

ПРОБЛЕМНАЯ СТАТЬЯ

КАДМИЙ И РЕПРОДУКТИВНОЕ ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИН

И.В. Жегалова^{1,2*}, З.В. Чумакова¹, В.В. Юрасов²

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² Российский университет дружбы народов, Москва

РЕЗЮМЕ. Представлен обзор данных по влиянию кадмия на репродуктивное здоровье мужчин. Результаты экспериментальных исследований с использованием лабораторных животных и клеток подтверждают токсическое действие кадмия как при высоких, так и низких дозах в отношении органов репродуктивной системы. Зависимость между экспозицией кадмия и нарушением репродуктивной функции отмечается и у человека. Установлено, что воздействие кадмия может значительно снизить подвижность сперматозоидов, скорость оплодотворения, объем спермы и увеличить долю дефективных и незрелых спермиев в зависимости от концентрации и длительности экспозиции токсиканта. Рассмотрены источники загрязнения кадмием и пути воздействия на организм. Предполагается, что основными механизмами реализации токсического действия кадмия в репродуктивной системе являются структурное повреждение сосудистой сети яичка и гематотестикулярного барьера, воспаление и окислительный стресс. Понимание характера и механизмов данных взаимосвязей необходимо для разработки методов фармаконутрицевтической коррекции экологически-обусловленных нарушений репродуктивной функции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кадмий, фертильность, эякулят, подвижность, жизнеспособность, качество спермы.

ВВЕДЕНИЕ

Снижение уровня бесплодия является одним из основных приоритетов, обозначенных Всемирной организацией здравоохранения (Thompson, 1993). Исследования показали, что частота бесплодия существенно увеличилась в индустриальных странах с 7–8% в 1960 г. до 20–35% в настоящее время. Среди причин бесплодия выделяют воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды, в частности тяжелых металлов и других поллютантов.

В 1993 г. Международное агентство по исследованию рака классифицировало кадмий как канцероген (IARC, 1993). Кадмий занимает 7-е место в списке опасных веществ, составленного Агентством по токсичным веществам и регистрации заболеваний США (US DHHS, 2007). В последние годы международные и правительственные учреждения прилагают усилия для контроля и снижения воздействия кадмия на широкую общественность.

Кадмий имеет длительный период полувыведения из организма человека (~ 20–40 лет), в

связи с чем металл в различных формах накапливается в организме, особенно в почках и печени, в течение значительного периода времени (WHO, 2000). Он может также нанести серьезный ущерб репродуктивным органам у взрослых, включая яичники и яички, которые чувствительны к токсичности кадмия вследствие того, что последний проходит через гематотестикулярный барьер. (Siu et al., 2009).

Так, результаты кросс-секционных исследований показывают, что воздействие кадмия на окружающую среду может способствовать снижению качества спермы человека. (Wang et al., 2016). В то же время данные о негативном влиянии воздействия кадмия на репродуктивную функцию мужчин, а также механизмы подобного влияния, не систематизированы.

Цель обзора – рассмотрение данных об источниках воздействия кадмия на организм человека, его взаимосвязь с нарушением фертильности, а также обсуждение наиболее значимых механизмов, опосредующих токсические эффекты кадмия в репродуктивной системе.

* Адрес для переписки:

Жегалова Ирина Владимировна
E-mail: ir.zhegalova@gmail.com

ИСТОЧНИКИ КАДМИЯ

Кадмий выделяется в атмосферу, воду и почву в виде оксида кадмия, хлорида кадмия или сульфида кадмия в результате промышленной деятельности, такой как производство батарей и пигментов, выплавка металлов и сжигание муниципальных отходов (Siu et al., 2009). Сигаретный дым является основным источником воздействия кадмия на окружающую среду (Chia et al., 1994). Алкогольные напитки, в том числе вина, помимо прямого воздействия на гормональный и метаболический статус (Осадук и др., 2017), могут быть загрязнены металлами в концентрациях, превышающих допустимые пределы (Zeeman et al., 2017). Контрафактные, фальсифицированные лекарственные средства, а также БАДы, которые не подлежат регламентации и потому повышенному государственному контролю, также могут быть источниками тяжелых металлов (Abernethy et al., 2010).

Курение. Сигаретный дым является одним из наиболее важных источников воздействия кадмия на население, не подверженного профессиональному влиянию (Pizent et al., 2012). В одной сигарете содержится 1–4,5 мг кадмия, и по меньшей мере одна десятая часть содержимого сигареты вдыхается (Chia et al., 1994).

Алиментарный путь. В большинстве развитых стран уровни кадмия в воздухе и питьевой воде не являются опасными (~0,04 мкг/м³ и менее 1 мкг/л соответственно) (ATSDR, 2008), однако в среднем человек поглощает ~1 мкг кадмия в день через пищу (ATSDR, 2008).

Растительная пища. Кадмий является одним из самых мобильных элементов среди всех токсичных металлов. Из-за своей высокой подвижности он легко переносится растениями из почвы в воздушные части растения, где может накапливаться, часто достигая высоких концентраций. Таким образом, биоаккумуляция кадмия в растительных продуктах обычно выше по сравнению с другими токсичными элементами (Rahman et al., 2011).

Для некурящих лиц основным источником кадмия являются зерновые культуры, такие как рис и пшеница, а также зеленые листовые овощи, картофель и субпродукты, такие как печень и почки (Pizent et al., 2012).

Согласно результатам исследований из разных стран, диапазон концентраций кадмия в рисе составляет от 0,006 до 0,01 мкг/г в зависимости от концентрации кадмия в почве или различий

между генотипами растений, поглощающих кадмий (Jorhem et al., 1994; Gorbunov et al., 2003).

Сообщалось о большом количестве кадмия (0,9–2,5 мкг/г) в грибах, собранных на восточном побережье Черного моря (Tuzen et al., 2007a). Та же группа исследователей (Tuzen et al. 2007b) сообщила о наличии значительных количеств кадмия (0,9–17,9 мкг/кг) в образцах мёда из разных регионов Турции, которые были связаны с загрязнением кадмием окружающей среды.

Рыба. Кадмий обычно встречается только в следовых количествах у большинства организмов, живущих в воде (Castro-González et al., 2008). Этот элемент преимущественно накапливается во внутренних органах рыб, таких как почки и печень (Storelli et al., 2005; Castro-González et al., 2008). Содержание кадмия в рыбе зависит от возраста, у более старых животных наблюдаются более высокие концентрации кадмия (Friberg et al., 1974).

Основной путь накопления тяжелых металлов в морских организмах – через пищу, но солёность воды и температура также могут оказывать существенное влияние на биоаккумуляцию разных соединений кадмия (Castro-González et al., 2008).

Согласно результатам проведенного исследования (Barhoumi et al., 2009), уровни кадмия могут достигать 4,81 мкг/г в мышечной ткани бентосных рыб. Кроме того, накопление кадмия в моллюсках обусловлено иерархией морской пищевой цепи и видоспецифическими физиологическими механизмами (Honda, 1990).

Промышленность. Кадмий используется в производстве никелькадмиевых батарей, пигментов (ярко-желтых, оранжевых, красных и бордовых красок), керамики и удобрений. Увеличение производства фотоэлектрических солнечных элементов на основе CdSe/CdTe для производства альтернативной энергии в последние десятилетия, вероятно, является одним из возможных факторов, способствующих увеличению воздействия кадмия на человека (Fowler, 2009).

ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА КАЧЕСТВО СПЕРМЫ

В 1992 г. было показано, что высокий уровень кадмия в крови может влиять на сперматогенез. В частности, в ходе исследования были выявлены значимые корреляционные взаимосвязи между уровнем кадмия в крови и объемом спермы, наличием дефектов средней части

(midpiece defects) и незрелыми формами сперматозоидов (Chia et al., 1992).

Позднее было доказано, что курение сигарет влияет на концентрацию сперматозоидов, особенно у заядлых курильщиков. Кадмий в сигаретах может быть возможной причиной снижения качества спермы среди курильщиков, поскольку наблюдались значимые корреляции между концентрацией кадмия в крови, стажем курильщика и концентрацией сперматозоидов (отрицательный). Концентрация кадмия в семенной плазме характеризовалась обратной взаимосвязью с количеством выкуренных сигарет и объемом спермы. Статистически значимые тенденции отмечались для разных категорий обследуемых в зависимости от стажа курильщика с концентрацией кадмия в крови и сперме и концентрацией сперматозоидов (Chia et al., 1994).

Дальнейшие исследования показали, что воздействие кадмия, сопровождающееся повышением уровня кадмия в крови до 3,40 (0,16–13,33) мкг/л по сравнению с контролем – 1,83 (0,20–10,80) мкг/л, характеризуется выраженным снижением качества спермы, однако без убедительных доказательств нарушения мужской репродуктивной эндокринной функции (Telisman et al., 2007).

Были проведены эксперименты по *in vitro* инкубации сперматозоидов человека и мыши с ацетатом кадмия в концентрации 2,5–10 мг/мл в течение длительного времени (до 24 ч). Установлено, что воздействие кадмия может значительно снизить подвижность сперматозоидов в зависимости от концентрации и длительности экспозиции. Краткосрочная экспозиция 10 мг/мл (30 мин) ацетата кадмия не оказывала существенного влияния на подвижность сперматозоидов, но значительно уменьшала скорость оплодотворения *in vitro* (Zhao et al., 2017).

В экспериментах на мышах выявлено, что воздействие $CdCl_2$ в дозе 5 мг/кг массы тела вызывает значительное ($p < 0,05$) снижение концентрации сперматозоидов, подвижности, веса семенников и придатков, а также увеличение количества мертвых и аномальных спермиев (El-Demerdash et al., 2004).

Результаты обследования пациентов показали, что повышенный уровень кадмия в семенной жидкости негативно влияет на качество спермы (Skalnaya et al., 2015). Также проводились обследования мужчин, в ходе которых было выявлено значительное повышение уровня кадмия

($0,103 \pm 0,004$ мкг/л) в семенной плазме ($p < 0,001$) у бесплодных мужчин по сравнению с контрольной группой ($0,050 \pm 0,003$ мкг/л). Концентрация токсичного металла отрицательно коррелировала ($p < 0,001$) с количеством сперматозоидов, поступательной подвижностью, общей подвижностью и морфологией сперматозоидов (Емокрае et al., 2015). Снижение поступательной подвижности было подтверждено и в других исследованиях (Скальная и др., 2012).

Было выявлено, что кадмий может нарушать функцию предстательной железы, вызывать повышение уровня специфических антигенов простаты в сперме, в то время как высокие уровни цинка и небольшое количество нуклеотидных повторов САG защищают от этого действия (Andreucci et al., 2015).

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ ВЛИЯНИЯ КАДМИЯ НА НАРУШЕНИЕ ФЕРТИЛЬНОСТИ

Кадмий является токсичным металлом, который, как известно, вызывает серьезные экологические и медицинские последствия, включая повреждение почек, легких, печени, причем семенники особенно чувствительны к его эффектам, которые могут быть обусловлены нарушением гематотестикулярного барьера через сигнальные молекулы.

Атомно-абсорбционная спектроскопия показала, что, хотя кадмий накапливается в печени и яичках, он не был найден в пуле сперматозоидов вплоть до минимально обнаруживаемых пределов 0,02 мкг/г сухой массы. Анализ с использованием индуцированного рентгеновского излучения не показал присутствия кадмия в сперматозоидах или сперматидной головке до минимально допустимых пределов 15 мкг/г сухой массы, но было доказано, что концентрации фосфора, серы и цинка в отдельных клетках и головках сперматозоидов не изменялись при воздействии $CdCl_2$ (Bench et al., 1999).

Несмотря на то, что единая концепция механизма индуцированного кадмием токсического воздействия на яички отсутствует, проведенные исследования позволили определить некоторые из вероятных механизмов и/или событий, которые происходят во время Cd-индуцированного повреждения яичка. Так, репродуктивная токсичность кадмия опосредуется множеством механизмов, среди которых: структурное повреждение сосудистой сети яичка и гематотестику-

лярного барьера, воспаление, цитотоксическое действие в отношении клеток Сертоли и Лейдига, окислительный стресс (Колесникова и др., 2015), мимикрия и интерференция с ионами эссенциальных металлов, апоптоз, интерференция с выбранными сигнальными путями и эпигенетическая регуляция генов, участвующих в регуляции репродуктивной функции, и нарушение гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси (de Angelis et al., 2017).

Воспаление в яичках. Экспериментальные исследования *in vivo* на животных показали, что воздействие кадмия индуцировало воспаление в паренхиме семенников (Fouad et al., 2013). В частности, у крыс, получающих кадмий, развились признаки воспаления, при этом значительно выражена экспрессия маркеров воспаления, включая индуцибельную синтазу оксида азота (iNOS), циклооксигеназу-2, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), фактор транскрипции NF- κ B и гемоксигеназу-1 в гомогенатах яичка. Кадмий-индуцированное воспаление приводило к обширному некрозу и вакуолизации клеток семенного эпителия, отеку интерстициальной ткани и кровоизлиянию. Эти патологические изменения связаны с нарушением сперматогенеза.

Прямая цитотоксичность в отношении клеток яичка. Экспериментальные исследования *in vitro* с клетками животных показали, что кадмий оказывает непосредственное токсическое действие в яичках, главным образом, влияя на две специфические клеточные популяции, клетки Сертоли и клетки Лейдига. Было показано, что клетки Сертоли более чувствительны к токсическому действию кадмия, а основные структурные и функциональные изменения в них при воздействии металла возникают даже при дозах, которые не приводят к видимым повреждениям в семенниках. (Clough et al., 1990)

Мимикрия и интерференция с эссенциальными элементами. Интерференция кадмия с эссенциальными ионами включает модуляцию всасывания ионов, биодоступности, распределения в ткани и экскрецию; в литературе описана между ионами Cd/Zn и Cd/Se. (Chen et al., 1975, Brzóska et al., 2001)

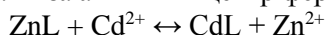
Мимикрия обусловлена сходством ионов кадмия и эссенциальных ионов и проявляется в конкурентном блокировании центров связывания этих ионов кадмием (Bridges et al., 2005). Были идентифицированы два разных механизма мимикрии: ионный и молекулярный. Ионная ми-

микрия – это способность «свободных» ионов кадмия имитировать ионы эссенциальных металлов, например, способность проникать в клетку посредством мембранных белковых носителей или каналов (Bridges et al., 2005); молекулярная мимикрия – это способность ионов кадмия вытеснять разные ионы из их положения в биологических молекулах. В результате этих механизмов последующие эффекты кадмия могут включать модуляцию концентрации ионов в клетке и структурную модификацию молекул-мишеней с последующим ингибированием их биологических действий. Явления мимикрии были подробно описаны между Cd и Zn, имеются сведения о мимикрии Cd и Mg, Ca, Cu и др (Bridges et al., 2005).

Некоторые молекулы, центры которых связаны с ионами металлов Mg^{2+} , Ca^{2+} , Zn^{2+} , $Cu^{2+/+}$, $Fe^{3+/2+}$, должны быть особенно чувствительны к присутствию Cd^{2+} , поскольку токсичный металл может конкурентно с ними связываться. В то время как доказательство *in vitro* замены исходного катиона на Cd^{2+} в биомолекулах было в значительной степени предоставлено, демонстрация таких случаев *in vivo* является недостаточной, за исключением металлотионеина. Одна из причин может заключаться в том, что низкоуровневое загрязнение Cd^{2+} приводит к формированию клеточных концентраций, намного меньших, чем концентрации эндогенных катионов, которые обычно насыщают свои сайты связывания. Весьма вероятно, что токсичность кадмия чаще всего опосредуется биологическими системами, усиливающими сигналы, вызванные присутствием Cd^{2+} (Moulis, 2010).

По своим химическим свойствам кадмий подобен цинку, однако в противоположность цинку, кадмий является мягкой кислотой Пирсона. В частности, в координационных соединениях с тиоцианатными ионами кадмий (подобно ртути) связывается с лигандом через атом серы ($Cd(SCN)_4^{2-}$), тогда как в подобных комплексах цинк связан с атомом азота, образуя такие соединения, как $(Zn(NCS)_4)^{2-}$ (Kuniyasu et al., 1987). Из-за подобного сходства кадмий может заменить цинк в активных центрах ферментов, приводящих к их дисфункции (Tinkov et al., 2017). В то же время соединения кадмия обладают более выраженными основными свойствами по сравнению с аналогичными соединениями цинка, являющимися амфотерными. Кроме того, было продемонстрировано, что токсичность кадмия уменьшается в присутствии цинка (Bernotiene et al., 2012), что

также указывает на конкуренцию между этими ионами за активный центр ферментов:



Сдвиг равновесия в системе зависит от констант устойчивости комплексов Cd и Zn. В случае $\beta(\text{ZnL}) < \beta(\text{CdL})$ происходит прямая реакция, и кадмий замещает цинк в его комплексах. Поэтому связывание с серу- и азотсодержащими функциональными группами, а также смещение основных элементов (цинка) из металлоферментов рассматриваются как первичные механизмы, обеспечивающие основу для токсичности кадмия (Tinkov et al., 2017b).

Нарушение гематотестикулярного барьера (ГТБ). ГТБ представляет собой уникальную структуру, которая отделяет семенной эпителий, предотвращая образование антител и аутоиммунный ответ, направленных против зародышевых клеток. В то же время он не является статической ультраструктурой и подвергается массивному ремоделированию во время сперматогенеза, чтобы обеспечить транзит сперматозоидов, тем временем поддерживая иммунологический барьер. Повреждение ГТБ связано с потерей зародышевых клеток и уменьшением общего количества сперматозоидов, вызывая бесплодие (Cheng et al., 2012).

Показано, что кадмий оказывает дозозависимое влияние на целостность ГТБ, а также ингибирует установление или индуцирует нарушение плотных контактов между клетками Сертоли *in vitro* посредством регуляции жесткого соединения интегральных мембранных белков. Было обнаружено, что специфические сигнальные медиаторы, такие как митоген-активируемая протеинкиназа p38 (МАРК), и молекулярные пути трансформирующего фактора роста $\beta 2$ и $\beta 3$, которые участвуют в производстве окклюдина и в создании ГТБ, участвуют в кадмий-индуцированной дестабилизации ГТБ (Siu et al., 2009).

ТЕСТИКУЛЯРНЫЙ ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* на животных показали, что индукция окислительного стресса является установленным механизмом токсичности кадмия в клетках Лейдига, сперматозитах и сперматозоидах. Кадмий индуцирует генерацию активных форм кислорода (АФК) и развитие окислительного стресса через косвенные механизмы. Первый механизм заключается в связывании кадмия с сульфгидриль-

ными группами белков и низкомолекулярных антиоксидантов (например, GSH), что определяет изменение их регуляторной активности (Stohs et al., 1995). Второй механизм состоит в интерференции с эссенциальными ионами, которые необходимы для функционирования антиоксидантных систем, что приводит к истощению системы глутатиона, по-видимому, из-за образования АФК со скоростью, превышающей способность регенерировать восстановленный глутатион (Valko et al., 2005). Оба механизма приводят к образованию АФК, таких как супероксид-анион, перекись водорода и гидроксильные радикалы. Таким образом, индуцированное кадмием увеличение продукции АФК приводит к избыточному окислению белков, липидов, ДНК и, в конечном счете, смерти клеток (Migliarini et al., 2005).

Ингибирующий эффект кадмия в отношении антиоксидантной системы в основном опосредуется вытеснением Zn и Cu из антиоксидантных ферментов путем молекулярной мимикрии, что приводит к конформационным изменениям и инактивации ферментов. Кроме того, повышенная концентрация свободной Cu в клетке, как металла с переменной валентностью, также индуцирует продукцию АФК (Yang et al., 2003). Другой механизм индуцированного кадмием окислительного стресса связан с интерференцией кадмия с селеном и последующей дисрегуляцией системы, включающей восстановленный глутатион, окисленную форму глутатиона, глутатионпероксидазу (GSH-Px) и глутатионредуктазу (GSH-Rx) (Yang et al., 2003).

ПОДАВЛЕНИЕ ОБЩЕГО ПУТИ КАТАБОЛИЗМА

В исследовании был идентифицирован кандидатный белок, дигидролипамиддегидрогеназа (ДЛД), который представляет собой фермент, расположенный в метаболическом каскаде окислительного декарбоксилирования пирувата. Кадмий-индуцированное фосфорилирование тирозина ДЛД снижает дегидрогеназную активность фермента, а вместе с тем содержание никотинамидадениндинуклеотида (NADH), аденозинтрифосфата (АТФ) и подвижность сперматозоидов. Интересно отметить, что, когда фосфорилирование тирозина ДЛД было заблокировано бис(триметилсилил)ацетамидом (BSA), одновременно уменьшалось снижение активности ДЛД, содержания NADH и АТФ, а также подвижности сперматозоидов.

Таким образом, кадмий-индуцированное фосфорилирование тирозина ДЛД ингибирует его активность и подавляет окислительное декарбокислирование пирувата и цикл трикарбоновых кислот (ЦТК), что приводит к энергодефициту. Это исследование продемонстрировало возможную роль нарушения энергообеспечения клетки в развитии токсического действия кадмия в органах репродуктивной системы (Li et al., 2016).

ВОЗДЕЙСТВИЕ КАДМИЯ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

Экспериментальные исследования *in vitro* и *in vivo* на животных и экспериментальные исследования *in vitro* в культурах клеток человека предполагают, что кадмий может оказывать токсический эффект на репродуктивную систему не только прямым повреждением органов и клеток мишени, но и косвенным нарушением гипоталамо-гипофизарно-гонадальной оси (Lafuente et al., 2013). Большое количество исследований подтвердили, что кадмий имитирует функцию стероидных гормонов; поэтому этот «металлогормон» рассматривается в качестве эндокринного дисраптора (endocrine disruptor), препятствующий нормальной работе эндокринной системе (Martin et al., 2002). Было показано, что кадмий может непосредственно связываться с эстрогеновыми и андрогеновыми рецепторами и может оказывать сильное эстроген- и андрогеноподобное действие как *in vitro*, так и *in vivo*. Андрогенный эффект кадмия опосредуется связыванием (с высоким сродством) с лигандсвязывающим доменом андрогенового рецептора и последующей активацией передачи каскада сигналов (Wu et al., 2014). Также было показано, что кадмий предотвращает связывание андрогенов с их рецепторами и имитирует действия андрогенов на рост клеток и экспрессию генов *in vitro* (Martin et al., 2002) и *in vivo* (Ciarrocca, et al., 2013).

Исследования *in vivo* у кастрированных крыс показали, что низкие дозы кадмия дозозависимо увеличивают вес предстательной железы и семенных пузырьков; этот эффект был заблокирован антиандрогеном, поддерживая гипотезу, что действия были обусловлены взаимодействием с андрогенным рецептором (Martin et al., 2002). Кроме того, у здоровых животных кадмий значительно увеличивал вес предстательной железы и семенных пузырьков, и этот результат не изменился после кастрации, подтвердив, что

кадмий индуцировал гипертрофию этих органов, активируя рецептор андрогена (Visser et al., 1978).

Как обсуждалось ранее, кадмий значительно влияет на эндокринную систему и вызывает гормональный дисбаланс, изменяя эффективные концентрации гонадотропинов (Lafuente et al., 2004) в экспериментальных моделях. Было также показано, что в семенниках мышей и крыс кадмий влияет на экспрессию ферментов стероидогенеза, таких как StAR, холестерол-С20-22-десмолазы, 17 α -гидроксилазы, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы и подавляет экспрессию рецептора лютеинизирующего гормона (Gunnarsson et al., 2007). Такое влияние кадмия на эндокринную систему обусловлено не только прямым воздействием на органы-мишени и клетки, но также снижением суточного выброса норадреналина с последующими изменениями секреции гонадотропин-рилизинг-гормона из гипоталамуса, ЛГ и субстанции Р в гипофизе, а также Т-циркулирующих концентраций у самцов крыс (Lafuente et al., 2004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследований с участием лабораторных животных, культур клеток, а также человека подтверждают токсическую роль Cd в отношении органов репродуктивной системы как при высоких, так и низких экспериментальных дозах.

Тем не менее эпидемиологические данные наблюдений у людей довольно противоречивы, из-за высокой гетерогенности исследований и сложностей выбора исследуемых популяций.

Понимание характера и механизмов данных взаимосвязей необходимо для разработки методов фармаконутрицевтической коррекции экологически-обусловленных нарушений репродуктивной функции.

ЛИТЕРАТУРА

Голубкина Н.А., Парфенова Е.О., Решетник Л.А. Потребление селена населением Иркутской области. Вопросы питания. 1998. № 4. С.24–26.

Колесникова Л.И., Курашова Н.А., Осадчук Л.В., Осадчук А.В., Долгих М.И., Дашиев Б.Г. Оценка показателей про- и антиоксидантного статуса в эякуляте мужчин репродуктивного возраста. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015, 159(6):697–700.

Осадчук Л.В., Попова А.В., Еркович А.А., Ворошилова Н.А., Осадчук А.В. Влияние курения и алкоголя на ре-

- продуктивные и метаболические показатели молодых мужчин Западной Сибири. Урология. 2017, 4:62–67.
- Скальная М.Г., Юрасов В.В., Демидов В.А. Роль макро и микроэлементов в репродуктивном здоровье мужчин. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012, 10(6):22–29.
- Abernethy D.R., DeStefano A.J., Cecil T.L., Zaidi K., Williams R.L., Panel U.M. Metal impurities in food and drugs. *Pharmaceutical research*. 2010, 27(5):750–755.
- Andreucci A., Mocevic E., Jönsson B.A., Giwercman A., Giwercman Y.L., Toft G., Bonde J.P. Cadmium may impair prostate function as measured by prostate specific antigen in semen: A cross-sectional study among European and Inuit men. *Reproductive Toxicology*. 2015, 53:33–38.
- ATSDR. Cadmium toxicity – Case Studies in Environmental Medicine. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA., 2008.
- Barhoumi S., Messaoudi I., Tmim D., Khaled S., Kerkeni A. Cadmium bioaccumulation in three benthic fish species, *Salaria basilisca*, *Zosterisessor ophiocephalus* and *Solea vulgaris* collected from the Gulf of Gabes in Tunisia. *Journal of Environmental Sciences*. 2009, 21(7):980–984.
- Bench G., Corzett M.H., Martinelli R., Balhorn R. Cadmium concentrations in the testes, sperm, and spermatids of mice subjected to long-term cadmium chloride exposure. *Cytometry Part A*. 1999, 35(1):30–36.
- Bernotiene R., Ivanoviene L., Sadauskiene I., Liekis A., Ivanov, L. Influence of cadmium ions on the antioxidant status and lipid peroxidation in mouse liver: protective effects of zinc and selenite ions. *Trace Elements & Electrolytes*. 2012, 29(2):137–142.
- Bridges C.C., Zalups R.K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005, 204(3):274–308.
- Brzóska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food and Chemical Toxicology*. 2001, 39(10):967–980.
- Castro-González M.I., Méndez-Armenta M. Heavy metals: Implications associated to fish consumption. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2008, 26(3):263–271.
- Chen R.W., Whanger P.D., Weswig P.H. Selenium-induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: a possible mechanism of protection against cadmium toxicity. *Bioinorganic chemistry*. 1975, 4(2):125–133.
- Cheng C.Y., Mruk D.D. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacological reviews*. 2012, 64(1):16–64.
- Chia S.E., Ong C.N., Lee S.T., Tsakok F.H. Blood concentrations of lead, cadmium, mercury, zinc, and copper and human semen parameters. *Archives of andrology*. 1992, 29(2):177–183.
- Chia S.E., Xu B., Ong C.N., Tsakok F.M., Lee S.T. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1994, 39(5):292–298.
- Ciarrocca M., Capozzella A., Tomei F., Tomei G., Caciari T. Exposure to cadmium in male urban and rural workers and effects on FSH, LH and testosterone. *Chemosphere*. 2013, 90(7), 2077–2084.
- Clough S.R., Welsh M.J., Payne A.H., Brown C.D., Brabec M.J. Primary rat Sertoli and interstitial cells exhibit a differential response to cadmium. *Cell biology and toxicology*. 1990, 6(1):63–79.
- de Angelis C., Galdiero M., Pivonello C., Salzano C., Gianfrilli D., Piscitelli P., Pivonello R. The Environment and Male Reproduction: The Effect of Cadmium Exposure on Reproductive System and Semen Quality and its Implication in Fertility. *Reproductive Toxicology*. 2017.
- El-Demerdash F.M., Yousef M.I., Kedwany F.S., Baghdadi H.H. Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and β -carotene. *Food and chemical toxicology*. 2004, 42(10):1563–1571.
- Emokpae M.A., Adobor C.A. Association of seminal plasma cadmium levels with semen quality in non-occupationally exposed infertile Nigerian males. *J Environ Occup Sci*. 2015, 4:40–43.
- Fouad A.A., Albuli W.H., Jresat I. Simvastatin treatment ameliorates injury of rat testes induced by cadmium toxicity. *Biological trace element research*. 2013, 153(1–3):269–278.
- Fowler B.A. Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: a review. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009, 238(3):294–300.
- Friberg L., Piscator M., Nordberg G.F., Kjellström T. Cadmium in the Environment. 2nd edition. 1974.
- Gorbunov A.V., Frontasyeva M.V., Kistanov A.A., Lyapunov S.M., Okina O.I., Ramadan A.B. Heavy and toxic metals in staple foodstuffs and agriproduct from contaminated soils. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. 2003, 38(2):181–192.
- Gunnarsson D., Nordberg G., Selstam G. Differential effects of cadmium on the gene expression of seven-transmembrane-spanning receptors and GAPDH in the rat testis. *Toxicology letters*. 2007, 168(1):51–57.
- Honda K. Contamination of heavy metals in marine mammals. *Biology of Marine Mammals*. Scientist Inc., Tokyo, Japan. 1990:242–253.
- International Agency for Research on Cancer. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 1993. 58.
- Jorhem L., Engman J., Sundström B., Thim A. M. Trace elements in crayfish: regional differences and changes induced by cooking. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 1994, 26(2):137–142.
- Kuniyasu Y., Suzuki Y., Taniguchi M., Ouchi A. The Syntheses and the X-Ray Crystal Structure of Tetramethy-

ammonium Tetrakis-and Tris (thiocyanato) cadmates (II),[(CH₃)₄N]₂[Cd(SCN)₄] and [(CH₃)₄N][Cd(SCN)₃]. Bulletin of the Chemical Society of Japan. 1987, 60(1):179–183.

Lafuente A. The hypothalamic–pituitary–gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. Food and chemical toxicology. 2013, 59:395–404.

Lafuente A., González-Carracedo A., Romero A., Cano P., Esquifino A.I. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels. Toxicology letters. 2004, 146(2):175–182.

Li X., Wang L., Li Y., Fu J., Zhen L., Yang Q., Zhang Y. Tyrosine phosphorylation of dihydrolipoamide dehydrogenase as a potential cadmium target and its inhibitory role in regulating mouse sperm motility. Toxicology. 2016, 357:52–64.

Martin M.B., Voeller H.J., Gelmann E.P., Lu J., Stoica E.G., Hebert E.J., Stoica A. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. Endocrinology. 2002, 143(1):263–275.

Migliarini B., Campisi A.M., Maradonna F., Truzzi C., Annibaldi A., Scarponi G., Carnevali O. Effects of cadmium exposure on testis apoptosis in the marine teleost *Gobius niger*. General and comparative endocrinology. 2005, 142(1):241–247.

Moulis J.M. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals. Biometals. 2010, 23(5):877–896.

Pizent A., Tariba B., Živković T. Reproductive toxicity of metals in men. Arhiv za higijenu rada i toksikologiju. 2012, 63(Supplement 1):35–45.

Rahman M.A., Hasegawa H. High levels of inorganic arsenic in rice in areas where arsenic-contaminated water is used for irrigation and cooking. Science of the Total Environment. 2011, 409(22):4645–4655.

Siu E.R., Mruk D.D., Porto C.S., Cheng C.Y. Cadmium-induced testicular injury. Toxicology and applied pharmacology. 2009, 238(3):240–249.

Siu E.R., Wong E.W., Mruk D.D., Sze K.L., Porto C.S., Cheng C.Y. An occludin-focal adhesion kinase protein complex at the blood-testis barrier: a study using the cadmium model. Endocrinology. 2009, 150(7):3336–3344.

Skalnaya M.G., Yurasov V.V., Tinkov A.A., Demidov V.A., Skalny A.V. Association between semen quality and level of 20 essential and toxic metals in ejaculate. Trace elements and Electrolytes. 2015, 32(3):126–132.

Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. Free radical biology and medicine. 1995, 18(2):321–336.

Storelli M.M., Storelli A., D'Addabbo R., Marano C., Bruno R., Marcotrigiano G.O. Trace elements in loggerhead turtles (*Caretta caretta*) from the eastern Mediterranean Sea: overview and evaluation. Environmental Pollution. 2005, 135(1):163–170.

Telišman S., Čolak B., Pizent A., Jurasović J., Cvitković P. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. Environmental research. 2007, 105(2):256–266.

Telisman S., Cvitković P., Jurasović J., Pizent A., Gavella M., Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. Environmental health perspectives. 2000, 108(1):45.

Thompson S. T. Preventable causes of male infertility. World journal of urology. 1993, 11(2):111–119.

Tinkov A. A., Filippini T., Ajsuvakova O. P., Aaseth J., Gluhcheva Y. G., Ivanova J. M., Nemereshina O. N., Björklund G., Skalnaya M.G., Gatiatulina E.R., Popova E.V., Nemereshina O.N., Vinceti M., Skalny A.V. The role of cadmium in obesity and diabetes. Science of The Total Environment. 2017b, 601:741–755.

Tinkov A.A., Olga P. Ajsuvakova O.P., Aaseth J., Gluhcheva Y.G., Ivanova J.M., Björklund G., Skalnaya M.G., Skalnaya O.A., Huang P.-T., Xue L., Skalny A.V. The mechanisms of cadmium toxic effects on vital activities. Journal of Environmental and Occupational Medicine, 2017 [In Press] [In Chinese].

Tuzen M., Sesli E., Soylak M. Trace element levels of mushroom species from East Black Sea region of Turkey. Food Control. 2007, 18(7):806–810.

Tuzen M., Silici S., Mendil D., Soylak M. Trace element levels in honeys from different regions of Turkey. Food chemistry. 2007, 103(2):325–330.

US Department of Health and Human Services. CERCLA priority list of hazardous substances. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/cercla/07list.html>. 2007.

Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. Current medicinal chemistry. 2005, 12(10):1161–1208.

Visser A.J., Deklerk J.N. The effect of dietary cadmium on prostate growth. Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons. 1978, 70:66–68.

Wang Y.X., Sun Y., Feng W., Wang P., Yang P., Li J., Yue J. Association of urinary metal levels with human semen quality: A cross-sectional study in China. Environment international. 2016, 91:51–59.

World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. 2000.

Wu R., Cui Y., Yuan X., Yuan H., Wang Y., He J., Peng S. SUMO-specific protease 1 modulates cadmium-augmented transcriptional activity of androgen receptor (AR) by reversing AR SUMOylation. Toxicology letters. 2014, 229(2), 405–413.

Yang J.M., Arnush M., Chen Q.Y., Wu X.D., Pang B., Jiang X.Z. Cadmium-induced damage to primary cultures of rat Leydig cells. Reproductive toxicology. 2003, 17(5):553–560.

Zeeman W., Du Plessis C. S. Cadmium Content of South African Table Wines. *South African Journal of Enology and Viticulture*. 2017, 1(2):123–124.

Zhao L.L., Ru Y.F., Liu M., Tang J.N., Zheng J.F., Wu B., Shi H.J. Reproductive effects of cadmium on sperm function and early embryonic development in vitro. *PLoS one*. 2017, 12(11):e0186727.

CADMIUM AND REPRODUCTIVE HEALTH OF MEN

I.V. Zhegalova^{1,2}, Z.V. Chumakova¹, V.V. Yurasov²

¹ The Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

² Peoples' Friendship University of Russia (RUSN University), 6 Mikluho-Maklaya Street, Moscow, 117198, Russian Federation

ABSTRACT. This article provides a brief overview of the existing data on the effects of cadmium on male reproductive function. The results of experimental studies using laboratory animals and cells presented in the review support the toxic role of cadmium at both high and low doses with respect to the reproductive organs. The interdependence between the exposure of cadmium and the alteration of reproductive function is also observed in humans. It is established that the intake of cadmium can significantly reduce sperm motility, fertilization rate, sperm volume and increase the proportion of defective and immature spermatozoa, depending on the concentration and duration of toxicant exposure. The sources of cadmium contamination as well as the ways of affecting the organism are described. It is assumed that the main mechanisms underlying the toxic effect of cadmium in the reproductive system include structural damage of the vasculature of the testicle and the hematotesticular barrier, inflammation and oxidative stress. Cd-induced endocrine disruption is the result of a strong estrogen-like and androgen-like action of Cd. Understanding the nature and mechanisms of these interrelations is necessary for the development of pharmacological correction and nutrient methods for environmentally-caused reproductive disorders.

KEYWORDS: cadmium, fertility, ejaculate, motility, vitality, sperm quality.

REFERENCES

- Golubkina N.A., Parfenova H.O., Reshetnik L.A. Selenium consumption by population of the Irkutsk region. *Voprosy Pitaniya*. 1998, 4:24–26 (in Russ.).
- Kolesnikova L.I., Kurashova N.A., Osadchuk L.V., Osadchuk A.V., Dolgih M.I., Dashiev B.G. Evaluation of pro- and antioxidant status in the ejaculate of men of reproductive age. *Bulleten' jeksperimental'noj biologii i mediciny*. 2015, 159(6):697–700 (in Russ.).
- Osadchuk LV, Popova AV, Erkovich AA, Voroshilova NA, Osadchuk AV. Effect of smoking and alcohol on reproductive and metabolic rates of young men in Western Siberia. *Urologija*. 2017, 4:62–67 (in Russ.).
- Skalnaya MG, Yurasov VV, Demidov VA. The role of macro and microelements in the reproductive health of men]. *Voprosy biologicheskoy, medicinskoj i farmacevticheskoy himii*. 2012, 10(6):22–29 (in Russ.).
- Abernethy D.R., DeStefano A.J., Cecil T.L., Zaidi K., Williams R.L., Panel U.M. Metal impurities in food and drugs. *Pharmaceutical research*. 2010, 27(5):750–755.
- Andreucci A., Mocevic E., Jönsson B.A., Giwercman A., Giwercman Y.L., Toft G., Bonde J.P. Cadmium may impair prostate function as measured by prostate specific antigen in semen: A cross-sectional study among European and Inuit men. *Reproductive Toxicology*. 2015, 53:33–38.
- ATSDR. Cadmium toxicity – Case Studies in Environmental Medicine. Agency for Toxic Substances and Disease Registry, U.S. Department of Health and Human Services, Atlanta, GA., 2008.
- Barhoumi S., Messaoudi I., Tmim D., Khaled S., Kerkeni A. Cadmium bioaccumulation in three benthic fish species, *Salarias basilisca*, *Zosterisessor ophiocephalus* and *Solea vulgaris* collected from the Gulf of Gabes in Tunisia. *Journal of Environmental Sciences*. 2009, 21(7):980–984.
- Bench G., Corzett M.H., Martinelli R., Balhorn R. Cadmium concentrations in the testes, sperm, and spermatids of mice subjected to long-term cadmium chloride exposure. *Cytometry Part A*. 1999, 35(1):30–36.
- Bernotiene R., Ivanoviene L., Sadauskiene I., Liekis A., Ivanov, L. Influence of cadmium ions on the antioxidant status and lipid peroxidation in mouse liver: protective effects of zinc and selenite ions. *Trace Elements & Electrolytes*. 2012, 29(2): 137–142.
- Bridges C.C., Zalups R.K. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicology and applied pharmacology*. 2005, 204(3):274–308.
- Brzówska M.M., Moniuszko-Jakoniuk J. Interactions between cadmium and zinc in the organism. *Food and Chemical Toxicology*. 2001, 39(10):967–980.
- Castro-González M.I., Méndez-Armenta M. Heavy metals: Implications associated to fish consumption. *Environmental toxicology and pharmacology*. 2008, 26(3):263–271.

- Chen R.W., Whanger P.D., Weswig P.H. Selenium-induced redistribution of cadmium binding to tissue proteins: a possible mechanism of protection against cadmium toxicity. *Bioinorganic chemistry*. 1975, 4(2):125–133.
- Cheng C.Y., Mruk D.D. The blood-testis barrier and its implications for male contraception. *Pharmacological reviews*. 2012, 64(1):16–64.
- Chia S.E., Ong C.N., Lee S.T., Tsakok F.H. Blood concentrations of lead, cadmium, mercury, zinc, and copper and human semen parameters. *Archives of andrology*. 1992, 29(2):177–183.
- Chia S.E., Xu B., Ong C.N., Tsakok F.M., Lee S.T. Effect of cadmium and cigarette smoking on human semen quality. *International journal of fertility and menopausal studies*. 1994, 39(5):292–298.
- Ciarrocca M., Capozzella A., Tomei F., Tomei G., Caciari T. Exposure to cadmium in male urban and rural workers and effects on FSH, LH and testosterone. *Chemosphere*. 2013, 90(7), 2077–2084.
- Clough S.R., Welsh M.J., Payne A.H., Brown C.D., Brabec M.J. Primary rat Sertoli and interstitial cells exhibit a differential response to cadmium. *Cell biology and toxicology*. 1990, 6(1):63–79.
- de Angelis C., Galdiero M., Pivonello C., Salzano C., Gianfrilli D., Piscitelli P., Pivonello R. The Environment and Male Reproduction: The Effect of Cadmium Exposure on Reproductive System and Semen Quality and its Implication in Fertility. *Reproductive Toxicology*. 2017.
- El-Demerdash F.M., Yousef M.I., Kedwany F.S., Baghdadi H.H. Cadmium-induced changes in lipid peroxidation, blood hematology, biochemical parameters and semen quality of male rats: protective role of vitamin E and β -carotene. *Food and chemical toxicology*. 2004, 42(10):1563–1571.
- Emokpae M.A., Adobor C.A. Association of seminal plasma cadmium levels with semen quality in non-occupationally exposed infertile Nigerian males. *J Environ Occup Sci*. 2015, 4:40–43.
- Fouad A.A., Albuali W.H., Jresat I. Simvastatin treatment ameliorates injury of rat testes induced by cadmium toxicity. *Biological trace element research*. 2013, 153(1–3):269–278.
- Fowler B.A. Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: a review. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009, 238(3):294–300.
- Friberg L., Piscator M., Nordberg G.F., Kjellström T. *Cadmium in the Environment*. 2nd edition. 1974.
- Gorbunov A.V., Frontasyeva M.V., Kistanov A.A., Lyapunov S.M., Okina O.I., Ramadan A.B. Heavy and toxic metals in staple foodstuffs and agriproduct from contaminated soils. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. 2003, 38(2):181–192.
- Gunnarsson D., Nordberg G., Selstam G. Differential effects of cadmium on the gene expression of seven-transmembrane-spanning receptors and GAPDH in the rat testis. *Toxicology letters*. 2007, 168(1):51–57.
- Honda K. Contamination of heavy metals in marine mammals. *Biology of Marine Mammals*. Scientist Inc., Tokyo, Japan. 1990:242–253.
- International Agency for Research on Cancer. Beryllium, cadmium, mercury, and exposures in the glass manufacturing industry. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer. 1993. 58.
- Jorhem L., Engman J., Sundström B., Thim A. M. Trace elements in crayfish: regional differences and changes induced by cooking. *Archives of Environmental Contamination and Toxicology*. 1994, 26(2):137–142.
- Kuniyasu Y., Suzuki Y., Taniguchi M., Ouchi A. The Syntheses and the X-Ray Crystal Structure of Tetramethylammonium Tetrakis- and Tris (thiocyanato) cadmates (II), [(CH₃)₄N]₂[Cd(SCN)₄] and [(CH₃)₄N][Cd(SCN)₃]. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*. 1987, 60(1):179–183.
- Lafuente A. The hypothalamic–pituitary–gonadal axis is target of cadmium toxicity. An update of recent studies and potential therapeutic approaches. *Food and chemical toxicology*. 2013, 59:395–404.
- Lafuente A., González-Carracedo A., Romero A., Cano P., Esquifino A.I. Cadmium exposure differentially modifies the circadian patterns of norepinephrine at the median eminence and plasma LH, FSH and testosterone levels. *Toxicology letters*. 2004, 146(2):175–182.
- Li X., Wang L., Li Y., Fu J., Zhen L., Yang Q., Zhang Y. Tyrosine phosphorylation of dihydrolipoamide dehydrogenase as a potential cadmium target and its inhibitory role in regulating mouse sperm motility. *Toxicology*. 2016, 357:52–64.
- Martin M.B., Voeller H.J., Gelmann E.P., Lu J., Stoica E.G., Hebert E.J., Stoica A. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. *Endocrinology*. 2002, 143(1):263–275.
- Migliarini B., Campisi A.M., Maradonna F., Truzzi C., Annibaldi A., Scarponi G., Carnevali O. Effects of cadmium exposure on testis apoptosis in the marine teleost *Gobius niger*. *General and comparative endocrinology*. 2005, 142(1):241–247.
- Moulis J.M. Cellular mechanisms of cadmium toxicity related to the homeostasis of essential metals. *Biomaterials*. 2010, 23(5):877–896.
- Pizent A., Tariba B., Živković T. Reproductive toxicity of metals in men. *Arhiv za higijenu rada i toksikologiju*. 2012, 63(Supplement 1):35–45.
- Rahman M.A., Hasegawa H. High levels of inorganic arsenic in rice in areas where arsenic-contaminated water is used for irrigation and cooking. *Science of the Total Environment*. 2011, 409(22):4645–4655.

- Siu E.R., Mruk D.D., Porto C.S., Cheng C.Y. Cadmium-induced testicular injury. *Toxicology and applied pharmacology*. 2009, 238(3):240-249.
- Siu E.R., Wong E.W., Mruk D.D., Sze K.L., Porto C.S., Cheng C.Y. An occludin-focal adhesion kinase protein complex at the blood-testis barrier: a study using the cadmium model. *Endocrinology*. 2009, 150(7):3336-3344.
- Skalnaya M.G., Yurasov V.V., Tinkov A.A., Demidov V.A., Skalny A.V. Association between semen quality and level of 20 essential and toxic metals in ejaculate. *Trace elements and Electrolytes*. 2015, 32(3):126-132.
- Stohs S.J., Bagchi D. Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free radical biology and medicine*. 1995, 18(2):321-336.
- Storelli M.M., Storelli A., D'Addabbo R., Marano C., Bruno R., Marcotrigiano G.O. Trace elements in loggerhead turtles (*Caretta caretta*) from the eastern Mediterranean Sea: overview and evaluation. *Environmental Pollution*. 2005, 135(1):163-170.
- Telišman S., Čolak B., Pizent A., Jurasović J., Cvitković P. Reproductive toxicity of low-level lead exposure in men. *Environmental research*. 2007, 105(2):256-266.
- Telišman S., Cvitković P., Jurasović J., Pizent A., Gavella M., Rocić B. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. *Environmental health perspectives*. 2000, 108(1):45.
- Thompson S. T. Preventable causes of male infertility. *World journal of urology*. 1993, 11(2):111-119.
- Tinkov A. A., Filippini T., Ajsuvakova O. P., Aaseth J., Gluhcheva Y. G., Ivanova J. M., Nemereshina O. N., Bjørklund G., Skalnaya M.G., Gatiatulina E.R., Popova E.V., Nemereshina O.N., Vinceti M., Skalny A.V. The role of cadmium in obesity and diabetes. *Science of The Total Environment*. 2017b, 601:741-755.
- Tinkov A.A., Olga P. Ajsuvakova O.P., Aaseth J., Gluhcheva Y.G., Ivanova J.M., Bjørklund G., Skalnaya M.G., Skalnaya O.A., Huang P.-T., Xue L., Skalny A.V. The mechanisms of cadmium toxic effects on vital activities. *Journal of Environmental and Occupational Medicine*, 2017 [In Press] [In Chinese].
- Tuzen M., Sesli E., Soylak M. Trace element levels of mushroom species from East Black Sea region of Turkey. *Food Control*. 2007, 18(7):806-810.
- Tuzen M., Silici S., Mendil D., Soylak M. Trace element levels in honeys from different regions of Turkey. *Food chemistry*. 2007, 103(2):325-330.
- US Department of Health and Human Services. CERCLA priority list of hazardous substances. Atlanta, GA: Agency for Toxic Substances and Disease Registry, US Department of Health and Human Services. <http://www.atsdr.cdc.gov/cercla/07list.html>. 2007.
- Valko M., Morris H., Cronin M.T.D. Metals, toxicity and oxidative stress. *Current medicinal chemistry*. 2005, 12(10):1161-1208.
- Visser A.J., Deklerk J.N. The effect of dietary cadmium on prostate growth. *Transactions of the American Association of Genito-Urinary Surgeons*. 1978, 70:66-68.
- Wang Y.X., Sun Y., Feng W., Wang P., Yang P., Li J., Yue J. Association of urinary metal levels with human semen quality: A cross-sectional study in China. *Environment international*. 2016, 91:51-59.
- World Health Organization. Air quality guidelines for Europe. 2000.
- Wu R., Cui Y., Yuan X., Yuan H., Wang Y., He J., Peng S. SUMO-specific protease 1 modulates cadmium-augmented transcriptional activity of androgen receptor (AR) by reversing AR SUMOylation. *Toxicology letters*. 2014, 229(2), 405-413.
- Yang J.M., Arnush M., Chen Q.Y., Wu X.D., Pang B., Jiang X.Z. Cadmium-induced damage to primary cultures of rat Leydig cells. *Reproductive toxicology*. 2003, 17(5):553-560.
- Zeeman W., Du Plessis C. S. Cadmium Content of South African Table Wines. *South African Journal of Enology and Viticulture*. 2017, 1(2):123-124.
- Zhao L.L., Ru Y.F., Liu M., Tang J.N., Zheng J.F., Wu B., Shi H.J. Reproductive effects of cadmium on sperm function and early embryonic development in vitro. *PloS one*. 2017, 12(11):e0186727.