

# Кадмій: проблеми чоловічого здоров'я та засоби його корекції

Є.М. Коренєва, Н.О. Карпенко, Ф.Г. Яременко, С.П. Кустова, Н.Ю. Селюкова

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків

**Показано позитивний вплив препаратів спеман, трибестан та похідного дикарбонової кислоти катіазину відносно кадмійіндукованого порушення сперматогенезу.**

**Ключові слова:** порушення відтворювальної функції чоловічого організму, сперматогенез, кадмію хлорид, спеман, трибестан.

Існує низка чинників, що можуть спричинити порушення відтворювальної функції чоловічого організму, серед них кадмій, якому притаманні властивості ендокринних деструкторів [1]. Кадмій один з важких металів, збільшення концентрації якого часто зумовлює чоловіче безпліддя [2, 3]. Токсична дія цього важкого металу була виявлена 50 років назад і з того часу модель кадмійіндукованої спермопатії найбільш вивчена за механізмом дії та ефектами. Існує думка, що солі кадмію у чоловіків підвищують проникність гематотестикулярного бар'єра та, потрапляючи в середину яєчка (сім'яної залози) і сім'яних каналців, призводять до загибелі клітин сперматогенного епітелію, порушують дозрівання мейотичних сперматоцитів, що діляться, і сперматидів, які знаходяться у фазі конденсації хроматину [4]. У самців щурів, які перебувають під дією кадмію, різко знижується продукування сперми [5]. Підвищення рівня кадмію у сироватці крові чоловіків корелює з підвищенням концентрації естрадіолу та зменшенням об'єму тестікул [6]. Під час дослідження біоптатів яєчок у робочих, які контактували на виробництві з кадмієм та звернулися в клініку з приводу безпліддя, виявлені зниження кількості стовбурових сперматогенних клітин, дегенерація сперматогоній, зменшення числа сперматозоонів у еякуляті, зниження їх рухливості та зростання кількості патологічних форм сперматозоонів [7].

Під час експериментального кадмієвого навантаження в тканині яєчка залежно від дози та часу впливу підвищується вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів, знижується активність супероксиддисмутази, знижується рівень тестостерону та його активного метаболіту дигідротестостерону, кількість епідидимальних сперматозоонів, погіршується фертильність самців [6, 8]. Доведена специфічна дія кадмію хлориду щодо рухливості сперматозоонів [9]. Використання кадмієвої інтоксикації в експерименті дозволяє відобразити особливості хронічної слабкої токсичної дії екополотанта і дає можливість на цьому фоні досліджувати здатність стимулювати сперматогенез. На користь застосування такої моделі свідчить і сучасний стан довкілля, який багато в чому зумовлює розвиток гіпофертильності чоловіків неясного генезу, частим симптомом якої є патоспермія або олігозооспермія.

Зростання екологічного навантаження, контактування з солями кадмію на виробництві та паління, при якому в організм людини потрапляє значна кількість кадмію [10], є факторами, що призводять до збільшення вірогідності підвищення рівня цього важкого металу та його негативного впливу на репродуктивний потенціал чоловіків, та свідчать про актуальність цього питання.

**Метою** дослідження є пошук засобів корекції патології сперматогенезу, індукованої кадмієм. Виходячи з цього ми провели відповідне експериментальне дослідження, яке вирішувало такі **завдання:** відтворення кадмійіндукованої моделі гіпофертильності; вивчення специфічної спермоде-

ловальної дії препаратів трибестан, спеман та створеного в Інституті проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського похідного дикарбонових кислот – катіазину.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження було проведено на статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар. Порушення сперматогенної функції спричиняли одноразовою підшкірною ін'єкцією розчину кадмію хлориду в дозі 0,05 мг на 1 кг маси тіла тварин за дві доби до початку введення досліджуваних сполук. Нестероїдні рослинні препарати спеман (158 мг таблеткової маси на 1 кг маси тіла), трибестан (68 мг таблеткової маси на 1 кг маси тіла) [11, 12] та катіазин (0,6 мг на 1 кг маси тіла) вводили протягом 48–50 днів із урахуванням тривалості сперматогенезу у щурів. Дозу препаратів розраховували з використанням коефіцієнтів видової чутливості [13]. Самців знеживлювали шляхом декапітації, визначали масу органів (гіпофіза, надниркових залоз, вентральної частини передміхурової залози, яєчок та їх придатків). Контрольну групу склали інтактні щури відповідного віку. Стан сперматогенезу визначали за концентрацією епідидимальних сперматозоонів, їх рухливістю, відсотком патологічних та за концентрацією морфологічно нормальних форм гамет [14]. Експериментальних тварин утримували у стандартних умовах віварію при природному освітленні та раціоні, який рекомендовано для цього виду тварин, та питному режимі *ad libitum*. Дослідження проводили відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах». Отримані дані у вибірках відповідали закону нормального розподілу, представлені як середня арифметична ( $\bar{x}$ ) та її похибка ( $\pm S_x$ ). Статистичне оброблення проводили із застосуванням t-критерію Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За час проведення експерименту не виявлено загальнотоксичної дії кадмію у застосованій дозі. Маса тварин, яка є інтегральним показником здоров'я, не змінювалась. У той самий час, введення інтактним статевозрілим щурам кадмію хлориду призводило до збільшення у три рази відсотка патологічних форм сперматозоонів, у два рази знижувалась концентрація їх морфологічно незмінених форм (малюнок). При цьому спостерігалось зниження маси сім'яних пухирців та передміхурової залози, зростання маси надниркових залоз (на 30%,  $p < 0,05$ ) (таблиця).

Про здатність кадмію знижувати концентрацію сперматозоонів повідомляють й інші автори [15], які пов'язують цей факт з індукцією апоптозу та підвищенням фосфорилування стрес-активованих протеїназ. При цьому деякі автори спостерігали збільшення частки аномальних форм сперматозоонів [16]. Вважають, що це може бути спричинено зниженням рівня чоловічого статевого гормону в сироватці крові [17] або підвищенням рівня естрадіолу («кадмієва естрогенізація»), про що свідчать дослідження багатьох авторів [18–20]. До того ж виявлено, що кадмій активує убіквітинза-

**Маса андрогензалежних органів статевозрілих самців щурів, що мали порушення репродуктивної функції внаслідок введення кадмію хлориду, мг**

Умови дослідження	Статистичний показник	Яєчки	Придатки яєчок	Сім'яні пухирці	Передміхурова залоза	Надниркові залози	Гіпофіз
Інтактні	$\frac{n}{-}$	6	6	6	6	6	6
	$\bar{X}$	3376,7	1388,2	837,3	723,8	51,2	10,0
	$S_x$	216,2	104,1	53,8	32,4	3,9	1,2
Кадмій + розчинник (негативний контроль)	$\frac{n}{-}$	4	4	4	4	4	4
	$\bar{X}$	3000,0	1221,3	654,0*	525,5*	84,3*	9,5
	$S_x$	248,3	59,1	53,6	54,7	3,1	0,3
Кадмій + спеман	$\frac{n}{-}$	6	6	6	6	6	6
	$\bar{X}$	3341,7	1241,8	832,3	636,3	62,5**	8,8
	$S_x$	201,0	118,5	92,0	53,8	5,7	0,8
Кадмій + трибестан	$\frac{n}{-}$	4	4	4	4	4	4
	$\bar{X}$	3542,5	1298,5	805,0**	690,0	53,8**	11,0
	$S_x$	149,0	57,3	26,3	77,8	1,8	0,4
Кадмій + катіазин	$\frac{n}{-}$	5	5	5	5	5	5
	$\bar{X}$	3052,0	1401,2	700,6	714,0	43,4*/**	8,2
	$S_x$	233,6	56,4	38,1	52,4	3,2	0,6

Примітка: \* / \*\* – статистично значущі ( $P < 0,05$ ) відмінності відносно інтактної групи або негативного контролю.

лежний шлях протеолізу, селективно змінюючи активність деградації специфічних клітинних протеїнів у сперматозоонів, що позначається в подальшому на функції та будові останніх [21]. Відомо, що дефективні сперматозоони не беруть участі у заплідненні, тому зниження кількості нормальних сперматозоонів, яке ми спостерігали, може призвести до зниження фертильності (див. малюнок).

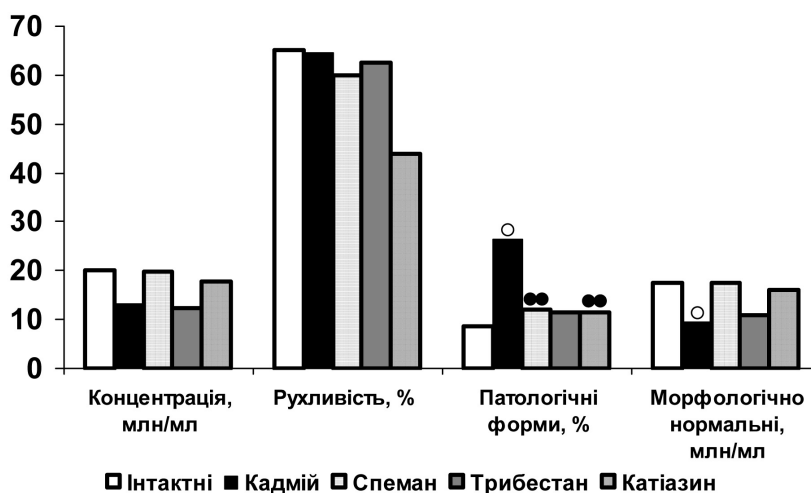
Застосування препарату спеман запобігало зростанню частки патологічних форм сперматозоонів у щурів, яким вводили кадмію хлорид. До того ж у них не збільшувалася маса надниркових залоз та не зменшувалася маса андрогензалежних органів.

Препарат спеман (виробництва фірми «Хімалая Драг ПВТ Лтд.», Індія) стимулює сперматогенез, підвищує рухливість сперматозоонів і в'язкість сперми, зменшує застійні явища в передміхуровій залозі, завдяки чому його застосовують при олігоспермії, при зниженні рухливості сперматозоонів і в'яз-

кості сперми [11]. Розробники цього аюрведичного комплексу екстрактів лікарських рослин пов'язують цей ефект із їх помірно вираженою андрогеноподібною дією. Це, можливо, поліпшує сперматогенез та нормалізує масу андрогензалежних органів, що ми спостерігали у піддослідних тварин. Інші автори, підкреслюючи позитивний вплив препарату на кількість та рухливість сперматозоонів [22], не відзначали такої дії щодо нормалізації морфологічної будови сперматозоонів [23].

Трибестан також запобігав збільшенню відсотка патологічних форм сперматозоонів, але при цьому виявлено тенденцію до зниження концентрації сперматозоонів у порівнянні з нормальними тваринами. Маса органів нормалізувалась, однак, ваговий коефіцієнт для придатку яєчка був нижчий, навіть за такої при застосуванні тільки кадмію хлориду.

Лікарський препарат трибестан є оригінальним негормональним засобом болгарської фармацевтичної компанії



**Спермограма статевозрілих самців щурів, що мали порушення репродуктивної функції після введення кадмію хлориду та отримували експериментальну терапію**

Примітка. °/ \*\* – статистично вірогідні ( $P < 0,05$ ) відмінності відносно інтактної групи або негативного контролю

Sopharma. Активну субстанцію, яка містить стероїдні сапоніни фурастанолового типу, отримують з надземної частини *Tribulus terrestris* L. (Якорці сланкі) [24]. Стандартизовано препарат за кількістю головної складової сапоніну – протодіосцину (вміст не менше ніж 45%). Подібно до ізофлавонів, куместанів та лігнанів, ця сполука може зв'язуватися з рецепторами до статевих гормонів, але його спорідненість до них значно нижча. Механізм дії трибестану – центральний. Препарат стимулює роботу гіпоталамуса та гіпофіза, збільшує утворення ЛГ, який підвищує в яєчках синтез чоловічого статевого гормону.

Чисельні клінічні дослідження свідчать про високу ефективність трибестану при терапії еректильної дисфункції та для посилення лібідо. До того ж, він підвищує рівень ФСГ, під впливом якого в яєчках посилюється сперматогенез [25]. На підставі даних, отриманих іншими дослідниками, можна припустити, що трибестан активує аденілатциклазу та синтез цАМФ, який є одним з месенджерів регуляції та утворення гормонів [26]. Вважається, що протодіосцин (основна складова препарату) метаболізується в організмі до дигідроепіандростерону, який має позитивний вплив на цілість клітинної мембрани та метаболізм холестерину.

Деякий негативний вплив трибестану можна пояснити тим фактом, що поряд із посиленням синтезу тестостерону він може підвищити рівень естрадіолу [26].

Найбільш суттєвий позитивний результат на спермограмі та інші показники було отримано при застосуванні біологічно активної речовини катіазин. Виявлено нормалізацію кількості аномально змінених сперматозоонів, концентрації морфологічно нормальних клітин та маси андрогензалежних органів (див. малюнок).

Катіазин представляє собою 3-(4,5-Дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти ( $\alpha$ -камфорол-2-аміногіазолін), спермомодулювальна дія якого відносно інших видів патоспермій описана раніше [27, 28]. Здатність речовини коригувати кадмійіндуковані порушення сперматогенезу може бути зумовлена спроможністю сполуки позитивно впливати на антиоксидантну систему або її мембранопротекторними властивостями [29]. До того ж катіазин здатен впливати на баланс статевих гормонів, підвищуючи андрогенну насиченість організму, що підтверджувалося зростанням рівня фруктози у сім'яних пухирцях та наявністю реакції листя папороті у секреті передміхурової залози. Наявність таких властивостей призвела також до відновлення сперматогенезу та маси андрогензалежних органів після навантаження кадмієм.

## ВИСНОВКИ

1. Застосування препаратів спеман і трибестан ефективно коригує кадмійіндуковані порушення функціонування чоловічої репродуктивної системи.

2. Біологічно активна речовина катіазин є перспективним засобом щодо корекції сперматогенезу.

## Кадмій: проблемы мужского здоровья и средства его коррекции

**Е.М. Коренева, Н.А. Карпенко, Ф.Г. Яременко, С.П. Кустова, Н.Ю. Селюкова**

Показано позитивное влияние препаратов спеман, трибестан и производного дикарбоновой кислоты катиазина относительно кадмийиндуцированного нарушения сперматогенеза.

**Ключевые слова:** нарушение репродуктивной функции мужского организма, сперматогенез, средства коррекции сперматогенеза, кадмий.

## Cadmium: problems of male health and means of its correction

**E.M. Koreneva, N.A. Karpenko, F.G. Jaremenko, S.P. Kustova, N.Yu. Seljukova**

It has been found that the positive influence of spemane, tribestane and katiozine (derivative of dicarboic acid) on cadmium caused spermatogenesis disturbance.

**Key words:** impaired reproductive function of male organism, spermatogenesis, means of spermatogenesis correction, cadmium.

## ЛІТЕРАТУРА

- Benoff S. Link between low-dose environmentally relevant cadmium exposures and asthenozoospermia in a rat model [Text] / S. Benoff, K. Auburn, J. L. Marmar, et al. // Fertil. Steril. – 2008. – Vol. 89, №2. – Suppl. – e73–e79.
- Benoff S. Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers) [Text] / S. Benoff, R. Hauser, J.L. Marmar [et al.] // Mol. Med. – 2009. – Vol. 15, № 7–8. – P. 248–262.
- Жернов Ю.В. Сперматопротекторное действие гуминовых кислот пеллоидов при вторичном металлоиндуцированном бесплодии мужчин [Text] / Ю.В. Жернов // Вестник РГМУ. – 2008, № 2 [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [www.pirogovka.ru/pdf/2008/2008\\_02\\_05-70\\_int\\_des.pdf](http://www.pirogovka.ru/pdf/2008/2008_02_05-70_int_des.pdf).
- Нарушение репродуктивной функции у работников [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [www.allbest.ru](http://www.allbest.ru).
- Андрусишина И.Н. Морфофункциональные изменения сперматогенеза при воздействии свинца и кадмия на самцов белых крыс / И.Н. Андрусишина // Промышленная токсикология [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [www.medved.kiev.ua/arhiv\\_mg/stat\\_99/99\\_2\\_4.htm](http://www.medved.kiev.ua/arhiv_mg/stat_99/99_2_4.htm).
- Jurasovik J. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects / J. Jurasovik, P. Cvitkovik, A. Pizent [et al.] // Biometals. – 2004 – Vol. 17, № 6. – С. 735–743.
- Никитин А.И. Гормоноподобные ксенобиотики и репродуктивная система [Текст] / А.И. Никитин // Пробл. репродукции. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 5–15.
- Reproductive and Endocrinological Features of male rats after treatment with cadmium chloride [Text] / S.K. Saksen, L. Danlgren, I.F. Lau, M.C. Chang // Biology of reproduction. – 1977. – № 16. – P. 609–613.
- Link between low dose environmentally relevant cadmium exposures and asthenozoospermia in rat model [Text] // S. Benoff, K. Auburn, J.L. Marmar, I.R. Hurley // Fertil Steril. – 2008. – Vol. 89, Suppl. 2. – P. 73–79.
- Kiziler A.R. High levels of cadmium and lead in seminal fluid and blood of smoking men are associated with high oxidative stress and damage in infertile subjects.[Text] / A. R. Kiziler, B. Aydemir, I. Onaran // Biol. Trace Elem. Res. – 2007. – Vol. 120, № 1–3. – P. 82–91.
- Справочник VIDAL. Лекарственные препараты в России [Текст]. – М.: АстраФармСервис, 1995. – 832 с.
- Трибестан [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [www.nmiff.ru/paradeigma/tribulus.htm](http://www.nmiff.ru/paradeigma/tribulus.htm).
- Рыболовлев Ю.П. Прогнозирование действия ксенобиотиков на человека [Текст] / Ю.П. Рыболовлев // Фармакология и токсикология. – 1991. – № 1. – С. 110–114.
- Бишовець Т.Ф. Експериментальне вивчення ембріотоксичної дії лікарських засобів [Текст] / Т.Ф. Бишовець // Доклінічні дослідження лікарських засобів : методичні рекомендації / за ред. О.В. Стефанова. – К., 2001. – С. 115–138.
- Yu X. Cadmium-induced Activation of Stress Signaling Pathways, Disruption of Ubiquitin-dependent Protein Degradation and Apoptosis in Primary Rat Sertoli Cell-Gonocyte Cocultures [Text] / X. Yu, S. Hong, E. M. Faustman // Toxicological Sciences. – Vol. 104, № 2. – P. 385–396.
- Relative efficacy of short-term tests in detecting genotoxic effects of cadmium chloride in mice in vivo [Text] / A. Mukherjee, A. K. Gin, A. Sharma, G. Talukder // Mutat. Res. – 1988. – Vol. 206, № 2.. – P. 285–295.
- Effect of ascorbic acid supplementation on testicular steroidogenesis and germ cell death in cadmium-treated male rats [Text] / R. S. Gupta, J. Kim,

- C. Gomes [et al.] / Mol. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 221. – P. 57–66.
18. Fridman O. Estradiol uptake, toxicity, metabolism, and adverse effects on cadmium-treated amphibian embryos [Text] / O. Fridman, L. Corro, J. Herkovits // Environ. Health Perspect. – 2004. – Vol. 112. – P. 862–866.
19. Cadmium mimics the in vivo effects of estrogen in the uterus and mammary gland [Text] / M. D. Johnson, N. Kenney, A. Stoica [et al.] / Nat. Med. – 2003. – Vol. 9. – P. 1081–1084.
20. Гладкова А.И. Роль эстрогенов в регуляции генеративной функции мужчин [Text] / А.И. Гладкова // Пробл. эндокрин. патол. – 2003. – № 2. – С. 12–21.
21. Marx J. Cell biology. Ubiquitin lives up to its name. [Text] / J. Marx // Science. – 2002. – Vol. 297. – P. 1792–1794.
22. Все лучшее в природе – для вас! Препараты производства фирмы «Хималая Драг ПВТ ЛТД» (Индия) на рынке Украины [Text] / Аптека. – 2000. – № 227 (6) [Электронный ресурс]. – Режим доступа : <http://www.apteka.ua/article/10440>.
23. Кузьменко В.В. Наш опыт применения препарата спеман / Кузьменко В.В., Алферов К.В. // Материалы Всероссийской научной конференции Мужское здоровье Москва 19–21 ноября 2003 года Воронеж. – С. 16.
24. Женское здоровье – уникальный фитопрепарат трибестан компании Софарма [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [www.tribestan.ru/for\\_pacients.shtml](http://www.tribestan.ru/for_pacients.shtml).
25. Трибестан [Электронный ресурс]. – Режим доступа : [www.nmiff.ru/paradeigma/tribulus.htm](http://www.nmiff.ru/paradeigma/tribulus.htm).
26. [Трибестан – фиторегулятор работы эндокринной системы организма. [Text] <http://www.tribestan.ru/knizhka.pdf>
27. Пат. 38130А Україна, МПК 7 А61К 31/16, С07С 61/06, С07D 277/00. 3-(4,5-Дигідротіазол-2-іл)амід цис-1,2,2-триметилциклопентан-1,3-дикарбонової кислоти, що стимулює сперматогенез [Text] / Яременко Ф.Г., Свидло І.М., Вакула В.М. и др. (UA); Український НДІ фармакотерапії ендокринних захворювань (UA). – № 2000063139; Заяв. 01.06.00; Опубл. 15.05.01, Бюл. № 4. – 5 с.
28. Эффективность катиазина при патоспермиях разного генеза [Текст] / А.И. Гладкова, Ф.Г. Яременко, И.В. Сидорова, Е.М. Коренева // Фундаментальна та клінічна ендокринологія: проблеми, здобутки, перспективи (Сьомі Данилевські читання): Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 21–22 лютого 2008 р. – Х., 2008. – С. 41–43.
29. Изучение антиоксидантных и мембранопротекторных свойств нового соединения – катиазина, оказывающего спермомодулирующее действие [Text] / В.Н. Золотухина, Ю.В. Никитченко, Ф.Г. Яременко, А.А. Золотухина // Сучасні напрямки розвитку ендокринології (Треті Данилевські читання): Матеріали наук.-практ. конф., Харків, 26–27 лютого 2004 р. – Харків, 2004. – С. 56–57.

## Н О В О С Т И   М Е Д И Ц И Н Ы

### НАДО СНИЗИТЬ ДАВЛЕНИЕ - СПОЙТЕ

Перед любым хирургическим вмешательством, тем более такой сложной операцией как замена коленного сустава, которую чаще всего делают пожилым пациентам, врачи стараются максимально приблизить артериальное давление больного к норме во избежание неприятных сюрпризов в операционной.

В некоторых случаях гипертензия не поддается лечению традиционными средствами, и тогда медики ищут альтернативные лекарства, чтобы все же добиться намеченной цели. А пожилая жительница Доминиканской Республики, увидев, что все усилия врачей по снижению ее давления оказались безуспешными, применила свое собственное ноу-хау. Спев с полдесятка религиозных псалмов, женщина добилась

стойкого снижения АД без каких-либо препаратов.

Сообщение о невероятном случае "саморегуляции" появилось не в желтой прессе, а в официальном органе Американского колледжа ревматологии (American College of Rheumatology), ежемесячном журнале Arthritis Care & Research.

В медицинском центре Гарвардского университета в американском городе Бостон (Harvard Medical School in Boston) находилась 76-летняя женщина из Доминиканской Республики, которая страдала на протяжении 15 лет двусторонним остеоартритом. Ей предстояла операция по замене коленных суставов, однако врачам никак не удавалось снизить ее артериальное давление, кото-

рое в канун операции поднялось до 240/120 мм ртутного столба и не поддавалось воздействию препаратов, обычно применяемых в таких случаях.

Тогда, предварительно испросив разрешения у медиков, женщина стала петь. После двух песен ее давление снизилось до 180/90 мм ртутного столба. После пения на протяжении 20 минут АД старушки приблизилось к норме. На протяжении последующей ночи она регулярно пела, а утром давление у женщины было в норме, и ей успешно провели операцию.

Врачи, ставшие свидетелями в некотором роде чуда, планируют более глубоко изучить влияние пения на артериальное давление.

<http://www.health-ua.org>