya que presentan algunas similitudes con estos como tasas de aneuploidía (22) y tiempos de divisiones embrionarias tempranas (23) similares. El periodo de gestación y madurez sexual en dichos semovientes es más largo comparado con modelos de roedores de laboratorio y, consecuentemente, en diversos estudios se han utilizado como modelo de exposición materna durante la gestación y lactancia (13,17). Además, su exposición continua a alimento con alto contenido de DE los hace ideales para conocer los potenciales efectos de los DE en humanos. Así mismo, son de gran trascendencia para el ser humano debido al consumo de la leche y carne de estos animales, en los cuales se detecta la presencia de DE, por lo que los humanos estamos expuestos a los DE al consumir estos productos (18,24).

Esta revisión tiene como objetivo hacer una descripción de los efectos que produce la exposición a los DE en distintas etapas del desarrollo sobre variables reproductivas de rumiantes.

Exposición a DE en etapa perinatal a través de la madre (F0).

En diversos estudios se ha mencionado que los DE producen un mayor efecto cuando el individuo es expuesto en etapas tempranas de la vida, donde la sensibilidad del sistema reproductivo a los DE es alta (17,20), debido a que los organismos se encuentran en etapas de desarrollo y diferenciación del sistema endocrino-reproductivo y cualquier cambio en el microambiente uterino puede provocar un efecto importante en el feto. Se consideró el periodo de exposición perinatal cuando los individuos estudiados (F1) estuvieron expuestos al DE vía materna (F0), ya sea en etapa gestacional y/o en lactancia

Machos F1. En cabras machos F1 expuestos a PCB (49 ng/kg/día de PCB126 ó 98 µg/kg/día de PCB153) desde el día 60 de gestación hasta el parto, y durante la lactancia, se registró que los animales expuestos a PCB153 mostraron diámetro testicular significativamente menor, disminución de niveles de hormona luteinizante (LH) e incremento de testosterona (T) plasmática, en comparación con el grupo control. Los animales tratados con PCB126 mostraron aumento en las concentraciones de T. En ningún grupo se observaron alteraciones en la hormona folículo estimulante (FSH) plasmática ni en los parámetros espermáticos o la histología testicular, aunque los espermatozoides de animales tratados con PCB153 mostraron un porcentaje significativamente mayor de espermatozoides con ADN dañado (17) (Figura 1). El mecanismo por el cual los PCBs provocan aumento en la concentración de T no está definido y requiere más investigación. Sin embargo, los efectos diferenciales sobre las gonadotropinas producidos por PCB153, sugieren un posible efecto no estrogénico. Aproximadamente el 9% de PCB153 y el 6% de PCB126 se transfirieron desde las madres (F0) hacia las crías en etapa gestacional y en lactancia (17). Se ha descrito que otros DE sintéticos, como el bisfenol-A, son capaces de atravesar la barrera placentaria en borregas.

Hembras F1. En dos estudios se evaluó el efecto de pastura tratada con lodos de depuradora en los fetos (F1) de borregas preñadas (F0) (20,25). En ambos estudios independientes, los animales del grupo control fueron borregas gestantes expuestas a pastura convencional utilizando fertilizantes inorgánicos y se evaluaron las alteraciones en las variables reproductivas de los fetos F1 al día 110 de gestación. En el primer estudio, se registró que los fetos de borregas expuestos presentaban menor expresión de ARNm de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) en el hipotálamo y menor expresión de ARNm del receptor de GnRH en el hipotálamo y la hipófisis; no hubo diferencias en la cantidad de preñeces con fetos únicos, gemelares ó trillizos, ni en los pesos corporales de los fetos F1, comparado con los fetos del grupo control (20) (Figura 2).

Período de exposición	Ingestión	Parámetros espermáticos	Variable evaluada				Referencia
			LH	FSH	T	Testículo	
Perinatal	PCB153	Incremento de espermatozoides con daño al ADN	↓	=	↑	↓ Diámetro	17
	PCB126		=	=	↑	=	
Posnatal- preadulthood	Soya	↑ Concentración	NE	NE	NE	↑ Circunferencia escrotal	30
	Trébol	NE	NE	NE	NE	Madurez temprana	31
	Lindano	=	↓	=	↓	=	24
	Pentaclorofenol	↓ Densidad espermática	=	=	↑	↑ Circunferencia escrotal Atrofia en túbulos seminíferos	
Dibromuro de etileno	Ausencia de espermatozoides	NE	NE	NE	Túbulos seminíferos inactivos Hialinización del epitelio	33	
Adultez	Alfalfa o Soya	=	NE	NE	NE	NE	39
	Alfalfa	↑ Concentración, morfología y movilidad (10%); efectos perjudiciales (70%)	NE	NE	NE	NE	40

Figura 1. Efectos de los FE y de los DE sintéticos sobre variables reproductivas en rumiantes macho. FSH: Hormona folículo estimulante; LH: Hormona luteinizante; PCB: Bifenilos policlorados; T: Testosterona. Flecha hacia arriba: incremento; Flecha hacia abajo: decremento; NE: No evaluado; =: sin diferencia.

En el segundo estudio, se reportó que la exposición de borregas gestantes F0 a pastura tratada con lodos de depuradora, provocó, en los fetos hembras F1, afectaciones en el desarrollo ovárico, disminución en un 48% de la prolactina (PrI) sérica, disminución del factor de diferenciación del crecimiento 9 (relacionado con el desarrollo de folículos primordiales) y alteraciones a nivel proteómico de genes involucrados en el desarrollo del ovario. Las concentraciones en suero de FSH y estradiol (E2) no cambiaron respecto al grupo control. Los autores concluyeron que la exposición fetal a DE, a través de la ingesta de forraje contaminado por la madre, perturba significativamente el desarrollo ovárico fetal de la cría F1, y si tales efectos se reproducen en humanos, se podría provocar la menopausia prematura (25) (Figura 2).

En otro estudio en borregas (26), se evaluó el efecto de la exposición en etapa gestacional y

lactancia, a 49 µg/kg/día de PCB118 o 98 µg/kg/día de PCB153. En el día 60 posparto, se reconoció que ambos compuestos son capaces de alterar la dinámica folicular ovárica de las crías F1. El PCB118 incrementó el número de folículos secundarios y antrales, aunque las concentraciones de LH y FSH no difirieron comparados con el control, después de su inducción con GnRH. En cambio, el PCB153 incrementó el número de folículos primarios e indujo un incremento de niveles de LH inducidos por GnRH, aunque no se documentaron diferencias en los niveles de FSH (26).

El PCB153 (98 µg/kg/día) y PCB126 (49 ng/kg/día) también fueron evaluados en cabras F1 expuestas en útero, desde el día 60 de gestación hasta el destete (6 semanas posparto). Se advirtió que en aquellas hembras F1 expuestas a PCB153, los niveles pre-puberales de LH fueron significativamente menores, el comienzo de la pubertad se retrasó y el nivel de progesterona

(P4) durante la fase lútea del ciclo estral inducido fue mayor, comparado con el grupo control. Por su parte, la exposición a PCB126 no produjo ningún efecto en las concentraciones hormonales (LH, FSH, E2, P4, Prl), ni en el tiempo de inicio de la pubertad, comparado con el control (27) (Figura 2). Se piensa que

la alteración de la dinámica folicular se deba a que los PCB probablemente produzcan pérdida folicular a través de la inducción de su atresia e interfieran con el inicio de la pubertad, ya que es probable que alteren los mecanismos de retroalimentación endocrinos y los cambios en niveles hormonales circulantes (25,27).

Período de exposición	Ingestión	Hormonas						Variable evaluada	Referencia
		E2	LH	FSH	P4	Prl	Otras		
Perinatal	Pastura contaminada con lodos de depuradora	NE	NE	NE	NE	NE	↓ ARNm de GnRH	=	20
		=	NE	=	NE	↓		↓ Desarrollo ovárico	25
	PCB153	NE	↑	=	NE	NE		↑ Folículos primarios	26
	PCB118	NE	=	=	NE	NE		↑ Folículos secundarios y antrales	
	PCB153	=	↓	=	↑	=		NE	27
	PCB126	=	=	=	=	=		NE	
Posnatal-preadultez	Soya	NE	NE	NE	=	NE	↑ PGE2, PGFM	CL funcional, tasa de preñez no afectada	34
	Soya	NE	NE	NE	↓	NE		Disminución de P4 en días 15 y 18 del ciclo estral	35
	Soya	NE	NE	NE	NE	NE		Tasa de preñez no afectada	36
	Trébol	↑	NE	NE	↓	NE		Reducción de fertilidad	37
	Trébol o alfalfa	NE	NE	NE	=	NE		=	38
Adultez	Soya	NE	NE	NE	NE	NE		Reducción de fertilidad	34
	Soya	NE	NE	NE	↓	NE		Reducción de fertilidad	35
	Alfalfa o Trébol	↓	↓	NE	↓	NE		↓ Función CL ↓ Preñez	41
	Trébol	NE	NE	NE	↓	NE		↓ Folículos secundarios y antrales = Número o diámetros CL, ↓ duración de estro inducido y ↓ fecundidad	42
	Alfalfa	NE	NE	NE	NE	NE		Quistes para ovarianos	43

Figura 2. Efectos de los FE y de los DE sintéticos sobre variables reproductivas en rumiantes hembra. CL: Cuerpo lúteo; E2: Estradiol; FSH: Hormona folículo estimulante; GnRH: Hormona liberadora de gonadotropinas; LH: Hormona luteinizante; P4: Progesterona; PCB: Bifenilos policlorados; PGE2: Prostaglandina E2; PGFM: Metabolito de prostaglandina E2; Prl: Prolactina. Flecha hacia arriba: incremento; Flecha hacia abajo: decremento; NE: No evaluado; =: sin diferencia.

Exposición a DE durante la etapa posnatal-preadultez

El periodo posnatal-preadultez se consideró cuando los animales se expusieron a los DE después de su nacimiento y hasta antes de alcanzar la madurez sexual o de la primera inseminación exitosa con preñez a término (bovinos hembra antes de 24 meses y bovinos macho antes de 18 meses; ovinos y caprinos hembra y macho antes de los 7 meses (28, 29) y cuando el autor del artículo se refería

a las vacas jóvenes como becerros/vaquillas/vaquillonas, en el caso de ovinos como corderos y en caprinos como cabritos.

Machos. En toros destetados (día 42), se valoraron las consecuencias de la adición de 10% de soya en la alimentación, por 86 días, y se registró aumento en la concentración espermática, y en el crecimiento escrotal, comparados con animales a los que se les administró una dieta de 10% de semilla de algodón con alto contenido proteico (30) (Figura 1).

En otro estudio realizado en corderos, a los que se les administró trébol subterráneo por dos meses, se percibió al año, que los machos presentaban madurez temprana comparado con el grupo control (31) (Figura 1).

En cuanto a los estudios realizados con plaguicidas, se evaluó la función reproductiva y endocrina en corderos de segunda generación (F2) (nacidos de ovinos tratados con pesticidas desde la semana 5 antes de la monta hasta el destete de los machos F2 a las 8 semanas). Los machos F2 se mantuvieron desde el destete hasta la pubertad (28 semanas de edad) alimentados con alfalfa rociada con 1 mg/kg peso/día de pentaclorofenol o lindano. El pentaclorofenol indujo incremento de la circunferencia escrotal, de T, atrofia severa de los túbulos seminíferos y reducción significativa de la densidad espermática en el epidídimo, comparado con su control; no se observaron alteraciones en los niveles de LH ni de E2. El lindano provocó disminución en el comportamiento reproductivo (ya que disminuyó el interés hacia las hembras en estro), y en los niveles circulantes de LH, T y E2. No se observaron alteraciones en la motilidad espermática con el tratamiento de ninguno de los dos plaguicidas, ni en las concentraciones de FSH ni P4 adrenal (24) (Figura 1). La disminución en los niveles de LH puede deberse a la influencia directa de lindano en el hipotálamo o a un cambio en la respuesta a los mecanismos de retroalimentación hormonal, ya que el eje hipotálamo-hipófisis-gónada en corderos está activo y responde desde la primera semana de vida (32). En rumiantes, el patrón de la secreción de LH en etapa prepuberal es importante para la maduración sexual, y probablemente esa disminución en LH, puede estar relacionado con la disminución del comportamiento sexual reportado en los corderos con dicho tratamiento.

En otro estudio, se administró 2 mg/kg de peso corporal de dibromuro de etileno en la dieta de bovinos desde los 4 días de edad y hasta los 17-22 meses, lo cual provocó túbulos seminíferos inactivos, hialinización del epitelio, y ausencia de espermatozoides en el epidídimo, lo que sugiere infertilidad (33) (Figura 1). Generalmente se considera que son irreversibles las alteraciones producidas por el contacto con DE en el periodo de desarrollo del organismo, mientras que la exposición a los DE durante la edad adulta provoca efectos reversibles (13). En este estudio, al cesar la administración del plaguicida, se comprobó la recuperación de

los parámetros normales de las características espermáticas (33).

Hembras. En dos estudios independientes se estimó el efecto de la adición de soya por 21 días en la dieta de vaquillas después de su ovulación. Woclawek-Potocka et al., utilizaron vaquillas inseminadas de 18 a 20 meses de edad. Se observó una mayor concentración de prostaglandina E2 (PGE2) y su metabolito (PGFM) desde el día 8 al día 12 del experimento; la tasa de preñez no varió significativamente comparado con el grupo control, además las concentraciones de P4 sérica tampoco fueron distintas (34) (Figura 2). En el segundo estudio, se evaluaron los niveles de P4 sérica, durante los 21 días del ciclo estral de vaquillas alimentadas con soya. Se documentó que las concentraciones de esta hormona disminuyeron en los días 15 y 18 del ciclo estral, comparado con el grupo control (35).

García et al., estudiaron vaquillonas alimentadas con soya desde los 11 hasta los 17 meses de edad e inseminadas por primera vez a los 15 meses de edad. No difirieron significativamente en el porcentaje de preñez entre los animales tratados (93% preñadas) y los controles (100% preñadas). Concluyeron que la soya favorece el estado nutricional de los animales (debido a que esta favoreció significativamente el incremento de peso corporal) sin afectar los parámetros reproductivos evaluados al primer parto (36) (Figura 2).

En el cuarto estudio, se utilizaron vaquillas de 17 meses de edad a las que se les administró por cinco meses trébol en su dieta (desde cuatro meses antes de su primera inseminación hasta un mes pos-inseminación) y se reportó un incremento en la concentración de E2 y la disminución de P4 y de la proporción P4:E2 durante las primeras etapas de preñez, lo que provocó una reducción de la fertilidad de las vaquillas presentando una tasa de concepción de 61.5%, en comparación con las control (92.3%) (37) (Figura 2).

Otro estudio se realizó en ovinos, que pastorearon trébol subterráneo o alfalfa con alto contenido de FE (alrededor de 10.21 mg de FE por g de MS) en etapa prepuberal por dos meses. Al finalizar el periodo de pastoreo, se introdujo un carnero fértil para inducir la preñez. Se documentó que el inicio de la etapa de pubertad fue más temprana en aquellas hembras tratadas (alfalfa: 182 días, trébol: 162 días), en comparación con los 201 días del grupo control, además no hubo efecto en la

prolificidad, fertilidad ni la fecundidad al parto, ni en el peso de los corderos F1, comparados con el grupo control (hembras alimentadas con forraje bajo en FE (38) (Figura 2).

Adulthood

La exposición a DE durante la etapa de adultez se consideró cuando se mencionaba que las hembras ya habían tenido al menos un parto, o se encontraban en etapa de lactancia después del parto, o cuando el autor las clasificaba como adultos.

Machos. En un trabajo se valoró el efecto de la alimentación de ovinos de uno a dos años de edad con alfalfa o soya por tres meses; no se observaron cambios en la concentración, viabilidad y motilidad espermática en semen fresco de ambos grupos, comparado con el grupo control en el cual se alimentaron a los animales con pasto (39) (Figura 1).

Resultados similares fueron reportados en otro estudio realizado en ovinos de 1.5 a 3 años, en el que se estimaron las consecuencias de la ingestión de 10, 40, o 70% de alfalfa en la dieta sobre las características espermáticas. Se reportó un efecto favorable en la concentración y la morfología espermática, ya que éstas fueron mejores en los ovinos tratados con 10% de alfalfa. La movilidad espermática fue mayor en los ovinos tratados con 10 o 40% de alfalfa en la dieta, comparado con aquellos animales a los que se administró un 70% de alfalfa. Consecuentemente, se concluyó que cantidades menores al 40% de alfalfa son benéficas en parámetros del eyaculado. Es importante resaltar que, aunque la alimentación con bajas concentraciones de FE (10 o 40% de alfalfa en la dieta) provocaron efectos positivos, la ingesta de alto porcentaje de la misma (70%), perjudicó la morfología espermática (presencia de teratozoospermia a nivel de cola) y provocó disminución de su movilidad (40) (Figura 1).

Hembras. Woclawek-Potocka et al., documentaron en vacas adultas alimentadas con soya durante 300 días de un periodo de lactancia anterior (en el que habían dado a luz crías sanas), y después inseminadas artificialmente, una disminución de la tasa de preñez (60%) comparado con el grupo control (100%) (34).

En otro estudio, en el cual se alimentó a las vacas desde el inicio del ciclo estral con dieta rica en soya, se detectó que las concentraciones de P4 en los CL fueron menores en el día 8 del ciclo estral, comparado con el grupo control (35) (Figura 2). En estos dos estudios se documentó la presencia de metabolitos (paraetil fenol y equol) de FE en la orina de las vacas alimentadas con soya (34, 35). Esto indica que los metabolitos activos de los FE pueden actuar de forma crónica y local en el tracto reproductivo y provocar alteraciones en la reproducción (35).

Otro estudio evaluó el efecto de la alimentación con alfalfa o trébol por dos meses en bovinos hembra durante el primer tercio de la etapa de lactancia sobre el perfil hormonal. En ambos grupos hubo disminución de E2, LH y P4, en comparación con el control (41) (Figura 2).

En ovinas gestantes de 3 a 5 años de edad, alimentadas con trébol (2 meses antes del parto hasta la semana 8 posparto), se registró, después de la sincronización estral realizada en la semana 8 después del primer parto, una disminución del periodo del estro, en comparación con las hembras control. Disminuyó el número de folículos secundarios, pero no se afectó el número y el diámetro de los CLs. Disminuyó la concentración de P4 sérica durante la fase folicular y lútea del ciclo estral inducido, y hubo una menor fecundidad en la segunda gestación (42).

En el segundo estudio en borregas, se evaluaron los efectos de la exposición por diez meses a alfalfa sobre la morfología de los órganos reproductivos. El 43% de las ovejas alimentadas con alfalfa presentaron cambios macroscópicos en el tracto genital, como quistes o microquistes en el endometrio, quistes para-ovarianos y mayor actividad glandular en el útero (43) (Figura 2).

Los FE, en esta etapa de la vida en hembras, provocaron efectos nocivos; se ha reportado que los metabolitos de FE tienen la capacidad de alterar la producción de hormonas (34), además alteran los niveles de distintas prostaglandinas imprescindibles en etapa de desarrollo fetal y para mantener la gestación (34) por lo que es probable que los abortos que se han reportado en vacas adultas en distintos estudios se deba a dicho evento, y que la falta de efectos en la tasa de preñez de las vaquillas alimentadas con soya, se deba también a la ausencia de los mecanismos homeorréticos que están presentes en las vacas adultas lecheras.

Mecanismo de acción de los DE

De acuerdo con los resultados de los estudios revisados hubo diferencias entre los efectos producidos por los FE y los DE sintéticos. Esto se podría deber a que se ha reconocido que, aunque el mecanismo de acción de dichos compuestos se produce a través de vías de señalización genómicas y/o no genómicas en las células blanco (44), los DE naturales se adhieren con más afinidad a los receptores estrogénicos (RE) que los DE sintéticos; los DE sintéticos se unen a receptores de andrógenos (RA), y de hidrocarburos de arilo (AhR) (11, 27). Por ejemplo; la toxicidad del PCB126 es mediada a través de la unión a AhR, mientras que PCB153 no se une a este y se piensa que otro mecanismo de toxicidad es activado (17, 45). Algunos DE naturales como la genisteína, las flavonas y el equol también se unen a los RA (46), la naringenina y el kaempferol incrementan la actividad de AhR (47). Otros DE naturales, como el coumestrol, no se unen ni propician la actividad del RA (46, 47). Considerando una afinidad relativa de unión del 17 β -estradiol a los receptores de estrógenos α (RE α) y receptores de estrógenos β (RE β) del 100%, los FE, como el coumestrol, se une un 20% al RE α , y un 60% al RE β y la genisteína se une casi en 90% al RE β , y sólo 4% al RE α . En cambio, los DE sintéticos, como el bisfenol-A y el metoxicloro, se unen en un 0.01% al RE α y β (48). Por lo tanto, es posible que los DE sintéticos alteren el sistema endocrino a través de la modulación de otras vías de señalización, además de la vía estrogénica.

Consumo humano de DE

La contaminación por los DE sintéticos en los productos de origen animal representa un problema importante en la sociedad, ya que el incremento poblacional en el mundo ha ocurrido de forma descomunal en las últimas décadas y se proyecta que llegará a los 9,700 millones de humanos en el año 2050 (49), por lo que se ha incrementado la producción animal y el consumo de carne para satisfacer los requerimientos de proteína. Los DE son liposolubles, se bioacumulan en grasa y se encuentran predominantemente en productos alimenticios de origen animal, como leche o carne. De acuerdo con estudios publicados en 2018, el consumo de carne a nivel mundial fue de 72,511 millones de animales, de los cuales 574 millones pertenecen a ovejas, 479 millones a cabras y 302 millones a ganado bovino (50). Aunque, la carne de rumiantes

representa solo el 1.9% de la producción total de carne a nivel mundial, la producción de leche derivado de estas especies provee el 48% de los requerimientos de proteína, además de micronutrientes como calcio, magnesio, selenio, y vitaminas del complejo B (51). Se contabilizó que el consumo medio de leche per cápita medido en kilogramos por persona en el año 2017 fue mayor a 250 kg (50).

Dado el alto consumo de los productos de origen animal, es probable que los humanos estemos consumiendo altos niveles de DE, ya que los DE sintéticos se han detectado en el semen de animales de abasto en concentraciones variables según la sustancia y la especie animal (52). Por ejemplo, se ha detectado en corderos sin tratamiento alguno, alrededor de 1184 ng de PCB153 por gramo de grasa (26), y en cabras expuestas a PCB153, se ha encontrado una concentración de 5800 ng por gramo de grasa de dicho bifenilo (27). La alimentación de vaquillas con FE provoca acumulación de sus metabolitos en músculo (35).

Actualmente, hay poca información acerca de los niveles de DE contenidos en animales de abasto. Pietron et al., reportaron que las concentraciones de retardantes de flama brominados, como los difeniles éter, cuantificados en animales de abasto en Polonia, fueron bajos y, por lo tanto, su consumo no es riesgoso a la salud humana (18). Sin embargo, los resultados reportados en ese estudio pueden no representar el estado del ganado en otros sitios, pues la bioacumulación de un compuesto químico se estima a través de la relación entre la concentración de un químico en la muestra del animal y la concentración detectada en el medio circundante (53). Además, la tasa de introducción continua de residuos al medio ambiente supera la tasa de degradación, por lo que se les considera a los DE contaminantes persistentes, lo que puede llevar a una exposición prolongada, aumentar el riesgo de la presencia de compuestos en el medio ambiente y, por lo tanto, causar efectos adversos en organismos no objetivo (54).

En conclusión y de acuerdo con los resultados de estudios descritos en la presente revisión se sugiere que:

La exposición perinatal en machos a PCB y en hembras a pastura tratada con lodos de depuradora y a bifenilos policlorados ejercen efectos dañinos en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada.

Durante la etapa posnatal-preadultez, la ingesta de FE en machos produce efectos benéficos en variables reproductivas, comparados con los efectos dañinos provocados por la ingesta de plaguicidas. En hembras bovinos la ingesta de soya y/o trébol provoca alteraciones hormonales, pero solamente el trébol produce reducción de la fertilidad. En ovinos, la ingesta de trébol o alfalfa no afecta la función ovárica ni la fertilidad.

En la adultez, la alimentación con FE en machos no produce efectos adversos en variables reproductivas cuando se administran en una proporción menor al 40% en su alimentación. En cambio, en las hembras, la ingesta de fitoestrógenos produce alteraciones hormonales, quistes uterinos y disminución del porcentaje de gestación.

Los estudios discutidos en esta revisión, demuestran que los trabajos con DE sintéticos que se han realizado con rumiantes incluyen la exposición a lodos de depuradoras, biocidas y bifenilos policlorados. No se encontró ningún estudio en el cual se evaluarán los plastificantes, ftalatos, y los difeniléteres polibromados,

aunque se sabe que, en otros animales de laboratorio, estos compuestos químicos provocan efectos adversos en la reproducción (55). Por lo tanto, es necesario conocer y caracterizar las alteraciones producidas por los DE en la reproducción de los rumiantes para resaltar las direcciones de investigación futuras que podrían proporcionar información valiosa para la evaluación de la toxicidad y el riesgo en humanos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de intereses con relación a la revisión de la literatura presentada.

Agradecimientos

Este trabajo fue producto de la Beca del Programa Posdoctoral DGAPA de la UNAM (SIPC). Este trabajo estuvo apoyado por PAIP 5000-9141, Facultad de Química, UNAM. Las imágenes fueron elaboradas en el programa BioRender (<https://biorender.com>).

REFERENCIAS

1. Carson R. Silent spring: 25th anniversary ed. New York: Houghton Mifflin Co.; 1987. <http://www.rachelcarson.org/SilentSpring.aspx>
2. TEDX. The Endocrine Disruption Exchange List of Potential Endocrine Disruptors; 2018. <http://www.endocrinedisruption.org/interactive-tools/tedx-list-of-potential-endocrine-disruptors/search-the-tedx-list>
3. Vandenberg LN, Blumberg B, Antoniou MN, Benbrook CM, Carroll L, Colborn T, et al. Is it time to reassess current safety standards for glyphosate-based herbicides? J Epidemiol Community Health. 2017; 71(6):613-618. <http://dx.doi.org/10.1136/jech-2016-208463>
4. Vandenberg LN, Maffini MV, Sonnenschein C, Rubin BS, Soto AM. Bisphenol-A and the great divide: a review of controversies in the field of endocrine disruption. Endocr Rev. 2009; 30(1):75-95. <https://doi.org/10.1210/er.2008-0021>
5. Colborn T, vom Saal FS, Soto AM. Developmental effects of endocrine-disrupting chemicals in wildlife and humans. Environ Health Perspect. 1993; 101(5):378-384. <https://doi.org/10.1289/ehp.93101378>
6. Kwiatkowski CF, Bolden AL, Lirioff RA, Rochester JR, Vandenberg JG. Twenty-Five Years of Endocrine Disruption Science: Remembering Theo Colborn. Environ Health Perspect. 2016; 124(9):A151-A154. <https://doi.org/10.1289/EHP746>
7. Miyagawa S, Lange A, Hirakawa I, Tohyama S, Ogino Y, Mizutani T, et al. Differing species responsiveness of estrogenic contaminants in fish is conferred by the ligand binding domain of the estrogen receptor. Environ Sci Technol. 2014; 48(9):5254-5263. <https://doi.org/10.1021/es5002659>

8. Gore AC, Chappell VA, Fenton SE, Flaws JA, Nadal A, Prins GS, et al. Executive Summary to EDC-2: The Endocrine Society's Second Scientific Statement on Endocrine-Disrupting Chemicals. *Endocr Rev.* 2015; 36(6):593-602. <https://doi.org/10.1210/er.2015-1093>
9. Krizova L, Dadakova K, Kasparovska J, Kasparovsky T. Isoflavones. *Molecules.* 2019; 24(6):1076. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
10. Bhagwat S, Haytowitz DB, Holden JM. USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods, Release 2.0 Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2008. <https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-database-isoflavone-content-selected-foods-release-20>
11. Bennetau-Pelissero C. Risks and benefits of phytoestrogens: where are we now? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2016; 19(6):477-483. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000326>
12. Weber R, Herold C, Hollert H, Kamphues J, Blepp M, Ballschmiter K. Reviewing the relevance of dioxin and PCB sources for food from animal origin and the need for their inventory, control and management. *Environ Sci Eur.* 2018; 30(1):42. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0166-9>
13. Magnusson U. Environmental endocrine disruptors in farm animal reproduction: research and reality. *Reprod Domest Anim.* 2012; 47(Suppl 4):333-337. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0531.2012.02095.x>
14. Banihashemi B, Droste RL. Sorption-desorption and biosorption of bisphenol A, triclosan, and 17alpha-ethinylestradiol to sewage sludge. *Sci Total Environ.* 2014; 487:813-821. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.12.116>
15. Eskenazi B, Warner M, Brambilla P, Signorini S, Ames J, Mocarelli P. The Seveso accident: A look at 40 years of health research and beyond. *Environ Int.* 2018; 121(Pt1):71-84. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2018.08.051>
16. Liu J, Lu G, Xie Z, Zhang Z, Li S, Yan Z. Occurrence, bioaccumulation and risk assessment of lipophilic pharmaceutically active compounds in the downstream rivers of sewage treatment plants. *Sci Total Environ.* 2015; 511:54-62. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.12.033>
17. Oskam IC, Lyche JL, Krogenaes A, Thomassen R, Skaare JU, Wiger R, et al. Effects of long-term maternal exposure to low doses of PCB126 and PCB153 on the reproductive system and related hormones of young male goats. *Reproduction.* 2005; 130(5):731-742. <https://doi.org/10.1530/rep.1.00690>
18. Pietron W, Pajurek M, Mikolajczyk S, Maszewski S, Warenik-Bany M, Piskorska-Pliszczynska J. Exposure to PBDEs associated with farm animal meat consumption. *Chemosphere.* 2019; 224:58-64. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.02.067>
19. Yang C, Song G, Lim W. Effects of endocrine disrupting chemicals in pigs. *Environ Pollut.* 2020; 263(PtB):114505. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114505>
20. Bellingham M, Fowler PA, Amezaga MR, Whitelaw CM, Rhind SM, Cotinot C, et al. Foetal hypothalamic and pituitary expression of gonadotrophin-releasing hormone and galanin systems is disturbed by exposure to sewage sludge chemicals via maternal ingestion. *J Neuroendocrinol.* 2010; 22(6):527-533. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2010.01974.x>
21. Guvvala PR, Ravindra JP, Selvaraju S. Impact of environmental contaminants on reproductive health of male domestic ruminants: a review. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020; 27(4):3819-3836. <https://doi.org/10.1007/s11356-019-06980-4>
22. Destouni A, Zamani Esteki M, Catteeuw M, Tsuiko O, Dimitriadou E, Smits K, et al. Zygotes segregate entire parental genomes in distinct blastomere lineages causing cleavage-stage chimerism and mixoploidy. *Genome Res.* 2016; 26(5):567-578. <https://doi.org/10.1101/gr.200527.115>
23. Fishman EL, Jo K, Nguyen QPH, Kong D, Royfman R, Cekic AR, et al. A novel atypical sperm centriole is functional during human fertilization. *Nat Commun.* 2018; 9(1):2210. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04678-8>
24. Beard AP, Bartlewski PM, Chandolia RK, Honaramooz A, Rawlings NC. Reproductive and endocrine function in rams exposed to the organochlorine pesticides lindane and pentachlorophenol from conception. *J Reprod Fertil.* 1999; 115(2):303-314. <https://doi.org/10.1530/jrf.0.1150303>

25. Fowler PA, Dora NJ, McFerran H, Amezaga MR, Miller DW, Lea RG, et al. In utero exposure to low doses of environmental pollutants disrupts fetal ovarian development in sheep. *Mol Hum Reprod.* 2008; 14(5):269-280. <https://doi.org/10.1093/molehr/gan020>
26. Kraugerud M, Aleksandersen M, Nyengaard JR, Ostby GC, Gutleb AC, Dahl E, et al. In utero and lactational exposure to PCB 118 and PCB 153 alter ovarian follicular dynamics and GnRH-induced luteinizing hormone secretion in female lambs. *Environ Toxicol.* 2012; 27(11):623-634. <https://doi.org/10.1002/tox.20679>
27. Lyche JL, Oskam IC, Skaare JU, Reksen O, Sweeney T, Dahl E, et al. Effects of gestational and lactational exposure to low doses of PCBs 126 and 153 on anterior pituitary and gonadal hormones and on puberty in female goats. *Reprod Toxicol.* 2004; 19(1):87-95. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2004.05.005>
28. Senger PL. *Pathways to Pregnancy and Parturition.* 2nd ed. WA, USA: Current Concepts Inc., Washington State University, Pullman; 2003. <https://www.worldcat.org/title/pathways-to-pregnancy-and-parturition/oclc/53250647>
29. Foster DL. Puberty in the sheep. In: Knobil E, Neil JD, editors. *The Physiology of Reproduction.* New York: Raven Press, Ltd.; 1994. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mrd.1080380414>
30. Yurrita SC. Evaluation of dietary phytoestrogen exposure on growth, semen parameters, and reproductive anatomy development of growing Angus bulls. U.S.: Angelo State University; 2017. <https://asu-ir.tdl.org/bitstream/handle/2346.1/30677/YURRITA-THESIS-2017.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
31. Pace V, Carbone K, Spirito F, Iacurto M, Terzano MG, Verna M, et al. The effects of subterranean clover phytoestrogens on sheep growth, reproduction and carcass characteristics. *Meat Sci.* 2006; 74(4):616-622. <https://doi.org/10.1016/j.meatsci.2006.05.006>
32. Savoie S, Forest MG, Bourel B, Saez JM, Collu R, Bertrand J, et al. Perinatal activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the lamb. I. Circulating levels of LH, FSH, prolactin and testosterone and in vivo response to hCG in the first two months of life. *Biol Reprod.* 1979; 21(5):1051-1056. <https://doi.org/10.1095/biolreprod21.5.1051>
33. Amir D, Volcani R. The effect of dietary ethylene dibromide (EDB) on the testes of bulls. A preliminary report. *Fertil Steril.* 1967; 18:144-147. [https://doi.org/10.1016/s0015-0282\(16\)36196-9](https://doi.org/10.1016/s0015-0282(16)36196-9)
34. Woclawek-Potocka I, Acosta TJ, Korzekwa A, Bah MM, Shibaya M, Okuda K, et al. Phytoestrogens modulate prostaglandin production in bovine endometrium: cell type specificity and intracellular mechanisms. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005; 230(5):326-333. <https://doi.org/10.1177/153537020523000506>
35. Piotrowska KK, Woclawek-Potocka I, Bah MM, Piskula MK, Pilawski W, Bober A, et al. Phytoestrogens and their metabolites inhibit the sensitivity of the bovine corpus luteum to luteotropic factors. *J Reprod Dev.* 2006; 52(1):33-41. <https://doi.org/10.1262/jrd.17054>
36. García DC, Martín AA, Vella MA, Nasca JA, Roldan EM. Evaluación de la alimentación con distintos niveles de inclusión de soja en la recría de vaquillonas. *Veter Arg.* 2018; 35(357):1-9. <https://www.veterinariargentina.com/revista/2018/11/evaluacion-de-la-alimentacion-con-distintos-niveles-de-inclusion-de-soja-en-la-recria-de-vaquillonas/>
37. Hashem NM, El-Azrak KM, Sallam SM. Hormonal concentrations and reproductive performance of Holstein heifers fed *Trifolium alexandrinum* as a phytoestrogenic roughage. *Anim Reprod Sci.* 2016; 170:121-127. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2016.04.012>
38. Pace V, Contò G, Carfi F, Chiariotti A, Catillo G. Short- and long-term effects of low estrogenic subterranean clover on ewe reproductive performance. *Small Rumin Res.* 2011; 97(1-3):94-100. <https://doi.org/10.1016/j.smallrumres.2011.02.011>
39. Sierra LA. Evaluación del efecto de los fitoestrógenos presentes en la alfalfa (*Medicago sativa*) sobre la calidad del semen ovino fresco y criopreservado. Colombia, Tunja: Univesidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia, Tunja; 2015. <https://repositorio.uptc.edu.co/handle/001/2260>

40. Aragadvay-Yungán R, Novillo-Rueda M, Núñez-Torres O, Rosero-Peña M, Lozada-Salcedo E. Calidad seminal de carneros alimentados con dietas que contienen alfalfa (medicago sativa) contaminada con pseudopeziza medicaginis. *Rev Ecuatoriana In Agropecu.* 2018; 2(1): 14-19. <http://dx.doi.org/10.31164/reiagro.v2n1.3>
41. Rodríguez MCE. Determinación del contenido de fitoestrógenos presentes en la alfalfa (medicago sativa) y el trébol rojo (trifolium pratense) y evaluación de su efecto sobre el perfil hormonal en vacas Holstein en la Granja Tungüavita Paipa-Boyacá. Colombia: Universidad Pedagógica y Tecnológica de Colombia; 2013. <https://repositorio.uptc.edu.co/handle/001/2262>
42. Hashem NM, El-Azrak KM, Nour El-Din ANM, Sallam SM, Taha TA, Salem MH. Effects of Trifolium alexandrinum phytoestrogens on oestrous behaviour, ovarian activity and reproductive performance of ewes during the non-breeding season. *Anim Reprod Sci.* 2018; 196:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.anireprosci.2018.03.007>
43. Cantero A, Sancha JL, Flores JM, Rodriguez A, Gonzalez T. Histopathological changes in the reproductive organs of Manchego ewes grazing on lucerne. *Zentralbl Veterinarmed A.* 1996; 43(6):325-330. <https://doi.org/10.1111/j.1439-0442.1996.tb00459.x>
44. Kiyama R, Wada-Kiyama Y. Estrogenic endocrine disruptors: Molecular mechanisms of action. *Environ Int.* 2015; 83:11-40. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.05.012>
45. Brouwer A, Longnecker MP, Birnbaum LS, Cogliano J, Kostyniak P, Moore J, et al. Characterization of potential endocrine-related health effects at low-dose levels of exposure to PCBs. *Environ Health Perspect.* 1999; 107(Suppl 4):639-649. <https://doi.org/10.1289/ehp.97105294>
46. Fang H, Tong W, Branham WS, Moland CL, Dial SL, Hong H, et al. Study of 202 natural, synthetic, and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chem Res Toxicol.* 2003; 16(10):1338-1358. <https://doi.org/10.1021/tx030011g>
47. Jung J, Ishida K, Nishikawa J, Nishihara T. Inhibition of estrogen action by 2-phenylchromone as AhR agonist in MCF-7 cells. *Life Sci.* 2007; 81(19-20):1446-1451. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.09.010>
48. 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(10):4252-4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>
49. UN. Shaping our future together. Shifting Demographics: United Nations; 2020. <https://www.un.org/en/un75/shifting-demographics>
50. Ritchie H, Max R. Meat and Dairy Production England: Our World in Data; 2019. <https://ourworldindata.org/meat-production>
51. FAO. Human energy requirements, Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation Rome: United Nations University, World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2001. <http://www.fao.org/3/y5686e/y5686e00.htm>.
52. Kamarianos A, Karamanlis X, Theodosiadou E, Goulas P, Smokovitis A. The presence of environmental pollutants in the semen of farm animals (bull, ram, goat, and boar). *Reprod Toxicol.* 2003; 17(4):439-445. [https://doi.org/10.1016/s0890-6238\(03\)00031-5](https://doi.org/10.1016/s0890-6238(03)00031-5)
53. Xie Z, Lu G, Liu J, Yan Z, Ma B, Zhang Z, et al. Occurrence, bioaccumulation, and trophic magnification of pharmaceutically active compounds in Taihu Lake, China. *Chemosphere.* 2015; 138:140-147. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.05.086>
54. de Oliveira M, Frihling BEF, Velasques J, Filho F, Cavalheri PS, Migliolo L. Pharmaceuticals residues and xenobiotics contaminants: Occurrence, analytical techniques and sustainable alternatives for wastewater treatment. *Sci Total Environ.* 2020; 705:135568. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.135568>
55. Cao T, Cao Y, Wang H, Wang P, Wang X, Niu H, et al. The Effect of Exposure to Bisphenol A on Spermatozoon and the Expression of Tight Junction Protein Occludin in Male Mice. *Dose Response.* 2020; 18(2):1559325820926745. <https://doi.org/10.1177/1559325820926745>