

DOI: 10.26693/jmbs06.06.275

УДК 612.61:613,632:546,48]-042,3:616.697

Островська С. С.¹, Абрамов С. В.¹, Писаревська І. А.¹,
Трушенко О. С.¹, Жержова Т. А.¹, Первишерст К. Ю.¹,
Степура В. П.¹, Захар'єв А. В.²

ТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ КАДМІЮ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЧОЛОВІКІВ

¹ Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини,
Дніпро, Україна

² Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Мета. Аналіз сучасних досліджень щодо впливу Cd на репродуктивну функцію чоловіків. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Результати. В огляді підсумовані дані про вплив Cd на розвиток патології яєчок та дітородну функцію чоловіків. У людини та інших ссавців Cd викликає ушкодження репродуктивних органів. Це серйозні структурні ушкодження сім'яникових каналців, клітин Сертолі та гемато-тестикулярного бар'єру, що призводить до втрати сперми, перешкоджає розвитку клітин Лейдіга, пригнічує їх функцію та викликає пухлинну трансформацію, порушує роботу судинної системи яєчок. У середньому щоденне споживання Cd людиною становить 1,06 мкг/кг маси тіла, період напіввиведення Cd більше 20–40 років, що зумовлює його накопичення в організмі. Яєчка – це орган, у якому Cd накопичується у великих кількостях. Дослідження показали, що яєчка ссавців є надзвичайно чутливими для Cd, тому що ці органи відрізняються інтенсивною клітинною активністю, де відбуваються життєво важливі процеси сперматогенезу. Вплив Cd призводить до аномалій репродуктивного тракту, таких як крипторхізм і гіпоспадія, рак яєчок, субфертильність або безплідність, які називають синдромом дисгенезії яєчок. Куріння є важливим джерелом Cd, яке надходить до організму людини. Дослідження *in vitro* підтверджують згубний вплив сполук сигаретного диму на рухливість та параметри сперматозоїдів. Так само він зменшує відсоток життєздатних сперматозоїдів та збільшує кількість їх у пізньому апоптозі із зміненою компактністю хроматину або фрагментацією ДНК вже після 3 годин інкубації. Як індуктор активних форм кисню, Cd викликає пошкодження ДНК, епігенетично регулюючи, тим самим, функцію соматичних і статевих клітин, що, у свою чергу, призводить до порушення фертильності або безпліддя у чоловіків.

Висновки. Вплив Cd як з екологічних, так і з професійних причин може сприяти зниженню якості сперми людини, що підтверджує його високу токсичність. У людей та інших ссавців Cd завдає шкоди чоловічій статевій системі, порушує її структуру, пригнічує функції статевих клітин.

Ключові слова: кадмій, репродуктивна токсичність, ушкодження яєчок, чоловіче безпліддя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології: «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», № держ. реєстрації 0111U009598.

Вступ. В останні десятиліття людська фертильність зменшується і, за оцінками дослідників, на чоловічий фактор припадає мінімум 15-20% випадків безплідності [1]. У всьому світі кількість сперматозоїдів (СП) та якість сперми у чоловіків постійно знижується. Причини чоловічого безпліддя складні, тому його етіологія в 50% випадків залишається невідомою, при цьому збільшення забруднення навколишнього середовища сприяє постійному зниженню чоловічої дітородності [2]. До забруднювачів навколишнього середовища належить важкі метали, одним з найтоксичніших є кадмій (Cd), дію якого пов'язують з чоловічим безпліддям [3].

Метою дослідження був аналіз сучасних досліджень щодо впливу Cd на репродуктивну функцію чоловіків.

Результати дослідження. Численні дослідження на тваринних моделях (в основному на гризунах) та зростаючі дані епідеміологічних досліджень на людях вказують на несприятливий вплив Cd на чоловічу фертильність. Крім того, шкідливий вплив на чоловічу репродуктивну систему деяких факторів, пов'язаних зі способом життя, таких як куріння сигарет, вживання алкоголю, зловживання наркотиками, ожиріння та психологічний стрес, може посилюватися від одного покоління до іншого (трансгенераційний ефект). Куріння – це важливе джерело Cd, яке надходить до організму людини. Після куріння Cd-контент курців стає вищим у 4-5 разів, ніж у некурців [4].

Дослідження *in vitro* підтверджують згубний вплив сполук сигаретного диму на рухливість та параметри сперматозоїдів. Були оцінені СП, виділені від 10 здорових чоловіків, що не палять,

з нормозооспермією. Потім СП піддавалися впливу зростаючих концентрацій нікотину (0,1, 10 та 100 нг/мл) протягом 3 та 24 годин. За допомогою проточної цитометрії була оцінена рухливість і наступні параметри СП: потенціал мітохондріальної мембрани, життєздатність, екстерналізація фосфатидилсерину, апоптоз, ступінь компактності хроматину та фрагментації ДНК. Нікотин пригнічував, залежно від концентрації, прогресивну рухливість СП, починаючи з найнижчої використаної концентрації (1 нг/мл). Так само він зменшував відсоток життєздатних СП і збільшував кількість СП у пізньому апоптозі зі зміненою компактністю хроматину або фрагментацією ДНК вже після 3 годин інкубації. Ці ефекти спостерігалися при концентрації 100 нг/мл, що аналогічна тій, яку виявляли в сім'яній плазмі курців (70 нг/мл), за винятком ефектів фрагментації ДНК СП, що була виявлена також при нижчій концентрації (10 нг/мл). Отже, нікотин можна розглядати як шкідливий компонент сигаретного диму для чоловічої репродуктивної функції [5, 6].

У середньому щоденне споживання Cd людиною становить 1,06 мкг/кг маси тіла, період напіввиведення більше 20–40 років, що зумовлює його накопичення в організмі. Крім того, яєчка – це орган, в якому Cd може накопичуватись у великих кількостях. Так, після 14 днів впливу у щурів в яєчках Cd було в 100 разів більше, ніж у крові, при цьому численні дослідження показали, що яєчка ссавців є надзвичайно чутливими для Cd, тому що ці органи відрізняються інтенсивною клітинною активністю, де відбуваються життєво важливі процеси сперматогенезу [7]. Самці зазнають впливу забруднювачів довкілля протягом усього життєвого циклу, включаючи ембріональний період. Незважаючи на те, що забруднювачі навколишнього середовища безпосередньо контактують із сім'яниками дорослих ссавців, пригнічення сперматогенезу, субфертильність або безплідність у чоловіків також може бути наслідком впливу токсичних речовин в ембріональний період [8]. Вплив на плід чоловіків хімічних речовин навколишнього середовища призводить до аномалій репродуктивного тракту, таких як крипторхізм і гіпоспадія, рак яєчок, субфертильність або безплідність, які називають синдромом дисгенезії яєчок (Testicular Dysgenesis Syndrome -TDS). Зростання крипторхізму та раку яєчок може значною мірою сприяти зниженню фертильності чи безплідності у чоловіків [9]. Хоча точний механізм TDS досі не зрозумілий, очевидно, що задіяні епігенетичні регуляції, оскільки вплив токсикантів на плід може бути відстрочений у часі і викликати субфертильність або безплідність у чоловіків у дорослому віці [10].

Сім'яники ссавців складаються з двох компартментів: сім'яникового епітелію, клітин Сертолі (КС), що слугують для підтримки сперматогенезу та інтерстиціального відділу, в якому клітини Лейдига (КЛ) секретують андроген та пептидний інсуліноподібний (INSL3) гормон, регулюючий розвиток сім'яників та сперматогенез. Клітини Сертолі відіграють критичну роль у генезі сім'яників під час ембріонального та неонатального періодів [11], при цьому Cd впливає на їх розвиток. Одноразова внутрішньочеревна ін'єкція низьких доз Cd щурам на 12-й гістаційний період пригнічує експресію генів, хоча це не впливає на їх кількість [12]. Вплив Cd (1-2 мг/кг, підшкірно) у вагітних та годуючих щурів викликає вакуолізацію КС та втрату статевих клітин в епітелії сім'яникових клітин у дорослих тварин [13]. Cd пригнічує проліферацію, індукує апоптоз та пошкодження ДНК в незрілих КС в сім'яниках порослят [14], інгібує взаємодію між КС новонароджених та гоноцитами за допомогою передачі сигналів р38 MAPK у системі спільного культивування КС-гоноцити *in vitro* [15].

Гематотестискулярний бар'єр (ГТБ) у сім'яниках ссавців, що складається зі спеціалізованого з'єднання КС з базальною мембраною у сім'яникових каналцях, є метою Cd, який спричиняє порушення його проникності. Cd атакує ГТБ, викликаючи дефрагментацію актинових філаментів КС. Кіназа фокальної адгезії (КФА) є протеїн-тирозинкіназою, що регулює проникність ГТБ. Cd може пригнічувати її експресію. Нокдаун КФА в КС з функціональним щільним з'єднанням може захищати КС від Cd-індукованого порушення. Це свідчить про те, що Cd націлений на КФА для посилення проникності ГТБ [16].

Перинатальна дія Cd впливає на розвиток та функцію фетальних клітин КЛ, які є ендокринними клітинами в яєчку [17]. У вагітних щурів, які отримали одноразову дозу Cd (0,25, 0,5 та 1,0 мг/кг, внутрішньочеревно), значно знижувався синтез тестостерону (Т) у сім'яниках плода, кількість КЛ, пригнічувалася експресія генів у цих клітинах, а також скорочувався андроген-залежний процес формування чоловічого потомства [12]. У сім'яниках щурів, які у перинатальному періоді (під час вагітності та годування груддю) піддавалися впливу Cd, розвиток КЛ у дорослих тварин затримувалася [18]. Подальші дослідження *in vitro* показали, що Cd також порушує цілісність ДНК у КЛ, викликає їхню пухлинну трансформацію та руйнує судинні клітини яєчок [19].

З'являється дедалі більше свідчень, що механізм, за допомогою якого Cd опосередковує порушення чоловічої фертильності, пов'язані з збільшенням активних форм кисню (АФК) в сім'яниках.

Гомеостаз АФК підтримується за рахунок продукції АФК та антиоксидантної системи. Його порушення призводить до окиснювального стресу, який перешкоджає розвитку та функціонуванню як СП, так і соматичних клітин та спричиняє їх апоптоз [20]. Щури, що зазнали впливу Cd (1,5 мг/кг) протягом 13, 25 та 39 днів, мають збільшену продукцію АФК в сім'яниках і зменшення діаметра сім'яникової трубки, кількості СП, КС і КЛ, а також зниження рухливості і кількості СП та інгібування синтезу Т [21]. АФК знижують активність СОД, каталази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіон-S-трансферази в мітохондріях КЛ та КС, що викликає помітне зниження експресії стероїдогенних ферментів у КЛ та синтезу Т [22]. Всі антиоксиданти, включаючи вітамін С, і ціла низка інших можуть частково або повністю протидіяти Cd-опосередкованому ефекту, припускаючи, що основний шлях токсичної дії Cd - індукція АФК [23].

У нещодавно проведений метааналіз було включено 11 досліджень за участю 4562 чоловіків. Вищі рівні забруднення повітря були пов'язані зі значним зменшенням обсягу сперми, концентрації СП, порушенням їх нормальної морфології, де значно збільшувався індекс фрагментації ДНК, що передбачає наявність епігенетичного механізму токсичності [24]. Оскільки Cd є індуктором АФК, він здатний викликати пошкодження ДНК, тим самим епігенетично регулюючи функцію соматичних і зародкових клітин, що може призвести до субфертильності або безпліддя [25].

Епігенетичні зміни, спричинені Cd, пов'язані з безпліддям, описані в соматичних клітинах КС та КЛ [26]. У щурів, що зазнали впливу Cd (1, 2 або 4 мг/кг/день) на 3-7 день після народження, спостерігалось аномальне метилювання ДНК на 70-й день після народження, при цьому посилювався апоптоз СП та деградація сім'яникових каналців [27]. Вплив на щурів забрудненого Cd ґрунту протягом 1 року призводив до накопичення Cd та збільшував статус метилювання всього геному та експресію ДНК-метилтрансферази у сім'яниках, що вказує на епігенетичні механізми його впливу [28]. Обробка Cd КЛ у мишей пригнічувала експресію ДНК-метилтрансферази, що може бути залучено в епігенетичну регуляцію Cd-опосередкованого утворення раку [29].

Вивчали вплив кількох металів, зокрема Cd, із довілля на стандартні параметри якості сперми людини. Досліджували 179 чоловіків середнього віку 32±6 років (26–38 років). 48 (26,8%) мали нормальні параметри СП і розглядалися як група порівняння. 21 (11,7%), 14 (7,8%) та 83 (46,4%) чоловіків мали концентрацію СП, загальну кількість СП та їх рухливість нижче контрольних значень.

Загалом 56 чоловіків (31,3%) мали більше одного аномального параметра сперми. Всі обстежені суб'єкти (n = 179) за демографічними, способом життя та клінічними характеристиками були розподілені за групами НПС (нормальним параметром сперми) та АНПС (з більш ніж одним аномальним параметром сперми). Групи НПС та АНПС мали однакові рівні Cd у крові, тоді як стратифікований аналіз за звичками куріння показав дещо вищі рівні у курців, ніж у некурців, як у групі НПС (0,31 проти 0,24 мкг/л), так і групі АНПС (0,48 проти 0,26 мкг/л). Як і очікувалося, всі параметри сперми у групі НПС були значно вищими, ніж у групі АНПС. Рівні Cd у крові були вищими у чоловіків, які живуть у сільській місцевості. Чоловіки, які живуть у промисловій зоні, мали більш високі рівні Cd у сім'яниковій рідині порівняно з чоловіками, які живуть у сільській місцевості. Рівні Cd у різних матрицях показали, що він мав практично однакову величину у чоловіків із загальною кількістю СП <39 міл/еякулят або рухливістю сперматозоїдів <32%. Зокрема, у цих чоловіків були більш високі рівні Cd у сім'яниковій плазмі порівняно з чоловіками із загальною кількістю СП > 39 міл/еякулят та рухливістю сперматозоїдів > 32% (1,43 проти 0,66 мкг/л та 1,40 проти 0,43 мкг/л, відповідно). Таким чином, у цьому дослідженні показано, що вплив Cd як з екологічних, так і з професійних причин може сприяти зниженню якості сперми людини, що підтверджує у всіх дослідженнях його високу токсичність [30].

Висновки.

1. У людей та інших ссавців Cd завдає шкоди чоловічим яечкам, викликає серйозні структурні пошкодження сім'яникових каналців, клітин Сертолі, порушує гематотестикулярний бар'єр, що призводить до втрати сперми, інгібує функцію клітин Лейдіга і викликає їх пухлинний ріст, порушує судини.
2. Оскільки Cd є індуктором реактивних форм кисню, він здатний викликати пошкодження ДНК, тим самим епігенетично регулюючи функцію соматичних і зародкових клітин, що призводить до субфертильності або безпліддя.
3. Вплив Cd як з екологічних, так і з професійних причин може сприяти зниженню якості сперми людини, що підтверджує його високу токсичність.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення багатофакторних впливів на стан репродуктивної системи в залежності від дії кадмію на інші системи органів людини, що беруть участь в процесах репродукції.

References

1. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertile as a window to health. *Fertil Steril*. 2018;110(5):810-814. PMID: 30316415. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.015
2. Gao Y, Mruk DD, Cheng CY. Sertoli cells are the target of environmental toxicants in the testis - a mechanistic and therapeutic insight. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19:1073-1090. PMID: **25913180**. PMCID: PMC4822540. doi: 10.1517/14728222.2015.1039513
3. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010;56:147-167. PMID: 20377313. doi: 10.3109/19396360903582216
4. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23:646-659. PMID: **28981654**. PMCID: PMC6455044. doi: 10.1093/humupd/dmx022
5. Condorelli RA, LaVignera S, Giacone F, Iacoviello L, Vicari E, Mongioi L, et al. In vitro effects of nicotine on sperm motility and bio-functional flow cytometry sperm parameters. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):739-746. PMID: 24067470. doi: 10.1177/039463201302600317
6. Alamo A, Condorelli RA, Mongioi LM, Cannarella R, Giacone F, Calabrese V, et al. Environment and male fertility: effects of benzo- α -pyrene and resveratrol on human sperm function in vitro. *J Clin Med*. 2019;8(4):E561. PMID: **31027257**. PMCID: PMC6518055. doi: 10.3390/jcm8040561
7. Wan HT, Mruk DD, Wong CK, Cheng CY. The apical ES-BTB-BM functional axis is an emerging target for toxicant-induced infertility. *Trends Mol Med*. 2013;19:396-405. PMID: **23643465**. PMCID: PMC3699959. doi: 10.1016/j.molmed.2013.03.006
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16:972-978. PMID: 11331648. doi: 10.1093/humrep/16.5.972
9. Loebenstein M, Thorup J, Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM, Li R. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: a systematic review. *J Pediatr Surg*. 2019;S0022-3468(19):30450-30456. PMID: 31327540. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.023
10. Skinner MK, Bhandari RK, Haque MM, Nilsson EE. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of altered SRY genomic binding during gonadal sex determination. *Environ Epigenet*. 2015;1:dvv004. PMID: **27175298**. PMCID: PMC4862609. doi: 10.1093/eep/dvv004
11. Rebourcet D, Wu J, Cruickshanks L, Smith S.E, Milne L, Fernando A, Wallace RJ, et al. Sertoli cells modulate testicular vascular network development, structure, and function to influence circulating testosterone concentrations in adult male mice. *Endocrinology*. 2016;157:2479-2488. PMID: **27145015**. PMCID: PMC4891787. doi: 10.1210/en.2016-1156
12. Li X, Liu J, Wu S, Zheng W, Li H, Bao S, et al. In utero single low-dose exposure of cadmium induces rat fetal Leydig cell dysfunction. *Chemosphere*. 2018;194:57-66. PMID: 29197250. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.11.159
13. Bekheet SH. Comparative effects of repeated administration of cadmium chloride during pregnancy and lactation and selenium protection against cadmium toxicity on some organs in immature rats' offsprings. *Biol Trace Elem Res*. 2011;144:1008-1023. PMID: 21614561. doi: 10.1007/s12011-011-9084-z
14. Zhang J, Huang B, Hu G, Zhan X, Xie T, Li S, et al. Aldosterone blocks rat stem Leydig cell development in vitro. *Front Endocrinol*. 2018;9:4. PMID: **29416526**. PMCID: PMC5787991. doi: 10.3389/fendo.2018.00004
15. Yu X, Hong S, Faustman E.M. Cadmium-induced activation of stress signaling pathways, disruption of ubiquitin-dependent protein degradation and apoptosis in primary rat Sertoli cell-gonocyte cocultures. *Toxicol Sci*. 2008;104:385-396. PMID: **18463101**. PMCID: PMC2734295. doi: 10.1093/toxsci/kfn087
16. Wu S, Yan M, Ge R, Cheng C.Y. Crosstalk between sertoli and germ cells in male fertility. *Trends Mol Med*. 2019;26:215-231. PMID: 31727542. doi: 10.1016/j.molmed.2019.09.006
17. Wang Y, Ni C, Li X, Lin Z, Zhu Q, Li L, et al. Phthalate-induced fetal Leydig cell dysfunction mediates male reproductive tract anomalies. *Front Pharmacol*. 2019;10:1309. PMID: **31780936**. PMCID: PMC6851233. doi: 10.3389/fphar.2019.01309
18. Tian H, Chen S, Leng Y, Li T, Li Z, Chen H, et al. Exposure to cadmium during gestation and lactation affects development and function of Leydig cells in male offspring. *Environ Toxicol*. 2018;33:351-360. PMID: 29214744. doi: 10.1002/tox.22522
19. Leite R, Peloso EF, Gadelha F R, Dolder M.A. Environmentally realistic doses of cadmium as a possible etiologic agent for idiopathic pathologies. *Biol Trace Elem Res*. 2015;168:133-140. PMID: 25850543. doi: 10.1007/s12011-015-0322-7
20. Morielli T, O'flaherty C. Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa. *Reproduction*. 2015;149:113-123. PMID: **25385721**. PMCID: PMC5489333. doi: 10.1530/REP-14-0240

21. Mahmoudi R, Azizi A, Abedini S, Hemayatkhah-Jahromi V, Abidi H, Jafari-Barmak M. Green tea improves rat sperm quality and reduced cadmium chloride damage effect in spermatogenesis cycle. *J Med Life*. 2018;11:371-380. PMID: **30894897**. PMCID: PMC6418325. doi: 10.25122/jml-2018-0005
22. Pandya C, Pillai P, Nampoothiri LP, Bhatt N, Gupta S, Gupta S. Effect of lead and cadmium co-exposure on testicular steroid metabolism and antioxidant system of adult male rats. *Andrologia*. 2012;44(1):813-822. PMID: 21933223. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01137.x
23. Chen N, Su P, Wang M, Li YM. Ascorbic acid inhibits cadmium-induced disruption of the blood-testis barrier by regulating oxidative stress-mediated p38 MAPK pathways. *Environ Sci Pollut Res*. 2018;25:21713-21720. PMID: 29790047. doi: 10.1007/s11356-018-2138-4
24. Zhang J, Cai Z, Ma C, Xiong J, Li H. Impacts of outdoor air pollution on human semen quality: a meta-analysis and systematic review. *BioMed Res Int*. 2020;1-9. PMID: **32420369**. PMCID: PMC7204269. doi: 10.1155/2020/7528901
25. Zhu Q, Li X, Ge R-S. Toxicological Effects of Cadmium on Mammalian. *Front Genet*. 2020;11:527. PMID: **32528534**. PMCID: PMC7265816. doi: 10.3389/fgene.2020.00527
26. Zhao LL, Ru YF, Liu M, Tang JN, Zheng JF, Wu B, et al. Reproductive effects of cadmium on sperm function and early embryonic development in vitro. *PLoS ONE*. 2017;12:e0186727. PMID: **29095856**. PMCID: PMC5667747. doi: 10.1371/journal.pone.0186727
27. Zhu H, Li K, Liang J, Zhang J, Wu Q. Changes in the levels of DNA methylation in testis and liver of SD rats neonatally exposed to 5-aza-2'-deoxycytidine and cadmium. *J Appl Toxicol*. 2011;31:484-495. PMID: 21449042. doi: 10.1002/jat.1673
28. Nakayama SMM, Nakata H, Ikenaka Y, Yabe J, Oroszlany B, Yohannes Y. B, et al. One year exposure to Cd and Pb-contaminated soil causes metal accumulation and alteration of global DNA methylation in rats. *Environ Pollut*. 2019;252:1267-1276. PMID: 31252124. doi: 10.1016/j.envpol.2019.05.038
29. Ghosh K, Chatterjee B, Behera P, Kanade SR. The carcinogen cadmium elevates CpG-demethylation and enrichment of NFYA and E2F1 in the promoter of oncogenic PRMT5 and EZH2 methyltransferases resulting in their elevated expression in vitro. *Chemosphere*. 2019;242:125186. PMID: 31675590. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125186
30. Fiore M, Giaccone F, Altomare M, Asero P, Ledda C, Romeo G. Exposure to multiple metals/metalloids and human semen quality: A cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;215(1):112165. PMID: 33773149. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112165

УДК 612.61:613,632:546,48]-042,3:616.697

ТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН

**Островская С. С., Абрамов С. В., Писаревская И. А.,
Трушенко А. С., Жержова Т. А., Первишерст К. Ю.,
Степура В. П., Захарьев А. В.**

Резюме. Цель. Анализ современных исследований влияния Cd на репродуктивную функцию мужчин. В исследовании использованы аналитический и библиосемантический методы.

Результаты. В обзоре суммированы данные о влиянии Cd на развитие патологии яичек и детородную функцию мужчин. У человека и других млекопитающих Cd повреждает репродуктивные органы. Так, Cd вызывает серьезные структурные изменения семенных канальцев, клеток Сертоли и гематотестикулярного барьера, что приводит к потере спермы, препятствует развитию клеток Лейдига, подавляет их функцию и вызывает опухолевую трансформацию, нарушает работу сосудистой системы яичек. В среднем ежедневное потребление Cd человеком составляет 1,06 мкг / кг массы тела, период полувыведения Cd больше 20–40 лет, что обуславливает его накопление в организме. Яички – это орган, в котором Cd накапливается в больших количествах. Исследования показали, что яички млекопитающих являются чрезвычайно чувствительными для Cd, потому что эти органы отличаются интенсивной клеточной активностью, где происходят жизненно важные процессы сперматогенеза. Воздействие Cd приводит к аномалиям репродуктивного тракта, таким как крипторхизм и гипоспадия, рак яичек, субфертильность или бесплодие, называемых синдромом дисгенезии яичек. Курение является важным источником Cd, который поступает в организм человека. Исследования in vitro подтверждают пагубное влияние соединений сигаретного дыма на подвижность и параметры сперматозоидов. Точно также он уменьшает процент жизнеспособных сперматозоидов и увеличивает количество их в позднем апоптозе с измененной компактностью хроматина или фрагментацией ДНК уже после 3 часов инкубации.

Выводы. Являясь индуктором активных форм кислорода, Cd вызывает повреждение ДНК, эпигенетически регулируя, тем самым, функцию соматических и половых клеток, что, в свою очередь, приводит к нарушению фертильности или бесплодию у мужчин.

Выводы. Воздействие Cd, как по экологическим, так и по профессиональным причинам, может способствовать снижению качества спермы человека, что подтверждает его высокую токсичность. У людей и других млекопитающих Cd наносит ущерб мужской половой системе, нарушает ее структуру, ингибирует функции половых клеток.

Ключевые слова: кадмий, репродуктивная токсичность, повреждение яичек, мужское бесплодие.

UDC 612.61:613,632:546,48]-042,3:616.697

Cadmium Toxicity and Reproductive Function of Males

Ostrovskaya S. S., Abramov S. V., Pisarevskaya I. A., Trushenko O. S., Zherzhova T. A., Pervysherst K. Y., Stepura V. P., Zakhariev A. V.

Abstract. *The purpose of the review of foreign literature was to analyze current research on the effects of cadmium on male reproductive function.*

Results. According to the researcher data, at least 15–20% of cases of fertility decline in males fall on infertility. The etiology of this phenomenon in 50% of cases remains unknown, however, increasing environmental pollution contributes to a constant increase in male infertility. One of the most toxic pollutants is cadmium. Numerous animal model studies and human epidemiological studies indicate an adverse effect of cadmium on male fertility. Smoking is an important source of cadmium, which is absorbed into the human body. In vitro studies confirm the deleterious effects of cigarette smoke compounds on sperm motility and spermatozoon parameters. Depending on the concentration, nicotine suppresses the progressive motility of the spermatozoon parameters, starting from the lowest concentration used (1 ng/ml). Likewise, it decreases the percentage of viable spermatozoon parameters and increases the amount of spermatozoon parameters in late apoptosis with altered chromatin compactness or DNA fragmentation already after 3 hours of incubation. On average, the daily intake of cadmium in humans is 1.06 µg/kg body weight, the half-life of cadmium is more than 20–40 years, which causes its accumulation in the body. The testicles are the organ in which cadmium is stored in large quantities. Studies have shown that the testicles are extremely sensitive to cadmium because these organs are characterized by intense cellular activity, where vital spermatogenesis processes take place. Exposure to cadmium leads to reproductive tract abnormalities such as cryptorchidism and hypospadias, testicular cancer, subfertility or infertility, called testicular dysgenesis syndrome. In the genesis of the testicles during the embryonic and neonatal periods, Sertoli's cells play a critical role, the development of which is influenced by cadmium. Exposure to cadmium (1–2 mg/kg, subcutaneously) in pregnant and lactating rats causes vacuolization of Sertoli's cells and loss of cells in the epithelium of the seminiferous tubules in adult animals. Cadmium inhibits proliferation, induces apoptosis and DNA damage in immature Sertoli's cells. Perinatal exposure to cadmium affects the development and function of fetal Leydig cells, which are endocrine cells in the testicle. In pregnant rats that received a single dose of cadmium (0.25, 0.5, and 1.0 mg/kg, intraperitoneally), synthesis of testosterone in the fetal tests was significantly reduced, while gene expression in cells was suppressed, and the androgen-dependent formation process was reduced. The mechanism by which cadmium mediates impaired male fertility is also associated with the production of reactive oxygen species in the testicles, which leads to oxidative stress that interferes with the development and functioning of the spermatozoon parameters. Exposure to cadmium, for both environmental and occupational reasons, can contribute to a decrease in the quality of human sperm, which confirms high toxicity of cadmium.

Conclusion. Thus, in humans and other mammals, cadmium damages the male reproductive system, disrupts its structure, including the vascular system of the testicles, leads to DNA damage, inhibits functions of germ cells, leads to loss of sperm quality and quantity, sub-fertility or infertility.

Keywords: cadmium, toxicity, male reproductive system, male infertility.

ORCID and contributionship:

Svitlana S. Ostrovskaya : 0000-0002-0373-3491 ^{B,D}

Sergei V. Abramov : 0000-0002-7088-1865 ^A

Irina A. Pisarevskaya : 0000-0003-3193-3893 ^C

Tetyana A. Zherzhova : 0000-0002-9878-5314 ^E

Katerina Y. Pervysherst : ^D

Valeri P. Stepura : ^F

Andriy V. Zakhariev : 0000-0002-5703-1073 ^{B,C}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Svitlana S. Ostrovska

Dnipro Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine

Department of Fundamental Disciplines with the Course of Traditional and Non-Traditional Medicine

17, Sevastopolska St., Dnipro 49005, Ukraine

tel. +380675915184, e-mail: dmitnm.1993@gmail.com

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 03.11.2021 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування