

HETEROGENEITY OF FACTORS INFLUENCING THE DEVELOPMENT OF ALLERGIC DISEASES

Liakhovska N. V, Sakevich V. D, Tumchuk L. Yu, Liakhovskiy V. I.

Abstract. Allergic diseases, that including asthma, allergic rhinitis and dermatitis, are common diseases that often manifest early in life and persist into adulthood. The pathophysiology and expression of these diseases are influenced by interactions between susceptibility genes and exposure to environmental factors such as aeroallergens, secondhand smoke, and infections. Isolated use of traditional markers, such as lung function parameters and skin prick testing, level of serum IgE and clinical symptoms to diagnose specific subtypes and manage asthma and allergic diseases have been shown to be inadequate because of the heterogenous underlying pathophysiology of disease phenotypes. Complex of external factors that an individual is exposed to throughout their lifetime is termed the exposome. The exposome spans multiple domains from population to molecular levels and, in combination with genetic factors, holds the key to understanding the phenotypic diversity seen in allergic patients. Exposomal domains are categorized into nonspecific (human and natural factors affecting populations), specific (humidity, ultraviolet radiation, diet, pollution, allergens, water hardness) and internal (cutaneous and gut microbiota and host cell interaction) exposures. A separate, extremely relevant link in the development of allergic diseases is the psycho-emotional part of patients. Many studies have shown the encouraging effects of psychological interventions on clinical outcome in allergic diseases. Although evidence suggests that these interventions result in restoring a more normal Th1/Th2 balance, further research is warranted to prove a direct link between clinical improvement and immune changes following psychological interventions in allergic diseases. The combined approach to the treatment of allergic inflammation will improve the quality of life of patients and improve the effectiveness of pharmacological treatment of this polymorbid pathology.

Key words: allergy, exposome, psychosomatic manifestations.

Рецензент – проф. Скрипник І. М.

Стаття надійшла 25.12.2020 року

DOI 10.29254/2077-4214-2021-1-159-297-301

УДК 546.48:616.68-092:616-018(048.8)

Нефьодова О. О., Грузд В. В., Гальперін О. І., Бойко О. В.,

Козловська О. Г., Ковальчук А. О., Ломига Л. Л.

КАДМІЙ-ІНДУКОВАНІ ЗМІНИ ЯЄЧОК: АКТУАЛЬНИЙ ПОГЛЯД НА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (м. Дніпро)

elenanefedova1803@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана відповідно до теми «Морфофункціональні особливості органів і тканин під впливом зовнішніх та внутрішніх факторів», № державної реєстрації 0120U105219.

Збереження репродуктивного здоров'я нації за умов зниження народжуваності і високого рівня загальної смертності залишається актуальною медико-соціальною проблемою, яка потребує вирішення на державному рівні. Наразі процес депопуляції стосується, насамперед, населення промислово розвинених країн – США і країн Європи, сумарний коефіцієнт народжуваності в яких не перевершує 2,1, що не дозволяє вважати чисельність їх популяції стійкою [1].

За даними світової статистики, в нинішньому столітті рівень безпліддя, яке продовжує зберігати свої лідируючі позиції якості пріоритетних напрямків андрології та гінекології, не виявляє тенденції до зниження: натеperв різних країнах світу цією недугою страждає 8-29% подружніх пар, а в Україні питома вага безплідних шлюбів сягає 20% [2]. При цьому в 48-51% випадків причиною безпліддя є патологія чоловічої репродуктивної системи [3].

Причини чоловічого безпліддя складні, і його етіологія в половині всіх випадків залишається невідомою. Наразі дедалі більша кількість досліджень свідчить про те, що на чоловічу фертильність, в першу чергу на сперматогенезі параметри еякуляту, несприятливо впливає збільшення забруднення навколишнього середовища [4]. Вплив полутантів у перинатальному періоді призводить до аномалій репродуктивного

тракту – крипторхізму, гіпоспадії (так званого синдрому тубулярного дисгенезу), що може ініціювати розвиток субфертильності чи безпліддя зрілого віці [5, 6].

Проблема екзогенних інтоксикацій особливої актуальності набула останніми роками, коли в цивілізованих країнах склалася «токсична ситуація» – накопичення в навколишньому середовищі великої кількості хімічних речовин, що застосовуються для виробничих, побутових, медичних та інших цілей. Серед найбільш небезпечних техногенних токсикантів пріоритетне положення займають важкі метали [7].

Тому метою аналітичного пошуку в науковій літературі є виявлення даних щодо змін в морфології яєчок під впливом солей кадмію.

Кадмій, нарівні із миш'яком, свинцем та ртуттю, є представником класу важких металів, який вважається одним із найпоширеніших токсикантів навколишнього середовища. Постійні джерела забруднення кадмієм пов'язані з його промисловим виробництвом, продукцією нікель-кадмієвих батарей, пігментів, пластика та інших синтетичних продуктів [8, 9]. Накопичення кадмію в організмі людини може спричинити численні несприятливі ефекти, зокрема, порушення функції нирок та печінки, набряк легенів, остеомаліцію, ушкодження яєчок, надниркових залоз та системи кровотворення [10]. Невпинне зростання рівня полутантів (в т.ч. кадмію) в повітрі, ґрунтах, воді, продуктах харчування тощо з урахуванням паралельного збільшення частоти чоловічого ідіопатичного безпліддя свідчить про наявність тісних кореляційних

зв'язків між ступенем забруднення навколишнього середовища та погіршенням чоловічої репродуктивної функції [11].

Кадмій-асоційовані розлади функціональної активності гіпоталамо-гіпофізо-гонадальної системи у чоловіків проявляються порушенням як гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, спричиняючи патологічні зміни кількісного, і якісного складу сперми [12, 13].

Тестикули (сім'яники) – чоловічі статеві залози, в паренхімі яких виділяють звивисті сім'яні каналці, окреслені власною оболонкою (сперматогенний компартмент), та інтерстицій, розташований між ними (стероїдогенний компартмент паренхіми). Представниками даного сперматогенного епітелію є клітини Сертолі (КС), або сустентоцити, які виконують опорну, бар'єрну, трофічну, фагоцитарну, секреторну, а також координуючу функцію та беруть безпосередню участь в ендокринних взаємовідносинах. Інтерстиційні ендокриноцити, або ж клітини Лейдіга (КЛ) у складі стероїдогенного компартменту паренхіми продукують чоловічі статеві гормони (тестостерон і його похідні) і пептидний гормон – інсуліноподібний фактор 3, який впливає на диференціацію ембріональних клітин Лейдіга, діє на специфічні рецептори зв'язування яєчка в паховій області черевної порожнини і викликає їх початкове опущення [14, 15].

Кадмій впливає на розвиток клітин Сертолі як у його внутрішньоутробному, так і неонатальному періоді. Вплив кадмію (у дозі 1-2 мг/кг) у вагітних самок гризунів може спричинити вакуолізацію сустентоцитів, а також втрату статевих клітин у сперматогенному епітелії дорослих особин, пригнічує проліферацію, індукує апоптоз та пошкодження ДНК незрілих КС [16]. Клітини Сертолі статевозрілих особин також високочутливі до дії кадмію: так, у щурів, які зазнали одноразової дози токсиканта 3 мкмоль/кг, виявляють вакуолізацію в цитоплазмі сустентоцитів та фрагментарну конденсацію хроматину в пізніх сперматидях [17]. Результати досліджень в галузі молекулярної біології вказують на те, що кадмій викликає зміни цитоскелету КС-актину шляхом впливу на експресію актинових регуляторних білків Arp3 та Eps8 in vitro [18].

«Мішенню» токсичного впливу кадмію є також гематотестикулярний бар'єр (ГТБ), який у яєчках ссавців розмежовує область спеціалізованого контакту між сусідніми клітинами Сертолі базальної мембрани в звивистих сім'яних каналцях. Кадмій «атакує» ГТБ, викликаючи дефрагментацію актину сустентоцитів у гризунів і людини, та порушує його функції, впливаючи на активність трансформуючого фактора росту $\beta 3$, який, у свою чергу, індукує передачу сигналів кінази p38 MAPK – важливого компоненту каскаду мітогенактивуючих протеїнкіназ (МАПК) [19]. Токсична дія кадмію на гематотестикулярний бар'єр реалізується також внаслідок його впливу на фокальну адгезійну кіназу – рецепторну білкову тирозинкіназу регуляції ГТБ, яка змінює активність білків, зокрема, окклюдину та ZO-1, у яєчках [20].

Кадмій негативно впливає і на сперматогенез. Результатами досліджень авторського колективу під керівництвом Supertino M.C. і співавт. (2017) було доведено, що самці гризунів, які зазнавали щоденного впливу токсиканта (0,67–1,1 мг/кг) протягом 7 днів, демонстрували дезорганізацію сперматогенного епі-

телію звивистих сім'яних каналців [21]. За свідченням Nna V.U. і співавт. (2017), після чотирьохтижневого перорального введення кадмію дозою 5 мг/кг кількість сперматозоїдів, їх рухливість та життєздатність протягом 28 днів значно знижувалися [22].

Токсична дія кадмію проявляється і по відношенню активності зрілих сперматозоїдів: як зазначають Zhao et al. (2017), після обробки сперми людини та миші in vitro цим токсикантом надзвичайно зменшувалася її рухливість і суттєво знижувалась швидкість запліднення яйцеклітини in vitro та затримувався ранній ембріональний розвиток у мишей, що припускає епігенетичну дію токсиканта [23].

Вагомі докази кореляційного зв'язку між високим рівнем кадмію у спермі та чоловічим безпліддям були надані результатами мета-аналізу Zhang Y. et al. (2019) [16]. Аналізом причин безпліддя (501 випадок) у Роквіллі, Сполучені Штати, показано наявність аномально високого рівня токсиканта у сироватці крові дорослих чоловіків цих подружніх пар [24]. А оцінка рівня сечових маркерів окисного стресу, якості сперми та вмісту миш'яку, кадмію та свинцю в сечі 1020 чоловіків, проведена He Y. et al. (2020) вказує на те, що високі концентрації зазначених токсикантів негативно впливають на якість сперми, однак виявляють позитивну кореляцію з підвищеним рівнем маркерів окисного стресу [25].

Кадмій також спричиняє розвиток патологічних змін ендокринної системи чоловіків. Так, Chen C. et al. (2016) повідомляли, що існує позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією кадмію в крові з рівнем SHBG (*Sex hormone-binding globulin*) – глобуліну, який зв'язує статеві гормони [26]. Kresovich J.K. et al. (2015) на підставі результатів аналізу чоловічої популяції (за даними національного обстеження здоров'я та харчування (NHANES) 1999-2004 рр. щодо вмісту кадмію та SHBG у крові) також виявили, що концентрація цього токсиканта у крові позитивно асоціюється з рівнем SHBG [27].

Авторами низки експериментальних досліджень встановлені механізми кадмій-індукованих ендокриноцитозу-ушкоджуючих ефектів, пов'язаних з токсичним впливом кадмію на інтерстиційні клітини Лейдіга (КЛ) у складі стероїдогенного компартменту паренхіми. Відомо про існування двох популяцій КЛ у гризунів: фетальні клітини Лейдіга (ФКЛ) та клітини Лейдіга статевозрілих особин («дорослі» КЛ, ДКЛ). Shima Y. et al. (2015) зазначають, що ФКЛ з часом піддаються апоптозу і поступово зникають, хоча деякі з них зберігаються і в «дорослому» яєчку [28]. Вони відіграють важливу роль у розвитку репродуктивного тракту чоловіків, продукуючи чоловічі статеві гормони і інсуліноподібний фактор 3 (ІПФ3). Тестостерон сприяє розвитку як внутрішніх, так і зовнішніх статевих органів плода чоловічої статі, розвитку протоки Вольфа та сім'явивідної протоки, а ІПФ3 викликає початкове опущення яєчок, регулюючи вкорочення gubernaculum [29].

ДКЛ з'являються в кінці другого тижня після народження у мишей і щурів і підвищують експресію деяких КЛ-стероїдогенних ензимів, зокрема, фермента розщеплення бічного ланцюга цитохрому P450 (Cyp11a1) і 3 β -гідроксистероїддегідрогенази. Крім того, ДКЛ також підвищують експресію рецептора лютеїнізуючого гормону, а також ліпопротеїнового рецептора високої щільності (Scavenger receptor class B

тип 1, SRB1) і стероїдогенного гострого регуляторного білка (Steroidogenic acute regulatory protein, StAR) [30].

Кадмій виявляє несприятливий вплив на розвиток і функцію ДКЛ. Зокрема, результатами проведених досліджень авторського колективу під керівництвом Wu X. і співавт. (2017) доведено, що у статевозрілих самців щурів, які зазнали дії кадмію 0,5 або 1,0 мг/кг, спостерігалася суттєва затримка регенерації КЛ, нижчі рівні тестостерону і регульована знижена експресія SRB1, StAR, Cyp11a1 та Cyp17a1. Подальші дослідження *in vitro* показали, що кадмій також знижує синтез чоловічого статевого гормону і цілісність ДНК клітин Лейдіга [31].

З'являється все більше й більше доказів того, що механізм, яким опосередковується Cd-індуковані розлади фертильності чоловіків, пов'язаний з продукцією активних форм кисню (АФК) у яєчках. Гомеостаз АФК підтримується продукуванням гідроксильних, пероксильних та гідропероксильних радикалів тощо та системою антиоксидантного захисту. Порушення цього гомеостазу і призводить до окислювального стресу, який перешкоджає розвитку та функціонуванню сперми і соматичних клітин або індукує їх апоптоз [32]. Кадмій індукує генерацію АФК в яєчку. Вплив токсиканта дозою 6,5 мг/кг на статевозрілих щурів протягом 5 днів ініціює окислювальний стрес, викликаючи посилення процесів перекисного окислення ліпідів та зниження рівня каталази, супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази і глутатіонредуктази, тим самим активуючи експресію про-апоптотичного BCL-2 асоційованого-X-білка та фактора некрозу пухлин- α і ослаблюючи експресію антиапоптотичного гена Bcl2 в яєчку [33]. Mahmoudi R. et al. (2018) зазначають, що у щурів, які піддавалися впливу кадмію дозою 1,5 мг/кг протягом 13, 25 та 39 днів, спостерігалася збільшення продукції АФК, звуження їхніх звивистих сім'яних каналців, та зменшення кількості сперматогоній, суспензій та клітин Лейдіга, а також зменшення рухливості та кількості сперми і пригнічення синтезу тестостерону [34].

Вплив кадмію на статевозрілих щурів-самців після введення одноразової дози 2 мг/кг протягом доби індукує генерування АФК і зменшує активність супероксиддисмутази і каталази в яєчку, тим самим дестабілізуючи гематотестикулярний бар'єр і аскорбінову кислоту, яка може антагонізувати кадмій-асоційованому uszkodженню ГТБ за рахунок пригнічення активації трансформуючого фактора росту $\beta 3$, а також фосфорилування кінази р38 MAPK. Продемонстровано також, що у щурів, які піддавалися дії токсиканта 3 мг/кг один раз на тиждень, протягом 28 діб розвивалося звуження звивистих сім'яних каналців та виснаження ресурсу сперматозоїдів, збільшення багатоядерних гігантських клітин та дегенерація клітин Лейдіга на тлі аномально низької активності супероксиддисмутази, каталази, а також глутатіона [35]. Результатами експериментальних досліджень авторського колективу під керівництвом Ганусової Г.В. (2016) було виявлено підвищення вмісту ТБК-реагуючих продуктів (121%) у сім'яниках щурів на тлі хронічного введення хлориду кадмію, що також буде свідчить про порушення балансу в системі прооксиданти-антиоксиданти [36].

Система *in vitro* також достовірно демонструє здатність кадмію індукувати продукцію АФК у різних клітинах яєчка. Вивченням субкультури КС-зародкових клітин *in vitro* показано, що кадмій-індуковане утво-

рення активних форм кисню зменшує рівень глутатіона, викликаючи вивільнення цитохрому С, активацію каспази-3 та апоптоз клітин Сертолі [37]. Вплив 10–160 μ М кадмію на пухлині клітини R2C щурів, які є похідними лейдіговських клітин, протягом 24 годин також спричиняв пошкодження мітохондрій та знижував рівень експресії StAR, після чого гальмував секрецію стероїдів, ймовірно, шляхом підвищення рівня АФК та зниження активності СОД₂ [38]. До того ж, вплив токсиканта на клітини Лейдіга мишей лінії TM3 проявлявся зниженням активності СОД₂ та глутатіона в редокс-чутливій сигнальній системі Nrf2/ARE, яка відіграє провідну роль у підтримці внутрішньоклітинного гомеостазу при окислювальному стресі, гальмуючи тим самим продукцію тестостерону [39].

Хоча цікаві епігенетичні ефекти після експозиції кадмію спостерігаються, насамперед, на зародковій лінії [23], були індуковані навколишнім середовищем епігенетичні зміни, пов'язані з безпліддям, описуються і в соматичних клітинах (зокрема, клітинах Сертолі та клітинах Лейдіга), які підтримують сперматогенез. Так, за свідченням Nakayama S.M. et al. (2019), вплив на щурів забрудненого кадмієм ґрунту протягом 1 року призводив до накопичення токсиканта і підвищував як статус метилювання в усьому геномі, так і експресію фермента ДНК-метилтрансферази в яєчках, посилюючи апоптоз сперми та викликаючи деградацію сім'яних каналців [40].

Зважаючи, що ключовий механізм розвитку кадмій-індукованої травми яєчка пов'язаний з продукцією активних форм кисню, всі антиоксиданти, зокрема, вітамін С [35], вітамін Е, селен і цинк [41], екстракт *Fragaria ananassa* [33], *Ficus religiosa* [41], ціанідин-3-О-глюкозид [37], N-ацетил-L-цистеїн [41], кверцетин [22] та зелений чай [34] повинні частково чи повністю усувати гонадотоксичні ефекти, опосередковані негативним впливом кадмію.

Висновки. Таким чином, зв'язок між накопиченням кадмію в організмі та станом репродуктивної функції чоловіків заслуговує особливої уваги, оскільки проблема чоловічого безпліддя з кожним роком набуває особливої медико-соціальної значимості по всьому світу. Накопичення токсиканта в яєчках та передміхуровій залозі проявляється порушенням як гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, та спричиняючи погіршення продукції кількості та якості сперми.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним напрямком попередження та корекції проявів Cd-індукованих змін яєчка можна вважати також пошук та подальше застосування біоантагоністів кадмію. Передумовою такого припущення є результати робіт низки українських учених-дослідників, якими доведено модифікуючий вплив сукцинатів металів на ембріотоксичність та кардіотоксичність солей кадмію в експерименті.

Враховуючи вищевикладене, експериментальне вивчення, аналіз та оцінку спектру морфологічних змін яєчок, індукованих накопиченням кадмію, та пошук його нових біоантагоністів з метою попередження та корекції проявів кадмій-індукованих змін сім'яників ми вважали актуальним та перспективним напрямком подальших досліджень.

Література

1. Sedova AO. Vliyanie khimicheskikh i melkodispersnykh pollyutantov atmosfernogo vozdukh na spermatogenez i parametry ehyakulyata. *Andrologiya i genitalnaya khirurgiya*. 2019;20(2):29–34. [in Russian].
2. Melnyk PS, redactor. Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naselennia, sanitarno-epidemichnu sytuatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy za 2017 rik. Kyiv: Medinform; 2018. 458 s. [in Ukrainian].
3. Bertolla RP. Sperm biology and male reproductive health. *Sci Rep*. 2020;10(1):21879.
4. 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(8):1073-90.
5. 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*. 2020;55(7):1201-10.
6. Wang Y, Ni C, Li X, Lin Z, Zhu Q, Li L, Ge RS. Phthalate-Induced Fetal Leydig Cell Dysfunction Mediates Male Reproductive Tract Anomalies. *Front Pharmacol*. 2019;10:1309.
7. Romaniuk AM, Sikora VV, Lyndina YuM, Lyndin MS. Poshyrenist vazhkykh metaliv u navkolyshnomu seredovyshchi ta yikh rol u zhyttiediialnosti orhanizmu (ohliad literatury). *Bukovynskiy medychnyi visnyk*. 2017;2(1):163-8. [in Ukrainian].
8. Arustamyan OM, Tkachishin VS, Alekseychuk AYU. Vliyanie soedinenii kadmii na organism cheloveka. *Meditcina neotlozhnykh sostoyanii*. 2016;7 (78):109-14. [in Russian].
9. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(11):3782.
10. Tinkov AA, Gritsenko VA, Skalnaya MG, Cherkasov SV, Aaseth J, Skalny AV. Gut as a target for cadmium toxicity. *Environ Pollut*. 2018;235:429-34.
11. Biletska EM, Stus VP, Onul NM, Polion Mlu. Vmist vazhkykh metaliv v indykatornykh bioseredovyshchakh fertylnykh ta infertylnykh cholovikiv, yaki meshkaiut na urbanizovanykh terytoriiakh. *Medychni perspektyvy*. 2015;20 (1):112-6. [in Ukrainian].
12. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Rev Environ Health*. 2019;34(4):327-38.
13. Massányi P, Massányi M, Madeddu R, Stawarz R, Lukáč N. Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs. *Toxics*. 2020;8(4):94.
14. Vilkhova OV. Suchasni pohliady na histolohichni osoblyvosti orhaniv cholovichoi statevoi systemy. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017;1:186-91. [in Ukrainian].
15. Facondo P, Delbarba A, Maffezzoni F, Cappelli C, Ferlin A. INSL3: A Marker of Leydig Cell Function and Testis-Bone-Skeletal Muscle Network. *Protein Pept Lett*. 2020;27(12):1246-52.
16. Zhang Y, Li S. Relationship between cadmium content in semen and male infertility: a meta-analysis. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int*. 2019;26:1947–53.
17. de Souza Predes F, Monteiro JC, Matta SL, Garcia MC, Dolder H. Testicular histomorphometry and ultrastructure of rats treated with cadmium and Ginkgo biloba. *Biol. Trace Elem. Res*. 2011;140:330–41.
18. Xiao X, Mruk DD, Tang EI, Wong CK, Lee WM, John CM, et al. Environmental toxicants perturb human Sertoli cell adhesive function via changes in F-actin organization mediated by actin regulatory proteins. *Hum. Reprod*. 2014;29:1279–91.
19. Wu S, Yan M, Ge R, Cheng CY. Crosstalk between sertoli and germ cells in male fertility. *Trends Mol. Med*. 2019;26:215–31.
20. Siu ER, Wong EW, Mruk DD, Sze KL, Porto CS, Cheng CY. An occludin-focal adhesion kinase protein complex at the blood-testis barrier: a study using the cadmium model. *Endocrinology*. 2009;150(7):3336-44.
21. Cupertino MC, Novaes RD, Santos EC, Neves AC, Silva E, Oliveira JA, et al. Differential Susceptibility of Germ and Leydig Cells to Cadmium-Mediated Toxicity: Impact on Testis Structure, Adiponectin Levels, and Steroidogenesis. *Oxid Med Cell Longev*. 2017;2017:3405089. doi: 10.1155/2017/3405089.
22. Nna VU, Ujah GA, Mohamed M, Etim KB, Igba BO, Augustine ER, Osim EE. Cadmium chloride-induced testicular toxicity in male wistar rats; prophylactic effect of quercetin, and assessment of testicular recovery following cadmium chloride withdrawal. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:109-23.
23. 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(11):e0186727.
24. Buck Louis GM, Sundaram R, Schisterman EF, Sweeney AM, Lynch CD, Gore-Langton RE, et al. Heavy metals and couple fecundity, the LIFE Study. *Chemosphere*. 2012;87(11):1201-7.
25. He Y, Zou L, Luo W, Yi Z, Yang P, Yu S, et al. Heavy metal exposure, oxidative stress and semen quality: Exploring associations and mediation effects in reproductive-aged men. *Chemosphere*. 2020;244:125498.
26. Chen C, Wang N, Nie X, Han B, Li Q, Chen Y, et al. Blood Cadmium Level Associates with Lower Testosterone and Sex Hormone-Binding Globulin in Chinese men: from SPECT-China Study, 2014. *Biological Trace Elem Res*. 2016;171(1):71-8.
27. Kresovich JK, Argos M, Turyk ME. Associations of lead and cadmium with sex hormones in adult males. *Environ Res*. 2015;142:25-33.
28. Shima Y, Matsuzaki S, Miyabayashi K, Otake H, Baba T, Kato S, et al. Fetal Leydig Cells Persist as an Androgen-Independent Subpopulation in the Postnatal Testis. *Mol Endocrinol*. 2015;29(11):1581-93.
29. Ye L, Li X, Li L, Chen H, Ge RS. Insights into the Development of the Adult Leydig Cell Lineage from Stem Leydig Cells. *Front Physiol*. 2017;8:430.
30. Yokoyama C, Chigi Y, Baba T, Ohshitanai A, Harada Y, Takahashi F, et al. Three populations of adult Leydig cells in mouse testes revealed by a novel mouse HSD3B1-specific rat monoclonal antibody. *Biochem Biophys Res Commun*. 2019;511(4):916-20.
31. Wu X, Guo X, Wang H, Zhou S, Li L, Chen X, et al. A brief exposure to cadmium impairs Leydig cell regeneration in the adult rat testis. *Sci Rep*. 2017;7(1):6337.
32. Morielli T, O'Flaherty C. Oxidative stress impairs function and increases redox protein modifications in human spermatozoa. *Reproduction*. 2015;149 (1):113-23.
33. Elmallah MIY, Elkhadragy MF, Al-Olayan EM, Abdel Moneim AE. Protective Effect of *Fragaria ananassa* Crude Extract on Cadmium-Induced Lipid Peroxidation, Antioxidant Enzymes Suppression, and Apoptosis in Rat Testes. *Int J Mol Sci*. 2017;18(5):957.
34. 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(4):371-80.
35. 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 Int*. 2018;25(22):21713-20.
36. Hanusova HV, Okhrimenko SM. Vplyv khlorydu kadmiiu na deiaki biokhimichni pokaznyky pechinky, simianykyv ta nadnyrkovykh zaloz shchuriv. *Visnyk Kharkivskoho nats. universytetu im. V.N. Karazina*. 2016;27:5-10. [in Ukrainian].
37. Khanna S, Lakhera PC, Khandelwal S. Interplay of early biochemical manifestations by cadmium insult in sertoli-germ coculture: an in vitro study. *Toxicology*. 2011;287(3):46-53.
38. Yan M, Li L, Mao B, Li H, Li SYT, Mruk D, et al. mTORC1/rpS6 signaling complex modifies BTB transport function: an in vivo study using the adjudin model. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2019;317(1):121-138.
39. Yang SH, Li P, Yu LH, Li L, Long M, Liu MD, et al. Sulforaphane Protect Against Cadmium-Induced Oxidative Damage in mouse Leydig Cells by Activating Nrf2/ARE Signaling Pathway. *Int J Mol Sci*. 2019;20(3):630.
40. Nakayama SMM, Nakata H, Ikenaka Y, Yabe J, Oroszlany B, Yohannes YB, 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(Pt B):1267-76.
41. Jahan S, Zahra A, Irum U, Iftikhar N, Ullah H. Protective effects of different antioxidants against cadmium induced oxidative damage in rat testis and prostate tissues. *Syst Biol Reprod Med*. 2014;60(4):199-205.

КАДМІЙ-ІНДУКОВАНІ ЗМІНИ ЯЄЧОК: АКТУАЛЬНИЙ ПОГЛЯД НА СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ (огляд літератури)

Нефьодова О. О., Грузд В. В., Гальперін О. І., Бойко О. В., Козловська О. Г., Ковальчук А. О., Ломига Л. Л.

Резюме. В чинному аналізі сучасних даних відкритих наукових публікацій представлено актуальний погляд на проблему чоловічого безпліддя, яке продовжує зберігати свої лідируючі позиції в якості пріоритетних напрямків в андрології і залишається злободенною медико-соціальною проблемою, яка потребує вирішення на державному рівні.

Наразі дедалі більша кількість досліджень свідчить про те, що на чоловічу фертильність, в першу чергу, на сперматогенез і параметри еякуляту, несприятливо впливає збільшення забруднення навколишнього середовища небезпечними техногенними токсикантами, серед яких пріоритетне положення займають важкі метали, зокрема, кадмій. Постійні джерела забруднення кадмієм тісно пов'язані з його промисловим виробництвом, продукцією нікель-кадмієвих батарей, пігментів, пластика та інших синтетичних продуктів.

Як відомо, тестикули ссавців надто чутливі до токсичного впливу кадмію, який ініціює розвиток кадмій-індукованої травми яєчка. Більшість науковців-дослідників вважають, що кадмій-асоційовані розлади функціональної активності гіпоталамо-гіпофізо-гонадалної системи у чоловіків проявляються порушенням як й гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, спричиняючи патологічні зміни і кількісного, і якісного складу сперми. Кадмій індукує перекисне окислення ліпідів і знижує активність ферментів антиоксидантного захисту, викликає дегенеративні та деструктивні зміни сперматогенного епітелію, аномальні зміни морфологічної структури sustentocytів, тим самим створюючи сприятливі передумови для порушень морфо-функціональної організації гематотестикулярного бар'єра і сперматогенезу. Кадмій порушує розвиток і функцію інтерстиційних ендокриноцитів, індукує ушкодження їх геному, посилює апоптоз клітин Лейдига та викликає деградацію сім'яних каналців, ослаблює експресію генів, пов'язаних з продукцією чоловічого статевого гормону.

Враховуючи вищевикладене, заплановане нами експериментальне вивчення, аналіз та оцінка спектру морфологічних змін яєчок, індукованих накопиченням кадмію, та пошук його нових біоантагоністів з метою попередження та корекції проявів кадмій-індукованої травми сім'яників є актуальним та перспективним напрямком подальших досліджень.

Ключові слова: чоловіче безпліддя, кадмій-індуковані зміни яєчок, активні форми кисню, сперматогенез, тестостерон.

CADMIUM-INDUCED TESTIS INJURY: AN UP-TO-DATE LOOK AT THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM (review)

Nefodova O. O., Gruzd V. V., Halperin O. I., Boyko O. V., Kozlovskaya O. G., Kovalchuk A. O., Lomyha L. L.

Abstract. This analysis of modern data from open scientific publications presents an up-to-date view of the problem of male infertility, which continues to maintain its leading positions as a priority area in andrology and remains a topical medical and social problem that needs to be addressed at the state level.

Now an increasing number of studies indicate that male fertility, primarily spermatogenesis and ejaculate parameters, is adversely affected by an increase in environmental pollution with hazardous technogenic toxicants, among which heavy metals, in particular, cadmium, occupy a priority position. Continuous sources of cadmium contamination are associated with industrial production, nickel-cadmium batteries, pigments, plastics and other synthetic products.

As you know, mammalian testicles are very sensitive to the toxic effects of cadmium, which initiates the development of cadmium-induced testicular injury. Most research scientists believe that cadmium-associated disorders of the functional activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal system in men are manifested by a violation of both hormonal regulation of the reproductive system and the functioning of the epitheliospermatogenic layer of the seminal glands, causing pathological changes in both the quantitative and qualitative composition of sperm. Cadmium induces lipid peroxidation and reduces the activity of antioxidant enzymes, causes degenerative and destructive changes in the spermatogenic epithelium, abnormal changes in the morphological structure of sustentocytes, thereby creating favorable conditions for disturbances in the morpho-functional organization of the blood-testicular barrier and also spermatogenesis. Cadmium disrupts the development and function of interstitial endocrinocytes, induces damage to their genome, enhances apoptosis of Leydig cells and causes degradation of the seminiferous tubules, and weakens the expression of genes associated with the production of male sex hormone.

Considering the above, our planned experimental study, analysis and assessment of the spectrum of morphological changes in the testes induced by the accumulation of cadmium, and the search for its new bioantagonists in order to prevent and correct the manifestations of cadmium-induced testicular injury is a relevant and promising direction for further research.

Key words: male infertility, cadmium-induced testicular changes, reactive oxygen species, spermatogenesis, testosterone.

Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 27.12.2020 року