

УДК 636.09.082.4.087.8:576.372

DOI: 10.31073/vet\_biotech44-04

**КОШЕВОЙ В.І.**, д-р філософії з вет. мед., e-mail: koshevoyvsevolod@gmail.com,**НАУМЕНКО С.В.**, д-р вет. наук, проф., e-mail: froika001@gmail.com,**ЖУКОВА І.О.**, д-р вет. наук, проф., e-mail: phiziolog.hdzva@ukr.net,**ОРОБЧЕНКО О.Л.**, д-р вет. наук, ст. наук. спів., e-mail: toxi-lab@ukr.net*Державний біотехнологічний університет*

## ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ РЕСВЕРАТРОЛУ – ПОЛІФЕНОЛЬНОГО ФІТОАНТИОКСИДАНТУ В ВЕТЕРИНАРНІЙ РЕПРОДУКТОЛОГІЇ (ОГЛЯДОВА СТАТТЯ)

*Антиоксидантна захисна система відіграє значну роль у регуляції репродуктивної здатності тварин, а отже застосування редокс-активних сполук може з успіхом використовуватися у програмах терапії і превенції захворювань статеві системи. Тому даний огляд присвячено аналізу властивостей ресвератролу – природного антиоксиданту, гомологічно подібного естрогену, внаслідок чого він сприяє модуляції функції яєчників і стероїдогенезу, а також може захищати ооцити від старіння. З іншого боку, ресвератрол забезпечує захищеність спермій за кріоконсервації та викликає покращення якісних параметрів сперми самців. Отже, застосування ресвератролу у ветеринарній репродуктології є перспективним напрямом досліджень.*

**Ключові слова:** антиоксиданти, відтворення, ресвератрол, самці, самиці.

**Вступ.** Поліфеноли – біологічно активні сполуки, що мають багато корисних для здоров'я людини і тварин ефектів завдяки різним властивостям, таким як антиоксидантна, протизапальна, імуномодуюча та інші [1, 2]. Одним з найбільш вивчених природних нефлавоноїдних поліфенолів з групи стилібенів є ресвератрол [3, 4]. Ресвератрол – фенольна речовина з вираженими антиоксидантними властивостями, що була вперше виділена з *Veratrum grandiflorum*, звідки і була сформована назва, та міститься в більш, ніж 70 видах рослин, але має високу концентрацію в шкірці червоного винограду, а також вині, арахісі, сої та деяких ягодах, привертає увагу вчених протягом останніх десятиліть [5–7].

Позитивні ефекти ресвератролу при багатьох захворюваннях дозволили стверджувати про його антидіабетичні та антимікробні властивості, протипухлинну, нейропротекторну, антипроліферативну та протизапальну дію [8–10]. Крім зазначених вище, було експериментально встановлено гіпотензивну та гіполіпідемічну дію, а також ефективність у профілактиці та лікуванні раку, серцево-судинних захворювань та ожиріння [11, 12]. Багато

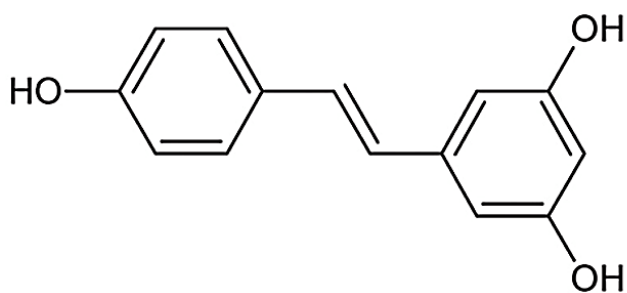
досліджень підкреслили його важливість у лікуванні старіння шляхом зниження оксидативного стресу, запальної реакції, покращення функції мітохондрій та модуляції апоптозу [12, 13]. Також все більшу увагу в останні роки привертає взаємодія між ресвератролом і кишковою мікробіотою [14].

Проте даних щодо впливу даної речовини на статеву функцію обмаль, тому **метою нашої роботи** було узагальнення даних щодо основних властивостей ресвератролу та його впливу на відтворну здатність тварин. На основі даних літератури завданнями дослідження було:

1. Визначити основні властивості ресвератролу та проблематику його фармакологічної активності.
2. Встановити вплив ресвератролу на статеву функцію тварин.

**Матеріал і методи дослідження.** У дослідженні були використані наукові статті, в яких викладені експериментальні результати й теоретичні засади застосування ресвератролу в біомедичних дослідженнях, опубліковані у 2007–2024 рр. Для написання статті використовували методи пошуку, обробки, аналізу та узагальнення даних фахової наукової літератури з міжнародних наукометричних баз даних Scopus, Pubmed та Google Scholar.

**Результати дослідження.** Ресвератрол (3,4',5'-тригідроксистильбен) був вперше виділений в 1939 році з коренів *Veratrum grandiflorum O. Loes* (названий морозник білий) [15, 16]. Ресвератрол, хімічну структуру якого показано на рис. 1, відноситься до поліфенольних фітоалексинів родини стилбенів. Ця речовина присутня у винограді та вині, а також в арахісі, сої, деяких видах ягід та чаю [16, 17].



Molecular Formula = C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>

Formula Weight = 228.24328

*Trans*-Resveratrol (3,4',5'-trihydroxystilbene)

**Рис. 1.** Хімічна структура ресвератролу (3,4',5'-тригідроксистильбену) [20].

Ресвератрол відомий своїми антиоксидантними властивостями за рахунок знешкодження активних форм кисню (АФК), серед яких гідроксильні, супероксидні та метал-індуковані радикали [18, 19]. Крім того, ресвератрол

широко відомий позитивним впливом на процеси старіння та застосуванням у комплексній терапії деяких видів раку [19–22]. Механізми дії за різних патологічних станів мають певну схожість, проте були виявлені різні зміни маркерів у крові та культурах клітин різних видів тварин. Наприклад, у мишей ресвератрол затримував вікові зміни, імітуючи певні ефекти дієтотерапії, хоча збільшення тривалості життя не спостерігали. При цьому встановили, що антивікові, а також протиракові ефекти ресвератролу були пов'язані з підвищенням рівня NAD-залежної деацетилази [19, 21, 23].

Деякі автори стверджують про низьку вираженість різних ефектів за введення ресвератролу, що пояснюється необхідністю тривалого його застосування. При цьому, не спостерігалось побічних ефектів за перорального введення ресвератролу у щурів (200 мг/кг/добу) та у собак (600 мг/кг/добу) протягом 90 днів [24]. Незважаючи на високу абсорбцію ресвератролу, дослідження на мишах, щурах і кролях продемонстрували, що ресвератрол у крові відносно швидко руйнується, тим самим знижуючи його біодоступність – у кролів, наприклад, період напіврозпаду в плазмі крові становить лише 14 хвилин [25–27]. Незважаючи на терапевтичний ефект ресвератролу, його застосування обмежене внаслідок поганої розчинності та низької біодоступності. Нещодавні дослідження були спрямовані на розробку нових формул ресвератролу, щоб подолати його низьку розчинність [28].

Існуючі фармацевтичні препарати ресвератролу мають високу швидкість метаболізму, а отже широке застосування *in vivo* обмежується низькою розчинністю і біодоступністю, що потребують корегування [29, 30]. Зазначимо, що за перорального прийому 25 мг ресвератролу в плазмі крові можна виявити лише слідові кількості (<5,0 нг/мл) його неметаболізованої форми. Також визначено, що після введення понад 70% ресвератролу всмоктується шлунково-кишковим трактом, де він пізніше метаболізується трьома різними шляхами. Надзвичайно швидка сульфатна кон'югація ресвератролу у кишечнику/печінці є фактором, що обмежує його біодоступність [29].

Ресвератрол проявляє низьку розчинність у воді (<0,05 мг/мл), що впливає на його всмоктування, залежно від рН і температури. У цьому контексті Zupančič et al. (2015) виявили, що розчинність ресвератролу за рН 1,2 становить 64 мкг/мл, тоді як при рН 6,8 і рН 7,4 вона стає 61 і 50 мкг/мл відповідно. Ті ж автори також повідомили, що після розчинення у воді ресвератрол стабільний за кімнатної температури або температури тіла тільки в кислих умовах, але зі збільшенням рН стилбен деградує в геометричній прогресії. Таким чином було виявлено, що ресвератрол найбільш стабільний у рідкій формі при низьких показниках рН і температури, а також при обмеженому впливі кисню і світла [30].

Після перорального прийому ресвератрол піддається пасивній дифузії або може утворювати комплекси з транспортерами, такими як альбумін і ліпопротеїни [31]. У кислому середовищі шлунка він виявляється стабільним, але може гідролізуватися до олігомерних фенолів та/або піддаватися ізомерному перетворенню. Крім того, глікозилювання ресвератролу бактеріями-резидентами кишечника може призвести до утворення стильбеноїдного глюкозидом, який може всмоктуватися в кишечнику [32].

Засадою застосування ресвератролу у ветеринарній репродуктології є його структурна та функціональна гомологія з естрогеном, що дозволяє йому зв'язуватися з ядерними рецепторами естрогену та регулювати їх активність [33, 34]. Ресвератрол є природним антагоністом арилового вуглеводневого рецептора і може модулювати пригнічення NF-κB, циклооксигенази і ліпополісахариду для зменшення запалення та рівня АФК [35]. Також він може модулювати функцію яєчників шляхом впливу на дозрівання ооцитів і стероїдогенез, захищати ооцити від старіння, шляхом активації гена сиртуїну-1 [36]. Активація сиртуїну-1 призводить до підвищення лютеїнізуючого гормону та активації рецепторів гонадотропін-рилізінг гормону в яєчниках, стимулює активність мітохондрій для підвищення антиоксидантного потенціалу. Також було показано, що ресвератрол може модулювати зниження експресії запальних генів подібно до інсуліноподібного фактору росту 1 [37].

За дії ресвератролу фактор росту гепатоцитів експресується в перитонеальній рідині самиць за ендометріозу, що пригнічує простагландин F<sub>2α</sub>, який індукує скорочення матки, призводить до розслаблення судин і, таким чином, покращує кровотік та зменшує ішемію [37, 38]. З іншого боку, він має антидецидуогенну дію на ендометрій, і тому слід уникати прийому добавок ресвератролу під час лютеїнової фази та вагітності [39]. У людини за синдрому полікістозних яєчників введення ресвератролу значно знижувало загальний тестостерон [40]. Ресвератрол, доданий до живильного середовища під час культивування ооцитів *in vitro*, збільшував утворення бластоцист, зменшував оксидативний стрес мишей, а також покращував дозрівання ооцитів та розвиток ембріона [41–43].

Обмеженими є дані щодо впливу ресвератролу на статеву функцію самців. Доступні дослідження *in vivo* є суперечливими щодо впливу ресвератролу на покращення показників якості сперми [44]. Зауважимо, що необхідні подальші дослідження, щоб повністю зрозуміти роль ресвератролу в терапії самців за ідіопатичної неплідності [45]. З іншого боку, дослідженнями *in vitro* було доведено здатність ресвератролу захищати спермії від пошкоджень під час кріоконсервації [46]. Інші дослідження *in vitro* повідомляли про позитивні ефекти ресвератролу у свіжих зразках та захисні ефекти у клітинних

лініях [47]. Отже, застосування ресвератролу *in vitro* перед кріоконсервацією сперміїв є ефективним елементом захисту їх від температурного шоку, а доцільність його введення *in vivo* за корекції неплідності у самців потребує поглиблених досліджень.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Перспективи застосування природного поліфенольного антиоксиданту – ресвератролу в репродуктивній ветеринарній медицині зумовлені наступними чинниками:

1. Ресвератрол як сполука за своєю хімічною будовою характеризується структурною й функціональною спорідненістю з жіночим статевим гормоном – естрогеном та завдяки здатності до зв'язування з його рецепторами може регулювати їх, сприяючи дозріванню ооцитів, покращенню стероїдогенезу позитивно впливати на статеву функцію самиць.

2. Антиоксидантні властивості ресвератролу забезпечують ефективність його застосування за кріоконсервації сперміїв, проте можливість його використання для покращення якості сперми за введення в організм самців потребує детального вивчення.

3. Фармакокінетичні властивості ресвератролу обмежують його широке застосування як лікарського засобу – низька біодоступність, погана розчинність та швидкість метаболічного перетворення потребують вдосконалення.

Перспективою подальших досліджень є експериментальна оцінка впливу перорального введення ресвератролу в якості кормової добавки в раціони тварин на стан їх відтворної здатності, антиоксидантний потенціал тощо.

**PROSPECTS FOR THE USE OF RESVERATROL – A POLYPHENOL PHYTOANTIOXIDANT IN VETERINARY REPRODUCTION (REVIEW) / Koshevoy V.I., Naumenko S.V., Zhukova I.O., Orobchenko O.L.**

**Introduction.** *One of the most studied natural non-flavonoid polyphenols from the stilbene group is resveratrol. The positive effects of resveratrol in many diseases made it possible to assert its antidiabetic and antimicrobial properties, antitumor and anti-inflammatory effects. However, there is little data on the effect of this substance on sexual function.*

**The goal of the work** *was to summarize data on the main properties of resveratrol and its effect on the reproductive capacity of animals.*

**Research materials and methods.** *The research used scientific articles in which the experimental results and theoretical principles of the use of resveratrol in biomedical research published in 2007-2024 from the Scopus, Pubmed and Google Scholar databases were presented.*

**Research results and discussion.** *Exposure to metal NPs causes bioaccumulation and toxic effects in the reproductive system, which confirms the potential risk for animals and human health and the environment. NPs can pass through hematotestinal, placental, and epithelial barriers that protect reproductive tissues and then accumulate in reproductive organs. These effects are related to composition, modification, concentration, agglomeration and route of administration. Note that*

the impact of NPs can be multidirectional, and some of them are effectively used to neutralize the toxic effects of others.

**Conclusions and prospects for further research.** Resveratrol, as a chemical compound, is characterized by structural and functional affinity with the female sex hormone estrogen, and due to its ability to bind to its receptors, it can regulate them, contributing to the maturation of oocytes, improving steroidogenesis, and positively affecting the sexual function of females. The antioxidant properties of resveratrol ensure the effectiveness of its use in cryopreservation of sperm, but the possibility of using it to improve the quality of sperm requires research. Pharmacokinetic properties of resveratrol limit its widespread use as a medicinal product – low bioavailability, poor solubility, and rate of metabolic transformation require improvement. The perspective of further research is the experimental assessment of the effect of resveratrol as a feed additive in animal diets on the state of their reproductive capacity, antioxidant potential, etc.

**Keywords:** antioxidants, reproduction, resveratrol, males, females.

#### REFERENCES

1. Zhou, D.D., Luo, M., Shang, A., Mao, Q.Q., Li, B.Y., Gan, R.Y., & Li, H.B. (2021). Antioxidant Food Components for the Prevention and Treatment of Cardiovascular Diseases: Effects, Mechanisms, and Clinical Studies. *Oxidative medicine and cellular longevity*, article number 6627355. doi: 10.1155/2021/6627355.
2. Zeng, Y., Pu, X., Du, J., Yang, X., Li, X., Mandal, M.S.N., Yang, T., & Yang, J. (2020). Molecular Mechanism of Functional Ingredients in Barley to Combat Human Chronic Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, article number 3836172. doi: 10.1155/2020/3836172.
3. Perrone, D., Fuggetta, M. P., Ardito, F., Cottarelli, A., De Filippis, A., Ravagnan, G., De Maria, S., & Lo Muzio, L. (2017). Resveratrol (3,5,4'-trihydroxystilbene) and its properties in oral diseases. *Experimental and therapeutic medicine*, 14(1), 3-9. doi: 10.3892/etm.2017.4472.
4. Zhou, D.D., Luo, M., Huang, S.Y., Saimaiti, A., Shang, A., Gan, R.Y., & Li, H. B. (2021). Effects and Mechanisms of Resveratrol on Aging and Age-Related Diseases. *Oxidative medicine and cellular longevity*, article number 9932218. doi: 10.1155/2021/9932218.
5. Shaito, A., Posadino, A. M., Younes, N., Hasan, H., Halabi, S., Alhababi, D., Al-Mohannadi, A., Abdel-Rahman, W.M., Eid, A.H., Nasrallah, G.K., & Pintus, G. (2020). Potential Adverse Effects of Resveratrol: A Literature Review. *International journal of molecular sciences*, 21(6), article number 2084. doi: 10.3390/ijms21062084.
6. Toniolo, L., Concato, M., & Giacomello, E. (2023). Resveratrol, a Multitasking Molecule That Improves Skeletal Muscle Health. *Nutrients*, 15(15), article number 3413. doi: 10.3390/nu15153413.
7. Meng, X., Zhou, J., Zhao, C.N., Gan, R.Y., & Li, H.B. (2020). Health Benefits and Molecular Mechanisms of Resveratrol: A Narrative Review. *Foods (Basel, Switzerland)*, 9(3), article number 340. doi: 10.3390/foods9030340.
8. Szkudelski, T., & Szkudelska, K. (2011). Anti-diabetic effects of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215, 34-39. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05844.x.
9. Huang, D. D., Shi, G., Jiang, Y., Yao, C., & Zhu, C. (2020). A review on the potential of Resveratrol in prevention and therapy of diabetes and diabetic complications. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 125, article number 109767. doi: 10.1016/j.biopha.2019.109767.

10. Vestergaard, M., & Ingmer, H. (2019). Antibacterial and antifungal properties of resveratrol. *International journal of antimicrobial agents*, 53(6), 716-723. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2019.02.015.
11. Wang, N., Luo, Z., Jin, M., Sheng, W., Wang, H.T., Long, X., Wu, Y., Hu, P., Xu, H., & Zhang, X. (2019). Exploration of age-related mitochondrial dysfunction and the anti-aging effects of resveratrol in zebrafish retina. *Aging*, 11(10), 3117-3137. doi: 10.18632/aging.101966.
12. Ginés, C., Cuesta, S., Kireev, R., García, C., Rancan, L., Paredes, S.D., Vara, E., & Tresguerres, J.A.F. (2017). Protective effect of resveratrol against inflammation, oxidative stress and apoptosis in pancreas of aged SAMP8 mice. *Experimental gerontology*, 90, 61-70. doi: 10.1016/j.exger.2017.01.021.
13. Poschner, S., Maier-Salamon, A., Thalhammer, T., & Jäger, W. (2019). Resveratrol and other dietary polyphenols are inhibitors of estrogen metabolism in human breast cancer cells. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*, 190, 11-18. doi: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.001.
14. He, N., Shen, G., Jin, X., Li, H., Wang, J., Xu, L., Chen, J., Cao, X., Fu, C., Shi, D., Song, X., Liu, S., Li, Y., Zhao, T., Li, J., Zhong, J., Shen, Y., Zheng, M., Chen, Y.Y., & Wang, L.L. (2022). Resveratrol suppresses microglial activation and promotes functional recovery of traumatic spinal cord via improving intestinal microbiota. *Pharmacological research*, 183, article number 106377. doi: 10.1016/j.phrs.2022.106377.
15. Breuss, J.M., Atanasov, A.G., & Uhrin, P. (2019). Resveratrol and Its Effects on the Vascular System. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(7), article number 1523. doi: 10.3390/ijms20071523.
16. Pyo, I.S., Yun, S., Yoon, Y.E., Choi, J.W., & Lee, S.J. (2020). Mechanisms of Aging and the Preventive Effects of Resveratrol on Age-Related Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 25(20), article number 4649. doi: 10.3390/molecules25204649.
17. Shetty, R., Joshi, P. D., Mahendran, K., Jayadev, C., & Das, D. (2023). Resveratrol for dry eye disease – Hope or Hype? *Indian journal of ophthalmology*, 71(4), 1270-1275. doi: 10.4103/IJO.IJO\_3204\_22.
18. Truong, V.L., Jun, M., & Jeong, W.S. (2018). Role of resveratrol in regulation of cellular defense systems against oxidative stress. *BioFactors (Oxford, England)*, 44(1), 36-49. doi: 10.1002/biof.1399.
19. Li, Y.R., Li, S., & Lin, C.C. (2018). Effect of resveratrol and pterostilbene on aging and longevity. *BioFactors (Oxford, England)*, 44(1), 69-82. doi: 10.1002/biof.1400.
20. Li, L., Qiu, R.L., Lin, Y., Cai, Y., Bian, Y., Fan, Y., & Gao, X.J. (2018). Resveratrol suppresses human cervical carcinoma cell proliferation and elevates apoptosis via the mitochondrial and p53 signaling pathways. *Oncology letters*, 15(6), 9845-9851. doi: 10.3892/ol.2018.8571.
21. Varoni, E.M., Lo Faro, A.F., Sharifi-Rad, J., & Iriti, M. (2016). Anticancer Molecular Mechanisms of Resveratrol. *Frontiers in nutrition*, 3, article number 8. doi: 10.3389/fnut.2016.00008.
22. Ko, J.H., Sethi, G., Um, J.Y., Shanmugam, M.K., Arfuso, F., Kumar, A.P., Bishayee, A., & Ahn, K.S. (2017). The Role of Resveratrol in Cancer Therapy. *International journal of molecular sciences*, 18(12), article number 2589. doi: 10.3390/ijms18122589.
23. Hubbard, B.P., & Sinclair, D.A. (2014). Small molecule SIRT1 activators for the treatment of aging and age-related diseases. *Trends in pharmacological sciences*, 35(3), 146-154. doi: 10.1016/j.tips.2013.12.004.

24. Johnson, W.D., Morrissey, R.L., Osborne, A.L., Kapetanovic, I., Crowell, J.A., Muzzio, M., & McCormick, D.L. (2011). Subchronic oral toxicity and cardiovascular safety pharmacology studies of resveratrol, a naturally occurring polyphenol with cancer preventive activity. *Food and chemical toxicology*, 49(12), 3319-3327. doi: 10.1016/j.fct.2011.08.023.
25. Smoliga, J. M., & Blanchard, O. (2014). Enhancing the delivery of resveratrol in humans: if low bioavailability is the problem, what is the solution? *Molecules (Basel, Switzerland)*, 19(11), 17154-17172. doi: 10.3390/molecules191117154.
26. Park, E.J., & Pezzuto, J.M. (2015). The pharmacology of resveratrol in animals and humans. *Biochimica et biophysica acta*, 1852(6), 1071-1113. doi: 10.1016/j.bbadis.2015.01.014.
27. Gambini, J., Inglés, M., Olaso, G., Lopez-Grueso, R., Bonet-Costa, V., Gimeno-Mallench, L., Mas-Bargues, C., Abdelaziz, K.M., Gomez-Cabrera, M.C., Vina, J., & Borras, C. (2015). Properties of Resveratrol: In Vitro and In Vivo Studies about Metabolism, Bioavailability, and Biological Effects in Animal Models and Humans. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2015, article number 837042. doi: 10.1155/2015/837042.
28. Hou, C.Y., Tain, Y.L., Yu, H.R., & Huang, L.T. (2019). The Effects of Resveratrol in the Treatment of Metabolic Syndrome. *International journal of molecular sciences*, 20(3), article number 535. doi: 10.3390/ijms20030535.
29. Zhang, L.X., Li, C.X., Kakar, M.U., Khan, M.S., Wu, P.F., Amir, R.M., Dai, D.F., Naveed, M., Li, Q.Y., Saeed, M., Shen, J.Q., Rajput, S.A., & Li, J.H. (2021). Resveratrol (RV): A pharmacological review and call for further research. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie*, 143, article number 112164. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112164.
30. Zupančič, Š., Lavrič, Z., & Kristl, J. (2015). Stability and solubility of trans-resveratrol are strongly influenced by pH and temperature. *European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics*, 93, 196-204. doi: 10.1016/j.ejpb.2015.04.002.
31. Chen, X., He, H., Wang, G., Yang, B., Ren, W., Ma, L., & Yu, Q. (2007). Stereospecific determination of cis- and trans-resveratrol in rat plasma by HPLC: application to pharmacokinetic studies. *Biomedical chromatography*, 21(3), 257-265. doi: 10.1002/bmc.747.
32. Wang, P., & Sang, S. (2018). Metabolism and pharmacokinetics of resveratrol and pterostilbene. *BioFactors (Oxford, England)*, 44(1), 16-25. doi: 10.1002/biof.1410.
33. Vašková, J., Klepcová, Z., Špaková, I., Urdzík, P., Štofilová, J., Bertková, I., Kl'oc, M., & Rabajdová, M. (2023). The Importance of Natural Antioxidants in Female Reproduction. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*, 12(4), article number 907. doi: 10.3390/antiox12040907.
34. Horgan, X. J., Tatum, H., Brannan, E., Paull, D. H., & Rhodes, L. V. (2019). Resveratrol analogues surprisingly effective against triple-negative breast cancer, independent of ER $\alpha$ . *Oncology reports*, 41(6), 3517-3526. doi: 10.3892/or.2019.7122.
35. Dull, A.M., Moga, M.A., Dimienescu, O.G., Sechel, G., Burtea, V., & Anastasiu, C.V. (2019). Therapeutic Approaches of Resveratrol on Endometriosis via Anti-Inflammatory and Anti-Angiogenic Pathways. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 24(4), article number 667. doi: 10.3390/molecules24040667.
36. Nishigaki, A., Tsubokura, H., Tsuzuki-Nakao, T., & Okada, H. (2021). Hypoxia: Role of SIRT1 and the protective effect of resveratrol in ovarian function. *Reproductive medicine and biology*, 21(1), article number e12428. doi: 10.1002/rmb2.12428.



37. Novakovic, R., Rajkovic, J., Gostimirovic, M., Gojkovic-Bukarica, L., & Radunovic, N. (2022). Resveratrol and Reproductive Health. *Life (Basel, Switzerland)*, 12(2), article number 294. doi: 10.3390/life12020294.
38. Markowska, A., Antoszczak, M., Markowska, J., & Huczyński, A. (2023). The Role of Selected Dietary Factors in the Development and Course of Endometriosis. *Nutrients*, 15(12), article number 2773. doi: 10.3390/nu15122773.
39. Ochiai, A., & Kuroda, K. (2019). Preconception resveratrol intake against infertility: Friend or foe? *Reproductive medicine and biology*, 19(2), 107-113. doi: 10.1002/rmb2.12303.
40. Banaszewska, B., Wrotyńska-Barczyńska, J., Spaczynski, R.Z., Pawelczyk, L., & Duleba, A.J. (2016). Effects of Resveratrol on Polycystic Ovary Syndrome: A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Trial. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 101(11), 4322-4328. doi: 10.1210/jc.2016-1858.
41. Herrero, Y., Velázquez, C., Pascuali, N., May, M., Abramovich, D., Scotti, L., & Parborell, F. (2023). Resveratrol alleviates doxorubicin-induced damage in mice ovary. *Chemico-biological interactions*, 376, article number 110431. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110431.
42. Wang, Y., Zhang, M., Chen, Z.J., & Du, Y. (2018). Resveratrol promotes the embryonic development of vitrified mouse oocytes after in vitro fertilization. *In vitro cellular & developmental biology. Animal*, 54(6), 430-438. doi: 10.1007/s11626-018-0262-6.
43. Liang, Y., Xu, M.L., Gao, X., Wang, Y., Zhang, L.N., Li, Y.C., & Guo, Q. (2023). Resveratrol improves ovarian state by inhibiting apoptosis of granulosa cells. *Gynecological endocrinology*, 39(1), article number 2181652. doi: 10.1080/09513590.2023.2181652.
44. Cannarella, R., Mehta, P., Garofalo, V., Kaiyal, R.S., Kuroda, S., Calogero, A.E., & Rajender, S. (2024). Resveratrol and male infertility: a systematic review of the literature. *Minerva endocrinology*, 10.23736/S2724-6507.23.04099-X.
45. Illiano, E., Trama, F., Zucchi, A., Iannitti, R. G., Fioretti, B., & Costantini, E. (2020). Resveratrol-Based Multivitamin Supplement Increases Sperm Concentration and Motility in Idiopathic Male Infertility: A Pilot Clinical Study. *Journal of clinical medicine*, 9(12), article number 4017. doi: 10.3390/jcm9124017.
46. Mendes, T.B., Simas, J.N., Fischer, L.W., Paccola, C.C., de Oliva, S.U., Vendramini, V., & Miraglia, S.M. (2022). Resveratrol benefits on sperm DNA, chromatin structure and reproductive outcomes of varicoceles rats. *Andrologia*, 54(6), article number e14417. doi: 10.1111/and.14417.
47. Francisco, C.M., Fischer, L.W., Vendramini, V., de Oliva, S.U., Paccola, C.C., & Miraglia, S.M. (2022). Resveratrol reverses male reproductive damage in rats exposed to nicotine during the intrauterine phase and breastfeeding. *Andrology*, 10(5), 951-972. <https://doi.org/10.1111/andr.13183>.