



УДК 546.48:577.12:611.018.51

КАДМІЙ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ І ТВАРИН. III. ВПЛИВ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ

Г. Л. Антоняк¹, Н. О. Бабич², Л. П. Білецька², Н. Є. Панас³

¹Львівський національний університет імені Івана Франка
вул. Дорошенка, 41, Львів 79000, Україна
e-mail: halyna_antonyak@yahoo.com

²Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
вул. Пекарська, 69, Львів 79010, Україна

³Львівський національний аграрний університет
вул. В. Великого, 1, Львівська обл., м. Дубляни 80381, Україна

У статті представлено аналітичний огляд результатів сучасних досліджень впливу Кадмію на репродуктивну систему в організмі людини і тварин. Проаналізовано особливості впливу елемента на функціональну активність статевих залоз та інших органів системи відтворення, процеси гаметогенезу і гормоногенезу. Розглянуто дію Кадмію як деструктора ендокринної системи, котрий впливає на експресію генів, та канцерогенного чинника.

Ключові слова: Кадмій, токсичність, репродукція, гаметогенез, гормоногенез, ендокринна система, канцерогенез.

ВСТУП

Кадмій – це важкий метал, який унаслідок інтенсивного промислового використання та нагромадження у складі виробничих і побутових відходів належить до найбільш розповсюджених політантів навколишнього середовища [28, 37]. За надходження в організм людини і тварин з продуктами харчування, водою й атмосферним повітрям цей елемент нагромаджується в клітинах тканин і органів [1, 7, 16]. Кадмій характеризується тривалим періодом виведення з організму (понад 20 років) та кумулятивними токсичними і канцерогенними ефектами у клітинах [7, 25, 37]. Особливості впливу Кадмію на видільну, дихальну, опорно-рухову, імунну, кровотворну системи охарактеризовані раніше [2]. Метою цієї роботи було проаналізувати сучасні дані щодо впливу Кадмію на репродуктивну систему, в органах якої (сім'яники, яєчники, плацента та ін.) катіони Cd^{2+} інтенсивно акумулюються [53, 59, 69].

Вплив Cd^{2+} на репродуктивну функцію жіночого організму

Вплив Cd^{2+} на ембріон і плаценту. У низці наукових робіт простежено зв'язок між рівнем забруднення довкілля Кадмієм і гормональними розладами в організмі

людини, безпліддям, порушеннями в перебігу вагітності та розвитку ембріона [7, 48, 73]. Так, у жінок, які під час вагітності проживають у забруднених Кадмієм районах або курять тютюн, виявлено збільшення частоти самовільних викиднів і передчасних пологів, зменшення маси новонароджених [54, 75]. Подібні ефекти виявляють і за експериментальних умов. Зокрема, введення Кадмію лабораторним тваринам зумовлює зменшення маси і кількості потомства, збільшення частоти мертвонароджених ембріонів, резорбції ембріобласта і прояву патологічних змін після імплантації зародка [21, 48]. Як свідчать результати досліджень *in vitro*, такі ефекти зумовлюються порушеннями розвитку ембріона перед імплантацією, особливо на стадії бластоцисти, пригніченням процесу імплантації зародка під впливом Cd^{2+} [21]. Показано, що, безпосередньо діючи на трофобласт, Кадмій спричиняє морфологічні й метаболічні зміни в клітинах (агрегація ядерного хроматину, везикуляція лізосом, кальцифікація мітохондрій) і їхнє руйнування [39, 41, 48]. Впливаючи на плід у період органогенезу, Кадмій спричиняє дефекти розвитку нервової трубки, зачатків кінцівок і черепно-лицевої ділянки [17, 20].

Однак за фізіологічних умов децидуальна оболонка, плацента, вісцеральний шар епітелію жовткового мішка захищають зародок від надходження Cd^{2+} з організму матері. Це забезпечується високим вмістом металозв'язувальних білків металотіонінів (МТ) у клітинах провізорних органів [17, 44]. Тому шкідливий вплив Cd^{2+} на організм ембріона після імплантації зумовлений, головним чином, пошкодженням позазародкових оболонок [20]. Плацента, яка майже непроникна для Cd^{2+} унаслідок здатності до синтезу чотирьох ізоформ МТ (I–IV), інтенсивно акумулює метал, водночас зазнаючи його токсичної дії [44, 48]. Як свідчать результати досліджень, це другий (після печінки) орган за рівнем акумуляції Cd^{2+} [59]. Показано, що вміст Cd^{2+} у плаценті жінок зростає вдвічі за умов куріння тютюну, а у гризунів цей показник збільшується навіть за короткотривалого вдихання тютюнового диму [69, 74]. Підвищення вмісту Cd^{2+} у клітинах плаценти супроводжується апоптичними й некротичними змінами та зменшенням маси органа [13, 48].

Накопичуючись у плаценті, Cd^{2+} пригнічує синтез стероїдних і поліпептидних гормонів, впливаючи на процеси фетоплацентарної взаємодії [69]. Зокрема, під впливом Cd^{2+} у вагітних жінок і самок тварин знижується секреція хоріального гонадотропіну, зменшується експресія генів плацентарних лактогенів [48]. У низці досліджень встановлено вплив Cd^{2+} на синтез прогестерону в плаценті та інших органах людини і тварин, однак характер дії Cd^{2+} щодо цього процесу залежить від тривалості надходження в організм, дози і типу стероїдогенних клітин [32]. Так, збільшення вмісту Cd^{2+} у плаценті жінок, які курять, супроводжується зниженням на 50% концентрації прогестерону [60]. Подібні ефекти виявлено у тварин після введення Cd^{2+} у дозах 3–5 мг/кг [59]. За умов *in vitro* Cd^{2+} інгібує синтез прогестерону в клітинах трофобласта людини [39, 41], а також гранульозних клітинах яєчника жінок і самок щура [58]. В інших експериментах, навпаки, встановлено стимуляцію синтезу прогестерону під впливом Cd^{2+} . Зокрема, введення Cd^{2+} самкам щура під час еструсу та дієструсу зумовлює збільшення рівня гормону в сироватці крові [58]. У роботах М.С. Henson, А.Д. Smida та інших авторів [32, 68] показано, що інтенсивність синтезу прогестерону в яєчнику тварин і культивованих клітинах зростає під впливом низьких доз, але пригнічується зі збільшенням концентрації Кадмію.

Вважають, що в особливостях прояву ефектів Кадмію важливу роль відіграє неоднозначний вплив на процес перетворення холестеролу в прегненолон (попередник прогестерону) за участю цитохрому P450, який каталізує розщеплення бічного ланцюга молекули (P450ssc) [41]. У культивованих клітинах плаценти зумовлене Cd^{2+} пригнічення синтезу прогестерону відбувається співрозмірно зі зменшенням активності P450ssc [32, 41]. З використанням гранульозних клітин яєчника свині встановлено, що за низьких концентрацій (0,6–3,0 мкМ) Cd^{2+} дозозалежно активує промотор гена P450ssc, а за концентрації 5 мкМ – **пригнічує, водночас зумовлюючи зниження рівня прогестерону, зменшення кількості клітин і розвиток морфологічних змін у їхній структурі** [68].

Естрогенна дія Cd^{2+} . Результати багатьох досліджень свідчать про те, що Cd^{2+} може впливати на статеву систему та спричиняти ендокринні розлади внаслідок імітації або гальмування дії ендогенних статевих гормонів, особливо естрогенів [4, 38]. У зв'язку з цим його вважають потужним металоестрогеном і зараховують до деструкторів ендокринної системи [32, 36, 71].

Уперше естрогенну дію цього елемента виявлено в роботі P. Garcia-Morales та співавторів [26], у якій із використанням клітин MCF-7 пухлини молочної залози встановлено, що за наявності в середовищі (1 мкмоль) Cd^{2+} наслідуює дію естрадіолу, зменшуючи, подібно до цього гормону, вміст мРНК рецептора естрогенів (ER) і рівень транскрипції гена ER. Крім того, під впливом Cd^{2+} зростає інтенсивність транскрипції генів рецептора прогестерону, а також білка pS2 (активація якого є ранньою відповіддю на вплив естрогенів). Цинк, аналог Кадмію за хімічними властивостями, не проявляє естрогенної дії, що свідчить про специфічний вплив Cd^{2+} на процес транскрипції [26]. Відтак установлено, що катіони Cd^{2+} активують рецептор естрогенів α -типу (ER- α) через асоціацію з гормонзв'язувальним доменом, з яким вони взаємодіють з високою спорідненістю, блокуючи рецепцію естрадіолу [51].

Результати експериментів, проведених на щурах, свідчать, що Кадмій спричиняє деякі ефекти, характерні для дії естрогенів (ранній початок статевого дозрівання, збільшення маси матки, гіперплазія і гіпертрофія внутрішнього шару ендометрію, прискорення розвитку молочної залози та ін.). У молочної залози під впливом Cd^{2+} відбуваються морфологічні зміни, активується синтез казеїну, кислих сироваткових білків, рецептора прогестерону та білка комплементу C3. Водночас катіони Cd^{2+} індукують експресію генів (зокрема, рецептора прогестерону і білка C3) у клітинах яєчника та матки тварин [38], стимулюють опосередковану ER- α проліферацію клітин пухлинних ліній молочної залози [12, 52].

У дослідженні, проведеному за участю N. Höfer зі співавторами [33], показано, що естрогенна дія Кадмію істотно залежить від застосованої в експерименті дози та способу введення в організм. Наприклад, рівень мРНК білка комплементу C3 у клітинах матки значно збільшується за умов ін'єкції Cd^{2+} в дозі 2 мг/кг або за умов тривалого перорального введення (0,4–9 мг/кг з питною водою, впродовж 4 тижнів), але зменшується за умов ін'єкції в малих дозах (0,05–50 мкг/кг). Водночас за одноразового введення Cd^{2+} у різних концентраціях у тварин дозозалежно збільшується маса матки і товщина епітелію органа, а за умов тривалого перорального введення зазначені ефекти не виявляються.

Нещодавно встановлено, що Cd^{2+} проявляє естрогенну активність і в клітинах тонкої кишки, в яких синтезується рецептор естрогенів β -типу (ER- β) [34]. Показано, що в цих клітинах зменшується вміст МРНК білка pS2 і в оваріектомізованих тварин, яким вводили естрадіол, і у тварин, які піддавали одноразовому (у формі ін'єкції) або тривалому пероральному введенню CdCl_2 . Водночас у зазначених клітинах знижується вміст ER- β і МРНК рецептора. На відміну від ефектів у молочній залозі, матці та яєчнику, в тонкій кишці Cd^{2+} , подібно до естрогену, зменшує інтенсивність проліферації клітин [34].

Варто зазначити, що J. Slivkova зі співавторами [67] не виявили естрогенної активності Cd^{2+} за умов *in vitro*. Однак результати більшості досліджень свідчать, що Кадмій діє подібно до естрогенів у клітинах різних органів (молочна залоза, матка, яєчник, тонка кишка), і такий ефект не притаманний іншим важким металам. Вважають, що вплив Cd^{2+} на експресію генів опосередкований конкурентним зв'язуванням з рецепторами ER- α , ER- β і не залежить від естрогенів [4, 34, 38].

Вплив кадмію на чоловічу статеву систему

Токсичність Cd^{2+} щодо клітин чоловічих статевих залоз. Результати багатьох досліджень свідчать про значну сприйнятливість чоловічих статевих залоз до дії Cd^{2+} . Його токсичність щодо сім'яників встановлена ще в 1960-х роках на представниках різних видів хребетних (ссавці, птахи, риби) [15, 29]. Показано, що в межах 24–48 год після одноразової ін'єкції CdCl_2 (30 мкмоль/кг) у щурів відбувається некроз сім'яників і сім'явивідних каналців, причому ці ефекти не супроводжуються морфологічними змінами в інших органах (печінка, нирки) [29]. Згодом ураження репродуктивних органів із розвитком дегенеративних змін, набряку, запалення, геморагічного некрозу встановлено у тварин за умов перорального введення металу в різних дозах [7]. Пошкодження Cd^{2+} статевих залоз самців спричиняє незворотну неплідність [29]. Так, через 28 тижнів введення Cd^{2+} з питною водою (10 мг/л) у самців щура виявляли патологічні зміни в сім'яниках, а через 52 тижні майже 40% тварин втрачали здатність до розмноження [64].

Відомо, що катіони Cd^{2+} акумулюються в органах чоловічої статеві системи, порушуючи гематотестикулярний бар'єр [23, 80, 84]. У самців гризунів Cd^{2+} більшою мірою нагромаджується в сім'яниках, ніж в інших відділах репродуктивного тракту [18], у чоловіків він акумулюється в клітинах епідидимісу та сім'яних везикулах, де вміст Cd^{2+} збільшується з віком і позитивно корелює з цим показником у клітинах нирки й печінки [57].

Показано, що в клітинах статевих залоз Cd^{2+} спричиняє розвиток оксидативного стресу [5, 54], впливає на експресію деяких генів [84]. Після одноразової ін'єкції CdCl_2 (5 мкмоль/кг) у сім'яниках мишей зростає рівень експресії генів *C-myc* і *Egr1*, пригнічується експресія генів білків клітинного циклу, проапоптичних генів, зокрема *Casp3*, і генів білків, що беруть участь у репарації ДНК. Такі зміни можуть сприяти індукованому Cd^{2+} канцерогенезу [84].

Порушення процесів сперматогенезу під впливом Cd^{2+} . Упродовж останніх років у наукових джерелах з'являється дедалі більше даних на доказ того, що забруднення навколишнього середовища Кадмієм може бути однією з причин

чоловічої неплідності [10, 36, 62, 79]. Вважають, що у зв'язку з високою чутливістю органів репродуктивної системи до цього елемента надходження Cd^{2+} у низьких дозах може погіршувати якість статевих клітин і відтворювальну функцію організму [72]. Результати корелятивного аналізу між різними показниками інтенсивності гаметогенезу та вмістом Cd^{2+} у плазмі крові й сім'яній плазмі чоловіків свідчать, що збільшення його вмісту в зазначених рідинах супроводжується зниженням кількості й рухливості сперматозоїдів та іншими змінами їхніх функціональних характеристик [72, 81]. Водночас вміст Cd^{2+} у крові позитивно корелює з рівнем аномалій у морфологічній будові статевих клітин [67, 72] і негативно – з розміром сім'яників [40]. Підвищений вміст Cd^{2+} виявлено у крові та сім'яній плазмі безплідних чоловіків [10, 43]. У сім'яниках експериментальних тварин Cd^{2+} впливає на всі популяції стовбурових клітин гаметогенезу, зумовлюючи зменшення кількості сперматогоніїв і сперматокитів, порушення сперміації [5, 84]. У дослідженнях *in vitro* показано, що за концентрацій 2–20 мкМ в середовищі цей елемент пошкоджує фізіологічні функції статевих клітин і зменшує їхню життєздатність [49]. Усі ці дані свідчать про порушення процесів сперматогенезу під впливом катіонів металу.

Вплив Cd^{2+} на синтез статевих гормонів. Вплив Cd^{2+} на діяльність репродуктивних органів і процеси гаметогенезу пов'язаний зі змінами у процесах синтезу статевих гормонів. Результати досліджень, проведених на гризунах, свідчать, що за різних експериментальних умов введення в організм Cd^{2+} пригнічує процес стероїдогенезу в клітинах сім'яників, зменшуючи в них активність 3β - і 17β -гідроксистероїддегідрогеназ (3β -HSD, 17β -HSD) [63] і вміст стероїдогенного гострофазного регуляторного білка (StAR, steroidogenic acute regulatory protein) [31] та знижуючи концентрацію тестостерону в плазмі крові [5, 31, 63]. Дозозалежне пригнічення Cd^{2+} синтезу тестостерону виявлено в клітинах Лейдіга за умов *in vitro* [45]. Однак під час обстежень працівників промислових підприємств, а також чоловіків, що не підлягають впливові Кадмію у процесі професійної діяльності, встановлено позитивну кореляцію вмісту Cd^{2+} у плазмі крові з концентрацією тестостерону [40, 72, 82] і деяких інших гормонів-регуляторів статевої функції [40].

Кадмій може змінювати інтенсивність синтезу статевих гормонів у людини і тварин, не лише безпосередньо діючи на статеві залози, але й впливаючи на цей процес через гіпоталамо-гіпофізарно-гонаду регуляторну вісь [46]. Встановлено, що за умов введення гризунам цей елемент здатний нагромаджуватись і в гіпоталамусі, і в гіпофізі [47], пригнічуючи синтез низки гормонів, у тому числі регуляторів стероїдогенезу – фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютропіну (ЛГ) і пролактину [46, 47, 63]. У сім'яниках щура Cd^{2+} спричиняє зменшення вмісту мРНК рецептора ЛГ [30].

Зв'язування Cd^{2+} з рецепторами андрогенів. У низці досліджень показано, що катіони Cd^{2+} можуть зв'язуватися з рецепторами андрогенів (AR), імітуючи вплив цих гормонів на експресію андрогензалежних генів [50, 71, 83]. З використанням клітин LNCaP (гормонзалежна клітинна лінія пухлини передміхурової залози) встановлено, що Cd^{2+} , як і під час взаємодії з рецептором естрогенів, зв'язується із AR з високою спорідненістю, блокуючи процес рецепції андрогенів у цих клітинах. Водночас під впливом Cd^{2+} збільшується інтенсивність проліферації клітин, зменшується вміст мРНК рецептора андрогенів і зростає експресія генів специфіч-

них для клітин простати білків, що регулюються андрогенами, у тому числі транскрипційного фактора NKX 3.1 [50]. В орхієктомізованих тварин одноразове введення Cd^{2+} в низькій дозі (20 мкг/кг) зумовлює збільшення у 2–3 рази маси передміхурової залози та сім'яних пухирців і у 27 разів – експресію гена білка пробазину, що регулюється андрогенами [50, 83]. Зазначені зміни пригнічуються під впливом антиандрогенів, що свідчить про роль AR-опосередкованого механізму в метаболічних ефектах Кадмію.

Канцерогенні ефекти Cd^{2+} у клітинах репродуктивної системи

Зв'язок між надходженням в організм Cd^{2+} і канцерогенезом уперше виявлено в 1960-х роках під час аналізу підвищеного ризику захворювань на ракові пухлини у працівників заводу з виробництва нікель-кадмієвих батарей [42]. Згодом на основі експериментальних та епідеміологічних досліджень цей метал визначено як канцероген людини і тварин [35, 76]. Із впливом Cd^{2+} пов'язують розвиток низки онкологічних захворювань, у тому числі органів репродуктивної системи [3, 9, 14, 70]. Зокрема, результати досліджень, здійснених наприкінці ХХ століття, свідчать про зв'язок між розвитком ракових пухлин простати і вмістом Кадмію в довікллі, питній воді, продуктах харчування [22, 27, 78]. У недавніх дослідженнях встановлено, що збільшення вмісту Cd^{2+} у крові та сечі супроводжується зростанням ризику розвитку пухлин простати й інших органів [14].

У низці робіт показано зв'язок між рівнем накопичення Кадмію в передміхуровій залозі та прогресією канцерогенного процесу. Так, концентрація Кадмію в клітинах злоякісної пухлини залози у 10–25 разів вища, ніж у нормальній тканині [24, 56]. Значне підвищення вмісту Cd^{2+} у клітинах простати і збільшення ризику ракових пухлин цього органа встановлено і в разі куріння тютюну [65].

Деякі автори вважають, що в канцерогенних ефектах щодо передміхурової залози, ріст і розвиток якої контролюють андрогени, певну роль може відігравати здатність катіонів Cd^{2+} взаємодіяти з гормонзв'язувальним доменом рецептора андрогенів [11, 50, 77]. Із результатів інших досліджень випливає, що Cd^{2+} може стимулювати процеси проліферації епітеліальних клітин простати людини через рецептори естрогенів, незалежно від андрогенів [8].

Вірогідно, що естрогенподібна активність катіонів Cd^{2+} – це важлива ланка у механізмах канцерогенної активності [8, 61]. Вважають, що, взаємодіючи з $\text{ER-}\alpha$ та стимулюючи залежні від цих гормонів процеси [26, 38], Cd^{2+} може ініціювати пов'язані з естрогенами ракові захворювання [3, 19, 52]. Однак у дослідженні [9] показано, що після 40 тижнів інкубації за наявності в середовищі 2,5 мкмоль Cd^{2+} клітини лінії **MCF-10A епітелію молочної залози, які не містять рецепторів естрогенів**, теж зазнають злоякісної трансформації. Це свідчить про роль також інших механізмів у розвитку канцерогенних ефектів Cd^{2+} .

Загалом, із літературних джерел відомо, що катіони Cd^{2+} стимулюють усі стадії онкогенезу, активуючи внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що опосередковують проліферацію клітин, впливаючи на цей процес через стимуляцію оксидативного стресу, активацію онкогенів, зміни інтенсивності метилювання молекул ДНК, пригнічення апоптозу [76].

ВИСНОВКИ

У разі надходження в організм людини і тварин Cd^{2+} вражає різні органи та системи, в тому числі жіночу й чоловічу системи репродукції. Це зумовлюється накопиченням Cd^{2+} у статевих залозах та інших репродуктивних органах, проявом кумулятивних токсичних і канцерогенних ефектів. Шкідлива дія Cd^{2+} охоплює процеси гаметогенезу, гормоногенезу, перебіг вагітності й розвиток плоду. Важливу роль у механізмах ураження функцій системи відтворення відіграють порушення гематотестиккулярного бар'єру внаслідок зумовленого Cd^{2+} оксидативного стресу, його вплив на експресію генів, естрогенна й андрогенна дія металу в організмі людини і тварин.

1. Антоняк Г.Л., Бабич Н.О., Білецька Л.П. та ін. Кадмій в організмі людини і тварин. I. Вплив на функціональну активність органів і систем. **Біологічні студії**, 2010; 4(2): 39–52.
2. Антоняк Г.Л., Бабич Н.О., Білецька Л.П. та ін. Кадмій в організмі людини і тварин. II. Вплив на функціональну активність органів і систем. **Біологічні студії**, 2010; 4(3): 125–136.
3. Akesson A, Julin B, Wolk A. Long-term dietary cadmium intake and postmenopausal endometrial cancer incidence: a population-based prospective cohort study. **Cancer Res**, 2008; 68: 6435–6441.
4. Alonso-González C., González A., Mazarrasa O. et al. Melatonin prevents the estrogenic effects of sub-chronic administration of cadmium on mice mammary glands and uterus. **J. Pineal Res**, 2007; 42(4): 403–410.
5. Amara S., Abdelmelek H., Garrel C. et al. Preventive effect of zinc against cadmium-induced oxidative stress in the rat testis. **J. Reprod. Dev**, 2008; 54 (2):129–34.
6. Aoyagi T., Ishikawa H., Miyaji K. et al. Cadmium-induced testicular damage in a rat model of subchronic intoxication. **Reprod. Med. Biol**, 2002; 1(2): 59–63.
7. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). **Toxicological Profile for Cadmium**. U.S. Department of Health and Human Services. Atlanta, 2008. 454 p.
8. Benbrahim-Tallaa L., Liu J., Webber M.M., Waalkes M.P. Estrogen signaling and disruption of androgen metabolism in acquired androgen-independence during cadmium carcinogenesis in human prostate epithelial cells. **Prostate**, 2007; 67: 135–145.
9. Benbrahim-Tallaa L., Tokar E.J., Diwan B.A. et al. Cadmium malignantly transforms normal human breast epithelial cells into a basal-like phenotype. **Environ. Health Perspect**, 2009; 117(12): 1847–1852.
10. Benoff S., Hauser R., Marmar J.L. et al. 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). **Mol. Med**, 2009; 15 (7–8): 248–262.
11. Bosland M.C. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. **J. Natl. Cancer Inst. Monogr**, 2000; 27: 39–66
12. Brama M., Gnessi L., Basciani S. Cadmium induces mitogenic signaling in breast cancer cell by an ER α -dependent mechanism. **Mol. Cell Endocrinol**, 2007; 264: 102–108.
13. Bush P.G., Mayhew T.M., Abramovich D.R. et al. A quantitative study on the effects of maternal smoking on placental morphology and cadmium concentration. **Placenta**, 2000; 21: 247–256.
14. Chen Y.C., Pu Y.S., Wu H.C. et al. Cadmium burden and the risk and phenotype of prostate cancer. **B.M.C. Cancer**, 2009; 10(9): 429.

15. *Chiquoine AD.* Observations on the early events of cadmium necrosis of the testis. **Anat. Rec.**, 1964; 149: 23–35.
16. *Czczot H., Skrzycki M.* Cadmium – element completely unnecessary for the organism. **Postepy Hig. Med. Dosw.**, 2010; 64: 38–49.
17. *Dalton T., Fu K., Enders G.C.* et al. Analysis of the effects of overexpression of metallothionein-I in transgenic mice on the reproductive toxicology of cadmium. **Environ. Health Perspect.**, 1996; 104(1): 68–76.
18. *Danielsson B.R.G., Dencker L., Lindgren A., Tjalve H.* Accumulation of toxic metals in male reproductive organs. **Arch. Toxicol.**, 1984; (Suppl 7): 177–180.
19. *Darbre P.D.* Metalloestrogens: an emerging class of inorganic xenoestrogens with potential to add to the oestrogenic burden of the human breast. **J. Appl. Toxicol.**, 2006; 26(3): 191–197.
20. *De S.K., Dey S.K., Andrews G.K.* Cadmium teratogenicity and its relationship with metallothionein gene expression in midgestation mouse embryos. **Toxicology**, 1990; 64(1): 89–104.
21. *De S.K., Paria B.C., Dey S.K., Andrews G.K.* Stage-specific effects of cadmium on preimplantation embryo development and implantation in the mouse. **Toxicology**, 1993; 80(1):13–25.
22. *Elghany N.A., Schumacher M.C., Slattery M.L.* et al. Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. **Epidemiology**, 1990; 1: 107–115.
23. *Elkin N.D., Piner J.A., Sharpe R.M.* Toxicant-induced leakage of germ cell-specific proteins from seminiferous tubules in the rat: relationship to blood-testis barrier integrity and prospects for biomonitoring. **Toxicol. Sci.**, 2010; 117(2): 439–448.
24. *Feustel A., Wennrich R.* Determination of the distribution of zinc and cadmium in cellular fractions of BPH, normal prostate and prostatic cancers of different histologies by atomic and laser absorption spectrometry in tissue slices. **Urol. Res.**, 1984; 12: 253–256.
25. *Friberg L., Elinder C.-G., Kjelstrom T., Norberg G.F.* (Eds.). **Cadmium and Health: A Toxicological and Epidemiological Appraisal**. FL, Boca Raton: CRC Press, 1986; 1: 103–178.
26. *Garcia-Morales P., Saceda M., Kenney N.* et al. Effect of cadmium on estrogen receptor levels and estrogen-induced responses in human breast cancer cells. **J. Biol. Chem.**, 1994; 269: 16896–16901.
27. *Garcia Sanchez A., Antona J.F., Urrutia M.* Geochemical prospection of cadmium in a high incidence area of prostate cancer, Sierra de Gata, Salamanca, Spain. **Sci. Total Environ.**, 1992; 116: 243–251.
28. *Godt J., Scheidig F., Grosse-Siestrup C.* The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. **J. Occup. Med. Toxicol.**, 2006; 1: 22.
29. *Gunn S.A., Gould T.C., Anderson W.A.D.* The selective injurious response of testicular and epididymal blood vessels to cadmium and its prevention by zinc. **Am. J. Pathol.**, 1963; 42: 685–693.
30. *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. **Toxicol. Lett.**, 2007; 168(1): 51–57.
31. *Gunnarsson D., Svensson M., Selstam G., Nordberg G.* Pronounced induction of testicular PGF(2 alpha) and suppression of testosterone by cadmium-prevention by zinc. **Toxicology**, 2004; 200(1): 49–58.
32. *Henson M.C., Chedrese P.J.* Endocrine disruption by cadmium, a common environmental toxicant with paradoxical effects on reproduction. **Exp. Biol. Med. (Maywood)**, 2004; 229(5): 383–392.

33. Höfer N., Diel P., Wittsiepe J. et al. Dose- and route-dependent hormonal activity of the metalloestrogen cadmium in the rat uterus. **Toxicol. Lett**, 2009; 191(2–3): 123–131.
34. Höfer N., Diel P., Wittsiepe J. et al. Investigations on the estrogenic activity of the metalloestrogen cadmium in the rat intestine. **Arch. Toxicol**, 2010; 84(7): 541–552.
35. IARC (International Agency for Research on Cancer). Cadmium and cadmium compounds. In: **IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans**. 58. Lyon: IARC, 1993; 58: 119–237.
36. Iavicoli I., Fontana L., Bergamaschi A. The effects of metals as endocrine disruptors. **J. Toxicol. Environ. Health. B. Crit. Rev**, 2009; 12(3): 206–223.
37. Järup L., Akesson A. Current status of cadmium as an environmental health problem. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238(3): 201–208.
38. Johnson M.D., Kenney N., Stoica A. et al. Cadmium mimics the *in vivo* effects of estrogen in the uterus and mammary gland. **Nat. Med**, 2003; 9: 1081–1084.
39. Jolibois L.S. Jr., Burow M.E., Swan K.F. et al. Effects of cadmium on cell viability, trophoblastic development, and expression of low density lipoprotein receptor transcripts in cultured human placental cells. **Reprod. Toxicol**, 1999; 13: 473–480.
40. Jurasović J., Cvitković P., Pizent A. et al. Semen quality and reproductive endocrine function with regard to blood cadmium in Croatian male subjects. **Biometals**, 2004; 17(6): 735–743.
41. Kawai M., Swan K.F., Green A.E. et al. Placental endocrine disruption induced by cadmium: effects on P450 cholesterol side-chain cleavage and 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase enzymes in cultured human trophoblasts. **Biol. Reprod**, 2002; 67: 178–183.
42. Kipling M.D., Waterhouse J.A.H. Cadmium and prostatic carcinoma. **Lancet**, 1967; 28: 199–204.
43. Kiziler A.R., Aydemir B., Onaran I. et al. 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. **Biol. Trace Elem. Res**, 2007; 120(1–3): 82–91.
44. Klaassen C.D., Liu J., Diwan B.A. Metallothionein protection of cadmium toxicity. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 2009; 238: 215–220.
45. Laskey J.W., Phelps P.V. Effect of cadmium and other metal cations on *in vitro* Leydig cell testosterone production. **Toxicol. Appl. Pharmacol**, 1991; 108(2): 296–306.
46. Lafuente A., Cano P., Esquifino A.I. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? **Biometals**, 2003; 16: 243–250.
47. Lafuente A., Márquez N., Pérez-Lorenzo M. et al. Cadmium effects on hypothalamic-pituitary-testicular axis in male rats. **Exp. Biol. Med. (Maywood)**, 2001; 226(6): 605–611.
48. Lee C.K., Lee J.T., Yu S.J. et al. Effects of cadmium on the expression of placental lactogens and Pit-1 genes in the rat placental trophoblast cells. **Mol. Cell Endocrinol**, 2009; 298(1–2): 11–18.
49. Leoni G., Bogliolo L., Deiana G. et al. Influence of cadmium exposure on *in vitro* ovine gamete dysfunction. **Reprod. Toxicol**, 2002; 16(4): 371–377.
50. Martin M.B., Voeller H.J., Gelmann E.P. et al. Role of cadmium in the regulation of AR gene expression and activity. **Endocrinology**, 2002; 143(1): 263–275.
51. Martin B.M., Reiter R., Pham T. et al. Estrogen-like activity of metals in MCF-7 breast cancer cells. **Endocrinology**, 2003; 144: 2425–2436.
52. Martínez-Campa C., Alonso-González C., Mediavilla M.D. et al. Melatonin inhibits both ER α activation and breast cancer cell proliferation induced by a metalloestrogen, cadmium. **J. Pineal Res**, 2006; 40(4): 291–296.
53. Nampoothiri L.P., Gupta S. Biochemical effects of gestational coexposure to lead and cadmium on reproductive performance, placenta, and ovary. **J. Biochem. Mol. Toxicol**, 2008; 22(5): 337–344.

54. Nishijo M., Nakagawa H., Honda R. et al. Effects of maternal exposure to cadmium on pregnancy outcome and breast milk. **Occup. Environ. Med.**, 2002; 59: 394–397.
55. Ognjanović B.I., Marković S.D., Ethordević N.Z. et al. Cadmium-induced lipid peroxidation and changes in antioxidant defense system in the rat testes: protective role of coenzyme Q(10) and vitamin E. **Reprod. Toxicol.**, 2010; 29(2): 191–197.
56. Ogunlewe J.O., Osegbe D.N. Zinc and cadmium concentrations in indigenous blacks with normal, hypertrophic, and malignant prostate. **Cancer**, 1989; 63: 1388–1392.
57. Oldereid N.B., Thomassen Y., Attramadal A. et al. Concentrations of lead, cadmium and zinc in the tissues of reproductive organs of men. **J. Reprod. Fert.**, 1993; 99: 421–425.
58. Paksy K., Rajczy K., Forgács Z. et al. Effect of cadmium on morphology and steroidogenesis of cultured human ovarian granulosa cells. **J. Appl. Toxicol.**, 1997; 17: 321–327.
59. Piasek M., Blanusa M., Kostial K., Laskey J.W. Placental cadmium and progesterone concentrations in cigarette smokers. **Reprod. Toxicol.**, 2001; 15: 673–681.
60. Piasek M., Laskey J.W. Acute cadmium exposure and ovarian steroidogenesis in cycling and pregnant rats. **Reprod. Toxicol.**, 1994; 8 (6): 495–507.
61. Prins G.S. Endocrine disruptors and prostate cancer risk. **Endocr. Relat. Cancer**, 2008; 15(3): 649–656.
62. Queiroz E.K., Waissmann W. Occupational exposure and effects on the male reproductive system. **Cad. Saude Publica**, 2006; 22(3): 485–493.
63. Sadik N.A. Effects of diallyl sulfide and zinc on testicular steroidogenesis in cadmium-treated male rats. **J. Biochem. Mol. Toxicol.**, 2008; 22(5): 345–353.
64. Saygi S., Deniz G., Kutsal O., Vural N. Chronic effects of cadmium on kidney, liver, testis, and fertility of male rats. **Biol. Trace Elem. Res**, 1991; 31(3): 209–214.
65. Schöpfer J., Drasch G., Schrauzer G.N. Selenium and cadmium levels and ratios in prostates, livers, and kidneys of nonsmokers and smokers. **Biol. Trace Elem. Res**, 2010; 134(2): 180–187.
66. Silva E., Lopez-Espinosa M.J., Molina-Molina J.M. et al. Lack of activity of cadmium in *in vitro* estrogenicity assays. **Toxicol. Appl. Pharmacol.**, 2006; 216: 20–28.
67. Slivkova J., Popelkova M., Massanyi P. et al. Concentration of trace elements in human semen and relation to spermatozoa quality. **J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng**, 2009; 44(4): 370–375.
68. Smida A.D., Valderrama X.P., Agostini M.C. et al. Cadmium stimulates transcription of the cytochrome P450 side chain cleavage gene in genetically modified stable porcine granulosa cells. **Biol. Reprod.**, 2004; 70: 25–31.
69. Stasenko S., Bradford E.M., Piasek M. et al. Metals in human placenta: focus on the effects of cadmium on steroid hormones and leptin. **J. Appl. Toxicol.**, 2010; 30(3): 242–253.
70. Strumylaite L., Bogusevicius A., Ryselis S. et al. Association between cadmium and breast cancer. **Medicina (Kaunas)**, 2008; 44(6): 415–420.
71. Takiguchi M., Yoshihara S. New aspects of cadmium as endocrine disruptor. **Environ. Sci.**, 2006; 13: 107–116.
72. Telišman S., Cvitkovic P., Jurasovic J. et al. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc, and copper in men. **Environ. Health Perspect.**, 2000; 108: 45–53.
73. Thompson J., Bannigan J. Cadmium: toxic effects on the reproductive system and the embryo. **Reprod. Toxicol.**, 2008; 25: 304–315.
74. Trottier B., Athot J., Ricard A.C., Lafond J. Maternal-fetal distribution of cadmium in the guinea pig following a low dose inhalation exposure. **Toxicol. Lett.**, 2002; 129: 189–197.
75. Ventura S.J., Hamilton B.E., Mathews T.J., Chandra A. Trends and variations in smoking during pregnancy and low birth weight: evidence from the birth certificate, 1990–2000. **Pediatrics**, 2003; 111: 1176–1180.

76. *Waalkes M.P.* Cadmium carcinogenesis. **Mutat. Res**, 2003; 533: 107–120.
77. *Waalkes M.P., Rehm S.* Cadmium and prostate cancer. **J. Toxicol. Environ. Health**, 1994; 43: 251–269.
78. *West D.W., Slattery M.L., Robinson L.M.* et al. Adult dietary intake and prostate cancer risk in Utah. A case-control study with special emphasis on aggressive tumors. **Cancer Causes Control**, 1991; 2: 85–94.
79. *Wirth J.J., Mijal R.S.* Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. **Syst. Biol. Reprod. Med**, 2010; 56(2): 147–167.
80. *Wong C.H., Mruk D.D., Lui W.Y., Cheng C.Y.* Regulation of blood-testis barrier dynamics: an *in vivo* study. **J. Cell Sci**, 2004; 117(Pt. 5): 783–798.
81. *Xu D.X., Shen H.M., Zhu Q.X.* et al. The associations among semen quality, oxidative DNA damage in human spermatozoa and concentrations of cadmium, lead and selenium in seminal plasma. **Mutat. Res**, 2003; 534(1-2): 155–163.
82. *Zeng X., Jin T., Zhou Y., Kong Q.* Alterations of serum hormone levels in male workers occupational exposed to cadmium. **J. Toxicol. Environ. Health**, 2002; 65: 513–521.
83. *Zhang J., Gao N., Kasper S.* et al. An androgen-dependent upstream enhancer is essential for high levels of probasin gene expression. **Endocrinology**, 2004; 145(1): 134–148.
84. *Zhou T., Jia X., Chapin R.E.* et al. Cadmium at a non-toxic dose alters gene expression in mouse testes. **Toxicol. Lett**, 2004; 154(3): 191–200.

CADMIUM IN HUMAN AND ANIMAL ORGANISMS. III. EFFECT ON REPRODUCTIVE SYSTEM

H. L. Antonyak¹, N. O. Babych², L. P. Biletska², N. E. Panas³

¹*Ivan Franko National University of Lviv, 41, Doroshenko St., Lviv 79000, Ukraine
e-mail: halyna_antonyak@yahoo.com*

²*Danylo Halytski National Medical University of Lviv, 69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine*

³*Lviv National Agrarian University, 1, V. Velykyi St., Dubliany, Lviv 80381, Ukraine*

Analytical review of the results of up-to-date studies of Cadmium effects on the reproductive system in human and animal organism is presented. The effects of Cadmium intake on functional activity of sex glands and other reproductive organs, on gametogenesis and hormonogenesis have been analysed. Impact of Cadmium as endocrine disrupter and carcinogen that affects gene expression is discussed.

Key words: Cadmium, toxicity, reproduction, gametogenesis, hormonogenesis, endocrine system, carcinogenesis.

КАДМИЙ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА И ЖИВОТНЫХ III. ВЛИЯНИЕ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ

Г. Л. Антоняк¹, Н. О. Бабич², Л. П. Билецкая², Н. Е. Панас³

¹Львовский национальный университет имени Ивана Франко
ул. Дорошенко, 41, Львов 79000, Украина
e-mail: halyna_antonyak@yahoo.com

²Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого
ул. Пекарская, 69, Львов 79010, Украина

³Львовский национальный аграрный университет
ул. В. Великого, 1, Дубляны, Львовская обл. 80381, Украина

В статье представлен аналитический обзор результатов современных исследований влияния Кадмия на репродуктивную систему в организме человека и животных. Проанализированы особенности влияния элемента на функциональную активность половых желез и других репродуктивных органов, процессы гаметогенеза и гормоногенеза. Рассмотрено действие Кадмия как деструктора эндокринной системы, который влияет на экспрессию генов и канцерогенного фактора.

Ключевые слова: Кадмий, токсичность, репродукция, гаметогенез, гормоногенез, эндокринная система, канцерогенез.

Одержано: 26.05.2011