

Цитопротективний вплив кверцетину на оваріальні клітини за умов окисного стресу, індукованого ліпополісахаридом

О.А. Кондрацька, В.В. Мешко, Р.І. Янчій

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: elena-shepel@ukr.net

Активні форми кисню (АФК) – поширені метаболіти, що продукуються під час мейотичного дозрівання статевих клітин та розвитку ембріонів і мають фізіологічне значення. Але їх посилена генерація є надзвичайно шкідливою. Робота присвячена дослідженню впливу кверцетину на мейотичне дозрівання ооцитів, а також життєздатність та загибель клітин їх кумулюючого оточення у мишей за умов окисного стресу, індукованого ліпополісахаридом in vitro. Встановлено, що у дозах 5 та 10 мкмоль/л антиоксидант мав позитивну дію на здатність ооцитів досягати стадій метафази I і II. Проте збільшення концентрації кверцетину до 20 мкмоль/л виявило його токсичний ефект. При цьому додавання 10 мкмоль/л кверцетину підвищувало життєздатність кумулюючих клітин, що відбувалося внаслідок зниження їх апоптотичної та некротичної загибелі. Таким чином, встановлено ефективні дози, за яких кверцетин чинить цитопротективний вплив на мейотичне дозрівання ооцитів мишей та життєздатність кумулюючих клітин за умов індукованого ліпополісахаридом окисного стресу in vitro. Отримані результати свідчать про перспективу використання кверцетину для корекції негативних наслідків, спричинених дією ліпополісахариду на ооцити, що може значно покращити ефективність застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: кверцетин; ліпополісахарид; окисний стрес; мейотичне дозрівання ооцитів; життєздатність та загибель кумулюючих клітин.

ВСТУП

Мейотичне дозрівання in vitro (in vitro maturation, IVM) ооцитів ссавців є одним з найважливіших процесів для подальшого раннього ембріонального розвитку та імплантації [1]. Активні форми кисню (АФК) – поширені метаболіти, що продукуються під час мейотичного дозрівання статевих клітин та розвитку ембріонів. Наприклад, іони кисню та пероксида, зокрема супероксидні аніони та гідроксильні радикали [1, 2]. Фізіологічні концентрації АФК необхідні для нормального розвитку ооцитів, вони діють як сигнальні молекули, регулюють клітинний цикл та апоптоз. Однак високий вміст АФК може генеруватися під час IVM, зокрема через надмірні in vitro маніпуляції з ооцитами [1]. Серед негативних впливів АФК на IVM

ооцитів є порушення структури органел, аномалії веретена поділу [3], пошкодження мембран та індукція апоптозу кумулюючих клітин [1–3]. Було виявлено, що ембріони, отримані при екстракорпоральному заплідненні (ЕКЗ), з підвищеним вмістом АФК мають низьку здатність до розвитку та збільшену фрагментацію ДНК [2]. До важливих маркерів окисного стресу ооцитів відносять наявність кінцевого продукту окиснення ліпідів – малонового діальдегіду, адже він є стабільною речовиною [4]. Встановлено, що ліпополісахарид є одним із факторів, який призводить до підвищення утворення АФК в ооцитах та гранулярних клітинах [4]. Вважають, що використання антиоксидантних сполук у такому разі може мати позитивний ефект для мейотичного дозрівання ооцитів, їх якості, цілісності та для ембріонального роз-

витку надалі [2, 4]. Крім того, під час мейозу антиоксиданти відіграють вирішальну роль у регулюванні його зупинки та відновлення [5].

Кверцетин є одним із антиоксидантів, який активно досліджують. Його значення у послабленні запальної реакції та окисного стресу показано при використанні різноманітних культур клітин. Наприклад, позитивні результати отримано на епітеліальних клітинах легень [6], імунокомпетентних клітинах [7], клітинах кишечника [8] та інших. Також на сучасному етапі активно вивчають можливість застосування кверцетину для збільшення ефективності IVМ ооцитів.

Метою нашої роботи було дослідити вплив кверцетину на мейотичне дозрівання ооцитів мишей *in vitro*, життєздатність та загибель клітин кумулюсного оточення ооцитів за умов окисного стресу, індукованого ліпополісахаридом.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 39 самицях статевозрілих мишей лінії Альбіно віком 6–8 тиж, масою 16–20 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Під час роботи з тваринами дотримувалися Міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиви Ради ЄС від 22.09.2010 р. «Про захист тварин, що використовуються в наукових цілях» та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження № 3447–IV від 21.02.2006 та рекомендацій «Біоетичної експертизи доклінічних та інших наукових досліджень, що виконуються на тваринах» (протокол № 1/25 від 08.01.2025).

Тварин декапітували під ефірним наркозом. Фолікули механічно звільняли від сполучної тканини під світловим мікроскопом. Після проколу фолікула голкою виділяли кумулюсно-ооцитарні клітинні комплекси (КОКК). Пропускаючи останні через тонку скляну піпетку, отримували ізольовані

ооцити, що знаходилися на стадії «зародкового пухирця» (ЗП+). КОКК та ооцити культивували при 37°C у стерильному боксі в 4-лункових планшетах, що містили по 500 мкл культурального середовища DMEM з 15 ммоль HEPES і фізіологічною концентрацією Ca^{2+} (1,71 ммоль/л) та додаванням ліпополісахариду (1 мкг/мл) та/або кверцетину (5, 10 або 20 мкмоль/л). Усі контрольні та тестовані ооцити і КОКК культивували в однакових умовах. Кількість повторів для кожного впливу дорівнювала 7. Після 4 год культивування підраховували кількість ооцитів із розчином зародковим пухирцем (стадія метафази I), а через 20 год – таких, що сформували перше полярне тільце (стадія метафази II). Виразували відношення кількості ооцитів на стадії метафази I або II до загальної кількості ооцитів із зародковим пухирцем у відсотках.

Для оцінки стану клітин кумулюсного оточення ооцитів використали метод прижиттєвого подвійного забарвлення флуоресцентними барвниками: Hoechst 33422 та пропідіум йодид [9]. Останній проникає тільки у клітини з ушкодженими мембранами і забарвлює їх ядра в оранжевий колір. Барвник Hoechst 33342 проникає і через неушкоджені мембрани і забарвлює ядра живих клітин в синьо-зелений колір. Визначали відсоток живих, апоптотичних та некротичних клітин при підрахунку не менш як 100 клітин. Кількість повторів кожного впливу дорівнювала 5.

Результати обробляли в програмі GraphPad Prism version 5.00 for Windows (GraphPad Software, США). На нормальність розподілу перевіряли за тестом Колмогорова–Смирнова. Статистичний аналіз проводили з використанням one-way ANOVA з подальшим множинним порівнянням за тестом Ньюмена–Кейлса. Відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$. Результати виражали як $M \pm m$ (середнє $\pm$ стандартна похибка).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Додавання ліпополісахариду у культуральне середовище значно знизило відсоток ооцитів,

які досягли стадії метафази I і II ($91,0 \pm 2,4$ та $71,0 \pm 2,1\%$ у контролі, а також $24,0 \pm 3,5$ та $10,7 \pm 3,2\%$ при дії ендотоксину відповідно; $P < 0,05$; рис. 1).

Внесення 5 мкмоль/л кверцетину у культуральне середовище не викликало вірогідних змін у показниках мейотичного дозрівання ооцитів порівняно із контролем ($84,1 \pm 4,4\%$ щодо $91 \pm 2,4\%$ – метафаза I; а також $63,0 \pm 4,5\%$ щодо $71,0 \pm 2,1\%$ – метафаза II). Однак додавання кверцетину одночасно з ліпополісахаридом чинило захисну дію на клітини: розчинення зародкового пухирця спостерігали у $62,2 \pm 2,7\%$ ооцитів, виділення першого полярного тільця – у $31,8 \pm 5,2\%$ ($P < 0,05$; див. рис. 1).

Застосування 10 мкмоль/л кверцетину на тлі впливу ліпополісахариду також мало позитивний ефект: $54,2 \pm 3,8\%$ ооцитів змогли досягнути метафази I й $32,8 \pm 1,1\%$ ооцитів сформували перше полярне тільце ($P < 0,05$; див. рис.1). Статистичний аналіз не показав вірогідно значущої різниці між результатами дії 5 та 10 мкмоль/л кверцетину, що засвідчує відсутність дозозалежного ефекту. Окремо кверцетин не мав вірогідного впливу на мейотичне дозрівання ооцитів порівняно з контролем ($92,9 \pm 3,6\%$ на стадії метафази I і $78,5 \pm 2,7\%$ на стадії метафази II).

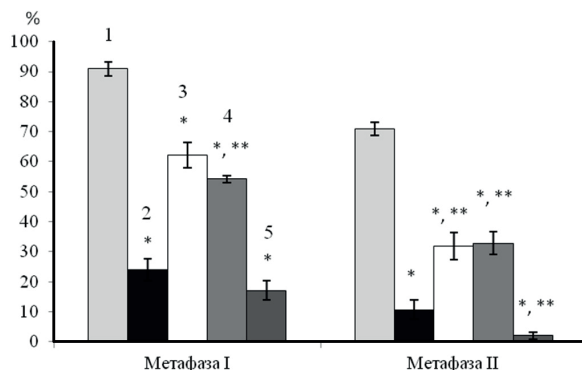


Рис 1. Мейотичне дозрівання ооцитів за умов додавання до культурального середовища ліпополісахариду та кверцетину: 1 – контроль; 2 – ліпополісахарид; 3, 4, 5 – ліпополісахарид і кверцетин у дозі 5, 10 і 20 мкмоль/л відповідно. * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно з дією ліпополісахариду

Також було вивчено вплив кверцетину при дозуванні 20 мкмоль/л за умов дії ліпополісахариду. Отримані результати показали, що збільшення концентрації антиоксиданта негативно впливає на процес мейозу. При додаванні кверцетину до контрольного середовища без ендотоксину спостерігали суттєве зменшення кількості ооцитів із розчиненим зародковим пухирцем ($66,0 \pm 4,5\%$ порівняно з $91,0 \pm 2,4\%$ у контролі; $P < 0,05$), а також тих, у яких сформувалося перше полярне тільце ($24,0 \pm 6,6\%$ щодо контролю $71,0 \pm 2,1\%$; $P < 0,05$; див. рис. 1). При одночасному перебуванні у середовищі культивування ліпополісахариду та кверцетину (20 мкмоль/л) були отримані такі результати: $17,1 \pm 3,3\%$ ооцитів, які досягли метафази I, й лише $2,0 \pm 2,0\%$, що продовжили свій розвиток до метафази II ($P < 0,05$; див. рис. 1).

Для дослідження життєздатності та загибелі клітин кумулюсного оточення ооцитів було використано одну з найбільш ефективних, згідно з результатами мейотичного дозрівання концентрацій антиоксиданта, 10 мкмоль/л. Додавання ліпополісахариду до культурального середовища призводило до посилення апоптотичної й некротичної загибелі кумулюсних клітин ($57,8 \pm 1,6$ та $20,4 \pm 1,8\%$ щодо $28,0 \pm 3,4$ та $5,2 \pm 0,4\%$ у контролі відповідно; $P < 0,05$). Кількість живих клітин при цьому зменшувалася з $66,8 \pm 3,3$ до $21,8 \pm 1,2\%$ ($P < 0,05$). Проте застосування антиоксиданта чинило протективну дію, що виявлялось у значному покращенні життєздатності клітин ($53,8 \pm 2,5\%$), а також зниженні апоптозу ($36,4 \pm 1,9\%$) та некрозу ($9,8 \pm 0,7\%$; $P < 0,05$; рис. 2).

Як відомо, надмірне накопичення АФК може спричинити переокиснення ліпідів та інактивацію ферментів, що призводить до пошкодження клітин через утворення гідроксильних радикалів. Показано, що обробка антиоксидантом під час IVM сприяє зниженню вмісту АФК в ооцитах, що узгоджується з покращеною швидкістю дозрівання цих клітин. Таким чином, зниження концентрації

АФК є одним із важливих факторів покращення дозрівання ооцитів [10].

Для створення відповідних експериментальних умов було використано ліпополісахарид, який за даними літературних джерел стимулює продукцію АФК *in vitro* [11, 12] і ефективно використовують для індукції окисного стресу та запалення в експериментах *in vivo* та *in vitro* [11, 13, 14]. Встановлено, що додавання цього ендотоксину до середовища культивування гранулярних клітин також викликає розвиток окисного стресу та підвищення вмісту прозапальних цитокінів [12, 15].

Отримані результати та їх аналіз свідчать про цитопротективну дію кверцетину у концентраціях 5 і 10 мкмоль/л за умов індукованого ліпополісахаридом окисного стресу, що підтверджується покращенням показників обох стадій мейозу. Позитивний вплив кверцетину на мейотичне дозрівання ооцитів і розвиток ембріонів *in vitro* було описано раніше, однак інформація стосовно дозування препарату і можливого токсичного впливу досить суперечлива [18, 19]. На це можуть впливати такі чинники: умови та час культивування, схема введення антиоксиданта, наявність речовин, які індукують окисний стрес. За наших експериментальних

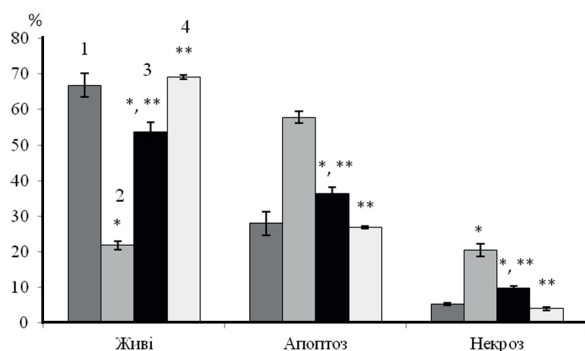


Рис 2. Життєздатність та загибель клітин кумулюсного оточення ооцитів за умов додавання до культурального середовища ліпополісахариду та кверцетину: 1 – контроль; 2 – ліпополісахарид; 3 – ліпополісахарид і кверцетин у дозі 10 мкмоль/л; 4 – кверцетин у дозі 10 мкмоль/л. * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно з дією ліпополісахариду

умов збільшення дози антиоксиданта до 20 мкмоль/л викликало пригнічення здатності ооцитів відновлювати мейоз та формувати перше полярне тільце. Причому показники дозрівання ооцитів за одночасного впливу кверцетину та ліпополісахариду є нижчими, ніж у разі додавання лише ліпополісахариду до культурального середовища. Це може свідчити, що такі високі дози кверцетину також негативно впливають на мейотичне дозрівання ооцитів мишей. Зокрема, вони можуть діяти як прооксиданти, сприяючи посиленню окисного стресу, індукованого додаванням ліпополісахариду, внаслідок утворення АФК або порушуючи роботу антиоксидантних систем. Такі припущення вимагають подальших досліджень. Але вони узгоджуються з літературними даними, в яких зазначено, що кверцетин у високих дозах може діяти як прооксидант, негативно впливаючи на клітини й тканини. Тому не варто розглядати його лише як антиоксидант, ігноруючи прооксидантні властивості [16, 17].

Негативний вплив високих доз кверцетину на мейотичне дозрівання ооцитів *in vitro* був показаний і в інших працях. Наприклад, застосування антиоксиданта у концентрації 50 мкг/мл пригнічувало мейотичне дозрівання ооцитів свиней. Водночас концентрації 1, 10 мкг/мл ефективно знижували вміст АФК [18]. У іншому дослідженні на ооцитах старих мишей було відмічено, що кверцетин у дозі 10 мкмоль виявився найбільш ефективним, проте концентрації 5 і 20 мкмоль не були такими дієвими [19]. Таким чином, можна припустити, що кверцетин у концентрації 5 і 10 мкмоль/л має перспективи для подальших досліджень і, можливо, для використання як засобу корекції наслідків негативного впливу ліпополісахариду.

Крім того, показано, що низькі концентрації кверцетину ефективно знижують вміст АФК, у той час як використання його високих доз мало негативний ефект [2]. Виявлено, що в дозі 50 мкг/мл він пригнічує продукцію прогестерону, змінює секрецію естрадіолу-17 β

та перешкоджає ангиогенезу в гранулярних клітинах. Тому є підстави вважати, що кверцетин у високих концентраціях може згубно впливати на функціонування клітин овариальних фолікулів та загалом на фізіологічну функцію яєчника [20].

У нашому дослідженні також показано протективну дію кверцетину на життєздатність клітин кумулюсного оточення ооцитів, що відбувалось внаслідок зниження апоптотичної та некротичної загибелі. Кумулюс є свого роду субпопуляцією гранулярних клітин, що оточують ооцит, і забезпечують його поживними речовинами та сигналами, які регулюють ріст і дозрівання. Встановлено, що кумулюсні клітини в КОКК спонтанно зазнають апоптозу під час IVМ, що може негативно вплинути на потенціал розвитку ооцитів [10]. Залучення ліпополісахариду викликає ініціацію окисного стресу і посилює апоптотичну загибель кумулюса. Внаслідок цього пригнічується мейотичне дозрівання ооцитів. За таких умов кверцетин інгібує апоптоз кумулюсних клітин, також захищаючи їх від пошкодження, індукованого АФК.

Зниження некротичної загибелі, ймовірно, опосередковано може свідчити про зменшення продукції прозапальних факторів як відповіді кумулюсних клітин на дію ліпополісахариду, адже некроз і запалення тісно пов'язані. Таке припущення узгоджується з літературними даними про те, що застосування антиоксидантів знижує експресію мРНК інтерлейкінів -1 β , -6 та -8 у стимульованих ліпополісахаридом гранулярних клітинах, що, ймовірно, чинить сприятливий вплив внаслідок зниження запальних реакцій. Оскільки останні зазвичай супроводжуються генерацією вільних радикалів, зменшення за допомогою антиоксидантів пошкодження, викликаного АФК, сприяє протизапальному ефекту [12].

Отже, під час мейотичного дозрівання ооцитів *in vitro* у програмах екстракорпорального запліднення окисний стрес, спричинений накопиченням АФК, є однією із важливих проблем, яка може стати на заваді

їх розвитку та подальшого запліднення. Антиоксиданти, що наявні в репродуктивному тракті жінки чи самиці, можуть брати участь у нейтралізації АФК. Але у разі IVМ розвиток ооцита проходить без участі рідин та речовин організму, а тому додавання антиоксидантів робить свій внесок у нейтралізацію АФК ооцитів та ембріонів та частково відтворює ті умови, в яких перебуває ооцит під час свого дозрівання *in vivo* [3].

ВИСНОВКИ

Встановлено цитопротективний ефект кверцетину на мейотичне дозрівання ооцитів мишей та життєздатність клітин кумулюсного оточення ооцитів за умов індукованого ліпополісахаридом окисного стресу *in vitro*. Виявлено ефективні дози антиоксиданта та показано його токсичний вплив при застосуванні у високих концентраціях. Подальші дослідження потрібні для з'ясування молекулярних механізмів дії кверцетину на овариальні клітини за даних експериментальних умов.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

O.A. Kondratska, V.V. Meshko, R.I. Yanchii

CYTOPROTECTIVE EFFECT OF QUERCETIN ON OVARIAN CELLS UNDER OXIDATIVE STRESS INDUCED BY LIPOPOLYSACCHARIDE

Bogomoletz Institute of Physiology, NAS of Ukraine, Kyiv; e-mail: elena-shepel@ukr.net

Reactive oxygen species (ROS) are common metabolites produced during meiotic maturation of germ cells and embryonic development, and have physiological significance. However, their increased generation is extremely harmful. The work is devoted to studying the effect of quercetin on oocyte meiotic maturation, as well as cumulus cell viability and death in mice under oxidative stress conditions induced by lipopolysaccharide *in vitro*. It was established that at doses of 5 and 10 $\mu\text{mol/l}$, the antioxidant has a positive effect on

the ability of oocytes to reach the metaphase I and II stages. However, increasing the concentration of quercetin to 20 μmol revealed its toxic effect. The protective effect of quercetin (10 $\mu\text{mol/l}$) on the viability of cumulus cells was also shown, which occurred due to a decrease in their apoptotic and necrotic death. Thus, the effective doses at which quercetin exerts a cytoprotective effect on the meiotic maturation of murine oocytes and cumulus cell viability under lipopolysaccharide-induced oxidative stress in vitro have been established. The obtained results indicate the promise of using quercetin to correct the negative effects caused by the action of LPS on oocytes, which can significantly increase the effectiveness of assisted reproductive technologies.

Key words: quercetin; lipopolysaccharide; oxidative stress; oocyte meiotic maturation; viability and death of cumulus cells.

REFERENCES

- Jiao Y, Wang Y, Jiang T, Wen K, Cong P, Chen Y, He Z. Quercetin protects porcine oocytes from in vitro aging by reducing oxidative stress and maintaining the mitochondrial functions. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:915898. doi: 10.3389/fcell.2022.915898.
- Kang JT, Kwon DK, Park SJ, Kim SJ, Moon JH, Koo OJ, Jang G, Lee BC. Quercetin improves the in vitro development of porcine oocytes by decreasing reactive oxygen species levels. *J Vet Sci.* 2013;14(1):15-20. doi: 10.4142/jvs.2013.14.1.15.
- Rakha SI, Elmetwally MA, El-Sheikh Ali H, Balboula A, Mahmoud AM, Zaabel SM. Importance of antioxidant supplementation during in vitro maturation of mammalian oocytes. *Vet Sci.* 2022;9(8):439. doi: 10.3390/vetsci9080439.
- Cho DY, Zhang S, Lazrak A, Skinner D, Thompson HM, Grayson J, Guroji P, Aggarwal S, Bebok Z, Rowe SM, Matalon S, Sorscher EJ, Woodworth BA. LPS decreases CFTR open probability and mucociliary transport through generation of reactive oxygen species. *Redox Biol.* 2021;43:101998. doi: 10.1016/j.redox.2021.101998.
- Liang J, Gao Y, Feng Z, Zhang B, Na Z, Li D. Reactive oxygen species and ovarian diseases: antioxidant strategies. *Redox Biol.* 2023;62:102659. doi: 10.1016/j.redox.2023.102659.
- Sul OJ, Ra SW. Quercetin prevents LPS-induced oxidative stress and inflammation by modulating NOX2/ROS/NF- κ B in lung epithelial cells. *Molecules.* 2021;26(22):6949. doi: 10.3390/molecules26226949.
- Tang J, Diao P, Shu X, Li L, Xiong L. Quercetin and quercitrin attenuates the inflammatory response and oxidative stress in LPS-induced RAW264.7 cells: in vitro assessment and a theoretical model. *Biomed Res Int.* 2019;2019:7039802. doi: 10.1155/2019/7039802.
- Zhang HX, Li YY, Liu ZJ, Wang JF. Quercetin effectively improves LPS-induced intestinal inflammation, pyroptosis, and disruption of the barrier function through the TLR4/NF- κ B/NLRP3 signaling pathway in vivo and in vitro. *Food Nutr Res.* 2022;66. doi: 10.29219/fnr.v66.8948.
- Shimizu S, Eguchi Y, Kamiike W, et al. Involvement of ICE family proteases in apoptosis induced by reoxygenation of hypoxic hepatocytes. *Am J Physiol.* 1996;271(6, Part 1):949-58.
- Pu Y, Wang Z, Bian Y, Zhang F, Yang P, Li Y, Zhang Y, Liu Y, Fang F, Cao H, Zhang X. All-trans retinoic acid improves goat oocyte nuclear maturation and reduces apoptotic cumulus cells during in vitro maturation. *Anim Sci J.* 2014;85(9):833-9. doi: 10.1111/asj.12216.
- Shah SA, Khan M, Jo MH, Jo MG, Amin FU, Kim MO. Melatonin stimulates the SIRT1/Nrf2 signaling pathway counteracting lipopolysaccharide (LPS)-induced oxidative stress to rescue postnatal rat brain. *CNS Neurosci Ther.* 2017;23(1):33-44. doi: 10.1111/cns.12588.
- Yu GM, Isobe N, Maeda T. Protective effect of melatonin on LPS-stimulated granulosa cells in Japanese quail. *J Poult Sci.* 2017;54(4):319-25. doi: 10.2141/jpsa.0170048.
- Kondratska OA, Grushka NG, Pavlovich SI, Meshko VV, Yanchii RI. Germanium citrate improves ovarian granulosa cells viability and antioxidant defense system in aging female mice during endotoxemia. *Fiziol Zh.* 2024; 70(3): 59-64. doi:10.15407/fz70.03.059. [Ukrainian].
- Zhang H, Gao Z, Zhang Y, Wang H, Li Y. MiR-873-5p regulated LPS-induced oxidative stress via targeting heme oxygenase-1 (HO-1) in KGN cells. *RSC Adv.* 2018 Nov 22;8(68):39098-105. doi: 10.1039/c8ra06697c.
- Horlock AD, Ormsby TJR, Clift MJD, Santos JEP, Bromfield JJ, Sheldon IM. Cholesterol supports bovine granulosa cell inflammatory responses to lipopolysaccharide. *Reproduction.* 2022 Aug 5;164(3):109-23. doi: 10.1530/REP-22-0032.
- Siddiqui T, Zia MK, Ahsan H, Khan FH. Quercetin-induced inactivation and conformational alterations of alpha-2-macroglobulin: multi-spectroscopic and calorimetric study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 Sep;38(14):4107-18. doi: 10.1080/07391102.2019.1671232.
- Jain AK, Thanki K, Jain S. Novel self-nanoemulsifying formulation of quercetin: implications of pro-oxidant activity on the anticancer efficacy. *Nanomedicine.* 2014 Jul;10(5):959-69. doi: 10.1016/j.nano.2013.12.010.
- Kang JT, Moon JH, Choi JY, Park SJ, Kim SJ, Saadeldin IM, Lee BC. Effect of antioxidant flavonoids (quercetin and taxifolin) on in vitro maturation of porcine oocytes. *Asian-Austral J Anim Sci.* 2016 Mar;29(3):352-8. doi: 10.5713/ajas.15.0341.
- Cao Y, Zhao H, Wang Z, Zhang C, Bian Y, Liu X, Zhang C, Zhang X, Zhao Y. Quercetin promotes in vitro maturation of oocytes from humans and aged mice. *Cell Death Dis.* 2020 Nov 11;11(11):965. doi: 10.1038/s41419-020-03183-5.
- Santini SE, Basini G, Bussolati S, Grasselli F. The phytoestrogen quercetin impairs steroidogenesis and angiogenesis in swine granulosa cells in vitro. *J Biomed Biotechnol.* 2009;2009:419891. doi: 10.1155/2009/419891.

*Матеріал надійшов
до редакції 14.01.2025*