

## OLIGOELEMENTE ESENȚIALE – ACTUALITĂȚI ȘI PERSPECTIVE ÎN REPRODUCERE

*Ina DIDILICĂ*

*Institutul de Fiziologie și Sanocreatologie al AȘM*

În această lucrare este analizată influența zincului și a seleniului asupra reproducerii masculine, fiind determinați și factorii care induc infertilitatea genului masculin. Pentru depășirea problemelor de fertilitate mai multe studii au arătat că anume influențarea proceselor de spermatogeneză prin intermediul factorilor esențiali, participanți în spermoproducție, ar putea reglementa creșterea proprietăților biologice ale spermatozoizilor. Formarea spermatozoizilor implică o serie de modificări moleculare și morfologice în celulele germinale masculine, care sunt reprezentate prin celule stem diploide, spermatogoniile al căror stoc este întreținut prin mitoze, îndeosebi în fazele inițiale ale spermatogenezei. Prin urmare, suplimentarea alimentației cu oligoelementele sus-menționate ameliorează funcția și sistemul reproductiv, precum și a altor sisteme vitale ale organismului.

**Cuvinte-cheie:** oligoelemente, reproducere, zinc, seleniu.

### ESSENTIAL TRACE ELEMENTS – NEWS AND PERSPECTIVES IN REPRODUCTION

In this paper there is analyzed the influence of zinc and selenium on male reproduction, as well as the factors that bring to their infertility. In order to overcome the infertility problems, more studies showed that namely the influence of the process of spermatogenesis via the essential factors, participants in spermoproduction could regulate the biological properties' growth of sperm. The sperm formation involves a series of molecular and morphological changes in the male germ cells which are represented by the diploid stem cells, the spermatogonia, whose stock is maintained through mitosis, especially in the initial phases of spermatogenesis. Thus, the nutrition supplementation with the above-mentioned mineral elements improve the function and the reproductive system, as well as other vital systems of the organism.

**Keywords:** mineral elements, reproduction, zinc, selenium.

Reproducerea este funcția prin intermediul căreia organismele dau naștere unor ființe asemănătoare lor și prezintă o formă din manifestarea ciclică a vieții. Procesele de reproducere masculină pot fi împărțite în trei subdiviziuni majore: (1) spermatogeneza, care înseamnă formarea propriu-zisă a spermatozoizilor; (2) desfășurarea actului sexual masculin; (3) reglarea de către diferiți hormoni a funcțiilor de reproducere masculină [1,2].

Spermatogeneza, la rândul său, reprezintă procesul de formare a celulelor sexuale masculine, a spermatozoizilor [3], care se desfășoară în organele sistemului reproducător masculin. Disfuncția spermatogenezei este cea mai frecventă cauză de infertilitate a genului masculin [4], care este definită ca o boală a sistemului reproductiv [5] ce afectează 10-15% din cuplurile aflate la vârsta reproductivă [6]. Factorii masculini contribuie la aproximativ jumătate din aceste cazuri, fără cauze identificabile în aproximativ 25%. Infertilitatea masculină este considerată o modificare a concentrației spermei și/sau motilității și/sau morfologiei în cel puțin un eșantion de două analize a spermei, colectate la un interval de timp de 1 și 4 săptămâni [7].

Deficitul de oligoelemente afectează aproape toate procesele fiziologice, cum ar fi creșterea, reproducerea, imunitatea și alte procese vitale ale organismului. De asemenea, modificări ultrastructurale cauzate de deficiențele minerale au fost stabilite și în secțiunile histologice ale organelor [8].

Astfel, conform numeroaselor studii [9-11], o serie de elemente minerale sunt esențiale pentru o dezvoltare normală a organismului, precum și pentru menținerea stării lui de sănătate. Acestea mai au și un rol foarte important pentru funcția de reproducere. Prin cercetări experimentale [12-14] s-a demonstrat că elementele minerale, cum sunt: calciul, fosforul, sodiul, magneziul, potasiul, sulful, clorul, trebuie neapărat incluse în rația alimentară, în cantități care să asigure necesitățile organismului. O altă serie de elemente (oligoelemente), ca: manganul, zincul, seleniul, iodul, cuprul, fierul, cobaltul, molibdenul, de asemenea sunt necesare organismului, doar că în cantități foarte mici.

Dintre oligoelementele esențiale, zincul și seleniul au un rol prioritar, determinând funcționarea normală a sistemului reproductiv și rațiile alimentare trebuie suplinite în mod obligatoriu cu aceste microelemente. De obicei, rațiile alimentare tradiționale cotidiene conțin sau sunt suplimentate cu aceste substanțe sub formă de compuși anorganici, iar problema constă în asimilarea inefficientă a zincului și seleniului, deoarece formele

lor anorganice în mediul acid al tractului gastrointestinal formează compuși insolubili, care nu se asimilează. În acest sens, un interes deosebit prezintă formele organice sintetizate ce conțin zinc și seleniu și care s-au dovedit a fi esențiale pentru dezvoltarea normală a testiculelor și la derularea spermatogenezei [15].

Prin urmare, **seleniul** este un nutrient esențial de importanță fundamentală în biologia organismului. Acest lucru a devenit evident în ultimii ani, pe măsură ce noi studii descoperă roluri neașteptate și de importanță majoră ale acestui element [16-18], unul dintre care fiind menținerea fertilității masculine [13,14,19].

Cele mai răspândite forme organice ale seleniului sunt selenocisteina, selenometionina și metilselenocisteina, iar cele anorganice sunt selenitul și selenatul. Atât compușii organici ai seleniului, cât și cei anorganici sunt metabolizați de diferiți metaboliți ai seleniului. Dintre formele organice, selenometionina este forma predominantă în alimentație. Pentru a produce selenoproteine, seleniul pătrunde în metabolism în momente diferite, în funcție de forma chimică. Ajuns în sânge, seleniul este legat în proteine și se acumulează în eritrocite printr-un mecanism de transport activ, așa cum demonstrează studiile realizate *in vitro*. Seleniul este încorporat în selenoproteine ca selenocisteine. Majoritatea selenoproteinelor prezintă funcții redox enzimatiche diferite, care le conferă activitate antioxidantă și catalitică [16].

Selenocisteina este aminoacidul pivot în sinteza de cistolic glutation peroxidază seleno-activă, dar numai 30% din seleniul organismului este încorporat în acest tip de proteină, restul 70% de seleniu activ se regăsește în celelalte tipuri de selenoproteine existente.

În organism, seleniului îi revine rolul de a participa la realizarea respirației celulare, la protejarea hemoglobinei celulelor roșii, precum și la absorbția și sporirea eficienței vitaminei E, cu care, de altfel, acționează sinergic. În plus, seleniul este și antiaterogen și antisenescent și posedă proprietăți deosebit de benefice, îndeosebi pentru persoanele în vârstă. De asemenea, acest oligoelement contribuie la menținerea elasticității țesuturilor, atenuează simptomele specifice menopauzei, potențează tratamentele aplicate în bolile cardiovasculare. Concentrații crescute de seleniu se găsesc în corticosuprarenale, fetus și în sistemul enzimatic, iar concentrații scăzute – în sistemul nervos, piele, schelet, mușchii scheletici [20].

Integrarea seleniului organic în lanțul alimentar favorizează un transfer mai mare al seleniului într-o formă ce poate fi asimilată la maximum de către organism [21,22]. Acest element indispensabil poate determina modificări fiziologice în țesuturi, inclusiv în testicule [23] și asupra calității materialului seminal [24].

Abou-Shakra și colab. [25] au stabilit că rolul microelementelor în infertilitatea masculină este mai strâns legat de raportul dintre conținutul acestora în materialul seminal și serul sanguin, comparativ cu nivelul acestor compuși în plasma sanguină.

În același timp, este cunoscută legătura dintre seleniu și cancerul de prostată. Într-un studiu clasic s-a evidențiat că bărbații care au aportul recomandat de seleniu dezvoltă cu 65% mai puține cazuri de cancer de prostată (în forme avansate) decât cei la care aportul de seleniu alimentar a fost mai redus [26].

Seleniul este necesar și pentru biosinteza testosteronului, precum și pentru formarea și dezvoltarea normală a spermatozoizilor [27]. De asemenea, seleniul este implicat în controlul și sinteza prostaglandinelor, prostaciclinelor, leucotrienelor și tromboxanilor. Funcțiile organelor reproductive și hormonale în mare măsură depind de un status suficient al seleniului din organism [18].

În plus, seleniul poate proteja materialul seminal împotriva deteriorării ADN-ului și este necesar pentru funcția și dezvoltarea normală a testiculelor, spermatogenezei și motilității spermatozoizilor [28].

De menționat că testiculele au capacitatea de a acumula seleniu și de a menține acest element chiar și în cazul deficitului acestuia [29,30].

Există dovezi că carența de seleniu la cocoși scade semnificativ numărul de celule Sertoli și Leydig, care sunt necesare pentru spermatogeneză și producția de testosteron [31].

Așa cum am amintit anterior, seleniul are un rol determinant în buna funcționare a aparatului reproducător masculin, deoarece, pe de o parte, intră în structura proteinelor ce constituie peretele mitocondrial din piesa intermediară a spermatozoidului, iar, pe de altă parte, intră în structura unor proteine deosebit de importante din compoziția plasmii seminale și din structura spermatozoidului, cum ar fi: glutation peroxidaza (GSH-Px), care are un rol esențial în stabilitatea structurală și funcțională a spermatozoidului, sau fosfolipid-hidroperoxid glutation peroxidaza (PH-GSH-Px).

În cazul deficitului de seleniu s-a constatat creșterea numărului de spermatozoizi cu anomalii (tulburări de motilitate, ruperea spermatozoidului la piesa intermediară, poziție anormală a acrozomului, leziuni membranare), anomalii care duc la incapacitatea spermatozoizilor de a fertiliza ovulul. De asemenea, s-a constatat diminuarea volumului de ejaculat și scăderea concentrației de spermatozoizi din plasmă [32].

A fost dovedit că deficiența de seleniu duce la afectarea fertilității masculine la șobolani, șoareci și vieri. Principalul dezavantaj al deficitului de seleniu la spermatozoizi este deformarea structurii la secțiunea intermediară, unde în mod normal mitocondriile sunt încorporate într-o matrice keratinoasă numită *capsula mitocondrială*. Această structură, care conține cea mai mare parte de seleniu din spermă, este compusă din proteinele oxidative cross-linkate, un component important fiind glutathion peroxidaza (GSH-Px), care se sintetizează abundent în spermatozoidele rotunde sub controlul indirect al testosteronului. În faza târzie a spermatogenezei, peroxidaza solubilă activă este transformată printr-un proces oxidativ care nu este elucidat în detaliu într-o proteină structurală, enzimatic inactivă.

Un alt reprezentant al microelementelor esențiale cu impact reproductiv este **zincul**, care, similar seleniului, este un oligoelement foarte important, implicat într-o gamă largă de procese metabolice și performanțe productive, cum ar fi creșterea [11], reproducerea și menținerea sistemului imun umoral.

Totodată, zincul mai este unul dintre cele mai esențiale elemente minerale pentru fiziologia pielii și metabolism în ansamblu, funcția cea mai importantă a acestuia fiind aceea de apărare a organismului și de consolidare a sistemului imun. Este recomandat persoanelor care sunt supuse la stres continuu, care suferă de insomnie, care au suferit răni grave, arsuri, care folosesc diuretice, anticoncepționale, care suferă de infestări parazitare interne. La fel, acesta este indicat femeilor după naștere și persoanelor în vârstă, întrucât contribuie la întărirea sistemului imunitar și, implicit, a funcțiilor vitale ale organismului.

S-a constatat că zincul se utilizează și pentru prevenirea patologiilor de prostată, precum și în tratamentul psoriazisului, dermatitei seboreice, în calitate de antiinflamator, înmoaie țesuturile și favorizează vindecarea rănilor, a arsurilor, a iritațiilor pielii sau a cicatricelor rezultate din intervențiile chirurgicale.

Zincul îndeplinește în organism rolul unui agent biologic de circulație, dirijând și supraveghind buna desfășurare a proceselor fiziologice și întreținerea sistemelor enzimatice și celulare. Este un oligoelement important necesar pentru sinteza proteinelor, participând și la sinteza insulinei, fiind important pentru stabilitatea chimică a sângelui și în menținerea echilibrului acidobazic al organismului. Acest element exercită efect de normalizare a activității prostatei, deținând un rol important în dezvoltarea tuturor organelor de reproducere [33,34].

Zincul este microelementul mineral care persistă cel mai abundent în organism (1,4-2,3 g la 70 kg masă corporală pentru adulți). Acesta joacă un rol vital în dezvoltarea normală a testiculelor, în derularea spermatogenezei și motilitatea spermatozoidelor [35] și a fost raportat a fi un cofactor esențial pentru mai mult de 200 de metaloenzime ale organismului diferitelor specii de animale [36]. Zincul este necesar pentru creșterea, maturizarea sexuală și reproducere [37], precum și pentru înlocuirea reciprocă a acizilor nucleici [38,39].

Din literatura de specialitate se cunoaște că nivelurile conținutului de zinc din testiculele mature și prostată sunt semnificativ mai înalte comparativ cu alte organe și țesuturi [40]. A fost demonstrat și un conținut de zinc semnificativ mai mare în materialul seminal, comparativ cu cel din serul sanguin [41,42].

Zincul este important pentru diviziunea celulelor și producerea de spermatozoizi sănătoși și reprezintă elementul cel mai critic pentru funcția sexuală masculină. Acesta este necesar pentru metabolismul testosteronului, creșterea testiculelor, numărului și mobilității spermatozoidelor, precum și pentru sporirea volumului materialului seminal [9,43,44].

Corelația negativă dintre nivelul de zinc din plasmă și nivelul de zinc din spermatozoizi este un bun indicator al importanței zincului pentru spermatogeneză. Acest fenomen poate fi explicat prin rolul important al elementului menționat în metabolismul proteinelor [45] și sinteza acizilor nucleici [46], în procesul extrem de important pentru spermatogeneză [47].

Există dovezi că suplimentarea cu zinc sporește nivelul de testosteron seric la oameni și animale [48,38,49], prin care se confirmă că nivelul scăzut de zinc este asociat cu hipogonadismul [50]. Ultimul poate fi explicat prin rolul zincului în activarea adenilat ciclazei, care este implicată în stimularea steroidogenezei [51]. Stimularea directă a celulelor Leydig poate îmbunătăți producția de testosteron [38]. O puternică corelație pozitivă între concentrația nivelului de zinc și nivelul de testosteron de asemenea confirmă acest lucru [47].

Cercetările au relevat faptul că zincul se acumulează în celulele germinale, în special în mitocondriile spermatozoidelor și spermatozoidelor [52,53,54].

Mai mult ca atât, zincul joacă un rol important pentru enzima 5 $\alpha$ -reductaza, care este necesară pentru conversia testosteronului în formă biologic activă [34].

O creștere semnificativă a nivelului de testosteron și dihidrotestosteron în plasmă a fost observată după 40-50 zile de administrare a zincului la pacienții cu factor idiopatic masculin, la care a persistat infertilitatea de peste cinci ani [49].

Alte studii au arătat că este posibil de a mări volumul de ejaculare prin două modalități: (1) utilizarea suplimentelor pe bază de plante, care conțin aminoacizii corespunzători și (2) administrarea nemijlocită a zincului [55]. Astfel, aminoacizii sporesc calitatea lichidului seminal, iar zincul dezvoltă capacitatea spermatozoizilor de a se deplasa în mod natural și independent.

Deficiența de zinc determină reducerea dimensiunilor organelor sexuale, întârzierea în dezvoltare sau maturizare a testiculelor cu atrofie marcantă a epiteliului tubular și reducerea concentrației de zinc în testicule, epididim și prostată [15].

Hipofuncția testiculară cauzată de deficiența de zinc a fost caracterizată prin funcția scăzută a celulelor Leydig și oligospermie. Descreșterea nivelului androgenilor serici, creșterea nivelului gonadotropinei serice și întreruperea reversibilă a spermatogenezei au fost observate prin biopsia testiculară la unii pacienți cu deficit de zinc [50].

Deficiența de zinc determină reducerea productivității gonadotropinei hipofizare și scăderea ulterioară a nivelului de androgeni la șobolanii masculi.

Din lipsa constituirii unei rezerve constante de zinc pentru asigurarea optimală a acestui element, organismul se află în dependență directă de asimilarea necesarului de zinc din alimente [22]. Zincul se acumulează în testicule în concentrații ridicate, care sunt comparabile, în special, cu cele din ficat și rinichi, cu instabilitate și evacuare recentă prin căile eliminatorii ale organismului [56].

Din analiza literaturii de specialitate reiese că inhibarea spermatogenezei și anomalii evidente ale spermei au fost observate în patologii care induc deficitul de zinc [57,22]. Deficitul de zinc poate provoca leziuni severe ale testiculelor, așa cum ar fi atrofia la nivelul tubilor seminiferi și inhibarea spermatidelor [58,59]. Suplimentarea cu zinc a fost utilizată pentru a crește nivelul de testosteron plasmatic și numărul de spermatozoizi la bărbații infertili [60].

În unele cercetări s-a observat că hiponivelul de zinc în serul sanguin provoacă hipogonadism și întreruperea reversibilă a spermatogenezei, care afectează numărul de spermatozoizi și motilitatea acestora și, în cele din urmă, duce la infertilitatea masculului [34].

### Concluzii

Pentru depășirea problemelor de fertilitate scăzută din cauza performanței slabe a efectivului masculin, mai multe studii au arătat că anume influențarea proceselor de spermatogeneză prin intermediul factorilor esențiali, participanți în spermoproducție, ar putea reglementa creșterea proprietăților biologice ale spermatozoizilor.

### Referințe:

- GUYTON, A.C. and HALL, J.E. *Tratat de fiziologie a omului*. Ediția a 11-a, 2007, p.996-1026. ISBN [13] 978-973-87261-4-7
- ФУРДУЙ, Ф.И., БОРОНЧУК, Г.В., БАЛАН, И.В. et. al. *Межмолекулярные взаимодействия в криобиологических системах*. Chișinău: Tipogr. AȘM, 2012, 896 p. ISBN 978-9975-62-320-9
- CHEPTANARI, S. *Anatomia și fiziologia omului*. Manual. Chișinău, 2013, p.191-197. ISBN 978-9975-53-219-8
- BJÖRNDAHL, L., MORTIMER, D., BARRATT, C. et al. *A Practical Guide to Basic Laboratory Andrology*. New York: Cambridge University Press, 2010. ISBN 978-0-521-73590-2
- ZEGERS-HOCHSCHILD, F., ADAMSON, G.D., de MOUZON, J. et al. On behalf of ICMART and WHO. The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO). In: *Revised Glossary on ART Terminology Hum Reprod.*, 2009, 24, p.2683-2687.
- CORICOVAC, A., NANU, D., DRACEA, L. Factori de predicție ai succesului în procedurile de reproducere umană asistată. În: *Revista medicală română*, 2015, vol. XII, nr.3.
- SHARLIP, I.D., JAROW, J.P., BELKER, A.M. et al. Best practice policies for male infertility. In: *Fertility and Sterility*, 2002, 77, p.873-882.
- HAENLEIN, G. and ANKE, M. Mineral and trace element research in goats. In: *Small Rumin Res.*, 2011, 95, p.2-19.
- BROWN, L. and PENTLAND, S. Health infertility organization: Male infertility – improving sperm quality. In: *Acubalance wellness*. Centre Ltd. Onwest 8th Ave. Vancouver Bc. Canada, 2007.

10. SAVAGE, J.E. Trace minerals and avian reproduction. In: *Fed. Proc.*, 1968, 27, p.927-931.
11. UNDERWOOD, E.J. and SUTTLE, N.F. *The mineral nutrition of livestock*. 3rd ed. CABI Publishing, CAB International, Wallingford, Oxon, UK. Technology, 1999, 93, p.193-203.
12. STANWEELL-SMITH, R., THOMPSON, S.G., HAINES, A.P. et al. A comparative study of zinc, copper, cadmium and lead levels in fertile and infertile men. In: *Fertility and Sterility*, 1983, 40, p.670-677.
13. BROWN, K.M., ARTHUR, J.R. Selenium, selenoproteins and human health. In: *Public Health Nutrition*, 2001, 4(2B), p.593-599.
14. HILL, K.E., ZHOU, J., MCMAHAN, A.K. et al. Deletion of Selenoprotein P alters distribution of selenium in the mouse. In: *Journal Biology Chemistry*, 2003, 278, p.13640-13646.
15. UNDERWOOD, E.J. and SOMER, M. *Zinc: Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. 4th ed. New York: Academic Press, 1977, p.196-242.
16. RAYMAN, M. The importance of selenium to human health. In: *The Lancet.*, 2000, vol. 356, July 15, p.233-241.
17. REILLY, C. *The Nutritional Trace Metals*. Oxford: Blackwell Publishers, 2004.
18. TEODOR, V.I. *Alimentele și suplimentele nutritive – surse de seleniu pentru organism*. Rezumatul tezei de doctorat. Iași, 2011.
19. McCOY, K.E., WESWIG, P.H. Some selenium responses in the rat not related to vitamin E. In: *Journal of Nutrition*, 1969, 98, p.383-389.
20. CONSTANTIN, N. *Fiziologia animalelor domestice*. București: Coral Sanivet, 1998, vol. 1 și 2.
21. BERDANIER, C.D. et al. *Advanced Nutrition and Human Metabolism*. Third edition, Wadsworth Thomson Learning: Belmont CA, 1999, p.87-105.
22. BALAN, I. Modificări moleculare și morfologice dirijate ale celulelor spermatice în progresia spermatogenezei. În: *Buletinul AȘM. Seria „Științele vieții”*, 2012, nr.1, p.65-82.
23. CIOFU, C. Nutriție și alimentație. În: *Pediatric*, 2001, nr.1, p.90-92.
24. LENG, R. et al. Comparative metabolic and immune responses of chickens fed diets containing inorganic selenium and Sel-plex M organic selenium. In: *Nutritional Biotechnology in the Feed and Food Industries*. Lyons T.P. and Jaques K.A. (eds.), 2003, p.131-145.
25. ABOU-SKAKRA, F.R., WARD, N.I., EVERARD, D.M. The role of trace element in male infertility. In: *Fertility and Sterility*, 1989, 52, p.307-310.
26. MARY, E. Some Eighteenth-Century Metals. The Discovery of the Elements. In: *Journal of Chemical Education*, 1933.
27. BEHNE, D., WEILER, H. and KYRIAKOPOULOS, A. Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats. In: *J. Repro. Fert.*, 1996, 106, p.291-297.
28. URSINI, F., HEIM, S., KIESS, M., MAIORINO, M. et al. In: *Science*, 1999, 285, p.1393.
29. BROWN, D.G., BURK, R.F. Selenium retention in tissues and sperm of rats fed a torula yeast diet. In: *Journal Nutrition*, 1973, 103, p.102-108.
30. BEHNE, D., HOFER-BOSSE, T. Selenium. In: *Journal Nutrition*, 1984, no.114, p.1289.
31. EDENS, F.W. and SEFTON, A.E. Selenomethionine supplementation to diets of broiler breeders improves performance. In: *Poultry Science*, 2002, 81, p.91.
32. NOACK-FILLE, G., de BEER, C. and SWEIBERT, H. Cadmium, lead, selenium, and zinc in semen of occupationally unexposed men. In: *Andrologia*, 1993, 25, p.7-12.
33. GROZA, P. *Fiziologie*. București: Editura Medicală, 1991.
34. KHAN, M., ULLAH, R., ULLAH, A., AKRAM, M. *Association of Blood Zinc with Reproductive Hormones & Seminal Cytology*, 2014, 10(3), p.131-135.
35. MADDING, C.I., JACOB, M., RAMSAY, V.P., SOKOL, R.Z. Serum and semen zinc levels in normospermic and oligozoospermic men. In: *Ann. Nutrition Metabolism*, 1986, 30(4), p.213-218.
36. McGRAW, H. A study ties zinc deficiency to male infertility. In: *Med. World. News.*, 1979, 20(12), p.12-16.
37. MOHAN, H., VERMA, J., SINGH, I. et al. Interrelationship of zinc levels in serum and semen in oligospermic infertile patients and fertile males. In: *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 1997, 40, p.451-455.
38. KUMAR, N., VERMA, R.P., SINGH, L.P. et al. Effect of different levels and sources of zinc supplementation on quantitative and qualitative semen attributes and serum testosterone level in crossbred cattle bulls. In: *Reproduction, Nutrition, Development*, 2006, 46, p.663-675.
39. SMITH, O.B., AKINBAMISO, O.O. Micronutrients and reproduction in farm animals. In: *Animal Reproduction Science*, 2000, 60, p.549-560.
40. LINDHOLMER, C., GLAVMAN, H. Zinc and magnesium in human male reproductive tract. In: *Andrologia*, 1972, 4, p.213-217.
41. MEEKER, J.D., ROSSANO, M.G., PROTAS, B. et al. Cadmium, lead, and other metals in relation to semen quality: human evidence for molybdenum as a male reproductive toxicant. In: *Environmental Health Perspective*, 2008, 116, p.1473-1479.

42. CHIA SIN-ENG, ONG CHOON-NAM, CHUA LAY-HA et al. Comparison of zinc concentrations in blood and seminal plasma and the various sperm parameters between fertile and infertile men. In: *Journal of Andrology*, 2000, 21, p.53-57.
43. FAVIER, A.E. The role of zinc in reproduction. In: *Biological trace elements resources*, 1992, 32, p.363-382.
44. PRASAD, A.S. Zinc in growth and development and spectrum of human zinc deficiency. In: *Journal Am. Coll. Nutrition.*, 1988, 7, p.377-384.
45. GOLDEN, M., GOLDEN, B. Trace elements: Potent importance in human nutrition with particular references to zinc and vanadium. In: *British Medical Bulletin*, 1981, 37, p.31-36.
46. VALSA, J., GUSANI, P.H., SKANDHAN, K.P., MODI, H.T. Copper in split and daily ejaculates. In: *The Journal of Reproductive Medicine*, 1994, 39, p.725-728.
47. AKINLOYEI, O., FAYEOFORI, M., ABBIYESUKU et al. The impact of blood and seminal plasma zinc and copper concentrations on spermogram and hormonal changes in infertile Nigerian men. In: *Reproductive Biology*, 2011, vol.11, no.2, p.83-98.
48. BETTGER, W., O'DELL, B.A. Critical physiological role of zinc in the structure and function of biomembranes. In: *Life Sciences*, 1981, 28, p.1425-1438.
49. NETTER, A., HARTOMA, R., NAHAIL, K. Effects of zinc administration on plasma testosterone and dihydrotestosterone and sperm count. In: *Archives of Andrology*, 1981, 7, p.69-73.
50. ABBASI, A.A., PRASAD, A.S., ORTEGA, J. et al. Gonadal function abnormalities in sickle cell anaemia: Studies in adult male patients. In: *Ann. Intern. Med.*, 1976, 85(5), p.601-605.
51. FANG, V.S., FURUSHASI, N. Partial alleviation of the antitesticular effect of pipercolinomethyl- hydroxyindane by zinc in rats. In: *Journal of Endocrinology*, 1978, 79, p.151-152.
52. GUAN, Z. et al. Kinetic identification of a mitochondrial zinc uptake transport process in prostate cells. In: *Journal Inorg. Biochemistry*, 2003, 97, p.199-206.
53. STOLTENBERG, M. et al. Autometallographic demonstration of zinc ion in rat sperm cell. In: *Mol. Human Reproduction*, 1997, 3, p.763-767.
54. YAMAGUCHI, S. et al. Zinc is an essential trace element for spermatogenesis. In: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2009, 106, 26, p.10859-10864.
55. ALI, H., AHMED, M., BAIG, M., ALI, M. Relationship of zinc concentrations in blood and seminal plasma with various semen parameters in infertile subjects. In: *Pakistan Journal of Medical Science*, 2007, 1, p.111-114.
56. BEDWAL R.S., BAHUGUNA A. Zinc, copper and selenium in reproduction. In: *Cell. Mol. Life Sci.*, 1994, 50, p.624-640.
57. EL-TAWIL, A.M. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. In: *Andrologia*, 2003, 35, p.337-341.
58. PRASAD, A.S. Zinc deficiency. In: *British Med. Journal*, 2008, 326, p.409-410.
59. JANKOWSKI-HENNING, M.A. et al. Zinc-deficient rat embryos have increased caspase 3-like activity and apoptosis. In: *Biochem. Biophysic. Res. Commun.*, 2000, 271, p.250-256.
60. HUNT, C.D., JOHNSON, P., HERBAL, J., MULLER, L.K. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum concentrations, and sperm morphology in young men. In: *Am. Journal Clin. Nutr.*, 1992, 56, p.148-157.

Prezentat la 01.04.2016