

DOI: 10.7524/AJE.1673-5897.20150323020

张元宝, 赵鹏, 王煜倩, 等. 纳米颗粒物对雄性生殖系统影响的研究进展[J]. 生态毒理学报, 2016, 11(1): 111-116

Zhang Y B, Zhao P, Wang Y Q, et al. Research progress of nanoparticles impact on male reproductive system [J]. Asian Journal of Ecotoxicology, 2016, 11(1): 111-116 (in Chinese)

纳米颗粒物对雄性生殖系统影响的研究进展

张元宝¹, 赵鹏¹, 王煜倩¹, 许志珍¹, 唐仕川^{1, #}, 常兵^{2, *}

1. 北京市劳动保护科学研究所(职业安全健康北京市重点实验室), 北京 100054

2. 中国疾病预防控制中心职业卫生与中毒控制所, 北京 100050

收稿日期: 2015-03-23 录用日期: 2015-08-17

摘要: 纳米颗粒物因其独特的性质(表面效应、量子尺寸效应和宏观量子隧道效应), 在化学、力学、电磁、光学以及生物医学等方面得到了广泛的应用。由于纳米颗粒物具有特殊的性质, 使其更容易进入机体并对机体产生生物学效应, 其对人体的潜在危害也已逐渐引起人们的关注。生殖健康作为健康的一个重要部分, 关系着人类的繁衍与发展, 因此纳米颗粒物对生殖系统的影响也逐渐引起人们的重视。本文主要总结了近几年来纳米颗粒物对雄性生殖系统影响的研究, 为进一步的研究提供建议和帮助。

关键词: 纳米颗粒物; 雄性; 生殖影响

文章编号: 1673-5897(2016)1-111-06 **中图分类号:** X171.5 **文献标识码:** A

Research Progress of Nanoparticles Impact on Male Reproductive System

Zhang Yuanbao¹, Zhao Peng¹, Wang Yuqian¹, Xu Zhizhen¹, Tang Shichuan^{1, #}, Chang Bing^{2, *}

1. Beijing Municipal Institute of Labour Protection (Beijing Key Laboratory of Occupational Health and Safety), Beijing 100054, China

2. Chinese Center for Disease Control and Prevention, National Institute of Occupational Health and Poison Control, Beijing 100050, China

Received 23 March 2015 **accepted** 17 August 2015

Abstract: With their unique properties (the surface effect, the quantum size effect and the macroscopic quantum tunneling effect), nanoparticles have been widely used in the chemical, mechanical, magnetic, optical and biomedical fields. Nanoparticles have a special nature, so it is easier to enter the human body and exert biological effects to the body. Its potential harms to human body have gradually aroused people's concern. Reproductive health as an important part of human health is closely related to human reproduction and development, so the effect of nanoparticles on the reproductive system has aroused people's attention. This article mainly summarized the recent researches on the effects of nanoparticles in male reproductive system, aiming to provide a reference for further researches.

Keywords: nanoparticles; male; reproductive effect

基金项目: 国家安全生产监督管理总局 2016 年安全生产重大事故防治关键技术科技项目《纳米材料生产和使用场所个体防尘关键技术及装备》(2014_3123); 北京市科学技术研究院 2016 创新团队计划课题; 北京市科学技术研究院萌芽计划《粒径对微细颗粒三种浓度指标相关性影响研究》; 2015 年北京市劳动保护科学研究所改革与发展项目; 国家自然科学基金(No.51308008)

作者简介: 张元宝(1989-), 男, 研究实习员, 研究方向为职业卫生, E-mail: 840070653@qq.com

* **通讯作者** (Corresponding author), E-mail: 1305293162@qq.com

共同通讯作者 (Co-corresponding author), E-mail: tsc3496@sina.com

纳米颗粒物(nanoparticles, NPs)是指至少在一个维度上粒径小于 100 nm 的颗粒物,亦称为超细颗粒物(ultrafine particles)。由于其粒径小和比表面积大等特点而表现出独特的物理化学性质。

近年来有关纳米颗粒物毒性研究的文献中,纳米颗粒物对雄性生殖系统的不利影响主要表现在改变生殖器官(睾丸)中细胞的形态结构、影响精子及其发育过程以及阻碍雄性激素的生物合成和代谢等方面。因此,本文主要从以上几个方面综述纳米颗粒物对雄性生殖系统的影响。

1 纳米颗粒物对睾丸组织的影响

睾丸中主要有 3 种细胞:生精细胞(spermatogenic cells)、间质细胞(Leydig cells)和支持细胞(Sertoli cells)。其中生精细胞与精细胞生成有关;间质细胞能分泌雄性激素作用于生殖器官并维持其功能;支持细胞具有支持和营养生殖细胞、维持血睾屏

障完整、调节生殖器官内环境以及免疫豁免等作用。因此,睾丸中任何一种细胞的损伤都有可能影响生殖器官的微环境,进而影响生殖功能。

Komatsu 等^[1]将 0~1 000 μg·mL⁻¹的二氧化钛纳米颗粒(TiO₂-NPs, 25~70 nm)、炭黑纳米颗粒物(CB-NPs,14 nm)、柴油机废气纳米颗粒物(NRDE-NPs)分别作用于小鼠睾丸 Leydig TM3 细胞,观察到 3 种纳米颗粒物均可进入 TM3 细胞质内,降低细胞活性,降低程度与暴露剂量有关,其中 TiO₂-NPs 的细胞毒性大于 CB-NPs 和 DE-NPs;同时 Zhang 等^[2]的研究表明纳米银颗粒的粒径越小,其细胞毒性越大(10 nm Ag-NPs 对 Leydig(TM3)和 Sertoli(TM4)细胞的毒性较 20 nm Ag-NPs 大);Ali 等^[3]连续给予小鼠(6~8 周龄,25~30 g)纳米氧化锌(ZnO-NPs)35d 后(1 次/天),发现小鼠睾丸组织损伤及细胞凋亡(如生精管空泡化、生精层厚度减少、睾丸细胞排列不规则及支持细胞空泡化等,如图1所示);类似的,高国

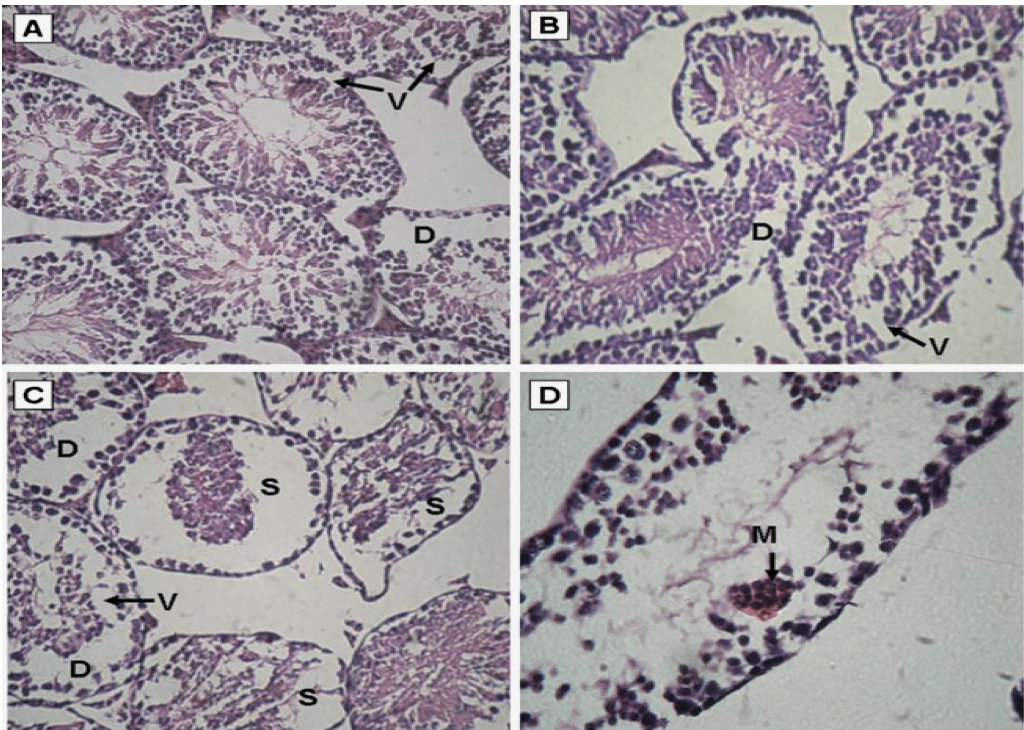


图 1 小鼠睾丸组织切片光学显微镜图(H&E 染色)^[3]

注:图中 A,5 mg·kg⁻¹ ZnO-NPs 组,出现空泡化(V)和脱离(D);B,50 mg·kg⁻¹ ZnO-NPs 组,睾丸组织病理学显示空泡化(V)和脱离(D);C,300 mg·kg⁻¹ ZnO-NPs 组,睾丸组织病理学显示明显的生殖细胞层组织破碎脱落(S)、空泡化(V)和脱离(D);D,300 mg·kg⁻¹ ZnO-NPs 组,曲细精管中发现多核巨细胞(M)。

Fig. 1 Light microscopy of crosssections of H&E stained testis of mice^[3]

Note: A, ZNP-(5 mg·kg⁻¹ ZNP) group: vacuoles (V) and detachment (D) are observed in some tubules. B, ZNP-(50 mg·kg⁻¹ ZNP) group: histopathological changes including detachment and vacuolization are observed. C, ZNP-(300 mg·kg⁻¹ ZNP) group: disorganization of germ cell layers including sloughing (S), detachment and vacuolization are markedly increased. D, multinucleated giant cells (M) in the seminiferous tubules are observed in ZNP-(300 mg·kg⁻¹ ZNP) group.

栋^[4]用 TiO_2 -NPs($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)对雄性小鼠连续灌胃 90 d 后,在小鼠睾丸组织中发现类似的损伤;Slc:ICR 母鼠在孕期通过皮下注射 $100 \mu\text{L}$ ($1 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 4 次)暴露于 TiO_2 -NPs,在 4 天和 6 周的子代鼠的睾丸间质细胞、支持细胞和精子(6 周小鼠)中发现了 TiO_2 -NPs, TiO_2 -NPs 的暴露导致子代(6 周幼崽)曲细精管的破坏和支持细胞的减少^[5]。然而, Li 等^[6]将 $45 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 和 $225 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 聚乙二醇包被的金纳米颗粒(Au-NPs, 14 nm, mPEG@Au-NP and PEG-NH2@Au-NP)分别注射于 ICR 小鼠静脉,结果显示颗粒物可以透过血睾屏障进入睾丸,并在睾丸内积累(其中 PEG-NH2@Au-NP 更易进入),但并没有引起睾丸形态学变化或生殖细胞的损伤;静脉注射方式给 BALB/c 小鼠注入 0.8 mg 非晶体硅纳米颗粒物,虽然硅纳米颗粒能穿透血睾屏障并进入精母细胞的细胞质和细胞核,但没有发现可观察到的睾丸损伤^[7];Jo 等^[8]给 SD 雄性大鼠连续 6 周灌胃 35 nm 纳米氧化锌(ZnO -NPs, $500 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),并未发现睾丸和附睾的形态变化和损伤。因此,纳米颗粒物(NPs)可以进入睾丸组织,但具体途径尚不清楚;进入睾丸的 NPs 能否产生影响或毒性作用,可能与 NPs 本身的粒径、剂量、化学组成及被作用细胞的种类和敏感度有关。

纳米颗粒物产生的影响或损伤可能存在一个共同的机制:即诱导氧化应激效应。研究发现,虽然纳米颗粒不同、颗粒粒径不同、给药途径及给药量不同,但纳米颗粒可以引起相似的病理学改变。如 Yoshida 等^[9]的研究表明,ICR 小鼠气管给予碳纳米颗粒物($0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 每次 $\times 10$ 次),可引起小鼠曲细精管局部的空泡化。多次静脉注射胺基或羧基化的多壁碳纳米管, BALB/c 小鼠的睾丸内出现类似的病理学改变(生精上皮的厚度减少、低精原细胞数、支持细胞的局部消失或空泡化、血管舒张和充血,但睾丸脏器系数无统计学变化)^[10];柴油机尾气纳米颗粒物等同样可以引起类似的损伤^[11-13]。

2 纳米颗粒物对精子及其发生过程的影响

精子的质量和数量是雄性生殖健康最重要的指标。因此,任何可以直接影响精子的物质,均可能会对正常的雄性生殖造成一定的影响。

研究表明纳米颗粒物可以进入精子或精原干细胞内,并对其造成一定影响^[14]。Wiwanitkit 等^[15]将人精子暴露于 Au-NPs(9 nm, $44 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)溶液中,在精子的头部和尾部中发现 Au-NPs 的存在并且导致精子碎片产生。C18-4 精原干细胞暴露于 0~100

$\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 的纳米银颗粒(Ag-NPs, 15 nm)、纳米三氧化钼颗粒(MoO_3 -NPs, 30 nm)和纳米铝颗粒(Al-NPs, 30 nm),结果显示 3 种纳米颗粒物均可对精原干细胞产生毒性效应,且毒性效应随纳米颗粒暴露浓度升高而增大^[16]。白预弘^[10]研究发现多壁碳纳米管使睾丸产生一定的病理学变化,但并没有观察到其对精子的毒性作用。然而, Rafeeqi 等^[17-18]将成年山羊的精子暴露于纳米富勒烯溶液(1、10 和 $100 \mu\text{mol}$, 3 h, 32°C)中,并没有观察到纳米颗粒物对生殖细胞的毒性作用,相反,纳米富勒烯增加了抗氧化酶的活性、降低了脂质过氧化作用,对山羊精子起到了抗氧化作用。

Gopalan 等^[19]的研究表明不同浓度 TiO_2 -NPs ($3.73 \sim 59.7 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 和 ZnO -NPs ($11.5 \sim 93.2 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$) 可以诱导人类精子 DNA 的损伤,且纳米颗粒浓度越大,引起的 DNA 损伤越大;雄性杂交小鼠(CBA $\times$ C57BL/6)附睾中的精子暴露于 0.5×10^{15} 或 1.0×10^{15} 粒/mL Au-NPs 中,配子中染色质解凝过程受到抑制^[20];然而在他们后续的研究中,在成熟的配子中并未观察到纳米颗粒对精子的不利影响^[21]。

金属纳米颗粒物可影响精子的活力。Terzuoli 等^[22]研究发现随着 Ag-NPs 浓度的增加,人精子的活力显著降低。暴露于 Eu_2O_3 -NPs($30 \text{ nm} \pm 10 \text{ nm}$, 24 h , 39°C , $2.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$),牛精子的活力完全丧失^[23]。Au-NPs($5 \sim 65 \text{ nm}$, $0.5 \sim 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 2 h)可导致牛精子活力丧失 22%^[24-25]。Wiwanitkit 等^[15]研究发现 Au-NPs(9 nm)导致人新鲜精液中 25% 的精子活力丧失;然而暴露于表面涂有聚乙烯醇的四氧化三铁纳米颗粒(Fe_3O_4 -NPs, $7.35 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)^[26]或与聚乙烯醇/聚烯吡酮共轭的氢氧化铈纳米颗粒($\text{Eu}(\text{OH})_3$ -NPs, $2.5 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$)^[23],牛精子的活力和顶体反应并没有受到影响;白预弘^[10]和 Mona 等^[14]的研究也未观察到所研究纳米颗粒对小鼠精子的活力及顶体完整性造成不良影响。

研究表明雄性小鼠无论是出生前还是出生后暴露于纳米颗粒物,均可对每日精子生成量(DSP)产生影响。如 Takeda 等^[5]观察到雄性 Slc:ICR 小鼠出生前暴露于 TiO_2 -NPs,导致 DSP 和附睾中精子的运动性降低。C57BL/6J 母鼠孕期暴露于 $42 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-3}$ 的 TiO_2 -NPs 或气管内给入 $67 \mu\text{g}$ 的 CB-NPs,导致产下的 F1 代雄性小鼠的 DSP 减少^[27]。ICR 母鼠孕期通过气管内给入 $0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (2 次,在孕期第 7 和 14 天)的 CB-NPs,出生后的雄性小鼠在 5 周时 DSP 减

少量为 47%, 10 周龄时减少 34%, 15 周时减少 32%^[11]。ICR 小鼠气管内注射 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 的 CB-NPs, DSP 也显著降低(14 nm 组降低 33%, 56 nm 组降低 33%, 95 nm 组降低 23%)^[9]。然而, 也有研究表明纳米颗粒物对精子生成量没有影响。Kyjovska^[27]研究发现 C57BL/6J 小鼠出生前暴露于 TiO_2 -NPs 和 CB-NPs 并没有观察到 DSP 减少; 也有研究表明多壁碳纳米管(MWCNTs)和其他的碳基 NPs 作用于实验动物, 并没有确切地观察到精子形成和精子质量的改变^[10]; 类似的, Tang 等通过静脉给药的方式, 给昆明小鼠注入 $100 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ (体重)的多壁碳纳米管(50~200 nm, s-MWCNTs)和聚乙二醇包被的多壁碳纳米管(PEG-s-MWCNTs)来观察长期效应, 结果并没有观察到精子数量、细胞毒性和形态学的改变^[28]。

从这些研究结果可以看出, 纳米颗粒物可以进入精子及生精细胞, 并对其产生毒性效应, 影响精子的活力和每日生成量等。但研究结论还存在争议, 纳米颗粒物的类型、理化性质和浓度等可能是影响纳米颗粒物对生殖细胞产生毒性效应的重要因素。因此, 纳米颗粒物对精子产生的影响, 还需进一步系统深入研究。

3 对雄性激素的影响

雄性激素又称男性激素, 以睾丸间质细胞分泌的睾酮(T)为主, 能促进男性性器官成熟及第二性征出现、维持正常的性功能和提供精子生存的适宜环境, 发挥着十分重要的作用。目前, 学者们认为外源性物质对雄性激素的干扰可以从 2 种途径进行: 一是直接对睾丸间质细胞等分泌细胞作用; 另一种是通过影响下丘脑-垂体-睾丸性腺轴来影响睾酮的分泌量。

文献报道, 雄性 F344 大鼠吸入低剂量和中剂量的富含纳米颗粒物的柴油机废气(NRDE-NPs)可导致睾酮(T)水平的升高, 黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)并没有明显变化^[12]; 同时该研究组将 F344 孕期母鼠暴露于 NRDE-NPs, 出生的雄性小鼠体内的 FSH 和睾酮含量较低, 可能是由于 NRDE-NPs 影响分泌这些激素的器官的发育^[13]。高国栋将 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ TiO_2 -NPs(5 nm, 锐钛型)对雄性小鼠(CD-1, ICR, 20 $\text{g} \pm 2\text{g}$)连续灌胃处理 90 d, 研究其对雄性生殖系统的毒性, 结果表明, TiO_2 -NPs 暴露导致雌二醇(E_2)和孕酮(P_4)显著增加, 而 FSH、LH 和 T 水平降低($P < 0.05$ 或 0.01), 表明 TiO_2 -NPs 破坏了雄性小鼠的性激素的平衡^[4]。白预弘^[10]的研究结果表明多壁碳纳米管静脉暴露后小鼠的睾酮、LH 以及 FSH 并

没有发生明显的变化。

虽然有研究报道关于对雄性激素影响的机制, 但具体机制尚不确定。如 Yamagishi 等^[29]研究表明暴露于 NRDE-NPs 的大鼠睾酮水平升高, 可能是由于 NRDE-NPs 导致类固醇激素合成急性调节蛋白(steroidogenic acute regulatory protein, StAR)相关的 mRNA 的表达增加, 以及睾丸内 StAR 含量增加; Li 等^[30]和 Ramdhan 等^[32]同样发现睾酮水平的升高可能与 StAR-mRNA 和 P450 scc-mRNA(P450scc: 细胞色素 P450 胆固醇侧链裂解酶)等睾酮生物合成酶相关基因的表达增加有关。Thomas 等^[33]的研究提示小鼠睾酮水平的增加与 Leydig 细胞大小的改变存在相关性(该研究中 Ag-NPs 的暴露可阶段性的导致 Leydig 细胞尺寸增大)。高国栋^[4]的研究表明纳米 TiO_2 颗粒破坏了雄性小鼠的性激素的平衡, 但具体的机制尚不明确, 可能与相关基因的上调或下调有关。因此, 纳米颗粒物对雄性激素影响的机制还需加强研究和探讨。

4 总结与展望

综上所述, 虽有研究表明纳米颗粒物可以进入到雄性生殖细胞内, 并对生殖细胞结构的完整性、活力等产生影响, 以及影响雄性激素的分泌, 但结论尚存在争议, 研究结果并不一致。目前关于纳米颗粒物对雄性生殖系统的影响主要存在以下 2 个问题: (1)缺乏纳米颗粒物对雄性生殖影响的系统研究。虽然国内外已有很多学者对纳米颗粒物生殖影响进行了报道, 但可能是由于所用的纳米颗粒、实验条件以及实验动物不同, 导致部分结果存在争议, 尚缺乏系统深入的研究。(2)具体的毒性作用特征及机制尚不明确。虽已有部分研究探讨了纳米颗粒物对雄性生殖系统的毒性效应及作用机制, 但具体的作用机制还不明确, 还需深入分析。因此, 后续的研究中, 应在系统研究的基础上, 着重研究不同暴露途径接触纳米颗粒物进入机体器官的方式、作用的靶器官、毒性作用机理以及代谢途径等内容, 以便了解纳米颗粒物对健康的影响, 为保护人群健康、制定相关法律法规及职业接触限值提供科学依据。

通讯作者简介: 唐仕川(1963-), 男, 研究生学历, 研究员, 主要研究方向为职业卫生。

常兵(1961-), 男, 博士, 研究员, 主要研究方向为生殖毒理学。

参考文献 (References):

- [1] Tomoko K, Masako T, Miyoko K I, et al. The effects of nanoparticles on mouse testis Leydig cells in vitro [J]. *Toxicology in Vitro*, 2008, 22: 1825 - 1831
- [2] Zhang X F, Choi Y J, Han J W, et al. Differential nanoreprotoxicity of silver nanoparticles in male somatic cells and spermatogonial stem cells [J]. *International Journal of Nanomedicine*, 2015, 10: 1335 - 1357
- [3] Talebi A R, Khorsandi L, Moridian M. The effect of zinc oxide nanoparticles on mouse spermatogenesis [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2013, 30: 1203 - 1209
- [4] 高国栋. 纳米二氧化钛暴露致小鼠生殖毒性及其基因表达的变化[D]. 苏州: 苏州大学, 2013: 3
Gao G D. Nano-titanium dioxide exposure induced reproductive toxicity and alterations of gene expression in mice [D]. Suzhou: Suzhou University, 2013: 3
- [5] Takeda K, Suzuki K I, Ishihara A, et al. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems [J]. *Health Science*, 2009, 55: 95 - 102
- [6] Li W Q, Wang F, Liu Z M, et al. Gold nanoparticles elevate plasma testosterone levels in male mice without affecting fertility [J]. *Small*, 2013, 27: 1708 - 1714
- [7] Morishita Y, Yoshioka Y, Satoh H, et al. Distribution and histologic effects of intravenously administered amorphous nanosilica particles in the testes of mice [J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2012, 420: 297 - 301
- [8] Jo E, Seo G, Kwon J T, et al. Exposure to zinc oxide nanoparticles affects reproductive development and biodistribution in offspring rats [J]. *The Journal of Toxicological Sciences*, 2013, 38(4): 525-530
- [9] Yoshida S, Hiyoshi K, Ichinose T, et al. Effect of nanoparticles on the male reproductive system of mice [J]. *International Journal of Andrology*, 2009, 32: 337 - 342
- [10] 白预弘. 功能化多壁碳纳米管对小鼠生殖毒性的研究[D]. 济南: 山东大学, 2011
Bai Y H. Reproductive toxicological study of functionalized multi-walled carbon nanotubes on mice [D]. Jinan: Shandong University, 2011 (in Chinese)
- [11] Yoshida S, Hiyoshi K, Oshio S, et al. Effects of fetal exposure to carbon nanoparticles on reproductive function in male offspring [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93: 1695 - 1699
- [12] Li C, Taneda S, Taya K, et al. Effects of inhaled nanoparticle-rich diesel exhaust on regulation of testicular function in adult male rats [J]. *Inhalation Toxicology*, 2009, 21: 803 - 811
- [13] Li C, Taneda S, Taya K, et al. Effects of in utero exposure to nanoparticle-rich diesel exhaust on testicular function in immature male rats [J]. *Toxicology Letters*, 2009, 185: 1 - 8
- [14] Yadegar M, Hekmatimoghaddam S H, Sarida S N, et al. The viability of mouse spermatogonial germ cells on anovel scaffold, containing human serum albumin and calcium phosphate nanoparticles [J]. *Iranian Journal of Reproductive Medicine*, 2015, 13(3): 141-148
- [15] Wiwanitkit V, Sereemasapun A, Rojanathanes R. Effect of gold nanoparticles on spermatozoa: The first world report [J]. *Fertility and Sterility*, 2009, 91: e7 - e8
- [16] Braydich-Stolle L, Hussain S, Schlager J J, et al. In vitro cytotoxicity of nanoparticles in mammalian germline stem cells [J]. *Toxicological Sciences*, 2005, 88: 412 - 419
- [17] Murugan M A, Gangadharan B, Mathur P P. Antioxidative effect of fullerene on goat epididymal spermatozoa [J]. *Asian Journal of Andrology*, 2002, 4: 149 - 152
- [18] Rafeeqi T, Kaul G. Carbon nanotubes as a scaffold for spermatogonial cell maintenance [J]. *Journal of Biomedical Nanotechnology*, 2010, 6: 710 - 717
- [19] Gopalan R, Osman I, Amani A, et al. The effect of zinc oxide and titanium dioxide nanoparticles in the comet assay with UVA photoactivation of human sperm and lymphocytes [J]. *Nanotoxicology*, 2009, 3: 33 - 39
- [20] Zakhidov S T, Marshak T L, Malolina E A, et al. Gold nanoparticles disturb nuclear chromatin decondensation in mouse sperm in vitro [J]. *Biochemistry Supplement*, 2010, 4: 349 - 353
- [21] Zakhidov S T, Pavliuchenkova S M, Marshak T L, et al. Effect of gold nanoparticles on mouse spermatogenesis [J]. *Izvestiia Akademii Nauk Serii Biologicheskaya*, 2012, 3: 279 - 287
- [22] Terzuoli G, Iacoponi F, Moretti E, et al. In vitro effect of silver engineered nanoparticles on human spermatozoa [J]. *Journal of the Siena Academy of Sciences*, 2011, 3: 27 - 29
- [23] Makhluף B D, Arnon P, Patra C R, et al. Labeling of sperm cells via the spontaneous penetration of Eu^{3+} ions as nanoparticles complexed with PVA or PVP [J]. *Journal of Physical Chemistry C*, 2008, 112: 12801 - 12807
- [24] Taylor U, Petersen S, Barchanski A, et al. Influence of gold nanoparticles on vitality parameters of bovine spermatozoa [J]. *Reproduction in Domestic Animals*, 2010, 45: 60
- [25] Taylor U, Barchanski A, Garrels W, et al. Toxicity of gold nanoparticles on somatic and reproductive cells [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2012, 733:

125 - 133

[26] Makhluף S B D, Qasem R, Rubinstein S, et al. Loading magnetic nanoparticles into sperm cells does not affect their functionality [J]. *Langmuir*, 2006, 22: 9480 - 9482

[27] Kyjovska Z O, Boisen A M, Jackson P, et al. Daily sperm production: Application in studies of prenatal exposure to nanoparticles in mice [J]. *Reproductive Toxicology*, 2013, 36: 88 - 97

[28] Tang S, Tang Y, Zhong L, et al. Short- and long-term toxicities of multi-walled carbon nanotubes in vivo and in vitro [J]. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 2012, 32: 900 - 912

[29] Yamagishi N, Ito Y, Ramdhan D H, et al. Effect of nanoparticle-rich diesel exhaust on testicular and hippocampus steroidogenesis in male rats [J]. *Inhalation Toxicology*, 2012, 24: 459 - 467

[30] Li C, Li X, Jigami J, et al. Effect of nanoparticle-rich diesel exhaust on testosterone biosynthesis in adult male mice [J]. *Inhalation Toxicology*, 2012, 24: 599 - 608

[31] Ramdhan D H, Ito Y, Yanagiba Y, et al. Nanoparticle-rich diesel exhaust may disrupt testosterone biosynthesis and metabolism via growth hormone [J]. *Toxicology Letters*, 2009, 191: 103 - 108

[32] Iavicoli I, Fontana L, Leso V, et al. The effects of nanomaterials as endocrine disruptors [J]. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013, 14: 16732-16801

[33] Garcia T X, Costa G M, Frana L R, et al. Sub-acute intravenous administration of silver nanoparticles in male mice alters Leydig cell function and testosterone levels [J]. *Reproductive Toxicology*, 2014, 45: 59 - 70 ◆