

УДК 616.61:591.3:546.48:612.6

[https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3\(37\)-1541-1550](https://doi.org/10.52058/2786-4952-2024-3(37)-1541-1550)

Шаторна Віра Федорівна доктор біологічних наук, професор, завідувач кафедри медичної біології, фармакогнозії, ботаніки та гістології, Дніпровський державний медичний університет, вул. Володимира Вернадського, 9, м. Дніпро, 49044, тел.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-5853-9864>

ВПЛИВ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ (огляд даних літератури)

Анотація. Зростання екологічної небезпеки у зв'язку зі збільшенням в навколишньому середовищі важких металів в промислових регіонах провокує негативний вплив на репродуктивну систему чоловіків і жінок. Важкі метали як токсиканти представляють скриту та відтерміновану у часі загрозу для дисбалансу різноманітних фізіологічних процесів на макро-, мікро- та ультраструктурних рівнях. Результати інтоксикації організму залежать від багатьох факторів: дози, частоти введення, форми речовини, розчинності токсиканта, способу потрапляння в організм. Взаємодія токсикантів зі структурами-мішенями підпорядковується тим самим закономірностям, як і будь-яка хімічна реакція, що протікає поза межами організму, і саме тому є залежною від властивостей речовини. Натепер ключовими механізмами розладів клітинного метаболізму при експонуванні біологічних об'єктів важкими металами вважають ферментотоксичну, мембранотоксичну дію та окислювальний стрес. Одним з найбільш поширених негативних ефектів важких металів є інактивація ферментів, яка супроводжується порушенням клітинного метаболізму і фізіологічних процесів. Ферментотоксична активність важких металів обумовлена заміщенням в складі ферменту необхідного металу і його взаємодією з сульфгідрильними групами (-SH) білкових молекул, які характеризуються високою біологічною активністю в плані реалізації біокаталітичної, біосинтетичної і енергетичної функцій. Результатами сучасних досліджень становлена наявність у кадмію потужної токсичної дії на репродуктивну систему, що пов'язують з розвитком змін процесів обміну речовин, зокрема, зниженням концентрації селену в репродуктивних органах. Кадмій-асоційовані розлади функціональної активності гіпоталамо-гіпофізо-гонадної системи у чоловіків проявляються порушенням як гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, спричиняючи патологічні зміни і кількісного, і якісного складу сперми. Важкі метали мають токсичний вплив і на репродуктивну систему жінок, при цьому токсичний вплив визначається і на процесі запліднення і на

ембріогенезі та перебігу вагітності. Порушення функціональної активності статевих залоз у жінок призводить до збільшення випадків безпліддя, переривання вагітності, в кінцевому варіанті до депопуляції населення.

Ключові слова: шури, експеримент, важкі метали, кадмій, свинець, яєчко, яєчник, вплив, статева система.

Shatorna Vira Fedorivna doctor of biological sciences, professor, head of the department of medical biology, pharmacognosy, botany and histology of the Dnipro State Medical University, St. Volodymyra Vernadskyi, 9, Dnipro, 49044, tel.: (056) 766-48-48, <https://orcid.org/0000-0002-5853-9864>

INFLUENCE OF HEAVY METALS ON THE MORPHO- FUNCTIONAL STATE OF THE REPRODUCTIVE SYSTEM (review of literature).

Abstract. The increase in environmental hazards due to the increase in the environment of heavy metals in industrial regions provokes a negative impact on the reproductive system of men and women. Heavy metals as toxicants represent a hidden and long-term threat to the imbalance of various physiological processes at the macro-, micro- and ultrastructural levels. The results of intoxication of the body depend on many factors: dose, frequency of administration, form of the substance, solubility of the toxicant, method of entry into the body. The interaction of toxicants with target structures is subject to the same laws as any chemical reaction occurring outside the body, and that is why it is dependent on the properties of the substance. Enzymotoxic, membrane toxic effects and oxidative stress are currently considered the key mechanisms of cell metabolism disorders when biological objects are exposed to heavy metals. One of the most widespread negative effects of heavy metals is the inactivation of enzymes, which is accompanied by a violation of cellular metabolism and physiological processes. The enzyme-toxic activity of heavy metals is due to the substitution of the necessary metal in the enzyme composition and its interaction with sulfhydryl groups (-SH) of protein molecules, which are characterized by high biological activity in terms of the implementation of biocatalytic, biosynthetic and energetic functions. The results of modern research show that cadmium has a powerful toxic effect on the reproductive system, which is associated with the development of changes in metabolic processes, in particular, a decrease in the concentration of selenium in the reproductive organs. Cadmium-associated disorders of the functional activity of the hypothalamic-pituitary-gonadal system in men are manifested by a violation of both the hormonal regulation of the reproductive system and the functioning of the epitheliospermatogenic layer of the seminal glands, causing pathological changes in both the quantitative and qualitative composition of sperm. Heavy metals have a toxic effect on the reproductive system of women, while the toxic effect is determined on the fertilization process and on

embryogenesis and the course of pregnancy. Violation of the functional activity of the gonads in women leads to an increase in cases of infertility, termination of pregnancy, and ultimately to population depopulation.

Keywords: rats, experiment, heavy metals, cadmium, lead, testicle, ovary, influence, reproductive system.

Постановка проблеми. Однією з найбільш актуальних задач сьогодення є формування комплексного підходу в питаннях досягнення раціонального управління хімічними речовинами впродовж циклу їх розробки, виготовлення, використання та утилізації таким чином, щоб виробництво та застосування хімікатів, здатних індукувати розвиток екзогенних інтоксикацій, набуло мінімального негативного впливу на навколишнє середовище та здоров'я людей. Проблема екзогенних інтоксикацій особливої актуальності набула останніми роками, коли в цивілізованих країнах склалася «токсична ситуація» – накопичення в навколишньому середовищі великої кількості хімічних речовин, що застосовуються для виробничих, побутових, медичних та інших цілей. Серед найбільш небезпечних техногенних токсикантів пріоритетне положення займають важкі метали [1, 2, 3]. Проблема посилення антропогенного забруднення навколишнього середовища важкими металами в наш час стає однією з пріоритетних загроз для живих організмів, бо розвиток промислових підприємств і хімічних технологій є причиною порушення балансу природних екосистем.

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Відомо, що викиди хімічного, металургійного, технічного спрямування містять солі важких металів, які накопичуються на всіх рівнях екологічної системи регіону не лише в ґрунтах, водоймищах, але і переходять в рослини, які зростають на ґрунті забрудненого регіону, а потім опосередковано в трав'янистих тварин різних екологічних ніш. Вплив сполук важких металів при потраплянні в організм провокує як гостре отруєння, так і віддалені ефекти: канцерогенний, мутагенний та ін. Кожен важкий метал має свої особливості потрапляння в організм і механізми впливу та рівень токсичності, проте найбільш поширеними політропними токсикантами у більшості промислових регіонів є свинець і кадмій.

В останні роки все більшої актуальності набувають проблеми стратегічних і тактичних підходів до поліпшення стану екології та здоров'я населення різних країн світу, в тому числі України. Однією з найбільш важливих наукових проблем сучасності є питання про можливість і механізми регулювання рівня здоров'я населення шляхом впливу не лише на якість середовища проживання, але і пошук нових потенційних біоантагоністів токсичності важким металам

Мета статті - провести аналіз сучасної наукової літератури щодо результатів впливу важких металів на організм та репродуктивну систему.

Виклад основного матеріалу. Аналіз та узагальнення науково-теоретичних даних та практичного експериментального досвіду вітчизняних та іноземних науковців з впливу важких металів, зокрема кадмію та свинцю на організм в цілому та органи репродуктивної системи зокрема.

Важкі метали як токсиканти представляють скриту та відтерміновану у часі загрозу для дисбалансу різноманітних фізіологічних процесів на макро-, мікро- та ультраструктурних рівнях. Результати інтоксикації організму залежать від багатьох факторів: дози, частоти введення, форми речовини, розчинності токсиканта, способу потрапляння в організм. Реакція відповіді організму може виглядати як гостре отруєння так і хронічне захворювання. За сучасними уявленнями, токсична реакція розвивається внаслідок взаємодії токсикантів з організмом на молекулярному рівні, що приводить до розвитку токсичного процесу. Основою механізму токсичної дії можуть слугувати як фізико-хімічні, так і хімічні реакції взаємодії токсикантів з біологічним субстратом. Токсичний процес, ініційований фізико-хімічними ефектами, як правило, обумовлений розчиненням токсикантів в певних компартментах клітини, тканинах, організмах. При цьому істотно змінюються їх фізико-хімічні властивості [4, 5, 6, 7].

Взаємодія токсикантів з молекулярними мішенями у випадку, коли в основі токсичності лежать їх хімічні реакції з певними субстратами – компонентами живої системи, відбувається по ліганд-рецепторному механізму. Спектр енергетичних характеристик рецептор-лігандної взаємодії досить широкий – від утворення слабких зв'язків, які легко руйнуються, до формування незворотних комплексів. Взаємодія токсикантів зі структурами-мішенями підпорядковується тим самим закономірностям, як і будь-яка хімічна реакція, що протікає поза організмом, і саме тому є залежною від властивостей речовини [8]. Натепер ключовими механізмами розладів клітинного метаболізму при експонуванні біологічних об'єктів важкими металами вважають ферментотоксичну, мембранотоксичну дію та окислювальний стрес [9, 10]. Одним з найбільш поширених негативних ефектів важких металів є інактивація ферментів, яка супроводжується порушенням клітинного метаболізму і фізіологічних процесів. Ферментотоксична активність важких металів обумовлена заміщенням в складі ферменту необхідного металу і його взаємодією з сульфгідрильними групами (-SH) білкових молекул, які характеризуються високою біологічною активністю в плані реалізації біокаталітичної, біосинтетичної і енергетичної функцій [9, 10, 11]. В основі мембранотоксичної дії важких металів, нарівні зі зміною властивостей і функціональної активності мембранозв'язаних білкових молекул, лежать порушення в роботі іонних каналів, а також електродинамічних характеристик збудливих біологічних мембран. Важкі метали можуть взаємодіяти з будь-якими мембранними утвореннями: мітохондріями, ендоплазматичним ретикуломом, лізосомами [12]. Приєднання металів до лігандів мембранних

структур призводить до порушення процесів активного або пасивного трансмембранного транспорту. До відносно недавно розкритих закономірностей в реалізації токсичності важких металів слід віднести окислювальний стрес, в механізмах розвитку якого провідну роль відіграє порушення балансу активності про- та антиоксидантних систем, генерування вільних радикалів кисню, посилення процесів перекисного окислення ліпідів на тлі пригнічення енергопродукції мітохондріями і зниження енергетичного потенціалу клітини [13, 14, 15]. З цими вихідними змінами метаболізму клітини пов'язані численні морфо-функціональні порушення в органах і тканинах, які в сукупності відтворюють патогенетичну картину інтоксикацій, що розвиваються.

Автори численних публікацій у світовій літературі зазначають, що негативний вплив солей важких металів на організм характеризується розвитком мікроелементозу: підвищуються концентрації токсичних мікроелементів (миш'яку, кадмію, ртуті, свинцю) нарівні зі значним зниженням рівня тих, які забезпечують життєво важливі процеси в організмі (міді, марганцю, селену, цинку, заліза), що індукує цілий ряд патологічних процесів [16, 17, 18].

Результатами сучасних досліджень становлена наявність у кадмію потужної токсичної дії на репродуктивну систему, що пов'язують з розвитком змін процесів обміну речовин, зокрема, зниженням концентрації селену в репродуктивних органах. Кадмій-асоційовані розлади функціональної активності гіпоталамо-гіпофізо-гонадної системи у чоловіків проявляються порушенням як гормональної регуляції репродуктивної системи, так і функціонування епітеліосперматогенного шару сім'яних залоз, спричиняючи патологічні зміни і кількісного, і якісного складу сперми [19, 20, 21, 22, 23, 24].

Результати численних ретроспективних і описових досліджень свідчать, що за останні десятиліття не лише значно знизилися показники еякуляту [23, 24], але й суттєво скоротилася кількість сперматозоїдів з нормальною рухливістю і морфологією [25]. За останні 50 років відзначено зменшення кількості сперматозоїдів і обсягу сперми в середньому на 2% в рік, а також зниження вмісту в крові основного статевого гормону чоловіків – тестостерону – в 1,5-2 рази відносно показників фізіологічної норми. У багатьох промислово розвинених країнах спостерігається неухильне зростання частоти чоловічого ідіопатичного безпліддя [26, 27], що з урахуванням паралельного збільшення ступеня забруднення навколишнього середовища свідчить про наявність тісних кореляційних зв'язків між зростанням рівня поллютантів (в т.ч. кадмію) в повітрі, ґрунтах, воді, продуктах харчування тощо та погіршенням чоловічої репродуктивної функції.

Важкі метали мають токсичний вплив і на репродуктивну систему жінок, при цьому токсичний вплив визначається і на процесі запліднення і на ембріогенез та перебіг вагітності. Нез'ясованість впливу сполук кадмію особливо у малих концентраціях на жіночу репродуктивну систему, розвиток

плода, раннє дитинство, залишається досить актуальною проблемою вже більше десяти років. Експериментальні дослідження з вивчення морфометричних показників яєчників щурів на тлі хронічного внутрішньошлункового впливу солей кадмію та ацетату свинцю проводились в Дніпровському державному медичному університеті. Отримані результати демонструють зміни показників яєчників вагітних самок щурів при внутрішньошлунковому введенні виражаються в збільшенні абсолютної та відносної маси, об'єму та питомої ваги і свідчать про токсичний вплив досліджуваних речовин на гонади експериментальних тварин. В ряді робіт отримані результати порівняльного морфологічного аналізу стану яєчників щурів у нормі та внаслідок впливу ацетату свинцю на різних термінах вагітності. Дослідження показало, що вплив свинцевої інтоксикації призводить до прискореної та активної атрезії фолікулів, що проявляється у зниженні загального вмісту фолікулів яєчника щурів, зменшенні розмірів жовтих тіл, та їх передчасному регресу, дегенерації та редукції вмісту лютеоцитів, розростанні стромі органу, гемодинамічних порушеннях, що сприяють поглибленню альтеруючого ефекту ацетату свинцю [28, 29].

Кадмій індукує вироблення активних форм кисню і зменшує активність антиоксидантних ферментів, викликає вакуолізацію та руйнування сперматогенного епітелію, аномальні зміни ультраструктури клітин Сертолі, тим самим створюючи передумови для порушень морфо-функціональної організації гематотестикулярного бар'єра і самого процесу сперматогенезу. Кадмій порушує розвиток і функцію клітин Лейдіга, викликаючи ушкодження їх ДНК та апоптоз, а також ослаблюючи регуляцію експресії генів, пов'язаних зі стероїдогенезом, що призводить до зниження секреції тестостерону [30].

Таким чином, останні наукові публікації доводять, що статеві залози ссавців надто чутливі до токсичного впливу важких металів, який призводить до змін біохімічної функції чоловічих і жіночих статевих залоз. Дане спрямування наукових експериментальних досліджень є важливим, своєчасним і актуальним. Дефіцит інформації з визначення спектру порушень морфогенезу статевих залоз під впливом важких металів та пошук нових можливих біоантагоністів з метою попередження та корекції проявів уражень важкими металами статевих залоз є актуальним та перспективним напрямком подальших досліджень.

Висновки.

Зростання екологічної небезпеки у зв'язку зі збільшенням в навколишньому середовищі важких металів в промислових регіонах провокує негативний вплив на репродуктивну систему чоловіків і жінок. Порушення функціональної активності статевих залоз призводить до збільшення випадків безпліддя, переривання вагітності, в кінцевому варіанті до депопуляції населення. Роботи з визначенням морфологічних зрушень в будові та функції репродуктивної системи вкрай необхідні для пошуку нових потужних біоантагоністів негативного впливу солей важких металів на статеву систему.

Література:

1. Lamas G.A., Navas-Acien A., Mark D.B., Lee K.L. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J.AmColl.Cardiol.*2016;67: 2411-18. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.02.066>
2. Арустамян ОМ, Ткачишин ВС, Алексійчук О.Ю. Вплив сполук кадмію на організм людини. *Медицина неотложных состояний.* 2016;7:109-114.
3. Романюк А.М., Сікора В.В., Линдіна Ю.М., Линдін М.С. Поширеність важких металів у навколишньому середовищі та їх роль у життєдіяльності організму (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник.* 2017; 21(2(82): 163-168.
4. Nordberg M. Toxicological aspects of metallothionein. *Cell Mol. Biol.* 2010; 46: 451–463.
5. Козловська Т.Ф., Никифорова О.О. Загальна токсикологія: теоретичні аспекти. – Кременчук: КрНУ, 2016. – 150 с.
6. Марушко ЮВ, Таринська ОЛ, Олефір Т І. Накопичення кадмію та його вплив на організм дитини. *Здоров'я дитини.* 2010;5 (26): 49–52.
7. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musílek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol.* 2016;90(1):1-37. doi: 10.1007/s00204-015-1579-5.
8. Ніженковська І.В., Вельчинська О.В., Кучер М.М. *Токсикологічна хімія: підручник.* 3-є видання. Київ: спеціалізоване видавництво «Медицина», 2020. – 372 с.
9. Нефьодова О.О. Кадмій-індуковані зміни яєчок: актуальний погляд на сучасний стан проблеми / О.О. Нефьодова, В.В. Грузд, О.І. Гальперин, О.В. Бойко // *Вісник проблем біології та медицини.* – 2021. - №1 (159). – С. 297-301.
10. Vlada Gruzd, Hanna Frolova, Zoya Alekseyenko Testicular changes under the influence of cadmium in combination with metal succinates: modern view of the problem (literature review)// *Modern Science - Moderni veda* 2021 No 3 p. 108-115.
11. Chen P, Bornhorst J, Diana Neely M, Avila DS. Mechanisms and Disease Pathogenesis Underlying Metal-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev.* 2018;2018:7612172. doi: 10.1155/2018/7612172.
12. Нефьодов О.О. Визначення впливу кадмію на показники ембріогенезу при ізольованому введенні та в комбінації з цитратами селену та германію / О.О. Нефьодов, Д.В. Білишко, К.А. Кушнарьова, О.С. Шевченко, В.Ф. Шаторна, О.І. Кефелі-Яновська, О.Г. Козловська // *Медичні перспективи.* - 2020. - Т. 25, № 1. - С. 24-31.
13. Jomova K., Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology.* 2011;283:65–87.
14. Горобець А.О. Вітаміни і мікроелементи як специфічні регулятори фізіологічних та метаболічних процесів в організмі дітей та підлітків/ А.О. Горобець // *Український журнал перинатологія і педіатрія.* - 2019. - № 4. - С. 75-92.
15. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musílek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol.* 2016;90(1):1-37. doi: 10.1007/s00204-015-1579-5.
16. Нефьодова О.О., Грузд В.В. Зміни мікроелементного складу статевих залоз самців щурів під впливом кадмієвої інтоксикації та коректорів за даними поліелементного аналізу. - *Перспективи та інновації науки (Серія «Педагогіка», Серія «Психологія», Серія «Медицина»).* - 2023. - 15(33). - С. 1192-1204.
17. Нефьодов ОО, Білишко ДВ, Земляний ОА, Шаторна ВФ, Демиденко ЮВ, Мальчугін РК, Мірошніченко МЕ. Модифікуючий вплив цитрату селену та цитрату германію на ембріотоксичність солей кадмію при комбінованому введенні у щурів. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2019;4(20):45-50
18. Liu Y, Nguyen M, Robert A, Meunier B. Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? *Acc Chem Res.* 2019;52(7):2026-2035. doi: 10.1021/acs.accounts.9b00248.

19. Вміст важких металів в індикаторних біосередовищах фертильних та інфертильних чоловіків, які мешкають на урбанізованих територіях / Е.М. Білецька, В.П. Стусь, Н.М. Онул [та ін.] // Мед. перспективи. – 2015. – Т. 20, № 1. – С. 111-116.
20. Jenardhanan P, Panneerselvam M, Mathur PP. Effect of environmental contaminants on spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol.* 2016;59:126-140. doi: 10.1016/j.semcd.2016.03.024.
21. Kumar S, Sharma A. Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Rev Environ Health.* 2019;34(4):327-338. doi: 10.1515/reveh-2019-0016.
22. Massányi P, Massányi M, Madeddu R, Stawarz R, Lukáč N. Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs. *Toxics.* 2020;8(4):94. doi: 10.3390/toxics8040094.
23. Xu YR, Yang WX. Roles of three Es-Caspases during spermatogenesis and Cadmium-induced apoptosis in *Eriocheir sinensis*. *Aging (Albany NY).* 2018;10(5):1146-1165. doi: 10.18632/aging.101454.
24. Fang Y, Zhang L, Dong X, Wang H, He L, Zhong S. Downregulation of vdac2 inhibits spermatogenesis via JNK and P53 signalling in mice exposed to cadmium. *Toxicol Lett.* 2020;326:114-122. doi: 10.1016/j.toxlet.2020.03.011.
25. Rengaraj D., Kwon W.S., Pang M.G. Effects of motor vehicle exhaust on male reproductive function and associated proteins. *J Proteome Res.* 2014;14(1):22–37. doi: 10.1021/pr500939c.
26. Rolland M., Le Moal J., Wagner V. et al. Decline in semen concentration in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod.* 2013; 28(2):462–70. doi: 10.1093/humrep/des415.
27. Andersson A.M., Jørgensen N., Main K.M. et al. Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial “tipping point”. *Int J Androl.* 2008;31(2):74–80. doi: 10.1111/j.1365-2605.2007.00853.x.
28. Колосова І. І., Шаторна В. Ф. Вплив солей кадмію на морфометричні показники яєчників щурів в експерименті. *Український журнал медицини, біології та спорту.* 2022; 7(2 (36)):242-247.
29. Колосова І. І., Руденко К. М., Люлько І. В., Топка Е. Г., Коссе В. А., Філіппов Ю. А., Алексеєнко З. К. Порівняльний аналіз ефектів впливу кадмію хлориду на ембріогенез щурів на різних термінах вагітності. *Вісник проблем біології і медицини* – 2021 – Вип. 3 (161). 258-262.
30. Zhu Q, Li X, Ge RS. Toxicological Effects of Cadmium on Mammalian Testis. *Front Genet.* 2020;11:527. doi: 10.3389/fgene.2020.00527.

References:

1. Lamas G.A., Navas-Acien A., Mark D.B., Lee K.L. (2016) Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J.AmColl.Cardiol*, 67, 2411-18. [in English].
2. Arustamyan OM, Tkachyshyn VS, Aleksiyshuk O.YU. (2016) Vplyv spoluk kadmiyu na orhanizm lyudyny [The effect of cadmium compounds on the human body]. *Medicine of urgent conditions*, 7, 109-114. [in Ukrainian].
3. Romanyuk AM, Sikora VV, Lyndina YUM, Lyndin MS. (2017) Poshyrenist' vazhkykh metaliv u navkolyshn'omu seredovyschi ta yikh rol' u zhyttyediyal'nosti orhanizmu (ohlyad literatury) [Prevalence of heavy metals in the environment and their role in the vital activity of the organism (literature review)]. *Bukovyna Medical Herald*, 21,2(82), 163-168. [in Ukrainian].
4. Nordberg M. (2010) Toxicological aspects of metallothionein. *Cell Mol. Biol*, 46, 451–463. [in English].
5. Kozlovs'ka T.F., Nykyforova O.O. (2016) *Zahal'na toksykolojiya: teoretychni aspekty [General toxicology: theoretical aspects.]*. Kremenchuk: KrNU. [in Ukrainian].

6. Marushko YUV, Taryns'ka OL, Olefir T I. (2010) Nakopychennya kadmiyu ta yoho vplyv na orhanizm dytyny [Accumulation of cadmium and its effect on the child's body]. *Child's health*, 5 (26), 49–52. [in Ukrainian].
7. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musílek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol*. 2016;90(1):1-37. [in English].
8. Nizhenkovs'ka I.V., Vel'chyns'ka O.V., Kucher M.M. (2020) *Toksykologichna khimiya: pidruchnyk [Toxicological chemistry: a textbook]*. Kyiv: spetsializovane vydavnytstvo «Medytsyna». [in Ukrainian].
9. Nefodova O.O., Hruzd V.V., Hal'peryn O.I., Boyko O.V. (2021) Kadmiy-indukovani zminy yayechnik: aktual'nyy pohlyad na suchasnyy stan problemy [Cadmium-induced changes in the testicles: an up-to-date view of the current state of the problem]. *Herald of problems of biology and medicine*, 1 (159), 297-301. [in Ukrainian].
10. Gruzd Vlada, Frolova Hanna, Alekseyenko Zoya (2021) Testicular changes under the influence of cadmium in combination with metal succinates: modern view of the problem (literature review). *Modern Science - Moderni veda*, 3, 108-115. [in English].
11. Chen P, Bornhorst J, Diana Neely M, Avila DS. (2018) Mechanisms and Disease Pathogenesis Underlying Metal-Induced Oxidative Stress. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018: 7612172. [in English].
12. Nefodov O.O., Bilyshko D.V., Kushnaryova K.A., Shevchenko O.S., Shatorna V.F. (2020). Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu [Determination of the effect of cadmium on embryogenesis indicators when administered alone and in combination with selenium and germanium citrates]. *Medical perspectives*, 25(1), 24-31. [in Ukrainian].
13. Jomova K., Valko M. (2011) Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283, 65–87. [in English].
14. Horobets' A.O. (2019) Vitaminy i mikroelementy yak spetsyfichni rehulyatory fiziologichnykh ta metabolichnykh protsesiv v orhanizmi ditey ta pidlitkiv [Vitamins and trace elements as specific regulators of physiological and metabolic processes in the body of children and adolescents]. *Ukrayins'kyi zhurnal perynatolohiya i pediatrii*, 4, 75-92. [in Ukrainian].
15. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musílek K. (2016) Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Arch Toxicol*, 90(1), 1-37. [in English].
16. Nefodova O.O., Hruzd V.V. (2023) Zminy mikroelementnoho skladu statevykh zaloz samtsiv shchuriv pid vplyvom kadmiyevoyi intoksykatsiyi ta korektoriv za danymy polielementnoho analizu [Changes in the microelement composition of the gonads of male rats under the influence of cadmium intoxication and correctors according to the data of polyelement analysis]. *Perspectives and innovations of science ("Pedagogy" Series, "Psychology" Series, "Medicine" Series)*, 15(33), 1192-1204. [in Ukrainian].
17. Nefodov OO, Bilyshko DV, Zemlyanyy OA, Shatorna VF, Demydenko YUV (2019) Modyfikuyuchy vplyv tsytratu selenu ta tsytratu hermaniyu na embriotoksychnist' soley kadmiyu pry kombinovanomu vvedenni u shchuriv [Modulating effect of selenium citrate and germanium citrate on the embryotoxicity of cadmium salts during combined administration in rats.]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 4(20), 45-50. [in Ukrainian].
18. Liu Y, Nguyen M, Robert A, Meunier B. (2019) Metal Ions in Alzheimer's Disease: A Key Role or Not? *Acc Chem Res*, 52(7), 2026-2035. [in English].
19. Bilets'ka E.M., Stus' V.P., Onul N.M. (2015) Vmist vazhkykh metaliv v indykatornykh bioseredovyshchakh fertyl'nykh ta infertyl'nykh cholovikiv, yaki meshkayut' na urbanizovanykh terytoriyakh [The content of heavy metals in the indicator bioenvironments of fertile and infertile men living in urban areas.]. *Medical perspectives*, 20 (1), 111-116. [in Ukrainian].

20. Jenardhanan P, Panneerselvam M, Mathur PP. (2016) Effect of environmental contaminants on spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*, 59, 126-140. [in English].
21. Kumar S, Sharma A. (2019) Cadmium toxicity: effects on human reproduction and fertility. *Rev Environ Health*, 34(4), 327-338. [in English].
22. Massányi P, Massányi M, Madeddu R, Stawarz R, Lukáč N. (2020) Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs. *Toxics*, 8(4), 94. [in English].
23. Xu YR, Yang WX. (2018) Roles of three Es-Caspases during spermatogenesis and Cadmium-induced apoptosis in *Eriocheir sinensis*. *Aging (Albany NY)*, 10(5), 1146-1165. [in English].
24. Fang Y, Zhang L, Dong X, Wang H, He L. (2020) Downregulation of *vdac2* inhibits spermatogenesis via JNK and P53 signalling in mice exposed to cadmium. *Toxicol Lett*, 326, 114-122. [in English].
25. Rengaraj D., Kwon W.S., Pang M.G. (2014) Effects of motor vehicle exhaust on male reproductive function and associated proteins. *J Proteome Res*, 14(1), 22–37. [in English].
26. Rolland M., Le Moal J., Wagner V. (2013) Decline in semen concentration in a sample of 26,609 men close to general population between 1989 and 2005 in France. *Hum Reprod*, 28(2), 462–70. [in English].
27. Andersson A.M., Jørgensen N., Main K.M. (2008) Adverse trends in male reproductive health: we may have reached a crucial “tipping point”. *Int J Androl*, 31(2), 74–80. [in English].
28. Kolosova I. I., Shatorna V. F. (2022) Vplyv soley kadmiyu na morfometrychni pokaznyky yayechnykh shchuriv v eksperymenti [Effect of cadmium salts on morphometric indicators of rat ovaries in an experiment.]. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sports*, 7(2 (36), 242-247. [in Ukrainian].
29. Kolosova I. I., Rudenko K. M., Lyul'ko I. V., Topka E. H. (2021) Porivnyal'nyy analiz efektyv vplyvu kadmiyu khlorydu na embriohenez shchuriv na riznykh terminakh vahitnosti [Comparative analysis of the effects of cadmium chloride on embryogenesis of rats at different stages of pregnancy]. *Bulletin of problems of biology and medicine*, 3 (161), 258-262. [in Ukrainian].
30. Zhu Q, Li X, Ge RS. (2020) Toxicological Effects of Cadmium on Mammalian Testis. *Front Genet*, 11, 527. [in English].