

ВПЛИВ ВВЕДЕННЯ КВЕРЦЕТИНУ НА ЧОЛОВІЧУ РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК

С.І. Українська, О.М. Калейнікова, Т.Ю. Вознесенська, Т.В. Блашків

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, м. Київ, Україна

Ключові слова:
кверцетин,
сперматогенез,
сперматозоїд, хронічна
хвороба нирок.

Клінічна та
експериментальна
патологія 2022. Т.21, №2
(80). С. 28-33.

DOI:10.24061/1727-4338.
XXI.2.80.2022.05

E-mail:
svetlanamavr@ukr.net

Мета роботи – оцінити ефект п'ятикратного введення кверцетину на репродуктивну функцію самців-мишей за умов експериментальної хронічної хвороби нирок (ЕХХН).

Матеріали та методи. Дослідження виконано двома серіями експериментів на самцях і самицях мишей з ЕХХН, модель якої створена шляхом імунізації тварин гомогенатом нирки.

Кверцетин (КВР, Quercetin, Sigma, USA, 50 мг/кг) вводили внутрішньоочеревинно один раз на день, п'ять разів, починаючи відразу після четвертої імунізації (останньої, через 3 тижні від початку досліджу).

Перша серія експериментів присвячена вивченню впливу КВР на кількість сперматозоїдів (млн./мл) і кількість їх аномальних форм.

Фертильні якості самців після застосування КВР оцінено в другій серії експериментів, після підсадки їх до інтактних самиць. Досліджено: пре- і постімплантаційну ембріональну смертність та кількість живих плодів, що припадають на одну самицю.

Результати. Введення КВР тваринам без ЕХХН не викликає змін кількості сперматозоїдів, показників пре- і постімплантаційної ембріональної смертності і кількості живих новонароджених порівняно з такими величинами в контролі.

Введення КВР за умов експериментальної хронічної хвороби нирок призводить до зменшення (в 1,60 раза) кількості аномальних сперматозоїдів і величини постімплантаційної смертності ембріонів (в 1,37 раза), а також до збільшення (в 1,47 раза) кількості новонароджених.

Висновки. Введення кверцетину за умов експериментальної хронічної хвороби нирок призводить до зменшення кількості аномальних сперматозоїдів і величини постімплантаційної смертності ембріонів, а також до збільшення кількості живих плодів, що припадають на одну самицю. Кверцетин може бути рекомендованим для клінічної апробації стосовно корекції порушення сперматогенезу за умов хронічної хвороби нирок і для уточнення нових стратегій її лікування.

Key words:
quercetin,
spermatogenesis, sperm,
chronic kidney disease.

Clinical and experimental
pathology 2022. Vol.21,
№ 2 (80). P. 28-33.

EFFECT OF QUARTZETIN TREATMENT ON MALE REPRODUCTIVE FUNCTION UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHRONIC KIDNEY DISEASE

S.I. Ukrainka, O.N. Kaluynikova, T. Yu. Voznesenskaya, T.V. Blashkiv

Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv

The aim of the study – to evaluate the effect of five-fold treatment of quercetin on the reproductive function of males in mice under conditions of experimental chronic kidney disease (EChKD), namely: 1) the number of sperm (sperm concentration (million/ml)) and the number of abnormal sperm (%); and provided that such males are mated with intact females to assess: 2) the values of embryonic mortality before and after implantation; 3) the number of live fetuses per female mouse.

Materials and methods. The study was performed in two series of experiments on male and female mice with EChKD, a model of which was created by immunizing animals with kidney homogenate.

Quercetin (QUR, Sigma, USA) (50 mg / kg) was administered intraperitoneally once daily, five times according to the immunization schedule after the fourth immunization (the last, 3 weeks after the start of the experiment).

The first series of experiments is devoted to the study of: the number of sperm (sperm concentration (million/ml)) and the number of abnormal forms of sperm.

Fertile qualities of males were evaluated in the second series of experiments, after replanting them to intact females. Pre- and post-implantation embryonic mortality and the number of living fetuses per female mouse have been investigated.

Results. The treatment of QUR does not change the number of sperm, pre- and post-implantation embryonic mortality and the number of live newborns (pups) compared to such values in the control. The treatment of QUR in experimental chronic kidney disease

leads to a decrease (1.60 times) in the number of abnormal sperm and the magnitude (1.37 times) of postimplantation mortality of embryos, as well as an increase (1.47 times) in the number of live newborns (pups).

Conclusions. The treatment of Quercetin in experimental chronic kidney disease leads to a decrease in the number of abnormal sperm and postimplantation mortality of embryos, as well as an increase in the number of live fetuses per female.

Quercetin may be recommended for the correction of spermatogenesis in chronic kidney disease and to clarify new strategies for its treatment.

Вступ

Генез статевої дисфункції при хронічній хворобі нирок (ХХН) є багатофакторним і має, насамперед, органічний характер, його продовжують активно вивчати як для встановлення особливостей та розкриття можливих патогенетичних ланок розвитку порушення сперматогенезу, так і для пошуку ефективних способів його корекції [1-9].

Нещодавно опубліковані звіти засвідчують про покращення життєдіяльності і рухливості сперматозоїдів після застосування кверцетину (КВР), як *in vivo*, так і *in vitro* [2,3,7-10].

Проте в опрацьованій на сьогодні нами літературі дані про ефекти кверцетину на чоловічу репродуктивну функцію за умов ХХН відсутні.

Тому це дослідження зосереджено на вивченні нових ефектів кверцетину на репродуктивну функцію з використанням самців мишей в умовах експериментальної хронічної хвороби нирок (ЕХХН), що раніше не було вивчено.

Мета роботи

Оцінити ефект п'ятикратного введення кверцетину на репродуктивну функцію самців-мишей за умов експериментальної хронічної хвороби нирок.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти (дві серії) проведені на 60 самцях і 60 самицях білих лабораторних мишах лінії Альба (масою 25-30 г) із дотриманням усіх вимог щодо роботи з лабораторними тваринами (Міжнародна європейська конвенція про захист хребетних тварин, Страсбург, 1986). Тварин вилучали з експерименту, перерізаючи спинний мозок, дотримуючись правил евтаназії.

Модель експериментальної хронічної хвороби нирок (ЕХХН) відтворено шляхом імунізації тварин гомогенатом нирки [11, 12].

Схема імунізації. Імунізацію першого покоління тварин проводили суспензією антигену нирки, отриманої від материнської особи, 4-разово внутрішньоочеревинно 1 раз на добу з розрахунку 10 мкл суспензії на 10 г маси миші за схемою: 3 рази з інтервалом між імунізацією в 1 день; 4-й раз (останній) – через 3 тижні.

Оцінка стану тварин. Перед початком і під час експерименту оцінювали об'єктивний статус тварин (зовнішній вигляд, загальна рухова активність, потреба в їжі та воді, 2 рази на тиждень визначали масу тіла); видільну функцію нирок за кількістю спонтанних сечовиділень за добу; у разовій порції сечі, використовуючи тест-смужки, визначали білок (діагностичні тест-смужки Citolab для швидкого виявлення білка, «Фармаско», Україна). У сечі

тварин з ЕХХН реєстрували підвищений вміст білка – $0,32 \pm 0,02$ мг/мл порівняно із $0,02 \pm 0,01$ мг/мл у мишей контрольної групи.

Введення речовин проводили у такий спосіб: кверцетин (Quercetin, Sigma, USA) (50 мг/кг) вводили внутрішньоочеревинно один раз на день, п'ять разів починаючи відразу після четвертої імунізації (останньої, через 3 тижні від початку досліду).

У першій серії експериментів тварини (самці) розділено на групи: I – введення фізіологічного розчину – контроль (N=5); II – введення КВР (N=5); III – ЕХХН (N=5); IV – ЕХХН+КВР (N=5); N – кількість тварин у групі. На третій день після останньої (п'ятої) ін'єкції речовин під ефірною анестезією забирали експериментальний матеріал (сім'яники і їх придатки).

У другій серії експериментів тварин розподіляли на аналогічні групи, на третій день після після останньої ін'єкції речовин самців підсаджували до самок у співвідношенні 1:2 (самець/самки). Схрещування та подальші маніпуляції з ембріонами проводили за Манк (1990). Забір експериментального матеріалу (яєчники, труби та матка) у самок мишей проводили під ефірним наркозом на 10-11-й день після підсадки самця. Дослід завершували на 24-й день після підсадки самця і народження у контрольних та експериментальних тварин потомства.

Виділення суспензії клітин придатка. Придатки (епідидиміси) виділяли, належним чином очищали у крижаному 0,9 % нормальному сольовому розчині, сушили на фільтрувальному папері. Каудальні епідидими кожної тварини розрізали на дрібні частини ножицями і промивали 2 мл фосфатно-буферного сольового розчину (PBS), рН 7,4. Вичікували 5 хвилин і мікропіпеткою під світловим мікроскопом набирали 1 мл суспензії клітин придатка в епендорф.

Оцінка життєздатності сперматозоїдів. Суспензію сперматозоїдів (50 мкл) змішували з рівним об'ємом 1 % трипанового синього. Життєздатні клітини залишалися незабарвленими, тоді як нежиттєздатні клітини фарбувалися синім кольором. Виразовували відношення життєздатних клітин до загальної кількості підрахованих клітин як відсоток життєздатності для кожного зразка.

Оцінка кількості сперматозоїдів (млн./мл). Суспензію сперматозоїдів (100 мкл) поміщали в камеру Горяєва, підраховували кількість сперматозоїдів візуально в п'яти великих квадратах кожного з полів під світловим мікроскопом при збільшенні $\times 100$. Для обчислення кількості підраховували середнє число сперматозоїдів в мільйонах штук на 1 мл ($\times 10^6$).

Оцінка кількості аномальних форм спермійв (%). Суспензію сперматозоїдів (100 мкл) поміщали

на знежирені скельця і висушували на повітрі, після чого препарати клали на спеціальну підставку над лотком, наносили одну-дві краплини барвника кристалвіолету, тримали 1 хв. потім тричі промивали дистильованою водою, висушували і мікроскопували. У кожній тварини досліджували по 200 клітин: у 15-30 випадкових полях зору визначали відношення нормальних і аномальних клітин.

Сперматозоїди розділяли на три групи: нормальні (без деформацій структурних елементів клітин), з дефектом головки (включаючи деформацію акросоми), з дефектом хвоста (різні варіанти петель і шпичок). Аномалії сперматозоїдів оцінювали відповідно до класифікацій ряду авторів і узагальненої нами [12].

Ембріональна смертність. Пре- і постімплантаційну смертність ембріонів розраховували за формулами: $((C-A+B)/C) \cdot 100\%$ та $(B/(A+B)) \cdot 100\%$, відповідно. Підраховується: А – кількість живих ембріонів, В – кількість ділянок розсмоктування (кількість загиблих ембріонів), С – кількість жовтих тіл вагітності.

Статистична обробка даних. Перевірку даних на нормальність розподілу проводили за тестом Колмогорова-Смірнова. Статистичну обробку результатів проводили з використанням критерію t Стьюдента за допомогою програми GraphPadPrism Version 5.01 (GPW5-930421-RAG-1368).

Результати виражали як $M \pm \sigma$ (середнє \pm стандартне відхилення), відмінності при $p < 0.05$ вважали статистично вірогідними, n – кількість незалежних повторів.

Етичнесхвалення. Дослідження схвалено Етичним комітетом Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця, Київ, Україна.

Результати та їх обговорення

Оцінка кількості сперматозоїдів (млн./мл) і кількості аномальних форм спермій (%). За умов введення КВР тваринам без ЕХХН не встановлено вірогідних змін кількості сперматозоїдів, а також кількості аномальних сперматозоїдів і з наявністю первинних аномалій (%) порівняно з відповідними величинами в контролі. За умов ЕХХН не встановлено вірогідних змін кількості сперматозоїдів порівняно з величинами в контролі, проте встановлено збільшення кількості аномальних сперматозоїдів до $38,9 \pm 1,25\%$ ($n=4$, $p < 0.05$) і сперматозоїдів із первинними аномаліями до $17,5 \pm 1,00\%$ ($n=4$, $p < 0.05$) порівняно з відповідними величинами у контролі: $17,40 \pm 1,70\%$ і $5,7 \pm 0,57\%$. За умов ЕХХН+КВР встановлено зменшення кількості аномальних сперматозоїдів до $24,30 \pm 0,95\%$ ($n=4$, $p < 0.05$) порівняно з показником за умов ЕХХН і в контролі, відповідно, $38,90 \pm 1,25\%$ і $17,40 \pm 1,70\%$, (таблиця 1).

Таблиця 1

Показники функціонального стану сперматозоїдів за умов експериментальної хронічної хвороби нирок і введення кверцетину

| | Кількість сперматозоїдів, (млн./мл) | Кількість аномальних сперматозоїдів, % | |
|----------|-------------------------------------|--|--------------------|
| | | Всього | Первинні аномалії |
| Контроль | $35,10 \pm 1,70$ | $17,40 \pm 1,70$ | $5,70 \pm 0,57$ |
| КВР | $35,30 \pm 1,70$ | $17,10 \pm 1,70$ | $5,00 \pm 0,57$ |
| ЕХХН | $30,40 \pm 1,29$ | $38,90 \pm 1,25^*$ | $17,50 \pm 1,00^*$ |
| ЕХХН+КВР | $31,40 \pm 0,81$ | $24,30 \pm 0,95^* \#$ | $16,50 \pm 1,50^*$ |

Примітки: вірогідність відмінностей: * – $p < 0.05$ – порівняно з величинами у контролі; # – $p < 0.05$ – відносно величин у групі ЕХХН; $M \pm \sigma$.

Показники пре- і постімплантаційної ембріональної смертності. За умов введення КВР тваринам без ЕХХН не встановлено вірогідних змін показників пре- і постімплантаційної ембріональної смертності порівняно з відповідними величинами в контролі. При ЕХХН встановлено збільшення пре- і постімплантаційної смертності ембріонів

до $14,76 \pm 1,07\%$ ($n=4$, $p < 0.05$) і $13,70 \pm 1,03\%$ ($n=4$, $p < 0.05$) відповідно порівняно з цими показниками в контролі ($8,16 \pm 0,73\%$ і $5,25 \pm 0,57\%$). За умов ЕХХН+КВР встановлено зменшення рівня постімплантаційної смертності ембріонів до $10,12 \pm 1,81\%$ ($n=4$, $p < 0.05$) порівняно з такою величиною ($10,12 \pm 1,81$) при ЕХХН (таблиця 2).

Таблиця 2

Ембріональна смертність за умов експериментальної хронічної хвороби нирок і введення кверцетину

| | Преімплантаційна смертність (%) | Постімплантаційна смертність (%) |
|----------|---------------------------------|----------------------------------|
| Контроль | $8,16 \pm 0,73$ | $5,25 \pm 0,57$ |
| КВР | $8,00 \pm 0,77$ | $5,15 \pm 0,52$ |
| ЕХХН | $14,76 \pm 1,07^*$ | $13,70 \pm 1,03^*$ |
| ЕХХН+КВР | $9,85 \pm 1,31$ | $10,12 \pm 1,81^* \#$ |

Примітки: вірогідність відмінностей даних: * – $p < 0.05$ порівняно з відповідними величинами у контролі; # – $p < 0.05$ – відносно величин в групі ЕХХН; $M \pm \sigma$.

Кількість живих плодів, що припадають на одну самцю. За умов введення КВР тваринам без ЕХХН не встановлено вірогідних змін у кількості живих новонароджених порівняно з величиною в контролі. За умов ЕХХН встановлено зменшення кількості живих новонароджених до $4,25 \pm 0,50$ шт/с

порівняно з величиною $7,64 \pm 0,47$ шт/с у контролі. У групі ЕХХН+КВР не встановлено вірогідних відмінностей у кількості живих новонароджених ($p > 0.05$, $n=4$) порівняно з цією величиною в контролі: $6,25 \pm 0,5$ шт/с проти $7,64 \pm 0,47$ шт/с ($p > 0.05$, $n=4$) (таблиця 3).

Таблиця 3

Кількість живих новонароджених за умов експериментальної хронічної хвороби нирок і введення кверцетину

| | |
|----------|-------------|
| Контроль | 7,64±0,47 |
| КВР | 7,34±0,47 |
| ЕХХН | 4,25±0,50 * |
| ЕХХН+КВР | 6,25±0,5 # |

Примітки: вірогідність відмінностей середніх груп даних: * – $p < 0.05$ – порівняно з відповідними величинами у контролі; # – $p < 0.05$ – відносно величин у групі ЕХХН; $M \pm \sigma$.

Отже, введення КВР тваринам без ЕХХН не впливає на кількість сперматозоїдів, показники пре- і постімплантаційної ембріональної смертності і кількість живих новонароджених порівняно з такими показниками в контролі. Введення КВР за умов експериментальної хронічної хвороби нирок призводить до зменшення кількості аномальних сперматозоїдів і величини постімплантаційної смертності ембріонів, а також до збільшення кількості живих новонароджених порівняно з такими величинами за умов ЕХХН.

Відомо, що оновлення сперматогонії типу А у насінневих каналцях щурів займає 12 днів, а дозрівання від сперматогонії до сперматозоїдів – 48-52 дні [13]. Придатки сім'яника захищають сперматозоїди від окиснювального пошкодження [14], виконують важливі функції у транспортуванні, дозріванні та зберіганні клітин (сперматозоїдів), у цей період у сперматозоїдів розвивається рухливість [13]. Є повідомлення про те, що рівні метаболітів кверцетину в сироватці крові досягають плато на шостий день щоденного годування ним самців щурів [15], а підвищення певних параметрів якості сперми виявляли через 7 днів введення КВР (у дозах 90 і 270 мг/кг). Покращену якість сперматозоїдів після введення КВР, оцінену за кількістю сперматозоїдів придатка, їх рухливістю та життєздатністю, вважають наслідком затримки рідини та сперматозоїдів у придатку сім'яника, розширення просвіту епідидими та збільшення маси придатків сім'яника, що відображається якістю запасу сперматозоїдів, які там зберігаються. Також КВР може діяти як безпосередньо стимулюючи сім'яник або придаток, так і через вісь гіпоталамус-гіпофіз-сім'яник (тобто, стимулюючи секрецію тестостерону), також як за рахунок антиоксидантних ефектів і здатності впливати на хроматин [16]. Повідомляється, що КВР знижує окиснювальний стрес, діючи переважно шляхом прямої індукції антиоксидантних ферментів [17]. Вважають, що КВР може проявляти свої антиоксидантні ефекти за допомогою таких механізмів, як поглинання вільних радикалів, хелатування іонів металів та блокування перекисного окиснення ліпідів [18, 19]. Показана також дозозалежність ефекту КВР на мітохондрії сперматозоїдів [20].

Наші дані про ефекти п'ятикратного введення КВР узгоджуються з даними, які отримані іншими дослідниками [15, 16, 21].

На основі отриманих результатів та аналізу даних літератури можна думати, що КВР знижуючи окиснювальний стрес у сім'яниках щурів за умов Клінічна та експериментальна патологія. 2022. Т.21, № 2 (80)

ЕХХН, зменшує кількість аномальних сперматозоїдів, а також може чинити вплив на хроматин, а відтак на цілісність ДНК гермінативних клітин придатка і зменшувати кількість аномальних сперматозоїдів; 5-кратне введення КВР за умов ЕХХН призводить до збільшення кількості живих новонароджених, що може передбачати зміну тривалості розвитку від сперматогонії до сперматозоїдів.

Висновки

1. Введення кверцетину за умов експериментальної хронічної хвороби нирок призводить до зменшення кількості аномальних сперматозоїдів і величини постімплантаційної смертності ембріонів, а також до збільшення кількості живих плодів, що припадають на одну самицю.

2. Кверцетин може бути рекомендованим для клінічної апробації стосовно корекції порушення сперматогенезу за умов хронічної хвороби нирок і для уточнення нових стратегій її лікування.

Перспектива подальших досліджень

Вважаємо доцільними подальші дослідження механізмів впливу кверцетину на збільшення і пришвидшення сперматогенезу у сім'яниках та подальшу кількість і якість сперматозоїдів придатків для встановлення можливих ДНК-репараційних механізмів за його участі, а також уточнення дози і кратності введення кверцетину для отримання оптимального результату.

Список літератури

- Pertuz W, Castaneda DA, Rincon O, Lozano E. Sexual dysfunction in patients with chronic renal disease: does it improve with renal transplantation? *Transplant Proc.* 2014;46(9):3021-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.017
- Tvrđá E, Tušimová E, Kováčik A, Paál D, Libová L, Lukáč N. Protective effects of quercetin on selected oxidative biomarkers in bovine spermatozoa subjected to ferrous ascorbate. *Reprod. Domest. Anim.* 2016;51(4):524-37. doi: 10.1111/rda.12714
- Dokumacioglu E, Iskender H, Sen TM, Ince I, Dokumacioglu A, Kanbay Y, et al. The Effects of Hesperidin and Quercetin on Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Levels in Streptozotocin-induced Diabetes Model. *Pharmacogn Mag.* 2018;14(54):167-73. doi: 10.4103/pm.pm_41_17
- Keskin G, Gümüş AB, Yiğitoğlu GT. Sexual dysfunctions and related variables with sexual function in patients who undergo dialysis for chronic renal failure. *J Clin Nurs.* 2019;28(1-2):257-69. doi: 10.1111/jocn.14602
- Tekkarismaz N, Tunel M, Ozer C. Dialysis modality and sexual dysfunction in male patients. *Andrologia.* 2020; 52(10). e13735. https://doi: 10.1111/and.13735

6. Stozar A, Hojsb R, Dolenšek J. Beta Cell Functional Adaptation and Dysfunction in Insulin Resistance and the Role of Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2019;143(1):33-7. doi: 10.1159/000495665
7. Abarikwu SO, Simple G, Onuoha CS. Morphometric Evaluation of the Seminiferous Tubules and the Antioxidant Protective Effects of Gallic Acid and Quercetin in the Testis and Liver of Butyl Phthalate Treated Rats. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(1):20-31. doi: 10.1007/s12291-018-0788-0
8. Barbagallo F, La Vignera S, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, Condorelli RA. Evaluation of sperm mitochondrial function: A key organelle for sperm motility. *J Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2022 May 22];9(2):363. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073944/pdf/jcm-09-00363.pdf> doi: 10.3390/jcm9020363
9. Tvrdá E, Debacker M, Ďuračka M, Kováč J, Bučko O. Quercetin and Naringenin Provide Functional and Antioxidant Protection to Stored Boar Semen. *Animals (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2022 May 19];10(10):1930. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589831/pdf/animals-10-01930.pdf> doi: 10.3390/ani10101930
10. Winn E, Whitaker BD. Quercetin supplementation to the thawing and incubation media of boar sperm improves post-thaw sperm characteristics and the in vitro production of pig embryos. *Reprod Biol*. 2020;20(3):315-20. doi: 10.1016/j.repbio.2020.06.002
11. Українська СІ, Калейнікова ОМ, Срібна ВО, Ступчук МС, Анік-Віноградова ОО, Блашків ТВ, та ін., винахідники; Інститут фізіології ім. ОО. Богомольця, патентовласник. Спосіб оцінки впливу суспензії антигену нирки на чоловічу репродуктивну функцію у мишей. Патент України № 148526. 2021 Сер 19.
12. Українська СІ, Калейнікова ОМ, Блашків ТВ. Порушення сперматогенезу за умов експериментальної хронічної хвороби нирок. Клінічна та експериментальна патологія. 2021;20(3):60-7. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.9
13. Johnson MH, Everitt BJ. *Essential reproduction*. 4th ed. Wiley-Blackwell; 1995. 280 p.
14. Zini A, Schlegel PN. Identification and characterization of antioxidant enzyme mRNAs in the rat epididymis. *Int J Androl*. 1997;20(2):86-91. doi: 10.1046/j.1365-2605.1997.00039.x
15. Ma Z, Nguyen TH, Huynh TH, Do PT, Huynh H. Reduction of rat prostate weight by combined quercetin-finasteride treatment is associated with cell cycle deregulation. *J Endocrinol*. 2004;181(3):493-507. doi: 10.1677/joe.0.1810493
16. Taepongsorat L, Tangpraputgul P, Kitana N, Malaivijitmond S. Stimulating effects of quercetin on sperm quality and reproductive organs in adult male rats. *Asian J Androl*. 2008;10(2):249-58. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00306.x
17. Abarikwu SO, Pant AB, Farombi EO. Dietary antioxidant, quercetin, protect Sertoli-germ cell co-culture from atrazine-induced oxidative damage. *J Biochem Mol Toxicol*. 2012;26(11):477-85. doi: 10.1002/jbt.21449
18. Oyagbemi A, Omobowale T, Saba A, Adedara I, Olowu E, Akinrinde A, et al. Gallic acid protects against cyclophosphamide-induced toxicity and epididymis of rats. *Andrologia*. 2016;48(4):393-401. doi: 10.1111/and.12459
19. Jahan S, Ain QU, Ullah H. Therapeutic effects of quercetin against bisphenol A induced testicular damage in male Sprague Dawley rats. *Syst Biol Reprod Med*. 2016;62(2):114-24. doi: 10.3109/19396368.2015.1115139
20. Silva ECB, Arruda LCP, Silva SV, Souza HM, Guerra MMP. High resveratrol or quercetin concentrations reduce the oscillation index of frozen goat semen. *Arq Bras Med Vet Zootec*. 2016;68(5):1237-43. doi: 10.1590/1678-4162-8670
21. Aravindakshan M, Chauhan PS, Sundaram K. Studies on germinal effects of quercetin, a naturally occurring flavonoid. *Mutat Res*. 1985;144(2):99-106. doi: 10.1016/0165-7992(85)90010-7

References

1. Pertuz W, Castaneda DA, Rincon O, Lozano E. Sexual dysfunction in patients with chronic renal disease: does it improve with renal transplantation? *Transplantat Proc*. 2014;46(9):3021-6. doi: 10.1016/j.transproceed.2014.07.017
2. Tvrdá E, Tušimová E, Kováčik A, Paál D, Libová L, Lukáč N. Protective effects of quercetin on selected oxidative biomarkers in bovine spermatozoa subjected to ferrous ascorbate. *Reprod. Domest. Anim*. 2016;51(4):524-37. doi: 10.1111/rda.12714
3. Dokumacioglu E, Iskender H, Sen TM, Ince I, Dokumacioglu A, Kanbay Y, et al. The Effects of Hesperidin and Quercetin on Serum Tumor Necrosis Factor-Alpha and Interleukin-6 Levels in Streptozotocin-induced Diabetes Model. *Pharmacogn Mag*. 2018;14(54):167-73. doi: 10.4103/pm.pm_41_17
4. Keskin G, Gümüş AB, Yiğitoğlu GT. Sexual dysfunctions and related variables with sexual function in patients who undergo dialysis for chronic renal failure. *J Clin Nurs*. 2019;28(1-2):257-69. doi: 10.1111/jocn.14602
5. Tekkarismaz N, Tunel M, Ozer C. Dialysis modality and sexual dysfunction in male patients. *Andrologia*. 2020; 52(10). e13735. <https://doi.org/10.1111/and.13735>
6. Stozar A, Hojsb R, Dolenšek J. Beta Cell Functional Adaptation and Dysfunction in Insulin Resistance and the Role of Chronic Kidney Disease. *Nephron*. 2019;143(1):33-7. doi: 10.1159/000495665
7. Abarikwu SO, Simple G, Onuoha CS. Morphometric Evaluation of the Seminiferous Tubules and the Antioxidant Protective Effects of Gallic Acid and Quercetin in the Testis and Liver of Butyl Phthalate Treated Rats. *Indian J Clin Biochem*. 2020;35(1):20-31. doi: 10.1007/s12291-018-0788-0
8. Barbagallo F, La Vignera S, Cannarella R, Aversa A, Calogero AE, Condorelli RA. Evaluation of sperm mitochondrial function: A key organelle for sperm motility. *J Clin Med* [Internet]. 2020[cited 2022 May 22];9(2):363. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7073944/pdf/jcm-09-00363.pdf> doi: 10.3390/jcm9020363
9. Tvrdá E, Debacker M, Ďuračka M, Kováč J, Bučko O. Quercetin and Naringenin Provide Functional and Antioxidant Protection to Stored Boar Semen. *Animals (Basel)* [Internet]. 2020[cited 2022 May 19];10(10):1930. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7589831/pdf/animals-10-01930.pdf> doi: 10.3390/ani10101930
10. Winn E, Whitaker BD. Quercetin supplementation to the thawing and incubation media of boar sperm improves post-thaw sperm characteristics and the in vitro production of pig embryos. *Reprod Biol*. 2020;20(3):315-20. doi: 10.1016/j.repbio.2020.06.002
11. Українська СІ, Калейнікова ОМ, Срібна ВО, Ступчук МС, Анік-Віноградова ОО, Блашків ТВ, та ін., винахідники; Інститут фізіології ім. ОО. Богомольця, патентовласник. Спосіб оцінки впливу суспензії антигену нирки на чоловічу репродуктивну функцію у мишей. Патент України № 148526. 2021 Сер 19. (in Ukrainian)
12. Українська СІ, Калейнікова ОМ, Блашків ТВ. Порушення сперматогенезу за умов експериментальної хронічної хвороби нирок [Disorder of spermatogenesis under conditions of experimental chronic kidney disease]. *Clinical and experimental pathology*. 2021;20(3):60-7. doi: 10.24061/1727-4338.XX.3.77.2021.9 (in Ukrainian)
13. Johnson MH, Everitt BJ. *Essential reproduction*. 4th ed. Wiley-Blackwell; 1995. 280 p.
14. Zini A, Schlegel PN. Identification and characterization of antioxidant enzyme mRNAs in the rat epididymis. *Int J Androl*. 1997;20(2):86-91. doi: 10.1046/j.1365-2605.1997.00039.x
15. Ma Z, Nguyen TH, Huynh TH, Do PT, Huynh H. Reduction of rat prostate weight by combined quercetin-finasteride treatment. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2022. Т.21, № 2 (80)

- is associated with cell cycle deregulation. *J Endocrinol.* 2004;181(3):493-507. doi: 10.1677/joe.0.1810493
16. Taepongsorat L, Tangpraputgul P, Kitana N, Malaivijitnond S. Stimulating effects of quercetin on sperm quality and reproductive organs in adult male rats. *Asian J Androl.* 2008;10(2):249-58. doi: 10.1111/j.1745-7262.2008.00306.x
17. Abarikwu SO, Pant AB, Farombi EO. Dietary antioxidant, quercetin, protect Sertoli-germ cell co-culture from atrazine-induced oxidative damage. *J Biochem Mol Toxicol.* 2012;26(11):477-85. doi: 10.1002/jbt.21449
18. Oyagbemi A, Omobowale T, Saba A, Adedara I, Olowu E, Akinrinde A, et al. Gallic acid protects against cyclophosphamide-induced toxicity and epididymis of rats. *Andrologia.* 2016;48(4):393-401. doi: 10.1111/and.12459
19. Jahan S, Ain QU, Ullah H. Therapeutic effects of quercetin against bisphenol A induced testicular damage in male Sprague Dawley rats. *Syst Biol Reprod Med.* 2016;62(2):114-24. doi: 10.3109/19396368.2015.1115139
20. Silva ECB, Arruda LCP, Silva SV, Souza HM, Guerra MMP. High resveratrol or quercetin concentrations reduce the oscillation index of frozen goat semen. *Arq Bras Med Vet Zootec.* 2016;68(5):1237-43. doi: 10.1590/1678-4162-8670
21. Aravindakshan M, Chauhan PS, Sundaram K. Studies on germinal effects of quercetin, a naturally occurring flavonoid. *Mutat Res.* 1985;144(2):99-106. doi: 10.1016/0165-7992(85)90010-7

Відомості про авторів:

Українська С.І. – аспірант 3-го року навчання у відділі імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

E-mail: svetlanamavr@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0863-3569>

Калейнікова О.М. – к.б.н., старший науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

E-mail: syana_ds@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9812-6266>

Вознесенська Т.Ю. – д.б.н., провідний науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім.О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

E-mail: tавoznesenskaya@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8478-2422>

Блашків Т.В. – д.б.н., провідний науковий співробітник відділу імунофізіології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАНУ, м. Київ, Україна.

E-mail: tblashkiv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-2929>

Information about authors:

Ukrainska S.I. – Postgraduate student of the 3rd year of study in the Department of Immunophysiology of the Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: svetlanamavr@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0863-3569>

Kaleynikova O.N. – Ph.D., senior researcher of the Department of Immunophysiology of the Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: syana_ds@ukr.net

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9812-6266>

Voznesenskaya T. Yu. – Doctor of Science, Leading Researcher of the Department of Immunophysiology of the Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: tавoznesenskaya@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8478-2422>

Blashkiv T. V. – Doctor of Science, Leading Researcher of the Department of Immunophysiology of the Bogomolets Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine.

E-mail: tblashkiv@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1196-2929>

Стаття надійшла до редакції 21.03.2022 р.

© С.І. Українська, О.М. Калейнікова, Т.Ю. Вознесенська, Т.В. Блашків, 2022

