

# ẢNH HƯỞNG CỦA CÁC CHẤT GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT (EDCs) ĐẾN KHẢ NĂNG SINH SẢN

CN. Nguyễn Quỳnh Như<sup>1</sup>, CN. Võ Minh Tuấn<sup>2</sup>, CN. Nguyễn Thị Minh Phượng<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Bệnh viện Đại học Buôn Ma Thuột, <sup>2</sup>Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

## TỔNG QUAN

Việc gia tăng sử dụng hóa chất đã thúc đẩy nâng cao hiệu quả kinh tế trong nhiều lĩnh vực đặc biệt là nông nghiệp, tuy nhiên việc này cũng làm gia tăng đáng kể lượng tồn dư các hóa chất có trong thực phẩm và môi trường, gây ảnh hưởng tiêu cực đến sức khỏe của con người (Gore và cs., 2015). Trong hai thập kỷ trở lại đây, sự hiện diện của các hóa chất gây rối loạn tuyến nội tiết, gọi tắt là EDCs (Endocrine Disrupting Chemicals) là các hóa chất ngoại sinh có nguồn gốc tự nhiên hoặc nhân tạo, hiện diện khắp nơi trong môi trường. Hóa chất EDCs có thể gây ức chế đến tuyến nội tiết, gây mất cân bằng hoạt động của các loại hormone, từ đó gây ra các phản ứng tiêu cực đến hoạt động bình thường trong cơ thể. Hiệp hội Nội tiết thế giới (Endocrine society) đã đề ra các hướng tiếp cận đặc biệt ảnh hưởng đến kiến thức hiện tại của chúng ta về EDCs (Gore và cs., 2015): (i) nghiên cứu ghi nhận hậu quả của việc tiếp xúc EDCs đến sự phát triển của động vật như cá (Moccia và cs., 1981) hay chim (Moccia và cs., 1986); (ii) nghiên cứu cơ chế ảnh hưởng của EDCs đến sự biểu hiện gen *in vitro* và *in vivo*; (iii) nghiên cứu dịch tễ ở người (Diamanti và cs., 2009); (iiii) điều tra sự phơi nhiễm EDCs trong môi trường sống hằng ngày và liệt kê các chất EDCs. Trong những năm gần đây, người ta lo ngại rằng việc tiếp xúc với EDCs có thể góp

phần làm suy giảm chức năng sinh sản của con người. EDCs gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới ở nhiều cấp độ, từ sản xuất và chất lượng tinh trùng đến hình thái và mô học của hệ thống sinh sản nam giới. Các nhà nghiên cứu cho rằng việc tiếp xúc với EDCs có thể góp phần làm suy giảm khả năng di động, mật độ và hình thái của tinh trùng và làm tăng tổn thương DNA của tinh trùng (Meeker và cs., 2010). Bên cạnh đó, nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng EDCs có liên quan đến dậy thì sớm, kinh nguyệt không đều, u xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung và hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS), hội chứng suy buồng trứng sớm (Primary Ovarian Insufficiency – POI) ở nữ giới (Legler và cs., 2015; Hauser và cs., 2016). Bài viết này nhằm cung cấp một cái nhìn tổng quan về EDCs và những ảnh hưởng của các hóa chất này đến hệ thống sinh sản của nam giới và nữ giới.

## HÓA CHẤT GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT LÀ GÌ?

Theo Hiệp hội Nội tiết thế giới (Endocrine society), EDCs là một chất hoặc hỗn hợp các chất hóa học ngoại sinh can thiệp vào quá trình hoạt động của các hormone (Gore và cs., 2015). Những hóa chất này làm thay đổi sự cân bằng nội tiết tố của cơ thể thông qua một số cơ chế khác nhau (bất hoạt hormone, thay đổi chu trình

chuyển hóa hormone, ức chế biểu hiện thụ thể ...). Trong những năm gần đây, các nghiên cứu dịch tễ ghi nhận ảnh hưởng nghiêm trọng của EDCs đến sức khỏe con người: đái tháo đường, béo phì, rối loạn chuyển hóa. Ngoài ra, EDCs có thể làm rối loạn cân bằng nội tiết tố dẫn đến bất thường về sức khỏe sinh sản, tăng tỷ lệ ung thư (Kumar và cs., 2020).

### NGUỒN GỐC PHÁT SINH CỦA EDCS

Một số hóa chất EDCs tồn tại trong tự nhiên như phytoestrogen (thành phần tự nhiên của thực vật) và mycoestrogen (thành phần tự nhiên của nấm) hay pyrene (xuất hiện trong các sự kiện phun trào núi lửa hoặc cháy rừng) (Rahman và cs., 2009). Bên cạnh các hóa chất EDCs có nguồn gốc tự nhiên, EDCs có thể hình thành như một sản phẩm phụ không mong muốn của công nghiệp hóa học. Một số hóa chất phổ biến trong nhóm này được sử dụng trong các ngành công nghiệp như: polychlorinated biphenyls (PCB), polybromated biphenyls (PBB) và dioxin, chất dẻo (Bisphenol A – BPA), chất hóa dẻo (Phthalates), dược phẩm (Steroid), mỹ phẩm (Parabens) và thuốc trừ sâu (Dichlorodiphenyltrichloroethane – DDT). Ngoài ra EDCs còn được sinh ra từ khí đốt của hóa chất có nguồn gốc polyme (Darbre và cs., 2019).

### CƠ CHẾ TÁC ĐỘNG CỦA EDCS

Cơ chế hoạt động của EDCs trong cơ thể khá phức tạp vì EDCs không giống như các hormone nội sinh, không phải là phối tử tự nhiên và không tương tác với các thụ thể hormone có cùng tính đặc hiệu. Tuy nhiên, EDCs lại can thiệp vào các hệ thống nội sinh đó. Ở cấp độ phân tử, thụ thể của các hormone estrogen, androgen, tuyến giáp là những protein có liên quan đến nhóm thụ thể nhân (nuclear receptors). Tương tác giữa hormone và thụ thể thông qua các yếu tố đáp ứng trên DNA (hormone response element) dẫn đến quá trình sao mã, giải mã của các gen đích, điều này giúp duy trì, thực hiện chức năng của các cơ quan trong cơ thể. Thật không may,

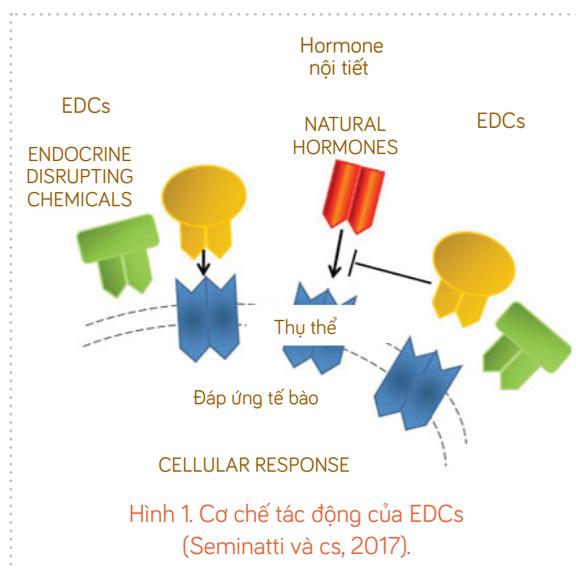
sau khi vào cơ thể người, những EDCs lại có thể tương tác với thụ thể này, từ đó dẫn đến các trường hợp sau (Combarous và cs., 2019):

- Mô phỏng hoạt động tương tự như hoạt động của các hormone trong cơ thể như: estrogen hay androgen gây nhầm lẫn cho hệ nội tiết cơ thể.
- Liên kết với một thụ thể hormone dẫn đến kích hoạt hoặc ức chế đường truyền tín hiệu của nó.
- Bất hoạt các hormone nội tiết.
- Thay đổi chu trình chuyển hóa và tổng hợp của hormone.
- Mô phỏng vị trí các thụ thể của hormone (modifying hormone receptor levels).
- Ức chế biểu hiện thụ thể hormone.

Như vậy, có thể nói các hóa chất này đã “đánh lừa” hệ thống nội tiết làm cho hệ thống nội tiết tin rằng đây là một hormone, từ đó tương tác gây ra các biến đổi không thể phục hồi trong cơ thể sinh vật, kể cả chức năng sinh sản ở cả nam giới và nữ giới (Hình 1).

### ẢNH HƯỞNG CỦA EDCS ĐẾN KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở NAM GIỚI

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra EDCs có ảnh hưởng tiêu cực đến hệ thống sinh sản nam giới, phá vỡ cân bằng nội tiết, cụ thể là tác động đến sự phát triển ở tuổi dậy thì và làm suy giảm chất lượng tinh trùng (Bergman và cs., 2013). Các giai đoạn từ trước khi sinh, trẻ sơ sinh, lúc trẻ



Hình 1. Cơ chế tác động của EDCs (Seminatti và cs., 2017).

nhỏ được coi là giai đoạn quan trọng và nhạy cảm dễ bị tác động bởi EDCs, gây ra hậu quả lâu dài về sau.

### Tuổi dậy thì

Dậy thì là một giai đoạn nhạy cảm đặc trưng bởi sự phát triển hoàn toàn của bộ máy sinh dục và hoàn thiện về khả năng sinh sản (Delemarre-van de Waal và cs., 2002). Các nghiên cứu gần đây cho thấy trẻ em trên khắp thế giới đang có xu hướng dậy thì sớm hơn từ 1 – 2 tuổi (Sasha và cs., 2019). Việc dậy thì quá sớm ở trẻ có thể khiến trẻ gặp những vấn đề nghiêm trọng về sức khỏe và tâm lý (Walvoord và cs., 2010). Mặc dù cho đến hiện nay vẫn chưa biết nguyên nhân chính xác của sự thay đổi này nhưng nó được xem là kết quả của sự tương tác giữa yếu tố di truyền, nội tiết và môi trường (Özen và cs., 2011). Trong đó, EDCs được cho là một trong các yếu tố môi trường nguy hiểm có tác động đến điều này (Jacobson-Dickman và cs., 2009). Mặc dù vậy, ảnh hưởng đến tuổi dậy thì nam giới ít được chú ý hơn so với ở nữ giới và kết quả của những nghiên cứu cho thấy còn nhiều khác biệt. Trong nghiên cứu kéo dài 12 năm trên 263 bé trai, nghiên cứu ghi nhận việc tiếp xúc PBDEs (polybrominated diphenyl ethers) khi còn trong tử cung của người mẹ ảnh hưởng đến sự gia tăng nồng độ LH ở các bé trai và việc tăng nội tiết tố này có thể là nguyên nhân dẫn đến khởi phát dậy thì sớm (Eskenazi và cs., 2016). Tương tự, trong nghiên cứu của Harley và cộng sự (2017) đánh giá mối liên hệ giữa hóa chất PBDEs trong huyết thanh của người mẹ với tuổi dậy thì ở 309 bé trai, kết quả cho thấy những bé trai bị phơi nhiễm PBDEs trước sinh có nguy cơ dậy thì sớm hơn (RR=2,1; KTC 95%, 1,3 – 3,3).

Phthalates và BPA là hai hóa chất có hoạt tính kháng androgen và estrogen (Kumar và cs., 2020). Các hóa chất này là thành phần trong các sản phẩm bằng nhựa và hoàn toàn có thể xâm nhập vào cơ thể thông qua thức ăn hoặc tiếp xúc trực tiếp với da. Một nghiên cứu cắt ngang trên trẻ em cho thấy nồng độ các chất chuyển hóa phthalates cao hơn trong nước tiểu

của các bé trai dậy thì muộn (Xie và cs., 2015). Trong khi đó, Wang và cộng sự (2017) đã đánh giá mối liên quan của BPA trong nước tiểu với sự phát triển dậy thì của 671 bé trai tại Trung Quốc. Sự khởi phát quá trình dậy thì sớm đã được ghi nhận ở những bé trai phơi nhiễm BPA nồng độ trung bình (PR=1,31; KTC 95%, 1,03 – 1,68), nhưng quá trình dậy thì này diễn tiến chậm và kéo dài. Tuy nhiên, có nhiều nghiên cứu khác cho thấy không có mối liên hệ nào giữa nồng độ phthalates, BPA và tuổi dậy thì của bé trai (Ferguson và cs., 2014; Zhang và cs., 2015; Kasper-Sonnenberg và cs., 2017).

Như vậy, cho đến hiện tại chỉ một số EDCs nhất định như PBDEs, Phthalates và BPA đã được nghiên cứu mối liên hệ với quá trình sự dậy thì của bé trai. Tuy nhiên, kết quả của các nghiên cứu còn nhiều khác biệt. Cần thêm những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và đa dạng hóa chất hơn để làm rõ vấn đề này.

### Chất lượng tinh trùng

Trong nhiều thập kỷ qua, EDCs được cho là có tác động tiêu cực đến sức khỏe sinh sản nam giới, đặc biệt là làm giảm chất lượng tinh trùng (Sharma và cs., 2020). Nhiều nghiên cứu lâm sàng gần đây đã tìm thấy mối liên hệ giữa BPA và khả năng sinh sản. Trong một nghiên cứu của Adoamnei và cộng sự (2018), sau khi phân tích mẫu nước tiểu và mẫu tinh dịch của 315 nam giới kết quả cho thấy nồng độ BPA trong nước tiểu tăng làm giảm tỷ lệ tinh trùng trưởng thành ( $p=0,018$ ) và giảm tỷ lệ tinh trùng di động ( $p=0,03$ ). Bên cạnh đó, một nghiên cứu khác của Ji và cộng sự (2018) cho thấy tiếp xúc với BPA trong môi trường làm giảm chức năng sinh tinh, mật độ tinh trùng và khả năng di chuyển của tinh trùng. Điều này được giải thích là do BPA hoạt động như một chất đối kháng thụ thể androgen và chủ yếu nhắm vào mục tiêu là các tế bào Sertoli, ngăn chặn quá trình giảm phân của các tế bào mầm, do đó có tác động tiêu cực đến quá trình sinh tinh (Werherill và cs., 2007; Goldstein và cs., 2016). Hóa chất BPA còn ức

chế khả năng di động của tinh trùng thông qua tác động lên bào quan ty thể làm giảm sản xuất ATP và gia tăng ROS (Reactive Oxygen Species), gia tăng phân mảnh DNA (Fraczek và cs., 2005). Đặc biệt, một nghiên cứu cắt ngang thực hiện trên 158 nam giới xác định mối liên hệ giữa nồng độ BPA trong nước tiểu và mức độ phân mảnh DNA của tinh trùng, kết quả cho thấy trong nhóm nam giới có mức độ phân mảnh DNA trên 30%, nồng độ BPA càng cao chỉ số phân mảnh càng lớn (Kiwitt-Cárdenas và cs., 2021). Như vậy, rất đáng lo ngại khi BPA không chỉ tác động đến thông số tinh trùng mà còn ảnh hưởng đến cả vật chất di truyền.

Ngoài BPA, một số loại hóa chất khác cũng được tìm thấy có tác động tiêu cực đến thông số tinh dịch đồ như thành phần thuốc trừ sâu organophosphate (Melgarejo và cs., 2015), perfluorinated (Vested và cs., 2013), phthalates (Bloom và cs., 2015), organochlorines (Minguez-Alarcón và cs., 2017). Tuy nhiên, trong tự nhiên các EDCs này không tồn tại riêng lẻ, nhưng cho đến hiện tại các nghiên cứu chỉ ở mức độ tác động của từng hóa chất riêng lẻ lên thông số tinh trùng. Do đó, để tăng giá trị bằng chứng cần có những nghiên cứu lớn hơn nghiên cứu tác động của tổng thể EDCs đối với chất lượng tinh trùng nói riêng và khả năng sinh sản của nam giới nói chung.

### ẢNH HƯỞNG CỦA EDCS ĐẾN KHẢ NĂNG SINH SẢN Ở NỮ GIỚI

Một số EDCs được biết là có tác dụng trên hormone sinh sản nữ và thụ thể thông qua oestrogenic, anti-estrogen, androgenic và anti-androgenic, được phân loại là xeno-oestrogen. Chúng hoạt động bởi cả hai cơ chế phụ thuộc vào thụ thể, tác động trực tiếp bằng cách liên kết với các thụ thể estrogen làm tăng hoạt động aromatase và tăng độ nhạy estrogen hoặc độc lập với thụ thể thông qua GnRH, tác động gián tiếp dẫn đến tăng sản xuất estrogen nội sinh. EDCs cũng được biết đến gây ảnh hưởng chu kỳ kinh nguyệt, làm thay đổi khả năng sinh sản, sự phát

triển của noãn bào và có liên quan đến PCOS và lạc nội mạc tử cung (Seminatti và cs., 2017).

### Tuổi dậy thì

Gần đây, tình trạng dậy thì sớm ở các bé gái được quan sát nhiều ở các quốc gia trên thế giới. Tương tự như ở nam giới, EDCs có thể là một yếu tố dẫn đến tình trạng này. Bình thường quá trình dậy thì được bắt đầu bằng sự hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục, như đề cập ở trên, các xeno-oestrogen này do có cấu tạo tương tự estrogen nên dễ dàng tác động lên các thụ thể của steroid sinh dục dẫn đến hiện tượng dậy thì sớm ở nữ giới (Paris và cs., 2002).

Các nghiên cứu về ảnh hưởng của BPA trên người vẫn còn rất nhiều tranh cãi. Wolff và cộng sự (2010) nhận thấy BPA dường như không ảnh hưởng tới sự phát triển vú đối với nhóm trẻ em từ 6 – 8 tuổi ở Mỹ. Tuy nhiên, các bằng chứng của một số nghiên cứu thực hiện tại Thổ Nhĩ Kỳ và Thái Lan lại cho thấy kết quả ngược lại, dậy thì sớm vô căn ở trẻ em có liên quan tới mức BPA cao hơn so với nhóm chứng (Durmaz và cs., 2014; Supornsilchai và cs., 2016). Hay trong một số nghiên cứu về một loại EDC phổ biến khác – phthalate thông qua con đường trong sinh hoạt hàng ngày. Chất này được biết có hoạt tính kháng androgen hoặc là một chất chủ vận estrogen, sự ảnh hưởng của phthalate phụ thuộc rất nhiều vào thời gian tiếp xúc và chất chuyển hóa của nó (Wolff và cs., 2010). Hầu hết các nghiên cứu cho thấy rằng khi trẻ phơi nhiễm với phthalate làm tăng nguy cơ dậy thì sớm (Zhang và cs., 2015, Hashemipour và cs., 2018), đặc biệt ở nhóm bé gái thừa cân/béo phì (Binder và cs., 2018).

Những khác biệt về kết quả trong các nghiên cứu hiện nay có thể đến từ sự không đồng nhất về mặt thiết kế nghiên cứu và đối tượng nghiên cứu. Tuy nhiên, có thể thấy rằng việc tiếp xúc với EDCs trong thai kỳ và thời kỳ chu sinh có thể liên quan tới việc quá trình dậy thì sớm ở các bé gái (Watkins và cs., 2017).

## Hội chứng buồng trứng đa nang (Polycystic ovary syndrome – PCOS)

Trong quá trình nghiên cứu về EDCs, một số báo cáo đã chỉ ra mối liên hệ giữa các chất này đối với hội chứng đa nang buồng trứng. Nồng độ BPA trong huyết thanh ở phụ nữ PCOS cao hơn so với nhóm chứng, cũng như mối tương quan giữa nồng độ androgen và BPA cho thấy chúng có tham gia vào cơ chế bệnh sinh của PCOS đã được thể hiện rõ thông qua nghiên cứu của Eleni và cộng sự (2011), kết quả tương tự cũng được trình bày trong nghiên cứu của Batool và cộng sự (2017). Trong một nghiên cứu khác, nhóm nghiên cứu đã tìm hiểu mối liên hệ giữa organochlorine pesticides (OCPs) với nồng độ hormone và phụ nữ PCOS, sự hiện diện với nồng độ cao của o,p'-DDT (0,53 ng/mL-1) được tìm thấy trong nhóm phụ nữ PCOS (Gou và cs., 2017). Tương tự BPA, o,p'-DDT có thể kích hoạt tăng sản xuất androgen bằng cách tác động làm rối loạn các enzyme quan trọng trong quá trình hình thành các hormone sinh dục như 17 $\alpha$  – hydroxylase, bằng cách này OCPs có thể tham gia vào sự hình thành PCOS ở phụ nữ (Zhou và cs., 2008).

## Lạc nội mạc tử cung

Lạc nội mạc tử cung được biết đến như một nguyên nhân gây vô sinh ở phụ nữ. Để giải đáp thắc mắc mối liên hệ giữa EDCs và bệnh lý này, năm 2013, Kristen và cộng sự đã báo cáo nghiên cứu về mối liên hệ giữa nồng độ phthalate và nguy cơ lạc nội mạc tử cung. Các dữ liệu cho thấy rằng mặc dù không có ý nghĩa thống kê, tuy nhiên nguy cơ lạc nội mạc tử cung tăng lên khi các nồng độ các chất chuyển hóa như mono-benzyl phthalate (MBzP) và mono-ethyl phthalate (MEP) của phthalate tăng cao. Trong một nghiên cứu tổng hợp gần đây, 30 nghiên cứu được phân tích, sự gia tăng nguy cơ lạc nội mạc tử cung đối với các nhóm PCBs (OR=1,58; KTC 95%, 1,18 – 2,12), nhóm OCPs (OR=1,40; KTC 95%, 1,02 – 1,92) và nhóm este phthalate (OR=1,27; KTC 95%, 1,00 – 1,60), tuy nhiên

BPA không cho thấy mối liên hệ nào (Xue và cs., 2019). Các nghiên cứu khám phá mối liên hệ giữa lạc nội mạc tử cung và EDCs hiện nay còn khá ít và còn khá nhiều tranh cãi trong kết quả để có thể đi đến một kết luận rõ ràng.

## KẾT LUẬN

Như vậy, rõ ràng EDCs có thể gây ra những tác động có hại đến chức năng sinh sản của nam và nữ giới. Tỷ lệ gia tăng một số bất thường sinh sản có tương quan với quá trình công nghiệp hóa toàn cầu, việc tăng cường sản xuất khiến lượng EDCs thải ra môi trường tăng cao và cuối cùng là đi vào chuỗi thức ăn của con người. Việc tiếp xúc với EDCs, ngay cả ở liều lượng thấp, đặc biệt là trong những giai đoạn nhạy cảm như mang thai hoặc trong sự phát triển sớm của trẻ có thể tác động đến hệ thống nội tiết làm mất cân bằng nội tiết ảnh hưởng đến sức khỏe sinh sản. Do đó, trong tương lai cần những nghiên cứu dịch tễ học có quy mô lớn để xác định được ngưỡng gây hại của EDCs đối với sức khỏe sinh sản và tìm hiểu cơ chế thực sự mà EDCs đang tác động lên hệ thống nội tiết của con người.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hauser R, Gaskins AJ, Souter I, Smith KW, Dodge LE, Ehrlich S ... & EARTH Study Team. (2016). Urinary phthalate metabolite concentrations and reproductive outcomes among women undergoing in vitro fertilization: results from the EARTH study. *Environmental health perspectives*, 124(6), 831–839.
2. Bergman Å, Heindel JJ, Jobling S, Kidd K, Zoeller TR & World Health Organization (2013). State of the science of endocrine disrupting chemicals 2012. World Health Organization.
3. Sasha R Howard, Leo Dunkel (2019). Delayed Puberty-Phenotypic Diversity, Molecular Genetic Mechanisms, and Recent Discoveries, *Endocrine Reviews*, 40(5), 1285–1317.
4. Harley KG, Rauch SA, Chevrier J, Kogut K, Parra KL, Trujillo C, Lustig RH, Greenspan LC, Sjödin A, Bradman, A., & Eskenazi, B. (2017). Association of prenatal and childhood PBDE exposure with timing of puberty in boys and girls. *Environment international*, 100, 132–138.
5. Eskenazi, B., Rauch, S. A., Tenerelli, R., Huen, K., Holland, N. T., Lustig, R. H., ... & Harley, K. G. (2017). In utero and childhood DDT, DDE, PBDE and PCBs exposure and sex hormones in adolescent boys: The CHAMACOS study. *International journal of hygiene and environmental health*, 220(2), 364–372.
6. Kumar M, Sarma, DK, Shubham, S., Kumawat M, Verma V, Prakash A & Tiwari R (2020). Environmental Endocrine-Disrupting Chemical Exposure: Role in Non-Communicable Diseases. *Frontiers in Public Health*, 8, 549.
7. Wang Z, Li D, Miao M, Liang H, Chen J, Zhou Z et al. Urine bisphenol A and pubertal development in boys. *Int J Hyg Environ Health*. (2017) 220:43–50.
8. Sharma A, Mollier J, Brocklesby RW, Caves C, Jayasena CN & Minhas S (2020). Endocrine-disrupting chemicals and male reproductive health. *Reproductive medicine and biology*, 19(3), 243–253.
9. Ji H, Miao M, Liang H, Shi H, Ruan D, Li Y ... & Yuan W (2018). Exposure of environmental Bisphenol A in relation to routine sperm parameters and sperm movement characteristics among fertile men. *Scientific reports*, 8(1), 1–9.
10. Street ME, & Bernasconi S (2020). Endocrine-disrupting chemicals in human fetal growth. *International journal of molecular sciences*, 21(4), 1430,