



Механизмы репротоксического действия свинца (обзор литературы)»

Минигалиева И.А.¹, Никогосян К.М.¹, Сутункова М.П.^{1,2}, Батенёва В.А.¹, Дубровин Д.А.¹

¹ ФБУН «Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий» Роспотребнадзора, ул. Попова, д. 30, г. Екатеринбург, 620014, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Репина, д. 3, г. Екатеринбург, 620028, Российская Федерация

Резюме

Введение. Демографическая ситуация за последние десятилетия в Российской Федерации характеризуется низким уровнем рождаемости. Из Государственного доклада Роспотребнадзора следует, что в 2023 году 75,4 миллиона человек в Российской Федерации подверглись комплексной химической нагрузке. Воздействие химических веществ, в частности свинца, как фактора производственной и окружающей среды оказывает существенное влияние на репродуктивную систему человека начиная с детского возраста.

Цель исследования: поиск, обобщение и систематизация материалов, посвященных особенностям вредного действия свинца на репродуктивную систему, как основы для дальнейшей разработки лечебных и профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Источниками для поиска библиографии стали поисковая система PubMed, единая библиографическая и реферативная база данных рецензируемой научной литературы Scopus, Российские электронные научные библиотеки ELibrary и CyberLeninka. Поиск проводился среди публикаций на русском и английском языках с 2004 по 2024 год. В итоге было проанализировано более 500 статей, в результате из них отобрано 36 полнотекстовых публикаций, из них 23 статьи не старше 5 лет. Статьи были отобраны по принципу наличия в них информации о негативных эффектах свинца на репродуктивную систему лабораторных животных и/или популяции людей, в случае если исследование носило эпидемиологический характер.

Результаты. Наиболее частым изменением, наблюдаемым в большом количестве исследований по оценке репротоксичности свинца, является изменение массы органов половой системы, нарушение их гистологической структуры, цитотоксические эффекты в отношении сперматозоидов, их подвижности, жизнеспособности, целостности, наличие аномалий, а также изменения уровня гормонов в тканях и сыворотке крови, активности и количества ферментов, связанных с репродуктивной системой. Воздействие свинца на репродуктивную систему неизбежно сопровождается изменением экспрессии генов, ответственных за регуляцию воспалительных процессов, активацию или ингибирование апоптоза, антиоксидантную защиту, регуляцию функции ферментных систем и гормональные изменения.

Заключение. Дальнейшее изучение особенностей воздействия свинца на репродуктивную систему позволит выявить механизмы токсического действия, которые в последствие можно считать «критическими точками» приложения профилактических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: свинец, репротоксичность, гены, гормоны, репродуктивная система.

Для цитирования: Минигалиева И.А., Никогосян К.М., Сутункова М.П., Батенёва В.А., Дубровин Д.А. Механизмы репротоксического действия свинца (обзор литературы) // Здоровье населения и среда обитания. 2024. Т. 32. № 10. С. 45–51. doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-10-45-51

Mechanisms of the reprotoxic effect of lead: A literature review

Ilzira A. Minigalieva,¹ Karen M. Nikogosyan,¹ Marina P. Sutunkova,^{1,2} Vlada A. Bateneva,¹ Dmitry A. Dubrovin¹

¹ Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov Street, Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

² Ural State Medical University, 3 Repin Street, Yekaterinburg, 620028, Russian Federation

Summary

Introduction: The demographic situation in the Russian Federation over the past decades is noted for a low birth rate. According to the State Report by the Federal Service for Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rosпотребнадзор), in 2023, 75.4 million Russian people experienced combined exposure to multiple chemicals. Chemical exposure, particularly that to lead as an occupational and environmental risk factor, has a significant impact on the human reproductive system, starting from childhood.

Objective: To search, summarize, and systematize published data on adverse effects of lead on the reproductive system as a basis for further development of therapeutic and preventive measures.

Materials and methods: The sources for the bibliography search were the PubMed search engine, the Scopus abstract and citation database of peer-reviewed scientific literature, the eLibrary and CyberLeninka Russian electronic scientific libraries. The search was conducted among Russian and English-language publications issued in 2004–2024. Of over 500 articles screened, 36 full-text publications describing the results of epidemiological studies of lead exposure and its adverse effects on the reproductive system of laboratory animals and/or humans were selected for this review, of which 23 articles were published within the past 5 years.

Results: The most frequent effects observed in a large number of studies assessing reproductive toxicity of lead include a change in the weight of the reproductive organs, disruption of their histological structure, cytotoxic effects on spermatozoa, their motility, viability, and integrity, the presence of abnormalities, as well as changes in the level of hormones in tissues and blood serum, activity and amount of enzymes associated with the reproductive system. The effect of lead on the reproductive system is inevitably accompanied by a change in the expression of genes responsible for regulation of inflammatory processes, activation or inhibition of apoptosis, antioxidant protection, regulation of the function of enzyme systems and hormonal changes.

Conclusion: Further study of lead effects on the reproductive system will help reveal mechanisms of toxicity, which can subsequently be considered “critical points” for preventive health and therapeutic measures to be focused on.

Keywords: lead, reproductive toxicity, genes, hormones, reproductive system.

Cite as: Minigalieva IA, Nikogosyan KM, Sutunkova MP, Bateneva VA, Dubrovin DA. Mechanisms of the reprotoxic effect of lead: A literature review. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2024;32(10):45–51. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-10-45-51

Введение. На протяжении последних нескольких лет Правительство Российской Федерации активно проводит политику, направленную на решение демографической проблемы: улучшение качества медицинской помощи, укрепление института семьи, пропаганда здорового образа жизни, повышение естественной рождаемости и продолжительности жизни.

Демографическая ситуация за последнее десятилетие в Российской Федерации характеризуется низким уровнем рождаемости. По данным Федеральной службы статистики, на протяжении последних 20 лет естественный прирост населения имел отрицательные значения, а за последние 10 лет количество родившихся уменьшилось в 1,7 раза – с 14,7 до 8,8 на 1000 человек. Из Государственного доклада Роспотребнадзора следует, что в 2023 году 75,4 миллиона человек в Российской Федерации подверглись комплексной химической нагрузке. При этом в структуре заболеваемости, связанной с действием вредных факторов среды обитания человека, болезнями мочеполовой системы страдало 25,8 % (366,2 тысячи случаев)¹.

Один из таких вредных, наиболее опасных химических факторов является свинец. Свинец – один из самых распространенных тяжелых металлов в земной коре. Он активно используется в промышленности, воздействуя на работающих промышленных предприятий, и в результате неизбежно попадает в среду обитания человека, создавая серьезную угрозу для репродуктивного здоровья населения. По данным Всемирной организации здравоохранения, ввиду отсутствия каких-либо биологических функций свинца в организме даже самые незначительные дозы могут нести угрозу для здоровья человека².

Воздействие свинца как фактора производственной и окружающей среды оказывает существенное влияние на репродуктивную систему человека начиная с детского возраста. Именно в детском и раннем подростковом возрасте происходит формирование и развитие вторичных половых признаков, физиологически изменяется уровень половых гормонов, развивается костная ткань и скелетная мускулатура, а также другие прямые и косвенные признаки полового созревания. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о задержке полового развития у детей, проживающих в районах промышленного загрязнения свинцом. В исследовании Khalaf и соавт. приняли участие мальчики в возрасте до 15 лет ($n = 180$), проживающие вблизи промышленных предприятий, концентрация свинца в крови которых составляла в среднем от 3,84 до 6,38 мкг/дл в зависимости от города. Как показали результаты, у таких детей наблюдался значимо ($p < 0,01$) низкий объем яичек, а также гормональные нарушения: низкие уровни фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормона и тестостерона, а также более высокие уровни пролактина и эстрогенов по сравнению с группой контроля [1].

Угроза репродуктивному здоровью при воздействии свинца существует не только для активно развивающегося детского организма, но и для уже сформированного взрослого населения. Так, например, исследование «случай – контроль» Mendiola и соавт. 61 мужчина свидетельствует о том, что увеличение концентраций Pb (до 5,0 мкг/л) в семенной жидкости приводит к увеличению количества неподвижных сперматозоидов на 21–24 % [2].

Таким образом, в мировой литературе описаны негативные эффекты воздействия свинцовых соединений на репродуктивное здоровье населения большинства возрастных групп. В связи с вышеизложенным целью настоящего обзора литературы является поиск, обобщение и систематизация материалов, посвященных особенностям вредного действия свинца на репродуктивную систему, как основы для дальнейшей разработки лечебных и профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Источниками для поиска библиографии стали поисковая система PubMed, единая библиографическая и реферативная база данных рецензируемой научной литературы Scopus, Российские электронные научные библиотеки ELibrary и CyberLeninka. Поиск проводился среди публикаций на русском и английском языках с 2004 до 2024 года.

При отборе публикаций в базах данных PubMed, Scopus и ELibrary использовались следующие ключевые слова: Lead, Pb, reprotoxicity. Поиск в российской научной электронной библиотеке CyberLeninka осуществлялся по ключевым словам: свинец, репротоксичность, репродуктивная система. Вместе с тем использовались источники литературы отобранных статей на наличие дополнительных материалов. Статьи были отобраны нами по принципу наличия в них информации о негативных эффектах свинца на репродуктивную систему лабораторных животных и/или популяции людей, в случае если исследование носило эпидемиологический характер. В итоге было проанализировано более 500 статей, в результате из них отобрано 36 полнотекстовых публикации, из них 23 статьи не старше 5 лет.

Критериями исключения были: публикации, относящийся к обзорным статьям, не содержащие какие-либо оригинальные исследования.

Результаты. Представленный обзор литературы обобщает научные данные о негативных эффектах свинца на репродуктивную систему и ее компоненты, полученные в экспериментах на лабораторных животных и клеточных культурах.

Изменения со стороны ферментных систем и гормональной функции

Наиболее частым изменением, наблюдаемым в большом количестве исследований по оценке репротоксичности свинца, является изменение массы органов половой системы, нарушение их гистологической структуры, цитотоксические эффекты в отношении сперматозоидов, их подвижности, жизнеспособности, целостности, наличие аномалий, а также изменения уровня гормонов

¹ О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2023 году: Государственный доклад. Москва: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2024. – 364 с.

² World Health Organization. Exposure to lead: a major public health concern. Preventing disease through healthy environments. WHO; 2023.

в тканях и сыворотке крови, активности и количества ферментов, связанных с репродуктивной системой.

В исследовании Tatli Seven P. и соавт. 28 крыс-самцов Sprague Dawley в возрасте 6–8 недель подвергались воздействию ацетата свинца путем внутрибрюшинных введений раствора из расчета 15 мг/кг м.т. в течение 21 дня. Результаты исследования показывают, что воздействие свинца, способно уменьшить массу яичек и придатков. Помимо этого, у крыс, получавших ацетат свинца, было выявлено снижение концентрации сперматозоидов, а также чаще определялись патологические формы сперматозоидов по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [3]. Аналогичные данные описывают Kahalerras L. и соавт. в исследовании на самцах крыс-альбиносов Wistar, которым вводили раствор ацетата свинца в гораздо большей дозировке – 500 мг/кг м.т. на протяжении 3 недель. У крыс, которым вводили ацетат свинца, наблюдалось значительное снижение концентрации и подвижности сперматозоидов, а также уровня тестостерона по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Также результаты этого исследования свидетельствуют о снижении подвижности сперматозоидов у крыс, получавших свинец ($p < 0,05$). Гистоморфологическая оценка срезов тестикул и придатков выявила атрофию семенных канальцев и уменьшение числа сперматогониев [4]. Однако в литературе присутствуют и противоположные данные, касающиеся изменения массы яичек после воздействия свинца. Так, например, в эксперименте Dkhil MA. и соавт. воздействие ацетата свинца на самцов крыс-альбиносов Wistar в дозировке 20 мг/кг м.т. на протяжении 5 дней вызвало, вопреки результатам ранее описанных исследований, значительное увеличение массы семенников как в абсолютных, так и в относительных значениях по сравнению с контрольной группой [5].

В эксперименте Pasha H. и соавт. 66 половозрелых крыс-самцов Sprague Dawley подвергали воздействию ацетата свинца внутрижелудочно в течение 3 недель в дозировке 20 мг/кг м.т. Результаты продемонстрировали значимое снижение количества сперматозоидов в 1,3 раза ($p < 0,05$), подвижности сперматозоидов в 1,34 раза ($p < 0,05$), увеличение доли патологических форм сперматозоидов в 1,4 раза ($p < 0,05$) и уменьшение уровня тестостерона в 4,3 раза ($p < 0,05$) [6]. По результатам аналогичного эксперимента на самцах мышей BALB/c ($n = 32$), подвергшихся воздействию ацетата свинца внутрижелудочно на протяжении 35 дней, были выявлены значительные нарушения параметров спермы, в том числе снижение жизнеспособности сперматозоидов, увеличение количества аномальных сперматозоидов, нарушение параметров подвижности сперматозоидов, значительное снижение количества сперматозоидов [7]. Такие аномалии сперматозоидов, как двуглавые, двухвостые, обезглавленные, макроцефальные и микроцефальные сперматозоиды, были зафиксированы и при более высоких концентрациях – 200 и 500 мг/кг м.т. Также отмечается, что общая гистологическая структура тестикул была нарушена и характеризовалась значительным уменьшением сперматогенного

эпителиального слоя, серьезным повреждением семенных канальцев и уменьшением количества сперматогенных клеток [8, 9].

В эксперименте Hassan Al. и соавт. 70 беспородных крыс-самцов подвергали воздействию нитрата свинца однократно внутривенно в дозировке 23,3 мг/кг м.т. Результаты свидетельствуют о снижении уровня тестостерона: после 21 дня экспозиции – в 1,95 раза ($p < 0,05$), после 30 дней – в 4,95 раза ($p < 0,05$), после 50 дней – в 2,52 раза ($p < 0,05$). Общее количество сперматозоидов также уменьшилось: после 21 дня – в 2,1 раза ($p < 0,05$), после 30 дней – в 1,66 раза ($p < 0,05$), после 60 дней – в 1,34 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Подвижность сперматозоидов уменьшилась: после 21 дня – в 2,24 раза ($p < 0,05$), после 30 дней – в 1,96 раза ($p < 0,05$), после 60 дней – в 1,36 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля. Количество патологических форм сперматозоидов увеличилось: после 21 дня – в 6,46 раза ($p < 0,05$), после 30 дней – в 4,97 раза ($p < 0,05$), после 60 дней – в 3,6 раза ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля [10].

В эксперименте Vukelić D. и соавт. 42 взрослых самца крыс линии Wistar подвергались воздействию ацетата свинца в дозировках от 0,1 до 15 мг/кг м.т. в течение 28 дней внутрижелудочно. Воздействие свинца привело к снижению уровня тестостерона в сыворотке крови при всех дозировках. Статистически значимые изменения уровня тестостерона по сравнению с контролем наблюдались у крыс, получавших дозы выше 0,5 мг/г массы тела, и имели дозозависимый эффект [11].

Нарушения продукции половых гормонов после экспозиции к свинцу наблюдаются не только *in vivo*, но и в экспериментах на клеточных культурах. Так, например, в эксперименте Wen L. и соавт. воздействие свинца на культуру клеток Лейдига R2C в течение 24 часов в концентрациях 50, 100, 200 и 400 мкМ существенно снижало продукцию прогестерона более чем на 1/3 по сравнению с контрольной группой, причем дозозависимым образом [12].

Одно из важных изменений со стороны ферментных систем, которые отмечают большинство исследователей – это изменение уровней двух ферментов: 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы. В эксперименте Anjum M. и соавт. 54 крысы линии Wistar/NIN (WNIN) подвергались воздействию ацетата свинца в дозировках 273 и 819 мг/л в течение 45 дней через питьевую воду. При воздействии обеих концентраций наблюдалось уменьшение массы тестикул на 20 и 35 %, семенных желез на 23 и 29 %, количества спермы на 29 и 39 %, подвижности сперматозоидов на 25 и 33 %, уровня тестостерона на 50 %. Уровни 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы уменьшились по сравнению с контрольной группой на 15 и 47%, уровни 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы уменьшились на 27 и 39 % при дозировках 273 и 819 мг/л соответственно [13]. Аналогичные данные были получены в эксперименте Sainath SB и соавт., в котором 24 крысы линии Wistar подвергались воздействию ацетата свинца в дозировке 819 мг/л через питьевую воду на протяжении 70 дней. По

результатам исследования средняя масса яичек крыс, подвергшихся воздействию свинца, была на 52 % меньше по сравнению с контрольной группой. Количество сперматозоидов было ниже на 26 %, подвижных сперматозоидов – на 39 %, жизнеспособных сперматозоидов – на 31 % по сравнению с группой контроля. Количество патологических сперматозоидов из общего числа в группе, получавшей свинец, составило 45 % по сравнению с контролем – 1 %. При этом со стороны ферментных систем уровни 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы уменьшились по сравнению с контрольной группой на 61 %, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы – на 47 % [14]. В другом эксперименте 50 крыс-самцов подвергались воздействию ацетата свинца в дозировке 20 мг/кг м.т. внутрибрюшинно на протяжении 6 недель. Результаты исследования показали значительное снижение уровней 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы – более чем в 20 раз, 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы – более чем в 2,5 раза. Кроме того, другие уровни других ферментов также имели значимые отличия. В группе, получавшей свинец, уровни малонового диальдегида были выше в 3,3 раза, супероксиддисмутазы – в 1,4 раза, каталазы – в 1,5 раза, а также наблюдался значительно меньший уровень глутатионпероксидазы – в 2,6 раза [15].

В эксперименте Abdel-Emam R. и соавт. 30 крыс-самцов линии Wistar подвергались воздействию ацетата свинца в дозировке 50 мг/кг м.т. в течение 40 дней внутрибрюшинно. По результатам исследования масса тестикул у крыс, получавших свинец, была меньше на 20 % по сравнению с контрольной группой. Кроме того, наблюдалось статистически значимое уменьшение количества жизнеспособных и подвижных сперматозоидов более чем в 2 раза ($p < 0,05$). Также воздействие свинца оказало эффект на гормональную функцию опытных крыс. Уровни фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов значительно снизились в сыворотке крови на 20 и 21 % соответственно ($p < 0,05$) [16]. Достоверное снижение этих же гормонов репродуктивной системы было представлено в другом исследовании на самцах крыс линии Wistar при более низкой дозировке ацетата свинца – 20 мг/кг м.т. [17].

В эксперименте Nakade UP. и соавт. 24 эстрогенизированные крысы-самки линии Wistar подвергались воздействию ацетата свинца в дозировке 3 мкМ. Результаты исследования свидетельствуют об угнетающем действии свинца на миоэпителий крыс посредством нарушения кальциевого обмена. Причем эффект был более выражен при фазовых сокращениях и почти незначителен при тонических сокращениях, он также оказывал тормозящее влияние как на амплитуду, так и на частоту сокращений миоэпителия [18].

Генотоксические эффекты свинца на репродуктивную систему

Воздействие свинца на репродуктивную систему неизбежно сопровождается изменением экспрессии генов, ответственных за регуляцию воспалительных процессов, активацию или ингибирование апоптоза, антиоксидантную защиту, регуляцию функции ферментных систем и гормональные изменения.

В эксперименте El-Magd M. и соавт. 40 взрослых самцов крыс-альбиносов подвергали воздействию ацетата свинца в течение 8 недель через питьевую воду в дозировке 50 мг/л. Согласно результатам, наблюдалось снижение экспрессии генов CYP19 и ER α в семенниках крыс, которые ответственны за синтез эстрогена и преобразование андрогена в эстроген. Однако воздействие ацетата свинца на гормональный фон оказалось неоднозначным. Так, например уровни сывороточного тестостерона и 17 β -эстрадиола значительно снизились ($p < 0,05$), однако в семенниках уровень тестостерона существенно увеличился ($p < 0,05$) при одновременном снижении 17 β -эстрадиола [19]. Эти данные подтверждаются другим исследованием: значительное снижение уровня экспрессии гена CYP19 было обнаружено в семенниках крыс-самцов, подвергшихся воздействию ацетата свинца в дозировке 20 мг/кг м.т. на протяжении 49 дней внутрибрюшинно [20].

В эксперименте Abdrabou MI. и соавт. 40 самцов крыс подвергали воздействию ацетата свинца внутрибрюшинно в дозировке 100 мг/кг м.т. в сутки на протяжении одного месяца. Результаты показали повышение экспрессии гена каспазы-3 в семенниках, ответственного за регуляцию апоптоза. Гистоморфометрически эти изменения характеризовались значительным снижением среднего диаметра семенных канальцев и высоты эпителия семенных канальцев по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) [21].

В уже описанном ранее эксперименте наблюдалось значительное ($p < 0,05$) снижение экспрессии тестикулярных генов LHr, FSHr и CYP11A1 у крыс, подвергшихся воздействию ацетата свинца (крысы Pb), по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$) [15].

В эксперименте Feng Y на половозрелых самках мышей C57BL/6 повышалась экспрессия генов, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума - PERK, Bip, eIF2 α , ATF4, CHOP, каспаза-12, а также проапоптотических генов – каспаза-3 и Вах, тогда как экспрессия антиапоптотического гена Bcl-2 значительно снижалась ($p < 0,05$) [22]. Аналогичные результаты были получены в другом исследовании на самцах крыс Long-Evans при дозировке ацетата свинца 60 мг/кг м.т. на протяжении 30 дней. Уровни экспрессии Вах и активной каспазы-3 в семенниках крыс, получавших свинец, были значительно выше ($p < 0,0001$), тогда как экспрессия Bcl-2 была значительно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,0001$) [23].

Одним из ключевых факторов токсического эффекта от воздействия свинца является окислительный стресс, возникающий в результате химического воспаления. Так, например, в исследовании Abbaszadeh S и соавт. 40 крыс самцов линии Wistar подвергались воздействию ацетата свинца через питьевую воду в дозировке 1000 мг/л на протяжении 4 недель. Результаты показали повышение экспрессии генов Nrf2 и NF- κ B, значительное снижение уровня тканевых антиоксидантов и увеличение воспалительных цитокинов в группе, получавшей свинец, по сравнению с контрольной группой [24]. В эксперименте Elsheikh N на мышьях-самцах Kunming при дозировке ацетата свинца 100 мг/кг м.т. спустя

3 недели экспозиции наблюдалось снижение в тканях семенников уровней мРНК генов, связанных с антиоксидантной защитой (супероксиддисмутазы 1, глутатионпероксидаза, каталаза) [25]. Значительное снижение экспрессии этих генов и последующее снижение активности перечисленных антиоксидантных ферментов подтверждается результатами исследования El-Khadragy M на крысах-самцах линии Wistar при дозировке 20 мг/кг м.т. [26].

Обсуждение. Результаты большей части хронических и субхронических экспериментов подтверждают уменьшение массы органов и тканей половой системы: яичек, придатков, семенных желез и др. Однако среди прочих результатов представлен подострый эксперимент, в котором наблюдалось, напротив, увеличение массы семенников. Вероятно, такое несоответствие можно объяснить различиями в возрасте, видах животных, дозах, длительности воздействия свинца и способах введения.

Hassan AI приводит данные, согласно которым с течением времени степень токсичности изменялась. Так, например, постепенное восстановление количества тестостерона и сперматозоидов у экспериментальных лабораторных животных, подвергшихся воздействию свинца, после окончания экспозиции можно объяснить активацией механизмов адаптации, элиминации и компенсации организма. Именно эти механизмы и их стимуляция могут стать «критическими точками» приложения мер биологической профилактики и существенно повысить ее эффективность против репротоксического действия свинца.

Во всех описанных исследованиях воздействие свинца вызывало уменьшение содержания ферментов 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы. Оба этих фермента в норме активно участвуют в синтезе тестостерона и метаболизме эстрогенов [27]. Вероятно, это ключевая причина уменьшения уровня тестостерона в большей части описанных исследований. При этом нами были обнаружены противоречивые данные. Так, в исследовании El-Magd M. уровни сывороточного тестостерона и 17 β -эстрадиола значительно снизились ($p < 0,05$), однако в семенниках уровень тестостерона существенно увеличился ($p < 0,05$) [19]. Предполагается, что поврежденные, но не погибшие клетки Лейдига сохраняют способность вырабатывать в каком-то количестве тестостерон, но последний не попадает в кровоток. Остается неясным механизм нарушения транспорта тестостерона в кровоток. Вероятно, такие нарушения могут быть обусловлены целым рядом причин: экспрессией соответствующих генов, изменениями в течении ион-зависимых процессов, повреждением структуры тканей, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Имеются данные, подтверждающие роль CYP19 в регуляции репродуктивного поведения, а также регуляции уровня эстрогена у лабораторных животных [28]. Исследование С. J. Petry предполагает, что распространенные вариации гена ароматазы CYP19 связаны с избытком андрогенов у девочек и молодых женщин [29]. Вероятно, влияние свинца на синтез эстрогена и преобразование андрогена

в эстроген посредством экспрессии гена CYP19 в зависимости от полиморфизма будет обладать разной степенью выраженности эффекта, а следовательно, требуется учитывать варианты полиморфизма генов при разработке мер биологической профилактики.

Известно, что каспаза-3 является одним из маркеров гибели клеток, в частности как мужской, так и женской репродуктивной системы [30, 31], повышение экспрессии гена, кодирующего ее, связано с усиленным процессом апоптоза в изучаемых тканях, индуцированным цитотоксическим действием свинца. Bcl-2 является ключевым регулятором количества примордиальных фолликулов, образующихся в яичнике при рождении и поддерживаемых на протяжении всей репродуктивной жизни. Эти данные позволяют утверждать, что про- и антиапоптотические белки семейства Bcl-2 являются ключевыми детерминантами продолжительности фертильного периода [32]. Уменьшение экспрессии антиапоптотического гена Bcl-2 под воздействием свинца может стать причиной сокращения периода фертильности у женщин.

Однако стоит отметить, что для всестороннего и более детального описания изменений со стороны женской половой системы, при воздействии свинцовых соединений, недостаточно экспериментальных данных в свободном доступе. Представленные в литературном обзоре результаты эксперимента Nakade UP свидетельствуют о нарушении фазовых сокращений миоэлектрической активности матки лабораторных животных. В сокращениях миоэлектрической активности роль играет кальций и зависимые от него процессы, регулятором которых он выступает. Механизм нарушения кальций-зависимых процессов заключается в способности свинца к ионной мимикрии. Ложно участвуя в ион-зависимых процессах, свинец не обладает биологическими и химическими возможностями правильной регуляции течения этих процессов, в результате чего последние теряют свою функцию [33]. Помимо этого, известно, что транспорт тяжелых металлов в клетку осуществляется преимущественно через кальциевые каналы [34]. Следовательно, можно предположить, что свинец при транспортировке в клетку повреждает кальциевые каналы, нарушая их функцию и гомеостаз в целом.

Роль генов Nrf2 и NF- κ B в модуляции воспалительного процесса описана в литературе достаточно подробно. NF- κ B может играть защитную роль в условиях окислительного стресса, подавляя накопление активных форм кислорода (далее – АФК). Ингибирование активации NF- κ B приводит к увеличению продукции АФК, индуцированной TNF α , перекисному окислению липидов и окислению белков [36]. Однако в литературе описаны данные, свидетельствующие о том, что регуляция NF- κ B медиаторами окислительного стресса неоднозначна. В некоторых ситуациях АФК запускают активацию NF- κ B, тогда как в других обстоятельствах АФК ингибируют активность NF- κ B. Двухнаправленные эффекты, скорее всего, зависят от фазы (ранней и поздней) воздействия, а также конкретного агента, вызвавшего окислительный стресс [38]. Лучшее понимание сложного ответа тканей репродуктивной системы через путь NF- κ B на окислительный стресс

может стать основой для создания инновационных мер по повышению устойчивости организма к токсическим эффектам тяжелых металлов, в том числе свинецсодержащих веществ.

Заключение. Среди основных механизмов репротоксического действия свинца выделяют окислительный стресс, нарушение деятельности ферментных систем, ложная регуляция свинцом ион-зависимых процессов, цитотоксическое действие на структуры репродуктивной системы, а также изменения, обусловленные снижением или повышением экспрессии генов ароматазы CYP19, антиапоптотического гена Bcl-2, генов, связанных со стрессом эндоплазматического ретикулума – PERK, Bip, eIF2 α , ATF4, CHOP, каспаза-12, а также проапоптотических генов – каспаза-3 и Вах.

Дальнейшее изучение особенностей воздействия свинца на репродуктивную систему позволит выявить механизмы токсического действия, которые впоследствии можно считать «критическими точками» приложения профилактических и лечебно-профилактических мероприятий. Необходимо и дальше изучать специфические и общие физиологические механизмы ответа репродуктивной системы на свинцовую интоксикацию, найти способы их поддержания и усиления, чтобы совершенствовать уже имеющиеся профилактические мероприятия, что позволит более эффективно управлять рисками возникновения свинцовых патологий у лиц, отнесенных к группе риска.

Эти результаты следует использовать при разработке мер биологической профилактики для управления риском репродуктивного здоровья лиц, подверженных вредному воздействию свинца.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Khalaf MAM, Younis RHA, El-Fakahany H. Effect of low-level environmental lead exposure on the onset of male puberty. *Int J Toxicol*. 2019;38(3):209-214. doi: 10.1177/1091581819848411
2. Mendiola J, Moreno JM, Roca M, et al. Relationships between heavy metal concentrations in three different body fluids and male reproductive parameters: A pilot study. *Environ Health*. 2011;10(1):6. doi: 10.1186/1476-069X-10-6
3. Tatli Seven P, Iflazoglu Mutlu S, Seven I, Arkali G, Ozer Kaya S, Kanmaz OE. Protective role of yeast beta-glucan on lead acetate-induced hepatic and reproductive toxicity in rats. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(38):53668-53678. doi: 10.1007/s11356-021-14398-0
4. Kahalerras L, Otmani I, Abdennour C. Wild garlic *Allium triquetrum* L. alleviates lead acetate-induced testicular injuries in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2022;200(5):2205-2222. doi: 10.1007/s12011-021-02818-8
5. Dkhil MA, Moneim AE, Al-Quraishy S. *Indigofera oblongifolia* ameliorates lead acetate-induced testicular oxidative damage and apoptosis in a rat model. *Biol Trace Elem Res*. 2016;173(2):354-361. doi: 10.1007/s12011-016-0689-0
6. Pasha HF, Rezk NA, Selim SA, Abd El Motteleb DM. Therapeutic effect of spermatogonial stem cell on testicular damage caused by lead in rats. *Gene*. 2016;592(1):148-153. doi: 10.1016/j.gene.2016.07.065
7. Ommati MM, Sabouri S, Retana-Marquez S, et al. Taurine improves sperm mitochondrial indices, blunts oxidative stress parameters, and enhances steroidogenesis and kinematics of sperm in lead-exposed mice. *Reprod Sci*. 2023;30(6):1891-1910. doi: 10.1007/s43032-022-01140-5
8. Zhang Z, Yu J, Xie J, et al. Improvement roles of zinc supplementation in low dose lead induced testicular damage and glycolytic inhibition in mice. *Toxicology*. 2021;462:152933. doi: 10.1016/j.tox.2021.152933
9. Zhao ZM, Mei S, Zheng QY, et al. Melatonin or vitamin C attenuates lead acetate-induced testicular oxidative and inflammatory damage in mice by inhibiting oxidative stress mediated NF- κ B signaling. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2023;264:115481. doi: 10.1016/j.ecoenv.2023.115481
10. Hassan AI, Alam SS. Evaluation of mesenchymal stem cells in treatment of infertility in male rats. *Stem Cell Res Ther*. 2014;5(6):131. doi: 10.1186/scrt521
11. Vukelić D, Djordjević AB, Anđelković M, et al. Derivation of benchmark doses for male reproductive toxicity in a subacute low-level Pb exposure model in rats. *Toxicol Lett*. 2023;375:69-76. doi: 10.1016/j.toxlet.2023.01.001
12. Wen L, Jiang X, Sun J, et al. Cyanidin-3-O-glucoside promotes the biosynthesis of progesterone through the protection of mitochondrial function in Pb-exposed rat Leydig cells. *Food Chem Toxicol*. 2018;112:427-434. doi: 10.1016/j.fct.2017.10.008
13. Anjum MR, Sainath SB, Suneetha Y, Reddy PS. Lead acetate induced reproductive and paternal mediated developmental toxicity in rats. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2011;74(4):793-799. doi: 10.1016/j.ecoenv.2010.10.044
14. Sainath SB, Meena R, Supriya Ch, Reddy KP, Reddy PS. Protective role of Centella asiatica on lead-induced oxidative stress and suppressed reproductive health in male rats. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2011;32(2):146-154. doi: 10.1016/j.etap.2011.04.005
15. Khafaji SS. Antioxidant, anti-inflammatory, and anti-reproductive effects of kaempferol and vitamin E on lead acetate-induced testicular toxicity in male rats. *Open Vet J*. 2023;13(12):1683-1695. doi: 10.5455/OVJ.2023.v13.i12.17
16. Abdel-Emam RA, Ahmed EA. Ameliorative effect of L-carnitine on chronic lead-induced reproductive toxicity in male rats. *Vet Med Sci*. 2021;7(4):1426-1435. doi: 10.1002/vms3.473
17. Al-Megrin WA, Alomar S, Alkhouriji AF, et al. Luteolin protects against testicular injury induced by lead acetate by activating the Nrf2/HO-1 pathway. *IUBMB Life*. 2020;72(8):1787-1798. doi: 10.1002/iub.2311
18. Nakade UP, Sharma A, Choudhury S, Yadav RS, Garg SK. Lead modulates calcium entry and beta-adrenoceptors signaling to produce myometrial relaxation in rats. *Biol Trace Elem Res*. 2017;176(1):176-180. doi: 10.1007/s12011-016-0813-1
19. El-Magd MA, Kahilo KA, Nasr NE, Kamal T, Shukry M, Saleh AA. A potential mechanism associated with lead-induced testicular toxicity in rats. *Andrologia*. 2017;49(9). doi: 10.1111/and.12750
20. Hassan E, Kahilo K, Kamal T, El-Neweshy M, Hassan M. Protective effect of diallyl sulfide against lead-mediated oxidative damage, apoptosis and down-regulation of CYP19 gene expression in rat testes. *Life Sci*. 2019;226:193-201. doi: 10.1016/j.lfs.2019.04.020
21. Abdrabou MI, Elleithy EMM, Yasin NAE, Shaheen YM, Galal M. Ameliorative effects of *Spirulina maxima* and *Allium sativum* on lead acetate-induced testicular injury in male albino rats with respect to caspase-3 gene expression. *Acta Histochem*. 2019;121(2):198-206. doi: 10.1016/j.acthis.2018.12.006
22. Feng Y, Yuan H, Wang W, et al. Co-exposure to polystyrene microplastics and lead aggravated ovarian toxicity in female mice via the PERK/eIF2 α signaling pathway. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;243:113966. doi: 10.1016/j.ecoenv.2022.113966

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2024-32-10-45-51>

Review Article

23. Bidanchi RM, Lalrindika L, Khushboo M, *et al.* Antioxidative, anti-inflammatory and anti-apoptotic action of ellagic acid against lead acetate induced testicular and hepato-renal oxidative damages and pathophysiological changes in male Long Evans rats. *Environ Pollut.* 2022;302:119048. doi: 10.1016/j.envpol.2022.119048
24. Abbaszadeh S, Yadegari P, Imani A, Taghdir M. Vitamin D3 protects against lead-induced testicular toxicity by modulating Nrf2 and NF- κ B genes expression in rat. *Reprod Toxicol.* 2021;103:36-45. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.05.008
25. Elsheikh NAH, Omer NA, Yi-Ru W, *et al.* Protective effect of betaine against lead-induced testicular toxicity in male mice. *Andrologia.* 2020;52(7):e13600. doi: 10.1111/and.13600
26. El-Khadragy M, Al-Megrin WA, AlSadhan NA, *et al.* Impact of coenzyme Q10 administration on lead acetate-induced testicular damage in rats. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:4981386. doi: 10.1155/2020/4981386
27. Ge RS, Li X, Wang Y. Leydig cell and spermatogenesis. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1288:111-129. doi: 10.1007/978-3-030-77779-1_6
28. Cheshenko K, Pakdel F, Segner H, Kah O, Eggen RIL. Interference of endocrine disrupting chemicals with aromatase CYP19 expression or activity, and consequences for reproduction of teleost fish. *Gen Comp Endocrinol.* 2008;155(1):31-62. doi: 10.1016/j.ygcen.2007.03.005
29. Petry CJ, Ong KK, Michelmore KF, *et al.* Association of aromatase (CYP 19) gene variation with features of hyperandrogenism in two populations of young women. *Hum Reprod.* 2005;20(7):1837-1843. doi: 10.1093/humrep/deh900
30. Garvin SE, Kyathanahalli C, Soha S, Condon JC, Jeyasuria P. Preimplantation apoptotic endometrial caspase-3-mediated phospholipase A2 activation: A potential component in programming uterine receptivity. *F S Sci.* 2023;4(2):141-150. doi: 10.1016/j.xfss.2022.12.003
31. Segura C, La Rosa J, Báez L, *et al.* Activation of caspase-3/7, an apoptotic-related marker, during incubation and cryopreservation of alpaca (*Vicugna pacos*) spermatozoa. *Reprod Domest Anim.* 2023;58(7):1005-1011. doi: 10.1111/rda.14397
32. Liew SH, Vaithyanathan K, Hutt KJ. Taking control of the female fertile lifespan: A key role for Bcl-2 family proteins. *Reprod Fertil Dev.* 2016;28(7):864-871. doi: 10.1071/RD14326
33. Bridges CC, Zalups RK. Molecular and ionic mimicry and the transport of toxic metals. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2005;204(3):274-308. doi: 10.1016/j.taap.2004.09.007
34. Фетисова А.В., Иларионов С.А. Транспорт ионов металлов через цитоплазматическую мембрану // Вестник ПГУ. Химия. 2012. №1(5). С. 86–91. Fetisova AV, Ilarionov SA. Transport of metal ions by cytoplasmic membrane. *Vestnik Permskogo Universiteta. Seriya: Khimiya.* 2012;(1(5)):86-91. (In Russ.)
35. Djavaheri-Mergny M, Javelaud D, Wietzerbin J, Besançon F. NF- κ B activation prevents apoptotic oxidative stress via an increase of both thioredoxin and MnSOD levels in TNF α -treated Ewing sarcoma cells. *FEBS Lett.* 2004;578(1-2):111-115. doi: 10.1016/j.febslet.2004.10.082
36. Nakajima S, Kitamura M. Bidirectional regulation of NF- κ B by reactive oxygen species: A role of unfolded protein response. *Free Radic Biol Med.* 2013;65:162-174. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2013.06.020

Сведения об авторах:

Минигалиева Ильзира Амировна – д-р биол. наук, заведующий отделом токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора; e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>.

✉ **Никогосян** Карен Мерсопович – мл. науч. сотрудник отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора; e-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>.

Сутункова Марина Петровна – д-р мед. наук, директор ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора; доцент, заведующий кафедрой гигиены и медицины труда, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

Батенёва Влада Андреевна – лаборант-исследователь отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора; e-mail: bateneva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175>.

Дубровин Дмитрий Афонасьевич – лаборант-исследователь отдела токсикологии и биопрофилактики ФБУН «ЕМНЦ ПОЗРПП» Роспотребнадзора; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0040-8385>, e-mail: dmitriidubrovin2021@gmail.com.

Информация о вкладе авторов: концепция и дизайн исследования: *Минигалиева И.А.*; сбор данных: *Батенёва В.А., Дубровин Д.А.*; анализ и интерпретация результатов, обзор литературы, подготовка проекта рукописи: *Никогосян К.М., Сутункова М.П.* Все авторы рассмотрели результаты и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: данное исследование не требует представления заключения комитета по био-медицинской этике или иных документов.

Финансирование: это исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Статья получена: 19.09.24 / Принята к публикации: 10.10.24 / Опубликована: 31.10.24

Author information:

Ilzira A. **Minigalieva**, Dr. Sci. (Biol.), Head of the Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: ilzira@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1871-8593>.

✉ Karen M. **Nikogosyan**, Junior Researcher, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: nikoghosyankm@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0780-5733>.

Marina P. **Sutunkova**, Dr. Sci. (Med.), Director, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; Assoc. Prof., Head of the Department of Occupational Health and Medicine, Ural State Medical University; e-mail: sutunkova@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1743-7642>.

Vlada A. **Bateneva**, Laboratory Research Assistant, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: bateneva@ymrc.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4694-0175>.

Dmitry A. **Dubrovin**, Laboratory Research Assistant, Department of Toxicology and Bioprophylaxis, Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers; e-mail: dmitriidubrovin2021@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0040-8385>.

Author contributions: study conception and design: *Minigalieva I.A.*; data collection: *Bateneva V.A., Dubrovin D.A.*; analysis and interpretation of results, literature review, draft manuscript preparation: *Nikogosyan K.M., Sutunkova M.P.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: Not applicable.

Funding: This research received no external funding.

Conflict of interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: September 19, 2024 / Accepted: October 10, 2024 / Published: October 31, 2024